



Názov:

Komplexný manažment diabetikov 2. typu

Autori:

MUDr. Jozef Lacka, PhD., MBA

doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.

MUDr. Vladimír Uličiansky

doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

MUDr. Adriana Ilavská, PhD., MBA, MPH

doc. MUDr. Viera Doničová, PhD.

Špecializačný odbor:

Diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Komplexný manažment diabetikov 2. typu

Číslo ŠP	Dátum predloženia Komisii MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
315	24. október 2023	<i>schválené</i>	15. november 2023

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Jozef Lacka, PhD., MBA; doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.; MUDr. Vladimír Uličiansky; doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.; MUDr. Adriana Ilavská, PhD., MBA, MPH; doc. MUDr. Viera Doničová, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Ingrid Dúbravová; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; MUDr. Darina Haščiková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim. prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, MBA, MPH; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ludmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Martina Šimonovičová

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

Účel a cieľ ŠDTP

Štandardný diagnostický a terapeutický postup **Komplexný manažment diabetikov 2. typu** spracováva problematiku aplikovanú v zariadeniach ambulantnej zdravotnej starostlivosti (ambulancie diabetológie a porúch látkovej premeny a výživy, ambulancie pediatrickej endokrinológie a diabetológie a porúch látkovej premeny a výživy), v zariadeniach ústavnej zdravotnej starostlivosti (nemocnice, liečebné ústavy, prírodné liečebné kúpele, kúpeľné liečebne), ktoré poskytujú liečebno-preventívnu starostlivosť pacientom s diagnózou diabetes mellitus a ohrozených vznikom diabetes mellitus. Cieľom odporúčaní je dosiahnutie pozitívnej implementácie moderných prístupov v manažmente tak závažného ochorenia ako je diabetes mellitus.

Diagnózy súvisiace so ŠDTP

E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E65, E66, E78

Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu, kompetencie, prevencia, diagnostika, liečba


Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AACE	Americká asociácia klinických endokrinológov
ACEi	inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu
ADA	Americká diabetologická asociácia /American Diabetes Association
ARB	blokátory AT ₁ -receptora pre angiotenzín II, (sartany)
AS KVO	aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie
BMI	index telesnej hmotnosti / body mass index
CGMS	systém pre kontinuálne monitorovanie glykémie /continuous glucose monitoring system
CKD	chronická choroba obličiek/Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	štandard výpočtu odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR)
CMP	cievna mozgová príhoda
CSII	kontinuálna podkožná infúzia inzulínu / Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
CVOT	štúdiá zameraná na kardiovaskulárnu bezpečnosť / CardioVascular Outcomes Trial
DCCT	klinická štúdiá Diabetes Control and Complications Trial
DK	dolné končatiny
DKA	diabetická ketoacidóza
DM	diabetes mellitus
DM1T	diabetes mellitus 1. typu
DM2T	diabetes mellitus 2. typu
DPP4i	Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4
EASD	Európska asociácia pre štúdium diabetu / European Association for the Study of Diabetes)
EBM	medicína založená na dôkazoch / Evidence Based Medicine
eGFR	odhadovaná glomerulárna filtrácia / estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	elektrokardiogram
EMA	Európska lieková agentúra / European Medicines Agency

ESC	Európska kardiologická spoločnosť / European Society of Cardiology
ESH	Európska spoločnosť pre hypertenziu / European Society of Hypertension
euDKA	euglykemická diabetická ketoacidóza
FDA	Americký úrad pre kontrolu potravín a liekov / Food and Drug Agency
FIAsp	rýchlejšie účinkujúci inzulín aspart / FiAsp (Faster Insulin Aspart)
FPG	glykémia nalačno / Fasting Plasma Glucose
GADA	protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej / Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies
GDM	gestačný diabetes mellitus
GDM	gestačný diabetes / diabetes v tehotenstve
GF	glomerulárna filtrácia
GLP1	glukagónu podobný peptid 1 / Glucagon-Like Peptide 1
GLP-RA	agonisty receptora peptide 1 podobného glukagónu / Glucagon-Like Peptide 1 receptor agonists
HbA1c	glykovaný hemoglobín dospelých / Hemoglobin of Adults
HF	srdcové zlyhávanie / Heart Failure
HFpEF	srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou / Heart Failure with preserved Ejection Fraction – HFpEF
HFrfEF	srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou / Heart Failure with reduced Ejection Fraction
hSZ	hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie
ICHS	ischemická choroba srdca
IDF	Medzinárodná federácia diabetu / International Diabetes Federation
IFCC	Medzinárodná federácia klinickej chémie a laboratórnej medicíny / International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFG	hraničná glykémia nalačno /impaired fasting glucose
IGT	porucha glukózovej tolerancie / impaired glucose tolerance
IIT	intenzifikovaná inzulínová terapia
IM	infarkt myokardu
IO	indikačné obmedzenie
KCH	koronárna choroba
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KV	kardiovaskulárny
KV	kardiovaskulárny
KVO	kardiovaskulárne ochorenie
LADA	neskorý autoimunitný diabetes mellitus dospelých / Latent Autoimmune Diabetes of Adults
MACE	veľké kardiovaskulárne príhody (Major Adverse Cardiac Events) 3P-MACE - 3 bodové veľké KV príhody (úmrtie z KV príčin, nefatálny IM alebo CMP / 3 point Major Adverse Cardiovascular Events
MDI	liečba viacerými dennými podaniami inzulínu / Multiple Daily Injections

MDRD4	výpočtu odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR) podľa Modification of Diet in Renal Disease Study Group
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
MS	metabolický syndróm
NAFLD	nealkoholová tuková choroba pečene / Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NGR	normálna glukózová regulácia
NT- proBNP	N-terminálny koniec prohormónu natriuretického peptidu B
NÚ	nežiaduce účinky
NYHA	New York Heart Association
OAD	orálne antidiabetiká
OGTT	orálny glukózotolerančný test / Oral Glucose Tolerance Test
PAD	perorálne antidiabetiká
PGT	porucha glukózovej tolerancie
PPG	postprandiálna glykémia / Postprandial Plasma Glucose
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia / Randomized Controlled Trial
SDM	špecifické (iné) typy diabetes mellitus
SDS	Slovenská diabetologická spoločnosť
SGLT2	sodíkovo-glukózový kotransportér 2
SJ	sacharidová jednotka
SMBG	selmonitoring glykémie / Self Monitoring of Blood Glucose
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku / Summary of Product Characteristics
SU	sulfonylurea
SZ	srdcové zlyhávanie
TH	telesná hmotnosť
TK	krvný tlak
USG	ultrasonografia
VLD	všeobecný lekár pre dospelých
VLDD	všeobecný lekár pre deti a dorast
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia /World Health Organisation

Tabuľka č. 1 Hodnotenie dôkazov

 Hodnotenie dôkazov podľa ADA Evidence grading system for “Standards of Medical Care in Diabetes“ cit.8	
Úroveň dôkazov	Charakteristika
A	Jasné dôkazy z dobre vykonávaných , generalizovateľných randomizovaných štúdií s adekvátnou silou dôkazov: <ul style="list-style-type: none"> • dôkazy z dobre vykonávaných multicentrických štúdií • dôkazy z metaanalýz, ktoré zahŕňali mieru kvality v analýze
B	Podporné dôkazy z dobre vedených <ul style="list-style-type: none"> • prospektívnych kohortových štúdií • registrov • metaanalýz • štúdií prípadov a kontrol
C	Podporné dôkazy <ul style="list-style-type: none"> • z randomizovaných štúdií s miernymi metodickými chybami • z observačných štúdií s vysokým potenciálom pre „bias“(napr. porovnanie s historickými kontrolami) • dôkazy z prípadových sérií alebo kazuistik
E	Konsenzus expertov alebo klinická skúsenosť

1. Kompetencie

1.1 Ambulantná zdravotná starostlivosť je poskytovaná vo všeobecnej ambulancii pre dospelých **všeobecným lekárom (VLD)**, vo všeobecnej ambulancii pre deti a dorast pediatrom (VLDD), všeobecným lekárom a prípadne inými špecialistami, ktorí:

- vykonávajú **prevenciu diabetes mellitus 2. typu (DM2)**
 - pre všeobecnú populáciu v rámci preventívnych prehliadok a vyšetrení,
 - pre osoby s rizikovými faktormi pre vznik diabetes mellitus 2. typu (DM2), a to vyhľadávaním osôb s pozitívnou rodinnou anamnézou diabetes mellitus 2. typu (DM2) u prvostupňových príbuzných, artériovou hypertenziou, dyslipidémiou, nadváhou a obezitou, predovšetkým androidného typu, ischemickou chorobou srdca, metabolickým syndrómom a u žien s anamnézou gestačného diabetu v kratších intervaloch v rámci preventívnych prehliadok a syndrómom polycystických ovárií,
 - identifikuje ľudí so zvýšeným rizikom vzniku diabetes mellitus 2. typu (DM2),
 - posudzuje mieru rizika vzniku diabetes mellitus 2. typu (DM2),
 - pozitívne ovplyvňuje životný štýl pacienta, jeho stravovacie návyky, fajčenie, konzumáciu alkoholu, fyzickú aktivitu,
 - sleduje a ovplyvňuje rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb, diabetickej polyneuropatie,
- poskytujú komplexnú starostlivosť pacientom s prediabetom (IGT, IFG), ktorá je zameraná na edukáciu režimových opatrení, sledovanie kardiovaskulárneho rizika, liečbu metabolického syndrómu (obezita a dyslipidémia, okrem familiárnej hypercholesterolémie) u dospelých pacientov s prediabetom môže vykonávať odporúčané vyšetrenia podľa ŠDTP: Komplexný manažment dospelého pacienta s prediabetes v ambulantnej zdravotnej starostlivosti, Špecializačný odbor: Všeobecné lekárstvo.

Ak sa zistia hraničné hodnoty glykémie, t. j. prediabetes (IGT, IFG), pacient ostáva v starostlivosti všeobecného lekára pre dospelých (VLD), internistu alebo geriatra. V prípade **stanovenia diagnózy diabetes mellitus 2. typu (DM2), všeobecný lekár pre dospelých (VLD) a iný špecialista odosielajú pacienta na komplexnú diagnostiku, dispenzarizáciu a liečbu k diabetológovi, prípadne pediatrickému endokrinológovi.**

1.2 Ambulantná špecializovaná zdravotná starostlivosť je pre dospelých pacientov s diabetes mellitus (DM) poskytovaná **diabetológom (v odbore diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy)**. Pacienti vo veku do 18 rokov \pm 365 dní patria do starostlivosti detského diabetológa a endokrinológa.

Diabetológ a pediatrický endokrinológ poskytujú komplexnú špecializovanú zdravotnú starostlivosť pacientom vrátane komplexného manažmentu hypertenzie, DLP s diabetes mellitus (DM) všetkých typov, evidujú každého pacienta s novozisteným diabetes mellitus (DM) každého typu, upresňujú diagnostiku diabetes mellitus (DM) každého typu, vykonávajú skríning diabetickej polyneuropatie, diabetickej nefropatie a odosielajú pacientov na skríning diabetickej retinopatie k oftalmológovi. Skríningové vyšetrenie diabetickej retinopatie sa bude riadiť ŠDTP pre skríning diabetickej retinopatie, ktorý bude vypracovaný Slovenskou oftalmologickou spoločnosťou a Slovenskou diabetologickou spoločnosťou.

Pátrajú po rizikových faktoroch ischemickej choroby dolných končatín, pátra po pridružených predovšetkým kardiovaskulárnych (KV), renálnych, hepatálnych a endokrinných ochoreniach, poruchách výživy.

Poskytujú úvodnú a opakovanú reedukáciu (kapitola Liečba), rozhodujú o liečbe a určujú liečebné ciele, vykonávajú nastavovanie na inzulínové pumpy, uskutočňujú celý manažment inzulínovej pumpy u pacienta, špeciálne vykonávajú kontinuálny monitoring glykémii (CGM), aplikáciu senzorov, vyhodnocovanie údajov, aplikácia získaných údajov v manažmente liečby V spolupráci s ďalšími špecialistami diagnostikujú a liečia komplikácie diabetes mellitus (DM) každého typu. Pri prvotnom vyšetrení, dispenzárnom vyšetrení a pri každom kontrolnom vyšetrení v ambulancii sledujú parametre uvedené v nižšie uvedenom texte. O rozsahu a frekvencii vyšetrení rozhodujú na základe klinického stavu pacienta.

Minimálna frekvencia vyšetrení v špecializovanej ambulancii v rámci dispenzarizácie pacientov s diabetes mellitus (DM) každého typu podľa osobitného predpisu je uvedená v tabuľke č. 12.

1.3 Špecializovanú ambulantnú zdravotnú starostlivosť zabezpečuje v spolupráci s inými špecialistami, s ktorými sa starostlivosť o pacientov s DM prelína. Špecializovaná starostlivosť je poskytovaná oftalmológom, nefrológom, neurológom, chirurgom, angiológom, kardiológom, prípadne iným lekárom špecialistom, poskytujúcim zdravotnú starostlivosť pri liečbe chronických komplikácií diabetes mellitus (DM) každého typu mikroangiopatických (retinopatia, nefropatia) a makroangiopatických (ischemická choroba srdca, infarkt myokardu, náhla cievná mozgová príhoda, ischemická choroba dolných končatín) a polyneuropatia. Liečbu chronických komplikácií, ktorá vyžaduje multidisciplinárny diagnostický a liečebný prístup, koordinuje diabetológ v spolupráci s príslušnými lekármi špecialistami a všeobecným lekárom.

1.4. Ústavná zdravotná starostlivosť sa pacientom s diabetes mellitus (DM) každého typu poskytuje:

- v rámci interných kliník alebo oddelení pre dospelých pacientov, kde pacient môže byť nastavený na liečbu orálnymi antidiabetikami podľa potreby a klinického stavu pacienta, nastavený na inzulínoterapiu diabetológom alebo konziliárnym lekárom. Po prepustení z ústavnej starostlivosti je pacient dispenzarizovaný v diabetologickej ambulancii,
- v rámci detských kliník a oddelení pre pacientov v detskom veku,
- na príslušných klinikách a oddeleniach podľa druhu komplikácie pre pacientov s chronickými

- komplikáciami diabetes mellitus (DM),
- ako neodkladná zdravotná starostlivosť pri liečbe život ohrozujúcich akútnych komplikácií.

Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o. v Ľubochni sa v odbore diabetológie ústav zameriava na komplexnú diagnostiku a liečbu diabetes mellitus a všetkých jeho komplikácií vrátane rizikového poradenstva pre diabetických rodičov, problematiky autoimunitného diabetes mellitus a kardiovaskulárnej prevencie. Diabetologické oddelenie je celoslovenským centrom pre problematiku diabetickej polyneuropatie a diabetickej nohy ako aj centrom pre liečbu inzulínovou pumpou.


2 Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je chronicky progredujúce ochorenie so stúpajúcou prevalenciou a incidenciou z celosvetového hľadiska. Medzi hlavné klinické problémy pri manažmente DM2T patrí klesajúca funkcia B buniek pankreasu, inzulínová rezistencia, postupné zhoršovanie sa glykemickej kompenzácie, abdominálna obezita, dyslipoproteinémia, zvýšený výskyt mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií, riziko hypoglykémie a komplexnosť terapeutických režimov. Hlavnou príčinou morbidita a mortality pacientov s DM2T typu sú kardiovaskulárne príhody a ochorenia. DM2T má však rozmer nielen zdravotnícky, ale aj spoločenský, ekonomický, sociálny, rodinný a ľudský. Riešenie tejto neinfekčnej epidémie 3. tisícročia si vyžaduje komplexný multifaktoriálny prístup.

3 Rizikové faktory diabetes mellitus

Rizikové faktory pre diabetes mellitus sú v **tabuľke č. 2.**

Tabuľka č. 2

 Rizikové faktory diabetes mellitus cit.8	
Rizikové faktory:	
•	Nadhmotnosť a obezita (BMI \geq 25 kg/m ²)
•	Fyzická inaktivita
•	DM u príbuzného prvého stupňa
•	Artériová hypertenzia (\geq 140/90 mmHg alebo liečba hypertenzie)
•	LDLcholesterol $>$ 2,6mmol/l, HDLcholesterolu u mužov $<$ 1,0 mmol/l, u žien $<$ 1,3 mmol/l, triacylglyceroly 1,7 mmol/l
•	Porucha glukózovej tolerancie alebo hraničná glykémia nalačno pri predchádzajúcich vyšetreniach
•	Ženy s anamnézou gestačného DM alebo pôrod dieťaťa s hmotnosťou $>$ 4 000g
•	Stavy spojené s inzulínovou rezistenciou: syndróm polycystických ovárií, acantosis nigricans, obezita ťažkého stupňa
•	Kardiovaskulárne choroby (ischemická choroba srdca, prekonaný IM, prekonaná cievna mozgová príhoda, ischemická choroba dolných končatín)
•	Príznaky typické pre DM - smäd, suchosť úst, polydipsia, polyúria, chudnutie, únava

Prevenia DM

Aj keď na vývoj DM2T má vplyv celý rad faktorov, je zrejmé, že veľký vplyv má spojenie s moderným životným štýlom spojený s urbanizáciou. Patria sem konzumácia nezdravých potravín a neaktívny životný štýl so sedavým správaním. Štúdie z rôznych častí sveta preukázali, že zmena životného štýlu s fyzickou aktivitou a/alebo zdravou stravou môže oddialiť alebo zabrániť vzniku DM2T.

Prevenencia DM je uvedená v schválenom Štandardnom diagnostickom a terapeutickom postupe (ŠDTP):
Komplexný manažment dospelého pacienta s prediabetes v ambulantnej zdravotnej starostlivosti,
Špecializačný odbor: **Všeobecné lekárstvo**
Edukácia diabetikov je definovaná obsahom a rozsahom podľa všeobecných medzinárodných odporúčaní na manažment diabetes mellitus..

4 Prediabetes

Prediabetes sa riadi podľa ŠDTP:

Komplexný manažment dospelého pacienta s prediabetes v ambulantnej zdravotnej starostlivosti,
Špecializačný odbor: **Všeobecné lekárstvo**

5 Epidemiológia

Podľa údajov Medzinárodnej federácie diabetu (IDF) bol v roku 2021 počet diabetikov v európskom regióne IDF 61 miliónov. Odhaduje sa, že v roku 2030 tento počet stúpne na 67 miliónov. Do roku 2045 je predpoklad nárastu počtu diabetikov na 69 miliónov (10th atlas IDF).

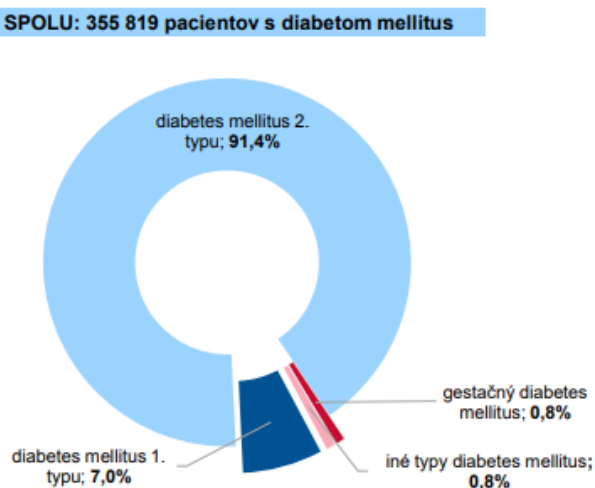
Slovenská republika patrí medzi krajiny s vysokou prevalenciou diabetes mellitus (DM). Podľa údajov publikovaných Národným centrom zdravotníckych informácií (NCZI) v Bratislave (2022) počet **dispenzarizovaných diabetikov DM (spolu)** vzrástol v rokoch 2009 – 2021 z 337 187 na **355 219**, z toho vzostup počtu *DM 2. typu* predstavoval hodnotu z 303 365 na 325 084. Pri prepočte na 100 000 obyvateľov diagnózu DM 2. typu v roku 2009 malo 5 590,2 a v roku 2020 až 5 981,1 obyvateľov.

Dlhodobý trend počtu chorých je stúpajúci.

Okrem toho je potrebné počítať aj s veľkým percentom nediagnostikovaného DM v populácii. Podľa údajov zo skriningov je až 16 % pacientov nediagnostikovaných (pilotný projekt SDS 2022).

Podiel jednotlivých typov DM z celkového počtu dispenzarizovaných pacientov v roku 2021 je znázornený na **grafe č. 1**.

Graf č. 1: Dispenzarizované osoby podľa typu diabetes mellitus v roku 2021



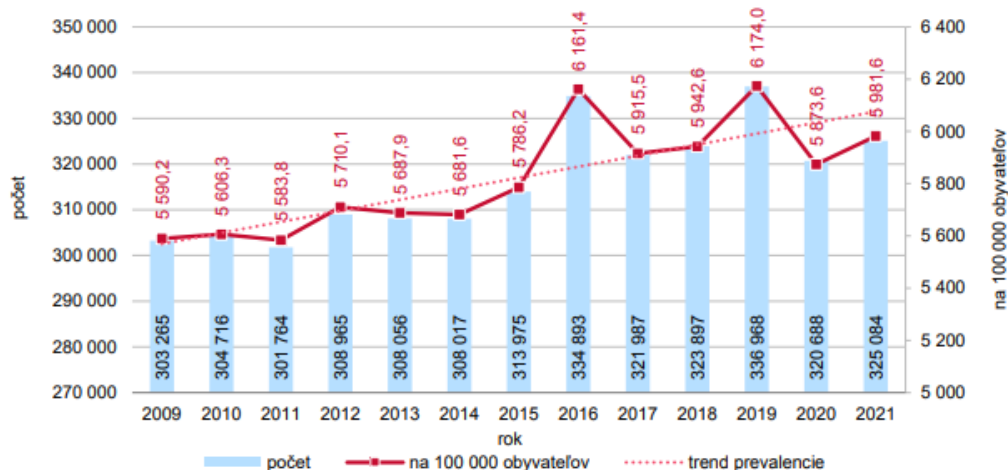
Zdroj: Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava (cit.16)

Na *DM 2. typu* sa v roku 2021 *liečilo 325 084 osôb*, pričom predstavovali 5 981,6 prípadov na 100 000 obyvateľov, mierne prevažovali ženy (187 282 pacientiek) nad mužmi (168 537 pacientov). V tomto roku bolo na *DM 2. typu prvýkrát diagnostikovaných 24 312 osôb* (447, 3 prípadov na 100 000 obyvateľov), v tom z celkového počtu dispenzarizovaných osôb s diabetom mellitus 2. typu mierne prevažovali ženy (6 150,4 prípadov/100 000 žien) nad mužmi (5 805,2 prípadov/100 000 mužov)

(graf č. 2). Oproti roku 2009 (21 770 pacientov) bol zaznamenaný nárast nových prípadov ochorenia o 11,7 %.


Na grafe je znázornený trend prevalencie DM 2. typu. Najvyšší výskyt prípadov na 100 000 obyvateľov bol v skupine od 75 do 79 rokov, a to 19 588,7 prípadov na 100 000 obyvateľov danej vekovej skupiny.

Graf č. 2: Diabetes mellitus 2. typu – vývoj počtu dispenzarizovaných osôb, 2009 – 2021



Zdroj: Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava (cit.17)

Tabuľka č. 3

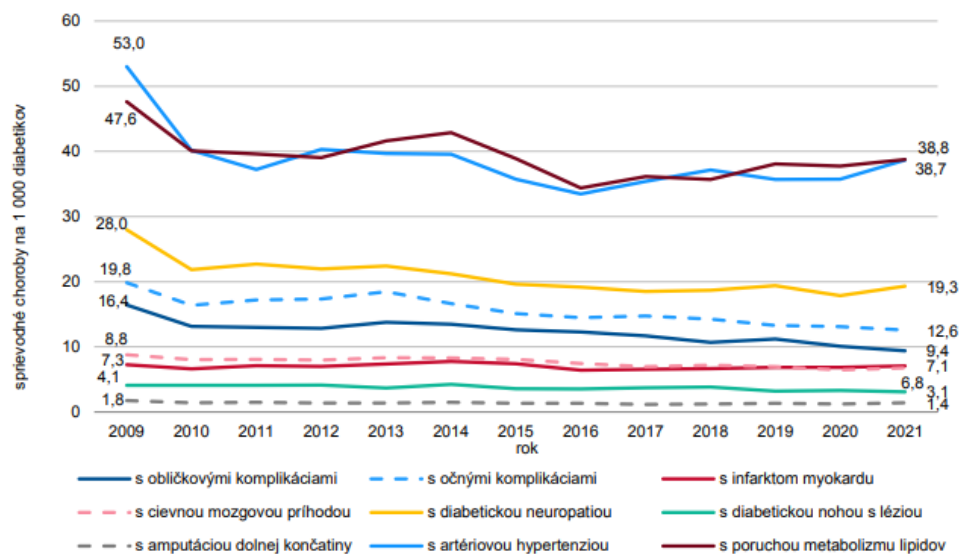
 Počet komplikácií diabetes mellitus a sprievodných chorôb v roku 2021	
Počet diabetikov podľa sprievodných chorôb	Slovenská republika
s obličkovými komplikáciami	46 063
- z toho dialyzovaní	1 394
- z toho transplantovaní	297
s očnými komplikáciami	68 054
- z toho slepí	745
s infarktomyokardu	28 525
s cievnu mozgovou príhodou	29 683
s diabetickou neuropatiou	97 961
s diabetickou nohou s léziou	8 385
s amputáciou dolnej končatiny	4 221
s artériovou hypertenziou	213 662
s poruchou metabolizmu lipidov	193 416

Poznámka: Jedna osoba môže mať viac sprievodných komplikácií alebo chorôb.

Zdroj: Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava (cit.17)

Z dlhodobého sledovania diabetikov, ktorým bolo diagnostikované sprievodné ochorenie v danom roku počet novodiagnostikovaných sprievodných ochorení vykazuje klesajúci trend (graf č. 3). Vychádzajúc z prepočítaného počtu ochorení na 1 000 diabetikov, v porovnaní s rokom 2009 v roku 2021 počet diabetikov s obličkovými komplikáciami klesol o 42,8 %. Prevalencia diabetickéj neuropatie sa znížila o 31 %. Podiel diabetikov s očnými komplikáciami následkom diabetes mellitus sa znížil o 36,7 % a taktiež bol evidovaný pokles prípadov diabetikov s artériovou hypertenziou o 27,1 %.

Graf č. 3 Vývoj počtu komplikácií diabetes mellitus a sprievodných chorôb s diagnózou zistenou v sledovanom roku, 2009 – 2021



Zdroj: Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava (cit.17)

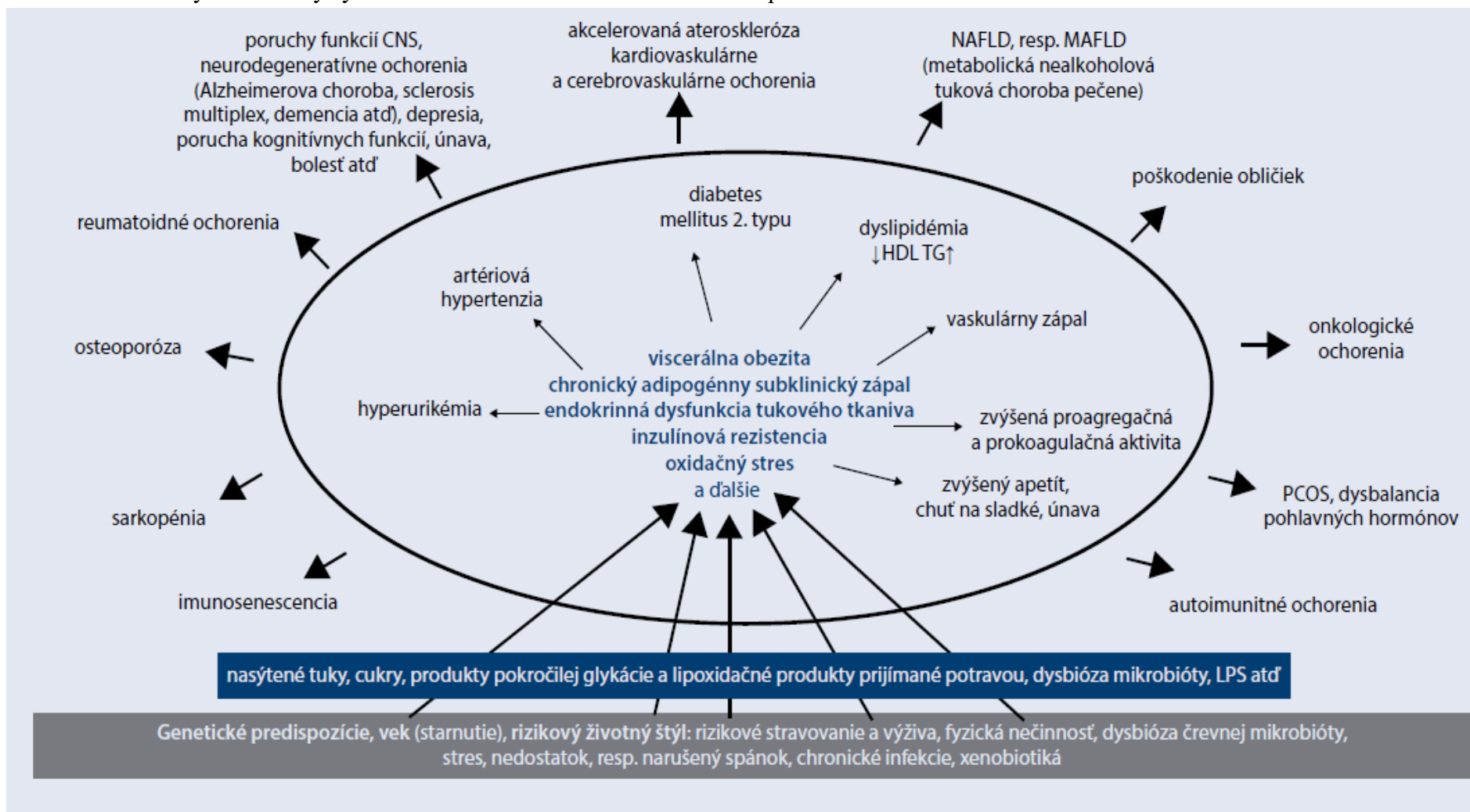
6 Patofyziológia

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je veľmi časté a závažné ochorenie, ktoré vedie k poškodeniu prakticky všetkých tkanív a orgánových systémov ľudského organizmu. Diagnóza DM2T býva mnohokrát oneskorená, preto niektoré dôsledky môžu byť prítomné už v čase diagnózy, čo zhoršuje možnosť ich prevencie a liečbu. Ide o veľmi komplexné ochorenie, pri ktorom sa okrem porúch metabolizmu glukózy prejavujú aj ďalšie poruchy intermediárneho metabolizmu.

Diabetes mellitus predstavuje heterogénnu skupinu ochorení, do ktorej patria rôzne klinické stavy v rozsahu od prevažne inzulínovej rezistencie s relatívnym deficitom inzulínu až po defekt sekrécie inzulínu s inzulínovou rezistenciou. V priebehu času za prítomnosti inzulínovej rezistencie progresívne zlyhanie β buniek postupne progreduje od normálnych hodnôt glukózovej tolerancie, cez porušenú glukózovú toleranciu do manifestného DM2T, čo stojí v pozadí zhoršujúceho sa klinického obrazu tohto ochorenia.

V rozvoji ochorenia zohráva dôležitú úlohu viscerálna obezita s endokrinnou dysfunkciou tukového tkaniva a chronickým adipogénnym a vaskulárnym subklinickým zápalom, inzulínovou rezistenciou a oxidačným stresom, ktoré sa ukazujú ako dôležité patogenetické súčasti aj pri rozvoji komplikácií a pridružených kardiovaskulárných, renálnych, onkologických a iných ochoreniach. DM2T sa združuje s dyslipidémiou, artériovou hypertenziou, dysfunkciou endotelu, zmenami cievnej reaktivity, zvýšenou proagregačnou a prokoagulačnou aktivitou, hyperurikémiou a mnohými ďalšími patofyziologickými poruchami zúčastňujúcimi sa na urýchlení procesu aterogenézy, poškodení obličiek, rozvoji nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD), poruchách kognitívnych funkcií, rozvoji neurodegeneratívnych ochorení a iných ochoreniach často sprevádzajúcich DM2T. Glukotoxicity, lipotoxicity a iné dôsledky rozvinutého DM2T následne navodzujú ďalšie poruchy, ako sú znížený inkretínový efekt, poruchy sekrécie inzulínu a viaceré poruchy na úrovni buniek rôznych orgánov a ich poškodenie. Na komplexnom „podhubí“ iníciačných porúch sa okrem genetickej predispozície, starnutia a rizikového životného štýlu podieľa aj dysbióza črevnej mikrobióty, chronické infekcie, nedostatok spánku či xenobiotiká ako je uvedené v schéme č. 1 (5).

