

Volí diabetologové terapii racionálně?

Základní výsledky projektu PROROK (Prospektivní observační projekt významu difference glykemie nalačno a postprandiální glykemie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu)

Denisa Janíčková Žďárská¹, Pavlína Pithová¹, Tomáš Pavlík², Milan Kvapil¹

¹ Interní klinika 2. LF UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

² Institut biostatistiky a analýz LF MU Brno, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Souhrn

Úvod: Projekt PROROK (Prospektivní observační projekt významu difference glykemie nalačno a postprandiální glykemie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu) měl charakter neintervencičního, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 6 měsíců, jehož cílem byla kvantifikace významu rozdílu mezi glykemií nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby agonisty pro GLP1 resp. léčby inzulinem bazálním, premixovaným, nebo kombinací bazálního a bolusového inzulínu. Lékaři vybírali léčbu pro neuspokojivě kompenzované pacienty dle vlastního uvážení, zařazeno bylo celkem 4 972 pacientů. **Cíl:** Cílem práce bylo zhodnocení rozdílů v základních antropometrických a biochemických parametrech mezi skupinami pacientů zařazených do projektu PROROK se zřetelem k volbě terapie ošetřujícím diabetologem. **Metodika a výsledky:** Pacienti léčení agonisty receptoru GLP1 byli významně mladší, trpí diabetem kratší dobu a zároveň byli obéznější a měli nejvyšší koncentraci triacylglycerolů. Pacienti, u nichž byla volena terapie bazálním inzulinem, měli nejvyšší glykémii nalačno. Pacienti, u nichž byla volena terapie premixovaným inzulinem nebo režimem bazálního a bolusového inzulínu, měli nejvyšší glykémii postprandiálně, pacienti s režimem bazálního a bolusového inzulínu měli nejvyšší vstupní glykovaný hemoglobin. Rozdíl mezi glykemií nalačno a postprandiálně byl nejmenší ve skupině, u níž byla volena terapie bazálním inzulinem a nejvyšší ve skupině vybrané k terapii premixovaným inzulinem resp. kombinací bazálního a bolusového inzulínu. Průměrné zlepšení glykovaného hemoglobinu bylo v celém souboru 1,6 %, medián výsledného glykovaného hemoglobinu byl 5,9 % resp. 5,8 % (léčení agonisty receptoru pro GLP1). Všechny rozdíly $p < 0,001$. **Závěr:** Při vědomí skutečnosti, že rozdíly nalezené v parametrech popisujících soubory jsou sice statisticky významné, ale klinicky jsou méně relevantní, považujeme za důležitou skutečnost, že výběr terapie je v konkordanci se základními poznatky o patofyziologii diabetu 2. typu a možnostmi individuálně volené cílené intervence antidiabetickou terapií. Lékaři účastníci se v projektu PROROK tedy volí většinou terapii racionálně.

Klíčová slova: agonisté receptoru pro GLP1 – bazální inzulin – intenzifikovaný inzulinový režim – inzulin – premixovaný inzulin – terapie diabetes mellitus 2. typu

Do diabetologists choose a therapy rationally? Basic results of the PROROK project (A prospective observation project to assess the relevance of the difference between fasting glycemia and postprandial glycemia to estimation of success of type 2 diabetes therapy)

Summary

Introduction: The PROROK project (A prospective observation project to assess the relevance of the difference between fasting glycemia and postprandial glycemia to estimation of success of type 2 diabetes therapy) had a character of a non-interventional, prospective, multicentric observation project conducted for a period of 6 months, whose aim was to quantify the relevance of the difference between fasting and postprandial glycemia to the success of GLP1 receptor agonist treatment, or insulin therapy with basal or premixed insulin, or a combination of basal and bolus insulin. Physicians chose therapy for inadequately compensated patients at their own discretion, with 4 972 patients included. **Aim:** The study aimed at the assessment of the differences in basic anthropometric and biochemical

