

Co nám přinesla největší studie v historii diabetologie?

Z. Rušavý¹, S. Lacigová¹, M. Kvapil²

¹ I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

² Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Souhrn: Hlavním cílem studie ORIGIN bylo sledování účinku léčby inzulinovým analogem glargin na kardiovaskulární komplikace u osob s těžkou aterosklerózou a časnými stadii dobře kompenzovaného diabetu a prediabetu. Autoři předpokládali, že dlouhodobým snížením glykémie nalačno dojde ke snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací. Po více než 6 letech trvání studie nebyl zjištěn ani pozitivní, ani negativní vliv inzulinové léčby na kardiovaskulární komplikace. Studie měla druhý hlavní cíl: porovnat účinek léčby ω -3 mastnými kyselinami proti placebu na vznik kardiovaskulárních komplikací. Rovněž nebyl prokázán žádný vliv n-3 mastných kyselin na vznik kardiovaskulárních komplikací. Ve studii bylo sledováno, zda léčba inzulinem glargin vede ke zvýšenému výskytu rakoviny. Souvislost rakoviny s léčbou inzulinem glargin nebyla v této studii prokázána. Dlouhodobá léčba inzulinem v časných stadiích diabetu vedla k minimálnímu vzestupu hmotnosti v průběhu 6 let (1,5 kg) a k 3krát vyššímu výskytu hypoglykemií ve srovnání s placebem. Výskyt hypoglykemií byl však velmi nízký. **Závěr:** Studie potvrdila bezpečnost léčby inzulinem glargin do kombinace s metforminem v časných stadiích diabetu, bez zvýšeného výskytu aterosklerózy, rakoviny a s minimálním nárůstem hmotnosti.

Klíčová slova: diabetes mellitus – glargin – kardiovaskulární komplikace – prediabetes – léčba ω -3 mastnými kyselinami – hypoglykémie

What has the largest study in the history of diabetology brought us?

Summary: The main objective of the ORIGIN study was an observation of the effects of treatment with insulin analogue, insulin glargine on cardiovascular complications in patients with severe atherosclerosis and early stages of well-compensated diabetes and prediabetes. The authors expected that a long-term reduction of glycaemia on an empty stomach will reduce the number of occurrences of cardiovascular complications. The study, which was conducted over a period of more than six years, showed neither a positive nor a negative effect of insulin treatment on cardiovascular complications. The second main objective of the study was the following: to compare the effect of the ω -3 fatty acid treatment versus placebo on the development of cardiovascular complications. However, no influence of n-3 fatty acids on the development of cardiovascular complications was found. The study investigated whether the insulin glargine treatment leads to an increased number of cancer occurrences. No correlation between cancer and the insulin glargine treatment was proven in this study. Long-term insulin treatment in the early stages of diabetes led to a minimal increase in weight through the course of six years (1.5kg) and to three times more hypoglycaemia occurrences compared to placebo. However, the number of hypoglycaemia occurrences was very small. **Conclusion:** The study has confirmed the safety of the insulin glargine treatment combined with metformin in the early stages of diabetes, without an increased number of atherosclerosis or cancer occurrences, and with minimal weight gain.

Key words: diabetes mellitus – glargine – cardiovascular complications – prediabetes – ω -3 fatty acid treatment – hypoglycaemia

Úvod

Diabetologie byla před 30 lety popelkou mezi interními obory. Měli jsme nedostatek informací a téměř žádné léky. Proto se lékaři zaměřovali především na dietu a změnu životosprávy, které patří do dnešní doby mezi nejúčinnější léčebné prostředky. Bohužel, diabetes mellitus 2. typu nevyvolává téměř žádné obtíže, a proto nemotivuje pacienta ke změně stravovacích a pohybových návyků. Léčba obezity a změna pohybového režimu v dlouhodobém časovém horizontu selhává napříč populacemi. Proto se stala farmakologická intervence vedle edukace

a životosprávy třetím základním pilířem léčby diabetu. V současnosti jsou k dispozici vedle osvědčeného metforminu, sulfonylurey, glinidů, pioglitazonu, humánního inzulinu a akarbozy také nová inzulinová analogá, inkretiny (gliptiny a agonisté receptoru pro GLP 1). Brzy bude k dispozici nová léková skupina – glifloziny.

