1.0 TITULNÍ STRANA

Prospektivní observační projekt pro význam diference glykémie a triglyceridémie nalačno vs. postprandiálně (při definované energetické zátěži) pro odhad úspěšnosti terapie analogy GLP1 bazálním respektive bolusovým inzulínem, kombinací bazálního a bolusového inzulínu nebo premixovanými inzulíny u pacientů s DM 2. Typu PROFIL

Diabetická asociace České republiky

Závěrečná zpráva

Zdůvodnění zprávy:	**Vyhodnocení úspěšnosti projektu**
Začátek projektu:	**6. 12. 2012**
Ukončení projektu:	**31. 3. 2014**
Zadavatel:	**prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA** **prezident DAČR** **Diabetická asociace České republiky** **V Úvalu 84 (FN Motol)** **150 00 Praha 5**

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

2.0 Obsah

1.0 TITULNÍ STRANA 1

2.0 OBSAH..... 2 - 3

3.0 ÚVOD .....4 - 10

3.1 Postprandiální hyperglykémie .....4 - 5

3.2 Diabetická dysplipidémie .....5 - 6

3.3 Průběh sekrece inzulínu.....6

3.4 Režim aplikace inzulínu 6

3.5 Premixované inzulíny.....6

3.6 Inzulínová analoga.....6

3.7 Léčba inzulínem u diabetu 1. typu 7

3.8 Patofyziologie diabetes mellitus typu 2. 7

3.9 Indikace léčby inzulínem u diabetu 2. typu.....7 - 8

3.10 Účinnost a bezpečnost terapie premixovanými inzulíny .....8 – 9

3.11 Premixované inzulíny a riziko pozdních komplikace.....9

3.12 Bazální inzulín v terapii diabetu 2. typu 9

3.13 Diabetes a ischemická choroba srdeční.....9 - 10

3.14 Postprandiální lipémie/triacylglycerolémie.....10

4.0 OSNOVA.....11 - 20

4.1 Název hodnocení 11

4.2 Garant projektu.....11

4.3 Publikace, prezentace, POSTER.....11

4.4 Trvání projektu.....11

4.5 Popis projektu.....11

4.6 Cíle.....4

4.7 Metodologie 12

4.8 Časová osa projektu.....12

4.9 Diagnóza a hlavní kritéria pro zařazení 12

4. 10 Kritéria pro vyhodnocení.....12

4. 11 Statistické metody.....13

4. 12 Pracoviště 14

4. 13 Počet subjektů.....15

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

2.0 Obsah

4. 14 Charakteristika souboru pacientů ..... 15 - 20

5.0 SOUHRN/ZÁVĚRY ..... 21 - 33

5.1 Hodnocení diference v glykémii, triglyceridech a glykovaném hemoglobinu 21

5.2 Vývoj sledovaných charakteristik v datech ..... 22 – 30

5.3 Vývoj sledovaných charakteristik v grafech ..... 31 – 34

5.4 Korelace mezi změnou HbA1c v čase a diferencí v glykémii a triglyceridech ..... 35 - 39

5.5 Korelace mezi triglyceridy a glykémii ..... 40 - 47

5.6 Korelace mezi triglyceridy na lačno a HDL cholesterolem ..... 48 - 49

5.7 Korelace mezi glykovaným hemoglobinem a glykémii ..... 50 - 54

5.8 Korelace mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy ..... 55 - 59

5.9 Relativní přínos glykémie na lačno a po jídle ..... 60 - 62

5.10 Léčba zaznamenaná v čase ..... 63 - 64

5.11 Závěr 64

6.0 LITERATURA ..... 65 - 68

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

3.0 ÚVOD

Diabetes mellitus je syndrom definovaný přítomností hyperglykémie jako základního symptomu. Hyperglykémie, jejímž korelátem je zvýšená koncentrace glykovaného hemoglobinu, je pro organizmus toxická. Typickým důsledkem hyperglykémie jsou vaskulární komplikace. V obecné populaci tvoří hodnoty glykémie a glykovaného hemoglobinu spojitou množinu, diskriminační hodnoty pro stanovení horní hranice normy a hranice pro diabetes byly stanoveny arbitrárně odvozením od rizika zejména mikrovaskulárních komplikací. Glykovaný hemoglobin koreluje s kardiovaskulárním rizikem a mortalitou u pacientů bez diabetu (1), zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací je popsáno u osob s pouze mírně patologicky zvýšenou glykémií (tzv prediabetes, zahrnující hraniční glykémii nalačno a porušenou glukózovou toleranci). Významně zvýšené kardiovaskulární riziko (KVR) u pacientů s diabetem je známo dlouhou dobu, opakovaně potvrzováno i novými studiemi, je vyšší u žen ve srovnání s muži.

První důkazy snížení KVR terapií hyperglykémie u pacientů s diabetem se týkaly pacientů s diabetem 1. typu. V prodlouženém sledování studie DCCT/EDIC bylo prokázáno, že lepší kompenzace dosažené intenzivní terapií snížila i incidenci kardiovaskulárních komplikací. Tentýž scénář se opakoval ve studii UKPDS, kdy jednoznačný průkaz dlouhodobého přínosu zlepšené kompenzace pro snížení KVR, tentokráte u pacientů s diabetem 2. typu, byl podán opět až v prodlouženém sledování.

Cílem intenzivní terapie ve studii ACCORD bylo dosažení normálních hodnot glykovaného hemoglobinu (pod 6% DCCT), tedy lepší kompenzace, než bylo dosaženo u intenzivně léčených ve studii UKPDS. Bylo předpokládáno, že dosažení tohoto cíle bude následováno významným snížením KVR (rozdíl mezi konzervativně a intenzivně léčenými v UKPDS byl pouze 0,9%). Protože však byl zaznamenán vyšší počet úmrtí u intenzivně léčených, byla tato část studie ACCORD zastavena. Pozdějšími analýzami se prokázalo, že zvýšení mortality bylo v souvislosti se zvýšeným rizikem hypoglykémie. Toto zjištění bylo klíčové pro směr dalšího výzkumu a stanovení cílů terapie diabetu 2. typu.

Následně zveřejněné výsledky velkých studií ADVANCE, VADT a již zmíněná extenze UKPDS jasně prokázaly, že snaha o těsnou kompenzaci nemusí být provázena zvýšením mortality, nicméně vliv na snížení KVR byl jednoznačně prokázán pouze ve studii UKPDS. Proto byly vypracovány metaanalýzy, z nichž vyplynulo, že intenzivní léčba diabetu 2. typu snižuje riziko nefatálního infarktu myokardu, nicméně vliv na snížení mortality nebyl opět významný. Současně bylo opakovaně potvrzeno, že snaha dosáhnout těsné kompenzace intenzivní terapií významně zvyšuje riziko hypoglykémie. Rozporuplné nálezy v jednotlivých klinických studiích mohou být vysvětleny rozdíly v řadě ukazatelů, jako je například délka trvání diabetu. Na základě dostupných údajů byla postulována teorie „paměti“ na hyperglykémii. To znamená, že vliv hyperglykémie případně těsné kompenzace se ve smyslu ovlivnění KVR dostavuje se zpožděním řady let. Navíc, při snaze o dosažení normoglykémie čím dál tím více vyvstává problém hypoglykémie jako limity pro dosažení maximálního efektu terapie ve smyslu snížení KVR a zejména pro snížení mortality.

Důkazy dostupné v současnosti podporují souvislost mezi hyperglykémií a makrovaskulárními komplikacemi, je více důkazů podporujících tezi, že intenzivní terapie diabetu snižuje KVR, nicméně současně zvyšuje riziko hypoglykémie. Hypoglykémie zvyšuje pravděpodobnost náhlého úmrtí, proto přínos zlepšené kompenzace ve smyslu pozitivního ovlivnění mortality je vyvažován zvýšeným rizikem úmrtí v důsledku vyšší incidence těžkých hypoglykemických příhod. Není tedy otázkou, jestli má normalizace glykémie význam pro snížení KVR a mortality, ale jak normoglykémie dosáhnout bezpečně. Jakou léčbu zvolit pro pacienty s diabetem 2. typu, aby se svým dlouhodobým účinkem z hlediska bezpečnosti alespoň vyrovnala metforminu.

KVR u pacientů s diabetem je podmíněno hyperglykémií, speciální pozornost je pak věnována postprandiální glykémii, dále hyper/dyslipidémií, hypertenzi.

3.1 Postprandiální hyperglykémie

Jako postprandiální glykémii označujeme (na základě konsenzu) glykémii změřenou v době 60 – 120 minut po jídle. U zdravého jedince dosahuje glykémie po jídle maximální hodnoty v době okolo jedné hodiny po jídle, u pacienta s diabetem 2. typu je to naopak v době blížící se 120. minutě po jídle. V posledních letech se právě postprandiální glykémie dostala do středu pozornosti badatelů. Krom jiného se ukázalo, že dynamika zvyšování glykémie nalačno a postprandiálně u osob přecházejících z normální glukózové tolerance k diabetu 2. typu je odlišná. Do jisté míry je to akcentovaný obraz fyziologických změn obou hodnot v souvislosti s věkem. Pro vyšší věk je typicky relativně vyšší hodnota postprandiální glykémie než glykémie lačné.

U pacientů s postupně se rozvíjející poruchou glukózové tolerance se glykémie po zátěži sacharidy (postprandiální glykémie) v průběhu času zvyšuje absolutně více, než glykémie lačná. Důvodem je zejména inzulínorezistence jaterních buněk a ztráta první fáze sekrece inzulínu. Jsou-li jaterní buňky inzulinorezistentní, pak postprandiálně nedochází ke snížení uvolňování glukózy (zejména chybí inhibice glukoneogeneze), posprandiální glykémie je proto významně vysoká. První - časná fáze sekrece inzulínu umožňuje dosáhnout po jídle rychle rovnovážné koncentrace mezi plazmou a intersticiem, tím umožňuje rychlý nástup účinku inzulínu na periferii. Toto vše vedle vlastního efektu v jaterních buňkách a tukové tkáni (v adipocytech inzulín zejména tlumí lipolýzu a snižuje tak uvolňování glycerolu a zejména volných mastných kyselin do periferní krve). Obecně je postprandiální glykémie u diabetiků 2. typu determinována kvantitou inzulínové rezistence, kvalitou a kvantitou sekreční odpovědi inzulínu na prandiální podnět, kvantitou endogenní produkce glukózy, neadekvátní supresí sekrece glukagonu, persistencí zvýšené koncentrace volných mastných kyselin v plazmě a jejich nabídkou hepatocytům, prandiální náloží sacharidů a jejich kvalitou (složením), glykemickým indexem potravy, akcelerací/decelerací evakuace žaludku, u léčeného pacienta také terapií.

Zvýšení postprandiální glykémie o pouhý 1 mmol/l relativní riziko úmrtí zdvojnásobuje, osoby s lačnou glykémií v rozmezí normálních hodnot a postprandiální glykémií vysokou, mají stejné relativní riziko smrti jako osoby s hodnotami lačné glykémie nad 7 mmol/l a vysokou postprandiální glykémií. Význam ovlivnění postprandiální glykémie lze odvodit z výsledků studii STOP NIDDM a několika prací posuzujících efekt repaglinidu v porovnání s glibenklamidem.

Příčina vysoké rizikovosti postprandiální glykémie není doposud jednoznačně stanovena, dle mého soudu ani nikdy s jistotou nebude, a to právě z důvodu heterogenity profilu populace pacientů s diabetem 2. typu. Jako základní se nabízejí dva základní modely. První, podle nějž rizikovost resp. toxicita glykémie neroste s koncentrací lineárně ale excponenciálně. To znamená, že způsobuje – li zvýšení glykémie z hodnoty 7,0 mmol/l na 8,0 mmol/l nárůst rizika o x%, pak zvýšení glykémie z hodnoty 10,0 mmol/l na 11,0 mmol/l zvýší riziko o násobek x%. Druhé vysvětlení přináší představa glykémie jako znamení selhávajících regulačních funkcí organizmu kompenzujících inzulínorezistenci. Podle této představy není tedy primárním a jediným nositelem rizika pouze postprandiální glykémie ale tato je zejména příznakem rizikového metabolizmu. Této teorii odpovídají průkazy rizikovosti postprandiální hyperlipidémie apod.

Postprandiální glykémie by měla být měřena vždy, když je nalezen rozpor mezi hodnotami glykémie nalačno a hodnotami glykohemoglobinu, vždy když dojde ke zhoršení kompenzace (zvýšení hodnoty glykohemoglobinu), vždy když se objevují, případně rychle progredují, mikrovaskulární komplikace. Stanovujeme po běžném nebo definovaném jídle v rozmezí 60 – 120 minut.

Ačkoliv se již podařilo zlepšit možnosti terapeutického zásahu ohledně bazální (glykémie nalačno) hyperglykémie (např. inzulinové pumpy, lepší farmakodynamika dlouhodobě působících analog humánního inzulínu), stále trvá potřeba zdokonalit terapeutické možnosti léčby nadměrných hyperglykemických výchylek, které nastupují po jídle. Důvodem pro to jsou fakta o významu postprandiální glykémie jako významného a nezávislého kardiovaskulárního rizika. Velmi významným pokrokem v terapii v e smyslu schopnosti ovlivnit postprandiální hyperglykémii je léčba odvozené od účinku GLP 1.

GLP-1 zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost β-buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulinu (obnovuje první fázi inzulinové sekrece), snižuje sekreci glukagonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty. Byl prokázán příznivý efekt na proliferaci β-buněk, současně bylo prokázáno omezení jejich apoptózy. GLP-1 také snižuje chuť k jídlu. Při kontinuální infuzi GLP-1 se zlepšuje kompenzace diabetu, je významně ovlivněna postprandiální glykemie i glykemie nalačno. Účinek na sekreci inzulinu je tzv. glukózo-dependentní. To znamená, že se neprojevuje při normální nebo snížené glykemii, taktéž ustává při poklesu glykemie na normální hodnotu. Tato vlastnost vysvětluje minimální riziko hypoglykemie při léčbě gliptiny (inhibitory DPP4) a agonisty receptoru pro GLP 1 (GLP1R)

Gliptiny obecně inhibují aktivitu dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), enzymu, který rozkládá hormon GLP-1. Z tohoto důvodu se také tato skupina antidiabetik nazývá inhibitory DPP-4. Při léčbě gliptiny se zvyšuje hladina endogenně produkovaného GLP-1 na 2-3násobek. Výsledkem je znovunastolení fyziologických poměrů v regulaci metabolismu u pacientů s diabetem 2. typu, u nichž byl prokázán defekt inkretinové osy. Agonisté GLP1R jsou peptidy, která aktivují přímo receptor, jejich účinek je obecně intenzivnější, aplikace je nutná subkutánní.

3.2 Diabetická dyslipidédmie

Cholesterol je považován za jeden z hlavních rizikových faktorů rozvoje ICHS v obecné populaci, nicméně průměrné hladiny cholesterolu v séru jsou u diabetiků blízké nediabetické populaci. Klinický význam intervence statiny u pacientů s diabetes mellitus byl prokázán dvěma velkými studiemi – HPS a CARDS – na základě jejichž výsledků můžeme zařadit léčbu statiny mezi základní intervence u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

V důsledku inzulínové rezistence s u pacientů s diabetem 2. typu vyvíjí typický obraz kvalitativních a kvanitativních změn v lipidovém spektru, který je obvykle označován jako diabetická dyslipidémie. Tato je charakterizována snížením HDL cholesterolu, zvýšením triacylglycerolů, tzv. denzními, oxidovanými LDL částicemi. Snížení HDL cholesterolu o 0,0256 mmol/l zvyšuje riziko ICHS o 2%, hypertriacylglycerolémie koreluje s inzulínovou rezistencí, sama o sobě je však rizikem pro ischemickou chorobu srdeční pouze v přítomnosti sníženého HDL cholesterolu (tedy jako příznak právě inzulínové rezistence). I když je v současnosti prokáízáno, že většina statinů kladně ovlivňuje jak triaclglyceroly, tak HDL cholesterol, historicky byly užívány k léčbě diabetické dyslipidédmie zejména fibráty.

Fibráty snižují triacylglyceroly o 20 – 50% a zvyšují koncentraci HDL cholesterolu o 10 –35% . Účinek na hladinu LDL cholesterolu je nekonstantní, maximální snížení po léčbě mikronizovaným fenofibrátem (340 mg denně) proti placebu bylo až o - 38,8% LDL cholesterolu.
Studie, které prokazují klinický efekt ve smyslu ovlivnění rizika kardiovaskulárních komplikací při léčbě fibráty, jsou provedeny, nicméně z hlediska síly výpovědi se nerovnají výsledkům klinických studií se statiny, nejedná se většinou o mortalitní studie. VA-HIT je považována za nejdůležitější ze studií, které prokazují pozitivní efekt fibrátů. Ve studii bylo léčeno 2531 osob s ICHS a nízkým HDL – cholesterolem (z nichž mělo 25% diabetes) 1200 mg gemfibrozilu. Studie prokázala, že zvýšení HDL cholesterolu sníží riziko kardiovaskulárních příhod o 11%. Studie DAIS prokázala zpomalení angiograficky potvrzené aterosklerózy koronárních tepen po léčbě fenofibrátem (200 mg denně) u diabetiků 2. typu.

Ve studii FIELD v důsledku chyby v designu užívalo v placebové větvi dvojnásobek pacientů proti větvi s aktivní medikací statin, endpoint nebyl průkazný. Při adjustaci na rozdíl v léčbě statiny se však ukázalo, že fibráty mají ochraný vliv. Tuto tezi podpořily výsledky studie ACCORD LIPID, ve které bylo prokázáno, že fibráty mají aditivní účinek na snížení KVR v kombinaci se statiny u osob právě s přítomnou diabetickou dyslipidémií.

3. 3 Průběh sekrece inzulínu – fyziologické základy terapie diabetu inzulínem

Po sekrečním podnětu (glukóza, některé aminokyseliny, některé hormony) se zvyšuje uvolňování inzulínu z buněk s typickou dynamikou. První fáze sekrece odpovídá zjednodušeně uvolnění inzulínu z předpřipravené zásoby, druhá fáze sekreční odpovědi odpovídá zejména zvýšení syntézy inzulínu. První fáze sekrece je významný signál, který převádí metabolizmus hepatocytů a periferních tkání ze stavu přizpůsobeného lačnění do stavu postprandiálního, kdy organizmus může zabezpečit své potřeby energie z živin vstřebávaných ze zažívacího traktu. Její chybění je typickým prvním příznakem rozvíjejícího se diabetu 2. typu.

Při standardním příjmu tří velkých jídel denně je sekrece inzulínu zvýšena vždy po jídle. Nalačno je snížena na úroveň, která zabezpečuje správný průběh intermediálního metabolizmu. Glukóza je za běžné situace preferenčně utilizována jako zdroj energie pouze v mozku, erytrocytech a některých dalších tkáních, energie nutná k přežívání ostatních tkání je získávána oxidací mastných kyselin. Ty jsou uvolňovány z tukové tkáně v důsledku odbrzděné lipolýzy (lipolýza je indukována zejména snížením inzulínémie s následnou zvýšenou aktivitou hormonsenzitivní lipázy).

3.4 Režimy aplikace inzulínu

Velmi zjednodušeně lze dělit preparáty inzulínu na krátkodobě účinné (zejména tzv. krystalický/regular/ inzulín a krátkodobě účinná analoga inzulínu) a dlouhodobě účinné (NPH inzulín, dlouhodobě účinná analoga inzulínu /bazální analoga/). Jejich kombinací vznikají tzv. premixované inzulíny, jejichž farmakokinetika (a také farmakodynamika) se liší podle typu inzulínu a vzájemného poměru jednotlivých složek.

3. 5 Premixované inzulíny

Obvyklým režimem aplikace inzulínu u všech pacientů s diabetem byla směs depotního a krátkodobě účinného inzulínu, kterou si pacient připravil sám postupným natažením do inzulínové stříkačky v poměru předepsaném lékařem. Rozdíly v aplikované dávce byly vysoké (dávkování po 0,1 ml, což byly 4 jednotky), což rezultovalo ve vyšší riziko hypoglykémie. Zavedení továrně vyráběných premixovaných inzulínových směsí v definovaném poměru bylo ve své době velkým pokrokem. V současnosti se proto používají pouze fixní kombinace továrně vyráběné - premixované inzulíny.