parameters between the patient cohorts included in the PROROK project with regard to the therapy selected by the treating diabetologist. **Methodology and results:** The patients treated with GLP1 receptor agonists were quite young, they have suffered from diabetes for a shorter period of time and at the same time were more obese and had the highest concentration of triacylglycerols. The patients who underwent basal insulin therapy, had the highest fasting glycemia. The patients for whom premixed insulin therapy or basal/bolus insulin regimen were chosen, manifested the highest postprandial glycemia, those with basal/bolus insulin regimen had the highest initial glycated haemoglobin. The difference between fasting and postprandial glycemia was the smallest in the cohort for which basal insulin therapy was chosen and the greatest in the cohort chosen for the therapy with premixed insulin, or with the basal/bolus insulin combination. Average improvement in glycated haemoglobin values reached 1.6 % within the whole cohort, a median of the resulting glycated haemoglobin reached 5.9 % or 5.8 % (GLP1 receptor agonist treatment). All the differences amounted to $p < 0.001$. **Conclusion:** Bearing in mind that the differences established in the parameters describing the cohorts, although statistically relevant, are of smaller clinical relevance, we regard as an important finding that the choice of therapy is in accordance with the basic knowledge about the pathophysiology of type 2 diabetes and possibilities of an individually chosen targeted intervention with antidiabetic therapy. We may conclude that most of the physicians participating in the PROROK project choose their therapy in a rational manner.

Key words: GLP1 receptor agonists – basal insulin – intensified insulin regimen – insulin – premixed insulin – type 2 diabetes mellitus therapy

Úvod

Základními patofyziologickými poruchami, které způsobují diabetes mellitus (DM), jsou inzulinová rezistence a kvalitativní a kvantitativní porucha sekreci inzulínu [1]. U významné části pacientů se připojuje relativní insuficience inkretinové osy [2]. Hyperglykemie nalačno je obvykle korelátem inzulinové rezistence jaterních buněk, která způsobuje zvýšenou produkci glukózy hepatocyty v důsledku nedostatečné inhibice glykogenolýzy a glukoneogeneze [1]. Postprandiální hyperglykemie je při standardní diabetické dietě způsobena insuficiencí sekrece inzulínu [3].

Třídy antidiabetik, které jsou v současnosti k dispozici, ovlivňují různé intenzivně jednotlivé defekty přítomné u diabetu 2. typu (DM2T), v důsledku pak zlepšují odlišně glykemii nalačno či exkurze postprandiální glykemie [4]. Bazální inzulinová analoga snižují primárně glykemii nalačno [5–7]. Agonisté receptoru pro GLP1 (agonisté GLP1R) snižují primárně postprandiální vzestup glykemie (exenatid, lixisenatid) [7–10], agonisté GLP1R s delším poločasem účinku snižují významně také glykemii nalačno (liraglutid) [11]. Agonisté GLP1R snižují také tělesnou hmotnost [12]. Premixované inzuliny snižují glykemii nalačno i postprandiální exkurze glykemie [13]. Podobně účinkuje režim bazálního inzulínu s prandiálními bolusy, jehož výhodou je jistá možnost individuálního nastavení jednotlivých dávek inzulínu [14].

Cílem práce bylo zhodnocení rozdílů v základních antropometrických a biochemických parametrech mezi skupinami pacientů zařazených do observačního projektu PROROK se zřetelem k volbě terapie ošetřujícím diabetologem.

Metody

Popis projektu

Projekt PROROK (Prospektivní observační projekt významu difference glykemie nalačno a postprandiální

glykemie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu) měl charakter neintervencičního, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 6 měsíců, jehož cílem byla kvantifikace významu rozdílu mezi glykemií nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby agonisty GLP1R (skupina EG) resp. léčby inzulínem bazálním (skupina EB), premixovaným (skupina EP) nebo kombinací bazálního a bolusového inzulínu (skupina EIT).

Projektu se účastnilo 77 diabetologických ambulancí. Do projektu byli zařazeni pacienti, jejichž glykovaný hemoglobin byl vyšší než 6 % (IFCC) a u nichž se ošetřující lékař rozhodl pro intenzifikaci jedním z výše uvedených způsobů. Zaznamenána byla základní antropometrická a laboratorní data, glykemie nalačno (FG) a postprandiálně (PPG), glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) a způsob léčby. Kontrolní data byla zaznamenána po 3 a 6 měsících.