V roce 2008 byly publikovány tři obrovské prospektivní randomizované studie u více než 25 000 osob – ADVANCE, ACCORD a VADT [1–3]. Do studií byli zařazeni diabetici 2. typu s dlouhým trváním nemoci a nedostatečnou dlouhodobou kompenzací

a s kardiovaskulární aterosklerózou. Cílem studií bylo zjistit, zda pokles HbA_{1c} v intenzivně léčené skupině vede ke snížení kardiovaskulární (KV) morbidity a mortality. Studie neukázaly žádný efekt intenzivní kontroly glykémie a poukázaly na rizikovost hypoglykémie u pacientů s diabetem, zvláště u osob s ischemickou chorobou srdeční (ICHs).

V téže době byly publikovány výsledky pokračujícího sledování osob zařazených do studie UKPDS (do původní studie byly zařazeny osoby s recentním diabetem 2. typu). Pokračování prokázalo naopak velký význam

časné intenzivní intervence hyperglykemie (ve shodě s obdobným nálezem u pacientů a diabetem 1. typu – studie DCCT/EDIC). Metaanalýzy studií prokázaly přínos těsné kompenzace z hlediska ovlivnění kardiovaskulárního rizika. Výsledky tak byly poskládány do celkem logického názoru – maximální prevence kardiovaskulárního rizika je dosaženo těsnou kompenzací diabetu u osob na začátku nemoci (bez závažného postižení věnčitých tepen), tento příznivý účinek se dostavuje s odstupem (tzv. fenomén glykemické paměti). Naopak, u pacientů s přítomnou ischemickou chorobou srdeční může být snaha o důslednou kompenzaci kontraproduktivní, a to zejména z důvodu rizika vyplývajícího ze zvýšené incidence hypoglykemických příhod. Ateroskleróza věnčitých tepen u pacientů s diabetem 2. typu probíhá často asymptoticky. Proto je třeba hledat ukazatele, upozorňující na možnou přítomnost významného postižení koronárních tepen [4].

Studie změnily náš přístup k léčbě diabetu u KV kompromitovaných osob, kdy méně často znamená více. Je třeba zdůraznit, že se tyto závěry nevztahují na riziko mikrovaskulárních komplikací, a také skutečnost, že vše platí pro dříve běžně užívanou terapii (sulfonylureu snad s výjimkou gliklazidu, humánní inzulín), které výrazně zvyšovaly riziko hypoglykemie.

V roce 2013 byla publikovaná další megastudie, studie ORIGIN. Je to největší studie v historii diabetologie a rovněž v historii léčby inzulínem. V přehledném článku si dovolíme studii představit a komentovat naše názory na studii.

Souhrn studie ORIGIN

Bazální inzulín a kardiovaskulární a ostatní komplikace u prediabetu a krátce trvajícího diabetu (Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia) [5]

Studie se snažila ověřit hypotézu, že normalizace glykemie nalačno u osob s diabetem nebo prediabetem povede ke snížení vzniku KV komplikací.

Metodika: 12 537 osob s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem a vyšší glykemií nalačno, porušenou glukózovou tolerancí nebo s krátce zjištěným diabetem 2. typu bylo randomizováno k léčbě inzulínovým analogem glargin s titrací dávky dle glykemie nalačno na hodnotu nižší než 5,3 mmol/l nebo ke standardní léčbě perorálními antidiabetiky.

Hlavním hodnoceným parametrem byl vznik nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody, smrt z KV příčiny a uvedené příhody + revaskularizace nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Dále byly hodnoceny mikrovaskulární komplikace, rozvoj diabetu u skupiny osob s prediabetem a vznik nádorů. Průměrná doba sledování pacientů ve studii byla 6,2 roku.

Dalším z hlavních cílů studie bylo posoudit účinek n-3 mastných kyselin podaných per os (1g/24 hod) na KV morbiditu a mortalitu, kterému je věnovaná samostatná publikace [6].

Výsledky: incidence kardiovaskulárních příhod byla 2,94 vs 2,85/100 osob-let u skupiny léčené inzulínem vs u skupiny léčené PAD. Výsledek se statisticky významně mezi skupinami nelišil. Rovněž léčba n-3 mastnými kyselinami neměla žádný vliv na hlavní sledovaný parametr. Diabetes byl zjištěn za 3 měsíce po ukončení léčby u 30 vs 35 % z 1 456 osob s prediabetem. Nižší manifestace diabetu u skupiny léčené bazálním inzulínem glargin byla statisticky významná. Výskyt hypoglykemií byl ve studii velmi nízký, ale četnost hypoglykemií byla vyšší v glarginem léčené skupině – 1 vs 0,31/100 osob-let. Medián hmotnosti stoupl u glarginem léčené skupiny o 1,6 kg a klesl u osob léčených standardně o 0,5 kg. Výskyt rakoviny i jednotlivých druhů byl stejný v obou skupinách.