3.6 Inzulínová analoga a humánní inzulín

Hlavním důvodem vývoje inzulínových analog byl požadavek na zlepšení farmakokinetiky. Cílem bylo dosažení rychlejšího nástupu účinku u krátkodobě účinných analog, u dlouhodobě účinných analog pak prodloužení účinku na celých 24 hodin společně s bezvrcholovým průběhem a sníženou intraindividuální variabilitou. Po zavedení analog inzulínu do praxe byly záhy připraveny premixovaná analoga, jejímž prvním zástupcem byl preparát Novomix (kombinace krátkodobě účinného analoga aspart a jeho depotní verze v poměru 70/30) firmy NovoNordisk. Záhy poté byly uvedeny na trh další varianty premixovaných analog lispro firmy Eli Lilly, v jiné kombinaci (Humalox Mix 25 a Humalog Mix 50, krátkodobě účinný analog lispro činí 25% a 50% preparátu). Všechny tři premixované inzulíny jsou k dispozici v České republice, nabízejí tak ucelenou škálu premixovaných analog v různém poměru krátkodobě a dlouhodobě účinné složky, což umožňuje vybrat preparát individuálně pro daného pacienta „na míru“ jeho metabolického profilu. Nic nebrání i kombinaci dvou různých poměrů v jeden den, pokud to režim pacienta vyžaduje.

Tabulka 1
Přehled premixovaných inzulínových analog dostupných v České republice

Preparát	složení	Obsah krátkodobě účinné složky v %	Obsah dlouhodobě účinné složky v %	výrobce
Novomix	Inzulín aspart a protamin-aspart	30	70	NovoNordisk
Humalog Mix 25	Inzulín lispro a protamin-lispro	25	75	Eli Lilly
Humalog Mix 50	Inzulín lispro a protamin-lispro	50	50	Eli Lilly

3.7 Léčba inzulínem u diabetu 1. typu

Pacient s diabetem 1. typu nemůže přežívat bez aplikace exogenního inzulínu. Původně, po objevu depotních inzulínů, byli pacienti léčeni těmito preparáty aplikovanými jednou či dvakráte denně. Zásadní nevýhodou byla nutnost frekventního příjmu stravy, což v praxi znamenalo, že pacient podřizoval svůj život terapii. Riziko hypoglykémie bylo vysoké, proto i kompenzace diabetu nemohla být uspokojivá. Důsledkem bylo vysoké riziko rozvoje pozdních orgánových komplikací. Ke zlepšení situace napomohla aplikace pacientem vytvořené směsi krátkodobého a depotního inzulínu, nicméně tento způsob byl zatížen velkou nepřesností, a tím i vyšším rizikem hypoglykémie. Premixované inzulíny pouze mírně zlepšily situaci. Zlom přinesla koncepce intenzifikované (intenzivní) terapie inzulínem, jejíž nedílnou součástí je režim aplikace inzulínu bazálního v kombinaci s krátkodobě účinným inzulínem před jídlem (tzv. režim bazál/bolus), selfmonitoring a edukace pacienta. Režim aplikace inzulínu lépe napodobil fyziologickou sekreci inzulínu, edukovaný pacient mohl díky selfmonitoringu upravovat dávku prandiálního krátkodobě účinného inzulínu. Výsledkem bylo zlepšení kompenzace, které prokazatelně snížilo riziko komplikací. Přínos tohoto způsobu terapie prokázala jednoznačně studie DCCT a následně její dloužené sledování (EDIC). Intenzivní terapie inzulínem snížila nejen riziko mikrovaskulárních komplikací, ale jednoznačně také riziko manifestace ischemické choroby srdeční, jakožto i snížení mortality.

Od publikace studie DCCT je tak bazál/bolus základním režimem pro léčbu pacientů s diabetem 1. typu. Premixované inzulíny se mohou uplatnit pouze výjimečně, a to u osob se sníženou adherencí k terapii, u nichž není cílem terapie těsná kompenzace diabetu, ale pouze udržení asymptomatického stavu (bez příznaků dekompenzace diabetu). Lze si také představit situaci, kdy pacient dodržuje striktní režim životosprávy (definovaný příjem sacharidů vždy ve stejnou dobu, minimální fyzická aktivita), aplikuje pak dvakrát denně premixovaný analog s vyšším zastoupením krátkodobě účinné složky a příjem sacharidů v poledním jídle kryje jednou dávkou krátkodobě účinného analoga.

3.8 Patofyziologie diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je geneticky podmíněné onemocnění, na jehož manifestaci se významně podílí životospráva. U pacientů se rozvíjí několik vzájemně souvisejících poruch, jejichž výsledkem je postupně narůstající hyperglykémie.

Inzulínová rezistence je lokalizována zejména ve tkáni tukové a v příčně pruhovaném svalstvu, klinický význam má také rezistence k účinku inzulínu lokalizovaná v jaterních buňkách. Inzulínová sekrece je fyziologicky dvoufázová, přičemž již na začátku vývoje diabetu 2. typu se ztrácí první fáze sekrece inzulínu. V úvodu nemoci je celková sekrece zvýšená kompenzačně k inzulínové rezistenci, časem klesá (podrobně viz předchozí text).

Poměr vyjádření jednotlivých poruch se mění intraindividuálně v průběhu času, interindividuálně se pak liší významnost jednotlivých změn. U nemocných se zachovalou postprandiální sekrecí inzulínu a výrazně vyjádřenou inzulinovou rezistencí je typickým nálezem vysoká glykémie nalačno, s minimálními vzestupy postprandiálně, naopak u osob s relativně zachovalou citlivostí k inzulínu a selháváním jeho sekrece jsou charakteristické zejména vysoké exkurze postprandiální glykémie.

Tyto skutečnosti jsou hlavním důvodem pro nutnost individuálního přístupu ve volbě farmakologické terapie diabetes mellitus 2. typu.

3.9 Indikace léčby inzulínem u diabetu 2. typu

Po dlouhou dobu byla vedena diskuze o vhodnosti či nevhodnosti terapie inzulínem u pacientů s diabetem 2. typu. Se znalostí výsledků studie ORIGIN, ve které inzulín glargin aplikovaný u pacientů s prediabetem či v časných stadiích diabetu 2. typu nezvýšil riziko kardiovaskulárních komplikací, můžeme v současnosti pozici inzulínu v léčbě diabetu 2. typu definovat následovně: v prvních fázích nemoci je jednou z možností terapie, pokud možno vždy v kombinaci s metforminem, případně s jinými antidiabetiky. V pozdních fázích nemoci, kdy je sekrece endogenního inzulínu snížena (vyčerpání □ buněk), je terapie inzulínem nezbytná k dosažení požadované kompenzace.

Přehled režimů aplikace inzulínu pro léčbu diabetu 2. typu je uveden v tabulce 2. Mimo tyto základní režimy lze v souladu se současným názorem na individuální přístup v terapii diabetu 2. typu volit i další kombinace, a to podle životního režimu pacienta (kombinace premixovaného inzulínu a prandiálního analoga, kombinace bazálního inzulínu a jedné dávky premixovaného inzulínu apod.).

Tabulka 2

Režim aplikace inzulínu	princip	poznámka
Bazální inzulín	Jedna dávka dlouhodobě účinného (bazálního) inzulínu na noc	Plné výhody režimu bazálního inzulínu se projeví s využitím dlouhodobě účinných analog (menší riziko hypoglykémie). Zásadní výhoda tkví v jednoduchosti a možnosti bezpečné titrace dávky pacientem podle glykémie nalačno
Režim Bazal Plus	Jedna dávka dlouhodobě účinného (bazálního) inzulínu na noc a jedna dávka prandiálního inzulínu k hlavnímu jídlu dne	Hlavní jídlo = jídlo s největším obsahem sacharidů
Premixovaný inzulín	Dvakrát denně aplikovaný premixovaný inzulín	Různé poměry krátkodobě a dlouhodobě účinného inzulínu dovolují vybrat individuálně nejvhodnější premixovaný inzulín
Prandiální inzulín (komplementární)	Malé dávky krátkodobě účinného inzulínu před jídlem	Obvykle pro spolupracující pacienty, smysl mají pouze analoga
Režim bazál/bolus	Prandiální dávky inzulínu před hlavními jídly (obvykle třikráte denně) a bazální inzulín	Na rozdíl od intenzifikovaného režimu pro pacienty s diabetem 1. typu si pacient neupravuje dávky inzulínu podle selfmonitoringu

Podobně byla diskutována výhodnost a bezpečnost jednotlivých terapeutických inzulínových režimů u pacientů s diabetem 2. typu. K dispozici je pouze jediná dostatečně velká, randomizovaná prospektivní studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost tří základních režimů – jedné dávky bazálního inzulínu, dvou dávek premixovaného inzulínu a tří dávek prandiálního inzulínu (inzulín detemir, aspart a BiAsp 30). Byla uveřejněna analýza po jednom roce léčby a po třech letech (Studie 4T). Hodnocení výsledků po jednom roce léčby je obtížné, podobné kompenzace bylo dosaženo režimem premixovaného inzulínu (7,3% /DCCT/, median) a prandiálního inzulínu (7,2% /DCCT/, median), mírně horšího výsledku bylo dosaženo léčbou bazálním inzulínem (7,6% /DCCT/, median). Obtížně lze tento výsledek hodnotit proto, že lepší kompenzace bylo dosaženo také významně vyšší dávkou prandiálního inzulínu, přitom přírůstek hmotnosti byl 4,7, 5,7 a 1,9 kg (median) a incidence hypoglykémie byla 5,7, 12,0 a 2,3 příhod/pacienta/rok (vždy premixovaný, prandiální a bazální inzulín; median). Výsledky byly více jednoznačné až po třech letech – dosažená kompenzace byla shodná (median glykovaného hemoglobinu 7,1%, 6,8% a 6,9% /DCCT/), pacienti léčení bazálním inzulínem však měli nižší incidenci hypoglykémie (3,0, 5,7 a 1,7 příhod/pacienta/rok, median) a nejnižší přírůstek hmotnosti.

Pro posouzení výhodnosti případně rizik jednotlivých režimů aplikace je třeba krom výsledků klinických studií zvážit požadovanou úroveň kompenzace pacienta. Prakticky všechny klinické studie jsou prováděny s cílem dosažení co nejnižšího glykovaného hemoglobinu, případně glykémie nejbližší normálním hodnotám. V oblasti kompenzace, kdy se hodnoty glykémie blíží normální hodnotě zdravého člověka, se jeví z hlediska hypoglykémie nebezpečnější režim bazálního inzulínu. Lze si představit situaci následující: cílem terapie pacienta nemusí být normoglykémie, přitom má pacient výrazný vzestup glykémie postprandiálně, premixované inzulíny pak mohou být ideální volbou.

3. 10 Účinnost a bezpečnost terapie premixovanými inzulíny

K dispozici je celá řada klinických studií, které porovnávají účinnost a bezpečnost léčby premixovanými inzulíny (v současnosti v podstatě pouze premixovaná analoga) s ostatními režimy léčby inzulínem u pacientů s diabetem 2. typu, které byly zahrnuty do několika metaanalýz a přehledných prací. Design obvykle odpovídá cíli – prokázat lepší účinnost vlastního preparátu. Vstupním kritériem pro zařazení do studie je obvykle diabetes 2. typu nedostatečně kompenzovaný perorálními antidiabetiky, což je s ohledem na různé ovlivnění glykémie nalačno a postprandiální exkurze relativně nedostatečné vymezení. Pokud porovnáme režim bazálního inzulínu v kombinaci s metforminem (a pioglitazonem) s režimem premixovaného analoga v kombinaci s metforminem (a pioglitazonem), lze předpokládat, že bude dosaženo lepší kompenzace premixovaným analogem (za cenu vyššího rizika hypoglykémie (obvykle během dne) a vyššího přírůstku hmotnosti). Premixovaný inzulín totiž sníží exkurze postprandiální glykémie, což se projeví lepší kompenzací, daní za tento efekt je větší přírůstek hmotnosti a výše zmíněné hypoglykémie. Kombinace metformin a pioglitazunu dobře sníží glykémii nalačno, a v kombinaci s premixovaným inzulínem na hodnotu typicky bezpečně dosažitelnou terapií inzulínem bazálním. Naopak, pokud porovnáme režim bazálního analoga s dvojkombinací metformin plus sekretagog s premixovaným inzulínem samotným, bude výsledná kompenzace v nejhorším případě stejná. Jestliže porovnáme vliv premixovaného analoga s vyšším podílem krátkodobě účinné složky aplikovaného 3x denně v kombinaci s metforminem s bazálním analogem s metforminem ale bez sekretagoga, je premixovaný analog účinnější. Léčba bazálním analogem vede k významně nižší konečné průměrné glykémii nalačno 6,5 mmol/l (odpovídá studii Treat To Target), nicméně

chybějící snížení postprandiální exkurze glykémie zatížilo tuto terapii hendikepem 0,5% glykovaného hemoglobinu. Ve studii Treat To Target bylo titrací bazálního inzulínu dosaženo průměrného glykovaného hemoglobinu těsně pod 7% (DCCT) při průměrné glykémii nalačno 6,5 – 6,7 mmol/l.

Pro výběr vhodného režimu nutné uvědomit si výhody a nevýhody jednotlivých aplikačních schémat, které vyplývají zejména z farmakokinetiky a pak vybrat individuální režim pro daného pacienta. První kritické objasnění vztahu kombinace terapie a dosažení cílových hodnot se objevilo v publikaci profesorky Yki Jarvinen (2013). V této publikaci je taktéž zdůrazněno, že výsledné dávky inzulínů ve studiích jsou rozdílné při použití bazálních analog a premixovaných inzulínů, což by mělo být při hodnocení efektivity jednotlivých režimů správně zohledněno. Taktéž práce upozorňuje, že v řadě studií nebylo využito plného potenciálu titrace bazálního inzulínu.

Se znalostí farmakokinetiky a s přijetím skutečnosti, že každý pacient s diabetem 2. typu má individuální průběh glykémií podle stádia vývoje diabetu, relativního poměru poruchy inzulínové sekrece a inzulínové rezistence a vlastní životosprávy lze uzavřít, že pro většinu nemocných je vhodným iniciálním inzulínovým režimem bazální analog. Premixované inzulíny mají své výhody zejména u pacientů se stabilním denním režimem, s vyšším vzestupem postprandiální glykémie, alternativně jako velmi účinný a přitom relativně bezpečný režim v situaci, kdy není striktní požadavek na těsnou kompenzaci v pokročilejší fázi vývoje diabetu 2. typu s chybějící postprandiální sekrecí inzulínu.

3. 11 Premixované inzulíny a riziko pozdních komplikací diabetu

Terapie premixovaným inzulínem snižují koncentraci prekurzorů pozdních produktů glykace a premixovaná analoga pozitivně ovlivňují tuhost arteriální stěny v porovnání s bazálním inzulínem. Nicméně problematika rozdílného vlivu terapie premixovaným a bazálním inzulínem nebyla podrobněji studována z hlediska klinického. Vyjdeme-li z obecně přijímané premisy, že postprandiální glykémie je nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních komplikací, měla by terapie premixovanými inzulíny být ve smyslu snížení kardiovaskulárního rizika účinnější v porovnání s terapií bazálním inzulínem. Nicméně, takový důkaz nebyl přinesen, a lze oprávněně pochybovat, že se jej podaří získat, protože případný přínos ovlivnění postprandiální glykémie bude vyvážen vyšším rizikem hypoglykémie. Z analýzy vztahu variability glykémie a kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetem 2. typu po akutním infarktu myokardu léčených prandiálním inzulínem a bazálním inzulínem vyplývá, že ani případné omezení exkurzí glykémie při použití premixovaného inzulínu nebude zásadním přínosem.

3. 12 Bazální inzulín v terapii diabetu 2. typu

U nemocných s diabetem 2. typu, kteří mají zvýšenou, nebo vysokou glykémii nalačno je tato obvykle důsledkem inzulínové rezistence vyjádřené v jaterních buňkách. Snížením glykémie nalačno se dosáhne celkové zlepšení kompenzace diabetu. Jednou z možností, jak normalizovat glykémii nalačno, je aplikovat dlouhodobě účinný inzulín na noc, tzv. bazální inzulín (dříve „bed time insulin“). Pro tento způsob léčby jsou velmi výhodná analoga inzulínu z důvodu bezvrcholového průběhu, nízké variability účinku a dostatečné dlouhé doby působení. Jejich vlastnosti umožňují postupně, bezpečně, s minimálním rizikem hypoglykémie, u dobře edukovaného pacienta tzv. titrací normalizovat glykémii nalačno. Pod pojmem titrace bazálního inzulínu rozumíme situaci, kdy pacient zvyšuje, případně upravuje dávku inzulínu, a to v závislosti na denním měření glykémie. Schémat na úpravu dávky inzulínu je více, nejjednodušší a nejbezpečnější je zvýšení dávky inzulínu o 2 jednotky podle průměru glykémií za tři dny v případě, že není dosaženo cílové hodnoty (obvykle 4 – 6 mmol|/l). Pokud se objeví hypoglykémie, tak je naopak dávka inzulínu snižována. Celková dávka inzulínu není rozhodující, je podmíněna dosažením cíle. Inzulín je prostředkem a dávka inzulínu je adaptací k dosažení cíle.
Od 2 - 3 hodiny ranní se zvyšuje sekrece stressových, kontraregulačních hormonů (organizmus se připravuje na zátěž nadcházejícího dne). Pokud má inzulín (jako NPH) vrchol svého efektu za 2 – 4 po aplikaci, tak při podání na noc okolo 22. hodiny večerní, se výrazně zvyšuje riziko hypoglykémie právě v časných ranních hodinách.

Základní studií, od které se odvíjí současný názor na potenciál dlouhodobě účinných analog inzulínu pro léčbu tzv. bazálním inzulínem, je studie Treat To Target (Riddle). Ve velmi jednoduchém designu byl ve dvou větvích u pacientů s nedostatečně kompenzovaným diabetem 2. typu použit inzulín glargin (dlouhodobě účinný inzulínový analog, efektivní 24 hodin, malá variabilita účinku a bezvrcholový průběh) a klasický humánní inzulín NPH. Výsledné zlepšení kompenzaci bylo stejné, ale, u nemocných léčených NPH inzulínem byla významně (statisticky i klinicky) vyšší incidence hypoglykémie právě v nočních hodinách. Od této studie byla provedena řada dalších s velmi podobným výsledkem. Podobné výsledky byly následně získány s inzulínem detemir a nově s inzulínem degludek.

Dlouhodobě účinná inzulínová analoga tedy prokazatelně snižují riziko hypoglykémie. Tím vytvářejí bezpečný prostor pro dosažení těsnější kompenzace diabetu. Umožňují také aktivní zapojení pacientů do vlastní terapie.

3. 13 Diabetes a ischemická choroba srdeční: potenciální význam postprandiální lipidémie

Ačkoliv byl diabetes jako rizikový faktor ischemické choroby srdeční rozpoznán záhy, relativně dlouhou dobu trvalo, než se medicína začala zaobírat speciálními otázkami vztahu diabetes mellitus a ischemické choroby srdeční, a ještě déle trvalo, než byly provedeny sekundárně i primárně preventivní studie řešící tuto problematiku zejména u osob s diabetes mellitus. Výsledky studií však v současnosti jsou dobrým vodítkem pro stanovení optimální léčby pacienta s diabetes mellitus (zejména 2. typu) ve vztahu k prevenci kardiovaskulárních příhod. Na tomto místě je třeba zdůraznit, že doposud nebyly provedeny studie, které by mohly být explicitně použity jako základní východisko pro racionální doporučení strategie léčby diabetu u pacientů s kardiovaskulárními chorobami. Důvod spatřuji v tom, že až do současnosti bylo pravidlem, že prognóza nemocného byla

natolik významně definována přítomností a závažností kardiálního postižení, že nebylo nutno se zaobírat dalšími přidruženými chorobami, jejichž léčení/neléčení v praxi nemělo podstatný vliv na dobu přežití. Fenomén to patrně ekvivalentní následujícímu: ještě v druhé polovině 90. let se i v učebnicích uvádělo, že pacienti se sekundárním pankreatickým diabetem nejsou ohroženi mikrovaskulárními komplikacemi. Důvod nebyl ve specifičnosti tohoto diabetu, ale v tom, že doba přežívání nemocných se z důvodu základního onemocnění počítala na měsíce či roky. S tím, jak se průměrná doba nemocných se závažnými chorobami pankreatu prodloužila, se objevily ve světové literatuře zprávy o rostoucí incidenci diabetické retinopatie právě u těchto nemocných.

V řadě intervenčních studií jsou do souboru pacientů s diabetem zahrnuti nemocní s typem 1. i 2. Riziko aterosklerózy a tedy ischemické choroby srdeční, pokud je posuzujeme srovnáním populací nehomogenního věku, je ovšem významně vyšší u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (obvykle vyšší věk, více rizikových faktorů, z nichž většina je podmíněna přítomností inzulínové rezistence).