Soubor pacientů

Do projektu PROROK bylo zařazeno celkem 4 972 pacientů. Na základě vyplněných údajů o typu diabetu, glykemii nalačno a po jídle při vstupní návštěvě a hodnotách glykovaného hemoglobinu při vstupní návštěvě i při kontrolních návštěvách po 3 a 6 měsících byla provedena validace.

Do analýzy byli zařazeni pouze pacienti splňující tato 4 kritéria:

- pacienti s DM2T
- pacienti s hodnotou glykemie na lačno i po jídle v rozmezí 2–40 mmol/l
- pacienti s hodnotou HbA_{1c} při vstupní návštěvě $\geq 6\%$ a $< 20\%$
- pacienti s hodnotou HbA_{1c} při kontrolní návštěvě po 3 a 6 měsících $< 20\%$

Těmito kritériím vyhovovalo a do analýzy tedy bylo zařazeno celkem 4 561 pacientů.

Zbylých 411 pacientů nebylo zařazeno do analýzy z následujících důvodů, přičemž u jednoho pacienta mohlo být nesplněno více než jedno kritérium: 68 pacientů bez DM2T, nebo typ DM není uveden, 70 pacientů bez zaznamenané glykemie nalačno nebo po jídle při vstupní návštěvě, 15 pacientů s hodnotou glykemie nalačno nebo po jídle < 2 mmol/l nebo > 40 mmol/l, 122 pacientů bez vstupní hodnoty HbA_{1c} , nebo $HbA_{1c} \leq 6\%$, nebo $HbA_{1c} \geq 20\%$, 163 pacientů bez uvedeného glykovaného hemoglobinu při kontrolní návštěvě po 3 nebo 6 měsících.

Statistické metody

Data nasbíraná v projektu PROROK byla nejprve podrobena validaci s ohledem na klíčové údaje pro hodnocení primárního cíle studie. Na základě validace dat byl následně definován soubor pacientů pro analýzu. Popis souboru byl proveden s pomocí základních popisných statistik: četnosti, průměru, směrodatné odchylky, mediánu, minima a maxima. Rozdíly v demografických charakteristikách a laboratorních parametrech mezi sledovanými skupinami pacientů byly hodnoceny pomocí neparametrických testů – χ^2 testu pro kategoriální data a Kruskalova-Wallisova testu pro spojitá data. Jako hladina pro statistickou významnost byla uvažována hodnota 0,05.

Výsledky

Tab. 1 ukazuje rozdělení pacientů dle podané léčby – nejméně pacientů bylo zařazeno do větve s premixovanými inzuliny. Tab. 2 sumarizuje pacienty bez dělení dle podávané léčby. Tab. 3 a 4 ukazují rozdíly v charakteristice podskupin pacientů dle podané léčby.

Z výsledků je vidět, že pacienti léčení agonisty GLP1R (větev EG) jsou významně mladší, trpí diabetem kratší dobu a zároveň jsou obéznější. Další statisticky významné rozdíly v základních charakteristikách jsou zřejmě způsobeny velkým počtem hodnocených pacientů, neboť nejsou klinicky relevantní.

Tab. 4 ukazuje rozdíly v základních biochemických parametrech ve skupinách dle podané léčby. Z výsledků je vidět, že u všech parametrů je statisticky významný rozdíl mezi skupinami. Pacienti skupiny EG mají nejvyšší koncentraci triacylglycerolů, pacienti ve skupině EB mají nejvyšší glykemii nalačno, pacienti ve skupinách EIIT a EP

mají nejvyšší glykemii postprandiálně a pacienti ve skupině EIIT mají nejvyšší vstupní glykovaný hemoglobin. Rozdíl mezi glykemií nalačno byl nejmenší ve skupině EB a nejvyšší ve skupině EP resp. EIIT.

Průměrné zlepšení glykovaného hemoglobinu bylo v celém souboru 1,6 %, medián výsledného glykovaného hemoglobinu byl 5,9 % resp. 5,8 % (EG).