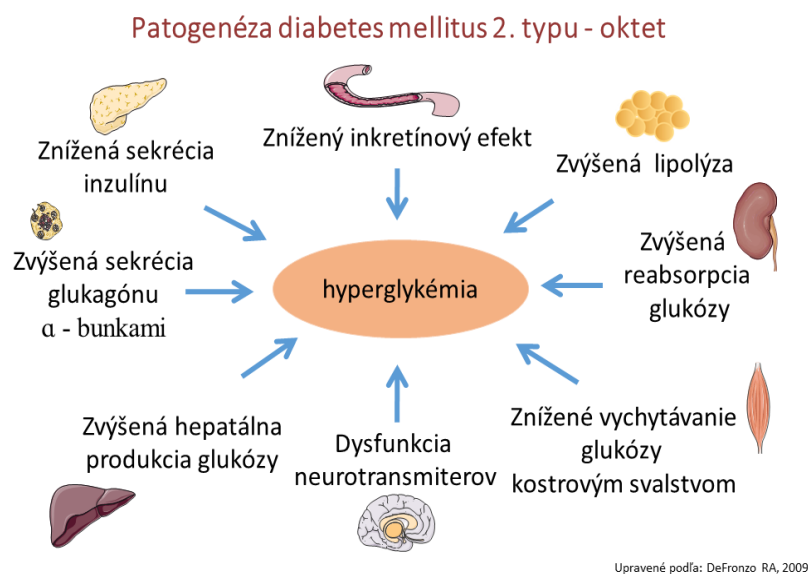
Schéma č. 1 Príčiny a dôsledky systémového chronického subklinického zápalu



LPS – lipopolysacharidy NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene/Non-Alcoholic Fatty Liver Disease PCOS – syndróm polycystických ovárií/ Polycystic Ovary Syndrom TAG – triacylglycerol

Každý z klinických znakov DM2T môže vzniknúť prostredníctvom genetických alebo environmentálnych vplyvov, čo sťažuje určenie presnej príčiny u jednotlivého pacienta. Samotná hyperglykémia môže zhoršiť funkciu pankreatických betabuniek a zhoršiť inzulínovú rezistenciu. DM2T má často pridruženú hypertenziu, vysoké koncentrácie LDL cholesterolu v sére, nízke koncentrácie HDL cholesterolu v sére, ktoré podobne ako samotný DM2T zvyšujú kardiovaskulárne riziko. Tento súbor klinických stavov sa označuje ako **metabolický syndróm**. Hyperinzulinémia, ktorá sa vyskytla ako reakcia na inzulínovú rezistenciu, môže hrať dôležitú úlohu pri vzniku týchto abnormalít. Štúdie u dospelých naznačujú, že DM2T je spôsobený komplexnou interakciou environmentálnych a genetických faktorov u vnímavých jedincov. Zdá sa, že u väčšiny pacientov s DM2T je genetická vnímavosť spôsobená expresiou viacerých génov (polygénnych). Dôkazy o silnej genetickej zložke DM2T sú založené na pozorovaniach, že riziko cukrovky sa výrazne zvyšuje u blízkych príbuzných postihnutého pacienta: potomstvo rodiča s DM2T má odhadované 20 % riziko rozvoja DM2T v neskorej dospelosti (približne 3,5-násobné riziko jedinca bez rodičovského DM2T). Riziko stúpa na 30 %, ak sú postihnutí obaja rodičia (približne šesťkrát väčšie riziko). V patogenéze DM2T sa výrazne uplatňujú faktory prostredia (obezita, fyzická inaktivita, vek, vysokoenergetická, vysokotuková strava), ktoré umožňujú, aby sa genetická vloha manifestovala. V klasickej koncepcii patogenézy DM2T deFronzo rozoberá smrťaci oktet (viď schéma č. 2).

Schéma č. 2 Patogenéza diabetes mellitus 2. typu - oktet




7 Klasifikácia diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) delíme podľa nasledujúcich kategórií do 4 základných typov:

1. **Diabetes mellitus 1. typu (DM1T)**[MKCH E10] - ktorý vzniká v dôsledku autonómnej deštrukcie beta-buniek, ktorá vedie zvyčajne k absolútnemu nedostatku inzulínu
 - **LADA – neskorý autoimunitný diabetes dospelých** (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) - forma diabetes mellitus 1. typu, ktorá sa vyvinie neskôr v dospelosti.
2. **Diabetes mellitus 2. typu (DM2T)**[MKCH E11] - vzniká ako následok progresívnej straty sekrecie inzulínu β bunkami, často na pozadí inzulínovej rezistencie (IR). Zaradenie v MKCH E11 sa nemení ani po prechode na liečbu inzulínom.
3. **Špecifické typy diabetes mellitus (SDM)** [MKCH E12,E13,E14]- spôsobené inými príčinami ako:
 - Monogénne syndrómy diabetes mellitus
 - Novorodenecký diabetes mellitus,
 - MODY diabetes (Maturity - Onset Diabetes of the Young).

- Choroby exokrinnej časti pankreasu (cystická fibróza a pankreatitída).
 - Diabetes mellitus vyvolaný liečivom alebo chemikáliou (po liečbe glukokortikoidmi, pri liečbe HIV/AIDS alebo po transplantácii orgánov, onkologickými liekmi zameranými na inhibíciu fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) pri liečbe rakoviny prsníka).
4. **Gestačný diabetes mellitus (GDM)** [MKCH O24,4] - diabetes, diagnostikovaný v druhom alebo treťom trimestri gravidity (tehotenstva), ktorý nebol jednoznačne zjavný pred tehotenstvom.

Tabuľka č. 4

 Pri DM v tehotenstve môže ísť o viacero možností výskytu DM:	
O24.-	Diabetes mellitus v gravidite
O24.0	Diabetes mellitus v gravidite: predtým existujúci diabetes mellitus, typ 1 (diabetes mellitus primárne závislý od inzulínu)
O24.1	Diabetes mellitus v gravidite: predtým existujúci diabetes mellitus, typ 2 (diabetes mellitus primárne nezávislý od inzulínu)
O24.2	Diabetes mellitus v gravidite: predtým existujúci diabetes mellitus súvisiaci s podvýživou
O24.3	Diabetes mellitus v gravidite: predtým existujúci diabetes mellitus, bližšie neurčený
O24.4	Diabetes mellitus so vznikom v gravidite
O24.9	Diabetes mellitus v gravidite, bližšie neurčený

Hraničné poruchy glukózovej homeostázy – prediabetes

Hraničné poruchy glukózovej homeostázy – **prediabetes** - predstavujú intermediárny stav medzi normálnou homeostázou glukózy a medzi DM2T. Prediabetes je často asociovaný s metabolickým syndrómom, obezitou (zvlášť abdominálnou), dyslipidémiou s vysokými hladinami triacylglycerolov a/alebo nízkym HDL cholesterolom a hypertenziou. Vyžaduje aktívny skríning kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

Medzi prediabetes zaradujeme:

Hraničná glykémia nalačno - (IFG – Impaired Fasting Glucose) – s glykémiou nalačno medzi 5,6 - 6,9 mmol/l.

Porušená glukózová tolerancia - (IGT – Impaired Glucose Tolerance), ktorá je definovaná ako glykémia po 2 hodinách počas o-GTT medzi 7,8 - 11,0 mmol/l,


Pričom u jedného pacienta môžeme zistiť aj **kombinovanú poruchu IFG + IGT**.

Hraničné zvýšenie koncentrácie HbA1c s hodnotami 5,7 % – 6,4 % DCCT (36-47 mmol/mol IFCC).

Podľa viacerých prospektívnych štúdií je dokázaná silná kontinuálna asociácia medzi stúpajúcim Hb1c a progresiou do DM. V systematickom prehľade 44 203 pacientov zo 16 kohortových štúdií so sledovaním v intervale 5,6 rokov, mali pacienti s HbA1c medzi 5,5 – 6,0 % (37-42 mmol/mol) podstatne zvýšené riziko DM (5-ročná incidencia z 9 % do 25 %). Pri HbA1c 6,0 - 6,5 % (42- 48 mmol/mol) mali 5-ročné riziko medzi 25 % a 50 % a relatívne riziko v porovnaní s HbA1c 5,0 % (31 mmol/mol) bolo zvýšené 20-krát.

Etiologická klasifikácia diabetes mellitus upresňuje jednotlivé kategórie DM.

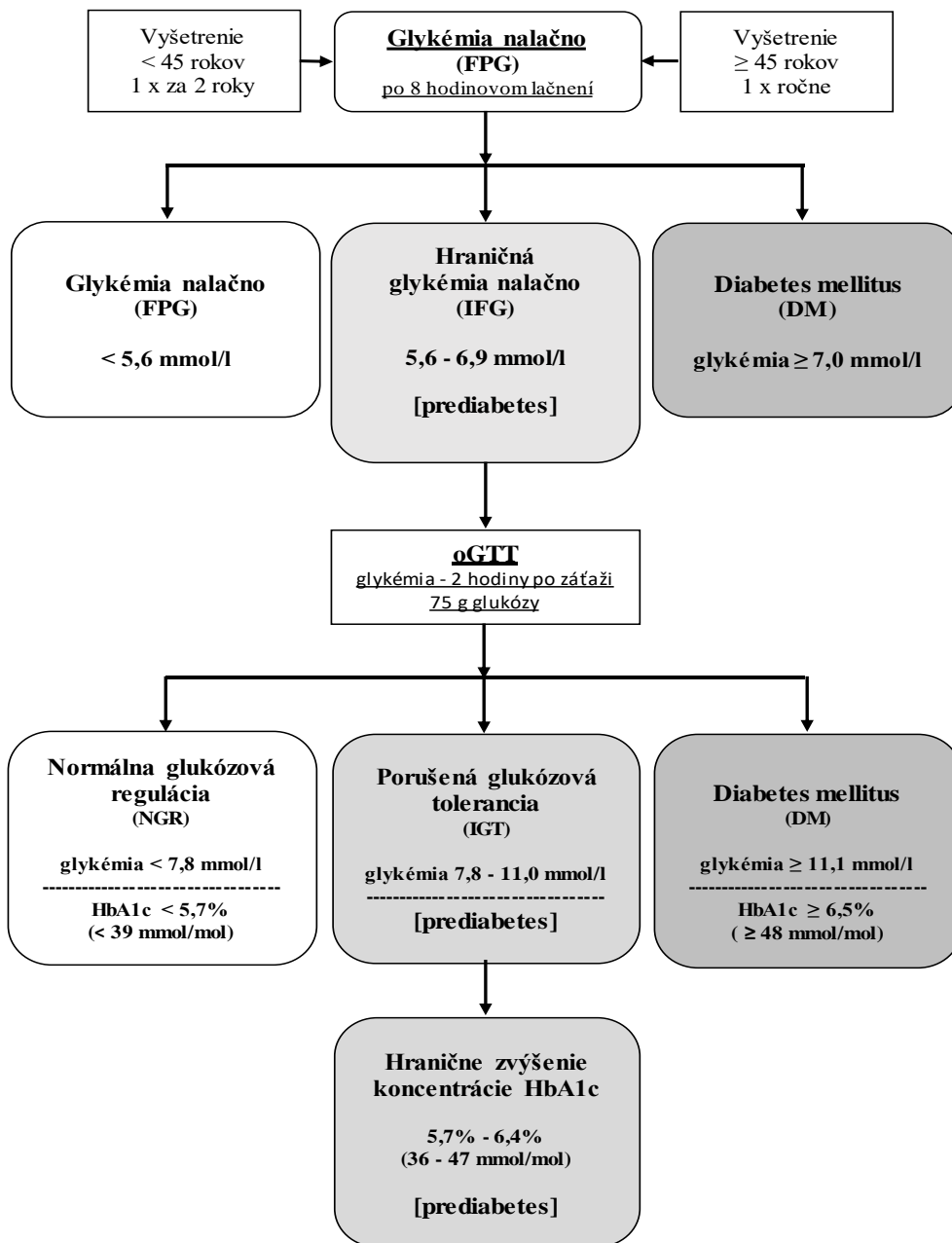
Tabuľka č. 5

 Etiologická klasifikácia diabetes mellitus (skrátaná forma s vybranými dg) cit. 8	
1. Diabetes mellitus 1. typu	
- autoimunitne podmienený	
- idiopatický	
2. Diabetes mellitus 2. typu	
3. Iné špecifické typy diabetes mellitus	
- genetické defekty β-buniek – MODY3, chromozóm 12, HNF-1 α ; MODY2, chromozóm 7, glukokináza; MODY1, chromozóm 20, HNF-4 α , novorodenecký diabetes (permanentný alebo tranzitórny) – porucha podjednotky kaliového kanálu Kir6 alebo SUR1 (sulfonylureový receptor 1), mitochondriálny diabetes, a iné	
- genetická porucha účinku inzulínu – typ A inzulínovej rezistencie, Leprechaunizmus, lipoatrofický diabetes	
- ochorenie exokrínnej časti pankreasu – pankreatitída, trauma/pankreatektómia, neoplázia, cystická fibróza, hemochromatóza, fibrokalkulózná pankreatopatia	
- endokrinopatia – akromegália, Cushingov syndróm, glukagonóm, feochromocytóm, hypertyreóza, somatostatínóm, aldosteronóm	
- liekmi alebo chemicky indukovaný DM vacor, pentamidín, kyselina nikotínová, glukokortikoidy, hormóny štítnej žľazy, diazoxid, agonisty beta-adrenergických receptorov, tiazidy, dilantin, interferón α	
- infekcie – kongenitálna rubeola, cytomegalovírus	
- zriedkavé formy autoimunitne podmieneného DM – „stiff-man“ syndróm, protilátky protiinzulínovému receptoru, autoimunitný polyglandulárny syndróm typu 1	
- iné genetické syndrómy s výskytom DM – Downov syndróm, Klinefelterov syndróm, Turnerov syndróm, porfýria	
4. Gestačný diabetes mellitus (GDM)	

Výskyt GDM sa odhaduje asi u 4 % tehotných žien, najmä v druhej polovici gravidity, ktorý po pôrode väčšinou mizne. U 50 – 70 % týchto žien do budúcnosti (15-25 rokov) predstavuje rizikový faktor pre vznik porúch glukózovej tolerancie a manifestného diabetu. Uvádzané riziko je možné znížiť normalizáciou telesnej hmotnosti a stravovacích návykov.

Diagnostické kritériá pre diabetes mellitus a prediabetické stavy sú graficky znázornené na **schéme č. 3**.

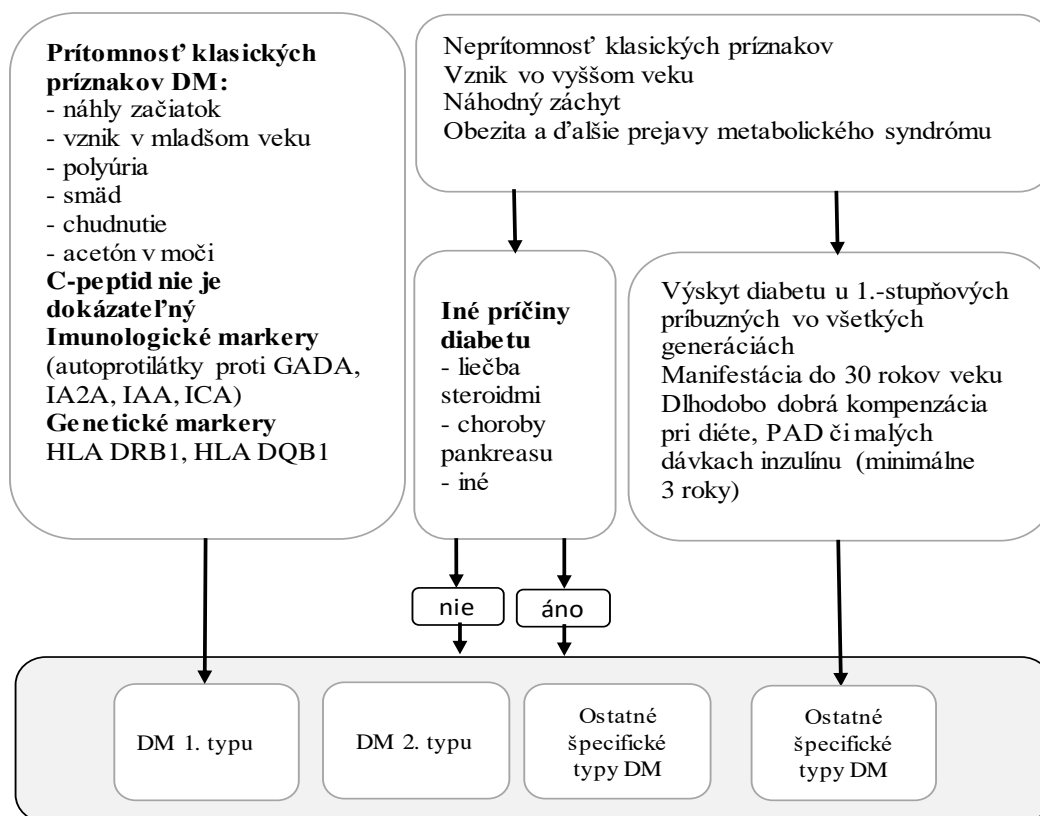
Schéma č. 3 Dg kritériá pre diabetes mellitus a prediabetické stavy (cit. 8)



Pri stanovovaní diagnózy vychádzame z klinických príznakov a laboratórnych vyšetrení.

Z hľadiska stratégie liečby a prognózy ochorenia je dôležité stanoviť čo najpresnejšiu diagnózu jednotlivých typov DM. Pri metabolickej dekompenzácii a vysokých hladinách glykémie je však nutné hneď zahájiť liečbu inzulínom na základe klinického vyšetrenia a dostupných základných vyšetrení.

Schéma č. 4 Postup pri klasifikácii diabetes mellitus (cit. 24)



Diabetes mellitus predstavuje skupinu heterogénnych ochorení, u ktorých sa klinický prejav a progresia môžu do veľkej miery líšiť. Preto klasifikácia DM je veľmi dôležitá pre určenie terapie liečby, pričom u niektorých jednotlivcov v čase diagnostiky nemožno jednoznačne klasifikovať, či ide od DM1T, DM2T, prípadne iný špecifický typ DM.

8 Diagnostika


Diagnóza DM sa zakladá na komplexnom zhodnotení stavu pacienta, symptomatológie ochorenia a zohľadnení špecifických diagnostických kritérií. Má sa vykonať pri iniciálnom vyšetrení [A] s pokračovaním pri nasledujúcich kontrolách.

Manifestácia DM2T je často veľmi nenápadná a ochorenie môže prebiehať mesiace až roky skryté a často sa manifestuje až komplikáciami (napr. príznakmi neuropatie). Polyúria, polydypsia a chudnutie patria síce k typickým príznakom, ale väčšinou až rozvinutého ochorenia.

Na DM je treba tiež myslieť i pri rôznych recidivujúcich kožných či urogenitálnych infekciách. Niekedy môže viesť k diagnóze pruritus či ťažká paradentóza. K odhaleniu môže dôjsť aj pri oftalmologickom vyšetrení pre poruchu zraku. Často sa DM diagnostikuje počas hospitalizácie pre úplne iné ochorenie, napr. pri impotencii.

Diagnostika DM je postavená na jednom zo štyroch možných spôsobov, ktoré sú uvedené v **tabuľke č. 6**.

Tabuľka č. 6


	
Diagnostika diabetes mellitus (cit.5, 8)	
Diabetes mellitus je diagnostikovaný týmito spôsobmi:	
<ul style="list-style-type: none">• Klinické príznaky DM a zistenie náhodnej plazmatickej glykémie $\geq 11,1$ mmol/l alebo• Opakované zistenie plazmatickej glykémie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l alebo• Glykémia $\geq 11,1$ mmol/l v 2. hodine počas orálneho glukózotolerančného testu (oGTT) alebo• HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)	

Komentár k diagnostickým kritériám:

- každá možnosť musí byť potvrdená opakovaným vyšetrením v rôznych dňoch, ktorýmkoľvek z uvedených spôsobov,
- typické klinické príznaky DM zahŕňajú smäd, polyúriu, chudnutie bez jasnej príčiny,
- náhodná glykémia je hodnota nameraná kedykoľvek v priebehu dňa bez ohľadu na časový interval od posledného jedla,
- stav nalačno je najmenej 8 hodín po príjme potravy,
- oGTT sa vykonáva po záťaži 75 g glukózy z plnej venózne krvi,
- **na stanovenie diagnózy je nutné vyšetrenie v laboratóriu,**
- diagnózu DM *nie je možné* stanoviť na základe glykémie nameranej pomocou glukometra a glykosúrie.
- medzinárodné odporúčania udávajú diagnostické hodnoty glykémie vo venózne plazme, ktorá sa považuje za zlatý štandard,
- glukometre podľa medzinárodných odporúčaní udávajú hodnotu plazmatickej glykémie.

Postup pre vykonanie oGTT je uvedený v **tabuľke č. 7**.

Tabuľka č. 7

Orálny glukózový tolerančný test (oGTT) (cit.5, 8)	
	
Metodika oGTT testu:	
<p>Najmenej tri dni pred testom pacient konzumuje bežnú stravu s dostatočným obsahom sacharidov (150 g) [A], vykonáva obvyklú telesnú záťaž. Po 10 hodinovom a dlhšom hladovaní vypije dospelý počas troch až piatich minút 75g glukózy v 300 ml vody. Odber krvi na stanovenie glykémie sa vykonáva tesne pred vypitím roztoku, v 60. a 120. minúte po vypití glukózy. Pre vyhodnotenie testu je rozhodujúca glykémia nalačno a v 120. minúte. V priebehu testu pacient nemá mať fyzickú a psychickú záťaž.</p> <p>V detskom veku sa podáva 1,75 g glukózy na kg hmotnosti dieťaťa, pričom celková nálož cukru nesmie presiahnuť 75 g a odbery krvi sa vykonávajú tesne pred vypitím roztoku, v 30., 60., 120. a v 180. minúte po vypití glukózy.</p> <p>Odporúča sa vyšetrenie plazmatickej glykémie a moču.</p>	
Indikácie na vykonanie oGTT:	
<ul style="list-style-type: none">• ak glykémia (nalačno alebo aktuálna) nestačí na potvrdenie alebo vylúčenie diagnózy DM a je opodstatnené podozrenie na existenciu poruchy metabolizmu glukózy,• diagnostika poruchy glukózovej tolerancie (IGT),• podozrenie na gestačný DM a rekvalifikácia gestačného DM po skončení gravidity,• vykonávanie prevencie DM,• súčasť niektorých testov na vyšetrenie inzulínovej rezistencie,• vylúčenie poruchy metabolizmu glukózy pri glykozúrii,• diferenciálna diagnostika hypoglykémii (nie pri DM).	
<p>oGTT test sa vykonáva v ambulancii všeobecného lekára, ktorý pri pozitívite výsledkov testu odošle pacienta do ambulantnej starostlivosti diabetológa.</p> <p>oGTT u gestačného diabetu sa vykonáva v ambulancii gynekológa.</p> <p>U detí sa oGTT vykonáva v ambulancii pediatrického endokrinológa a diabetológa.</p>	

Glukózová triáda poskytuje 3 dôležité parametre – glykémia nalačno (GNL) postprandiálna glykémia (PPG) a HbA1c.

Glykémia nalačno (GNL) z fyziologického hľadiska odráža *hepatálnu produkciu glukózy*. GNL je menej ovplyvniteľná prívodom sacharidov a pohybovou aktivitou. Jej hodnota následne ovplyvňuje postprandiálnu a preprandiálnu glykémia v priebehu dňa. *Kardiovaskulárne riziko stúpa kontinuálne s nárastom glykémie nad 4,2 mmol/l, na rozdiel od mikrovaskulárnych komplikácií, kde riziko rastie pri vzostupe glykémie nad 7,0 mmol/l*

Postprandiálna glykémia je ukazovateľom *periférnej využitia glukózy*. Zvýšenie glykémie po jedle vyvoláva hormonálne a metabolické zmeny, ktoré majú zaisťovať čo najrýchlejší návrat glykémii do normálneho rozmedzia. PPG je *nezávislým rizikovým faktorom makrovaskulárnych komplikácií, je spojená so zvýšeným rizikom retinopatie, so zhoršenou kongnitívnou funkciou u starších ľudí s DM2T*. PPG spôsobuje oxidačný stress, zápal a endotelovú dysfunkciu. Ideálnou cieľovou hodnotou PPG 2 hodiny po jedle je 7,8 mmol/l.

Variabilita glykémii (oscilácie glykémii) má významné miesto pri stimulácii oxidačného stresu.

Selfmonitoring glykémie a glukosúrie prináša užitočné informácie ohľadom metabolickej kompenzácie, účinku liečby a pomáha pri rozlišovaní akútnych stavov.

Novým spôsobom hodnotenia glykemickej kompenzácie je **kontinuálne monitorovanie koncentrácie glukózy (SGMS)** v intersticiálnej subkutánnej tekutine a okamžité monitorovanie glukózy (**FGM - Flash Glucose Monitoring**).

Glykovaný hemoglobín HbA_{1c} poskytuje integrovaný spätný pohľad na glykémie uplynulého obdobia. Hladiny HbA_{1c} *zodpovedajú priemernej hodnote glykémie v priebehu posledných 2 – 3 mesiacov*. Hodnoty HbA_{1c} sa udávajú v % podľa DCCT a novšie v mmol/mol podľa IFCC (International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

U dobre kontrolovaných pacientov (HbA_{1c} < 7,3 % DCCT) sa na výslednej hodnote HbA_{1c} z väčšej miery podieľa postprandiálna glykémia (PPG 70 %). U chorých so zlou metabolickou kompenzáciou (HbA_{1c} > 10,2 % DCCT) na výslednej hodnote HbA_{1c} prevažuje vplyv glykémie nalačno a vplyv PPG je len okolo 30 %.

Hodnoty HbA_{1c} sú indikátorom rozvoja mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií.

Zlatým štandardom vyšetovania HbA_{1c} je metóda **HPLC [B]**.


Certifikované imunochemické metódy z hľadiska presnosti a správnosti výsledkov sú rovnocenné výsledkom získanými **metódami HPLC [B]**. Jediná možná výnimka z tohto pravidla sú probandi s hemoglobínopatiami alebo talasémiami a diabetom. U týchto chorých imunochemické metódy môžu, ale nemusia poskytnúť chybný výsledok. Ak vzniká podozrenie, že pre hocikakú krvnú chorobu je výsledok stanovenia glykovaného hemoglobínu nesprávny, je to potrebné konzultovať s odborníkom na klinickú biochémiu. Hodnotu HbA_{1c} môžu ovplyvňovať aj faktory nezávislé od glykémie (anémia, hemodialýza, tehotenstvo, liečba HIV, vek, rasa/etnikum a genetické pozadie).

V bežnej klinickej praxi diabetológie môžu liečbu riadiť a meniť na základe výsledkov certifikovaných imunochemických metód aj metód HPLC. Dôležité je uviesť akou metodikou bolo meranie vykonané. Vzhľadom na to, že vyšetrenie sa započítava do hodnotenia koeficientu efektívnosti ambulancie v rámci nákladov na spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky je pre diabetológa dôležitá aj cena vyšetrenia (41) **[E]**. Pre publikačné a vedecké účely je nutná HPLC metodika. ADA odporúča testovanie HbA_{1c} aj na mieste poskytovania ambulatnej starostlivosti (POC), aby vytvorila príležitosť na včasnejšie zmeny liečby. Medzinárodná diabetická federácia (IDF) odporúča stanovenie HbA_{1c} buď v POC alebo v laboratóriu pred klinickou konzultáciou (44).

Zhoda medzi glykémiou nalačno, OGTT a HbA_{1c} nie je dokonalá. V prípade pochybností je nutné niektoré z týchto vyšetrení zopakovať a výsledky korelovať s klinickým stavom pacienta.


Spektrum vyšetrení v špecializovanej ambulancii pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, ktoré sa týkajú anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia sú v **tabuľke č. 8**.

Tabuľka č. 8

 Spektrum vyšetrení v špecializovanej ambulancii pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy (cit 5,8.)
A) anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, vyšetrenia zamerané na skríning komplikácií
Anamnéza - postupné dopĺňanie podrobnej anamnézy pri každom vyšetrení:
v rodinnej anamnéze so zameraním na výskyt DM a metabolického syndrómu a na predčasnú kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu
v gynekologickej anamnéze počet pôrodov, hmotnosť plodu, perinatálnu morbiditu a mortalitu, výskyt gestačného DM
v osobnej anamnéze - vek a charakteristiky vzniku diabetu (napr. diabetická ketoacidóza, asymptomatické laboratórne nálezy)
dôraz na výskyt súčastí metabolického syndrómu, artériovej hypertenzie, dyslipidémie, obezity, zmeny v hmotnosti v dlhšom časovom intervale, rast a vývin v detstve a adolescencii
anamnéza mikrovaskulárnych komplikácií DM (retinopatia, nefropatia, sensorická neuropatia, včítane autonómnej neuropatie, lézie dolných končatín v minulosti
makrovaskulárne komplikácie: kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne ochorenie, periférne artériové ochorenie
tráviace problémy, gastroparéza, iné závažné choroby, psychologické problémy
podrobná lieková anamnéza, reakcia na liečbu, liečebné bariéry, adherencia kliečbe
v terajšej chorobe sa zamerať na prítomnosť typickej symptomatológie (smäd, suchosť v ústach, polyúria, polydipsia, nyktúria, chudnutie), ciele otázky na infekcie urogenitálneho traktu, kože, zmeny zrakovej ostrosti
vyhodnotenie stravovacích a pohybových návykov, životného štýlu pacienta, konzumácie alkoholu, fajčenia
výskyt hypoglykémii, ich frekvencia a príčina, závažnosť, bezpríznaková hypoglykémia
diabetická ketoacidóza
výsledky selfmonitoringu glykémie, telesnej hmotnosti a krvného tlaku
informácie o predchádzajúcich diagnostických vyšetreniach a predchádzajúcej liečbe
zhodnotenie funkčného stavu pacienta, u starších ľudí zameranie na fenomén "krehkosti"
edukácia o diabete v minulosti
zhodnotenie socio-ekonomickej situácie pacienta
Fyzikálne vyšetrenie
kompletné fyzikálne vyšetrenie
vyšetrenie zamerané na stav kardiovaskulárneho aparátu
krvný tlak (TK), pulz (P)
výška, telesná hmotnosť, index telesnej hmotnosti (BMI), obvod pásu
inšpekcia kože, podkožia (infekcie, xantómy, acantosis nigricans, miesta vpichu inzulínu)
palpácia štítnej žľazy
preventívne vyšetrenie rizika vzniku diabetickej nohy zahŕňa zistenie prítomnosti fyziologického ochlpenia, kožnej teploty, potivosti, farby kožného krytu a jeho stavu (suchosť, popraskanosť, výživa, miesta po zhojených defektoch a pod.), vyšetrenie stavu cievného systému pohľadom, papláciou pulzácií artérií končatín (pulzácie a. dorsalis pedis a a. tibialis posterior), orientačné neurologické vyšetrenie so zameraním na taktilnú citlivosť monofilamentom a vibračnú citlivosť ladičkou, alebo inou vyšetrovaciu metódou, zhodnotenie stavu obuvi a potreby preventívnej obuvi a edukáciu pacienta.
Skríning komplikácií
skrínigové vyšetrenie diabetickej retinopatie sa bude riadiť ŠDTP pre skríning diabetickej retinopatie, ktorý bude vypracovaný Slovenskou oftalmologickou spoločnosťou a Slovenskou diabetologickou spoločnosťou.
vyšetrenie diabetickej neuropatie elektromyografickým vyšetrením
vyšetrenie diabetickej neuropatie pomocou biothensiometra
hodnotenie funkcie autonómnych malých nervových vlákien na meranie elektrochemickej vodivosti kože alebo neurotestu
vyšetrenie známk ischemickej choroby dolných končatín oscilometrickou metódou (ABI)
vyšetrenie kardiálnej autonómnej neuropatie (Ewingove testy, alebo hodnotením funkcie autonómnych malých nervových vlákien)


Základné a doplňujúce biochemické vyšetrenia sú v **tabuľke č. 9**.