Podle WHO je prevalence ischemické choroby srdeční u diabetiků mezi 26% až 35%, přičemž je vyšší u žen a stoupá s věkem. Roční incidence fatální nebo nefatální koronární příhody je u diabetiků v epidemiologických studiích 1 - 5%, což je 2x více než u ostatní populace. Klasické studie zejména z přelomu 80. a 90. let udávají riziko úmrtí (mortalita obecná i mortalita kardiovaskulární) u diabetiků ve srovnání se stejně starými osobami bez diabetu významně vyšší, a to 2,5x u mužů a dokonce až 4x u žen. Incidence akutního koronárního syndromu je u diabetiků 4x vyšší a mortalita příhody je 2x vyšší jak v akutní fázi, tak v poinfarktovém období proti ostatní populaci.

3. 14 Postprandiální lipémie/triacylglycerolémie

Poměrně málo pozornosti je věnováno vztahu postprandiální lipémie a riziku ICHS u diabetiků. Některé práce prokazují vztah KVR k postprandiálním lipidům, ale s ohledem na potřebu standardizace je v medicíně upřednostňováno měření parametrů za definované, obvykle ustáleného stavu. Toto je jeden z důvodů, proč je stanovování základních parametrů metabolismu vztaženo k situaci „nalačno“. OGTT je však typický zátěžový test. Pro triacylglyceroly (TG) však takovýto standardizovaný, všeobecně užívaný test, není k dispozici. Je prokázáno, že TG nalačno korelují s inzulínovou rezistencí, jsou u pacientů s diabetem během dne vyšší v porovnání se zdravými osobami. Inzulínová rezistence má vliv na efektivitu jednotlivých způsobů léčby. Současně je prokázáno, že různé taktiky terapie mají odlišný vliv na postprandiální glykémii. Inkretinová terapie ovlivňuje postprandiální lipémii. Lze předpokládat, že postprandiální TG tedy ovlivní účinek jednotlivých způsobů terapie.

4.0 OSNOVA

4. 1 Název hodnocení

Prospektivní observační projekt pro význam diference glykémie a triglyceridémie nalačno vs. postprandiálně (při definované energetické zátěži) pro odhad úspěšnosti terapie analogy GLP1 bazálním respektive bolusovým inzulínem, kombinací bazálního a bolusového inzulínu nebo premixovanými inzulíny u pacientů s DM 2. Typu – PROFIL

4. 2 Garant projektu

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

4. 3 Publikace, prezentace, POSTER

- Žádné publikace v době závěrečné zprávy (červen 2014).

4. 4 Trvání projektu

- **Náběr pacientů**: 6. 12. 2012 do 30. 6. 2012
- **Ukončení**: 31. 3. 2014

4. 5 Popis projektu

Projekt PROFIL „**PRO**jekt pro význam di**F**erence glykém**I**e a trig**L**yceridémie nalačno vs. postprandiálně při definované energetické zátěži pro odhad úspěšnosti terapie analogy GLP-1, bazálním respektive bolusovým inzulínem, kombinací bazálního a bolusového inzulínu, nebo premixovanými inzulíny u pacientů s DM 2. typu".

Projekt byl koncipován jako prospektivní a observační v návaznosti na úspěšný projekt PROROK. S cílem zhodnocení významu diference glykémie nalačno a postprandiální glykémie a triacylglycerolémie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu, měl charakter neintervenčního, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 6 měsíců, jehož cílem byla kvantifikace významu rozdílu mezi glykémií resp. triacylglycerolémií nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby analogy GLP 1 (skupina EG) resp. léčby inzulínem bazálním (skupina EB), premixovaným (skupina EP) nebo kombinací bazálního a bolusového inzulínu (skupina EIIT).

Do projektu byli zařazeni pacienti, jejichž glykovaný hemoglobin byl vyšší než 6 % (IFCC) a u nichž se ošetřující lékař rozhodl pro intenzifikaci jedním z výše uvedených způsobů. Zaznamenána byla základní antropometrická a laboratorní data, glykémie nalačno (FG) a postprandiálně (PPG), triacylglycerolémie nalačno a postprandiálně (po definované zátěži) glykovaný hemoglobin (HbA1c) a způsob léčby. Kontrolní data byla zaznamenána po 3 a 6 měsících.

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

4. 6 Cíle

Hlavní cíl:

- Kvantifikace významu rozdílu mezi glykémií a triglyceridémií nalačno a po podání přesně definované energetické zátěže pro úspěšnost léčby analogy GLP 1 resp. léčby bazálním inzulínem, kombinací bazálního a bolusového inzulínu nebo premixovanými inzulíny.

Sekundární cíle:

- Ověření využitelnosti ambulantního měření triglyceridů.
- Ověření korelace mezi glykémií a triglyceridémií změřenou nalačno a postprandiálně s výsledným glykovaným hemoglobinem.
- Posílení robustnosti získaných klinických dat.

4. 7 Metodologie

- Definování ambulancí účastnících se projektu a jejich oslovení.
- Vybavení ambulancí přístroji pro POCT a zaučení personálu (analyzátory HBA1c a multifunkční glukometry).
- Základní definice souboru a jednotlivých podsouborů pacientů (DM 2. typu, pacienti na PAD, kombinaci PAD, bazálním inzulínu, premixovaných inzulínech, pacienti se změřenou glykémií a triglyceridémií nalačno a po podání definované stravy).
- Podrobná edukace lékařů a SZP.
- Edukace pacientů.
- Data ze vstupní návštěvy, pak po třech a šesti měsících.
- Statistická analýza předpovědní hodnoty rozdílu mezi glykémií a triglyceridémií nalačno a postprandiálně pro výslednou změnu glykovaného hemoglobinu.

4. 8 Časová osa projektu

- přípravná fáze – 04/12 až 05/12
- vlastní realizace projektu 06/12 – 12/13
- ukončení projektu 03/14
- vyhodnocení a závěry 04/14 – 05/14
- závěrečná zpráva 06 /14
- publikace výsledků 07 /14

4. 9 Diagnóza a hlavní kritéria pro zařazení

Zařazovací kritéria

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

Vyřazovací kritéria:

- Nebyla stanovena

4. 10 Kritéria pro vyhodnocení

Bezpečnost:

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

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

4. 11 Statistické metody

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

Popis souboru byl proveden s pomocí základních popisných statistik:

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

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

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

Změny sledovaných charakteristik v čase pro definovaný soubor pacientů a dle typu nasazené léčby byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu.
Korelace mezi sledovanými parametry byla hodnocena pomocí Spearmanova korelačního koeficientu.
Jako hladina pro statistickou významnost byla uvažována hodnota 0,05.
Úspěšnost léčby byla hodnocena dle snížení glykovaného hemoglobinu (HbA1c) po 6 měsících léčby.

4. 12 Pracoviště

- Toto hodnocení obsahuje data od pacientů s diabetem mellitem typu ze 154 zapojených pracovišť v České republiky (Tabulka 1).

Tabulka 3 Počet pracovišť v ČR

Blatná	**1**	**Chrudim**	**1**	**Olomouc**	**4**	**Trhové Sviny**	**1**
Bohumín	**1**	**Ivančice**	**1**	**Opava**	**2**	**Trutnov**	**2**
Boskovice	**1**	**Jihlava**	**3**	**Opočno**	**1**	**Třebíč**	**2**
Brandýs nad Labem	**1**	**Jilemnice**	**1**	**Orlová**	**1**	**Třešť**	**1**
Brno	**10**	**Karlovy Vary**	**1**	**Ostrava**	**10**	**Třinec**	**2**
Broumov	**1**	**Karviná**	**2**	**Pardubice**	**2**	**Uherské Hradiště**	**2**
Bruntál	**1**	**Kladno**	**1**	**Pelhřimov**	**2**	**Uherský Brod**	**1**
Bystřice nad Perštejnem	**1**	**Klatovy**	**1**	**Písek**	**1**	**Ústí nad Labem**	**2**
Červená Voda	**1**	**Kopřivnice**	**2**	**Plzeň**	**3**	**Valašské Meziříčí**	**1**
Česká Lípa	**2**	**Krnov**	**1**	**Polička**	**1**	**Veselí nad Moravou**	**1**
České Budějovice	**3**	**Kroměříž**	**1**	**Praha**	**16**	**Vimperk**	**1**
Děčín	**1**	**Kuřim**	**1**	**Prachatice**	**1**	**Vsetín**	**1**
Duchcov	**1**	**Kyjov**	**1**	**Prostějov**	**2**	**Vysoké Mýto**	**1**
Dvůr Králové nad Labem	**1**	**Lipník nad Bečvou**	**1**	**Přerov**	**2**	**Vyškov**	**2**
Havířov	**2**	**Litoměřice**	**1**	**Příbram**	**1**	**Zábřeh**	**1**
Hodonín	**2**	**Mělník**	**1**	**Rychnov nad Kněžnou**	**1**	**Zlín**	**4**
Hořovice	**1**	**Mladá Boleslav**	**1**	**Sokolov**	**1**	**Znojmo**	**2**
Hradec Králové	**2**	**Náchod**	**1**	**Svitavy**	**1**	**Žamberk**	**1**
Humpolec	**1**	**Němčice nad hanou**	**1**	**Štemberk**	**3**	**Žatec**	**1**
Hustopeče u Brna	**1**	**Nepomuk**	**1**	**Šumperk**	**2**	**Žďár nad Sázavou**	**1**
Cheb	**2**	**Nový Jičín**	**1**	**Tábor**	**1**		
Chomutov	**1**	**Nymburk**	**1**	**Teplice**	**1**		

4. 13 Počet subjektů:

Do projektu PROFIL bylo zařazeno celkem **6047 pacientů**. Na základě vyplněných údajů o typu diabetu, definované stravě, glykémii a triglyceridech na lačno a po jídle při vstupní návštěvě a hodnotách glykovaného hemoglobinu při vstupní návštěvě i při kontrolní návštěvě po 6 měsících byla provedena validace.

Do analýzy byli zařazeni pouze pacienti splňující těchto šest kritérií:

1) **pacienti s DM 2. typu**,
2) **pacienti s podanou definovanou stravou při všech kontrolách**,
3) pacienti s hodnotou glykémie na lačno i po jídle v rozmezí od 2 mmol/l do 33 mmol/l,
4) pacienti s hodnotou triglyceridů na lačno i po jídle v rozmezí od 0,2 mmol/l do 20 mmol/l,
5) pacienti s hodnotou HbA1c při vstupní návštěvě > 60 mmol/mol a menší než 160 mmol/mol,
6) pacienti s hodnotou HbA1c při kontrolní návštěvě po 6 měsících v rozmezí od 40 mmol/mol do 160 mmol/mol.

Těmto kritériím vyhovuje a do analýzy tedy bylo zařazeno celkem **3880 pacientů**.

Zbylých **2167 pacientů** nebylo zařazeno do analýzy z následujících důvodů, přičemž u jednoho pacienta mohlo být nesplněno více jak jedno kritérium:

- 55 pacientů bez DM 2. typu, nebo typ DM není uveden,
- 1879 pacientům nebyla podána definovaná strava při vstupní návštěvě a/nebo při kontrolách v 3. a 6. měsíci, nebo záznam o stravě není uveden,
- 223 pacientů bez zaznamenané glykémie na lačno, a/nebo po jídle při vstupní návštěvě, přičemž u 215 pacientů bez uvedené hodnoty glykémie po jídle nebyla podána definovaná strava,
- 22 pacientů s hodnotou glykémie na lačno nebo po jídle nespadající do rozmezí od 2 mmol/l do 33 mmol/l,
- 1041 pacientů bez zaznamenané hodnoty triglyceridů na lačno, a/nebo po jídle při vstupní návštěvě, přičemž u 916 pacientů bez uvedené hodnoty triglyceridů po jídle nebyla podána definovaná strava,
- 7 pacientů s hodnotou triglyceridů na lačno nebo po jídle nespadající do rozmezí 0,2 mmol/l do 20 mmol/l,
- 145 pacientů bez vstupní hodnoty HbA1c, nebo HbA1c ≤ 60 mmol/mol,
  nebo HbA1c > 160 mmol/mol,
- 219 pacientů bez uvedeného glykovaného hemoglobinu při kontrolní návštěvě po 6 měsících, nebo hodnota nespadající do rozmezí od 40 mmol/mol do 160 mmol/mol.

4. 14 Charakteristika souboru pacientů

Tabulka 4 Počty pacientů v jednotlivých větvích dle nasazené léčby

Větev studie	n (%)
PROROK - EG	764 (19,7)
PROROK - EB	1275 (32,9)
PROROK - EIIT	1215 (31,3)
PROROK - EP	626 (16,1)

- Tabulka 4 ukazuje rozdělení pacientů dle podané léčby – nejméně pacientů bylo zařazeno do větve s premixovanými inzulíny.

Tabulka 5 Základní charakteristika pacientů bez dělení dle podávané léčby

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

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

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

Tabulka 6a Základní charakteristika pacientů dle nasazené léčby

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

	EIIT	1442 (99,6)	139 (15,0)	140	98-220
	EP	682 (99,4)	138 (15,4)	140	90-195
Diastolický tlak (mm Hg)	EG	1045 (99,6)	82 (8,6)	80	55-110
p<0,001	EB	1370 (99,4)	81 (8,4)	80	53-110
	EIIT	1445 (99,8)	81 (9,2)	80	40-115
	EP	683 (99,6)	80 (8,6)	80	54-110
Tep (p/min)	EG	1032 (98,4)	78 (9,2)	78	54-125
p<0,001	EB	1354 (98,3)	76 (9,1)	76	48-110
	EIIT	1419 (98,0)	76 (9,2)	76	42-120
	EP	658 (95,9)	75 (8,7)	75	54-104

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

- Tabulka 6a ukazuje rozdíly v charakteristice podskupin pacientů dle podané léčby. Z výsledků je vidět, že pacienti léčení analogy GLP1 (větev EG) jsou významně mladší, trpí diabetem kratší dobu a zároveň jsou obéznější. Další statisticky významné rozdíly v základních charakteristikách (např. diastolický tlak a tep) jsou zřejmě způsobeny velkým počtem hodnocených pacientů, neboť nejsou klinicky podstatné (rozdíl v průměrech diastolického tlaku je 2 mm Hg).

Tabulka 6b Základní charakteristiky pacientů dle nasazení léčby

Parametr p-hodnota	Léčba	n (%)*	Průměr (SD)	Medián	Min-Max
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	EG	764 (100,0)	2,6 (1,4)	2,4	0,5-15,9
p<0,001	EB	1275 (100,0)	2,4 (1,1)	2,2	0,4-9,4
	EIIT	1215 (100,0)	2,4 (1,3)	2,1	0,4-16,9
	EP	626 (100,0)	2,3 (1,1)	2,1	0,5-10,0
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	EG	764 (100,0)	3,4 (1,6)	3,0	0,8-14,9
p<0,001	EB	1275 (100,0)	3,1 (1,5)	2,8	0,2-10,2
	EIIT	1215 (100,0)	3,3 (1,9)	2,8	0,6-15,3
	EP	626 (100,0)	3,0 (1,6)	2,7	0,6-18,0
Celkový cholesterol (mmol/l)	EG	733 (95,9)	5,2 (1,1)	5,1	2,3-8,7
p=0,203	EB	1195 (93,7)	5,1 (1,1)	5,1	2,1-10,9
	EIIT	1131 (93,1)	5,2 (1,1)	5,1	2,2-12,8
	EP	622 (99,4)	5,1 (1,0)	5,0	2,0-10,0
LDL cholesterol (mmol/l)	EG	737 (96,5)	3,1 (0,9)	3,1	0,7-7,8
p=0,006	EB	1190 (93,3)	3,0 (0,9)	3,0	0,6-7,9
	EIIT	1157 (95,2)	3,1 (0,9)	3,0	0,7-6,5
	EP	603 (96,3)	3,0 (0,9)	2,9	0,6-7,3
HDL cholesterol (mmol/l)	EG	731 (95,7)	1,1 (0,4)	1,1	0,4-6,8
p=0,016	EB	1197 (93,9)	1,2 (0,4)	1,1	0,3-7,2
	EIIT	1156 (95,1)	1,2 (0,3)	1,1	0,4-3,5
	EP	605 (96,6)	1,1 (0,3)	1,1	0,5-3,0
Glykémie na lačno (mmol/l)	EG	764 (100,0)	9,5 (2,2)	9,2	4,9-18,9
p=0,017	EB	1275 (100,0)	9,8 (2,4)	9,5	4,1-23,3
	EIIT	1215 (100,0)	9,8 (2,7)	9,3	3,1-26,7
	EP	626 (100,0)	9,7 (2,5)	9,3	3,0-20,6
Glykémie po jídle (mmol/l)	EG	764 (100,0)	12,2 (2,6)	12,1	3,9-22,3
p<0,001	EB	1275 (100,0)	12,6 (2,7)	12,3	4,8-25,6
	EIIT	1215 (100,0)	12,9 (3,1)	12,6	3,8-29,3
	EP	626 (100,0)	12,7 (3,1)	12,7	4,4-25,6
HbA1c při 1. návštěvě (mmol/mol)	EG	764 (100,0)	73 (10,7)	70	61-128
p<0,001	EB	1275 (100,0)	74 (11,6)	71	61-140
	EIIT	1215 (100,0)	78 (13,8)	75	61-150
	EP	626 (100,0)	76 (12,5)	72	61-140
HbA1c po 6 měsících (mmol/mol)	EG	764 (100,0)	58 (9,3)	56	40-105
p<0,001	EB	1275 (100,0)	61 (9,9)	59	40-115
	EIIT	1215 (100,0)	61 (10,0)	60	40-119
	EP	626 (100,0)	61 (9,9)	59	40-108

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

- Tabulka 6b ukazuje rozdíly v krevních parametrech pacientů dle podané léčby. Z výsledků je vidět, že u všech parametrů kromě celkového cholesterolu je statisticky významný rozdíl, který je však opět dán zřejmě velkým počtem pozorování. Je třeba spíše hodnotit, zda je rozdíl mezi skupinami klinicky podstatný.

- Za zmínku stojí statisticky významný rozdíl ve vstupní hodnotě HbA1c (při 1. návštěvě).

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

5. 1 Hodnocení diferencí v glykémii, triglyceridech a glykovaném hemoglobinu

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

a. diference v glykémii (Δ glykémie) = glykémie po jídle - glykémie na lačno,
b. diference v triglyceridech (Δ triglyceridů) = triglyceridy po jídle – triglyceridy na lačno,
c. diference v glykovaném hemoglobinu (Δ HbA1c) =
glykovaný hemoglobin po 6 měsících - glykovaný hemoglobin při 1. návštěvě.