Diskuse

Projekt PROROK (Prospektivní observační projekt významu difference glykemie nalačno a postprandiální glykemie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu) měl charakter neintervenciálního, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 6 měsíců, jehož cílem byla kvantifikace významu rozdílu mezi glykemií nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby agonisty GLP1R (skupina EG) resp. léčby inzulinem bazálním (skupina EB), premixovaným (skupina EP) nebo kombinací bazálního a bolusového inzulinu (skupina EIIT). Lékaři vybírali léčbu pro neuspokojivě kompenzované pacienty dle vlastního uvážení. Projekt se tak blíží reálné praxi, ve které může lékař volit terapii podle individuálního profilu pacienta na rozdíl od randomizovaných klinických studií. Observační studie se dostávají do popředí zájmu právě proto, že se do

Tab. 2. Základní charakteristika celého souboru

parametr	n (%)	průměr (SD)	medián
muži	2304 (50,7)	-	-
ženy	2241 (49,3)	-	-
věk při 1. návštěvě (roky)	4554 (99,8)	62 (10,2)	62
délka trvání DM (roky)	4467 (97,9)	10,2 (6,8)	10
hmotnost (kg)	4544 (99,6)	94 (18,6)	91
výška (cm)	4554 (99,8)	170 (8,9)	170
BMI (kg/m ²)	4537 (99,5)	32,2 (5,7)	31,4
obvod pasu (cm)	3751 (82,2)	103 (15,1)	102
systolický tlak (mm Hg)	4537 (99,5)	138 (14,5)	140
diastolický tlak (mm Hg)	4543 (99,6)	81 (8,8)	80
tep (p/min)	4463 (97,9)	76 (9,1)	76
triglyceridy (mmol/l)	4293 (94,1)	2,4 (1,4)	2,1
celkový cholesterol (mmol/l)	4011 (87,9)	5,2 (1,0)	5,1
LDL-cholesterol (mmol/l)	4011 (87,9)	3,0 (0,9)	3,0
HDL-cholesterol (mmol/l)	4011 (87,9)	1,1 (0,3)	1,1
glykemie na lačno (mmol/l)	4561 (100)	9,8 (2,6)	9,3
glykemie po jídle (mmol/l)	4561 (100)	12,4 (3,0)	12,2
HbA_{1c} při 1. návštěvě (%)	4561 (100)	7,6 (1,3)	7,2
HbA_{1c} po 6 měsících (%)	4561 (100)	6,0 (1,1)	5,9

Tab. 1. Počty pacientů v jednotlivých větvích dle nasazené léčby

větev projektu	n (%)
PROROK – EG	1049 (23,0)
PROROK – EB	1378 (30,2)
PROROK – EIIT	1448 (31,7)
PROROK – EP	686 (15,0)

EG – léčba agonisty receptoru pro GLP1 EB – léčba inzulinem bazálním EP – léčba inzulinem premixovaným EIIT – léčba kombinací bazálního a bolusového inzulinu