Tabuľka č. 9

	Základné a doplňujúce biochemické vyšetrenia cit. 5,8,42
Základné vyšetrenia – pri každej kontrole	
glykémia nalačno	
glykémia po jedle (1 až 2 hodiny) predstavujúca postprandiálnu glykémiu	
prípadne aktuálna (náhodná) glykémia	
zhodnotenie glykemických profilov	
zhodnotenie automatizovaného záznamu glykémií z glukomera	
zhodnotenie záznamov z kontinuálneho merania glykémií	
vyšetrenie moča: glykozúria, ketonúria, proteinúria	
moč na kultiváciu a citlivosť (ak je klinicky potrebné)	
glykovaný hemoglobín HbA1c 1 až 6 x ročne podľa typu liečby a stupňa glykemickej kompenzácie a primerane k frekvencii návštevy	
oGTT (ak je klinicky potrebné)	
krvný obraz + diferenciálny krvný obraz	
gestačný diabetes – štvorbodový glykemický profil, moč: glykozúria, ketonúria, proteinúria	
Biochemické vyšetrenia (minimálne raz ročne)	
lipidové spektrum (celkový cholesterol, LDL, HDL a LDL cholesterol, triacylglyceroly)	
apo A, apo B a homocysteín	
hepatálne testy (celkový bilirubín, AST, ALT, GMT,ALP)	
kreatinín v sére, výpočet glomerulovej filtrácie podľa eGF CKD EPI alebo MDRD4	
mikroalbuminúria alebo kvantitatívna proteinúria <ul style="list-style-type: none"> • vyšetrenie testáčnym prúžkom • vyšetrenie pomeru albumín/kreatinín v jednorázovej vzorke moču (pre potvrdenie spontánnej alebo liečbou navodenej regresie aspoň v 2 vzorkách z 3 odobratých v rozmedzí 3 – 6 mesiacov) • vyšetrenie albumínu v 8 hodinovom nočnom moči (zbieranie od 22.00 do 06.00 hod.) 	
kyselina močová	
S-amyláza	
Na, K, Cl, Ca, P	
CK pri liečbe statínmi	
vyšetrenie ketolátok v krvi glukometrom (v prípade potreby pri diab. ketoacidóze (DK), pri klinických príznakoch DK pri liečbe SGLT2i	

Fakultatívne vyšetrenia podľa klinického stavu sú v **tabuľke č. 10**.

Tabuľka č. 10

	Fakultatívne vyšetrenia (podľa klinického stavu) cit. 5,8
orálny glukózotolerančný test (o GTT)	
C-peptid nalačno a po záťaži	
inzulín nalačno a po záťaži	
markery autoimunity (autoprotilátky anti GAD, ICA, anti IA2A)	
kontinuálne monitorovanie glykémie (CGM) a vyhodnotenie CGM záznamu	
komplexný manažment pacienta na inzulínovej pumpe prostredníctvom certifikovaných špecializovaných ambulancií	
TSH pri dyslipidémii	
glykovaný proteín	
fibrinogén, von Willebrandov faktor, koagulačné faktory	
vyšetrenie acidobázickej rovnováhy, osmolalita séra, laktát	
CRP	
B12 pri dlhodobej liečbe metformínom	
NT proBNP (ak je indikované pri srdcovom zlyhávaní)	
vyšetrenie artérií dolných končatín podľa Dopplera, AB index	
vyšetrenie kortizolu a ACTH pri podozrení na Cushingovu chorobu a jej subklinickú formu, cyklický cushingov syndróm alebo pre podozrení na nedostatočnú činnosť nadobličiek	
USG abdomenu	
vyšetrenie neuropatie DK (orientačné monofilamentum, ladička)	
objektívna diagnostika a klasifikácia závažnosti neuropatie neurotest - náplast'ový test (orientačné vyšetrenie) na vyšetrenie prítomnosti sudomotorickej funkcie dolných končatín alebo presné prístrojové (napr. biotensiometer a iné prístroje)	
genetické vyšetrenie, ak je potrebné	
EKG 1x ročne	
Skríning diabetickej retinopatie s nediagnostikovanou retinopatiou.	
vyšetrenie známk ischemickej choroby dolných končatín oscilometrickou metódou (ABI).	
vyšetrenie diabetickej neuropatie pomocou biothensiometra	
hodnotenie funkcie autonómnych malých nervových vlákien na meranie elektrochemickej vodivosti kože	
vyšetrenie na kardiovaskulárnu autonómnu neuropatiu (testy podľa Ewinga) 1x ročne	

Fakultatívne vyšetrenia

Včasná diagnostikovaná komplikácií u rizikových diabetikov a vyhodnotenie nákladovej efektivity. Skorá diagnostika komplikácií diabetes mellitus (DM) je v prognóze diabetika nevyhnutná a pre zdravotnú poisťovňu cost-efektívny nástroj na prevenciu vynaloženia finančných zdrojov na liečbu klinicky manifestných komplikácií u diabetu.

Pravidelný skríning komplikácií pomocou prístrojového vybavenia, pred ich klinickou manifestáciou, je efektívny nástroj stratifikácie, zahájenia liečby vo včasnom štádiu, sledovania efektivity a prognózy, sledovania dynamiky vzniku ďalších komplikácií a upozornenia na potrebu včasného terapeutického zásahu pred klinickým demaskovaním komplikácií. Prístrojové vyšetrenie odstraňuje intraindividuálnu aj interindividuálnu variabilitu hodnotenia klinického nálezu.

Skríning diabetickej retinopatie

Skríningové vyšetrenie diabetickej retinopatie sa bude riadiť ŠDTP pre skríning diabetickej retinopatie, ktorý bude vypracovaný Slovenskou oftalmologickou spoločnosťou a Slovenskou diabetologickou spoločnosťou.

Biothenziometrické vyšetrenie.


Biothenziometrické vyšetrenie funguje na princípe elektrickej ladičky. Vibračná sonda, ktorá detekuje neuropatiu pri pripojení k spodnej časti chodidla. Meria sa amplitúda vibrácií (volty). Vyšetovaný jedinec signalizuje pocit vibrácie. Hodnotenie stimulu \leq až 15 voltov – norma, 16-25 voltov - neuropatia 1. stupňa, $>$ 25 voltov - neuropatia 2. stupňa. U pacientov s prahovou hodnotou $>$ 25 voltov (stupeň 3) je väčšia pravdepodobnosť vzniku diabetickej nohy v blízkej budúcnosti. Bioteziometer má citlivosť 80 % a špecificitu 99 % na detekciu neuropatie.

Vyšetrenie poruch autonómnych nervových vlákien.

Princíp spočíva v meraní kožnej odporovej citlivosti. Je to neinvazívne vyšetrenie drobných autonómnych vlákien. Nízke napätie ($<$ 4V) aplikované na pokožku (ruky a nohy) cez elektródy z nehrdzavejúcej ocele. Pri vysokej vodivosti nie je žiadna porucha potu a teda nie je neuropatia. Pri nízkej vodivosti: dysfunkcia funkcie potu a prítomnosť neuropatie. Vyšetrenie koreluje s výskytom kardiálnej autonómnej neuropatie, s diabeticou retinopatiou. Detekcia PNP už v prediabete. Dá sa kontrolovať efektívnosť liečby diabetickej polyneuropatie.


Tabuľka č. 11 vyjadruje špeciálnu činnosť ohľadom kontinuálneho monitorovania glukózy a používania inzulínovej pumpy.

Tabuľka č. 11

 Špeciálna činnosť v špecializovanej ambulancii pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy cit. 5.	
<i>CGM (kontinuálne meranie glykémie)</i>	<i>Inzulínová pumpa (IP)</i>
Aplikácia senzora	Nastavenie, edukácia
<ul style="list-style-type: none">• Vyhodnotenie údajov	<ul style="list-style-type: none">• Zhodnotenie výsledkov a manažment pumpy pri každej kontrole• Edukácia v stravovacom režime (sacharidové jednotky SJ)• Sledovanie ketolátok v krvi

V tabuľke č. 12 je minimálna frekvencia vyšetrení za rok v rámci dispenzarizácie pacientov s DM.


Tabuľka č. 12

 Minimálna frekvencia vyšetrení za rok v špecializovanej ambulancii v rámci dispenzarizácie pacientov s DM (cit. 40)	
	Frekvencia vyšetrení
Inzulínová pumpa	12 x ročne
Intenzifikovaný inzulínový režim	6 x ročne
Konvenčný inzulínový režim	4 x ročne
Orálne antidiabetiká	3 – 4 x ročne
Diéta, režimové opatrenia	1 x ročne
Gestačný diabetes melitus	každé 2 týždne

Poznámka: Pri zhoršení zdravotného stavu je nutná neodkladná kontrola. Frekvencia vyšetrení sa môže meniť podľa vývoja metabolickej kompenzácie, hlavne v priebehu prvých 5 rokov. Túto zmenu indikuje diabetológ.

Druhy konziliárneho vyšetrenia sú v tabuľke č. 13.

Tabuľka č. 13

 Konziliárne vyšetrenie (cit.5,8,42)	
očné	Skríningové vyšetrenie diabetickej retinopatie sa bude riadiť ŠDTP pre skríning diabetickej retinopatie, ktorý bude vypracovaný Slovenskou oftalmologickou spoločnosťou a Slovenskou diabetologickou spoločnosťou. Pacient s diabeticou retinopatiou je v dispenzarnej starostlivosti oftalmológa.
neurologické	podľa klinického stavu
angiologické vyšetrenie	Pri ABI indexe 0,8-0,5 odoslanie na angiologické vyšetrenie, pri > 0,5 odoslať na angiologické vyšetrenie
nefrologické	od úrovne GF < 1 ml/s/1,73 m ² trvajúcej najmenej 3 mesiace (štádium CKD 3a a vyššie) alebo pri makroalbuminúrii, resp. klinickej proteinúrii > 0,5 g/24 hod by mal byť diabetik dispenzarizovaný aj v nefrologickej ambulancii [E]
kardiologické	podľa klinického stavu
stomatologické	podľa klinického stavu
psychologické	podľa klinického stavu
genetické	ak je to odôvodnené

9 Nefarmakologická liečba

Liečba DM2T pozostáva z nefarmakologických a farmakologických postupov.

Medzi nefarmakologické liečebné opatrenia patria racionálna výživa, primeraná fyzická aktivita, redukcia nadhmotnosti/obezity, eliminácia stresu, zmena životného štýlu, adherencia a spolupráca pacienta, selfmonitoring glykémie, optimálne kontinuálneho selfmonitoringu a edukácia.

10 Edukácia

Vývoj v oblasti edukácie ide neustále dopredu. **Edukácia diabetikov** je definovaná obsahom a rozsahom podľa všeobecných medzinárodných odporúčaní na manažment diabetes mellitus.

11 Farmakologická liečba

11.1 Základné princípy liečby

Základnou snahou liečby DM2T je odstránenie subjektívnych príznakov hyperglykémie, predĺženie a skvalitnenie života, zníženie mortality a morbidoty, zvlášť v súvislosti s kardiovaskulárnym postihnutím, chronickým srdcovým zlyhávaním, chronickým ochorením obličiek a nádormi. Medzi ďalšie ciele patrí udržanie optimálnej metabolickej kompenzácie, minimalizácia rizika hypoglykémie/ hyperglykémie a spomalenie vývoja mikrovaskulárnych komplikácií.

Klinické štúdie ukázali, že zníženie KV rizika z dlhodobého hľadiska je možné dosiahnuť intenzívnou glykemickou kompenzáciou čo najskôr po stanovení diagnózy DM2T [A]. Farmakologická liečba by sa mala začať v čase stanovenia diagnózy [A]. Má byť od začiatku účinná, s cieľenou titráciou dávky a s postupným dlhodobým dosiahnutím individuálnych cieľových hladín HbA_{1c} [A].

S trvaním ochorenia, vekom pacienta a prítomnosťou jednotlivých komplikácií a komorbidít sa významne mení zdravotný stav pacienta. To vyžaduje kontinuálnu úpravu liečby, jej filozofie, cieľov a priorít. Terapeutický prístup ku každému pacientovi s DM2T tak vyžaduje individualizáciu a obvykle kombinovanú a komplexnú liečbu s využitím nefarmakologickej liečby, ako aj farmák s účinkom na rôznych úrovniach pôsobenia.

Východisková situácia pre ciele liečby

Hlavnou príčinou morbidoty a mortality pacientov s DM2T sú kardiocerebrovaskulárne ochorenia a chronická choroba obličiek, ktoré sú u týchto pacientov 2- až 4-krát častejšie než v populácii bez diabetu. Pokles odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGF) a albuminúria sú pritom u pacientov s DM2T nezávislé rizikové faktory KV- príhoda úmrtia, a naopak, KV-ochorenie (KVO) u diabetika, obzvlášť prítomnosť kongestívneho srdcového zlyhávania predikuje chronickú chorobu obličiek. Podľa výsledkov štúdie NEFRITI malo na Slovensku v roku 2014, resp. 2018 niektorých z foriem aterosklerózou podmieneného KVO (ATS KVO) alebo srdcové zlyhávania (SZ) 36,7 %, resp. 37 % bežných ambulantných pacientov s DM2T, pričom po 4 rokoch sledovania v skupine tých istých pacientov podiel stúpol na 46,2 %. V čase diagnózy DM2T podiel pacientov s KVO predstavoval 22 % a v čase intenzifikácie predošlej liečby metformínom (teda približne po 6 rokoch známeho trvania DM2T 31 %. Okrem toho, väčšina pacientov s DM2T má vysoké alebo veľmi vysoké KV-riziko, keď cca 60 % pacientov s DM2T na Slovensku je obéznych, 77 % má dyslipidémiu a 82 % má arteriálnu hypertenziu. Pre porovnanie, podľa výsledkov štúdie CAPTURE v 13 krajinách sveta, z toho 4 krajín EÚ, v roku 2020 dosahovala celosvetová prevalencia KVO 34,8 %. Podľa inej štúdie využívajúcej údaje databáz a vedeckých podujatí predstavoval výskyt KVO u pacientov s DM2T vo svete 32,2 % a v Európe 30 % (17-50 %).

Pokiaľ ide o renálne funkcie, podľa výsledkov slovenskej štúdie CARERA, v súbore viac ako 5 600 pacientov s DM2T malo odhadovanú glomerulárnu filtráciu (eGF) < 60 ml/ min/1,73 m² 14,1 % pacientov a zvýšenú albuminúriu 31,3 % bežných ambulantných pacientov s DM2T. Výsledky štúdie NEFRITI v skupine pacientov s DM2T sledovaných počas 4 rokov ukazujú, že v roku 2014 malo hodnotu eGF < 60 ml/min/1,73 m² celkom 17,3 % a v roku 2018 (po 4 rokoch) už 20,4 % pacientov. Pre porovnanie, štúdia DEMAND v Európe uvádza až 24 % podiel pacientov s eGF < 60 ml/min/1,73 m² a 36 % podiel pacientov so zvýšenou albuminúriou.

Aj keď viaceré randomizované kontrolované (RCT - Randomized Control Study) štúdie so statínmi (štúdie HPS, CARDS) a iné ako aj inhibítormi renín-angiotenzín-aldo-steronového systému (štúdie HOPE, ADVANCE a iné) preukázali významnú redukciu KV-príhod a KV-mortality aj u pacientov


s DM2T, a to tak v primárnej, ako aj sekundárnej prevencii, reziduálne KV-riziko zostáva vysoké. Pokiaľ ide o glykemickú kompenzáciu, jej úprava má nepochybný význam pri redukcii rizika mikrovaskulárnych komplikácií, vo vzťahu k riziku KVO je však jej význam skôr rozpačitý a snaha o normalizáciu glykémii u pacientov s už prítomným KVO môže zvyšovať riziko mortality. Aj štúdia STENO2 u pacientov s DM2T ukázala, že liečba zameraná na komplexnú paralelnú intenzívnu kontrolu kompenzácie glykémii, krvných lipidov a krvného tlaku u pacientov s DM2T síce vedie k významnej redukcii kumulatívnej incidencie KV-úmrí, ako aj ATS KV-príhod, súčasne však poukázala na pretrvávajúce vysoké reziduálne KV-riziko, ktoré je u pacientov s DM2T významne vyššie než v populácii bez diabetu. Napokon na tento problém poukázali aj mnohé epidemiologické štúdie, podľa ktorých zvýšené KV-riziko u diabetikov oproti populácii bez diabetu pretrváva aj napriek celkovému poklesu KV-morbidity. Okrem toho, u pacientov s DM2T je významne častejší aj výskyt srdcového zlyhávania (SZ), a to aj u pacientov bez predošlého ATS KVO či iných bežných známych príčin SZ, pričom prognóza pacientov s DM2T a SZ je významne horšia než u pacientov so SZ bez diabetu. Výskyt SZ u diabetikov je pritom na Slovensku pravdepodobne výrazne podhodnotený, keď podľa údajov štúdie NEFRI- TI bolo SZ uvádzané u 6,6 %, zatiaľ čo údaje vo svete (14,9 %) a v Európe (19 %) sú približne 3-krát vyššie. Okrem toho, problematika SZ je u DM2T komplikovaná aj skutočnosťou, že viaceré antidiabetiká, ako sú glitazóny, saxagliptín alebo deriváty sulfonylurey môžu zvyšovať riziko SZ a úmrtia. Aj z tohto dôvodu je jednou z hlavných požiadaviek liekových agentúr FDA (U.S. Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency), aby liek na liečbu diabetu KV-riziko nezvyšoval (5).

Ciele liečby: zníženie reziduálneho rizika ATS KVO a rozvoja srdcového zlyhávania

V posledných rokoch boli publikované výsledky niekoľkých štúdií zameraných na testovanie KV-bezpečnosti (tzv. CVOT štúdie/Cardiovascular Outcome Trials) nových farmák na liečbu DM2T, ktoré vzbudili mimoriadnu pozornosť a stali sa jednými z najvýznamnejších v diabetológii. Ukázali totiž, že farmaká zo skupiny inhibítorov SGLT2- kotransportu (SGLT2i) a agonistov GLP1-receptorov (GLP1- RA) nielenže sú kardiovaskulárne bezpečné, ale ich pridanie do liečby sa združuje so významnou redukciou ukazovateľov KV- a renálnej morbidity a mortality, a to aj pri predtým vyťaženej kardioprotektívnej liečbe. Zjednodušene, pridanie SGLT2i viedlo k redukcii hospitalizácií pre SZ (hSZ), a to aj u pacientov na predtým vyťaženej liečbe pre SZ, redukcii kumulatívneho výskytu hlavných koronárnych príhod, redukcii ukazovateľov vzniku a progresie chronickej choroby obličiek (CKD) a individuálne aj k redukcii KV- a celkovej mortality, a pridanie GLP1-RA viedlo k redukcii ATS KV-príhod (infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda), ukazovateľov chronickej obličkovej choroby (CKD - Chronic Kidney Disease) a individuálne aj k redukcii KV- a celkovej mortality. Obe skupiny farmák teda prispievajú k významnej redukcii reziduálneho KV-rizika, pričom každá iným spôsobom, čo význam týchto farmák ešte zvyšuje. Ak vychádzame z predošlých poznání, že viaceré farmaká z iných skupín (glitazóny, viaceré deriváty sulfonylurey a niektoré inhibítory DPP4 ako saxagliptín a čiastočne aj alogliptín) sa spájajú so zvýšeným KV-rizikom, potom význam farmák zo skupiny SGLT2i a GLP1-RA zásadným spôsobom vplýva aj na filozofiu antidiabetickej liečby DM2T, a to už od jej samotného začiatku, obzvlášť keď prinášajú viaceré výhody aj vo všeobecnej rovine, ako sú vysoká efektivita na úpravu glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie, priaznivom efekte na telesnú hmotnosť, viscerálnu obezitu, krvný tlak, krvné lipidy, parametre chronického subklinického zápalu, oxidačný stres a ďalšie patofyziologické deje (5).

Odporúčania pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly sú uvedené v **tabuľke č. 14**.

Tabuľka č. 14

 Odporúčania pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly (cit. 5, 8)		
Parameter	Hodnota	Charakteristika
HbA _{1c} (%)	< 6,5 [B]	novozistený resp. krátkotrvajúci (< 4-6 rokov) DM, mladší pacienti bez KVO, bez významnejších komorbidít, ak sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7 [A]	bez závažných komorbidít, bez významného rizika hypoglykémie, pri ktorom sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7,5	stredne dlhé (8-12) rokov až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonané KVO, komorbidity
	< 8,0	pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (>15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro a makrovaskulárne komplikácie, prekonané KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje ťažko alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability
	< 8,5 [B]	pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo syndróm nevedomovania si hypoglykémie, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8% dosahuje ťažko, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby
FPG (mmol/l)	4 - 8	podľa kritéria HbA _{1c}
PPG (mmol/l)	4 – 10 (12)	podľa kritéria HbA _{1c}

Za optimálnu hodnotu sa považuje HbA_{1c} < 7,0 % DCCT [A], ale iné hodnoty môžu byť vhodné pre individuálneho pacienta, pričom sa môžu meniť v priebehu času.

Cieľové hodnoty je nutné dosiahnuť tak skoro ako je to možné [E].

Podľa výsledkov veľkých randomizovaných klinických štúdií intenzívna liečba hyperglykémie z dlhodobého hľadiska má najväčší prínos pri DM2T

- v začiatočnom štádiu ochorenia
- s krátkou dĺžkou trvania DM2T
- s včasným začiatkom liečby
- efekt je najvýraznejší u pacientov bez kardiovaskulárneho rizika
- bez prítomnosti vaskulárnych komplikácií
- alebo v štádiu menej rozvinutých manifestácií aterosklerózy [A].

Rozhodnutie o indikácii z liekov najnovších terapeutických skupín, ako sú agonisty GLP receptorov (GLP1-RA) a inhibítory sodíkovovo-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2i) vzhľadom na ich kardiovaskulárne a renoprotektívne vlastnosti sa môže riadiť nezávisle od východiskovej alebo individualizovanej cieľovej hodnoty HbA_{1c} [A].

Pri hodnotení glykemickej kontroly na podklade hodnôt HbA_{1c} a bodového selfmonitoringu glykémii (SMBG - Self Monitoring of Blood Glucose), ktoré sa doposiaľ využívali najčastejšie, je potrebné si uvedomiť, že pri týchto parametroch máme k dispozícii len parciálne informácie, ktoré nám neumožňujú posúdiť skutočný rozsah oscilácií glykémii počas celého dňa, ani skutočný výskyt hypoglykémii, najmä

asymptomatických hypoglykémii, ani ich závažnosť a trvanie. Rovnakú hodnotu HbA_{1c} môže mať tak pacient s vyrovnanými glykémiami, ktoré sa počas dňa len málo vzdávajú od ideálnych hodnôt, ale aj pacient s výraznými osciláciami glykémii, opakovanými hyperglykémiami a symptomatickými hypoglykémiami. Hodnota HbA_{1c} tiež môže byť ovplyvnená viacerými ochoreniami či komplikáciami diabetu. Podstatne presnejší obraz o priebehu koncentrácií glukózy v organizme počas dňa a medzi jednotlivými dňami a ich vzťahu k dennému režimu, spôsobu stravovania a spôsobu liečby poskytuje kontinuálne monitorovanie koncentrácií glukózy (CGM) v intersticiálnej tekutine (IST), na základe ktorého bol navrhnutý aj nový spôsob hodnotenia glykemickej kompenzácie, tzv. Time in Range International Consensus report prijatý v roku 2019 panelom odborníkov ATTD, ktorý hodnotí niekoľko parametrov. Patria sem najmä podiely času dňa, ktorý pacient strávil v príslušných konsenzom stanovených rozmedziach koncentrácie glukózy v IST, miera variability koncentrácie glukózy v IST, priemerná hladina koncentrácie glukózy v IST, odhadovaný HbA_{1c} (eHbA_{1c}), resp. tzv. glucose management indicator (GMI) a ďalšie parametre. Za ideálne rozmedzie, v ktorom by mal pacient stráviť väčšinu času dňa (ideálne celý deň), sa považuje rozmedzie koncentrácie glukózy v IST 3,9 - 10,0 mmol/l. V tomto rozmedzí by mal pacient stráviť aspoň 70 % času dňa, teda viac ako 16 hod 48 min, pričom čas strávený v tomto rozmedzí sa označuje ako Time in Range (TIR), teda čas strávený v (požadovanom cieľovom) rozsahu. Nad týmto rozmedzím je tzv. Time Above Range (TAR), teda čas strávený v koncentrácii glukózy v IST > 10 mmol/l, v rámci ktorého je ešte špecifikovaný aj čas strávený v koncentrácii glukózy v IST > 13,9 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient mal stráviť < 25 % (t. j. < 6 hod), resp. < 5 % (< 1 hod 12 min) času. Podobne sú určené odporúčané kritériá rozpätia pre nízke hodnoty intersticiálne hladiny glukózy < 3,9 mmol/l, tzv. Time Below Range (TBR), v rámci ktorého je ešte špecifikovaný čas strávený v koncentrácii glukózy v IST < 3,0 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient nemal stráviť viac ako 4 % času dňa (< 1 hod), resp. < 1 % (< 15 min).

U tehotných žien sú hodnoty odporúčaných časových hodnôt pre jednotlivé škály hodnôt glukózy ešte prísnejšie. U starších vysokorizikových pacientov sú voľnejšie časy strávené v TAR, naopak prísnejšie sú časy strávené v TBR, keď čas strávený v koncentrácii glukózy v IST < 3,9 mmol/l by mal byť < 1 % dňa. Používanie konsenzu TIR, ktorý sa vo svete stáva štandardom hodnotenia glykemickej kompenzácie diabetu vyžaduje dostupnosť senzorov, počítačových analýz a ostatných zariadení potrebných pre CGM. Úhrada technológií pre pacientov s DM2T je na Slovensku nedostatočná a vyžaduje neodkladné riešenie. Včasné a časovo dostatočné využitie senzorových technológií významne znižuje komplikácie, a šetrí finančné zdroje. Opakovane bolo dokázané, že intenzívna glykemická kontrola redukuje progresiu mikrovaskulárnych komplikácií bez ohľadu na trvanie ochorenia a prítomnosť komplikácií. Okrem toho, ak bola intenzívna glykemická kontrola dosiahnutá už v úvode ochorenia a udržiavaná aspoň 10 rokov, môže prispievať aj k primárnej prevencii KV-príhod a sekundárnej prevencii nefatálneho IM. Snaha o normalizáciu glykémii u pacientov s vysokým KV-rizikom však súčasne môže zvyšovať riziko úmrtia z akejkolvek príčiny a srdcového zlyhávania. Vysvetlenie tejto asociácie nie je celkom jasné a nedá sa vysvetliť ani častejším výskytom hypoglykémii v intenzívne liečenej skupine pacientov. Počas stresu a ischémie sa v myokarde zvyšuje oxidácia mastných kyselín (MK), a to obzvlášť v teréne inzulínovej rezistencie (IR) alebo pri nízkych hladinách inzulínu, čo za normálnych okolností znižuje hladiny MK supresiou ich uvoľňovania z tukových buniek. Zvýšená oxidácia MK v myokarde inhibuje využitie glukózy a laktátu a naopak, inhibícia oxidácie MK zvyšuje vychytávanie a oxidáciu glukózy a laktátu. V podmienkach ischémie dochádza k stimulácii glyko- lýzy a zvýšenej tvorbe pyruvátu, avšak s poruchou jeho oxidácie v mitochondriách a zvýšenou konverziou na laktát, čo vedie ku akumulácii laktátu a H⁺, poklesu pH a kontraktility (5).

Výber farmakologickej liečby musí byť individualizovaný na základe atribútov špecifických pre pacientov aj liekov. Patria sem hlavne vek, dĺžka trvania DM, bazálna hodnota HbA_{1c} a glykémie, prítomné komorbidity a obezita. Ďalej antihyperglykemická aktivita lieku, jeho znášanlivosť, riziko

hypoglykémie a nežiaduce dôsledky hypoglykémie, riziko prírastku na hmotnosti, rôzne iné nežiaduce účinky, prijateľnosť použitia, vplyv lieku na zníženie rizika kardiovaskulárnych, renálnych a hepatálnych ochorení. Veľký význam má motivácia pacienta a predpoklad adherencie. Do úvahy niekedy patrí aj očakávaná dĺžka života. Často je nutná kombinovaná liečba, ktorá má zahŕňať lieky s komplementárnym mechanizmom účinku. Musia byť liečené komorbidity, včítane porúch lipidového metabolizmu, obezita, hypertenzia a iné stavy. Výber liečby DM2 má byť založený na personalizovanom prístupe. Veľký význam má bezpečnosť liečby so zvažovaním medicínskeho hľadiska vo vzťahu k pacientovi, ako najzraniteľnejšiemu článku zdravotnej starostlivosti. Dôležité je zväžiť stupeň edukácie pacienta, jeho životný štýl, sociálne zázemie, náklady a systém zdravotnej starostlivosti [E].

Pri indikovaní konkrétneho lieku je potrebné vychádzať zo **súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC)**, ktorý je publikovaný na internetových stránkach Európskej liekovej agentúry (EMA)(31), Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) (32) a na stránke ADC (33) a rešpektovať **indikačné obmedzenia**, ktoré sa nachádzajú na webovej stránke MZ SR (34).

11.1.1 Kategórie kardiovaskulárneho rizika pri DM podľa ESC/EASD a klasifikácia chronickej choroby obličiek

Diabetológ v súčasnosti by mal byť aj kardiovaskulárne a renálne orientovaný, hlavne v niektorých dôležitých pojmoch.

Hlavnú príčinu príčinu morbidity a mortality u pacientov s DM predstavujú ochorenia, ktorú sú na aterosklerotickom (AS) podklade: **aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (AS KVO)** (AtheroSclerotic Cardiovascular Disease – ASCVD), ktoré je definované ako koronárna choroba srdca (Coronary Heart Disease - CHD), **cerebrovaskulárne ochorenie alebo periférne artériové ochorenie**. Z kardiovaskulárnych príčin je ďalšou významnou príčinou morbidity a mortality **srdcové zlyhávanie (SZ)**. Podľa nedávnych štúdií incidencia srdcového zlyhávania (po adjustácii podľa veku a pohlavia) je dvojnásobne vyššia u pacientov s DM v porovnaní s pacientami bez DM.


Pacienti s DM môžu mať srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) alebo s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF).

Hypertenzia môže byť prekursorom oboch typov SZ, podobne ako AS KVO, kým prekonaný infarkt myokardu je často hlavnou príčinou HFrEF.


Pri indikácii GLP1-RA a SGLTi je nutné vždy zväžiť kardiovaskulárne riziko.

Kategórie kardiovaskulárneho rizika pri DM podľa ESC/EASD sú v **tabuľke č. 15** a klasifikácia srdcového zlyhávania podľa New York Heart Association (NYHA) je v **tabuľke č. 16**.

Tabuľka č. 15

 Kategórie kardiovaskulárneho rizika pri DM podľa ESC/EASD 2019 (cit.17)	
Veľmi vysoké riziko	Pacienti s DM a preukázaným KVO <i>alebo</i> iným orgánovým poškodením (proteinúria, eGF < 30 ml/min/1,73 m ² , hypertrofia ľavej komory, retinopatia) <i>alebo</i> ≥ 3 závažnými rizikovými faktormi (vek, fajčenie, artériová hypertenzia, dyslipidémia, obezita) <i>alebo</i> skorý začiatok dlhotrvajúceho DM1T (> 20 rokov)
Vysoké riziko	Pacienti s DM trvajúcim ≥ 10 rokov (bez orgánového poškodenia) + iný závažný rizikový faktor (vek, fajčenie, artériová hypertenzia, dyslipidémia, obezita)
Stredné riziko	Mladí pacienti (DM1T < 35 roční, DM2T < 50 roční), s trvaním DM < 10 rokov bez iných rizikových faktorov


Tabuľka č. 16

 Klasifikácia srdcového zlyhávania podľa New York Heart Association (NYHA) (cit.43)	
Trieda	Definícia
I.	Pacienti so srdcovou chorobou, ale bez obmedzenia fyzickej aktivity, bežná aktivita nevyvoláva dýchavicu ani únavu.
II.	Pacienti so srdcovou chorobou a ľahkým obmedzením fyzickej aktivity. Bez príznakov v pokoji. Ľahká fyzická aktivita nespôsobuje dýchavicu a únavu (pacient vyjde bez dýchavice viac ako jedno poschodie).
III.	Pacienti so srdcovou chorobou so značným obmedzením fyzickej aktivity. Ľahká fyzická aktivita vyvolá dýchavicu alebo únavu (pacient vyjde bez dýchavice najviac jedno poschodie).
IV.	Pacienti so srdcovou chorobou s neschopnosťou robiť akúkoľvek fyzickú činnosť bez ťažkostí. Symptómy srdcového zlyhávania sú zjavné už v pokoji alebo pri minimálnej aktivite (osobná hygiena), ktorá ťažkosti stupňuje.

Ďalším dôležitým faktorom pri diagnostike a liečbe DM je funkcia obličiek.

V tabuľke č. 17 je klasifikácia chronickej choroby obličiek (CKD) podľa KDIGO 2012.

Tabuľka č. 17

 Klasifikácia chronickej choroby obličiek (CKD) podľa KDIGO 2012 (cit.42)					
Kategoríe GF			Kategoríe albuminúrie		
			A1	A2	A3
Štádium (Grade)	Opis zmeny	GF (ml/s/1,73 m ²)	normálna až mierne zvýšená	stredne zvýšená	výrazne zvýšená
			< 3 mg/mmol	3 – 30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
G1	Normálna alebo ↑ GF	≥ 1,5			
G2	Mierne ↓ GF	1,0 – 1,49			
G3a	Mierne až stredne ↓ GF	0,75 – 0,99			
G3b	Výrazne ↓ GF	0,50 – 0,74			
G4	Výrazne ↓ GF	0,25 – 0,49			
G5	Zlyhanie obličiek	< 0,25 alebo dialýza			

*Intenzita farby políčok vyjadruje **riziko progresie nefropatie** od nízkeho, cez zvýšené, vysoké až po veľmi vysoké.