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

Tabulka 7 Sumarizace Δ HbA1c a Δ glykémie dle typů léčby

	n	Průměr (SD)	Medián	Min; Max	p-hodnota
Δ glykémie (mmol/l)	3880	2,9 (2,0)	2,6	-7,9; 15,7	<0,001
PROROK - EG	764	2,7 (1,8)	2,5	-4,3; 15,7	
PROROK - EB	1275	2,8 (2,0)	2,4	-7,9; 10,4	
PROROK - EIIT	1215	3,1 (2,0)	2,9	-5,6; 11,9	
PROROK - EP	626	3,1 (2,1)	2,8	-4,8; 10,3	
Δ triglyceridů (mmol/l)	3880	0,8 (1,0)	0,5	-14,5; 10,8	<0,001
PROROK - EG	764	0,8 (0,9)	0,6	-9,7; 6,6	
PROROK - EB	1275	0,7 (0,9)	0,5	-7,9; 6,3	
PROROK - EIIT	1215	0,9 (1,2)	0,5	-14,5; 10,8	
PROROK - EP	626	0,7 (0,9)	0,4	-1,7; 8,0	
Δ HbA1c (mmol/mol)	3880	-15 (11,1)	-13	-109; 53	<0,001
PROROK - EG	764	-15 (10,1)	-14	-73; 30	
PROROK - EB	1275	-14 (10,2)	-12	-96; 53	
PROROK - EIIT	1215	-17 (12,6)	-15	-109; 25	
PROROK - EP	626	-15 (10,2)	-13	-80; 16	

*P-hodnota Kruskalova-Wallisova testu

5. 2 Vývoj sledovaných charakteristik v datech

Sledované charakteristiky v čase u celého souboru pacientů

N = 3380*

Všichni pacienti	0. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem
Charakteristika	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)
Hmotnost (kg)	92 (46; 212)	92 (43; 210)	92 (48; 210)	0 (-35; 45)	0 (-31; 28)
BMI (kg/m^2)	31,6 (18,2; 74,2)	31,4 (15,4; 73,5)	31,2 (17,6; 73,5)	0,0 (-12,4; 16,3)	0,0 (-11,1; 8,8)
Obvod pasu (cm)	102 (52; 186)	102 (52; 174)	101 (53; 172)	0 (-58; 39)	0 (-32; 32)
Systolický tlak (mm Hg)	140 (80; 210)	135 (88; 214)	135 (87; 205)	-2 (-90; 86)	0 (-85; 66)
Diastolický tlak (mm Hg)	80 (45; 140)	80 (45; 140)	80 (47; 140)	0 (-49; 80)	0 (-50; 60)
Tep (p/min)	76 (47; 119)	76 (42; 120)	75 (50; 130)	0 (-44; 43)	0 (-47; 36)
Glykémie na lačno (mmol/l)	**9,3 (3,0; 26,7)**	**7,5 (3,0; 21,2)**	**6,8 (2,9; 19,0)**	**-2,4 (-19,0; 10,6)**	**-1,7 (-18,1; 16,8)**
Glykémie po jídle (mmol/l)	**12,4 (3,8; 29,3)**	**9,4 (2,2; 25,1)**	**8,6 (2,4; 24,9)**	**-3,5 (-20,7; 10,8)**	**-2,6 (-19,8; 11,8)**
Diference v glykémii (mmol/l)	**2,6 (-7,9; 15,7)**	**1,8 (-7,6; 16,0)**	**1,7 (-6,3; 15,0)**	**-0,8 (-12,4; 12,2)**	**-0,7 (-11,4; 11,2)**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	**2,2 (0,4; 16,9)**	**2,0 (0,4; 20,0)**	**1,8 (0,3; 16,3)**	**-0,3 (-15,0; 11,1)**	**-0,2 (-14,7; 17,4)**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	**2,8 (0,2; 18,0)**	**2,5 (0,5; 20,0)**	**2,3 (0,4; 19,0)**	**-0,5 (-15,6; 16,2)**	**-0,3 (-15,5; 17,6)**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	**0,5 (-14,5; 10,8)**	**0,4 (-17,2; 18,9)**	**0,4 (-11,9; 17,3)**	**-0,1 (-11,9; 16,9)**	**-0,1 (-17,7; 18,3)**
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,1 (2,0; 12,8)	-	4,9 (1,7; 8,9)	-0,2 (-6,0; 4,0)	-
LDL cholesterol (mmol/l)	3,0 (0,6; 7,9)	-	2,8 (0,5; 7,2)	-0,2 (-6,1; 4,9)	-
HDL cholesterol (mmol/l)	1,1 (0,3; 7,2)	-	1,2 (0,4; 5,8)	0,1 (-6,0; 4,7)	-
HbA1c (mmol/mol)	**72 (61; 150)**	**-**	**59 (40; 119)**	**-13 (-109; 53)**	**-**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u celého souboru pacientů – rozdíl mezi 3. a 0. měsícem

N = 3880*

Všichni pacienti	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	-1	0	-2 - 1	-31 - 28	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	-0,2	0,0	-0,6 - 0,3	-11,1 - 8,8	**<0,001**
Obvod pasu (cm)	-1	0	-1 - 0	-32 - 32	**<0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	-3	0	-10 - 5	-85 - 66	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-1	0	-5 - 3	-50 - 60	**<0,001**
Tep (p/min)	-1	0	-4 - 2	-47 - 36	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-1,9	-1,7	-2,9 - -0,7	-18,1 - 16,8	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-2,7	-2,6	-4,3 - -1,1	-19,8 - 11,8	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-0,8	-0,7	-1,9 - 0,2	-11,4 - 11,2	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,3	-0,2	-0,5 - 0,1	-14,7 - 17,4	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,5	-0,3	-0,8 - 0,0	-15,5 - 17,6	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,2	-0,1	-0,4 - 0,1	-17,7 - 18,3	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
LDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HbA1c (mmol/mol)	-	-	-	-	-

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou. Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u celého souboru pacientů – rozdíl mezi 6. a 0. měsícem

N = 3880*

Všichni pacienti	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	-1	0	-2 - 1	-35 - 45	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	-0,3	0,0	-0,8 - 0,3	-12,4 - 16,3	**<0,001**
Obvod pasu (cm)	-1	0	-2 - 0	-58 - 39	**<0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	-4	-2	-10 - 2	-90 - 86	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-2	0	-8 - 2	-49 - 80	**<0,001**
Tep (p/min)	-2	0	-5 - 2	-44 - 43	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-2,6	-2,4	-3,9 - -1,2	-19,0 - 10,6	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-3,6	-3,5	-5,3 - -1,7	-20,7 - 10,8	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-0,9	-0,8	-2,0 - 0,1	-12,4 - 12,2	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,5	-0,3	-0,7 - 0,0	-15,0 - 11,1	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,7	-0,5	-1,0 - -0,1	-15,6 - 16,2	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,2	-0,1	-0,4 - 0,0	-11,9 - 16,9	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-0,4	-0,2	-0,6 - 0,0	-6,0 - 4,0	**<0,001**
LDL cholesterol (mmol/l)	-0,3	-0,2	-0,6 - 0,0	-6,1 - 4,9	**<0,001**
HDL cholesterol (mmol/l)	0,1	0,1	-0,1 - 0,2	-6,0 - 4,7	**<0,001**
HbA1c (mmol/mol)	-15	-13	-19 - -9	-109 - 53	**<0,001**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou.Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Sledované charakteristiky v čase u pacientů ve skupině EG

N = 764*

Skupina EG	0. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem
Charakteristika	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)
Hmotnost (kg)	105 (68; 187)	103 (65; 186)	101 (58; 189)	-4 (-35; 26)	-2 (-23; 28)
BMI (kg/m^2)	35,8 (23,5; 62,9)	35,1 (23,1; 59,5)	34,6 (23,3; 61,2)	-1,3 (-12,4; 9,6)	-0,8 (-8,1; 8,8)
Obvod pasu (cm)	112 (74; 186)	110 (74; 174)	107 (60; 172)	-4 (-58; 6)	-2 (-18; 6)
Systolický tlak (mm Hg)	140 (100; 210)	130 (88; 198)	130 (100; 175)	-5 (-70; 43)	-5 (-58; 60)
Diastolický tlak (mm Hg)	80 (55; 140)	80 (50; 135)	80 (50; 120)	-1 (-40; 50)	0 (-50; 59)
Tep (p/min)	78 (50; 111)	76 (42; 120)	76 (55; 106)	-2 (-28; 34)	-2 (-36; 32)
Glykémie na lačno (mmol/l)	**9,2 (4,9; 18,9)**	**7,4 (3,0; 17,9)**	**6,8 (3,1; 15,3)**	**-2,2 (-11,4; 6,3)**	**-1,6 (-10,7; 4,9)**
Glykémie po jídle (mmol/l)	**12,1 (3,9; 22,3)**	**9,1 (2,2; 23,9)**	**8,4 (4,2; 22,2)**	**-3,2 (-14,1; 7,0)**	**-2,5 (-16,3; 9,3)**
Diference v glykémii (mmol/l)	**2,5 (-4,3; 15,7)**	**1,7 (-5,5; 10,0)**	**1,6 (-4,1; 11,2)**	**-0,8 (-11,0; 7,5)**	**-0,7 (-11,4; 5,8)**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	**2,4 (0,5; 15,9)**	**2,0 (0,6; 20,0)**	**1,9 (0,4; 16,3)**	**-0,4 (-8,8; 11,1)**	**-0,3 (-9,7; 17,1)**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	**3,0 (0,8; 14,9)**	**2,5 (0,8; 16,3)**	**2,3 (0,7; 15,9)**	**-0,6 (-8,5; 4,6)**	**-0,4 (-7,8; 5,1)**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	**0,6 (-9,7; 6,6)**	**0,4 (-9,3; 3,6)**	**0,4 (-11,9; 5,3)**	**-0,1 (-11,9; 10,1)**	**-0,1 (-10,0; 10,3)**
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,1 (2,3; 8,7)	-	4,8 (2,5; 7,2)	-0,3 (-4,2; 2,4)	-
LDL cholesterol (mmol/l)	3,1 (0,7; 7,8)	-	2,7 (1,0; 5,4)	-0,3 (-6,1; 2,4)	-
HDL cholesterol (mmol/l)	1,1 (0,4; 6,8)	-	1,1 (0,4; 2,9)	0,1 (-5,9; 1,1)	-
HbA1c (mmol/mol)	**70 (61; 128)**	**-**	**56 (40; 105)**	**-14 (-73; 30)**	**-**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u skupiny EG – rozdíl mezi 3. a 0. měsícem

N = 764*

Skupina EG	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	-3	-2	-4 - -1	-23 - 28	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	-0,9	-0,8	-1,4 - -0,3	-8,1 - 8,8	**<0,001**
Obvod pasu (cm)	-3	-2	-4 - -1	-18 - 6	**<0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	-5	-5	-10 - 0	-58 - 60	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-2	0	-10 - 0	-50 - 59	**<0,001**
Tep (p/min)	-2	-2	-5 - 2	-36 - 32	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-1,8	-1,6	-2,7 - -0,7	-10,7 - 4,9	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-2,6	-2,5	-4,2 - -1,1	-16,3 - 9,3	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-0,8	-0,7	-1,7 - 0,1	-11,4 - 5,8	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,4	-0,3	-0,6 - 0,0	-9,7 - 17,1	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,6	-0,4	-1,0 - -0,1	-7,8 - 5,1	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,3	-0,1	-0,5 - 0,1	-10,0 - 10,3	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
LDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HbA1c (mmol/mol)	-	-	-	-	-

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou.Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u skupiny EG – rozdíl mezi 6. a 0. měsícem

N = 764*

Skupina EG	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	-5	-4	-7 - -2	-35 - 26	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	-1,5	-1,3	-2,3 - -0,7	-12,4 - 9,6	**<0,001**
Obvod pasu (cm)	-5	-4	-6 - -2	-58 - 6	**<0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	-6	-5	-12 - 0	-70 - 43	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-3	-1	-10 - 0	-40 - 50	**<0,001**
Tep (p/min)	-2	-2	-6 - 1	-28 - 34	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-2,3	-2,2	-3,4 - -1,1	-11,4 - 6,3	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-3,3	-3,2	-5,0 - -1,7	-14,1 - 7,0	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-1,0	-0,8	-1,9 - 0,0	-11,0 - 7,5	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,6	-0,4	-0,9 - -0,1	-8,8 - 11,1	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,9	-0,6	-1,3 - -0,2	-8,5 - 4,6	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,3	-0,1	-0,5 - 0,0	-11,9 - 10,1	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-0,5	-0,3	-0,8 - 0,0	-4,2 - 2,4	**<0,001**
LDL cholesterol (mmol/l)	-0,4	-0,3	-0,7 - 0,0	-6,1 - 2,4	**<0,001**
HDL cholesterol (mmol/l)	0,0	0,1	-0,1 - 0,2	-5,9 - 1,1	**<0,001**
HbA1c (mmol/mol)	-15	-14	-19 - -9	-73 - 30	**<0,001**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou.Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Sledované charakteristiky v čase u pacientů ve skupině EB

N = 1275*

Skupina EB	0. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem
Charakteristika	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)
Hmotnost (kg)	90 (46; 190)	90 (43; 190)	90 (50; 190)	0 (-30; 45)	0 (-31; 18)
BMI (kg/m^2)	30,8 (18,9; 71,5)	30,6 (15,4; 71,5)	30,7 (19,4; 71,5)	0,0 (-10,3; 16,3)	0,0 (-11,1; 5,0)
Obvod pasu (cm)	102 (52; 165)	101 (58; 166)	101 (60; 160)	0 (-58; 39)	0 (-32; 32)
Systolický tlak (mm Hg)	140 (80; 208)	135 (90; 214)	134 (89; 205)	-1 (-90; 68)	0 (-85; 61)
Diastolický tlak (mm Hg)	80 (50; 111)	80 (50; 140)	80 (50; 103)	0 (-40; 33)	0 (-40; 60)
Tep (p/min)	76 (47; 117)	76 (50; 117)	75 (50; 109)	0 (-44; 35)	0 (-47; 33)
Glykémie na lačno (mmol/l)	**9,5 (4,1; 23,3)**	**7,6 (4,1; 20,9)**	**6,8 (2,9; 18,6)**	**-2,5 (-18,8; 7,4)**	**-1,7 (-18,1; 16,8)**
Glykémie po jídle (mmol/l)	**12,3 (4,8; 25,6)**	**9,5 (2,7; 23,7)**	**8,8 (4,5; 21,5)**	**-3,3 (-19,7; 9,7)**	**-2,4 (-18,2; 11,8)**
Diference v glykémii (mmol/l)	**2,4 (-7,9; 10,4)**	**1,8 (-7,6; 16,0)**	**1,8 (-6,3; 15,0)**	**-0,6 (-11,2; 12,2)**	**-0,5 (-10,0; 10,0)**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	**2,2 (0,4; 9,4)**	**2,0 (0,4; 11,9)**	**1,9 (0,3; 9,6)**	**-0,3 (-7,7; 7,1)**	**-0,2 (-8,1; 6,5)**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	**2,8 (0,2; 10,2)**	**2,5 (0,7; 12,3)**	**2,3 (0,4; 11,6)**	**-0,4 (-6,2; 10,0)**	**-0,3 (-5,9; 10,2)**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	**0,5 (-7,9; 6,3)**	**0,4 (-5,1; 10,0)**	**0,4 (-4,4; 10,6)**	**-0,1 (-6,0; 10,2)**	**-0,1 (-5,8; 10,1)**
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,1 (2,1; 10,9)	-	4,9 (1,9; 8,9)	-0,2 (-4,2; 2,9)	-
LDL cholesterol (mmol/l)	3,0 (0,6; 7,9)	-	2,8 (0,7; 7,2)	-0,1 (-3,8; 4,9)	-
HDL cholesterol (mmol/l)	1,1 (0,3; 7,2)	-	1,2 (0,4; 5,8)	0,1 (-6,0; 4,7)	-
HbA1c (mmol/mol)	**71 (61; 140)**	**-**	**59 (40; 115)**	**-12 (-96; 53)**	**-**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u skupiny EB – rozdíl mezi 3. a 0. měsícem

N = 1275*

Skupina EB	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	0	0	-1 - 1	-31 - 18	**0,016**
BMI (kg/m^2)	-0,1	0,0	-0,4 - 0,3	-11,1 - 5,0	**0,017**
Obvod pasu (cm)	0	0	-1 - 1	-32 - 32	**<0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	-2	0	-10 - 5	-85 - 61	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-1	0	-5 - 5	-40 - 60	**0,010**
Tep (p/min)	-1	0	-4 - 2	-47 - 33	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-1,9	-1,7	-2,9 - -0,8	-18,1 - 16,8	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-2,6	-2,4	-4,0 - -1,0	-18,2 - 11,8	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-0,7	-0,5	-1,6 - 0,3	-10,0 - 10,0	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,2	-0,2	-0,5 - 0,1	-8,1 - 6,5	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,4	-0,3	-0,8 - 0,0	-5,9 - 10,2	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,2	-0,1	-0,3 - 0,1	-5,8 - 10,1	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
LDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HbA1c (mmol/mol)	-	-	-	-	-

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou.Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u skupiny EB – rozdíl mezi 6. a 0. měsícem

N = 1275*

Skupina EB	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	0	0	-2 - 1	-30 - 45	**0,001**
BMI (kg/m^2)	-0,1	0,0	-0,5 - 0,4	-10,3 - 16,3	**0,001**
Obvod pasu (cm)	-1	0	-2 - 1	-58 - 39	**<0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	-3	-1	-10 - 1	-90 - 68	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-1	0	-5 - 2	-40 - 33	**<0,001**
Tep (p/min)	-1	0	-5 - 2	-44 - 35	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-2,7	-2,5	-4,0 - -1,2	-18,8 - 7,4	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-3,4	-3,3	-5,0 - -1,7	-19,7 - 9,7	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-0,7	-0,6	-1,7 - 0,3	-11,2 - 12,2	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,4	-0,3	-0,7 - 0,0	-7,7 - 7,1	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,6	-0,4	-1,0 - 0,0	-6,2 - 10,0	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,2	-0,1	-0,4 - 0,1	-6,0 - 10,2	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-0,3	-0,2	-0,6 - 0,1	-4,2 - 2,9	**<0,001**
LDL cholesterol (mmol/l)	-0,3	-0,1	-0,5 - 0,0	-3,8 - 4,9	**<0,001**
HDL cholesterol (mmol/l)	0,1	0,1	-0,1 - 0,2	-6,0 - 4,7	**<0,001**
HbA1c (mmol/mol)	-14	-12	-18 - -8	-96 - 53	**<0,001**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou.Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Sledované charakteristiky v čase u pacientů ve skupině EIIT

N = 1215*

Skupina EIIT	0. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem
Charakteristika	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)
Hmotnost (kg)	90 (46; 212)	90 (48; 210)	90 (49; 210)	0 (-17; 20)	0 (-16; 18)
BMI (kg/m^2)	30,7 (18,9; 74,2)	30,8 (19,0; 73,5)	30,7 (17,6; 73,5)	0,0 (-6,0; 16,1)	0,0 (-6,5; 8,1)
Obvod pasu (cm)	100 (60; 154)	100 (62; 152)	100 (65; 152)	0 (-47; 10)	0 (-32; 10)
Systolický tlak (mm Hg)	140 (100; 210)	135 (98; 198)	135 (87; 201)	0 (-63; 60)	0 (-65; 66)
Diastolický tlak (mm Hg)	80 (45; 120)	80 (45; 140)	80 (47; 140)	0 (-49; 80)	0 (-44; 60)
Tep (p/min)	76 (49; 119)	75 (48; 110)	75 (52; 116)	0 (-41; 43)	0 (-37; 36)
Glykémie na lačno (mmol/l)	**9,3 (3,1; 26,7)**	**7,3 (3,5; 21,2)**	**6,7 (3,4; 19,0)**	**-2,5 (-19,0; 10,6)**	**-1,8 (-16,4; 11,8)**
Glykémie po jídle (mmol/l)	**12,6 (3,8; 29,3)**	**9,3 (3,0; 25,1)**	**8,4 (3,5; 24,1)**	**-3,9 (-20,7; 10,8)**	**-2,9 (-19,8; 11,8)**
Diference v glykémii (mmol/l)	**2,9 (-5,6; 11,9)**	**1,8 (-5,9; 11,8)**	**1,7 (-4,0; 10,6)**	**-1,0 (-10,9; 7,0)**	**-0,8 (-10,2; 11,2)**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	**2,1 (0,4; 16,9)**	**1,9 (0,6; 20,0)**	**1,8 (0,5; 11,0)**	**-0,3 (-15,0; 6,1)**	**-0,2 (-14,7; 17,4)**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	**2,8 (0,6; 15,3)**	**2,4 (0,6; 20,0)**	**2,3 (0,6; 19,0)**	**-0,5 (-10,7; 16,2)**	**-0,3 (-11,3; 17,6)**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	**0,5 (-14,5; 10,8)**	**0,4 (-17,2; 18,9)**	**0,4 (-1,2; 17,3)**	**-0,1 (-10,5; 16,9)**	**-0,1 (-17,7; 18,3)**
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,1 (2,2; 12,8)	-	4,9 (1,7; 8,5)	-0,2 (-6,0; 4,0)	-
LDL cholesterol (mmol/l)	3,0 (0,7; 6,5)	-	2,8 (0,7; 5,9)	-0,2 (-3,6; 2,7)	-
HDL cholesterol (mmol/l)	1,1 (0,4; 3,5)	-	1,2 (0,5; 3,7)	0,1 (-1,6; 2,4)	-
HbA1c (mmol/mol)	**75 (61; 150)**	**-**	**60 (40; 119)**	**-15 (-109; 25)**	**-**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u skupiny EIIT – rozdíl mezi 3. a 0. měsícem

N = 1215*

Skupina EIIT	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	0	0	-1 - 1	-16 - 18	**0,045**
BMI (kg/m^2)	0,0	0,0	-0,3 - 0,4	-6,5 - 8,1	**0,033**
Obvod pasu (cm)	0	0	-1 - 1	-32 - 10	0,290
Systolický tlak (mm Hg)	-3	0	-10 - 5	-65 - 66	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-1	0	-5 - 2	-44 - 60	**<0,001**
Tep (p/min)	-1	0	-4 - 2	-37 - 36	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-2,0	-1,8	-3,0 - -0,7	-16,4 - 11,8	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-3,0	-2,9	-4,6 - -1,1	-19,8 - 11,8	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-1,0	-0,8	-2,1 - 0,1	-10,2 - 11,2	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,3	-0,2	-0,5 - 0,1	-14,7 - 17,4	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,5	-0,3	-0,8 - 0,0	-11,3 - 17,6	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,2	-0,1	-0,4 - 0,1	-17,7 - 18,3	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
LDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HbA1c (mmol/mol)	-	-	-	-	-