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

Tab. 3. Základní charakteristika souborů podle zvolené terapie

parametr	p-hodnota	lčba	n (%)*	průměr (SD)	medián
muži	p = 0,583	EG	545 (52,0)	-	-
		EB	687 (50,1)	-	-
		EIIT	738 (51,1)	-	-
		EP	334 (48,8)	-	-
věk při 1. návštěvě (roky)	p < 0,001	EG	1049 (100)	56 (9,1)	57
		EB	1376 (99,9)	64 (10,1)	64
		EIIT	1447 (99,9)	62 (9,8)	62
		EP	682 (99,4)	66 (9,2)	66
délka trvání DM (roky)	p < 0,001	EG	1034 (98,6)	7,8 (5,6)	7
		EB	1356 (98,4)	10,7 (6,5)	10
		EIIT	1414 (97,7)	10,6 (6,6)	10
		EP	663 (96,6)	12,2 (8,2)	11
hmotnost (kg)	p < 0,001	EG	1046 (99,7)	108 (19,2)	105
		EB	1373 (99,6)	89 (16,0)	88
		EIIT	1440 (99,4)	91 (16,1)	89
		EP	685 (99,9)	87 (16,2)	86
výška (cm)	p < 0,001	EG	1048 (99,9)	171 (8,8)	171
		EB	1376 (99,9)	170 (9,1)	170
		EIIT	1445 (99,8)	171 (8,7)	170
		EP	685 (99,9)	169 (9,1)	168
BMI (kg/m ²)	p < 0,001	EG	1045 (99,6)	36,7 (5,7)	36,2
		EB	1371 (99,5)	30,8 (4,9)	30,4
		EIIT	1437 (99,2)	31,1 (5,2)	30,4
		EP	684 (99,7)	30,4 (4,9)	30,1
obvod pasu (cm)	p < 0,001	EG	879 (83,8)	113 (15,0)	112
		EB	1148 (83,3)	100 (13,6)	99
		EIIT	1155 (79,8)	101 (14,2)	100
		EP	569 (82,9)	99 (13,7)	98
systolický tlak (mm Hg)	p = 0,556	EG	1043 (99,4)	139 (13,5)	140
		EB	1370 (99,4)	138 (14,1)	140
		EIIT	1442 (99,6)	139 (15,0)	140
		EP	682 (99,4)	138 (15,4)	140
diastolický tlak (mm Hg)	p < 0,001	EG	1045 (99,6)	82 (8,6)	80
		EB	1370 (99,4)	81 (8,4)	80
		EIIT	1445 (99,8)	81 (9,2)	80
		EP	683 (99,6)	80 (8,6)	80

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

EG – léčba agonisty receptoru pro GLP1 EB – léčba inzulinem bazálním EP – léčba inzulinem premixovaným EIIT – léčba kombinací bazálního a bolusového inzulinu

doporučených postupů pro terapii dostávají aspekty individuálního výběru antidiabetika [15].

Bazální inzulin snižuje zejména glykémii nalačno [5–7]. Tuto terapii volili lékaři pro pacienty s nejvyšší glykemií

nalačno, nejmenším vzestupem glykémie postprandiálně.

Agonisté GLP1R jsou v České republice hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění podle tzv. in-

Tab. 4. Základní charakteristiky pacientů dle nasazené léčby

parametr	p-hodnota	léčba	n (%)*	průměr (SD)	medián
triglyceridy (mmol/l)	p < 0,001	EG	985 (93,9)	2,5 (1,3)	2,2
		EB	1312 (95,2)	2,4 (1,7)	2,1
		EIIT	1373 (94,8)	2,4 (1,3)	2,1
		EP	623 (90,8)	2,1 (1,1)	1,9
celkový cholesterol (mmol/l)	p = 0,008	EG	933 (88,9)	5,2 (1,0)	5,2
		EB	1222 (88,7)	5,1 (1,0)	5,1
		EIIT	1268 (87,6)	5,2 (1,1)	5,1
		EP	588 (85,7)	5,1 (1,1)	5,1
LDL-cholesterol (mmol/l)	p < 0,001	EG	933 (88,9)	3,1 (0,9)	3,1
		EB	1222 (88,7)	3,0 (0,8)	2,9
		EIIT	1268 (87,6)	3,0 (0,8)	2,9
		EP	588 (85,7)	3,0 (0,9)	2,9
HDL-cholesterol (mmol/l)	p < 0,001	EG	933 (88,9)	1,1 (0,3)	1,1
		EB	1222 (88,7)	1,2 (0,3)	1,1
		EIIT	1268 (87,6)	1,1 (0,3)	1,1
		EP	588 (85,7)	1,2 (0,3)	1,1
glykemie nalačno (mmol/l)	p < 0,001	EG	1049 (100)	9,5 (2,3)	9,1
		EB	1378 (100)	10,0 (2,5)	9,6
		EIIT	1448 (100)	9,9 (2,8)	9,4
		EP	686 (100)	9,5 (2,6)	9,1
glykemie po jídle (mmol/l)	p < 0,001	EG	1049 (100)	12,0 (2,6)	11,8
		EB	1378 (100)	12,3 (2,9)	12,1
		EIIT	1448 (100)	12,7 (3,1)	12,4
		EP	686 (100)	12,7 (3,3)	12,3
HbA _{1c} při 1. návštěvě (%)	p < 0,001	EG	1049 (100)	7,4 (1,1)	7,2
		EB	1378 (100)	7,5 (1,3)	7,2
		EIIT	1448 (100)	7,8 (1,3)	7,5
		EP	686 (100)	7,5 (1,2)	7,2
HbA _{1c} po 6 měsících (%)	p < 0,001	EG	1049 (100)	5,9 (1,0)	5,8
		EB	1378 (100)	6,1 (1,0)	5,9
		EIIT	1448 (100)	6,1 (1,1)	5,9
		EP	686 (100)	6,0 (1,0)	5,9