Podľa referenčných odporúčaní EASD/ADA sa za preferovanú iniciálnu farmakologickú liečbu DM2T považuje metformín a za preferovanú voľbu do kombinácie s metformínom sa považuje GLP1-RA alebo SGLT2i. Tieto farmaká sú preferované nielen z dôvodu výrazného efektu na úpravu glykémii pri nízkom riziku hypoglykémie a priaznivom efekte na telesnú hmotnosť, ale najmä z dôvodu potvrdeného kardiovaskulárneho, cerebrovaskulárneho a renálneho benefitu. Ak GLP1-RA alebo SGLT2i nie je možné použiť, v hierarchii výberu nasleduje DPP4i s potvrdenou KV-bezpečnosťou, a to sitagliptín alebo linagliptín. Na 3. priečke hierarchie výberu sú deriváty sulfonylurey (SU - preferenčne glibeprid a gliklazid MR) a inzulín, a napokon za výber rezervovaný skôr len pre určité typy pacientov považujeme glitazóny, spomedzi ktorých je preferovaný pioglitazone.

Uvedená hierarchia výberu je vhodná pre všetkých pacientov s DM2T, obzvlášť je však odporúčaná u pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom KV-príhody, SZ alebo CKD a s dôrazom odporúčaným výberom u pacientov s už prítomným ATS KVO, SZ alebo cerebrovaskulárnym ochorením (CVO) alebo CKD.

Ak pacient má prejavy alebo znaky SZ, alebo má CKD, alebo ATS/nonATS KVO s dominanciou rizika rozvoja srdcového zlyhávania, alebo má vysoké KV-riziko, je za preferovaný postup považovaná voľba SGLT2i s cieľom redukcie KV- a celkovej mortality, hospitalizácie pre srdcové zlyhávania (hSZ), opakovaného výskytu hlavných koronárnych príhod, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGF). Ak pacient prekonal ATS KVO (infarkt myokardu - IM, cievnú mozgovú príhodu - CMP, ochorenie periférnych artérií), alebo má vysoké riziko ATS KV-príhody,

alebo má CKD, potom je za preferovaný postup považovaná voľba GLP1-RA s cieľom redukcie rizika KV- a celkovej mortality, spomalenia progresie ATS a rizika ATS KV-príhody, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie). Všeobecným argumentom preferencie GLP1-RA a SGLT2i do kombinácie s metformínom je v porovnaní s inými skupinami farmák aj výrazný efekt na HbA_{1c} pri nízkom riziku hypoglykémie, redukcia telesnej hmotnosti a priaznivý efekt na viaceré KV-rizikové faktory (krvný tlak, krvné lipidy, chronický subklinický zápal). Iné skupiny farmák v porovnaní s GLP1- RA a SGLT2i neposkytujú žiadne zásadné výhody. Výhodou gliptínov, odporúčaných na pozícii po SGLT2i a GLP1-RA, je nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita, nízke riziko komplikácií a nežiaducich účinkov. Účinok na úpravu glykémie je však miernejší a nepreukázali ani morbiditno-mortalitný benefit. Ich najväčšou prednosťou je možnosť použitia v celom spektre klesajúcich funkcií obličiek vrátane pacientov s konečným štádiom chronického zlyhávania obličiek. Tieto vlastnosti sú výhodné najmä u starších pacientov.

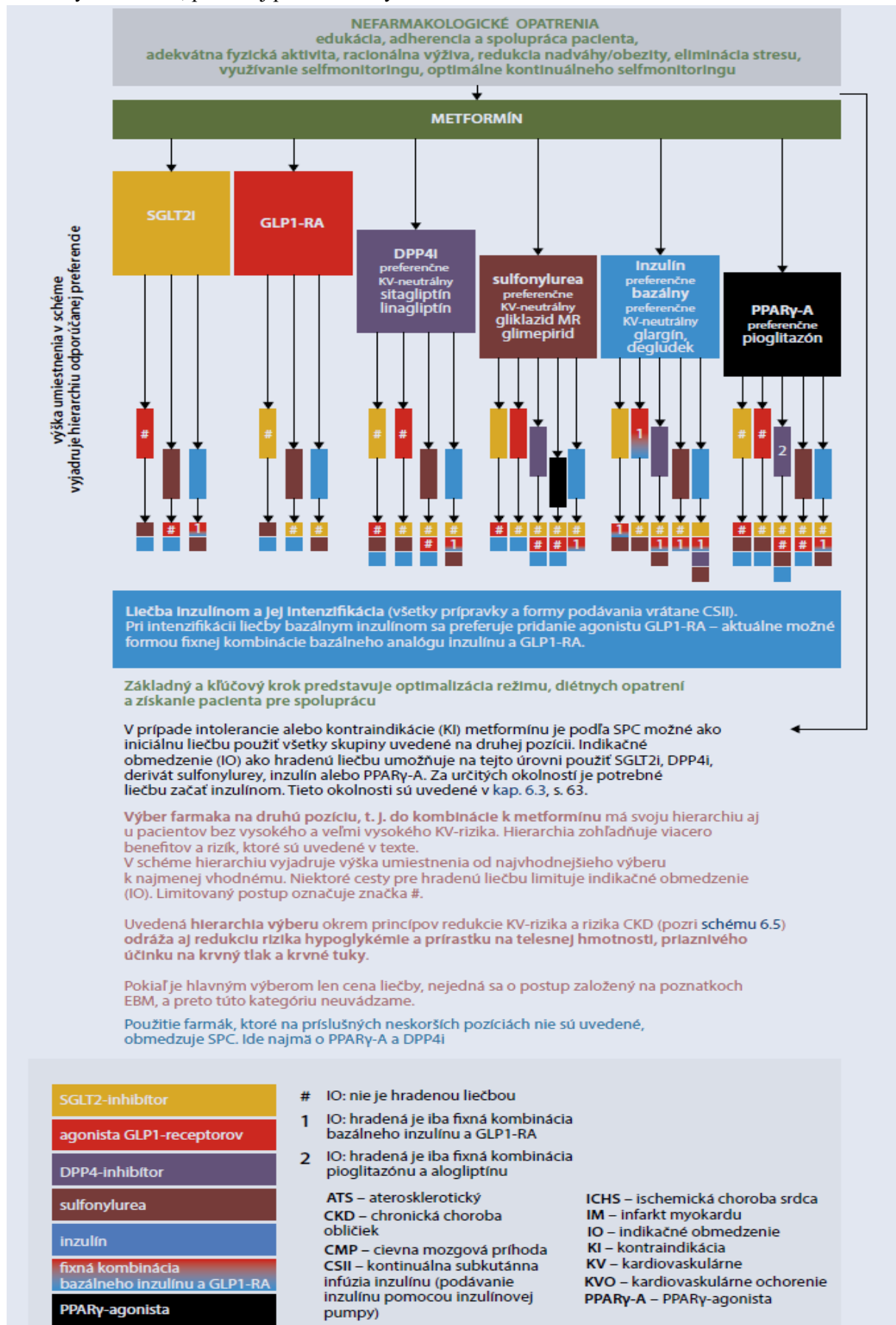
Zaradenie SGLT2i alebo GLP1-RA do liečby u pacientov s KVO, resp. CKD alebo vysokým rizikom KVO sa odporúča nielen pri intenzifikácii glykemickej kontroly, ale aj nezávisle od nej, ako kardioprotektívna, resp. nefroprotektívna liečba, a to pridaním k predošlej liečbe alebo náhradou za iné antidiabetické farmaká. Rovnako pri intenzifikácii glykemickej kontroly farmakom z inej skupiny sa odporúča SGLT2i alebo GLP1-RA ponechať. Uvedené princípy sa objavili už v odporúčaniach SDS z roku 2016 a boli vôbec jednými z prvých, ktoré inkorporovali výsledky nedávnych CVOT štúdií do preferenčného výberu liečby u konkrétneho pacienta, s cieľom znížiť konkrétne morbiditno-mortalitné riziko. V súčasnosti je takýto prístup už štandardnou súčasťou všetkých referenčných odporúčaní, ako sú aktuálne odporúčania EASD, ADA, AACE, ESC, CDA, CEEDEG a ďalších.. U každého pacienta s DM2T je preto potrebné myslieť na vysoké KV-riziko, stratifikovať ho a tento faktor zohľadniť aj pri výbere/úprave, resp. pravidelnom prehodnocovaní liečby. Rovnaká stratifikácia je potrebná v pravidelnom vyhodnocovaní renálnych parametrov. Táto filozofia prístupu k liečbe by sa mala uplatňovať aj u pacientov na jestvujúcej liečbe s dobrou glykemicou kontrolou. Pravidelné prehodnocovanie by malo brať do úvahy aktuálne KV- a renálne riziko, ktoré sa v priebehu času mení/progreduje, prekonanie KV-príhody, čo významne zvyšuje aj riziko srdcového zlyhávania, prejavy srdcového zlyhávania (aj bez predošlého KVO na podklade aterosklerózy), užívanie farmakoterapie s možným zvýšeným KV-rizikom a pod. Jednou z veľkých výhod je aj veľmi rýchly efekt SGLT2i a GLP1-RA, ktorý sa prejavuje už v priebehu prvých dní od pridania. A netreba tiež zabúdať na skutočnosť, že liečba SGLT2i a GLP1-RA oddŕaľuje potrebu liečby inzulínom alebo aspoň umožňuje redukcii jeho dávok a tiež že je výhodná aj z hľadiska šetrenia nákladov. Dôležitú úlohu zohráva interdisciplinárna spolupráca, pri ktorej v kontexte redukcie rizika KV- a renálnej morbidity a mortality je kľúčová spolupráca diabetológa s kardiológom, nefrológom a neurológom, najmä s cieľom zlepšenia skorej identifikácie KV- a renálnych ochorení ako aj následnej optimalizácie liečby. Potrebná je tiež edukácia pacienta, ktorá okrem všeobecných tém by mala byť zameraná aj na problematiku rizika a možností ovplyvnenia KVO a diabetickej choroby obličiek, nakoľko úroveň týchto vedomostí je vo všeobecnosti medzi pacientmi nízka. Napokon, konečný výber liečby a terapeutických cieľov výrazne ovplyvňuje vek pacienta. Stúpajúci vek sa združuje so širším spektrom a závažnosťou pridružených ochorení, súčasnou liečbou viacerými farmakami, zvýšeným rizikom hypoglykémie a často aj zmenenými prejavmi hypoglykémie a syndrómom nevedomovania si hypoglykémie, prítomnosťou syndrómu krehkosti, poruchami kognitívnych funkcií, pamäte, demenciou, dezorientovanosťou, zmätenosťou, sociálne ekonomickými rizikami, odkázanosťou, osamelosťou, inkontinenciou, zvýšeným rizikom dehydratácie, sarkopéniou, vyšším rizikom závrátov, pádov a zlomenín. Diabetik senior je teda komplikovanejší a zraniteľnejší, a preto aj výber liečby a jej intenzita musí tieto faktory zohľadňovať. S ohľadom na vyššie uvedené aspekty ide pritom o pomerne heterogénnu skupinu pacientov vyžadujúcu individualizáciu terapeutického prístupu. Aktuálne vo veku nad 65 rokov je na Slovensku viac ako polovica pacientov s DM2T (5).

Terapeutické odporúčania pre liečbu pacientov s DM2T okrem iného uvádzajú hierarchiu terapeutických skupín tak, ako by mali byť používané v liečbe v kontinuu súčasných poznatkov. Kým iníciaľným výberom farmakologickej liečby naďalej zostáva metformín, pozície ďalšieho výberu do kombinácie k metformínu sú jasne diferencované. Na prvej preferenčnej pozícii hierarchie výberu sú GLP1-RA alebo SGLT2i. Až v prípade intolerancie alebo kontraindikácií GLP1-RA, resp. SGLT2i sú na druhom mieste výberu KV-neutrálne DPP4i. Na tretej pozícii sú spoločne KV-neutrálna sulfonylurea a inzulín, a na štvrtej pozícii agonisty PPAR γ -receptorov.

Podľa referenčných odporúčaní EASD/ADA, pričom okrem úpravy glykémie, s ohľadom na riziko hypoglykémie, prírastok na telesnej hmotnosti a iné metabolické účinky, sa do popredia dostáva najmä otázka morbiditno mortalitného benefítu, resp. rizika. Odporúčanie je v súlade s odporúčaním EASD/ADA aj v tej časti, v ktorej sa GLP1-RA a SGLT2i posúvajú aj do primárnej prevencie, pričom je potrebné zdôrazniť, že všetci pacienti s DM2T majú prinajmenšom stredne vysoké KV-riziko, väčšina však má vysoké alebo veľmi vysoké KV-riziko. Dôvodom pre preferenciu GLP1-RA a SGLT2i je aj skutočnosť, že iné skupiny antidiabetík nemajú oproti nim žiadne medicínske výhody. Naopak, pri mnohých (sulfonylurea, agonisty PPAR γ -receptorov, saxagliptín) je zvýšené riziko KV-morbidity a mortality, prírastku na telesnej hmotnosti alebo hypoglykémii.

GLP1-RA sa odporúčajú s cieľom redukcie rizika KV a celkovej mortality, spomalenia progresie ATS a rizika ATS KV-príhody, ako aj rozvoja a progresie CKD. SGLT2i sa odporúčajú s cieľom redukcie KV a celkovej mortality, hospitalizácie pre SZ, opakovanej KV-príhody ako aj rozvoja a progresie CKD (5).

Schéma č. 5 Odporúčaný terapeutický postup u pacientov s DM2T u pacientov, ktorí majú vysoké a veľmi vysoké riziko, pokračuj podľa schémy




11.2 Metformín

Metformín vzhľadom na dobrú účinnosť pri znižovaní HbA_{1c}, nízke riziko hypoglykémie pri použití v monoterapii, hmotnostnú neutralitu až potenciál na zníženie telesnej hmotnosti, známy bezpečnostný profil, nízku cenu a rozsiahle skúsenosti pri jeho používaní sa považuje za liek prvej voľby pri liečbe DM2T, ako aj za základnú zložku kombinovanej farmakoterapie vo väčšine odporúčaní medzinárodných a národných diabetologických spoločností za predpokladu, že nie sú prítomné kontraindikácie alebo nežiaduce účinky (NÚ).

V štúdií UKPDS bol dokázaný kardiovaskulárny benefit metformínu u obéznych novodiagnostikovaných pacientov s DM2T (zníženie incidencie infarktu myokardu, zníženie celkovej mortality). Na základe systematického prehľadu a metaanalýzy metformín v porovnaní s derivátmi sulfonylurey znižuje riziko kardiovaskulárnej mortality.

Charakteristické vlastnosti metformínu sú v **tabuľke č. 18**.

Tabuľka č. 18

 Charakteristické vlastnosti metformínu (cit. 1,27)				
Skupina	Mechanizmus účinku	Výhody	Nevýhody	Účinnosť
Biguanidy - Metformín	↓hepatálna produkcia glukózy, Aktivácia AMPK, Početné mechanizmy, ktoré nie sú sprostredkované inzulínom	Rozsiahle skúsenosti Bez hypoglykémie ↓infarkt myokardu ↓celková mortalita (UKPDS) ↓kardiovaskulárna mortalita v.s. sulfonylurea, Nízka cena	Gastrointestinálne nežiaduce účinky: hnačka, abdominálne kŕče Deficit vitamínu B12 Opatrné používanie a zníženie dávky pri CKD G3b Viaceré kontraindikácie Riziko laktátovej acidózy (zriedkavé)	vysoká

Hlavným účinkom metformínu je zníženie hepatálnej produkcie glukózy, menej výrazné je zvýšenie periférnej využitia glukózy v kostrovom svalstve a v tukovom tkanive.

Metformín pôsobí ako aktivátor AMPK (adenozín-monofosfátom aktivovaná proteín-kináza) - enzýmu s pozitívnymi účinkami na metabolizmus lipidov a sacharidov a s tlmivým vplyvom na proliferáciu nádorových buniek. Význam majú aj viaceré ďalšie mechanizmy, ktoré nie sú sprostredkované inzulínom. Metformín sa vstrebáva z tenkého čreva. Neviaže sa na proteíny plazmy, nepodlieha biotransformácii v pečeni, nemá interakciu s inhibítormi ani induktormi pečenej enzýmov.


Eliminuje sa výlučne obličkami v nezmenenej forme, zvlášť glomerulovou filtráciou, ale aj tubulárnou sekréciou v proximálnych tubuloch. Pri poruche obličkových funkcií je vylučovanie metformínu výrazne spomalené. Metformín má významné účinky v črevnom trakte. Zvyšuje vychytávanie glukózy v čreve a následne zvyšuje koncentráciu laktátu v enterocyte. Toto zvýšenie laktátu sa môže spolupodieľať na neznášanlivosti metformínu.

Metformín zvyšuje koncentráciu glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1), priamym aj nepriamym mechanizmom. Účinok metformínu na dipeptidyl-peptidázu 4 (DPP4) je nevýrazný. Metformín zvyšuje pool žlčových kyselín v čreve, čím ovplyvňuje konzistenciu stolice, sekréciu GLP-1, cholesterolu a mikrobióm. Metformín mení črevný mikrobióm (rozmnoženie *Akkermancia municipila*), čo môže zlepšovať glukózovú toleranciu, ale na druhej strane môže viesť k jeho intolerancii (10,11).

Zvyčajná počiatočná dávka metformínu je 500 mg alebo 850 mg 2 alebo 3-krát denne, podaná počas jedla alebo po jedle. *Obvyklá dávka nepresahuje 2000 (2 550 mg)*, najvyššia odporúčaná dávka je 3 000 mg denne, podaná v troch rozdelených dávkach.

V **tabuľke č. 19** je uvedené dávkovanie metformínu v rôznych štádiách chronického ochorenia obličiek.

Tabuľka č. 19

 Dávkovanie metformínu v rôznych štádiách chronického ochorenia obličiek cit.28				
Štádium (Grade)	Opis zmeny	GF (ml/min/1,73 m ²)	GF (ml/s/1,73 m ²)	Celková maximálna denná dávka rozdelená na 2 – 3 dávky
G1	Normálna alebo ↑ GF	> 90	≥ 1,5	3 000 mg
G2	Mierne ↓ GF	60 - 89	1,0 – 1,49	3 000 mg
G3a	Mierne až stredne ↓ GF	45 – 59	0,75 – 0,99	2 000 mg
G3b	Výrazne ↓ GF	30 - 44	0,50 – 0,74	1 000 mg úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.
G4	Výrazne ↓ GF	15 - 29	0,25 – 0,49	kontraindikované
G5	Zlyhanie obličiek	< 15 alebo dialýza	< 0,25 alebo dialýza	kontraindikované

V SR sú registrované **fixné kombinácie metformínu**:

metformín + glibenklamid, metformín + sitagliptín, metformín + linagliptín, metformín + vildagliptín, metformín + alogliptín, metformín + pioglitazón, metformín + dapagliflozín, metformín + kanagliflozín, metformín + empagliflozín.

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky metformínu patria gastrointestinálne ťažkosti, ktorým sa dá v niektorých prípadoch predísť postupnou titráciou dávky metformínu, znížením jeho dávky alebo podávaním metformínu XR s predĺženým uvoľňovaním (viď IO), ktorý má výrazne nižší výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zlepšuje komplianciu pacientov.

Metformín môže viesť k deficitu vitamínu B12. Z tohto hľadiska sa odporúča periodické monitorovanie vitamínu B12 a prípadná suplementácia jeho nedostatku, zvlášť u pacientov s anémiou alebo neuropatiou. Pri liečbe metformínom je nutná opatrnosť pri začatí liečby ACE inhibítormi alebo blokátormi AT1 receptorov, diuretikami a nesteroidnými antireumatikami.

Obávaným nežiaducim účinkom biguanidov je *laktátová acidóza* so zvýšeným rizikom mortality. Dochádzalo k nej hlavne pri podávaní fenformínu, menej po buformíne; pri metformíne je zriedkavá. Najčastejšie sa vyskytuje pri závažnom ochorení alebo pri akútnom obličkovom zlyhávaní. Jej hlavnou prevenciou je dodržiavanie kontraindikácií podávania metformínu.

Medzi kontraindikácie metformínu patria:

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napr. laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza), diabetická prekóma,

- závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min.), akútne stavy s možnosťou zmeny renálnej funkcie ako sú: dehydratácia, závažná infekcia, šok,
- akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu ako sú: kardiálne alebo respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok,
- hepatálna insuficiencia, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus,
- podľa Súhrnu charakteristických vlastností (SPC) metformínu intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračovať nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a je považovaná za stabilnú.

Intravazálna aplikácia jódovej kontrastnej látky pred rtg vyšetrením v kontexte liečby metformínom.

V súčasnosti pri rtg technikách sa používajú k intravaskulárnemu podaniu kontrastné látky obsahujúce jód. Základné delenie jódových kontrastných látok (JKL) je na *vysokoosmolálne* (7x vyššia osmolalita oproti krvi), *nízkoosmolálne* (2 x vyššia osmolalita) a *izoosmolálne*. Intravaskulárne podanie JKL môže u chorých vyvolať výskyt nežiaducej reakcie: alergoidnej a chemotoxickej (nefrotoxickej kontrastnej nefropatia, neurotoxickej, kardiotoxickej a ďalšie). Medzi faktory zvyšujúce riziko nežiaducej reakcie patria: *diabetes mellitus*, obličková nedostatočnosť, ťažké kardiálne a pľúcne ochorenia, astma bronchiale, predchádzajúce reakcie na JKL, polyvalentné alergie, detský a vysoký vek chorých, hypertyreóza a mnohopočetný myelóm. Celkový výskyt nežiadúcich alergoidných reakcií na vysokoosmolálne JKL je 6 – 8 %, u nízkoosmolárnych JKL 0,2 - 0,7 %. Nízkoosmolárne kontrastné látky vyvolávajú menej nežiaducich účinkov, preto je ich použitie všeobecne preferované a odporúčané u rizikových stavov.

Kontrastná nefropatia spojená s aplikáciou JKL

Kontrastná nefropatia (KN) je akútne zhoršenie funkcie obličiek vzniknuté po podaní JKL, kde bola vylúčená iná príčina. Osoby s rizikom rozvoja KN:

- eGFR nižšia ako 60 ml/min/1,73 m² pri intraarteriálnej aplikácii JKL,
- eGFR nižšia ako 45 ml/min/1,73 m² pri intravenózne aplikácii JKL,

najmä v spojení s *diabetickou nefropatiou*, dehydratáciou, kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA 3- 4) a nízkou ejekčnou frakciou, čerstvým infarktomyokardu (< 24 h), intraaortálnou kontrapulzáciou, periprocedurálnou hypotenziou, nízkym hematokritom, vekom nad 70 rokov, opakovanými aplikáciami JKL v minulých dňoch. - *súčasťou aplikáciou nefrotoxických liečiv* (**metformín**, gentamycín, cisplatina, nesteroidné antiflogistiká, imunosupresíva)

Prevenia alergoidnej reakcie a kontrastnej nefropatie

Pred podaním JKL:

- pre prevenciu kontrastnej nefropatie je žiaduce poznať aktuálnu hodnotu eGFR, alebo aspoň hladinu sérového kreatinínu,
- zabezpečíme dostatočnú hydratáciu vyšetrovanej osoby
- **biguanidy (perorálne antidiabetiká)**, nesteroidné antireumatiká, prípadne iné nefrotoxické lieky **vysadiť 48 hodín pred podaním JKL**

11.3 Agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA)

Agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) napodobňujú účinky endogénneho GLP1. Podávajú sa subkutánne, stimulujú pankreatickú sekréciu inzulínu v závislosti od glukózy, potláčajú neprimerane zvýšenú sekréciu glukagónu, spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a potláčajú chuť do jedla. V porovnaní

s inými antidiabetickými liekmi majú intermediárnu až veľmi vysokú účinnosť na glykémiu nalačno aj postprandiálne. Majú minimálne riziko hypoglykémie, ktoré sa môže zvýšiť pri kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou.

Vedú k významnej redukcii telesnej hmotnosti. Majú ochranný vplyv na funkciu B buniek. Štrukturálne rozdiely medzi GLP1-RA ovplyvňujú dĺžku trvania účinku, ich formulácia a dávkovanie môže ovplyvňovať účinnosť na znižovanie glykémie a telesnej hmotnosti, ako aj profil nežiaducich účinkov a kardiovaskulárne účinky.

Priaznivo ovplyvňujú proces aterogenézy, zlepšujú kardiovaskulárne rizikové faktory. Priaznivý účinok na dlhodobú prognózu chorých bol dokázaný pri liraglutide (štúdia LEADER), semaglutide (štúdia SUSTAIN-6) a dulaglutide (štúdia REWIND).

GLP1-RA majú nefroprotektívny účinok. V klinických štúdiách zameraných na KV-príhody sa ako sekundárny kompozit hodnotil vplyv GLP1-RA na kombinované obličkové parametre zahŕňajúce pretrvávajúcu makroalbuminúriu, trvalé zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v krvi alebo potrebu trvalej dialyzačnej liečby, resp. transplantáciu obličky. S redukciou kombinovaného obličkového kompozitu sa spájala liečba liraglutidom, semaglutidom a dulaglutidom. K poklesu incidencie makroalbuminúrie viedla liečba liraglutidom, semaglutidom, exenatidom QW a dulaglutidom. Liečba lixisenatidom sa spájala redukciou albuminúrie u pacientov s makroalbuminúriou. a nižším rizikom novo vzniknutej makroalbuminúrie. Medzi nežiadúce účinky patrí mierna až stredne závažná nauzea, ktorá postupne ustupuje v priebehu liečby.

Odporúčania pre indikáciu GLP1-RA sú v neustálom vývoji na základe výsledkov veľkých randomizovaných klinických štúdií.


Podľa Aktualizácie 2019 k materiálu: „Manažment hyperglykémie pri cukrovke 2. typu, 2018“. Konsenzuálna správa Americkej diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) odporúčania pre indikáciu GLP1-RA sú nasledovné:

Odporúčania pre GLP1-RA

- U pacientov s DM2T a **preukázaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (AS KVO)** (ako napr. predchádzajúci infarkt myokardu, ischemická cievna mozgová príhoda, nestabilná angína pectoris so zmenami EKG, ischémia myokardu na zobrazení alebo pri záťažovom teste alebo revaskularizácia koronárnych, karotických alebo periférnych tepien), u ktorých je MACE najzávažnejšou hrozbou, je ***sila dôkazov o prínose pre MACE najväčšia v prípade agonistov receptora GLP-1***[A].
- Na **zníženie rizika MACE** prichádza užívanie agonistov receptora GLP-1 do úvahy aj u pacientov s diabetom 2. typu **bez preukázaného KVO, avšak s indikátormi vysokého rizika**, konkrétne ide o pacientov **vo veku 55 rokov a viac, so stenózou koronárnych, karotických tepien alebo tepien dolných končatín > 50 %, hypertrofiou ľavej komory, eGFR < 60 ml.min-1.[1,73 m]-2 alebo albuminúriou [A]**.

Charakteristické vlastnosti GLP1-RA sú v **tabuľke č. 20**.

Tabuľka č. 20

 Charakteristické vlastnosti agonistov GLP1 receptorov (GLP1-RA) (cit. 1)				
SKUPINA/lieky	Mechanizmus účinku	Výhody	Nevýhody	Účinnosť
AGONISTY GLP1 RECEPTOROV (GLP1-RA) krátko účinkujúce Exenatid* Lixisenatid*	Glukózodepen- dentný ↑sekrécia inzulínu ↓sekrécia glukagónu Spomalenie vyprázdňovania žalúdka ↑pocit sýtosti	Bez hypoglykémie v monoterapii ↓hmotnosť ↑excelentný vplyv na postprandiálnu glykémiu pre jedlá po injekcii Zlepšenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov Lixisenatid podávanie raz denne s.c. Exenatid – 2 x denne s.c.	Časté GIT NÚ, môžu byť tranzientné Mierne ↑srdcovej frekvencie Nutnosť edukácie Úprava dávky ev. vyhýbanie sa pri obličkových ochoreniach u niektorých liekov Akútna pankreatitída (zriedkavá/ neurčitá)	Účinnosť: intermediárna až vysoká
dlhodobo účinkujúce Dulaglutid Semaglutid Exenatid ER Liraglutid	Glukózodependent ný, ↑sekrécia inzulínu ↓sekrécia glukagónu, ↑pocit sýtosti	Bez hypoglykémie v monoterapii ↓hmotnosť ↓postprandiálne exkurzie glykémie Zlepšenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov ↓MACE u niektorých liekov ↓albuminúria u niektorých liekov Výraznejšie zníženie postprandiálnej glykémie v porovnaní s krátko účinkujúcimi preparátmi Podávanie raz týždenne, (výnimka liraglutidu - raz denne) s.c.	GIT NÚ, Žlčnikové kamene, ↑srdcová frekvencia Nutnosť edukácie Úprava dávky/ev. vyhýbanie sa pri obličkových ochoreniach u niektorých liekov Akútna pankreatidía (zriedkavá/ neurčitá) Hyperplázia C buniek/medulárne nádory štítnej žľazy (zriedkavé/ neurčité; pozorované len v zvieracích modeloch) Semaglutid je asociovaný so zvýšeným rizikom retinopatie	Účinnosť: vysoká až veľmi vysoká/


* v SR sa nepoužíva a nie je dostupný

Všeobecná úvaha

- U vhodných vysokorizikových jedincov s diabetom 2. typu by sa malo rozhodnutie o liečbe agonistom receptora GLP-1 alebo inhibítorom SGLT2 za účelom zníženia MACE, hHF, rizika úmrtia z KV príčin alebo progresie CKD riadiť nezávisle od východiskovej alebo individualizovanej cieľovej hodnoty HbA_{1c} [E]

Dávkovanie GLP1-RA pri poruchách obličiek je v **tabuľke č. 21**.

Tabuľka č. 21

 Dávkovanie GLP1-RA pri poruchách obličiek (CKD-KDIGO 2012)						
Kategória GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/s	≥ 1,5	1,0 – 1,49	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	0,25 – 0,49	< 0,25/dialýza
ml/min	≥ 90	60 - 89	45 - 59	30 - 44	15 – 29	< 15/dialýza
Liraglutid	áno	áno	áno	áno	áno	nie
Lixisenatid	áno	áno	áno	áno	nie	nie
Dulaglutid	áno	áno	áno	áno	áno	nie
Semaglutid	áno	áno	áno	áno	nedostatok skúseností	nie

Dulaglutid

Dulaglutid je agonista GLP1 receptora s dlhodobým účinkom. Jedna molekula obsahuje 2 identické disulfidovým mostíkom spojené reťazce, z ktorých každý obsahuje modifikovanú ľudskú sekvenciu GLP-1 analógu kovalentne naviazanú na fragment ťažkého reťazca (Fc) modifikovaného ľudského imunoglobulínu G4 (IgG4) prostredníctvom malého peptidového linkera. GLP-1 analógová časť dulaglutidu je približne na 90 % homologická s prirodzeným ľudským GLP-1. Indikovaný na liečbu u dospelých s diabetes mellitus 2. typu (DM2), na zlepšenie glykemickej kontroly. Liečba dulaglutidom je indikovaná ako druhá línia, hneď po metformíne, prípadne v kombinácii s metformínom a sulfonylureou, nielen pre pacientov s prítomným kardiovaskulárnym ochorením (KVO), ale aj u pacientov bez neho. Dulaglutid preukázal superioritu v MACE vo veľkej KV štúdii REWIND. V klinickom hodnotení dulaglutid prejavil zhodný prínos u pacientov s preukázaným aterosklerotickým KV ochorením i bez neho. Dôkazy pre použitie GLP-1 u pacientov v **primárnej prevencii** sú najsilnejšie pre **dulaglutid**, zatiaľ čo u ostatných GLP-1 tieto dôkazy zatiaľ chýbajú a tieto boli príčinou zmeny v aktualizovaných odporúčaní ADA/ EASD. Aplikuje sa s.c. 1x týždenne.

Semaglutid

Semaglutid je analóg GLP1 s 94 % sekvenčnou homológiou s ľudským GLP-1.

Je indikovaný na liečbu dospelých s nedostatočne kompenzovaným DM2T na zlepšenie glykemickej kontroly. Podľa IO v SR je indikovaný v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou.

Údaje z klinických štúdií v štúdii SUSTAIN 6 potvrdili kardiovaskulárnu bezpečnosť a preukázali významné zníženie závažných KV príhod pri použití semaglutidu v porovnaní s placebom. Robustné a trvalé účinky semaglutidu na hladiny HbA_{1c} a úbytok hmotnosti vs. komparátory, ako aj jeho bezpečnosť a možný kardiovaskulárny prínos, riešia neuspokojenú potrebu pri liečbe DM2T.

Semaglutid bol asociovaný so zvýšeným výskytom retinopatie v štúdii SUSTAIN 6, prevažne medzi tými pacientami, ktorí mali bazálne retinopatiu a u ktorých došlo k rýchlemu zlepšeniu glykemickej kompenzácie. Kým toto pozorovanie sa nevysvetlí, je známe, že zhoršenie retinopatie bolo pozorované ako efekt intenzifikácie glykemickej kompenzácie pri liečbe inzulínom.

Semaglutid je pripravený na subkutánnu injekciu a je dostupný v naplnenom pere. Aplikuje sa 1x týždenne.