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou.Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u skupiny EIIT – rozdíl mezi 6. a 0. měsícem

N = 1215*

Skupina EIIT	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	0	0	-1 - 1	-17 - 20	0,144
BMI (kg/m^2)	0,1	0,0	-0,4 - 0,4	-6,0 - 16,1	0,075
Obvod pasu (cm)	0	0	-1 - 1	-47 - 10	0,223
Systolický tlak (mm Hg)	-3	0	-10 - 5	-63 - 60	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-1	0	-8 - 5	-49 - 80	**<0,001**
Tep (p/min)	-1	0	-4 - 2	-41 - 43	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-2,8	-2,5	-4,1 - -1,3	-19,0 - 10,6	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-3,9	-3,9	-5,7 - -2,0	-20,7 - 10,8	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-1,1	-1,0	-2,3 - 0,0	-10,9 - 7,0	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,5	-0,3	-0,8 - 0,0	-15,0 - 6,1	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,8	-0,5	-1,1 - 0,0	-10,7 - 16,2	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,3	-0,1	-0,5 - 0,0	-10,5 - 16,9	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-0,4	-0,2	-0,7 - 0,0	-6,0 - 4,0	**<0,001**
LDL cholesterol (mmol/l)	-0,3	-0,2	-0,6 - 0,0	-3,6 - 2,7	**<0,001**
HDL cholesterol (mmol/l)	0,0	0,1	-0,1 - 0,1	-1,6 - 2,4	**<0,001**
HbA1c (mmol/mol)	-17	-15	-21 - -9	-109 - 25	**<0,001**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou.Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Sledované charakteristiky v čase u pacientů ve skupině EP

N = 626*

Skupina EP	0. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem
Charakteristika	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)
Hmotnost (kg)	89 (49; 150)	89 (47; 150)	88 (48; 150)	0 (-16; 31)	0 (-30; 13)
BMI (kg/m^2)	30,1 (18,2; 48,4)	30,3 (17,5; 48,4)	30,4 (17,8; 48,9)	0,0 (-5,2; 10,4)	0,0 (-10,7; 4,2)
Obvod pasu (cm)	100 (52; 152)	100 (52; 152)	100 (53; 152)	0 (-24; 16)	0 (-23; 10)
Systolický tlak (mm Hg)	140 (99; 193)	135 (100; 190)	135 (95; 196)	0 (-60; 86)	0 (-66; 52)
Diastolický tlak (mm Hg)	80 (50; 112)	80 (50; 130)	80 (52; 110)	0 (-40; 46)	0 (-40; 50)
Tep (p/min)	76 (48; 106)	76 (42; 106)	75 (50; 130)	0 (-30; 37)	0 (-40; 24)
Glykémie na lačno (mmol/l)	**9,3 (3,0; 20,6)**	**7,7 (3,8; 16,0)**	**6,9 (2,9; 13,8)**	**-2,2 (-15,3; 6,6)**	**-1,6 (-13,0; 6,3)**
Glykémie po jídle (mmol/l)	**12,7 (4,4; 25,6)**	**10,0 (4,3; 23,8)**	**8,9 (2,4; 24,9)**	**-3,6 (-18,9; 9,7)**	**-2,5 (-14,6; 8,3)**
Diference v glykémii (mmol/l)	**2,8 (-4,8; 10,3)**	**2,0 (-5,0; 13,1)**	**1,8 (-4,2; 14,2)**	**-0,8 (-12,4; 10,6)**	**-0,8 (-9,3; 10,5)**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	**2,1 (0,5; 10,0)**	**2,0 (0,5; 9,0)**	**1,9 (0,5; 7,1)**	**-0,2 (-7,8; 2,7)**	**-0,1 (-7,9; 4,2)**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	**2,7 (0,6; 18,0)**	**2,5 (0,5; 11,1)**	**2,4 (0,5; 7,6)**	**-0,4 (-15,6; 2,5)**	**-0,2 (-15,5; 10,0)**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	**0,4 (-1,7; 8,0)**	**0,4 (-4,5; 10,0)**	**0,4 (-0,9; 3,7)**	**-0,1 (-7,8; 2,2)**	**-0,1 (-7,6; 9,9)**
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,0 (2,0; 10,0)	-	4,9 (2,0; 7,8)	-0,2 (-4,9; 2,9)	-
LDL cholesterol (mmol/l)	2,9 (0,6; 7,3)	-	2,7 (0,5; 5,0)	-0,1 (-5,3; 3,2)	-
HDL cholesterol (mmol/l)	1,1 (0,5; 3,0)	-	1,1 (0,6; 4,5)	0,1 (-1,5; 3,6)	-
HbA1c (mmol/mol)	**72 (61; 140)**	**-**	**59 (40; 108)**	**-13 (-80; 16)**	**-**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u skupiny EP – rozdíl mezi 3. a 0. měsícem

N = 626*

Skupina EP	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	0	0	-1 - 1	-30 - 13	0,168
BMI (kg/m^2)	0,0	0,0	-0,3 - 0,4	-10,7 - 4,2	0,238
Obvod pasu (cm)	0	0	-1 - 0	-23 - 10	0,055
Systolický tlak (mm Hg)	-3	0	-10 - 5	-66 - 52	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-1	0	-5 - 5	-40 - 50	**0,041**
Tep (p/min)	-1	0	-4 - 2	-40 - 24	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-1,7	-1,6	-3,0 - -0,4	-13,0 - 6,3	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-2,6	-2,5	-4,2 - -1,0	-14,6 - 8,3	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-0,9	-0,8	-2,1 - 0,1	-9,3 - 10,5	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,2	-0,1	-0,4 - 0,1	-7,9 - 4,2	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,3	-0,2	-0,6 - 0,1	-15,5 - 10,0	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,1	-0,1	-0,3 - 0,1	-7,6 - 9,9	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
LDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HbA1c (mmol/mol)	-	-	-	-	-

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou.Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Hodnocení změn sledovaných charakteristik v čase u skupiny EP – rozdíl mezi 6. a 0. měsícem

N = 626*

Skupina EP	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem				
Charakteristika	Průměr	Medián	25%-75% kvantil	Min-max	p-hodnota**
Hmotnost (kg)	0	0	-1 - 1	-16 - 31	0,273
BMI (kg/m^2)	0,0	0,0	-0,4 - 0,4	-5,2 - 10,4	0,428
Obvod pasu (cm)	0	0	-1 - 1	-24 - 16	**0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	-3	0	-10 - 5	-60 - 86	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-1	0	-5 - 3	-40 - 46	**0,003**
Tep (p/min)	-1	0	-6 - 2	-30 - 37	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-2,5	-2,2	-3,9 - -1,0	-15,3 - 6,6	**<0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-3,5	-3,6	-5,4 - -1,6	-18,9 - 9,7	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-1,0	-0,8	-2,2 - 0,2	-12,4 - 10,6	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,4	-0,2	-0,6 - 0,0	-7,8 - 2,7	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,5	-0,4	-0,9 - 0,0	-15,6 - 2,5	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,2	-0,1	-0,3 - 0,1	-7,8 - 2,2	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-0,3	-0,2	-0,5 - 0,0	-4,9 - 2,9	**<0,001**
LDL cholesterol (mmol/l)	-0,3	-0,1	-0,4 - 0,0	-5,3 - 3,2	**<0,001**
HDL cholesterol (mmol/l)	0,1	0,1	0,0 - 0,1	-1,5 - 3,6	**<0,001**
HbA1c (mmol/mol)	-14,8	-13,0	-19 - -9	-80 - 16	**<0,001**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
**Změny v čase byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova párového testu. Změny některých charakteristik vycházejí významně, přestože medián změny je nulový nebo blízký nule. V těchto případech je rozdělení změn nerovnoměrné a nulový medián změny byl nejčastější hodnotou.Tyto změny však nemusí být klinicky významné.

Srovnání sledovaných charakteristik při vstupní kontrole dle nasazené léčby

N = 3880*

Skupina dle typu léčby	Vstupní vyšetření				
	EG (n=764)	**EB** (n=1275)	**EIIT** (n=1215)	**EP** (n=626)	
Charakteristika	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	p-hodnota
Hmotnost (kg)	105 (68; 187)	90 (46; 190)	90 (46; 212)	89 (49; 150)	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	35,8 (23,5; 62,9)	30,8 (18,9; 71,5)	30,7 (18,9; 74,2)	30,1 (18,2; 48,4)	**<0,001**
Obvod pasu (cm)	112 (74; 186)	102 (52; 165)	100 (60; 154)	100 (52; 152)	**<0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	140 (100; 210)	140 (80; 208)	140 (100; 210)	140 (99; 193)	0,989
Diastolický tlak (mm Hg)	80 (55; 140)	80 (50; 111)	80 (45; 120)	80 (50; 112)	**<0,001**
Tep (p/min)	78 (50; 111)	76 (47; 117)	76 (49; 119)	76 (48; 106)	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	9,2 (4,9; 18,9)	9,5 (4,1; 23,3)	9,3 (3,1; 26,7)	9,3 (3,0; 20,6)	**0,017**
Glykémie po jídle (mmol/l)	12,1 (3,9; 22,3)	12,3 (4,8; 25,6)	12,6 (3,8; 29,3)	12,7 (4,4; 25,6)	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	2,5 (-4,3; 15,7)	2,4 (-7,9; 10,4)	2,9 (-5,6; 11,9)	2,8 (-4,8; 10,3)	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	2,4 (0,5; 15,9)	2,2 (0,4; 9,4)	2,1 (0,4; 16,9)	2,1 (0,5; 10,0)	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	3,0 (0,8; 14,9)	2,8 (0,2; 10,2)	2,8 (0,6; 15,3)	2,7 (0,6; 18,0)	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	0,6 (-9,7; 6,6)	0,5 (-7,9; 6,3)	0,5 (-14,5; 10,8)	0,4 (-1,7; 8,0)	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,1 (2,3; 8,7)	5,1 (2,1; 10,9)	5,1 (2,2; 12,8)	5,0 (2,0; 10,0)	0,203
LDL cholesterol (mmol/l)	3,1 (0,7; 7,8)	3,0 (0,6; 7,9)	3,0 (0,7; 6,5)	2,9 (0,6; 7,3)	**0,006**
HDL cholesterol (mmol/l)	1,1 (0,4; 6,8)	1,1 (0,3; 7,2)	1,1 (0,4; 3,5)	1,1 (0,5; 3,0)	**0,016**
HbA1c (mmol/mol)	70 (61; 128)	71 (61; 140)	75 (61; 150)	72 (61; 140)	**<0,001**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.

Srovnání změn mezi 3. a 0. měsícem mezi skupinami pacientů dle typu léčby

N = 3880*

	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem				
Skupina dle typu léčby	**EG** (n=764)	**EB** (n=1275)	**EIIT** (n=1215)	**EP** (n=626)	
Charakteristika	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	p-hodnota
Hmotnost (kg)	-2 (-23; 28)	0 (-31; 18)	0 (-16; 18)	0 (-30; 13)	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	-0,8 (-8,1; 8,8)	0,0 (-11,1; 5,0)	0,0 (-6,5; 8,1)	0,0 (-10,7; 4,2)	**<0,001**
Obvod pasu (cm)	-2 (-18; 6)	0 (-32; 32)	0 (-32; 10)	0 (-23; 10)	**<0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	-5 (-58; 60)	0 (-85; 61)	0 (-65; 66)	0 (-66; 52)	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	0 (-50; 59)	0 (-40; 60)	0 (-44; 60)	0 (-40; 50)	**<0,001**
Tep (p/min)	-2 (-36; 32)	0 (-47; 33)	0 (-37; 36)	0 (-40; 24)	**0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-1,6 (-10,7; 4,9)	-1,7 (-18,1; 16,8)	-1,8 (-16,4; 11,8)	-1,6 (-13,0; 6,3)	**0,043**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-2,5 (-16,3; 9,3)	-2,4 (-18,2; 11,8)	-2,9 (-19,8; 11,8)	-2,5 (-14,6; 8,3)	**0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-0,7 (-11,4; 5,8)	-0,5 (-10,0; 10,0)	-0,8 (-10,2; 11,2)	-0,8 (-9,3; 10,5)	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,3 (-9,7; 17,1)	-0,2 (-8,1; 6,5)	-0,2 (-14,7; 17,4)	-0,1 (-7,9; 4,2)	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,4 (-7,8; 5,1)	-0,3 (-5,9; 10,2)	-0,3 (-11,3; 17,6)	-0,2 (-15,5; 10,0)	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,1 (-10,0; 10,3)	-0,1 (-5,8; 10,1)	-0,1 (-17,7; 18,3)	-0,1 (-7,6; 9,9)	**<0,001**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
LDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HDL cholesterol (mmol/l)	-	-	-	-	-
HbA1c (mmol/mol)	-	-	-	-	-

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.

Srovnání změn mezi 6. a 0. měsícem mezi skupinami pacientů dle typu léčby

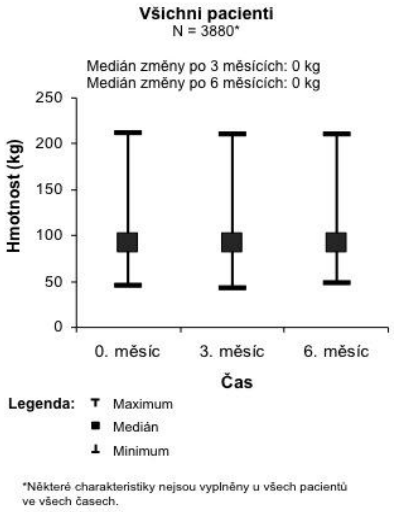
N = 3880*

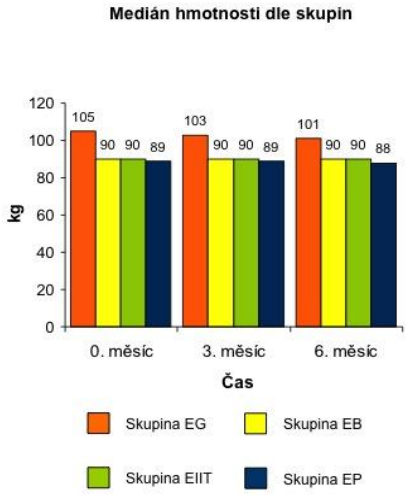
	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem				
Skupina dle typu léčby	**EG** (n=764)	**EB** (n=1275)	**EIIT** (n=1215)	**EP** (n=626)	
Charakteristika	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	Medián (min; max)	p-hodnota
Hmotnost (kg)	-4 (-35; 26)	0 (-30; 45)	0 (-17; 20)	0 (-16; 31)	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	-1,3 (-12,4; 9,6)	0,0 (-10,3; 16,3)	0,0 (-6,0; 16,1)	0,0 (-5,2; 10,4)	**<0,001**
Obvod pasu (cm)	-4 (-58; 6)	0 (-58; 39)	0 (-47; 10)	0 (-24; 16)	**<0,001**
Systolický tlak (mm Hg)	-5 (-70; 43)	-1 (-90; 68)	0 (-63; 60)	0 (-60; 86)	**<0,001**
Diastolický tlak (mm Hg)	-1 (-40; 50)	0 (-40; 33)	0 (-49; 80)	0 (-40; 46)	**<0,001**
Tep (p/min)	-2 (-28; 34)	0 (-44; 35)	0 (-41; 43)	0 (-30; 37)	**<0,001**
Glykémie na lačno (mmol/l)	-2,2 (-11,4; 6,3)	-2,5 (-18,8; 7,4)	-2,5 (-19,0; 10,6)	-2,2 (-15,3; 6,6)	**0,001**
Glykémie po jídle (mmol/l)	-3,2 (-14,1; 7,0)	-3,3 (-19,7; 9,7)	-3,9 (-20,7; 10,8)	-3,6 (-18,9; 9,7)	**<0,001**
Diference v glykémii (mmol/l)	-0,8 (-11,0; 7,5)	-0,6 (-11,2; 12,2)	-1,0 (-10,9; 7,0)	-0,8 (-12,4; 10,6)	**<0,001**
Triglyceridy na lačno (mmol/l)	-0,4 (-8,8; 11,1)	-0,3 (-7,7; 7,1)	-0,3 (-15,0; 6,1)	-0,2 (-7,8; 2,7)	**<0,001**
Triglyceridy po jídle (mmol/l)	-0,6 (-8,5; 4,6)	-0,4 (-6,2; 10,0)	-0,5 (-10,7; 16,2)	-0,4 (-15,6; 2,5)	**<0,001**
Diference v triglyceridech (mmol/l)	-0,1 (-11,9; 10,1)	-0,1 (-6,0; 10,2)	-0,1 (-10,5; 16,9)	-0,1 (-7,8; 2,2)	**0,002**
Celkový cholesterol (mmol/l)	-0,3 (-4,2; 2,4)	-0,2 (-4,2; 2,9)	-0,2 (-6,0; 4,0)	-0,2 (-4,9; 2,9)	**<0,001**
LDL cholesterol (mmol/l)	-0,3 (-6,1; 2,4)	-0,1 (-3,8; 4,9)	-0,2 (-3,6; 2,7)	-0,1 (-5,3; 3,2)	**<0,001**
HDL cholesterol (mmol/l)	0,1 (-5,9; 1,1)	0,1 (-6,0; 4,7)	0,1 (-1,6; 2,4)	0,1 (-1,5; 3,6)	0,505
HbA1c (mmol/mol)	-14 (-73; 30)	-12 (-96; 53)	-15 (-109; 25)	-13 (-80; 16)	**<0,001**

*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.