Závěr: normalizace glykemie nalačno pomocí inzulínu glargin po dobu 6 let nevedla k poklesu kardiovaskulární morbidity a mortality ve srovnání se standardní léčbou. Léčba měla

ochranný efekt na sekreční funkci β -buněk, vedla k mírnému zvýšení hmotnosti proti zvyklé léčbě a nebyla provázena zvýšeným výskytem rakoviny. Při léčbě inzulínem glargin byl zaznamenán vyšší výskyt hypoglykemií.

Komentář ke studii ORIGIN

Dlouho očekávaná prospektivní randomizovaná studie ORIGIN [1,2] se zabývala významem časné léčby bazálním inzulínovým analogem glargin na vznik KV komplikací u velmi rizikové skupiny osob s krátce probíhajícím diabetem nebo prediabetem.

Cíl studie: cílem studie nebylo normalizovat HbA_{1c} , ale snížit glykemii nalačno a zhodnotit vliv této intervence na kardiovaskulární riziko. Studie probíhala prakticky v celém světě s výjimkou ČR, kde nebyla schválena etickou komisí vzhledem k aplikaci inzulínového analogu glargin u osob s prediabetem.

Charakteristika pacientů: předchozí KV příhoda se vyskytovala ve studii u 66 % pacientů, hypertenze se vyskytovala u 85 % osob. Průměrný BMI byl téměř 30 kg/m² a pouze 53 % osob užívalo statiny. Diabetes se vyskytoval u více než 88 % pacientů a prediabetes u téměř 12 % osob. Průměrné trvání diabetu bylo 5,5 roku, HbA_{1c} na počátku studie byl v cílovém rozmezí 6,49 % podle DCCT a pouze 27,2 % zařazených osob užívalo na počátku studie metformin. Ve srovnání s podobně velkými studiemi ACCORD a ADVANCE, publikovanými v roce 2008, byly osoby zařazené do studie ORIGIN podobné věkem, ale měly podstatně vyšší KV riziko. Diabetes u sledovaných osob trval velmi krátkou dobu a kompenzace diabetu byla výborná. Lišil se i hlavní cílový léčebný parametr. V dříve provedených studiích to byl HbA_{1c} , ale ve studii ORIGIN byla hlavním parametrem glykemie nalačno s cílem dosáhnout hodnoty glykemie nalačno pod 5,3 mmol/l.

Uspořádání studie ukazuje schéma 1.

V průběhu 6 let sledování došlo k významnému snížení glykemie nalačno,

při titraci inzulínu glargin, proti obvyklé léčbě PAD. Mírně se snížil i HbA_{1c} , který však v obou skupinách nepřesáhl cílovou hodnotu 7 % podle DCCT (53 mmol/mol v ČR). Glykémie nalačno byla dlouhodobě ve skupině s inzulínem glargin pod 5,2 mmol/l u 50 % osob. Dávka inzulínu glargin byla na konci studie 0,4 j/kg/den. Výskyt hypoglykemií byl vyšší v inzulínem léčené skupině, ale celkově velmi nízký ve srovnání zejména se studiemi UKPDS, VADT a ACCORD.

Kardiovaskulární (KV) morbidita a mortalita – hlavní cíl studie

Rozsáhlá retrospektivní studie publikovaná v Lancetu v roce 2010 poukázala na vysokou rizikovost glykémie nalačno s ohledem na KV komplikace [7]. Hypotéza, že normalizace glykémie nalačno „bezpečným inzulínem stran hypoglykémie – glarginem“ povede ke snížení KV morbidity a mortality, se ve studii ORIGIN nepotvrdila. Na druhé straně časná léčba inzulínem glargin s 3krát vyšším výskytem hypoglykemií výskyt KV komplikací nezvyšovala.