Nedávno boli publikované prvé výsledky štúdie PIONEER- 6 (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) u viac ako 3 100 pacientov s DM2T liečených novou **perorálnou formou** semaglutidu zatiaľ iba 15,9 mesiacov. Liečba sa spájala s 21 % redukciou primárneho kompozitu, čo však bolo zhodnotené ako štatisticky významné iba v prípade noninferiority v porovnaní s placebo. Už počas tohto obdobia však došlo k štatisticky významnému poklesu mortality z KV-príčin o 50 %, ako aj celkovej mortality z akejkoľvek príčiny o 49 %.

Semaglutid v dávke 2,4 mg je schválený na liečby obezity aj u nediabetikov.

Liraglutid

Liraglutid je analóg glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) s 97 % sekvenčnou homológiou s ľudským GLP-1, ktorý sa viaže na receptor pre GLP-1 (GLP-1R) a aktivuje ho. Má pôsobenie 24 hodín a zlepšuje kontrolu glykémie znížením hladiny glukózy v krvi nalačno a postprandiálnej hladiny glukózy.

Liraglutid je odporúčaný u pacientov s DM2T a KVO alebo s veľmi vysokým/vysokým KV rizikom na zníženie rizika úmrtia (Task force ESC/EASD, 2019) [A]


Okrem liečby pacientov s DM2T bol liraglutid v dávke 3,0 mg ako prvý zástupca GLP1-RA indikovaný aj na liečbu nadhmotnosti a obezity aj u nediabetikov. U nás je dostupný vo fixnej kombinácii s dlhodobo pôsobiacimi inzulínom degludek.

GLP1-RA sú vhodné do kombinácií s inzulínom.

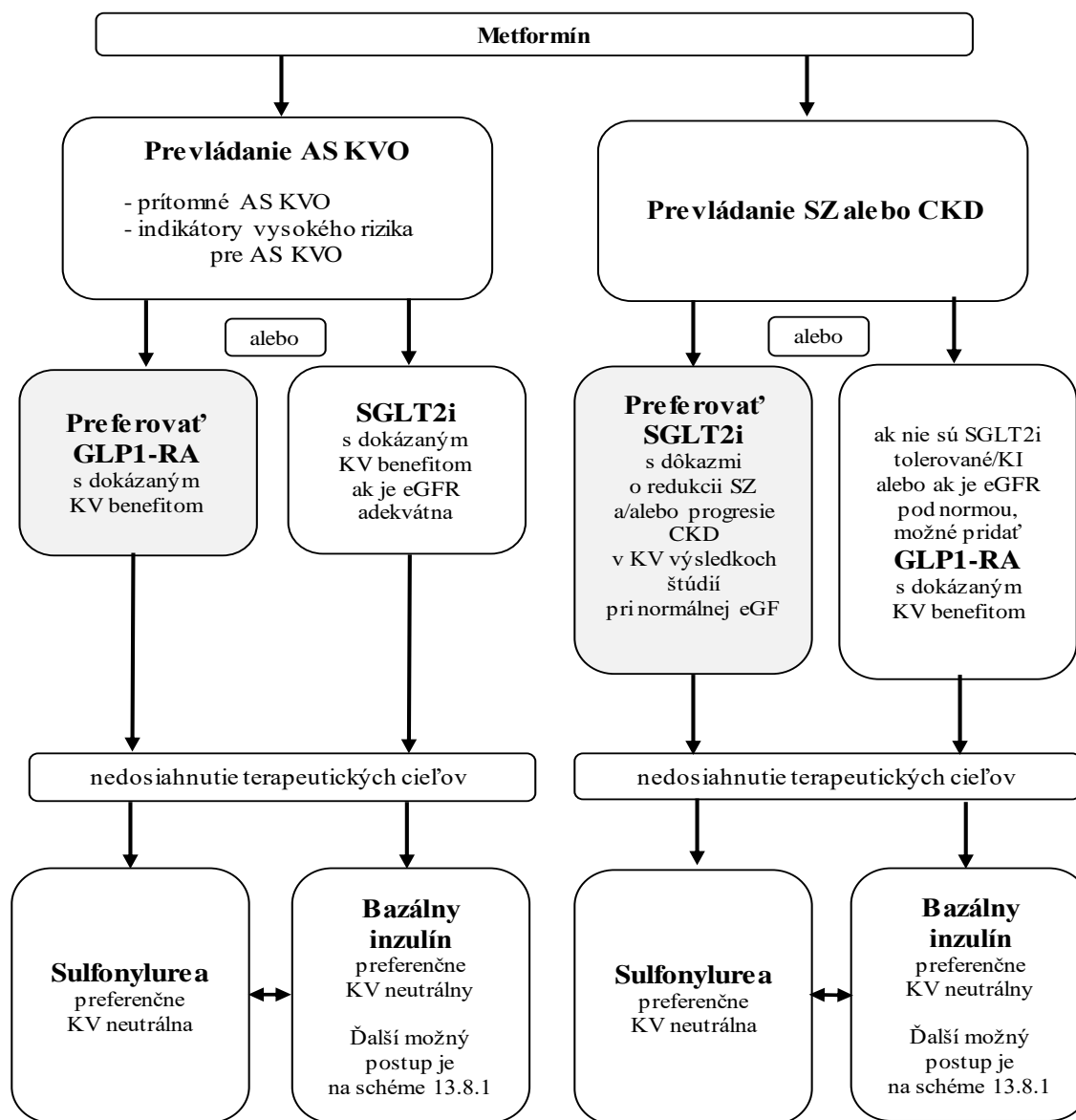
Fixné kombinácie bazálneho analógu inzulínu a GLP1-RA sú v **tabuľke 22**.

Ich klinické použitie je bližšie rozpisované v **tabuľke č. 33**.

Tabuľka č. 22

 Fixné kombinácie bazálneho analógu inzulínu a GLP1-RA (cit. 1,5)			
Liek	Primárny fyziologický účinok	Výhody	Nevýhody/ nežiaduce účinky
Inzulín degludek + liraglutid IDegLira 100 U/ml IDeg + 3,6 mg liraglutid	Kombinované aktivity zložiek Bazálny inzulín šetrí sekréciu vlastného inzulínu, potláča endogénnu hepatálnu produkciu glukózy a stimuluje vychytávanie glukózy svalom, obzvlášť v postprandiálnom stave GLP1-RA stimuluje vlastnú sekréciu inzulínu fyziologickou cestou – teda v poradí pečene, periféria, potláča hepatálnu produkciu glukózy aj supresiou glukagónu, spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím spomaľuje a oploštuje postprandiálny vzostup glykémie	Zvýšená glykemická účinnosť v porovnaní s jednotlivými zložkami Znížený výskyt NÚ v porovnaní s jednotlivými zložkami Podávanie 1 x denne, kedykoľvek v priebehu dňa, zvyčajne ráno	Nižší pokles hmotnosti v porovnaní so samotným agonistom GLP1-RA
Inzulín glargín + lixisenatid LixiLan 100 U/ml IGla + 50 µg/ml lixisenatid 100 U/ml/IGla + 33 µg/ml lixisenatid		Podávanie 1 x denne v priebehu 1 hodiny pred akýmkoľvek jedlom	

V schéme č. 6 je znázornená liečba pacientov s DM2T s prítomným AS KVO, SZ alebo CKD s rozlišovaním preferencie GLP1-RA a SGLT2 (upravené podľa 2,5).



U obéznych diabetikov sa využíva efekt GLP1-RA na redukcii hmotnosti. GLP1-RA je možné použiť aj u pacientov so zníženými obličkovými funkciami.


11.4 INHIBÍTORE SGLT2-kotransportu (SGLT2i) - gliflozíny

K novším terapeutickým trendom patria inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra (SGLT2i). Sodíkovo-glukózový kotransportér 2 (SGLT2) sa nachádza v proximálnom tubule obličiek. Jeho hlavnou funkciou je aktívny kotransport sodíka a glukózy. Mechanizmus účinku SGLT2i spočíva v inhibícii spätnej reabsorpcie glukózy v obličkách a jej následným zvýšeným vylučovaním do moču. Účinok SGLT2i je nezávislý na sekrécii alebo účinku inzulínu. Sú účinné bez ohľadu na funkciu B bunky v skorších aj neskorších fázach DM2. SGLT2i znižujú glykémiu nalačno aj postprandiálne, zvyšujú sekréciu glukagónu. Dlhodobo zlepšujú glykemickú kompenzáciu bez zvýšeného rizika

hypoglykémie, sú asociované so znížením krvného tlaku (bez vzostupu srdcovej frekvencie) a s poklesom telesnej hmotnosti (s redukciou viscerálneho tuku).

Charakteristické vlastnosti inhibítorov SGLT2 sú v **tabuľke č. 23**.

Tabuľka č. 23

		Charakteristické vlastnosti inhibítorov SGLT2-kotransportu SGLT2i (cit.1)		
SKUPINA/lieky	Mechanizmus účinku	Výhody	Nevýhody	Účinnosť
SGLT2i (gliflozíny) Empagliflozín Dapagliflozín Kanagliflozín	Inhibícia SGLT2 v proximálnom nefróne Inhibícia reabsorpcie glukózy, v obličkách, Zvýšenie glukosúrie, iné tubulo-glomerulárne účinky	Bez hypoglykémie ↓hmotnosť ↓krvný tlak Účinné vo všetkých štádiách DM2 so zachovanou glomerulárnou funkciou ↓MACE ↓srdcové zlyhávanie ↓hospitalizácie pre SZ ↓chronické obličkové ochorenie (niektoré lieky)	Urogenitálne infekcie Polyúria Objemovná deplécia (hypotenzia), závraty ↑LDL cholesterol ↑kreatinín (prechodné) Úprava dávky/vyhýbanie sa použitiu pri závažnejšom obličkovom ochorení Riziko DKA (zriedkavé) Fournierova gangréna – nekrotizujúca fascitída perinea (zriedkavá) Cenovo nákladné	Intermediárna/vysoká (v závislosti na GFR)


Aktuálne sú dostupné tieto **fixné kombinácie metformínu a SGLT2i**:

metformín + empagliflozín, metformín + dapagliflozín, metformín + kanagliflozín

Účinnosť SGLT2i závisí od funkcie obličiek, ich účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Rozdiely v indikácii inhibítorov SGLT2 vo vzťahu ku glomerulovej filtrácii sú uvedené v **tabuľke č. 24**.

Tabuľka č. 24

 Dávkovanie SGLT2i pri poruchách obličiek (CKD-KDIGO 2012)						
Kategória GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/s	≥ 1,5	1,0 – 1,49	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	0,25 – 0,49	< 0,25/dialýza
ml/min	≥ 90	60 - 89	45 - 59	30 - 44	15 – 29	< 15/dialýza
Empagliflozín	áno	áno	áno 10 mg	áno – 10 mg iba pacienti s dg KVO	u pacientov s DM2T bez SZ sa liečba neodporúča áno - 10 mg – iba pacienti so SZ s DM2T alebo bez neho < 20 ml/min/1,73m² liečba sa neodporúča	
Kanagliflozín	áno	áno	áno 100 mg	áno 100 mg iba pacienti s UACR >300 mg/g	áno 100 mg - pokračovať v dávke až po dialýzu alebo renálnu transplantáciu liečbu nezačínať	
Dapagliflozín	áno	áno	áno	áno	áno – možno nasadiť pri GF ≥ 25 ml/min (0,42 ml/s)	nie-liečbu nezačínať

Podľa Aktualizácie 2019 k materiálu: „Manažment hyperglykémie pri cukrovke 2. typu, 2018“. Konsenzuálna správa Americkej diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) odporúčania pre indikáciu GLP1-RA sú nasledovné:

Odporúčania pre SGLT2 inhibítory [A]

Indikácia: prevládanie srdcového zlyhávania (SZ) alebo chronickej choroby obličiek (CKD)

- U pacientov s alebo bez aterosklerotického KVO, ale **so srdcovým zlyháváním s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF)[EF < 45 %]** alebo s **chronickou chorobou obličiek (CKD)** [Egfr 30 až 60 ml/min/1,73 m² alebo pomer albumín/kreatinín v moči > 30 mg/g, najmä pomer albumín/kreatinín v moči > 300 mg/g], je najvyššia sila dôkazov o **prínose v prípade inhibítov SGLT2**.
- Inhibítory SGLT2 sú odporúčané u pacientov s **DM2T a srdcovým zlyháváním**, najmä u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou, za účelom **zníženia hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, zníženia závažných kardiovaskulárnych príhod (MACE) a rizika úmrtia z KV príčin**.
- Inhibítory SGLT2 sú odporúčané na **prevenciu progresie CKD, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, závažných kardiovaskulárnych príhoda rizika úmrtia z KV príčin u pacientov s DM2T a s CKD**.
- Pacienti s vredmi na nohách alebo s vysokým rizikom amputácie by mali byť liečení inhibítormi SGLT2 iba po dôkladnom spoločnom zvažovaní rizík a výhod, s poskytnutím komplexného poučenia o starostlivosti o nohy a možnostiach prevencie amputácie.

Grafické znázornenie liečby pacientov s DM2T s prítomným AS KVO, SZ alebo CKD je v schéme č. 6. v kapitole 11.3 „**Agonisty GLP1-RA**“.

Pokiaľ sa hodnotia ochranné účinky pri zlyhávaní srdca, pripisuje sa to predovšetkým hemodynamickým účinkom, pri ktorých inhibítory SGLT2 znižujú intravaskulárny objem prostredníctvom osmotickej diurézy a natriurézy. To môže následne viesť k zníženiu predpätia a dodatočného zaťaženia, a tým k zmierneniu záťaže srdca a zlepšeniu funkcie ľavej komory.

Mechanizmus renoprotektívneho účinku inhibítorov SGLT2 je v súčasnosti intenzívne skúmaný. Zdá sa, že ich renoprotektívny efekt je na ich hypoglykemizujúcich účinkoch nezávislý a mohol by hlavne súvisieť s vazomoduláciou vas afferens a redukciou hyperfiltrácie prostredníctvom aktivácie tubuloglomerulovej spätnej väzby s následným znížením intraglomerulového tlaku.

Pri zvažovaní liečby u pacientov s DM2T inhibítormi SGLT2 by sa mala brať do úvahy prevencia srdcového zlyhávania a progresie chronickej choroby obličiek.

SGLT2i majú preventívny vplyv na riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie.

SGLT2i a GLP1-RA znižujú aterosklerotický infarkt myokardu, cievnú mozgovú príhodu a kardiovaskulárne úmrtie (MACE) do rovnakého stupňa u pacientov s preukázaným AS KVO. Z pohľadu renálnych výsledkov, GLP1-RA primárne znižujú riziko makroalbuminúrie, kým SGLT2i znižujú riziko zhoršovania eGFR.

Metaanalýza klinických štúdií ukázala, že inhibítory SGLT2 u pacientov so SZrEF signifikantne znižujú aj kardiovaskulárnu a celkovú mortalitu.

SGLT2i sú terapeutickou voľbou pre pacientov pri nedosiahnutí terapeutických cieľov v rôznych štádiách vývoja DM. Indikácia je nezávislá od BMI.

Môžu sa použiť v kombinovanej liečbe: SGLT2i + metformín, SGLT2i + metformín + sulfonylurea, SGLT2i + inzulín a v trojkombinácii SGLT2i + inzulín + metformín.

Pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu je indikácia SGLT2i v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou (SGLT2i + sulfonylurea).

Ďalšou liečebnou možnosťou je zámena za SGLT2i u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou predtým liečených DPP4-inhibítormi (DPP4i).

Liečba SGLT2i je asociovaná so zvýšeným rizikom mykotických genitálnych infekcií. U žien je to vaginitída, ktorá zvyčajne dobre reaguje na antimykotickú liečbu. Problémom môže byť balanitída, prípadne fimóza u mužov. Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritídy alebo urosepsy zvážiť dočasné prerušenie liečby SGLT2.

Za určitých situácií je riziko ortostatickej hypotenzie, dehydratácie, hlavne u starších ľudí liečenými diuretikami. Opatrnosť je vhodná pri liečbe ACE inhibítormi a blokátormi AT1 receptorov angiotenzínu II.

Liečba SGLT2i sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam.

Ukazuje sa, že inhibítory SGLT2 sú asociované s *euglykemickou diabetickou ketoacidózou* (euDKA). V publikovaných prípadoch išlo o atypický prejav tohto stavu s iba mierne zvýšenou glykémiou. Väčšina pacientov bola liečená inzulínom, včítane niektorých chorých s diabetes mellitus 1. typu/LADA. Pri diabetes mellitus 2. typu (DM2) bol nízky výskyt euDKA (0,16 – 0,76 príhod na 1000 paciento-rokov). Rizikoví sú pacienti s deficitom inzulínu z rôznych príčin. U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou euDKA sa má liečba SGLT2i okamžite prerušiť. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču.

Klinické štúdie

Empagliflozín

V prospektívnej štúdii **EMPA-REG OUTCOME** boli po prvýkrát publikované morbiditno-mortalitné benefity **empagliflozínu** v kombináčnej liečbe. Do štúdie boli zaradení pacienti s DM2T s vysokým KV rizikom. Liečba empagliflozínom znížila riziko primárneho kompozitného výsledku (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda) o 14 %, kardiovaskulárnu mortalitu o 38 %, riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 35 % a celkovú mortalitu o 32 %. Okrem toho empagliflozín znížil riziko progresie renálneho ochorenia o 39 %, progresiu do makroalbuminúrie o 38 %, progresiu do zdvojnásobenia hodnoty kreatinínu v sére o 44 % a nutnosť náhrady funkcie obličiek (dialýza alebo transplantácia obličiek) o 55 %. Pozitívny efekt na obličkové funkcie bol zhodný u pacientov s preexistujúcou CKD ako aj bez nej. Bezpečnostný profil bol konzistentný s predchádzajúcimi štúdiami.

Cieľom štúdie **EMPEROR-Reduced** bolo zistiť bezpečnosť a účinnosť empagliflozínu 10 mg voči placebo po pridaní k odporúčanej štandardnej liečbe u pacientov so srdcovým zlyhávaním a zníženou ejekčnou frakciou. Empagliflozín signifikantne znížil riziko primárneho kompozitného výsledku (úmrtie z KV – príčin alebo hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie) o 25 %. Samotnú hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie znížil o 30 %. Efekt empagliflozínu na primárny výsledok bol konzistentný *bez ohľadu na prítomnosť, resp. neprítomnosť diabetes mellitus*. Pri liečbe empagliflozínom bol signifikantne častejší výskyt genitálnych infekcií v porovnaní s placebom, inak bol bezpečný a dobre tolerovaný.

Podľa najnovšieho znenia SPC, publikovaného na [www. stránke EMA](http://www.stránke EMA), empagliflozín je indikovaný aj na liečbu symptomatického chronického srdcového zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou. V SR podľa v súčasnosti platných IO pre inhibítory SGLT2 je táto skupina farmák indikovaná len na liečbu DM2T a nie na terapiu srdcového zlyhávania.

V štúdii **EMPEROR-Preserved** liečba empagliflozínom znížila riziko kombinovaného kompozitného ukazovateľa (KV úmrtie alebo hospitalizácia pre SZ) u pacientov so SZ so zachovanou ejekčnej frakciou 21 % bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť DM.

V prebiehajúcej štúdii **EMPA-KIDNEY** s empagliflozínom sa sledujú renálne a KV-efekty u pacientov v širokom spektre CKD s/bez makroalbuminúrie a tiež s/bez DM2T. Do štúdie je zaradených približne 6 000 pacientov. Výsledky sa očakávajú v roku 2022.

Dapagliflozín

V štúdii **DECLARE TIMI-58** u pacientov s DM2T, ktorí mali AS KVO alebo riziko AS KVO, liečba dapagliflozínom nevedla k významnému zníženiu kombinovaného ukazovateľa MACE (nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda a úmrtie z KV príčin) v porovnaní s placebom, ale znížila riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 27 % a riziko kombinovaného ukazovateľa renálneho ochorenia (CKD) o 47 %.

Štúdia DAPA-HF zisťovala účinnosť (redukcia zhoršenia SZ alebo úmrtia z kardiovaskulárnych príčin) a bezpečnosť dapagliflozínu 10 mg denne v porovnaní s placebom.

U pacientov so srdcovým zlyhávaním a redukovanou ejekčnou frakciou bolo pri liečbe dapagliflozínom nižšie riziko zhoršenia srdcového zlyhávanie alebo úmrtia z kardiovaskulárnych príčin v porovnaní s placebom, bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť DM.

Na základe tejto štúdie je v SPC pridaná nová indikácia pre dapagliflozín na liečbu symptomatického chronického srdcového zlyhávanie so zníženou ejekčnou frakciou.

Štúdia **DAPA-CKD** (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) testovala hypotézu, že liečba dapagliflozínom je účinnejšia ako placebo pri znižovaní rizika renálnych a kardiovaskulárnych príhod u pacientov s CKD s/bez DM2T.

Výskyt primárneho cieľa – zhoršenie renálnej funkcie (definované ako trvalé zníženie odhadovanej glomerulárnej filtrácie eGFR o ≥ 50 % alebo nástup terminálneho zlyhania funkcie obličiek/ESKD alebo úmrtia z kardiovaskulárnych či renálnych príčin – bol podávaním dapagliflozínu v štúdií DAPA-CKD u pacientov s CKD s/bez DM2T znížený o 39 %.

Na základe výsledkov štúdie **DAPA-CKD** bola do SPC pridaná nová terapeutická indikácia pre dapagliflozín - liečba chronickej choroby obličiek u dospelých pacientov.

Kanagliflozín

Podávanie kanagliflozínu v štúdií **CANVAS** viedlo ku zníženiu rizika KV komplikácií o 18 %, rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 32 %. V tejto štúdií bolo pozorované zvýšené amputácií, ktoré v iných štúdiách nebolo potvrdené.


Kanagliflozín v štúdií **CREDESCENCE** u pacientov s DM2T a/bez DM2T a CKD v štádiách 2–3b znížil riziko primárneho renálneho výsledku (zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne zlyhanie obličiek, úmrtie z kardiovaskulárnych alebo renálnych príčin) o 30 % v porovnaní s placebom. Vyšší výskyt fraktúr nebol pozorovaný. Okrem RCT-štúdií sú k dispozícii aj výsledky RWE-štúdií: **CVD REAL** a štúdia **EMPRISE**, ktoré potvrdili výsledky RCT-štúdií redukcie mortality, potreby hSZ a progresie poklesu renálnych funkcií.

11.5 Inhibítory dipeptidylpeptidázy – 4 (DPP4i) (gliptíny)

Inhibítory dipeptidylpeptidázy-4 spôsobujú inhibíciu DPP4, ktorá vedie ku zvýšeniu hladín GLP1 vo fyziologickom rozmedzí. Následne dochádza k zvýšenej odpovedi sekrécie inzulínu na glukózový podnet a k zníženiu hladín glukagónu. V dôsledku týchto faktorov dochádza k zníženiu postprandiálnej glykémie, variability glykémie a k zníženiu glykémie nalačno. DPP4i nevyvolávajú hypoglykémiu a sú hmotnostne neutrálne. Môžu sa od začiatku podávať v cieľovej dávke, bez postupnosti titrácie, vzhľadom na to, že majú nízky výskyt nežiaducich účinkov. Podmienkou účinného pôsobenia DPP4i je zachovalá sekrécia inzulínu, ktorú stimulujú v prítomnosti glukózy. Preto je odôvodnené ich podávanie vo včasnejšom štádiu DM. DPP4i sú kardiovaskulárne bezpečné a nezvyšujú hospitalizácie pre SZ (s výnimkou saxagliptínu). Sú vhodnou alternatívou liečby u starších pacientov s DM2T.

Charakteristické vlastnosti inhibítorov DPP4 sú v **tabuľke č. 25**.

Tabuľka č. 25

 Charakteristické DPP4i (cit.1)				
SKUPINA/lieky	Mechanizmus účinku	Výhody	Nevýhody	Účinnosť
INHIBÍTORY DPP4 (gliptíny) Sitagliptín Linagliptín Vildagliptín Alogliptín	Inhibícia aktivity DPP4, Glukózodependentný mechanizmus účinku ↑ sekrécia inzulínu ↓ sekrécia glukagónu	Bez hypoglykémie Hmotnostne neutrálne Dobre tolerované Kardiovaskulárne neutrálne	Zriedkavá Urtika/angioedém Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie (saxagliptín*) Úprava dávky v závislosti od renálnych funkcií a od konkrétnej látky (nie je potrebná pri linagliptíne) Pankreatitída Arhralgie Bulóznny pemfigoid Cena vyššia	Intermediárna


* v SR sa nepoužíva a nie je dostupný

Vzhľadom na celkový profil účinku v klinickej praxi sú **preferovanými liekmi sitagliptín a linagliptín**.

DPP4i sa zvyčajne používajú v kombinovanej liečbe. Pridanie DPP4i k predchádzajúcej liečbe metformínom nevyžaduje meniť dávkovanie. Pri kombinácii so sulfonylureou je vhodné znížiť dávku SU-derivátu.

V **tabuľke č. 26** sú uvedené kombinácie DPP4i, ktoré sú schválené podľa IO v SR.

Tabuľka č. 26

 Kombinácie DPP4i schválené podľa IO v SR (cit. 31)		
Monoterapia	dvojkombinácia	trojkombinácia
Sitagliptín 100 mg* Linagliptín 5mg* Vildagliptín 50 mg* Alogliptín 25 mg*	+ metformín + sulfonylurea + inzulín	+ sulfonylurea + metformín + inzulín + metformín,
Sitagliptín 50 mg* Alogliptín 12,5 mg* pri eGF ≥ 30 až < 50 ml/min.	+ sulfonylurea + inzulín	

*ak liečba metformínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná)


Fixné kombinácie:

sitagliptín + metformín (50/850 a 50/1 000 mg), linagliptín + metformín 2,5/850 mg a 2,5/1 000 mg), vildagliptín + metformín (50/850 mg a 50/1 000 mg),

alogliptín + metformín (12,5/850 mg a 12,5/1 000 mg), pioglitazón + alogliptín (25/30mg)

DPP4i, s výnimkou linagliptínu, sú vylučované obličkami. Všetky inhibítory DPP4 sa môžu používať aj pri rôznych štádiách CKD s úpravou dávky, podľa jednotlivých preparátov na polovicu až štvrtinu dennej dávky. Linagliptín sa môže podávať bez úpravy dávky pri každej hladine glomerulárnej filtrácie (**tabuľka č. 27**).

Tabuľka č. 27

 Dávkovanie DPP4i pri poruchách obličiek (CKD-KDIGO 2012)						
Kategória GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/s	$\geq 1,5$	1,0 – 1,49	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	0,25 – 0,49	$< 0,25$ /dialýza
ml/min	≥ 90	60 - 89	45 - 59	30 - 44	15 – 29	< 15 /dialýza
Sitagliptín	áno	áno	áno	redukcia dávky na 50 mg	redukcia dávky na 25 mg/deň vrátane pacientov na HD	
Vildagliptín	áno	áno	redukcia dávky na 50 mg		redukcia dávky na 50 mg	
Linagliptín	áno	áno	áno	áno	áno	áno
Saxagliptín*	áno	áno	nie	nie	nie	nie
Alogliptín	áno	áno	redukcia dávky na 12,5 mg		redukcia dávky na 6,25 mg	

* v SR sa nepoužíva a nie je dostupný

Diskutuje sa otázka pankreatickej bezpečnosti inhibítorov DPP4. V niektorých štúdiách bol zistený zriedkavý, ale mierne zvýšený výskyt pankreatitídy a muskuloskeletárnych NÚ, hoci nebol dokázaným kauzálny vzťah. Metaanalýza 3 randomizovaných kontrolovaných štúdií s DPP4i (SAVOR TIMI 53, EXAMINE and TECOS) zistila zvýšenú incidenciu akútnej pankreatitídy v porovnaní s korešpondujúcimi kontrolami (Odds ratio 1.79; 95 % CI 1.13-2.82; $p = 0.013$), podľa ktorej bolo absolútne riziko akútnej pankreatitídy nízke a iba o 0,13 % vyššie v absolútnych termínoch medzi DPP4i. Zatiaľ by sa malo vyhýbať podávaniu DPP4i u pacientov s anamnézou alebo s rizikom pankreatitídy. Ďalšou diskutovanou otázkou je možné ovplyvnenie proliferačných a imunitných procesov.

Medzi rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení sa najnovšie zaraďuje aj zvýšená variabilita glykémie. Vo viacerých štúdiách vildagliptín v porovnaní so sitagliptínom výraznejšie znížil glukózovú variabilitu (na základe monitorovania glukózy CGMS), znížil hladiny glukagónu a zvýšil koncentráciu GLP1. Pokles hodnôt HbA_{1c} bol porovnateľný. Na základe metaanalýzy údajov o liečbe vildagliptínom v porovnaní so všetkými komparátormi metodikou podľa FDA je možné konštatovať, že liečba vildagliptínom nie je asociovaná so zvýšením rizika KV príhod.

Klinické štúdie zamerané na KVO

V štúdii **TECOS** bol sledovaný účinok pridania **sitagliptínu** v bežnej diabetologickej starostlivosti na kardiovaskulárne príhody a na klinickú bezpečnosť. Primárnym cieľom bol čas do výskytu nefatálneho infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris alebo úmrtia z KV príčin. Bola jednoznačne preukázaná kardiovaskulárna bezpečnosť sitagliptínu. Zo sekundárnych ukazovateľov sitagliptín nezvyšoval hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie.

Ďalšou ukončenou štúdiou v roku 2013 bola štúdia **SAVOR TIMI-3 so saxagliptínom**. Cieľom tejto štúdie bolo hodnotenie vplyvu saxagliptínu na kardiovaskulárne príhody u diabetikov 2. typu. Liečba saxagliptínom v porovnaní s placebom nezvyšovala a ani neznižovala výskyt ischemických príhod. V štúdiu bol pozorovaný zvýšený výskyt hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie pri liečbe saxagliptínom v porovnaní s placebom.

V roku 2013 bola ukončená štúdia **EXAMINEs alogliptínom**, v ktorej autori sledovali výskyt kardiovaskulárnych príhod a účinnosť alogliptínu v porovnaní so štandardnou liečbou u pacientov s DM2T po akútnej koronárnej príhode. V skupine pacientov liečených alogliptínom nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod v porovnaní s placebom. Obdobný trend ako v štúdiu SAVOR TIMI, tj. vyššie absolútne počty hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, bol zaznamenaný aj pri liečbe **alogliptínom**, ale rozdiely medzi intervenovanou a placebom liečenou skupinou neboli štatisticky významné.

Randomizovaná noninferioritná štúdia **CARMELINA**, ktorá zahŕňala 6 979 pacientov, ktorí boli sledovaní počas mediánu 2,2 roka, použitie **linagliptínu** v porovnaní s bežnou starostlivosťou viedlo k incidencii primárneho kompozitného ukazovateľa (KV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda) v hodnote 12,4 % v.s. 12,1 % pri placebe. Linagliptín pridaný k bežnej starostlivosti mal noninferioritné riziko kompozitného KV výsledku v porovnaní s placebom.

11.6 Sulfonylurea (SU)

Deriváty sulfonylurey patria medzi inzulínové sekretagogá. Po väzbe na sulfonylureové receptory (SUR) β -buniek Langerhansových ostrovčiek pankreasu, uzáverom ATP-dependentných káliových kanálov, stimulujú sekréciu inzulínu. Ich metabolické účinky sa prekrývajú s účinkom inzulínu. Ovplyvňujú bazálnu aj prandiálnu sekréciu inzulínu. Pokles glykémie nalačno sa pohybuje v rozmedzí 2 – 4 mmol/l, zníženie hladín HbA_{1c} o 1,5 (1 - 2) % DCCT. Hypoglykemizujúci účinok SU závisí od dostatočnej zostávajúcej funkcie B buniek. Keďže v dôsledku prirodzeného priebehu DM2T dochádza k progresívnemu zlyhávaniu β - buniek je možné pozorovať tendenciu ku kontinuálnemu vzostupu glykémii, na ktorom sa podieľajú aj ďalšie faktory ako glukózová toxicita, lipotoxicita,

oxidačný stres, inzulínová rezistencia a amyloidóza. SU- deriváty majú *rýchly nástup účinku*, najvýraznejší hypoglykemizujúci účinok majú v rozsahu polovičnej maximálnej odporúčanej dávky. Ďalšie zvyšovanie dávky hypoglykemizujúci účinok významne nezosilňuje, ale zvyšuje sa výskyt nežiaducich účinkov. Ich použitie je spojené s miernym prírastkom na hmotnosti (v štúdií ADVANCE s gliklazidom nebol pozorovaný vzostup hmotnosti) a s rizikom hypoglykémie.