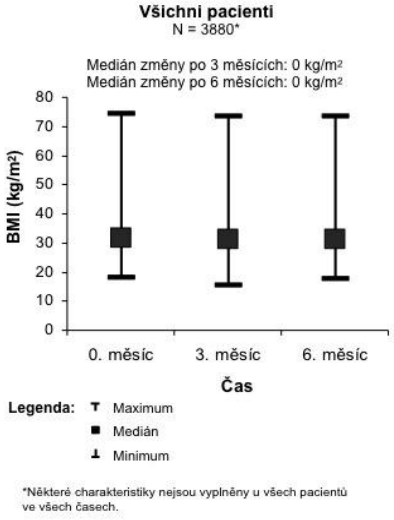
5.3 Vývoj sledovaných charakteristik v grafech

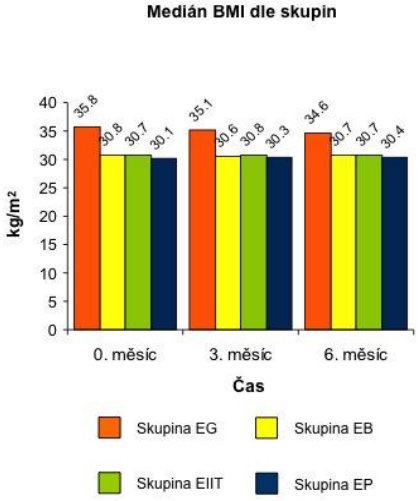
Vývoj hmotnosti v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin



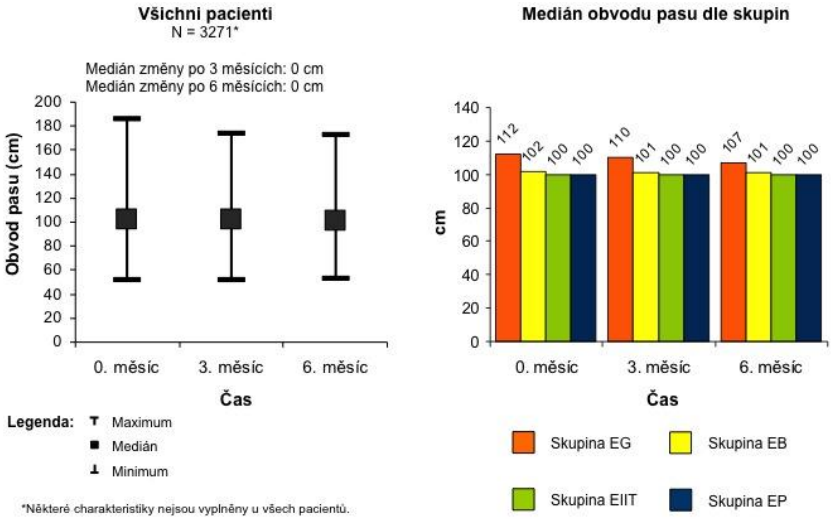


Vývoj BMI (index tělesné hmotnosti) v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin

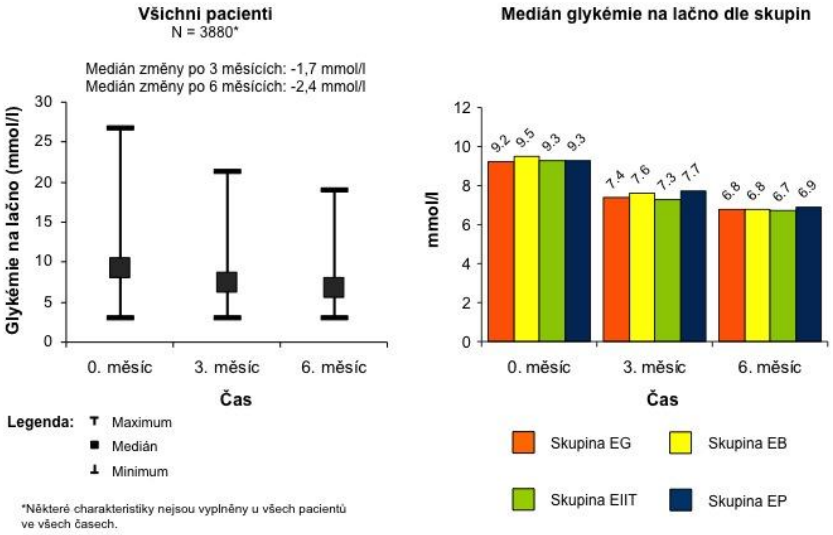




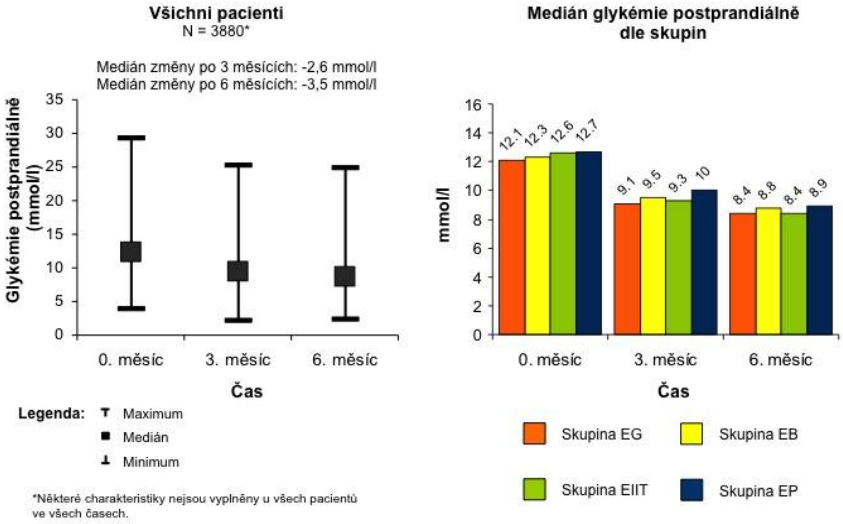
Vývoj obvodu pasu v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin



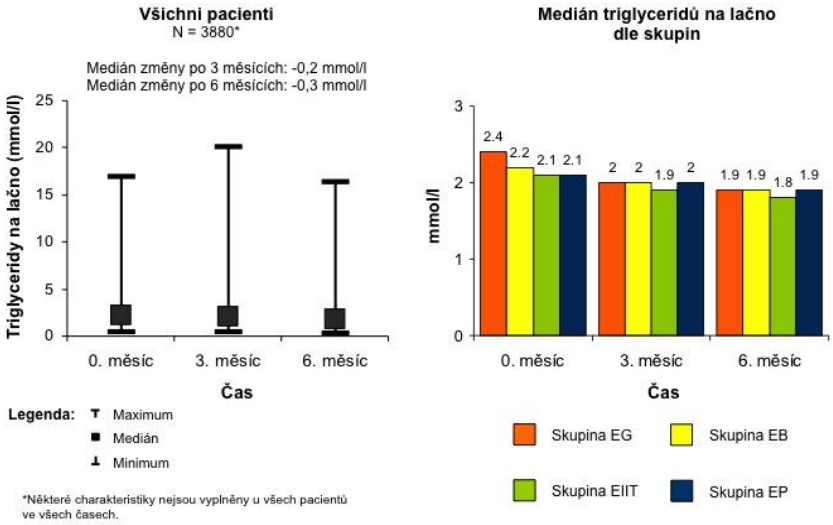
Vývoj glykémie na lačno v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin



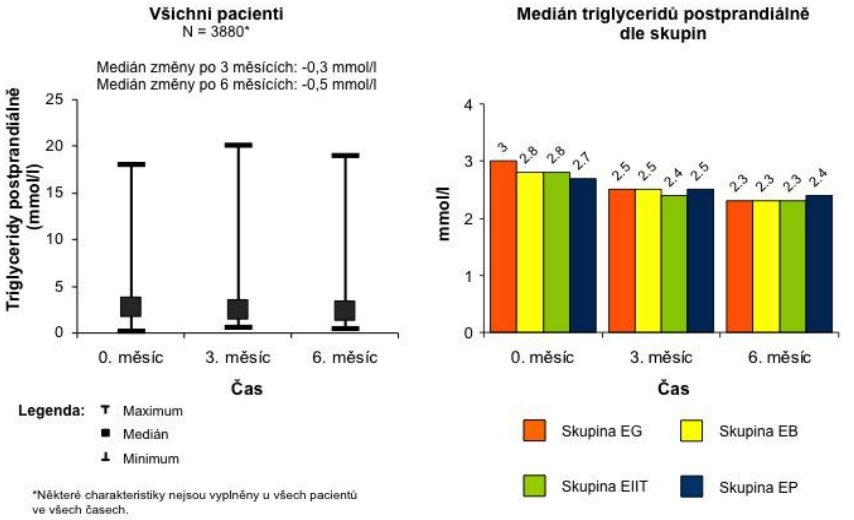
Vývoj glykémie postprandiálně v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin



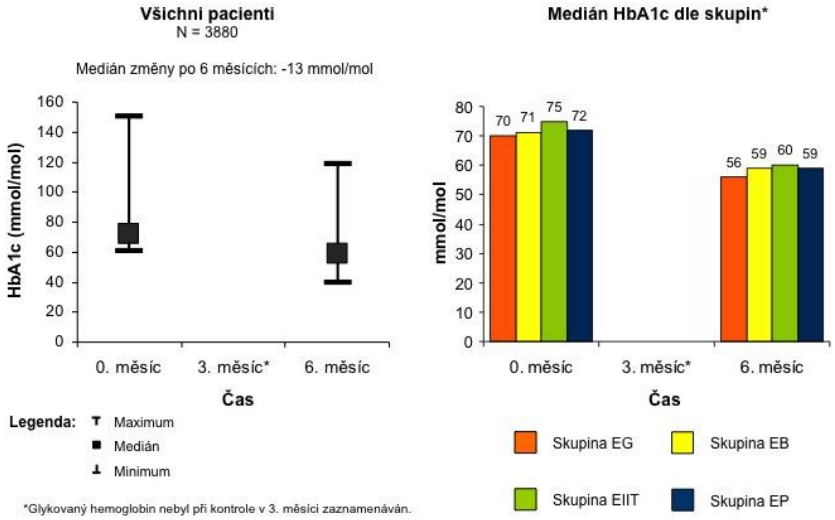
Vývoj triglyceridů na lačno v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin



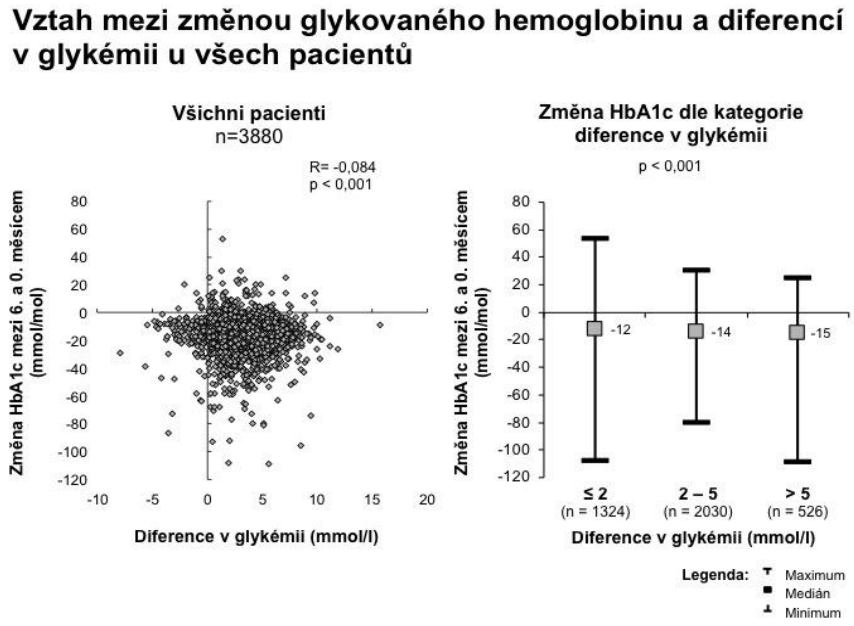
Vývoj triglyceridů postprandiálně v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin

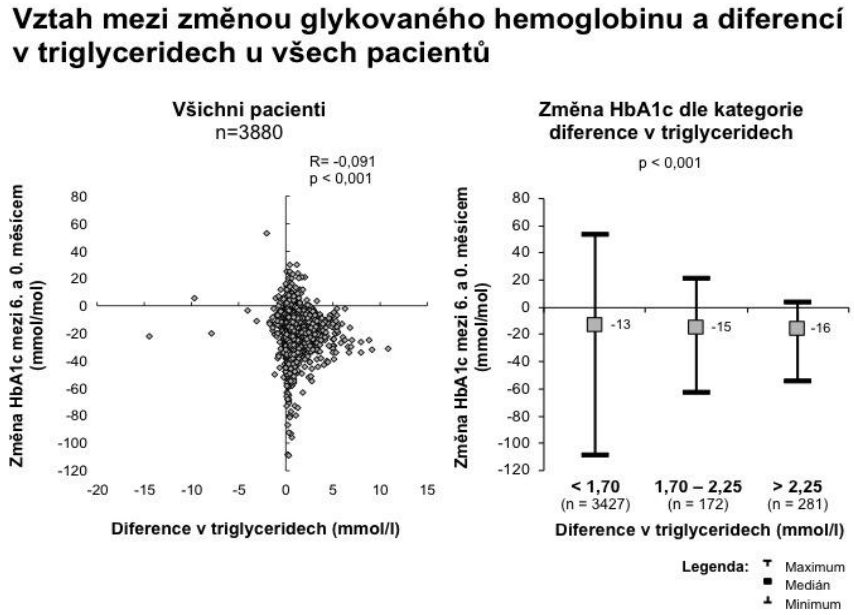


Vývoj glykovaného hemoglobinu v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin

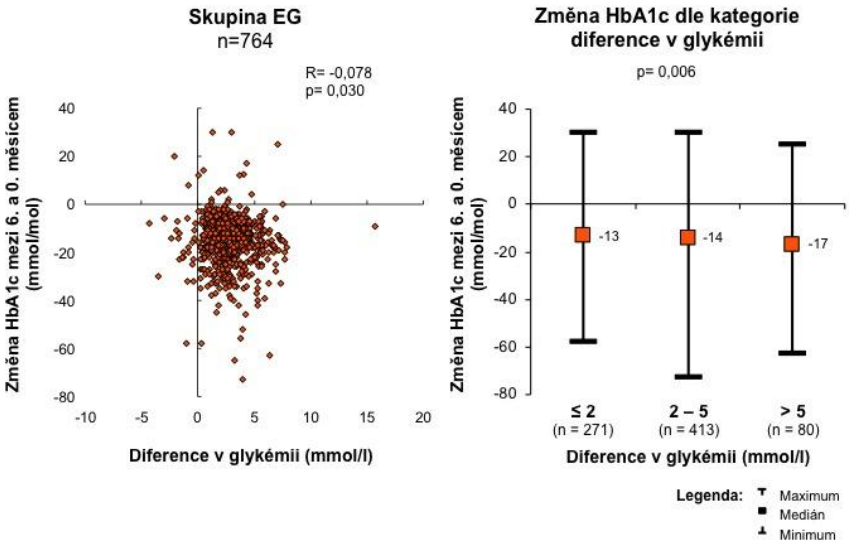


5. 4 Korelace mezi změnou HbA1c v čase a diferencí v glykémii a triglyceridech

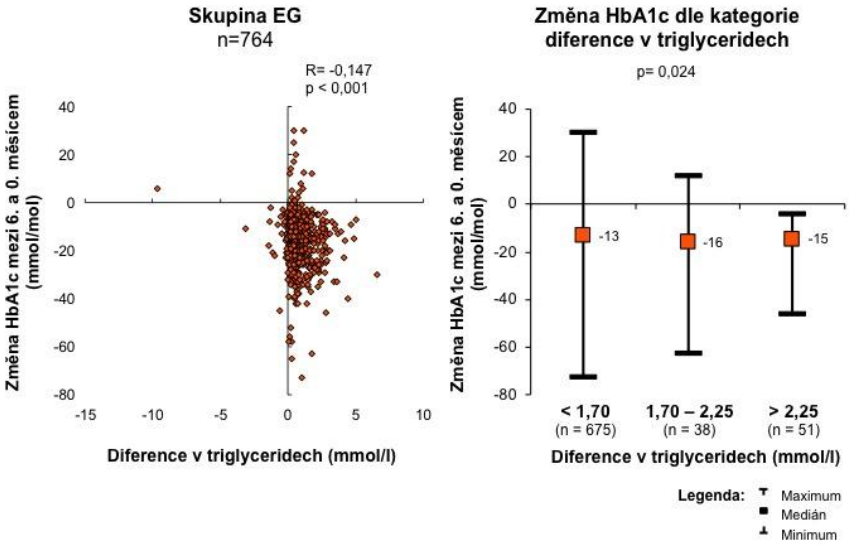




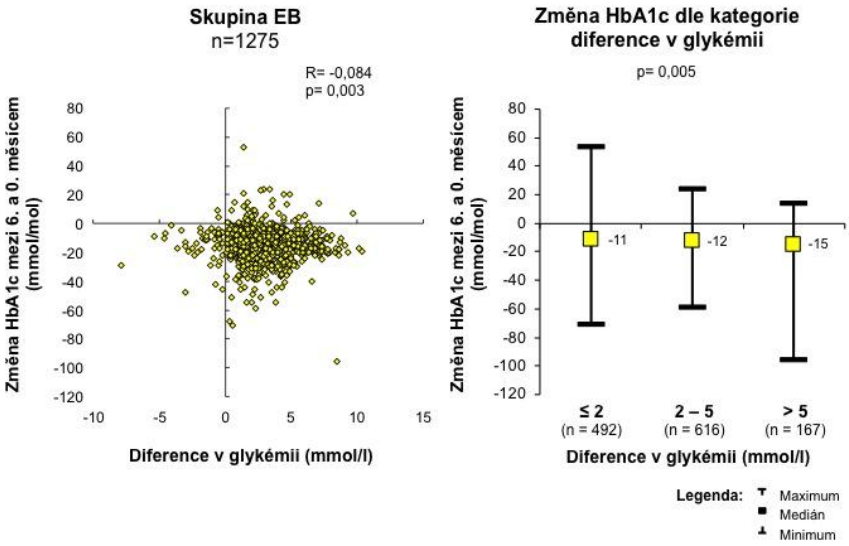
Vztah mezi změnou glykovaného hemoglobinu a diferencí v glykémii – skupina EG



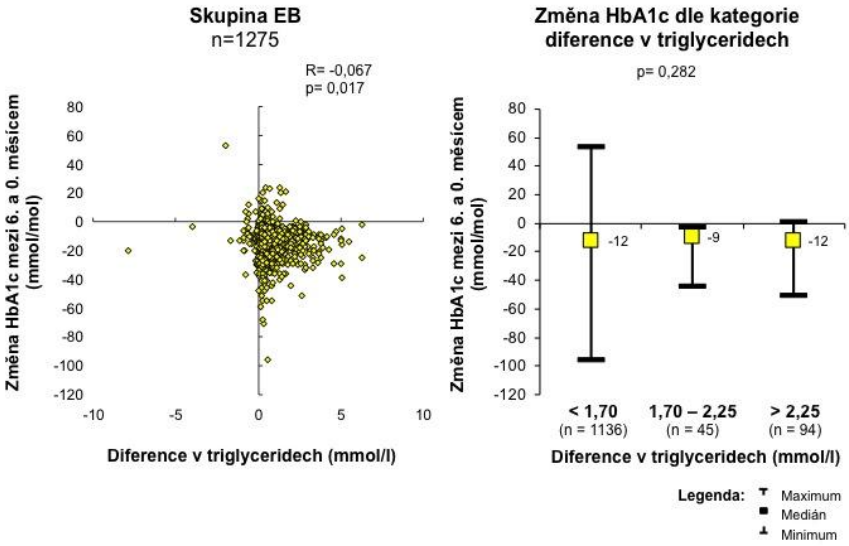
Vztah mezi změnou glykovaného hemoglobinu a diferencí v triglyceridech – skupina EG



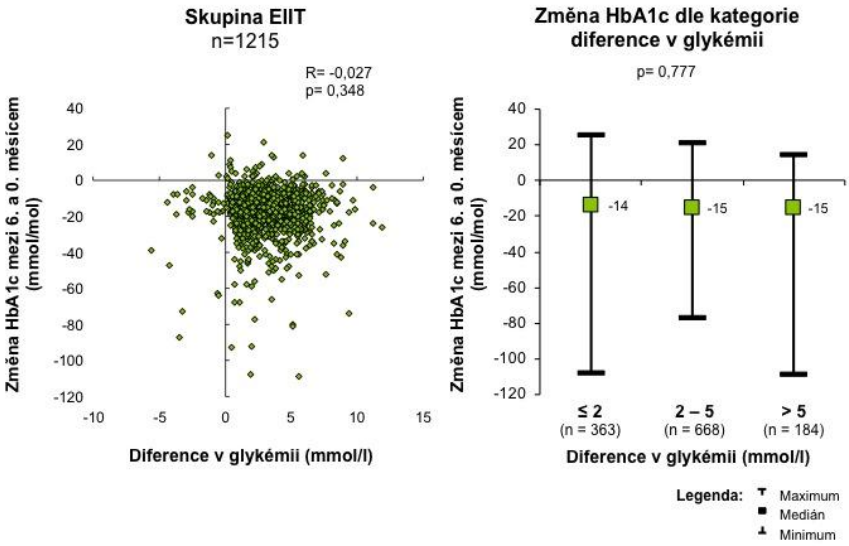
Vztah mezi změnou glykovaného hemoglobinu a diferencí v glykémii – skupina EB



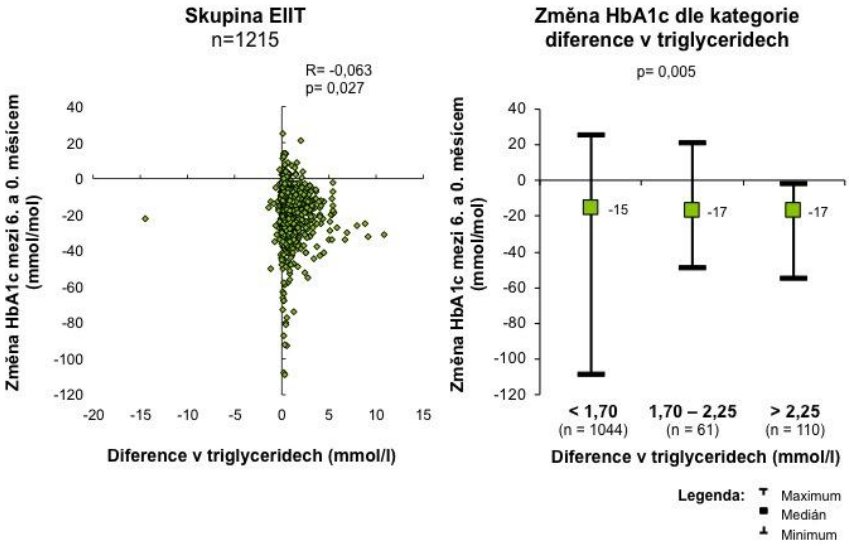
Vztah mezi změnou glykovaného hemoglobinu a diferencí v triglyceridech – skupina EB