V dříve provedených retrospektivních studiích byl zjišťován nejvyšší výskyt KV příhod, nejhorší kompenzace diabetu a největší nárůst hmotnosti ve skupině diabetiků 2. typu léčených inzulínem. Výsledky byly pravděpodobně ovlivněné pozdním zahájením léčby inzulínem jako poslední léčebné možnosti u chronicky dekompenzovaných diabetiků s delším průběhem diabetu a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Studie ORIGIN tyto retrospektivně zjištěné informace vyvrátila. Studie ukázala, že pokud je léčba inzulínem zahájena včas, je velmi efektivní i z dlouhodobého hlediska a nevede k horšímu průběhu onemocnění v průběhu 6–7 let. Je ale provázena zvýšeným výskytem hypoglykemií a malým nárůstem hmotnosti.

Studie ACCORD, ADVANCE i VADT neukázaly žádnou výhodu těsné kompenzace diabetu na KV morbiditu a mortalitu podobně jako studie ORIGIN. Ve studii UKPDS [8] se začal

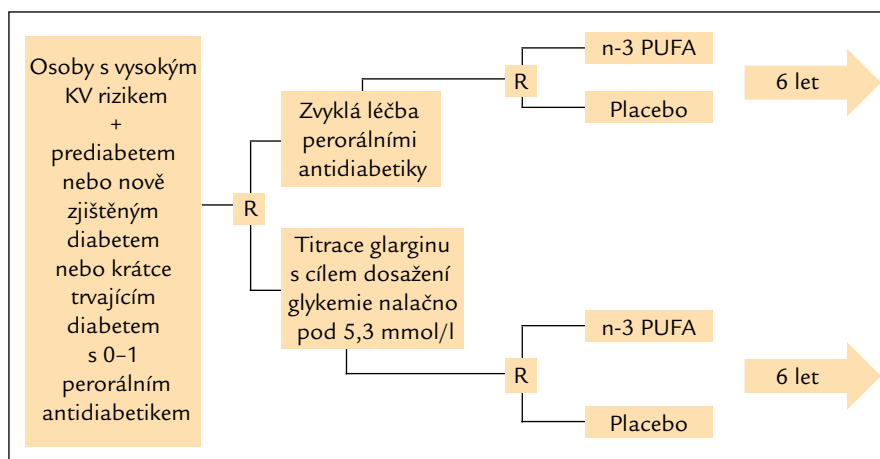


Schéma. Uspořádání studie.

projevovat efekt těsné kontroly glykémie na vznik KV komplikací až po 10 letech, ale dobře byl patrný až po 20 letech. Ve studii UKPDS se jednalo o pacienty s krátkým trváním diabetu s nižším KV rizikem. Na základě těchto výsledků byla postulována hypotéza o tzv. fenoménu glykemické paměti – zlepšení kompenzace diabetu, resp. glykémie (nalačno?, postprandiální? průměrné?) se projeví snížením rizika KV příhod až v delším časovém horizontu. Je však třeba zdůraznit, že riziko mikrovaskulárních komplikací je v přímém vztahu k HbA_{1c} a reaguje na zhoršení/zlepšení kompenzace mnohem dříve.

Podíváme-li se konkrétně na inzulínový analog glargin, který minimalizuje výskyt hypoglykemií a snižuje variabilitu glykemií, bylo možné očekávat nižší výskyt KV komplikací ve srovnání s klasickým inzulínem. Tento předpoklad podpořila retrospektivní studie, která ukázala nižší výskyt KV komplikací při léčbě inzulínem glargin ve srovnání s NPH inzulínem [9]. Ve studii ORIGIN byla léčba inzulínem glargin stejně efektivní jako zvyklá léčba PAD. Tento výsledek ukazuje na srovnatelný účinek inzulínu glargin s ostatními PAD s ohledem na vznik KV komplikací v horizontu 6 let léčby.

Kancerogenita inzulínu glargin ve studii ORIGIN

V minulosti se rozvinula diskuze ohledně kancerogenity glarginu na

podkladě rozboru německého, švédského a skotského registru. Rozruch způsobila zejména Hemkensova publikace uveřejněná v roce 2009, která se na základě analýzy databáze německých zdravotních pojišťoven provedené s nekorektně zvolenými statistickými metodami snažila dokázat, že inzulín glargin zvyšuje riziko malignit. Výsledky práce byly vyvráceny řadou dalších prací (analýzy jiných databází, metaanalýzy publikovaných prospektivních studií, v nichž se dokonce ukázalo, že inzulín glargin snižuje riziko některých nádorů v porovnání s humánním inzulínem). Potenciální kancerogenita tak nebyla potvrzena ani v randomizovaných, ani v observačních studiích. Studie ORIGIN toto podezření rovněž nepotvrdila, dokonce ani při srovnání s léčbou perorálními antidiabetiky. Inzulínový analog se tak stává inzulínem s nejdéle sledovanou aterogenitou a kancerogenitou v prospektivní studii s vysokým počtem pacientů. Studie ORIGIN potvrdila z hlediska účinnosti a bezpečnosti možnost zařazení bazálního inzulínu jako možného léku volby ihned po metforminu.