Dobre sa vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu, majú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny, čo predstavuje značný potenciál pre interakcie s inými liekmi. Metabolizmus prebieha v pečeni. Vo väčšej miere sa vylučujú renálnou cestou (60-100 %), menšie biliárnou cestou s výnimkou gliquidónu (65 %). Hlavným nežiaducim účinkom SU je riziko hypoglykémie, ktoré závisí okrem iného od dávky a dĺžky trvania účinku jednotlivých derivátov SU. Dlhodobo pôsobiace prípravky (glibenklamid, glipizid GITS s predĺženým uvoľňovaním) majú väčšiu pravdepodobnosť vyvolať hypoglykémiu ako gliklazid, glimepirid a glipizid. Riziko hypoglykémie je vyššie u starších pacientov s komorbiditami.

Lepšie pochopenie farmakogenomiky umožní lepšie diferencovať medzi pacientami, ktorí priaznivo reagujú na liečbu SU. Z genetického hľadiska medzi najvýznamnejšie kandidátske gény, ktoré ovplyvňujú sekréciu inzulínu, patrí gén pre transkripčný faktor 7 podobný faktoru 2 (TCF7L2). Slovenskí autori zistili signifikantne väčší rozdiel v zmene HbA_{1c} medzi rôznymi TCF7L2 genotypmi u pacientov liečených 6 mesiacov gliklazidom v porovnaní s pacientami, ktorí boli taký istý čas liečení glimepiridom, glibenklamidom alebo glipizidom.


Prípravky SU sú indikované pri liečbe DM2T s vlastnou sekréciou inzulínu, ak intervencie v oblasti životného štýlu (diéta, fyzická aktivita) nevedú k dosiahnutiu glykemických cieľov. Deriváty SU nemajú indikačné obmedzenie, väčšina z nich má preskripčné obmedzenie.

Môžu byť použité v monoterapii a v kombinačnej liečbe so všetkými PAD, injekčnými neinzulínovými prípravkami a inzulínom. Nie je vhodná kombinácia rôznych SU prípravkov navzájom a kombinácia s meglinitidmi (repaglinid).

V kontrolovanej klinickej štúdií GUIDE mal gliklazid nižšie riziko potvrdenej symptomatickej hypoglykémie < 3,0 mmol/l v porovnaní s glimepiridom. Výhodou derivátov sulfonylurey pre použitie v širšom merítke je ich relatívne nízka cena.

Charakteristické vlastnosti derivátov sulfonylurey (SU) sú v **tabuľke č. 28**.

Tabuľka č. 28


 Charakteristické vlastnosti derivátov sulfonylurey (SU) (cit.1)				
Skupina	Mechanizmus účinku	Výhody	Nevýhody	Účinnosť/
SULFONYLUREA Glibenklamid* Gliklazid MR Glimepirid Glipizid Gliquidón	Uzatváranie K ⁺ ATP kanálov na plazmatických membránach β-buniek ↑sekrécia inzulínu	Rozsiahle skúsenosti ↓mikrovaskulárne riziko (UKPDS, ADVANCE) Kardiovaskulárna bezpečnosť: gliklazid (UKPDS, ADVANCE) glimepiride (Carolina) Nízka cena	Hypoglykémia (najnižšie riziko pri gliklazide MR) ↑hmotnosť (minimálne pri gliklazide, glimepiride) Obmedzenie ischemického "preconditioningu" Úprava dávky/vyhýbanie sa pri obličkových ochoreniach Otázna kardiovaskulárna bezpečnosť pri niektorých derivátoch	Účinnosť: vysoká

* v SR sa nepoužíva a nie je dostupný

U mladších pacientov s DM2T s rizikom KV postihnutia je vhodný glimepirid alebo gliklazid. Gliklazid je rovnako účinný u pacientov vo veku do 75 rokov, ako aj nad 75 rokov. Glimepirid, gliquidón a glipizid nemajú v SPC obmedzenie podávania podľa veku. Glipizid GITs je kontraindikovaný u pacientov nad 65 rokov. U novodiagnostikovaného pacienta s DM2T vo veku nad 70 rokov je nutné sa vyhýbať glibenklamidu pre riziko hypoglykémie (aj v kombinovanom preparáte). SU prípravky sa podávajú 1 prípadne 2 x denne.

Prípravky SU, trvanie účinku a ich dávkovanie podľa SPC sú uvedené v **tabuľke č. 29**.

Tabuľka č. 29


 Prípravky SU, trvanie účinku a dávkovanie podľa SPC (cit.30)			
Liečivo	Účinná látka v 1 tbl.	Trvanie účinku	Rozmedzie dávkovania
Gliklazid	30; 60 mg	10 – 15 hod	30 – 120 mg
Gliklazid MR	60 mg	24 hod	30 – 120 mg
Glimepirid	1;2;3;4;6 mg	12 – 24 hod	1 – 6 mg
Glibenklamid*	1,75;3,5 mg	24 hod	2,5 – 15 mg
Gliquidón	60 mg	5 – 7 hod podľa obličkovej funkcie	15 – 180 mg
Glipizid GITS	10 mg	24 hod	2,5 – 20 mg

* v SR sa nepoužíva a nie je dostupný

Fixná kombinácia: metformín + glibenklamid

Preferovaným liekmi sú gliklazid a glimepirid. Od používania ostatných derivátov SU sa postupne ustupuje. Dávkovanie derivátov SU u chorých podľa obličkových funkcií je v tabuľke č. 30. Pri renálnej insuficiencii je možné použiť gliquidón.

Tabuľka č. 30

 Dávkovanie sulfonylurey pri poruchách obličiek (CKD-KDIGO 2012)						
Kategória GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/s	≥ 1,5	1,0 – 1,49	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	0,25 – 0,49	< 0,25/dialýza
ml/min	≥ 90	60 - 89	45 - 59	30 - 44	15 – 29	< 15/dialýza
Glimepirid	áno	áno	áno	áno	nie	nie
Gliklazid, gliklazid MR	áno	áno	áno	áno	nie	nie
Glibenklamid	áno	áno	áno	áno	nie	nie
Glipizid	áno	áno	áno	áno	nie	nie
Gliquidón	áno	áno	áno	áno	zvýšená opatrnosť	

Klinické štúdie

Deriváty SU *znižujú riziko mikrovaskulárnych komplikácií (UKPDS)*.

V 10-ročnom sledovaní po ukončení štúdie **UPKDS** došlo *k zníženiu infarktu myokardu a úmrtí z akejkoľvek príčiny* u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu SU.

Do štúdie **ADVANCE s gliklazidom** bolo zaradených 11 140 pacientov s DM2T. Medián jej trvania bol 5 rokov. V intenzívne liečenej skupine boli dosiahnuté hodnoty HbA_{1c} 6,5 % DCCT, v štandardne liečenej skupine 7,3 % DCCT. Primárny kompozitný výsledok, ktorý bol zložený zo závažných mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych výsledkov, bol signifikantne *redukovaný v intenzívne liečenej skupine o 10 %* (HR 0,90; 95 % CI 0,82–0,98; p = 0,01). Toto zlepšenie bolo sprostredkované *znížením mikrovaskulárnych výsledkov (zníženie mikrovaskulárnych príhod o 14 %, primárne redukciou incidencie nefropatie - zníženie novej alebo zhoršujúce sa nefropatie o 21 % a terminálneho obličkového zlyhania o 65 %)*. Žiadny z výsledkov kardiovaskulárnej morbidity a mortality nebol signifikantne ovplyvnený lepšou glykemickou kompenzáciou.

V pokračujúcom sledovaní v štúdií **ADVANCE-ON** v iniciálne intenzívnej skupine štúdie ADVANCE *nebol pozorovaný nepriaznivý dopad na kardiovaskulárne úmrtia a bol pozorovaný signifikantný kumulatívny pozitívny účinok na terminálne obličkové zlyhanie*. Výskyt závažných hypoglykémii bol v celej štúdií nízky. Pri samostatnom hodnotení obdobia po ukončení štúdie bol rozdiel medzi 2 skupinami štatisticky nevýznamný. V intenzívnom ramene v priebehu štúdie a počas sledovania po ukončení štúdie nedošlo k vzostupu telesnej hmotnosti. V závere štúdie autori konštatovali, že intenzívna glykemická kompenzácia založená na gliklazide MR s cieľenou titráciou dávky a s postupným dosiahnutím individuálnych cieľových hodnôt HbA_{1c} je *kardiovaskulárne bezpečná*.

V randomizovanej klinickej štúdií **CAROLINA**, do ktorej bolo zahrnutých 6 033 účastníkov v relatívne včasnej fáze DM2T a zvýšeným KV rizikom pri mediáne sledovania 6,3 rokov **liečba linagliptínom v porovnaní s glimepiridom** po pridaní k bežnej liečbe viedla k hodnote kompozitného ukazovateľa (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda) 11,8 % pre linagliptín v.s. 12,0 % pre glimepirid.

Výsledok dokazuje *non inferioritu glimepiridu voči linagliptínu. Linagliptín mal potvrdenú kardiovaskulárnu bezpečnosť* v štúdií CARMELINA.

Podľa odporúčaní ADA/ EASD a mnohých ďalších odborných spoločností sú prípravky SU odsúvané v algoritmoch liečby DM2 do neskorších terapeutických stupňov.


Novšie generácie prípravkov SU (gliklazid MR, glimepirid) majú nižšie riziko hypoglykémie, výhodnú cenu, účinnosť a bezpečnostný profil, a tým SU zostáva odôvodneným výberom medzi antidiabetikami, zvlášť ak cena je dôležitým faktorom. Pred začiatkom liečby SU by mal byť pacient edukovaný o prevencii a liečbe hypoglykémie.

11.7 Glinidy (Meglinitidy)


Glinidy (deriváty meglitinidu – repaglinid, nateglinid) patria medzi rýchlo a krátkodobo účinkujúce nesulfonylureové sekretagógá. Zvyšujú hladinu inzulínu podobným mechanizmom ako SU. Glinidy znižujú postprandiálnu glykémiu a majú nízke riziko hypoglykémie. Môžu sa podávať tesne pred každým jedlom. Sú vhodné aj u pacientov so zníženou funkciou obličiek. U nás je dostupný len repaglinid. Predstavuje alternatívu derivátov SU.

Charakteristické vlastnosti glinidov sú v **tabuľke č. 31**.

Tabuľka č. 31

 Charakteristické vlastnosti glinidov (cit. 1)				
Skupina	Mechanizmus účinku	Výhody	Nevýhody	Účinnosť
MEGLINITIDY (glinidy) Repaglinid	Uzatváranie K ⁺ ATP kanálov na plazmatických membránach β-buniek, ↑sekrécia inzulínu	↓postprandiálnych výchyliet glykémie Flexibilita dávkovania Bezpečné pri pokročilom obličkovom ochorení pri primeranom dávkovaní	Hypoglykémia ↑hmotnosti Neurčitá KV bezpečnosť Časté dávkovanie Cena: intermediárna	Účinnosť: Intermediárna/ vysoká

Tabuľka č. 32


 Dávkovanie meglitinidov pri poruchách obličiek (CKD-KDIGO 2012)						
Katégoria GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/s	≥ 1,5	1,0 – 1,49	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	0,25 – 0,49	< 0,25/dialýza
ml/min	≥ 90	60 - 89	45 - 59	30 - 44	15 – 29	< 15/dialýza
Repaglinid	áno	áno	áno	áno	áno	áno

11.8 Tiazolidindióny (TZD) (glitazóny)


Tiazolidindióny (TZD) sú selektívne agonisty nukleárných receptorov PPAR γ (receptor γ aktivovaný peroxizómovými proliferátormi). Vedú k aktivácii transkripcie inzulín-senzitívnych génov, ktoré sú zapojené do sacharidového a lipidového metabolizmu. TZD zvyšujú senzitivitu svalov, tukového tkaniva a pečene na endogénny a exogénny inzulín (inzulínové senzitizery). Počas užívania majú ochranný vplyv na funkciu β -buniek pankreasu. Komplexným spôsobom znižujú hyperinzulinémiu a hyperglykémiu, ovplyvňujú široké spektrum kardiovaskulárných rizikových faktorov. TZD nezvyšujú riziko hypoglykémie.

Charakteristické vlastnosti TZD sú v **tabuľke č. 33** a **trvanie účinku a dávkovanie** v **tabuľke č. 34**.

Tabuľka č. 33

 Charakteristické vlastnosti tiazolidíndiónov (cit. 1)			
Skupina	Mechanizmus účinku	Výhody	Nevýhody
Pioglitazón	Aktivácia nukleárneho transkripčného faktora PPAR- γ inzulínová senzitivita	Zriedkavá hypoglykémia Relatívne vyššia účinnosť na HbA _{1c} Z časového hľadiska dlhodobé pretrvávanie účinku ↑HDL cholesterol ↓triacylglyceroly ↓KVO (PROactive, pioglitazón) ↓riziko CMP a IM u pacientov bez diabetu, s inzulínovou rezistenciou a s anamnézou recentnej CMP alebo TIA (štúdia IRIS) ↓nealkoholová steatóza pečene ↓steatohepatitída Nízka cena	↑hmotnosť ↑edémy ↑srdcové zlyhávanie ↑zlomeniny kostí, u postmenopauzálnych žien ↑rizika rakoviny močového mechúra?

Tabuľka č. 34


 TZD, trvanie účinku a dávkovanie podľa SPC (cit. 30)			
Liečivo	Účinná látka v 1 tbl.	Trvanie účinku	Rozmedzie dávkovania
Pioglitazón	15; 30; 45 mg	8 - 12 hod	15 - 45 mg denne

Kombinovaný prípravok: alogliptín + pioglitazón (12,5/30 mg, 25/30 mg; 25/45 mg)

TZD sú takmer kompletne absorbované, majú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny a rýchlo sa metabolizujú v pečeni. Nie je potrebná úprava dávky vo vzťahu k jedlu. Vylučujú sa prevažne žlčou (60 %). TZD v monoterapii znižujú glykémiu nalačno o 2 - 3 mmol/l a hodnoty HbA_{1c} o 0,5 - 1,4 (0,6 - 2) %. Vo väčšine prípadov stupeň zníženia HbA_{1c} je porovnateľný s metformínom a sulfonylureou. Nástup hypoglykemizujúceho pôsobenia je postupný v priebehu 6 - 8 týždňov od začiatku liečby. Maximálny účinok je po 3 - 6 mesiacoch.

Dávkovanie TZD pri poruchách obličiek je v **tabuľke č. 35**.

Tabuľka č. 35

 Dávkovanie TZD pri poruchách obličiek (CKD-KDIGO 2012)						
Katégoria GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/s	≥ 1,5	1,0 – 1,49	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	0,25 – 0,49	< 0,25/dialýza
ml/min	≥ 90	60 - 89	45 - 59	30 - 44	15 – 29	< 15/dialýza
Pioglitazón	áno	áno	áno	áno	áno	do eGF 4 ml/min/1,73m ² ; Kontraindikovaný u hemodialyzovaných

V posledných rokoch sa venuje pozornosť nealkoholovej tukovej chorobe pečene (NAFLD) ako súčasti metabolického syndrómu. Je charakterizovaná inzulínovou rezistenciou a akumuláciou triglyceridov v pečeni za neprítomnosti koexistujúcich príčin (excesívna konzumácia alkoholu, vírusová hepatitída, lieky alebo iné príčiny stukovatenia pečene). Rizikové faktory pre vývoj NAFLD zahŕňajú obezitu, diabetes mellitus 2. typu, dyslipoproteinémiu. Pri liečbe nealkoholovej steatohepatitídy (NASH) pioglitazón v porovnaní s placebom viedol k zníženiu steatózy a zápalových zmien v pečenej biopsii (34 % v.s. 19 %) a ku zníženiu inzulínovej rezistencie, tento efekt bol dokázaný aj u diabetikov. Pioglitazón zlepšuje histologický nález heparu u pacientov s aj bez DM2T a môže byť použitý v liečbe pri histologicky potvrdenej NASH.

Medzi nežiaduce účinky TZD patrí prírastok hmotnosti, retencia tekutín, ktorá sa zvyčajne manifestuje ako *periférny edém*, ale niekedy sa môže prejaviť ako novovzniknuté alebo *zhoršené srdcové zlyhávanie* u predisponovaných pacientov. Kvôli zvýšenému nebezpečenstvu srdcového zlyhávania treba u starších pacientov zvážiť súčasné užívanie TZD s inzulínom. Retencia tekutín pri kombinovanej liečbe pioglitazónom a inzulínom môže viesť k *makulárnemu edému*. V niektorých štúdiách u starších žien bol pozorovaný *zvýšený výskyt zlomenín nôh, rúk a ramien*. Nedávno bola zistená asociácia medzi liečbou pioglitazónom a možným *zvýšeným rizikom rakoviny močového mechúra*. Je to však ešte stále otvorená otázka.

Kontraindikácie pioglitazónu sú nasledovné: precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, srdcové zlyhávanie alebo srdcové zlyhávanie v anamnéze (štádia NYHA I až IV), porucha funkcie pečene, diabetická ketoacidóza, prebiehajúca rakovina močového mechúra alebo rakovina močového mechúra v anamnéze, nepreskúmaná makroskopická hematúria.

Indikáciu TZD u konkrétneho pacienta je nutné starostlivo a zodpovedne zvážiť na základe princípov personalizovanej medicíny so zhodnotením rizika a prínosu tejto liečby.

V terapeutických odporúčaní odborných diabetologických spoločností sa presúvajú sa do tretej až štvrtej línie liečby DM2T.

Indikácia pioglitazónu podľa IO: v monoterapii – pri intolerancii alebo kontraindikácii metformínu a v týchto kombináciách: pioglitazón + metformín, pioglitazón + sulfonylurea, pioglitazón + metformín + sulfonylurea, pioglitazón + inzulín

Pioglitazón sa používa zvlášť v kombinovanej liečbe pri DM2T s vyjadrenou inzulínovou rezistenciou.

Štúdia PROactive

Cieľom štúdie PROactive (2005) bolo zistenie, či pioglitazón znižuje makrovaskulárnu morbiditu a mortalitu u vysokorizikových pacientov s DM2. Išlo o randomizovanú prospektívnu dvojito zaslepenú kontrolovanú štúdiu, ktorá zahŕňala 5 238 pacientov s makrovaskulárnym postihnutím. V aktívnej vetve štúdie pacientom bol pridaný pioglitazón k predchádzajúcej antidiabetickej liečbe s priebežnou titráciou dávky. Priemerný čas sledovania bol 34,5 mesiacov. Primárnym sledovaným ukazovateľom bol združený ukazovateľ (celková mortalita, nefatálny infarkt myokardu, akútny koronárny syndróm, cievna mozgová príhoda, intervencie na koronárnych alebo končatinových tepnách a amputácie nad členkom). Rozdiel v tomto ukazovateli medzi aktívnou skupinou a placebom **bol nesignifikantný** ($p=0,095$). Incidencia **hlavného sekundárneho ukazovateľa (celková mortalita, nefatálny infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) v skupine liečenej pioglitazónom bola signifikantne znížená o 16 % ($p=0,027$)**. Bezpečnosť a znášanlivosť pioglitazónu bola dobrá. 6 % pacientov liečených pioglitazónom a 4 % pacientov z placebovej skupiny bolo *hospitalizovaných pre srdcové zlyhávanie (SZ)*. Mortalita na SZ sa nelíšila medzi skupinami. Sekundárna analýza štúdie PROactive bola vysoko signifikantná – *redukcia rizika infarktu myokardu o 28 % ($P=0,045$) a o 47 % pre fatálnu a nefatálnu cievnu mozgovú príhodu ($P=0,009$)*.

11.9 Inzulín

Inzulín je najdôležitejším produktom β -buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu. Ide o hormón, ktorého hlavnou úlohou je udržiavanie glukózovej homeostázy. Ľudský inzulín je polypeptid, ktorý obsahuje 51 aminokyselín.

V dôsledku progresívnej dysfunkcie β -buniek pankreasu, ktorá charakterizuje DM2T, je často potrebná **liečba inzulínom**. Inzulín je najúčinnším liekom na zníženie hyperglykémie. Môže sa použiť v monoterapii, aj v kombinovanej liečbe so všetkými skupinami PAD ako aj s neinzulínovými injekčnými antidiabetikami. Cieľom kombinovanej liečby je pozitívne ovplyvnenie základných patogenetických procesov DM2T, a to predovšetkým inzulínovej rezistencie a inzulínového deficitu. V súvislosti s inzulínovou liečbou sú diskutované viaceré otázky, a to najmä: najvhodnejší inzulínový režim, intenzifikácia liečby inzulínom, kombinácia inzulínu s inými antidiabetikami, onkologická a kardiovaskulárna bezpečnosť inzulínu.

V štúdií UKPDS pri inzulínovej terapii bola dokázaná redukcia mikrovaskulárnych komplikácií a pri dlhodobom sledovaní zníženie celkovej mortality a mortality vo vzťahu k DM2T.

Výhody včasnej liečby inzulínom u pacientov s DM spočívajú v rýchлом zlepšení glykemickej kompenzácie a v znížení glukotoxicity (zlepšenie funkcie β -buniek a inzulínovej senzitivity).

K nevýhodám podávania inzulínu patrí riziko hypoglykémie, prírastok na hmotnosti, injekčné podávanie, nutnosť častej titrácie pre optimálnu účinnosť a monitoring glykémie.

Liečba inzulínom u pacientov s diabetes mellitus je indikovaná pri týchto stavoch:

- **Diabetes mellitus 1. typu** - podávanie inzulínu je nevyhnutné na prežitie postihnutej osoby
- **Diabetes mellitus 2. typu**
 - iniciálna liečba DM2T pri výraznej hyperglykémii v čase diagnózy ochorenia na znovunastolenie citlivosti na inzulín (glykémia > 14 mmol/l, HbA_{1c} 9 % DCCT)
 - iniciálna liečba s cieľom dosiahnuť remisiu ochorenia
 - včasná liečba inzulínom v kombinácii s metformínom pri nedostatočnom efekte liečby metformínom v monoterapii
 - intenzifikácia liečby do kombinácie so všetkými kombináciami PAD a injekčne aplikovaných antidiabetík (GLP1-RA), keď ani kombináciou ich maximálnych dávok nie je možné doceliť uspokojivú kompenzáciu DM
 - kontraindikácie, nežiaduce účinky, alergia na iné terapeutické možnosti

- metabolická dekompenzácia DM pri akútnych interkuretných ochoreniach, najmä infekčných a zápalových
- akútny stres (operácia, úraz)
- perioperačné obdobie
- v gravidite a počas dojčenia
- závažné chronické komplikácie DM (napr. diabetická noha, symptomatická diabetická neuropatia)
- pri zlyhávaní vitálne dôležitých orgánov (napr. pečene, obličiek, srdca)
- **Gestačný diabetes**
- ak nie je kompenzovateľný len diétou
- **Špecifické typy diabetes mellitus** – za niektorých okolností
- liekmi indukovaný DM, napr. kortikosteroidmi
- stavy po pankreatitídach, po pankreatektómiach
- diabetes mellitus asociovaný s cystickou fibrózou.

V klinickej praxi sa v súčasnosti používajú *humánne biosyntetické inzulíny*, ktoré sa vyrábajú rekombinantnou DNA technológiou z baktérií *E.coli* alebo z kvasiniek *Saccharomyces cerevisiae*. Majú rovnaké zloženie a poradie aminokyselín ako pri endogénnom humánnom inzulíne.

Inzulínové analógy sú biosyntetické inzulíny, ktoré majú cielene zmenenú sekvenciu aminokyselín s odlišnými farmakokinetickými/farmakodynamickými vlastnosťami. Tieto zmeny ovplyvňujú rýchlosť nástupu a dĺžku trvania daného analógu.

Biosimilárne inzulíny sú veľké, biotechnologicky vyrobené biomolekuly. Biosimilárny - biologicky podobný liek je biologický liek, ktorý má vysokú podobnosť k inému biologickému lieku, ktorý je už v EÚ povolený (tzv. referenčný liek). Cieľom vývoja biologicky podobných liekov je preukázať biologickú podobnosť – vysokú podobnosť, pokiaľ ide o štruktúru, biologický účinok a účinnosť, bezpečnosť a profil imunogenicity. Preukázanie biologickej podobnosti sa opiera o komplexné štúdie porovnateľnosti s referenčným liekom. Biosimilárne liečivo je originálnej biologickej látke štruktúrne podobné, nie však presne rovnaké. Biosimilárne liečivá sa môžu začať vyrábať, ak originálu padla patentová ochrana, sú cenovo lacnejšie. V súčasnosti je dostupný biosimilárny inzulín glargín, ktorý má podobný účinok ako originálny inzulín glargín.

Rozlišujeme 3 skupiny inzulínov, ktoré sa môžu použiť v rôznych terapeutických režimoch:

- **bazálne (dlho účinkujúce) inzulíny** (humánný NPH-inzulín, bazálne analógy inzulínu)
- **prandiálne inzulíny** (humánný regulár inzulín, rýchlo pôsobiace analógy inzulínu, ultrarýchlo pôsobiace analógy inzulínu)
- **bifázické (premixované) inzulíny** (premixované humánne inzulíny, premixované analógy inzulínu).

Okrem toho sú v súčasnosti dostupné **fixné kombinácie bazálnych analógov inzulínu a GLP1-RA**.

Inzulín sa najčastejšie sa podáva podkožne, ale možná je tiež aplikácia intramuskulárne alebo intravenózne pri rozpustných variantách inzulínu. Netradičný spôsob podávania je intraperitoneálny a inhalačný. Presnú a šetrnú metódu aplikácie inzulínu pre pacientov predstavujú inzulínové perá a predplnené inzulínové perá na jednorázové použitie. V niektorých prípadoch ich použitie obmedzuje indikačné obmedzenie (IO).


11.9.1 Bazálne inzulíny

Bazálnu.1 sekreciu inzulínu je možné pokryť rôznymi bazálnymi inzulínmi, ktoré ovplyvňujú glykémiu nalačno a posúvajú krivku celodenných glykémií smerom nadol.

Odporúčaná počiatočná denná dávka je 10 jednotiek s následnou individuálnou úpravou dávkovania. Napriek dosiahnutiu normálnych hodnôt glykémie nalačno pri ich použití zostáva zvýšená postprandiálna glykémia.

V tabuľke č. 36 sú uvedené prípravky bazálnych inzulínov registrovaných v Slovenskej republike a ich charakteristické vlastnosti.

Tabuľka č. 36


 Bazálne (dlho účinkujúce inzulíny) (cit. 1,5)			
Liek	Primárny fyziologický účinok	Výhody	Nevýhody/nežiaduce účinky
Dlho účinkujúce analógy inzulínu Glargín 100 U/ml, 300 U/ml – IGla Detemir 100 U/ml - IDet Degludek 100 U/ml - IDeg Biosimilárny glargín 100 U/ml - IGla	Aktivácia inzulínového receptora ↑prísun glukózy ↓produkcia glukózy	Takmer univerzálna odpoveď Teoreticky účinnosť bez limitov Podávanie 1 x denne (detemir pri IIT 2 x denne) ↓výskyt nočnej hypoglykémie, ↓prírastok na hmotnosti ↑počet pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá liečby bez hypoglykémie, s nižším prírastkom na hmotnosti a pri väčšej flexibilitate podávania (najmä degludek, glargín 300 U/ml) - v porovnaní s NPH inzulínom	Hypoglykémia Prírastok na hmotnosti Nutná edukácia Častá úprava dávky pre optimálnu účinnosť Hypoglykémia Prírastok na hmotnosti Nutná edukácia Často sa podáva 2 x denne Častá úprava dávky pre optimálnu účinnosť
Dlho účinkujúci/stredne dlhodobó účinkujúci humánný inzulín Humánný NPH inzulín 100 U/ml			

Niektorí autori zaraďujú inzulín Degludek 100 U/ml a glargín 300 U/ml medzi bazálne inzulínové analógy 2. generácie.

Začiatok účinku a trvanie účinku dlhodobó pôsobiacich analógov inzulínu sa viac približuje fyziologickej bazálnej sekrécii inzulínu. Tieto analógy majú predĺžený bezvrcholový účinok trvajúci 24 hodín a viac a sú spojené s nižšou variabilitou účinku. Dlhodobó pôsobiace inzulínové analógy majú v porovnaní s NPH inzulínom nižší výskyt nočnej hypoglykémie a nižší prírastok na hmotnosti (hlavne detemir). Degludek má dlhotrvajúci stabilný účinok s nízkou medzidennou variabilitou. Liečba inzulínom degludek je asociovaná s nižším rizikom závažnej hypoglykémie v porovnaní s inzulínom glargín U100/ml pri titrovaní na dosiahnutie cieľových hodnôt intenzívnou kontrolou glykémie u pacientov s dlhotrvajúcim DM a vysokým rizikom KVS. Koncentrovaný inzulín IGla 300 U/ml má tretinový objem, o polovicu menší povrch, čo je výhodné u pacientov, ktorí vyžadujú vyššie dávky inzulínu. Pomalšie a predĺženejšie vstrebávanie z podkožného depa po subkutánnej injekcii inzulínu glargín 300 U/ml vedie k plochšiemu profilu a k predĺženejšiemu účinku v porovnaní s inzulínom glargín 100 U/ml.

Orientačné farmakokinetické údaje bazálnych inzulínov a čas podávania je v tabuľke č. 37


Tabuľka č. 37

 Orientačné farmakokinetické údaje bazálnych inzulínov a čas podávania (cit. 1,5)				
Inzulín	začiatok účinku (po podaní)	vrchol	trvanie	čas podávania
NPH inzulín 100 U/ml	1 – 2 hod	4 – 10 hod	cca 14 hod	raz alebo dvakrát denne – 45 – 60 min pred jedlom
Detemir 100 U/ml - IDet	3 – 4 hod	6 – 8 hod	20 – 24 hod	raz alebo dvakrát denne podľa liečebného režimu a potreby pacienta
Glargín 100 U/ml) – IGla (100 U/ml)	1,5 hod	bezvrcholový	24 hod	raz denne, kedykoľvek počas dňa, ale každý deň v tom istom čase, klinicky nie je rozdiel medzi podaním ráno, večer alebo o 22.00 hod.
Glargín (300 U/ml IGla 300/ml	cca 1,5 – (2) hod	bezvrcholový	24 – (36) hod, hladina ustáleného stavu sa dosiahne pri podávaní raz denne po 3-4 dňoch	raz denne, kedykoľvek počas dňa, ale každý deň v tom istom čase, <i>pp. podať do 3 hod do alebo po čase kedy si ho pacient zvyčajne podáva</i>
Degludek 100 U/ml – Ideg 100 U/ml	1 hod	bezvrcholový	42 hod, rovnovážny stav sa dosiahne po 2 – 3 dňoch nepretržitého podávania	raz denne kedykoľvek v priebehu dňa, najlepšie každý deň v tom istom čase; <i>v prípadoch, keď podávanie v rovnakom čase v rámci dňa nie je možné, umožňuje degludek flexibilitu času podávania - medzi jednotlivými podávaniami injekcie musí byť vždy odstup aspoň 8 hodín</i>

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie inzulín degludek 100 U/ml (IDeg100) a inzulín glargín 300 U/ml (IGla300) sú preferovaným výberom pre substitúciu bazálnej potreby inzulínu u pacientov s DM. V randomizovaných klinických štúdiách ich aplikácia sa združovala s nižším rizikom hypoglykémii, obzvlášť nočných hypoglykémii a menším rozsahom oscilácií v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie či NPH-inzulínom. Nízky výskyt hypoglykémie umožňuje bezpečnejšiu a intenzívnejšiu titráciu na dosiahnutie cieľových hodnôt glykemickej kompenzácie v snahe o minimalizáciu rizika chronických komplikácií DM.

Postup pri iniciácii a intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom je v tabuľke č. 38.

Tabuľka č. 38

 Iniciácia a intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom (cit. 1,5)		
Iniciácia	iniciálna dávka	podanie
Preferovaný výber: bazálny analóg IGla 100 U/ml, IGla 300 U/ml, IDet alebo IDeg po zlyhaní liečby aspoň 1 PAD <i>alebo</i> NPH inzulín po zlyhaní liečby aspoň 2 PAD	0,1 – 0,15 U/kg telesnej hmotnosti (TH)	v 1 dennej dávke, obvykle večer pred spaním
Titrácia – podľa glykémie nalačno (FPG)		
	± 1 – 2 U/deň <i>alebo</i> ± 10 % 1– 2 x v týždni podľa priemeru FPG za predošlé 3 dni do dosiahnutia požadovanej glykemickej kontroly, resp. celkovej dennej dávky 0,5 U/kg TH	
Intenzifikácia		
1) Prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA: degludek + liraglutid (IDegLira) <i>resp.</i> glargín + lixisenatid (IGLaLixi)	aktívna titrácia podľa hladín glykémie, podľa potreby až do maxima dennej dávky	1 dávka denne, obvykle ráno
2) Postupné (alebo naraz) pridanie 1 až 3 dávok prandiálneho inzulínu – analóg <i>alebo</i> regular <i>Jednotlivé prandiálne bolusy sa pridávajú podľa postprandiálnej glykémie (PPG) s najvyššou glykemickou odpoveďou</i>	iniciálna dávka príslušného bolusu prandiálneho inzulínu 1 U/ 1 – 1,5 sacharidovej jednotky (SJ) v príslušnej dávke jedla s následnou titráciou podľa PPG 1,5 – 2 hod po jedle	1 až 3 dávky pred hlavným jedlom
3) Prechod na bifázický analóg inzulínu	- počiatočná dávka je 6 j pred raňajkami a 6 j pred večerou. - pri podaní 1krát denne dávka 12 jednotiek pred večerou. - pri dávke 30 j rozdeliť na 2krát denne, 2 rovnaké dávky. - ak sa pri 2krát denne opakujú denné hypoglykémie, rannú dávku rozdeliť na rannú a obednú dávku (dávkovanie 3krát denne).	