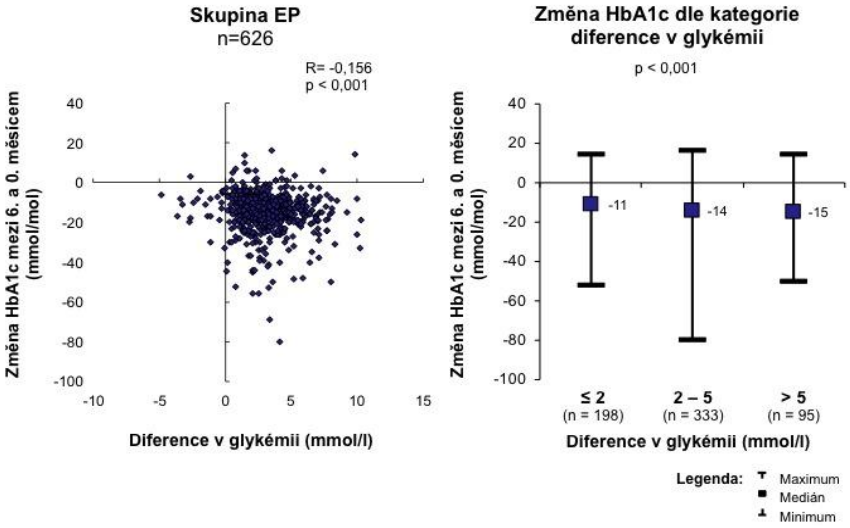
Vztah mezi změnou glykovaného hemoglobinu a diferencí v glykémii – skupina EIIT



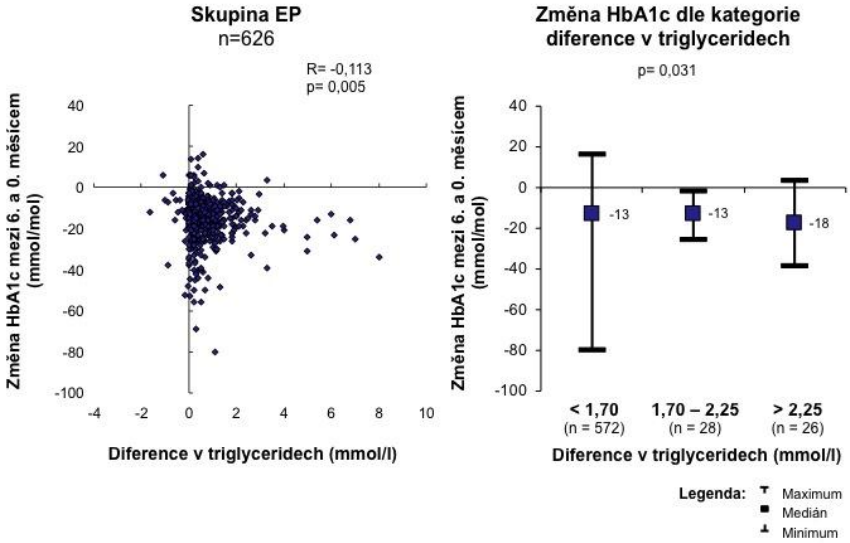
Vztah mezi změnou glykovaného hemoglobinu a diferencí v triglyceridech – skupina EIIT



Vztah mezi změnou glykovaného hemoglobinu a diferencí v glykémii – skupina EP



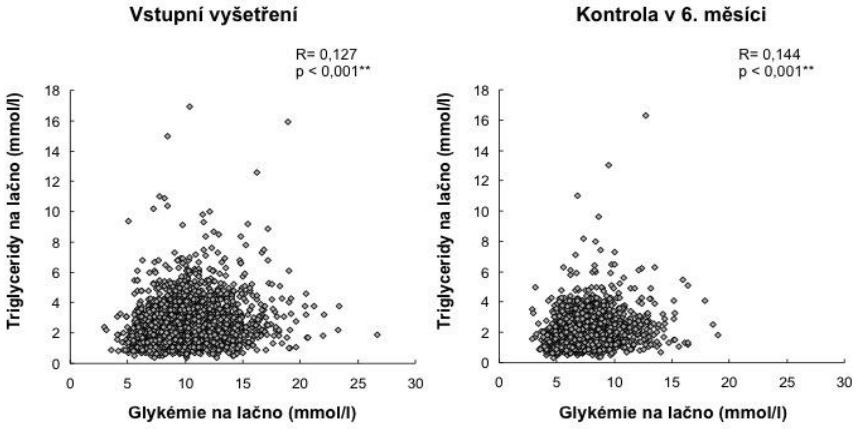
Vztah mezi změnou glykovaného hemoglobinu a diferencí v triglyceridech – skupina EP



5.5 Korelace mezi triglyceridy a glykémií

Vztah mezi triglyceridy a glykémií na lačno – všichni pacienti

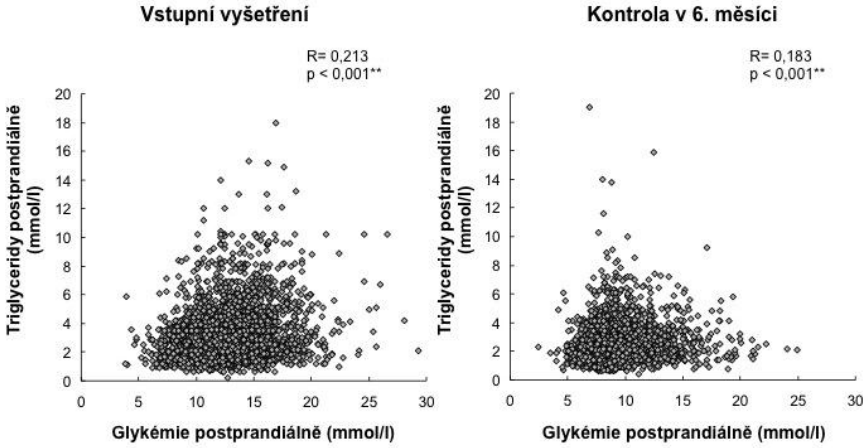
N = 3880*



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi triglyceridy a glykémií postprandiálně – všichni pacienti

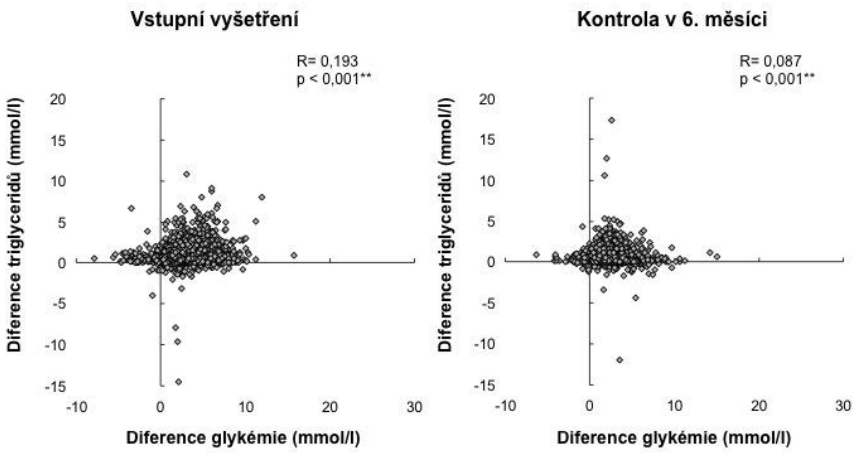
N = 3880*



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi diferencí triglyceridů a diferencí glykémie – všichni pacienti

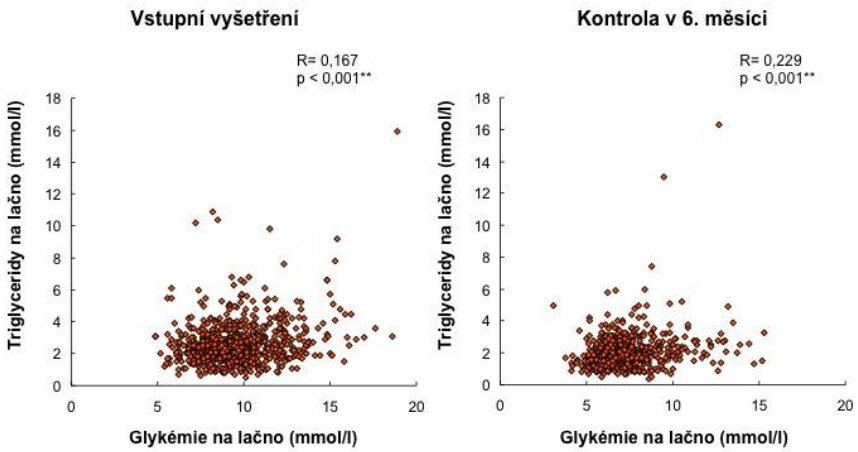
N = 3880*



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi triglyceridy a glykémií na lačno – skupina EG

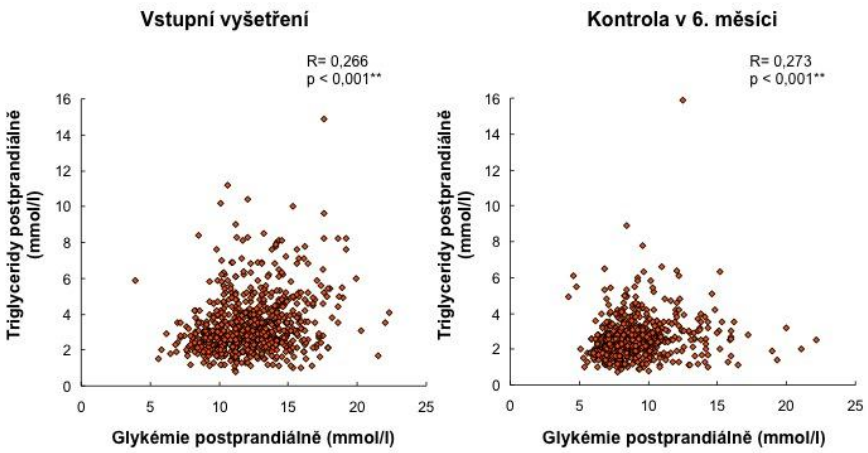
N = 764*



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi triglyceridy a glykémií postprandiálně – skupina EG

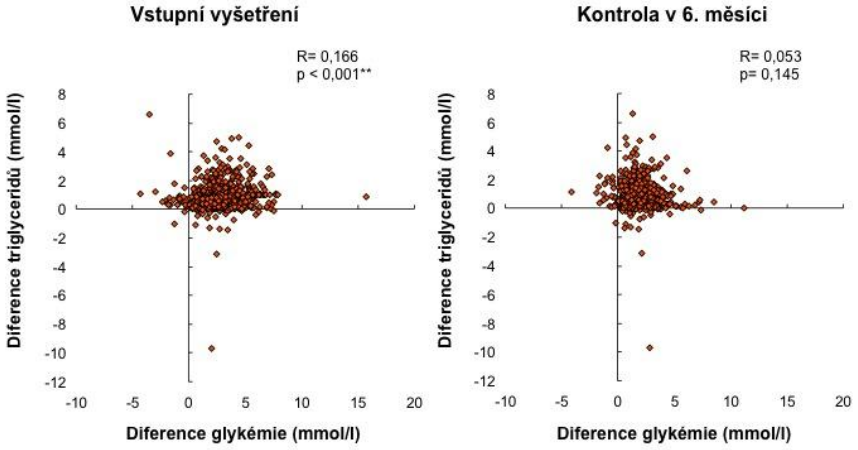
N = 764*



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

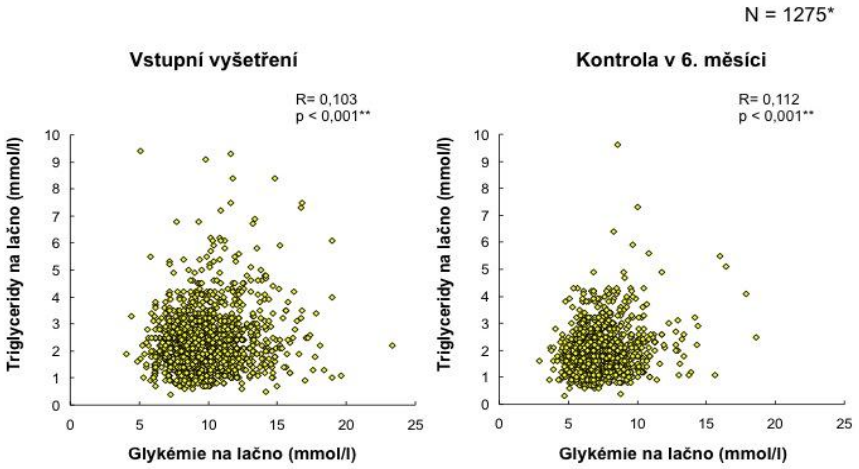
Vztah mezi diferencí triglyceridů a diferencí glykémie – skupina EG

N = 764*



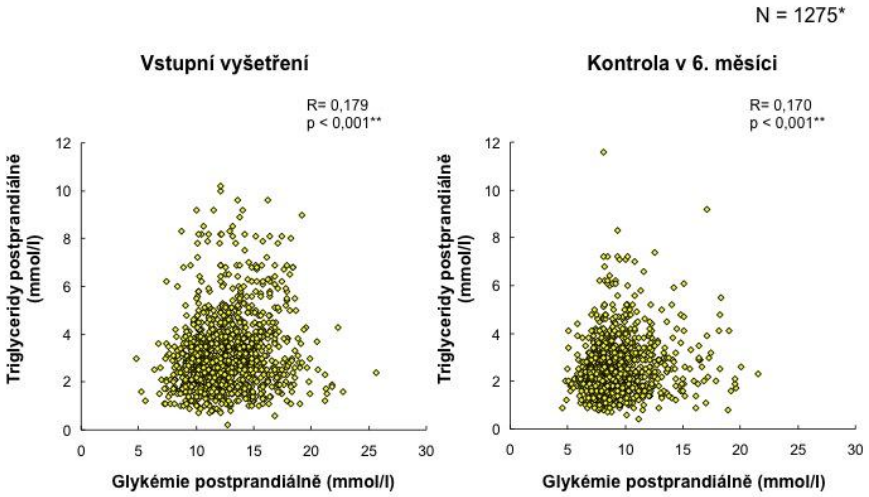
*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi triglyceridy a glykémií na lačno – skupina EB



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

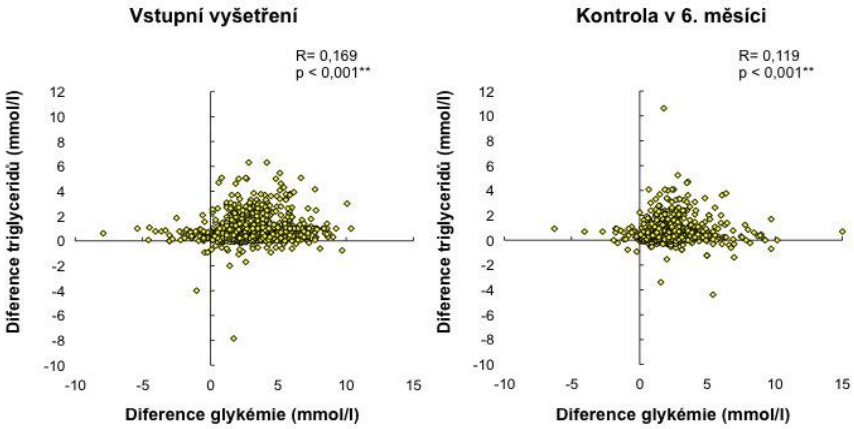
Vztah mezi triglyceridy a glykémií postprandiálně – skupina EB



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi diferencí triglyceridů a diferencí glykémie – skupina EB

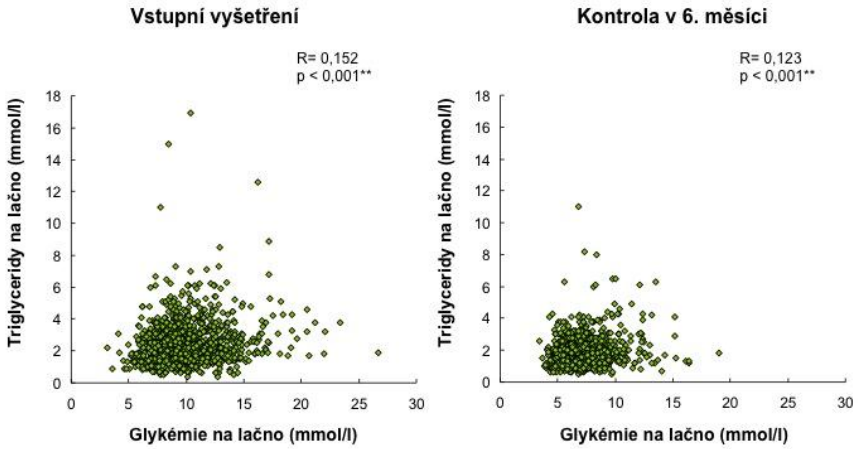
N = 1275*



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi triglyceridy a glykémií na lačno – skupina EIIT

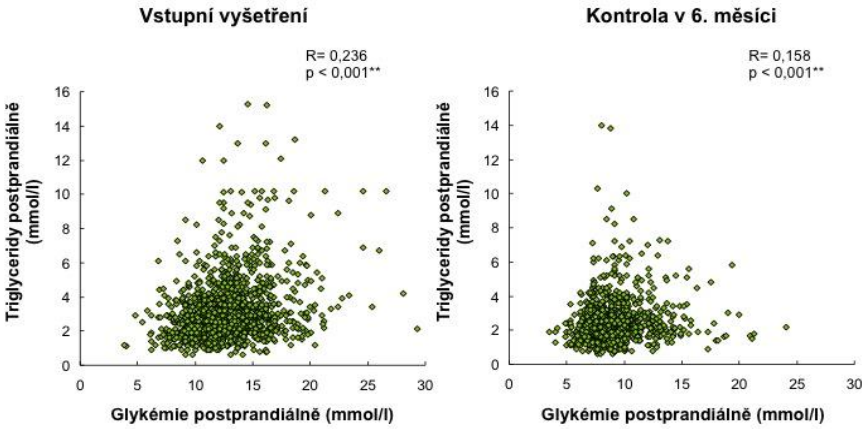
N = 1215*



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi triglyceridy a glykémií postprandiálně – skupina EIIT

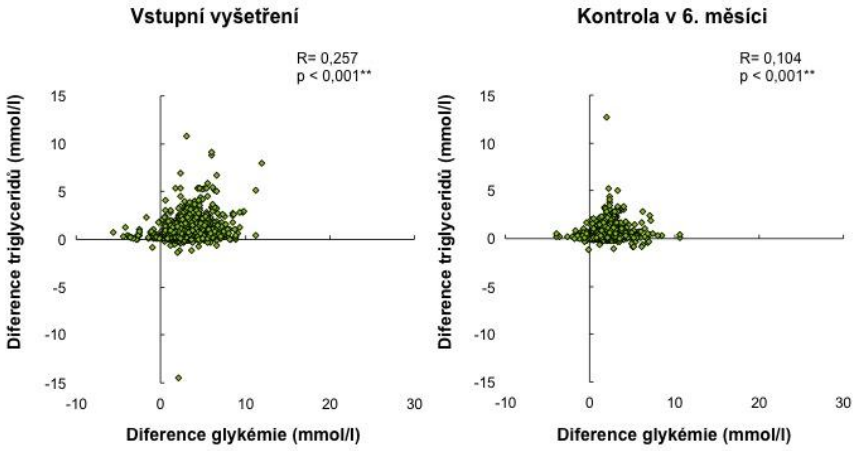
N = 1215*



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

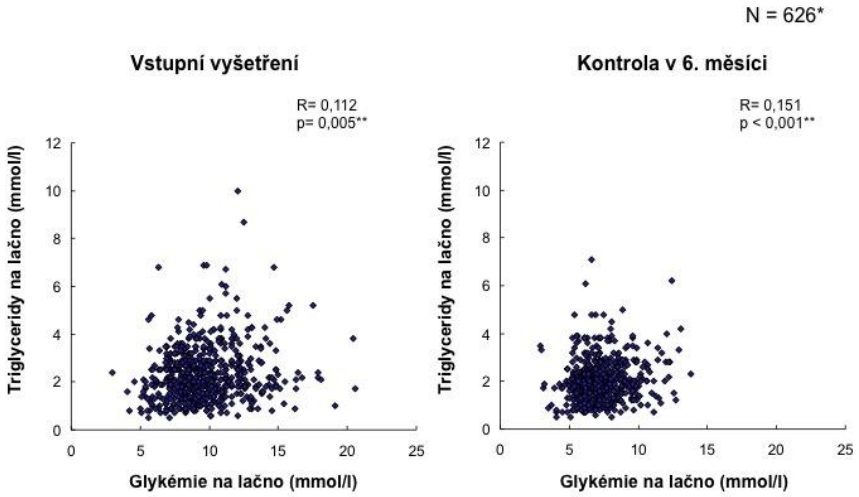
Vztah mezi diferencí triglyceridů a diferencí glykémie – skupina EIIT