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

EG – léčba agonisty receptoru pro GLP1 EB – léčba inzulinem bazálním EP – léčba inzulinem premixovaným EIIT – léčba kombinací bazálního a bolusového inzulinu

dikačního omezení „P“. Limitem je krom jiných podmínek index tělesné hmotnosti (BMI) > 35 kg/m². Tato podmínka samozřejmě ovlivňuje výběr pacientů, koreluje s nejvyšším BMI v této skupině. Proto ve skupině EG byla významně vyšší hmotnost i BMI. Obezita indukují inzulinovou rezistenci [16], triacylglycerolemie koreluje se stupněm inzulinové rezistence [1,16], což může být vysvětlením skutečnosti, že v této skupině byla nejvyšší sérová hladina triacylglycerolů.

S postupnou progresí DM2T se snižuje zejména postprandiální sekrece inzulinu [1]. Korelátém je vyšší exkurze glykemie postprandiálně [17]. V této fázi je nejúčinnější intervencí prandiální inzulin. Tuto terapii (EIIT a EP) volili lékaři právě u osob s nejvyšším rozdílem mezi glykemií nalačno a postprandiálně.

Při vědomí skutečnosti, že rozdíly nalezené v parametrech popisujících soubory jsou sice statisticky významné, ale klinicky jsou méně relevantní, považujeme

za důležitou skutečnost, že výběr terapie je v koncordanci se základními poznatky o patofyziologii DM2T a možnostmi individuálně volené cílené intervence antidiabetickou terapií. Lékaři účastníci se v projektu PROROK tedy volí většinou terapii racionálně.

Poznámka: hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} jsou uváděny v procentech (IFCC), protože projekt vznikl v době, kdy laboratoře udávaly výsledek v těchto jednotkách (hodnoty v mmol/mol získáme vynásobením 10).

Práce byla podpořena Diabetickou asociací ČR.

Literatura

- DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37(6): 667–687.
- Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia* 2013; 56(5): 965–972.
- Kvapil M, Perušičová J. Postprandiální glykémie. Triton: Praha 2006. ISBN 80–7254–785–2.
- DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med* 2010; 123(3 Suppl): S38–S48.
- Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med* 2011; 123(4): 17–26.
- Philis-Tsimikas A. Initiating basal insulin therapy in type 2 diabetes: practical steps to optimize glycemic control. *Am J Med* 2013; 126(9 Suppl 1): S21–S27.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 559–569.
- Roubicek T, Mráz M, Bártlová M et al. The influence of 6-months treatment with exenatide on type 2 diabetes mellitus compensation, anthropometric and biochemical parameters. *Vnitř Lék* 2010; 56(1): 15–20.
- Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372(9645): 1240–1250.
- Riddle MC, Aronson R, Home P et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2489–2496.
- Degn KB, Juhl CB, Sturis J et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycaemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(5): 1187–1194.
- Sun F, Chai S, Li L et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 157201. Dostupné z WWW: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/157201>>.
- Kvapil M. Premixované inzuliny v léčbě diabetu. *Remedia* 2013; 23(5): 2–8.
- Moghissi E, King AB. Individualizing insulin therapy in the management of type 2 diabetes. *Am J Med* 2014; 127(10 Suppl): S3–S10.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149.
- Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A et al. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 3): S26–S33.
- Kvapil M. Klinický význam postprandiální glykémie u diabetu 2. typu. *Remedia* 2011; 21(5): 14–18.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

✉ milan.kvapil@fnmotol.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 24. 2. 2015

Přijato po recenzi 13. 3. 2015