Ochrana β -buněk

Studie ORIGIN prokázala snížení rizika vzniku nového diabetu (ochrana β -buněk) ve skupině osob s prediabetem léčených glarginem. V posledních letech se ukazuje, že patofyziologie apoptózy β -buněk je podobná u diabetu 1. a 2. typu a determinuje nutnost

léčení inzulinem v průběhu onemocnění. Zatímco u diabetiků 1. typu je většinou při manifestaci diabetu množství vlastních β -buněk (reziduální inzulinové sekrece) minimální, u diabetu 2. typu bývá nezřídka přítomná hyperinzulinemie při významné inzulinové rezistenci. Vlastních β -buněk rychle ubývá na podkladě urychlené apoptózy při hyperglykemii, nadprodukci cytokinů, zvýšeném oxidačním stresu a nezřídka i přítomnosti protilátek. Jsou intenzivně zkoumány léky, které brání apoptóze a stimulují novotvorbu β -buněk. V roce 2008 byla publikovaná randomizovaná studie, provedená v Číně. Osoby s recentním diabetem byly randomizovány na léčbu inzulinovou pumpou, intenzifikovaným inzulinovým režimem a zvyklou léčbou pomocí PAD. Po dosažení kompenzace onemocnění bylo v léčbě pokračováno 2 týdny. Po krátké době byla léčba ukončena a pacienti byli dále léčeni dietou a fyzickou aktivitou po dobu 1 roku. Intravenózní glukózový toleranční test byl proveden na začátku, při ukončení léčby a po 1 roce. Autoři zjistili remisi onemocnění po jednom roce u skupiny léčené CSII v 50,1 %, intenzifikovanou inzulinovou léčbou v 44,9 % a ve skupině léčené PAD ve 26,7 % [10]. Nejedná se o ojedinelou studii. Retnakaran ve svém přehledném článku shrnuje tyto studie a ukazuje na klinický význam krátkodobé inzulinové léčby na začátku onemocnění [11].

Hmotnost ve studii ORIGIN

Překvapivý je nízký nárůst hmotnosti v průběhu studie ORIGIN. Nárůst hmotnosti v průběhu 6 let trvání studie byl 1,6 kg při léčbě inzulinem glargin a dokonce pokles hmotnosti 0,5 kg při standardní léčbě diabetu pomocí perorálních antidiabetik. Jedná se o nižší přírůstek hmotnosti, než je pozorován u běžné evropské populace. Studie UKPDS intervenovala rovněž diabetiky časně po záchytu diabetu. V intenzivně léčené skupině došlo k nárůstu hmotnosti o 8 kg při ukončení studie. V recentní anglické studii,

kteří byla zaměřena na ochranu β -buněk, byli pacienti léčeni 3 měsíce inzulinem a metforminem a dále byli randomizováni k pokračování zavedenou léčbou inzulinem + metforminem nebo léčbou 3 druhy antidiabetik. U obou skupin bylo dosaženo výborné kontroly diabetu. Po 3 letech sledování však hmotnost ve skupině léčené inzulinem a metforminem narostla o 4 kg, ale ve skupině léčené 3 druhy PAD narostla hmotnost o 10 kg [12].