Liečba bazálnym inzulínom je efektívny spôsob kontroly glykémie po zlyhaní liečby perorálnymi antidiabetikami (PAD). Avšak táto liečba má svoje limity, ktoré vrcholia po dosiahnutí dennej dávky inzulínu 0,5 IU/kg telesnej hmotnosti za deň [E]. Ďalšie zvyšovanie dávky bazálneho inzulínu už obvykle nevedie k efektívnej úprave, nakoľko dominanciu preberajú postprandiálne glykémie.

Bezpečnosť a dlhodobú účinnosť včasného pridania bazálneho inzulínu glargín 100 U/ml potvrdila prospektívna randomizovaná klinická štúdia ORIGIN. Inzulín glargín nezvyšoval kardiovaskulárne riziko a ani riziko malignít.

Kardiovaskulárne výsledky boli ekvivalentné v štúdiu DEVOTE, ktorá porovnávala inzulín degludek v.s. inzulín glargín 100 U/ml u pacientov s DM2T a vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Podľa odporúčaní Task force ESC/EASD, 2019 glykemickú kontrolu pomocou bazálneho inzulínu je treba zväžiť u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (ACS) s významnou hyperglykémiou (> 10 mmol/l) s cieľom upraveným podľa komorbidít.

11.9.2 Prandiálne inzulíny

Na substitúciu prandiálnej sekrécie inzulínu a ovplyvnenie glykémie po jedle sa používajú prandiálne inzulíny. Podávanie rýchlo účinkujúcich analógov inzulínu (inzulín lispro, aspart, glulizín) vedie k lepšej postprandiálnej glykemickej kontrole a k nižšiemu riziku hypoglykémie v porovnaní s humánnym krátkoúčinkujúcim inzulínom (regulárnym inzulínom), ktorý má menej vhodný farmakokinetický profil. Najnovšie sú k dispozícii ultrarýchlo pôsobiace inzulíny aspart a lispro.


Dávky rýchlo pôsobiaceho inzulínu je možné pridávať postupne, t.j. začať s aplikáciou 1 prídavnej dávky k najväčšiemu dennému jedlu a ďalej postupovať podľa potreby (ďalšie 2 až 3 dávky inzulínu). Intenzifikovaná liečba inzulínom (3 a viac dávok denne) vrátane inzulínových analógov by mala viesť k čo najlepšej kompenzácii DM a k minimalizácii glykemických odchýliek (tzv. glykemickej variability) pri použití čo najnižšej účinnej celkovej dávky inzulínu.

Regulárny inzulín sa uprednostňuje u pacientov, ktorí majú preferenciu 6 (hlavných a doplnkových) jedál denne a pri spomalenom vyprázdňovaní žalúdka.

Preferencia prandiálnych analógov je u pacientov, ktorí majú 3 plnohodnotné jedlá denne a majú sklon k hypoglykémii. Tiež za situácie, pri ktorých nie je možná aplikácia inzulínu s predstihom 15 – 20 minút pred jedlom.


Prehľad prandiálnych inzulínov je v tabuľke č. 39.

Tabuľka č. 39

 Prandiálne (rýchlo účinkujúce) inzulíny (cit. 1,5)			
Liek	Primárny fyziologický účinok	Výhody	Nevýhody/nežiaduce účinky
Rýchlo účinkujúce inzulíny Humánný regular inzulín (100 U/ml)	Aktivácia inzulínového receptora ↑prísun glukózy ↓produkcia glukózy	Takmer univerzálna odpoveď Teoreticky účinnosť bez limitov ↓postprandiálnej glykémie	Hypoglykémia Prírastok na hmotnosti Nutná edukácia Môže vyžadovať viacnásobné denné injekcie Častá úprava dávky pre optimálnu účinnosť
Rýchlo účinkujúce analógy inzulínu Lispro (100 U/ml, 200 U/ml) - ILis Aspart (100 U/ml) - IAsp Glulizín (100 U/ml) - IGlu		Lepšia postprandiálna glykemická kontrola a nižšie riziko hypoglykémie v porovnaní s humánnym rýchlo účinkujúcim inzulínom	
Ultrarýchlo/rýchlejšie účinkujúci inzulín aspart (100 U/ml) – FiAsp (Faster Insulin Aspart)			
Ultrarýchlo účinkujúci inzulín lispro (100 U/ml) - ILis			

Orientačné farmakokinetické údaje prandiálnych inzulínov sú v tabuľke č. 40.


Tabuľka č. 40

 Orientačné farmakokinetické údaje prandiálnych inzulínov a čas podávania (cit. 1,5)				
Inzulín	začiatok účinku (po podaní)	vrchol	trvanie	čas podávania
Ultrarýchlo pôsobiace prandiálne analógy FiAsp, ILis	cca 5 min	cca 1 hod	3 – 4 hod	- najskôr 2 min - pred začiatkom jedla - možné podať až do 20 min od začiatku jedla
Prandiálne analógy inzulínu ILis, IAsp, IGlu	cca 15 min	1 hod	3 – 5 hod	- krátko pred jedlom - možno podať aj krátko po jedle
Regulárny inzulín	cca 1 hod	2 – 4 hod	5 – 8 hod	15 – 20 min pred jedlom

Individuálna celková denná požiadavka na inzulín sa môže u dospelých, dospelievajúcich a detí líšiť a zvyčajne sa pohybuje medzi 0,5 a 1,0 jednotkou/kg/deň. Na dosiahnutie optimálnej kontroly glykémie sa odporúča monitorovanie hladiny glukózy v krvi a úprava dávky inzulínu.

Postup pri iniciácii a intenzifikácii liečby prandiálnym inzulínom je v tabuľke č. 41.

Tabuľka č. 41

 Iniciácia a intenzifikácia liečby prandiálnym inzulínom (cit. 1,5)		
Iniciácia	iniciálna dávka	podanie
Prandiálny humánný inzulín regular (podľa aktuálneho IO v rámci iniciácie) Uvažuje sa pri dominancii PPG pri adekvátnych hodnotách glykémie nalačno a postprandiálnej glykémie Prandiálny analóg inzulínu v kombinovanej liečbe podľa IO	iniciálna dávka príslušného bolusu prandiálneho inzulínu 1 U/ 1 – 1,5 sacharidovej jednotky (SJ) v príslušnej dávke jedla	1 – 3 dávky pred hlavným jedlom
Titrácia – podľa glykémie		
	s následnou titráciou podľa PPG 1,5 – 2 hod po jedle s ohľadom na hodnotu následnej preprandiálnej glykémie	
Intenzifikácia		
1) Pridanie bazálneho inzulínu	vid' tabuľka 38	
2) Prechod na bifázický inzulín	vid' tabuľka 38	

Vo väčšine prípadov je nutná kombinácia rýchlo účinkujúcich inzulínov s bazálnymi inzulínmi v rôznych liečebných schémach.


Dávkovanie inzulínu Fiasp je individuálne a určené v súlade s potrebami pacienta. Fiasp podávaný ako subkutánna injekcia sa má používať v kombinácii so strednodobo pôsobiacim alebo dlhodobo pôsobiacim inzulínom podávaným aspoň jedenkrát denne. Pri liečebnom režime bazál-bolus môže byť približne 50 % tejto požiadavky tvorených liekom Fiasp a zvyšok strednodobo pôsobiacim alebo dlhodobo pôsobiacim inzulínom.

Inicializácia bazálnym a prandiálnym inzulínom

Intenzifikovaný inzulínový režim (IIR) resp. intenzifikovaná inzulínová terapia (IIT) (kompletná substitúcia inzulínu v režime bazálnej dávky a prandiálnych bolusov) - je ako iniciálny inzulínový režim nutný len u pacientov s DM2T so zlou vstupnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} > 10\%$ DCCT) a súčasne prítomnými klinickými prejavmi (polyúria, polydipsia, chudnutie). U diabetikov 2. typu pristupujeme k jeho používaniu hlavne vtedy, keď už nie sú ostatné inzulínové režimy (často v kombinácii s inými neinzulínovými antidiabetikami) dostatočne efektívne.

V tabuľke č. 42 je znázornený základný postup pri iniciácii a intenzifikácii liečby bazálnym a prandiálnym inzulínom.

Tabuľka č. 42

 Iniciácia a intenzifikácia bazálnym a prandiálnym inzulínom (IIT) (cit. 1,5)		
Iniciácia	iniciálna dávka	podanie
Bazálny + prandiálny inzulín s použitím humánných inzulínov alebo analógov Potreba komplexnej substitučnej liečby inzulínom od začiatku ochorenia (prechodne alebo trvale)	Iniciálna celková denná dávka inzulínu: 0,4 U/kg telesnej hmotnosti Bazálny inzulín 40 % + prandiálny inzulín 60 %: z toho ráno 25 %, pred obedom 15 %, pred večerou 20 %	
Titrácia		
Bazálny inzulín	Podľa FPG a preprandiálnych glykémii $\pm 1-2$ U	
Prandiálny inzulín	Podľa PPG 1,5 – 2 hod po jedle	
Deintenzifikácia	Zvážiť, ak potreba IIT bola iba dočasná	

11.9.3 Bifázické (premixované) inzulíny

Bifázické (premixované -MIX) inzulíny umožňujú čiastočné krytie postprandiálnej a bazálnej sekrecie inzulínu. Ovplyvňujú glykémiu nalačno aj postprandiálne.


Priaznivejší farmakokinetický profil v porovnaní s bifázickými humánnymi inzulínmi majú **bifázické analógy inzulínu**. Majú rýchlejší nástup účinku a kratší eliminačný polčas rýchlej zložky, čím vedú k účinnejšej kontrole postprandiálnych glykémii. Pri ich podávaní je nižší výskyt hypoglykémii. Majú možnosť podania tesne pred jedlom alebo po ňom, navyše kryjú aj bazálnu potrebu inzulínu. Ich použitie v porovnaní s bazálnymi inzulínmi je asociované s vyšším výskytom hypoglykémie.

Inzulínový režim pomocou bifázických analógov inzulínu, vzhľadom na to, že je menej flexibilný, je vhodný predovšetkým u pacientov s pravidelným režimom dňa, pravidelným príjmom rovnakého množstva sacharidov bez potreby úpravy dávok inzulínu.

Tento režim je indikovaný podľa klinického stavu chorého (subjektívne ťažkosti, glykémia nad 15 mmol/l, HbA_{1c} nad 8,5 % DCCT).

Prehľad bifázických (premixovaných inzulínov) a koformulácií inzulínu je v tabuľke č. 43.

Tabuľka č. 43


 Bifázické (premixované) inzulíny + koformulácia inzulínu (cit. 1,5)			
Liek	Primárny fyziologický účinok	Výhody	Nevýhody/nežiaduce účinky
Humánne bifázické (premixované) inzulíny <i>Bifázický izofán inzulín: 30% rozpustný inzulín/70 % izofán inzulín</i> <i>Bifázická izofánová inzulínová suspenzia pozostávajúca z 25 % rozpusteného inzulínu a 75 % kryštalického protamín inzulínu</i>	Aktivácia inzulínového receptora \uparrow prísun glukózy \downarrow produkcia glukózy	Takmer univerzálna odpoveď Teoreticky účinnosť bez limitov Menší počet injekcií v porovnaní s režimom bazál bolus pred každým jedlom Podávanie 30-45 minút pred jedlom	Vyšší výskyt hypoglykémie v porovnaní s bazálnym inzulínom Prírastok na hmotnosti Nutná edukácia Častá úprava dávky pre optimálnu účinnosť Menšia flexibilita
Bifázické (premixované) analógy inzulínu Bifázický inzulín lispro - <i>ILis MIX25</i> – 25 % roztok inzulín lispro a 75 % protamínovej suspenzie inzulínu lispro <i>MIX50</i> – 50 % roztok inzulínu lispro a 50 % protamínovej suspenzie inzulínu lispro Bifázický inzulín aspart 30/70 - <i>IAsp</i> <i>Rozpustný inzulín aspartát/protamínom kryštalizovaný inzulín aspartát v pomere 30/70</i>		Nižší výskyt hypoglykémie v porovnaní s humánymi premixovanými inzulínmi	
Koformulácia Bazálny inzulín degludek a rýchlo pôsobiaci prandiálny inzulín aspart v pomere 70/30 - <i>IDegAsp = IDeg (70%) + IAsp (30 %)</i>		<i>IDeg + IAsp</i> v jednej liekovke, ale oddelene Podávanie 1 alebo 2 x denne,	

Novú možnosť liečby diabetes mellitus predstavuje koformulácia inzulínu degludek a inzulínu aspart (*IDegAsp*). Pomer inzulínu degludek a inzulínu aspart je 70 % / 30 %. Oba inzulíny sú však v kombinácii prítomné oddelene. Nejde teda o klasický premixovaný inzulín, u ktorého by sme očakávali ovplyvnenie farmakokinetiky a farmakodynamiky pôsobenia. Inzulín degludek je v injekcii prítomný vo forme dihexamérov, inzulín aspartát v podobe hexamérov. Klinický program s *IDegAsp* prebehol pod názvom BOOST. Testovaný bol u dospelých aj detských diabetikov 1. typu, tiež aj u diabetikov 2. typu. U pacientov s diabetes mellitus 2. typu bol skúšaný nielen u pacientov inzulín naivných, ale aj u pacientov nedostatočne kompenzovaných bazálnym alebo premixovaným inzulínom. *IDegAsp* dokázal naprieč celým klinickým programom dobrú glykemickú kontrolu pri nižšej spotrebe inzulínu a

pri nižšom riziku hypoglykémii. U diabetikov 2. typu sa IDegAsp môže podávať 1- alebo 2-krát denne s hlavným jedlom (hlavnými jedlami) samostatne, v kombinácii s PAD a v kombinácii s bolusovým inzulínom. Je ho možné podávať flexibilne, podľa toho, aké je pre pacienta v rámci dňa hlavné jedlo. Oproti režimu bazál-bolus je jeho výhodou práve flexibilita podania v čase, menší počet vpichov a nižšie riziko hypoglykémie.


Spôsob iniciácie a intenzifikácie bifázickým inzulínom je v **tabuľke č. 44**.

Tabuľka č. 44

 Iniciácia a intenzifikácia bifázickým inzulínom a deintenzifikácia prechodom na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA (cit. 1,5)		
Iniciácia	iniciálna dávka	podanie
Preferovaný výber Bifázický analóg inzulínu po zlyhaní liečby aspoň jedným PAD <i>alebo</i> Humánný bifázický inzulín po zlyhaní liečby aspoň dvoma PAD (podľa IO)	0,2 - 0,3 U/kg telesnej hmotnosti Pomer: 60-50% : 40-50% celkovej dennej dávky	Podávanie v čase jedla: Dávkovanie 2 x denne v čase raňajok + v čase večere V prípade potreby podávanie aj po jedle Podanie v 2 dávkach Podávanie 30-45 minút pred jedlom
Titrácia		
Podľa glykémie <i>pred</i> podaním nasledovanej dávky so zohľadnením glykémie 2 hod po jedle		
Po podaní príslušnej dávky inzulínu $\pm 1 - 2$ U <i>alebo</i> 10% príslušnej dávke		
Intenzifikácia		
Bifázický analóg inzulínu Intenzifikovaný inzulínový režim	Pomer: 50 – 60% ráno 10 – 20% obed 20 – 40% večer celkovej dennej dávky + titrácia	Dávkovanie 3 x denne v čase raňajok + v čase obeda + v čase večere IIT – 4 x denne
Deintenzifikácia		
Prechod na fixnú kombináciu inzulínu a GLP1-RA	titrácia až do maximálnej dávky	1 x denne, obvykle ráno

Dávkovanie inzulínov pri poruchách obličiek je v **tabuľke č. 45**.

Tabuľka č. 45


 Dávkovanie inzulínov pri poruchách obličiek (CKD-KDIGO 2012)						
Kategória GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/s	≥ 1,5	1,0 – 1,49	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	0,25 – 0,49	< 0,25/dialýza
ml/min	≥ 90	60 - 89	45 - 59	30 - 44	15 – 29	< 15/dialýza
Prandiáne inzulíny (regulárne, analógy)	áno	áno	áno	áno – vyššie riziko hypoglykémii	áno – vyššie riziko hypoglykémii	áno – vyššie riziko hypoglykémii
Bazálne inzulíny (NPH, analógy)	áno	áno	áno	áno – vyššie riziko hypoglykémii	áno – vyššie riziko hypoglykémii	áno – vyššie riziko hypoglykémii
Bifázické inzulíny	áno	áno	áno	áno – vyššie riziko hypoglykémii	áno – vyššie riziko hypoglykémii	áno – vyššie riziko hypoglykémii

11.9.4 Fixné kombinácie bazálneho inzulínu a agonistu GLP1- RA

Fixná kombinácia bazálneho inzulínu a agonistu GLP1-RA patrí medzi moderné trendy v liečbe DM. Je možné ju považovať za efektívnu a bezpečnú voľbu **intenzifikácie nedostatočnej liečby bazálnym inzulínom [A]**, ako aj zdôvodnenej „**deintenzifikácie**“ pri predošlej liečbe viacerými dennými podaniami inzulínu, a to aj u pacientov s neuspokojivou glykemickou kontrolou a vysokými dávkami inzulínu.

Fixné kombinácie bazálneho analógu inzulínu a GLP1-RA sú v tabuľke č. 46. Sú k dispozícii v predplnených perách.

Tabuľka č. 46

 Fixné kombinácie bazálneho analógu inzulínu a GLP1-RA (cit. 1,5)			
Liek	Primárny fyziologický účinok	Výhody	Nevýhody/nežiaduce účinky
Inzulín degludek + liraglutid IDegLira 100 U/ml IDeg + 3,6 mg liraglutid	Kombinované aktivity zložiek Bazálny inzulín šetrí sekréciu vlastného inzulínu, potláča endogénnu hepatálnu produkciu glukózy a stimuluje vychytávanie glukózy svalom, obzvlášť v postprandiálnom stave GLP1-RA stimuluje vlastnú sekréciu inzulínu fyziologickou cestou – teda v poradi pečene, periféria, potláča hepatálnu produkciu glukózy aj supresiou glukagónu, spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím spomaľuje a oploštuje postprandiálny vzostup glykémie	Zvýšená glykemická účinnosť v porovnaní s jednotlivými zložkami Znížený výskyt NÚ v porovnaní s jednotlivými zložkami Podávanie 1 x denne, kedykoľvek v priebehu dňa, zvyčajne ráno Podávanie 1 x denne v priebehu 1 hodiny pred akýmkoľvek jedlom	Nižší pokles hmotnosti v porovnaní so samotným agonistom GLP1- RA
Inzulín glargín + lixisenatid LixiLan ...100 U/ml IGla + 50 µg/ml lixisenatid 100 U/ml/IGla + 33 µg/ml lixisenatid			

Odporúčaná počiatočná dávka IDegLira pri prechode z liečby inzulínom je 16 dávkovacích jednotiek (16 jednotiek inzulínu degludeku a 0,6 mg liraglutidu).

Pri predchádzajúcej liečbe IGlar (100 U/Mo) v dávke >20 až <30 U je dávkovanie IGlarLixi 20 dávkovacích jednotiek U (20U/10 µg), pri dávke IGlar (100 U/ml) je dávkovanie 30 dávkovacích U (30U/10 µg).

11.9.5 Deintenzifikácie/deeskálacia liečby

Pod pojmom deintenzifikácia/deeskálacia liečby sa myslí redukcia počtu antidiabetík, eventuálne prechod na „predchádzajúci krok“ intenzifikácie liečby (možno v inej kombinácii a pod.) alebo simplifikácia podávania liečby. Tento postup liečby sa v diabetológii využíva už viac rokov. Je indikovaný u pacientov s DM2T po bariatrickej operácii, u pacientov so významným poklesom hmotnosti, u pacientov so zhoršením obličkových funkcií, u starších polymorbidných diabetikov, pri sociálnej deprivácii či na prechodné obdobie počas špecifických situácií. O deintenzifikácii / deeskálácii liečby sa v súčasnosti viac hovorí najmä v súvislosti s používaním fixných kombinácií bazálneho inzulínu a GLP1-RA.

11.9.6

Postup pri liečbe DM2T v klinickej praxi

Iniciálna farmakoterapia (monoterapia)

Za preferovaný výber iniciálnej farmakologickej liečby sa zatiaľ stále považuje metformín, hoci sa v súčasnosti táto pozícia prehodnocuje. V prípade intolerancie alebo kontraindikácie (KI) metformínu je podľa SPC možné ako iniciálnu liečbu použiť GLP1-RA, SGLT2i, DPP4i (gliptíny), derivát sulfonylurey alebo pioglitazón. Pri indikácii liečby je potrebné riadiť sa platným indikačným obmedzením. Pri vstupných hodnotách $HbA_{1c} > 9\%$ v čase diagnózy DM2T je vhodné uvážiť ako iniciálnu liečbu 2-kombináciu PAD. Za určitých okolností (nefropatia, hepatopatia, intolerancia alebo kontraindikácia PAD), alebo pri veľmi neuspokojivej glykemickej kompenzácii v čase diagnózy ($HbA_{1c} > 10\%$, glykémie > 14 mmol/l nalačno alebo > 16 mmol/l kedykoľvek v priebehu dňa, klinické prejavy hyperglykémie, je potrebné ako iniciálnu liečbu použiť liečbu inzulínom, obvykle spolu s metformínom alebo podľa okolností aj iným PAD. V prípade veľmi vysokých hodnôt glykémii a $HbA_{1c} (> 11\%)$ je vhodné uvážiť aj iniciálny režim s viacerými podaniami inzulínu, vrátane kompletnej substitučnej liečby bazálnym a prandiálnym inzulínom. V takom prípade je možné od začiatku liečby použiť akýkoľvek prandiálny inzulín a inzulín NPH s aplikáciou inzulínovým perom. Typ prandiálneho inzulínu (regulár vs analóg) sa obvykle vyberá podľa počtu denných jedál. Analógy prandiálneho inzulínu, obzvlášť ultrarýchlo pôsobiace analógy (FiAsp, URLI) lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu a spájajú sa s nižším rizikom hypoglykémie, preto ich vo všeobecnosti považujeme za preferovanú voľbu výberu (5).

Kombinácia dvoch farmák pre liečbu diabetu

Kombinácia dvoch perorálnych antidiabetík (PAD) z rôznych skupín alebo PAD a GLP1-RA, alebo PAD a inzulínu sa využíva pri nedostatočnom účinku monoterapie. Pri nedostatočnom efekte metformínu v monoterapii je potrebné liečbu intenzifikovať. Hoci je do 2-kombinácie možné pridať v podstate zástupcu akejkoľvek inej skupiny PAD, výber farmaka by sa mal riadiť podľa zodpovedajúcej hierarchie. Tá zohľadňuje celkové benefity a riziká jednotlivých farmák. Podľa referenčných odporúčaní sa za optimálnu kombináciu k metformínu považuje GLP1-RA alebo SGLT2i. Tieto farmaká sú preferované najmä z dôvodu potvrdeného kardiovaskulárneho, cerebrovaskulárneho a renálneho benefitu a tiež z dôvodu výrazného efektu na úpravu glykémii pri nízkom riziku hypoglykémie a priaznivom efekte na telesnú hmotnosť. Liečbu kombináciou metformínu s GLP1-RA ako aj kombináciu metformínu s SGLT2i umožňuje ako hradenú aj aktuálne indikačné obmedzenie. Ak GLP1-RA alebo SGLT2i nie je možné použiť, nasleduje v hierarchii výberu DPP4i s potvrdenou KV-bezpečnosťou, ako sú sitagliptín a linagliptín. Na 3. priečke výberu sú deriváty sulfonylurey a inzulín. Pri sulfonylurei by mali byť preferované farmaká s bezpečným KV-profilom, ako sú gliklazid MR a glimepirid. Vo výbere inzulínov preferujeme bazálne analógy. Výber glitazónu je na najnižšej priečke a je pre liečbu rezervovaný len za určitých okolností. Preferovanou molekulou je pioglitazón. Uvedená hierarchia výberu 2-kombinácie je vhodná pre všetkých pacientov s DM2T, obzvlášť je však odporúčaná u pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom KV-príhody, SZ alebo CKD a s dôrazom odporúčaným výberom u pacientov s už prítomným KVO alebo CKD. Dôvody preferencie zahŕňajú efektívnu a bezpečnú úpravu glykémii, multifaktoriálny benefit na viaceré KV-rizikové faktory a najmä potvrdený kardiovaskulárny, cerebrovaskulárny a renálny morbiditno-mortalitný prospech (5).

Ak má pacient prejavy alebo znaky SZ, obzvlášť formy s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory $< 45\%$ (HFrEF), alebo má CKD, alebo ATS/nonATS kardiovaskulárne ochorenie, alebo má vysoké riziko týchto ochorení, je za preferovaný postup považovaná voľba SGLT2i s cieľom reducie KV- a celkovej mortality, hospitalizácie pre SZ, opakovanej koronárnej príhody, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGF). Ak pacient má ATS KVO s dominanciou rizika novej (ďalšej) ATS KV-príhody, prekonal ATS KV-príhodu (IM, CMP), alebo má vysoké riziko novej (ďalšej) ATS KV-príhody, alebo má CKD, potom je za preferovaný postup považovaná voľba

GLP1- RA s cieľom redukcie rizika KV- a celkovej mortality, spomalenia progresie ATS a rizika ATS KV-príhod, ako aj rozvoja a progresie CKD (redukcia albuminúrie). Všeobecným argumentom preferencie GLP1-RA a SGLT2i do kombinácie s metformínom je v porovnaní s inými skupinami farmák aj výrazný efekt na HbA_{1c} pri nízkom riziku hypoglykémie, redukcia telesnej hmotnosti a priaznivý efekt na viaceré KV-rizikové faktory (krvný tlak, krvné lipidy, chronický subklinický zápal). Iné skupiny farmák v porovnaní s GLP1-RA a SGLT2i neposkytujú žiadne zásadné výhody. Výhodou gliptínov, odporúčaných až na pozícii po SGLT2i a GLP1-RA je nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita, nízke riziko komplikácií a nežiaducich účinkov. Účinok na úpravu glykémie je však miernejší a nepreukázali ani morbiditno mortalitný benefit. Ich najväčšou prednosťou je možnosť použitia v celom spektre klesajúcich funkcií obličiek vrátane pacientov s konečným štádiom chronického zlyhávania obličiek. Tieto vlastnosti sú výhodné najmä u starších pacientov (5).

Kombinácia troch neinzulínových antidiabetických farmák

Liečba kombináciou 3 účinných látok z rozličných skupín antidiabetík je v súčasnosti všeobecne akceptovaným postupom pri liečbe DM2T. V prípade preferovaných 2-kombinácií - metformín + SGLT2i, resp. metformín + GLP1-RA sa do 3-kombinácie ako optimálny výber odporúča druhé z referovaných farmák - GLP1-RA, resp. SGLT2i. Vzájomné použitie SGLT2i a GLP1-RA sa riadi platnými IO. V prípade predošlej 2-kombinácie metformín + gliptín je prídanie SGLT2i alebo GLP1-RA usmernené platným indikačným obmedzením. 2-kombinácia metformínu a derivátu sulfonylurey, ktorá umožňuje pridať všetky PAD vrátane SGLT2i, GLP1-RA aj bazálny inzulín. A podobne, široké možnosti 3-kombinácie aj v súlade s IO umožňuje aj predošlá 2-kombinácia metformínu s bazálnym inzulínom, ktorá umožňuje pridať SGLT2i, GLP1-RA (prechodom na fixnú kombináciu IDegLira alebo IGlarLixi), gliptín alebo derivát sulfonylurery.

Pri kombináciách obsahujúcich derivát sulfonylurey (iný než glimepirid a gliklazid MR), glitazón, saxagliptín alebo alogliptín je vždy potrebné uvážiť potenciálne riziká týchto kombinácií a rizikovosť terénu pacienta, predovšetkým riziko srdcového zlyhávania. Tieto kombinácie nepovažujú za vhodné(5).

Liečba inzulínom v kombinácii s PAD, alebo bez nich

Preferuje sa iniciácia liečby bazálnym analógom inzulínu. Pri intenzifikácii sa uprednostňuje prídanie GLP1-RA.

Zásady pri rozhodovaní o výbere lieku a jeho preskripcii

Keďže základnou požiadavkou a súčasne pomerne častým problémom vedúcim k chybnému terapeutickému rozhodnutiu je správna klasifikácia diabetu, je potrebné v klinicky nejednoznačných prípadoch využívať dostupné markery na oddiferencovanie DM2T od DM1T. Tými sú hladina C- peptidu a autoprotilátky proti antigénovým štruktúram β -buniek pankreasu. Nesprávna klasifikácia môže viesť k zásadným omylom pri výbere zvolenej liečby.

Pri indikácii (výbere) jednotlivých farmák lekár postupuje na základe svojej klinickej úvahy, pri ktorej by mal zohľadniť charakteristiky a rizikový profil ako aj možnosti a ciele liečby, ktoré sú potrebné a reálne dosiahnuteľné u daného pacienta. Pri výbere liečby sa okrem možnosti efektívnej a bezpečnej úpravy glykemickej kontroly zohľadňuje najmä prítomnosť alebo riziko ATS KVO príhod, SZ a CKD, ktoré zásadným spôsobom ovplyvňujú terapeutický postup.

Je preto nutné pravidelne pátrať a vyhodnocovať KV-riziko a prítomnosť KV-ochorení ako aj funkcií obličiek. Medzi ďalšie ovplyvňujúce ukazovatele patria vek, trvanie DM2T, schopnosť a vôľa pacienta spolupracovať, predošlá liečba a jej úspešnosť, výskyt nežiaducich účinkov, riziko hypoglykémie, hmotnosť a prírastok na hmotnosti, prítomnosť komplikácií diabetu a iných pridružených komorbidít, sociálno-ekonomické možnosti pacienta s ohľadom na doplatky za lieky, rodinné zázemie, závislosť (alkohol, fajčenie) a pod. Pri snahe o minimalizáciu finančných nákladov liečby si je potrebné uvedomiť,

že takáto liečba obvykle nevedie k využívaniu aktuálnych poznatkov EBM a nie je v súlade s odporúčaniami. Pokiaľ sa rieši doplatok pacienta u starších pacientov, je potrebné zdôrazniť, že tento je od určitej sumy zdravotnou poisťovňou pacientovi vrátený.

Počas posledných rokov, v súvislosti s EBM poznatkami z nedávnych RCT-CVOT-štúdií, RCT-štúdií s primárnym ukazovateľom zameraným na SZ a RCT-štúdií zameraných na primárne renálne ukazovatele došlo k zásadnému prehodnoteniu filozofie liečby, ktorá okrem bezpečnej a efektívnej úpravy glykémii s čo najnižším rizikom hypoglykémii a prírastku na hmotnosti zdôrazňuje potrebu redukcie kardiovaskulárnej, cerebrovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality, čo je v súčasnosti možné dosiahnuť aj preferenčným výberom konkrétnej antidiabetickej liečby. Medzi farmaká s potvrdenými účinkami na redukcii rizika KV- aj celkovej mortality, incidencie ATS KV-príhod, hospitalizácií pre SZ a vzniku novej a progresie existujúcej CKD patria SGLT2i a GLP1-RA. Farmaká z týchto skupín, s benefitmi potvrdenými v RCT-štúdiách, by mali byť preto preferované, a to obzvlášť u pacientov s už prítomným KV- alebo renálnym ochorením, ako aj vysokým rizikom týchto ochorení. Zdôvodnená je však aj preferencia vo všeobecnej rovine glykemickej kontroly u pacientov so stredne vysokým rizikom, ktoré je u pacientov s DM2T prítomné už v začiatku ochorenia aj pri neprítomnosti iných rizikových faktorov.

Okrem toho, podľa referenčných odporúčaní EASD 2019 a ADA 2020, u pacientov s prekonaným ATS KVO, prejavmi SZ, alebo CKD a vysokým KV-rizikom by SGLT2i alebo GLP1-RA mali byť do liečby pridané nezávisle od glykemickej kompenzácie a eventuálne riziko hypoglykémie by malo byť riešené redukcii alebo ukončením liečby z iných skupín, ako sú deriváty sulfonylurey, inzulín, glitazóny, či iDDP4. Deriváty sulfonylurey, DPP4i ani glitazóny neposkytujú totiž oproti SGLT2i žiadne výhody, naopak, pri viacerých z týchto skupín je diskutované zvýšené riziko SZ a KV-mortality.

Inzulínový režim

Inzulínový režim má byť individualizovaný podľa potrieb konkrétneho pacienta. Dôležité je zosúladienie dávky inzulínu so stravovacími návykmi pacienta, s frekvenciou jedla, s časom príjmu jedla, množstvom prijatých sacharidov a s fyzickou aktivitou. Významnou pomocou pri stanovení dávky inzulínu a pri znižovaní rizika hypoglykémie sú výsledky selfmonitoringu glykémie a novšie aj kontinuálne monitorovanie glykémie (CGMS).

Ak liečba PAD a/alebo neinzulínovými injekčnými antidiabetikami nevedie k uspokojivým výsledkom [A], alebo je kontraindikovaná, do úvahy prichádza intenzifikácia liečby, jednou z možností je liečba inzulínom.

Inzulínové režimy rozdeľujeme na konvenčné (t.j. jedna alebo 2 injekcie inzulínu denne) a **intenzifikované** (t.j. 3 a viac denných injekcií inzulínu).

Ako iniciálny inzulínový režim je odporúčané použitie bazálneho inzulínu.

Včasný začiatok liečby inzulínom je pri klinických známkach DM, hodnotách HbA_{1c} > 9 % (75 mmol/mol) a glykémii > 15 mmol/l.

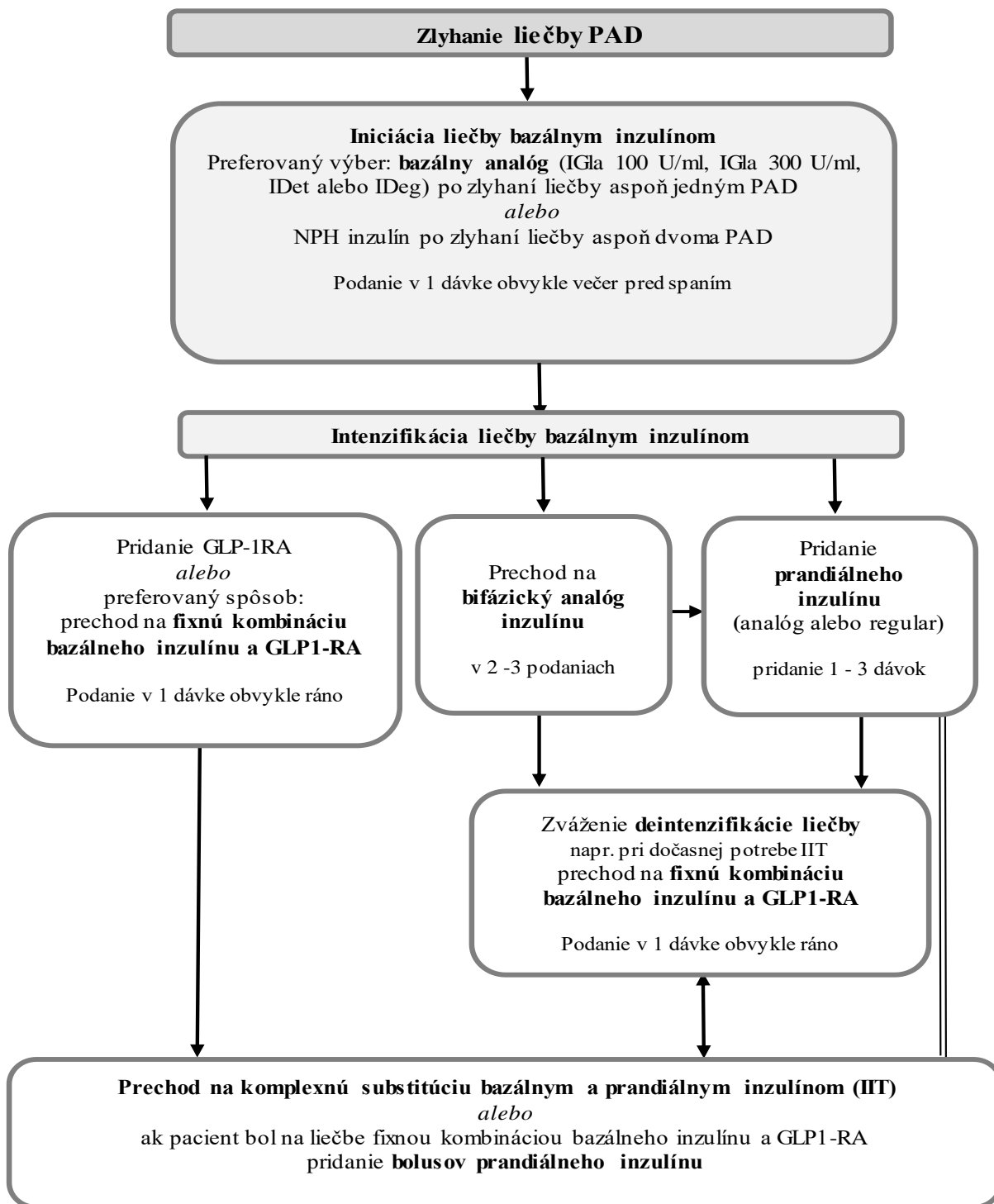
Po pridaní bazálneho inzulínu k predchádzajúcej terapii sa pokračuje v liečbe metformínom [A]. Metformín vedie k zníženiu celkovej dávky inzulínu a k zníženiu prírastku hmotnosti.

Pri použití bazálneho inzulínu pokračovanie v liečbe inzulínovým sekretagógom (sulfonylurea, glinid) môže minimalizovať iniciálne zhoršenie glykemickej kontroly. Ak sa začne liečba prandiálnym alebo premixovaným inzulínom, postprandiálne exkurzie glykémie sú lepšie ovplyvnené týmito inzulínmi, vtedy je potrebné sekretagógum vynechať.

Pri liečbe tiazolidindiónom je nutné znížiť dávku, aby sa predišlo edémom alebo excesívnemu prírastku na hmotnosti. Kvôli zvýšenému riziku srdcového zlyhávania je potrebné zvážiť súčasné užívanie

tiazolidíndiónov s inzulínom. U niektorých pacientov s vysokými požiadavkami na inzulín v dôsledku ťažkej inzulínovej rezistencie môžu však inzulínové senzitivizéry napomáhať pri znižovaní HbA_{1c} a minimalizovaní potrebnej dávky inzulínu.

Schéma č. 7 Iniciácia a intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom;
Základná schéma (vrátane deintenzifikácie liečby) upravené podľa cit. 5



*Nutnosť rešpektovania IO

*IO- indikačné obmedzenia

Pri neuspokojivej metabolickej kompenzácii je možné zväžiť prechod na **kombinovanú injekčnú liečbu**. Tento prístup môže používať **GLP-1 RA pridaného k bazálnemu inzulínu ev. fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP1-RA** alebo **viacnásobné dávky inzulínu v rôznych terapeutických režimoch**.

Kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1 RA má v porovnaní s intenzívnejšími režimami podávania inzulínu účinky na znižovanie glukózy a zároveň nižšie prírastky hmotnosti a nižší výskyt hypoglykémii.

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

11.9.8 Inzulín a onkologická bezpečnosť

Pacienti s DM2T majú v porovnaní s nediabetikmi rovnakého veku zvýšenú morbiditu a mortalitu aj na niektoré onkologické ochorenia. Riziko vzniku karcinómu pankreasu je v prvých rokoch po vzniku DM2T prakticky dvojnásobné, potom mierne klesá na približne 1,4. Títo pacienti majú v porovnaní s nediabetikmi rovnakého veku 1,5 – 3-krát vyššie relatívne riziko vzniku primárneho hepatálneho karcinómu a renálneho karcinómu. DM2T v súčasnosti považujeme tiež za rizikový faktor kolorektálneho karcinómu.

Inzulín je rastový faktor pre nádory obsahujúce receptor pre inzulín typu A, a preto existuje teoretický predpoklad zvýšeného výskytu nádorov pri liečbe inzulínom. Inzulín však nie je karcinogén a nezapríčiňuje vznik nádorov, ale ako rastový faktor môže potenciálne podporovať ich rast.

Medzi najdiskutovanejšie problémy súčasnej diabetológie patrí otázka možného zvýšeného onkologického rizika pri niektorých, hlavne bazálnych inzulínových analógoch s dlhodobým účinkom. Štúdia ORIGIN, ktorá sledovala viac ako 12 000 pacientov po obdobie 7 rokov, dokázala onkologickú bezpečnosť inzulínu glargín. V súčasnosti platí, že neexistuje relevantný dôkaz o zvýšenom riziku karcinómov pri inzulínových analógoch v porovnaní s humánnymi inzulínmi, vrátane inzulínu glargín.

Záver

Odporúčané postupy pri liečbe diabetes mellitus 2. typu sú zamerané na kontrolu hyperglykémie a ňou indukovaných patofyziologických pochodov. Hlavnou príčinou morbidity a mortality pacientov s DM2T sú však hlavne kardiovaskulárne ochorenia. Ako ukázali viaceré štúdie, napriek intenzívnej kontrole hlavných rizikových faktorov, ako je artériová hypertenzia, dyslipidémia, hyperglykémia, pretrvávajúce vysoké reziduálne riziko. Navyše snaha o normalizáciu glykémii je z hľadiska KV-morbidity a mortality z KV-príčin predmetom diskusií a mnohé antidiabetické farmaká (glitazóny, saxagliptín, prípravky sulfonylurey) majú potenciálne negatívny KV-efekt. Nedávne RCT-CVOT-štúdie s novšími farmakami pre liečbu diabetes mellitus zo skupiny SGLT2i a GLP1-RA preukázali významnú redukciu reziduálneho rizika, a to aj pri vyťaženej liečbe hlavných rizikových faktorov inými farmakami s potvrdeným morbiditno-mortalitným benefitom. Redukcia rizika sa prejavila v redukcii rizika KV- aj celkovej mortality, incidencie ATS KVO, hSZ a rozvoja novej a spomalenia progresie už existujúcej CKD. Okrem toho, GLP1-RA a SGLT2i prejavujú v porovnaní s inými antidiabetikami efektívnu úpravu glykémii s nízkym rizikom hypoglykémie a priaznivým účinkom na telesnú hmotnosť, krvný tlak a väčšinu kardiometabolických rizikových faktorov.

Základný terapeutický krok vždy predstavuje edukácia, adekvátna fyzická aktivita, racionálna výživa, redukcia nadváhy a obezity, eliminácia stresu, adhérenca a spolupráca pacienta. V rámci iniciálnej farmakologickej liečby sa zatiaľ stále preferuje metformín. Výber farmaka do 2-kombinácie k metformínu má odporúčanú hierarchiu, ktorá vychádza z efektívnosti a bezpečnosti príslušných

farmák a najmä z EBM dôkazov KV- a renálnej morbiditno-mortalitnej prognózy. Hierarchia výberu je v poradí: 1. pozícia - SGLT2i alebo GLP1-RA, 2. pozícia - DPP4i (preferenčne sitagliptín, linagliptín), 3. pozícia deriváty sulfonylurey s preferenciou gliklazidu MR a glimepiridu a inzulín s preferenciou bazálnych analógov, 4. pozícia PPAR γ -agonisty. U pacientov s prítomným KVO alebo CKD, alebo s vysokým/veľmi vysokým KV-rizikom je táto hierarchia výberu dôrazne odporúčaná.

GLP1-RA sú farmaká s potvrdenou redukciou ATS KV-príhod (CMP, IM), rozvoja novej a progresie jestvujúcej CKD a v prípade liraglutidu aj KV- a celkovej mortality. Výhodou je vysoká efektivita úpravy glykémii s duálnym glukózodependentným efektom pri nízkom riziku hypoglykémie a s priaznivým účinkom na telesnú hmotnosť, krvný tlak a väčšinu KV-rizikových faktorov.

SGLT2i sú farmaká s potvrdenou redukciou hSZ, rozvoja novej a progresie jestvujúcej CKD a v prípade empagliflozínu aj KV- aj celkovej mortality a redukcii ďalších koronárnych príhod. Výhodou je vysoká efektivita na redukcii glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie s mechanizmom účinku nezávislým od vlastnej sekrécie inzulínu a inzulínovej rezistencie a tiež priaznivý účinok na telesnú hmotnosť, krvný tlak a iné KV-rizikové faktory.

DPP4i, ako sú linagliptín a sitagliptín, sú KV-neutrálne farmaká s nízkym rizikom hypoglykémie a nízkym rizikom nežiaducich účinkov. Je ich možné používať v celom spektre renálnych funkcií vrátane koncových štádií zlyhania obličiek. Saxagliptín a čiastočne aj alogliptín však môžu zvyšovať riziko SZ a ich používanie nie je odporúčané.

Deriváty sulfonylurey glimepirid, gliklazid MR sú KV- neutrálne. Ostatné deriváty sulfonylurey nemajú dokázanú KV-bezpečnosť a môžu sa spájať s potenciálne zvýšeným rizikom KV-mortality. V posledných rokoch je od derivátov SU trend k všeobecnému ústupu.

Inzulín, preferované sú bazálne a prandiálne analógy inzulínu. Inzulín glargín aj degludek majú potvrdenú KV- a onkologickú neutralitu. Nevýhodou je všeobecne vyššie riziko hypoglykémie, prírastku na hmotnosti a retencie sodíka a tekutín.

Glitazóny sú diskutovanou skupinou a sú považované skôr za rizikové, s rizikom retencie tekutín, srdcového zlyhávania a karcinómu močového mechúra. Sú rezervované pre špecifické situácie s posúdením benefitu a rizika.

Konečné rozhodnutie výberu liečby je však vždy individuálne a spočíva na rozhodnutí lekára a okrem EBM terapeutických odporúčaní musí zohľadňovať indikácie/kontraindikácie, nežiaduce účinky a potenciálne riziká uvedené v SPC liekov, ale aj požiadavky samotného pacienta a jeho životný štýl.

Efektivitu liečby treba kontrolovať pravidelne, obvykle v 3- až 6-mesačných intervaloch, ani intervaly medzi jednotlivými rozhodovacími procesmi intenzifikácie alebo zmeny liečby by nemali presiahnuť 6 mesiacov. V rámci hodnotenia efektivity a bezpečnosti liečby je okrem hodnotenia glykemickej kontroly potrebná pravidelná kontrola telesnej hmotnosti, krvného tlaku, lipidogramu, vrátane apoB, a ostatných KV-rizikových faktorov vrátane prítomnosti KVO, ukazovateľov funkcií obličiek, pečene, kardiovaskulárne funkcie a tiež možné kontraindikácie, interakcie, intolerancie a nežiaduce účinky liečby. SPC je potrebné vnímať za medicínsko-právne záväzný materiál a jeho dodržiavanie vyžaduje aj správna klinická prax. Rovnako je potrebné dodržať indikačné obmedzenie, čo je ekonomické obmedzenie liečby hradenej zo zdravotného poistenia. Ak sa liek predpisuje mimo indikačného obmedzenia, pacient si musí liek hradiť sám. Znenie aktuálnych indikačných obmedzení možno nájsť na <<https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>>.

11.9.9 Diabetes špecifické nutričné terapeutické produkty

Diabetes špecifické nutričné terapeutické produkty (DŠNTP), presnejšie nutričné terapeutické produkty špecifické pre diabetes mellitus sú súčasťou mnohých medzinárodných terapeutických odporúčaní pre liečbu diabetes mellitus. DŠNTP sú terapeutické (nie roboračné) nutričné prípravky, ktoré boli vyvinuté s cieľom podporiť liečbu diabetes mellitus. Majú nízky glykemický index, čo sa dosahuje ich zložením, keď pri rovnakej kalorickej hodnote majú nižší obsah sacharidov a vyšší obsah MUFA (mononenasýtené mastné kyseliny/MonoUnsaturated Fatty Acid). Používajú sa ako ekvikalorická náhrada časti dennej potravy na redukciiu postprandiálnej glykémie, glykemickej variability, na zníženie HbA_{1c}, redukciiu výskytu hypoglykémii a redukciiu telesnej hmotnosti. Pri liečbe dochádza tiež k poklesu TK a úprave lipidov a zápalových parametrov.

Okrem diabetes špecifických nutričných terapeutických produktov sú k dispozícii aj diabetes špecifické roborujúce produkty (DŠRP) enterálnej výživy, ktoré sú indikované u pacientov s prejavmi malnutrie. Podobne ako pri DŠTP sú tieto prípravky výhodné pre diabetikov tým, že oproti bežným roboračným prípravkom vedú k nižšej glykemickej odozve.

12 Záverečný terapeutický prehľad

Štúdia UKPDS dokázala KV benefit metformínu u obéznych novodiagnostikovaných pacientov s DM2T. Na základe výsledkov tejto štúdie je metformín (ak nie sú prítomné jeho kontraindikácie alebo nežiaduce účinky) stále uvádzaný ako liek prvej voľby pri liečbe DM 2. typu. Prispieva k tomu určite aj jeho bezpečnosť, tolerancia a nízke finančné náklady.

Pri výbere druhého lieku do kombinácie s metformínom je nutné zistiť, či pacient má prítomné KV postihnutie, chronické ochorenie obličiek alebo srdcové zlyhávanie.

Ak pacient už má prítomné nejaké KV ochorenie, vtedy sú odporúčané farmaká s dokázaným KV benefitom a to zo skupiny SGLT2i a GLP1-RA.

Pacientom s DM2T s chronickým ochorením obličiek, s alebo bez KV ochorenia sú preferenčne odporúčané SGLT2i alebo ak sú kontraindikované alebo je nedostatočná eGFR (podľa SPC eGFR < 1 ml/s), odporúčané sú GLP1-RA. Významný nefroprotektívny účinok bol dokázaný u všetkých dostupných SGLT2i.

V prípade ak má pacient prítomné srdcové zlyhávanie alebo je v riziku jeho vzniku, vtedy sú preferované SGLT2i.

Ak pacient nemá KV ochorenie a prioritou v liečbe je redukcia hmotnosti, máme voliť také lieky, ktoré vedú k redukciiu hmotnosti. To sú hlavne SGLT2i a GLP1-RA. Obe tieto skupiny farmák redukujú nielen viscerálne, ale aj subkutánne tukové tkanivo. Najviac preukázaný efekt na redukciiu telesnej hmotnosti majú predstavitelia GLP1-RA v tomto poradí semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid. DPP4i sú v tomto smere neutrálne, liečba TZD a SU derivátmi vedie k nárastu telesnej hmotnosti. Bariatrická operácia je metódou voľby u pacientov s DM2T a obezitou 3. stupňa (BMI > 40kg/m²), prípadne obezitou 2. stupňa (BMI: 35,0-39,9 kg/m²), u ktorých boli všetky konzervatívne možnosti vrátane farmakoterapie vyčerpané a zároveň vzhľadom k progresii sprievodných ochorení sa zhoršuje kvalita života.

Ak je základným problémom v liečbe riziko hypoglykémie, treba preferovať antidiabetiká s nízkym rizikom hypoglykémie, kde okrem SGLT2i a GLP-1 RA receptorov patria aj DPP-4i a TZD. Výskyt hypoglykémie môže znížiť adhérenciu pacienta k liečbe a tiež jeho motiváciu.

V najnovšom odporúčaní EASD/ADA 2018, aktualizovanom v roku 2019, je spomenutá aj otázka ceny liečby. Ak túto musíme primárne zohľadniť pri výbere liečby, v tom prípade sú odporúčané preparáty zo skupiny derivátov sulfonylurey alebo glitazónov. V štúdií ADVANCE derivát sulfonylurey (glitklazid MR) bol prínosný ako súčasť intenzívnej liečby DM2T v prevenciiu všetkých diabetických komplikácií pri dosiahnutí HbA_{1c} < 6,5 % DCCT.

Ako iniciálny inzulínový režim je odporúčané použitie bazálneho inzulínu. Štúdie ORIGIN a DEVOTE preukázali KV bezpečnosť bazálnych inzulínových analógov glargín a degludek.

Kombinácia bazálneho inzulínu a agonistov GLP1-receptorov znižuje glykémiu nalačno a postprandiálnu glykémiu, minimalizuje riziko prírastku na hmotnosti a riziko hypoglykémie v porovnaní s režimom bazál bolus; kombinácia s inhibítormi DPP4 a inhibítormi SGLT2 znižuje riziko hypoglykémie.

13 Prognóza

O prognóze pacienta s DM rozhoduje včasná diagnostika, včasne nasadená vhodná liečba, prítomnosť akútnych a chronických komplikácií. Závažná hypoglykémia, diabetická ketoacidóza, či diabetická hyperosmolárna kóma bezprostredne ohrozujú život pacienta. Mikrovaskulárne a makrovaskulárne komplikácie významným spôsobom ovplyvňujú kvalitu života chorého. Diabetická retinopatia môže viesť ku slepote. Diabetická nefropatia v niektorých prípadoch prechádza do štádia chronickej renálnej insuficiencie s nutnosťou hemodialýzy ev. transplantácie obličiek. Pri kardiálnej autonómnej neuropatii je riziko náhleho úmrtia. Diabetická noha je najčastejšou príčinou netraumatickej amputácie DK. Často sú nutné kardiochirurgické a angiouchirurgické zákroky. Infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda vedú ku zvýšenej morbidite a mortalite pacientov s DM. Závažným problémom je chronické srdcové zlyhávanie.

14 Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, PZS a pod.)

Posudková a revízná činnosť v diabetológii vychádza zo všeobecných princípov týchto odborov s dôrazom na špecifiká DM.

Z posudkového hľadiska diabetes mellitus 2. typu (DM2) môže podmieňovať invaliditu podľa Zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, s mierou poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť 50 % - 75 %, podľa počtu a závažnosti prítomných diabetických komplikácií.

15 Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti o pacienta s diabetes mellitus 2. typu (DM2) je podrobne rozobrané v „*kapitole Kompetencie*“ a v „*kapitole Liečba*“ tohto materiálu. V organizácii starostlivosti o pacienta s diabetes mellitus 2. typu (DM2) je zapojený multidisciplinárny tím, ako sú: laboratórny diagnostik, sociálny pracovník, psychológ, zdravotnícky pracovník z oblasti nutričnej a liečebnej výživy. Pacient s diagnózou diabetes mellitus 2. typu (DM2) má byť dlhodobo dispenzarizovaný u diabetológa. Nutné sú aj pravidelné vyšetrenia u rôznych iných špecialistov.

Diabetológ poskytujúci starostlivosť o diabetes mellitus 2. typu (DM2) je zodpovedný za súčasný manažment nasledujúcich kardiovaskulárnych RF podľa systému SCORE, v prípade ak pacient s DM2 nemá a/alebo má arteriálnu hypertenziu (AH): lipidy, obezita, fajčenie, pohybová in/aktivita podľa príslušných ŠTDP.

Všeobecný lekár pre dospelých (VLD) poskytujúci starostlivosť o prediabetes je zodpovedný za súčasný manažment nasledujúcich kardiovaskulárnych RF podľa systému SCORE, v prípade, ak pacient s prediabetom nemá arteriálnu hypertenziu (AH): lipidy, obezita, fajčenie, pohybová in/aktivita podľa príslušných ŠTDP.

Internista, geriatier poskytujúci starostlivosť o prediabetes je zodpovedný za súčasný manažment nasledujúcich kardiovaskulárnych RF podľa systému SCORE, v prípade, ak pacient s prediabetom nemá arteriálnu hypertenziu (AH): lipidy, obezita, fajčenie, pohybová in/aktivita podľa príslušných ŠTDP. V prípade, ak všeobecný lekár pre dospelých (VLD) nevie, nechce, nemôže riešiť prediabetes, je kompetentným zdravotníckym pracovníkom na manažment prediabetu internista, geriatier.

Sestra, zdravotnícky pracovník z oblasti nutričnej a liečebnej výživy, laboratórny diagnostik, sociálny pracovník a psychológ sa podieľajú v procese manažmentu v rozsahu stanovených činností.

16 Ďalšie odporúčania

Pacient s diagnózou diabetes mellitus 2. typu (DM2) by mal byť dlhodobo dispenzarizovaný u špecialistu v špecializačnom odbore diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy.

17 Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Náklady na intenzívnu liečbu

Analýza nákladovej efektívnosti pomocou kohorty Štúdie prospektívnej diabetu Spojeného kráľovstva (UKPDS) zistila, že intenzívna terapia významne zvýšila náklady na liečbu. Tieto náklady však boli do značnej miery kompenzované znížením nákladov na komplikácie a zvýšeným časom bez komplikácií, podobne ako pri kontrole cukrovky a skúšaní komplikácií (DCCT), došlo k cukrovke 1. typu.

Skupina výskumných pracovníkov vyvinula model typu Markov so simulačnými technikami Monte Carlo na simuláciu prirodzenej anamnézy diabetu typu 2 pomocou predpokladov založených na najlepších dostupných publikovaných epidemiologických, prírodných anamnézách a intervenčných štúdiách (pred uverejnením výsledkov z Akcie na kontrolu). Kardiovaskulárne riziko pri diabete [ACCORD] a pôsobenie pri diabete a vaskulárnej chorobe: Preterax a Diamicron MR kontrolované hodnotenie [ADVANCE] štúdie. Pomocou tohto modelu intenzívne odhadli nákladovú efektívnosť liečby cukrovky 2. typu s cieľom normoglykémie a dospeli k záveru, že prírastkové náklady by boli približne 16 000 USD za každý dosiahnutý rok s prispôbenou kvalitou (QALY). Tento priaznivý odhad bol však založený na niekoľkých dôležitých predpokladoch, najmä na suboptimálnej liečbe v skupine so štandardnou starostlivosťou. Náklady na QALY by boli podstatne vyššie, ak by sa zvýšili náklady na konvenčnú liečbu (napr. zabránenie fajčeniu, použitie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín [ACE], starostlivosť o nohy diabetikov), pri nevyužití potenciálu intenzívnej terapie alebo počítaním nákladov iba u pacientov starších ako 55 rokov.

Manažment pacienta a zúčastnených strán by mal spĺňať špecifické ciele SMART: špecifické, merateľné, dosiahnuteľné, realistické a časovo ohraničené.

18 Alternatívne odporúčania

Z medzinárodných odporúčaní je to hlavne konsenzuálna správa EASD/ADA (2019), týkajúca sa manažmentu hyperglykémie u pacientov s diabetes mellitus (DM2) 2. typu. Tieto medzinárodné odporúčania sú pravidelne aktualizované.

19 Špeciálny doplnok štandardu

Pacient (prípadne jeho zákonný zástupca) podpisuje v súlade so Zákonom č. 576/2004 Z.z., § 6 informovaný súhlas.

20 Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Ďalší audit a revízia štandardu o 5 rokov. Pri nových zásadných poznatkoch v diabetológii a zmien medzinárodných a národných odporúčaní manažmentu DM po ich zverejnení.

Literatúra

1. Davies MJ, D Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.

2. Buse JB, Wexler D, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>.
3. Schroner, Z, Uličiansky V. Cesta od EBM ku najnovšej konsenzuálnej správe ADA a EASD: manažment hyperglykémie u pacientov s DM2T, 2018. *Diab Obez* 2019; 19(37): 39-43.
4. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M. et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Forum Diab* 2018; 7(1): 47-68.
5. Martinka E, Mokáň M, Rašlová K et al. Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2), ISBN 978-80-88056-12-6.
6. Škrha J, Pelikánová T, Prázný M et al. Česká diabetologická spoločnosť ČLS JEP. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize ze dne: 31. 5. 2020 http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf
7. Uličiansky V, Schroner Z, Némethyová et al. Personalizovaná medicína v diabetológii v kontexte odporúčaní ADA/EASD 2015| - Personalized medicine in diabetology in the context of consensual statement of the ADA/EASD 2015. *Forum Diab* 2015; 4(2): 102–118.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022;45 (Suppl.1): S1-S264 https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1
9. Garber, AJ et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2019. Executive Summary. *Endocr Pract.* 2019;25(No1). <https://pro.aace.com/pdfs/diabetes/algorithm-exec-summary.pdf>
10. Houlden, RL. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 42 (2018) A6–A16.
11. Gomez-Peralta F. et al. Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 Update. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65(10)_ 311-624.
12. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL. et al. German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127 (Suppl 1): S73–S92 Dostupné DOI: <<https://doi.org/10.1055/a-1018-9106>>
13. Schernthaner G, Lehmann R, Prázný M et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16:137 DOI 10.1186/s12933-017-0622-7
14. International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes
15. IDF Atlas 10th Edition 2021 <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/> , stiahnuté 3. 2. 2021
16. NICE National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline. Type 2 diabetes in adults: management (NG28) Last updated 15 February 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>
17. NCZI. Národné centrum zdravotníckych informácií Bratislava. Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2021. https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Diabetologia/Cinnost_diabetologickych_ambulancií_v_SR_2021_sprava_k_publikovanim_v_ystupom.pdf. Dátum publikovania: 19.10.2022
18. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2019; 00.1-69. doi: 10.1093/eurheart/ehz486.
19. Schroner Z. Inzulíny v liečbe diabetes mellitus. *Via pract.* 2019;16(5):191-194
20. Jackuliak P. Deintenzifikácia liečby pacienta s diabetes mellitus 2. typu môže mať benefiálny účinok. *Forum Diab* 2021; 10(1): 29–33
21. Mokáň, M., Martinka, E., Galajda P. a kol.: Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: vydavateľstvo P+M 2008. 1003 s. ISBN 978-80-969713-9-8.
22. Uličiansky V., Schroner Z, Galajda P, Mokáň M. Diabetes mellitus v zrelom veku. 1. vyd. Martin: vydavateľstvo P+M, 2013, 171 s. ISBN 978-80-971417-1-4
23. Schroner Z, Haluzík M, Mráz M. et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. Košice: Schroner MED, s.r.o. 2017. 152 s. ISBN: 978-80-8129-073-2
24. Pelikánová T, Bartoš V. a kol.: Praktická diabetologie, 6. aktualizované a doplnené vydání. Praha: Maxdorf Jessenius 2018. 814 s. ISBN 978-80-7345-559-0
25. Karen I, Svačina Š. et al. Diabetes mellitus. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2020. <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2020/diabetes-mellitus-2020.pdf>
26. Šimková A., Eftimová P, Gazdíková K. Komplexný manažment dospelého pacienta s prediabetes v ambulantnej zdravotnej starostlivosti. Štandardný postup. <https://www.standardnepostupy.sk/standarty-vseobecne-lekarstvo/>
27. Mokáň M., Galajda P. Priaznivý vplyv gliflozínov aj na aterosklerózu? *Forum Diab* 2021; 10(3): 207-212
28. Tkáč I. Antidiabetická liečba v prevencii aterosklerózy: prvé polstoročie. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 1): 9–15
29. Martinka E. Antidiabetická liečba v prevencii aterosklerózy: posledné desaťročie. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 1): 16–27
30. Tkáč I, Martinka E. Fakty na zapamätanie: Čo je založené na dôkazoch v prevencii aterosklerózy pri diabete 2. typu? *Forum Diab* 2021; 10 (Suppl 1): 59–66
31. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC). Európska lieková agentúra (EMA) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophy-epar-product-information_sk.pdf
32. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) ŠÚKL <https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhľadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovej-databaze/>.
33. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) ADC. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/>
34. Indikačné obmedzenia liekov MZ SR: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202203>.
35. Slovenská rádiologická spoločnosť. www.slovakradiology.sk .Štandardné postupy na vykonávanie lekárskeho ožiarovania pri diagnostike alebo liečbe v odbore RÁDIOLÓGIA. Štandardný postup na vykonávanie lekárskeho ožiarovania - Počítačová tomografia
36. European Medicines Agency. Biologicky podobné lieky v EÚ. Informačná príručka pre zdravotníckych pracovníkov. Vypracovaná v spolupráci s Európskou liekovou agentúrou a Európskou komisiou.

https://www.genas.sk/asset/uploads/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_sk-2019.pdf

37. Kolektív autorov: Martinka E, Michálek J, Mokáň M, Némethyová Z., Tošerová E, Uličiansky V., Vozár J. Odporúčania Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre edukáciu diabetikov. Bratislava, SDS 2002, 34 s.
38. Lacroix A, Assal JP. Therapeutic Education of Patients. New approaches to chronic illness. 2nd Edition Updated. Diabetes Education Study Group of the EASD. Paris, Éditions Maloine 2003, 240 s. ISBN 2 224 02804 0
39. Bukovská A, Galajda P, Macko M et al. Edukácia diabetikov. Špecializačný odbor: diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy. Štandardné postupy MZ SR (v pripomienkovom konaní)
40. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s diabetes mellitus. 43 Vestník MZ SR 2011, príloha č. 5 Minimálna frekvencia vyšetrení za rok u diabetológa.
41. Stanovenie HbA1c rôznymi metódami. Príloha č. 2 zo zápisnice zasadanie výboru Slovenskej diabetologickej spoločnosti 30.9.2016 v Banskej Bystrici
42. Okša A, Schroner Z, Rašlová K. et al. Diabetická nefropatia – chronická choroba obličiek pri diabetes mellitus: diagnostika, prevencia a liečba. Odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti – UPDATE 2021. Diab Obez 2021; 21(Suppl 1): 5–12.
43. Gonkalvesová E, Fabián J. Srdcové zlyhávanie: definícia, terminológia a klasifikácia Cardiol 2006;15(4):214–217.3
44. Schnell O, Crocker JB, Weng J. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. J Diabetes Sci Technol 2017; 11(3):611-617.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii a diagnostike ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. novembra 2023.

Zuzana Dolinková
ministerka zdravotníctva