Důvodů malého přírůstku hmotnosti ve studii ORIGIN může být několik. Jednak se jednalo o vysoce rizikovou skupinu pacientů, kteří mohli být motivováni strachem před vznikem nové KV příhody, dalším důvodem mohlo být zařazení mnoha pacientů žijících mimo Evropu, kteří se lišili rasou, zvyky i sociální situací. Je známo, že u osob s poměrně dobrou kompenzací diabetu je nižší pokles HbA_{1c} při léčebné intervenci, ale počet osob, které dosáhnou cílové hodnoty HbA_{1c} , je vyšší. Nárůst hmotnosti je u této skupiny osob nižší díky jejich nízké glykémii na počátku léčby. O podobnou situaci může jít i ve studii ORIGIN. Vělice se těšíme na další analýzy studie na toto téma, které pravděpodobně vysvětlí tento malý vliv léčby inzulinem i placebem na hmotnost.

n-3 mastné kyseliny ve studii ORIGIN

Nakonec je třeba se krátce zmínit o vlivu n-3 mastných kyselin (MK) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, které jsou publikovány v jiném článku [2]. V roce 2002 byla publikována studie, která prokázala vliv n-3 MK na kardiovaskulární morbiditu i mortalitu [13], což vedlo společně s řadou dalších menších a retrospektivních studií k doporučení této léčby po infarktu myokardu. Další prospektivní studie i metaanalýza toto tvrzení nepotvrdily [14,15]. Stále však trvaly určité pochybnosti ohledně léčby n-3 MK u diabetiků. Studie ORIGIN potvrdila negativní závěry výše uvedených studií i u diabetiků. Podobně

jako při léčbě inzulinem glargin bude vyžadovat léčba n-3 dalšího sledování a možná se v budoucnosti ukáže její význam u méně rizikových osob s dlouhodobou životní prognózou a dlouhodobým užíváním léku.

Závěr

Studie ORIGIN je největší a nejdelší dosud provedená prospektivní studie v diabetologii, která zkoumala vliv inzulinu a n-3 MK na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u rizikové populace. Studie prokázala bezpečnost a dlouhodobou účinnost léčby inzulinem bez významného ovlivnění hmotnosti. Podporuje tedy nová doporučení ADA a EASD, kde je bazální inzulin jedním z možných postupů volby do kombinace ihned po metforminu [16]. Studie ORIGIN nepotvrdila hypotézu, že normalizace glykémie nalačno sníží kardiovaskulární riziko. Podle našeho názoru byla doba sledování pacientů příliš krátká, aby mohla jednoznačně vyvrátit tuto hypotézu. Podrobné subanalýzy studie a další sledování pacientů nám pravděpodobně přinesou mnoho nového.

Inzulin glargin se stal po provedené studii ORIGIN inzulinovým analogem, o kterém máme nejvíce dat ze studií splňujících principy medicíny založené na důkazech. Studie ORIGIN navíc vyvrátila možnost, že by v souvislosti s léčbou inzulinem glargin mohlo docházet ke zvyšování rizika malignit. Pokud je glargin dobře indikovaný, je dobře tolerován, zatěžuje pacienty malým rizikem hypoglykemie, umožňuje bezpečnou titraci a nezvyšuje kardiovaskulární riziko. Inzulin glargin se tak stal referenčním dlouhodobě působícím inzulinovým analogem s prokázanou kardiovaskulární bezpečností.

Literatura

1. Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2560–2572.
2. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.

3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
4. Charvat J, Michalova K, Chlumsky J et al. The significance of carotid artery plaques in the detection of coronary artery disease in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Int Med Res* 2006; 34: 13–20.
5. The ORIGIN trial investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–328.
6. The ORIGIN trial investigators. N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 309–318.
7. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–2222.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
9. Rhoads GG et al. Comparison of incidence of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus following in 1753-tiation of neutral protamine Hagedorn insulin versus insulin glargine. *Amer J Cardiol* 2009; 16: 910–916.
10. Weng J et al. Effect of intensive insulin therapy on beta cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1760–1764.
11. Retnakaran R, Zinman B. Short term intensified insulin treatment in type 2 diabetes: long term effects on beta cell function. *Diab Obes Metabolism* 2012; 14: (Suppl. 3): 161–166.
12. Harrison LB, Adams-Huet B, Raskin P et al. Beta-cell function preservation after 3,5 years of intensive diabetes therapy. *Diab Care* 2012; 35: 1406–1412.
13. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. GISSI-Prevenzione Investigators: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903.
14. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse M for Alfa Omega Trial Group. N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015–2026.
15. Filion KB, El Khoury F, Bielinski M et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 2010; 10: 24.
16. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 Diabetes: A Patient-Centred Approach. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print online April 19, 2012.

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
www.fnplzen.cz
e-mail: RUSAVY@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 22. 12. 2012
Přijato po recenzi: 21. 1. 2013

www.csgh.info