N = 1215*



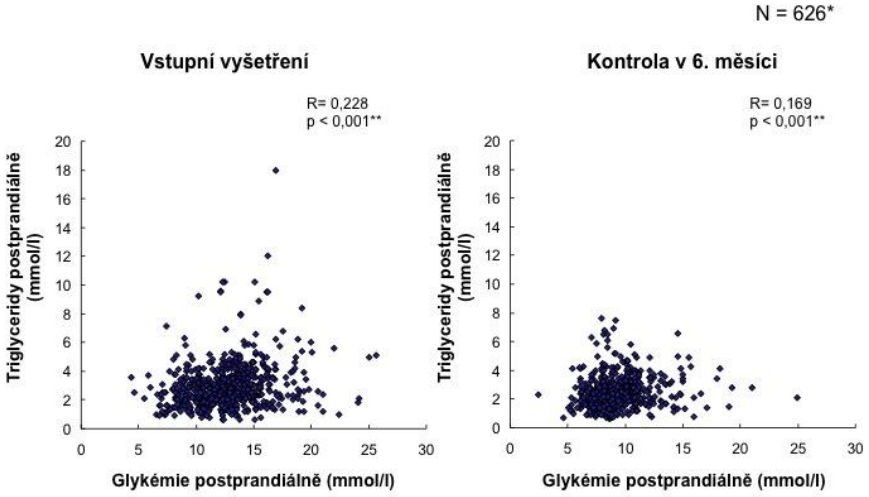
*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi triglyceridy a glykémií na lačno – skupina EP



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

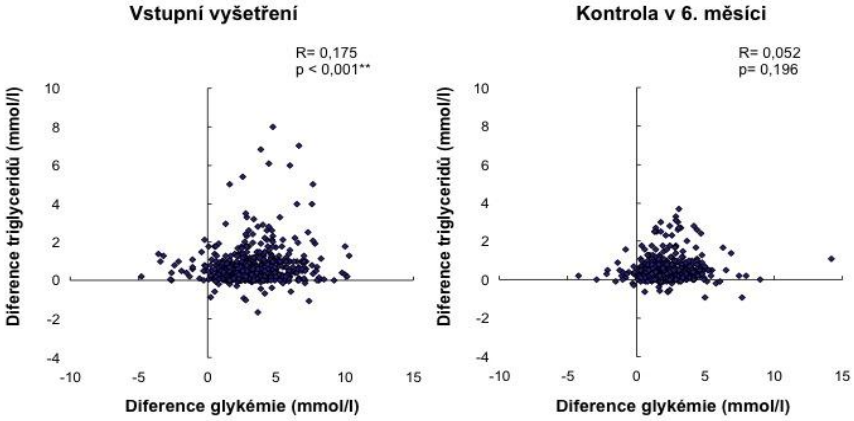
Vztah mezi triglyceridy a glykémií postprandiálně – skupina EP



*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

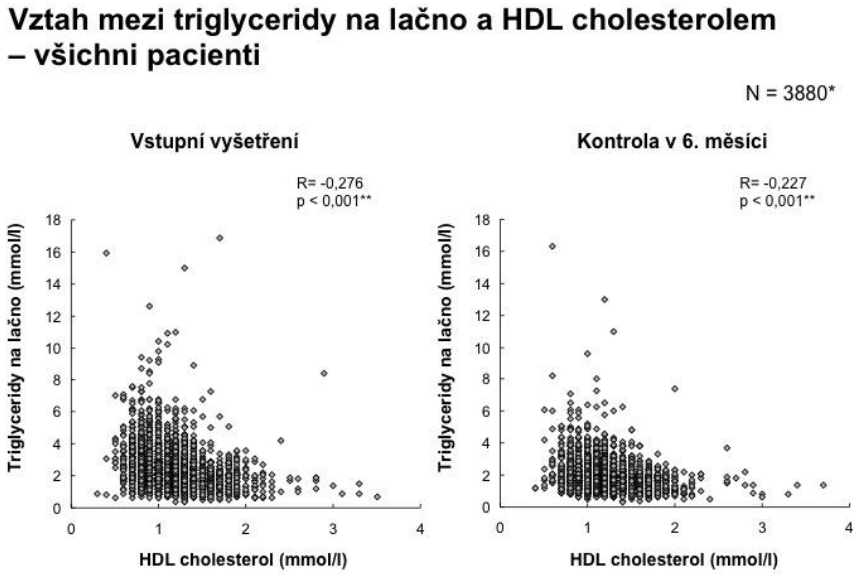
Vztah mezi diferencí triglyceridů a diferencí glykémie – skupina EP

N = 626*

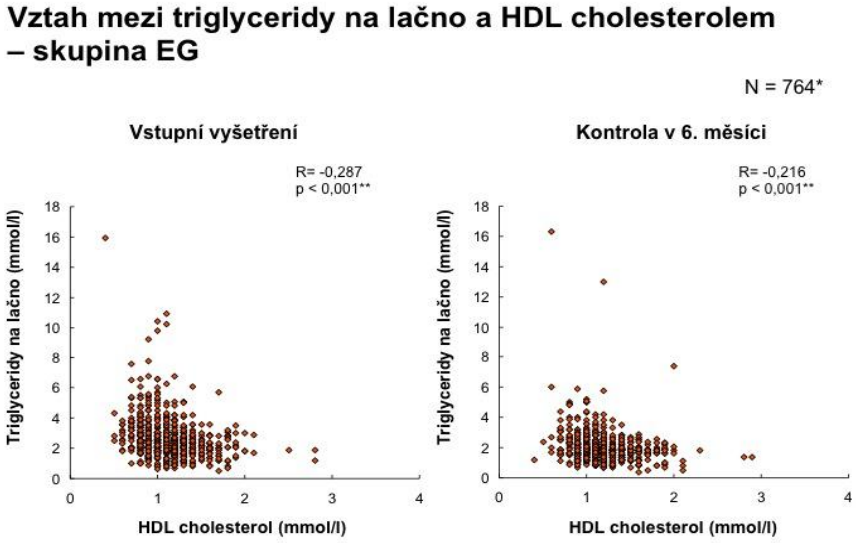


*Některé charakteristiky nejsou při kontrole v 6. měsíci vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

5.6 Korelace mezi triglyceridy na lačno a HDL cholesterolem



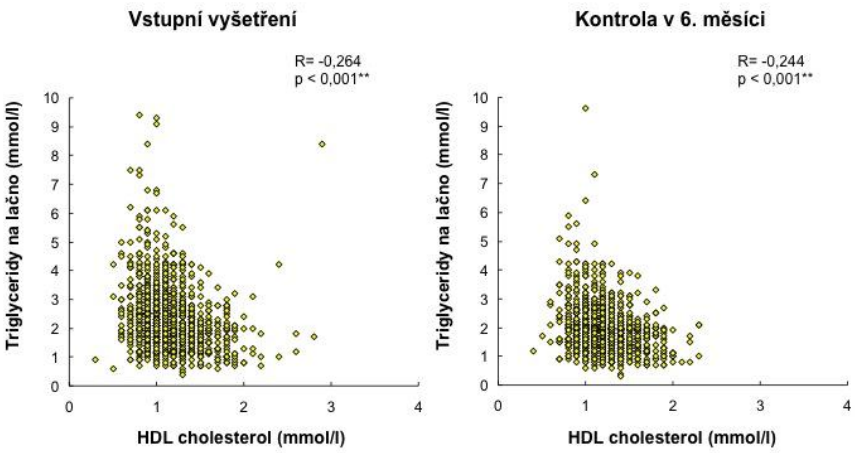
*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů. Dva pacienti s HDL cholesterolem nad 4 mmol/l byli pro lepší přehlednost v grafu vyřazeni.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů. Jeden pacient s HDL cholesterolem nad 4 mmol/l byl pro lepší přehlednost v grafu vyřazen.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

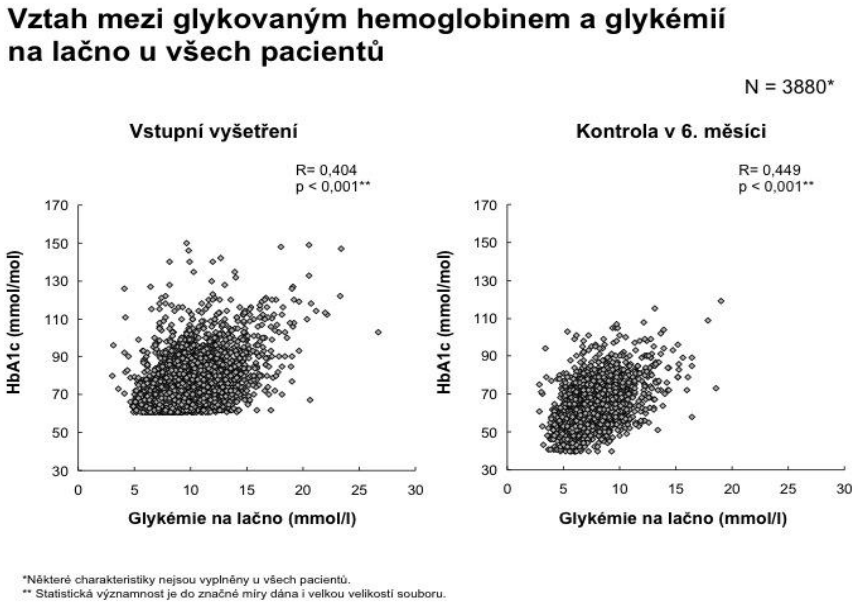
Vztah mezi triglyceridy na lačno a HDL cholesterolem – skupina EB

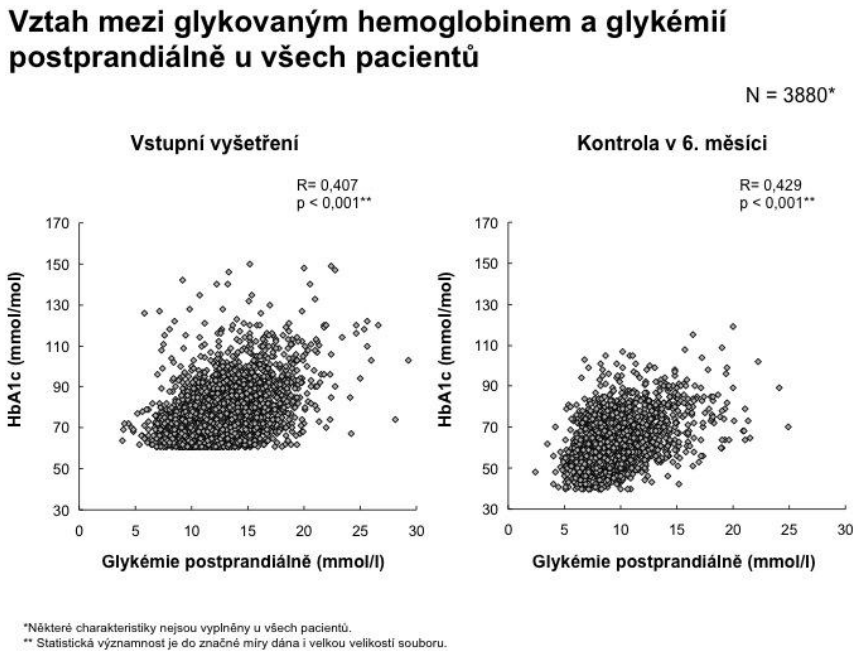
N = 1275*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů. Jeden pacient s HDL cholesterolem nad 4 mmol/l byl pro lepší přehlednost v grafu vyřazen.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

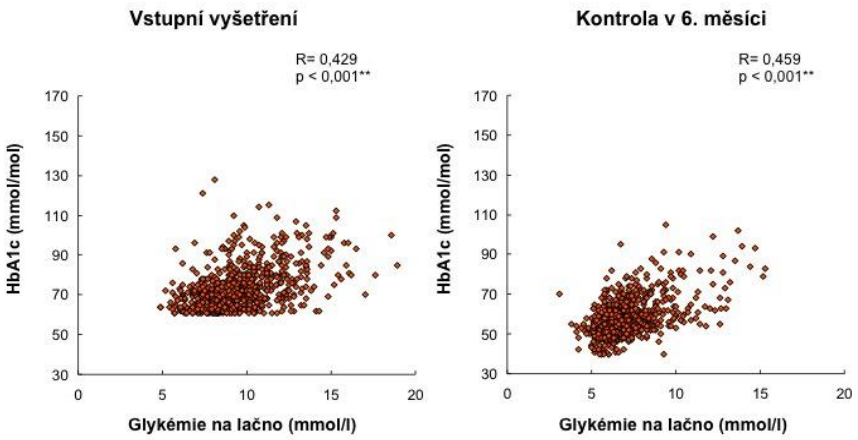
5.7 Korelace mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií





Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií na lačno – skupina EG

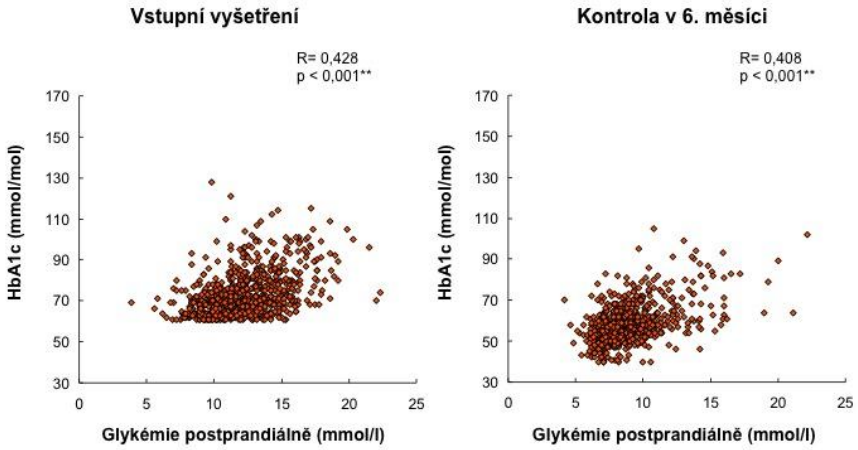
N = 764*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií postprandiálně – skupina EG

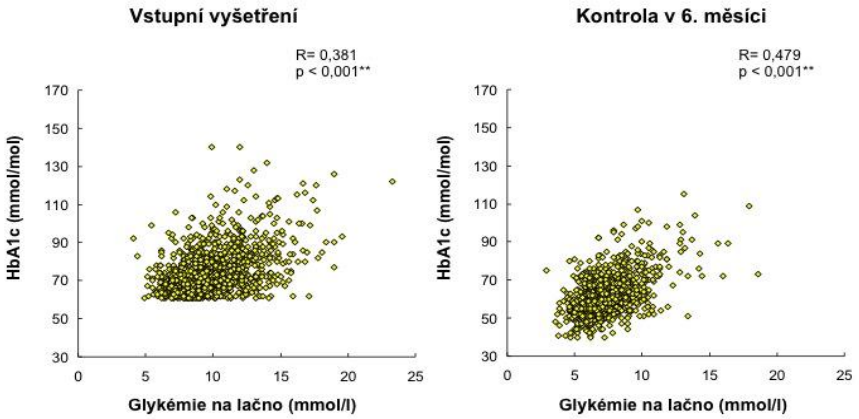
N = 764*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií na lačno – skupina EB

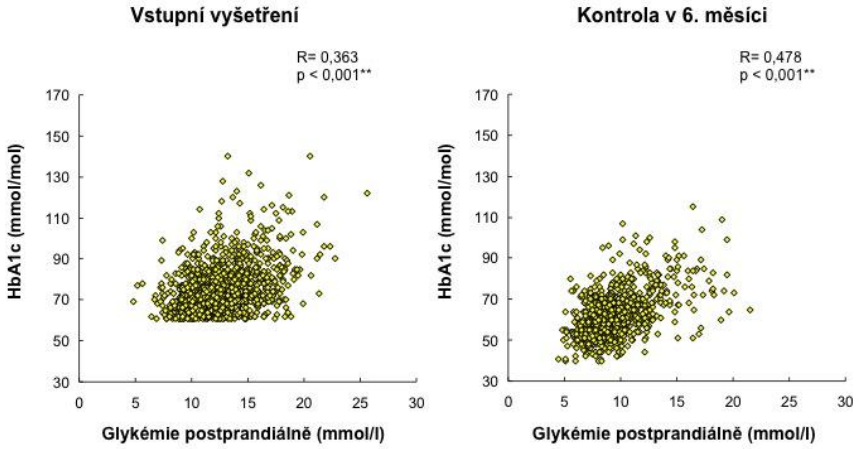
N = 1275*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií postprandiálně – skupina EB

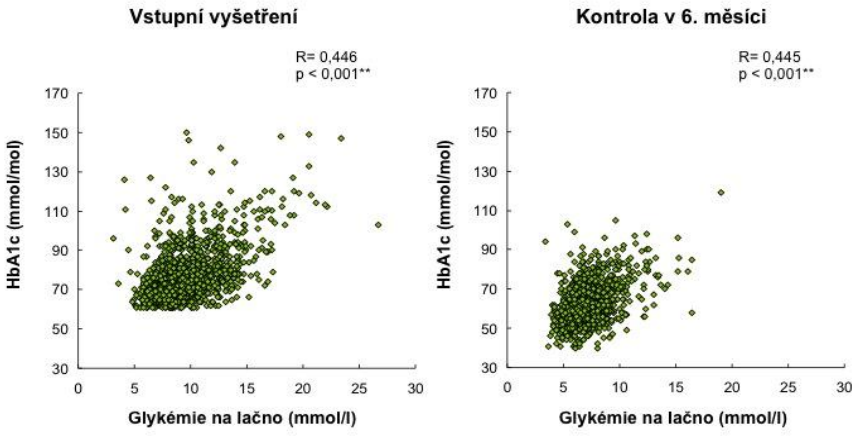
N = 1275*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií na lačno – skupina EIIT

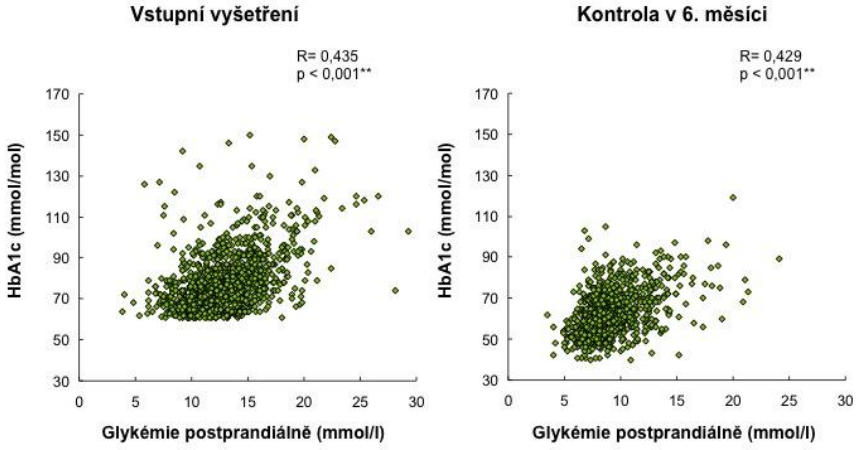
N = 1215*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií postprandiálně – skupina EIIT

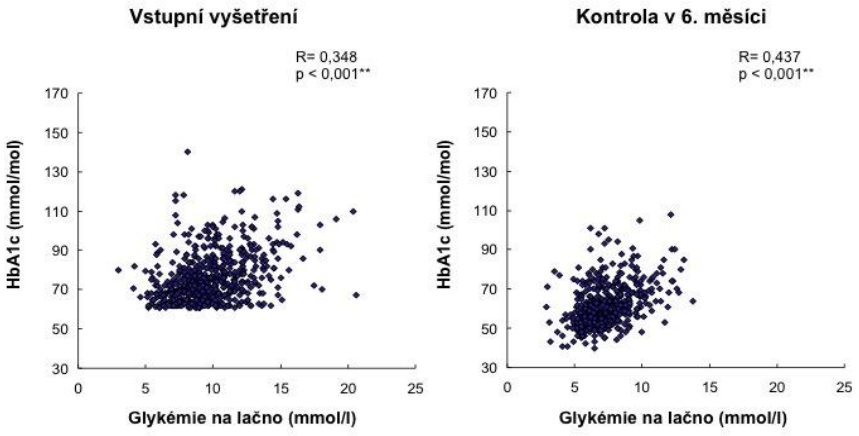
N = 1215*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií na lačno – skupina EP

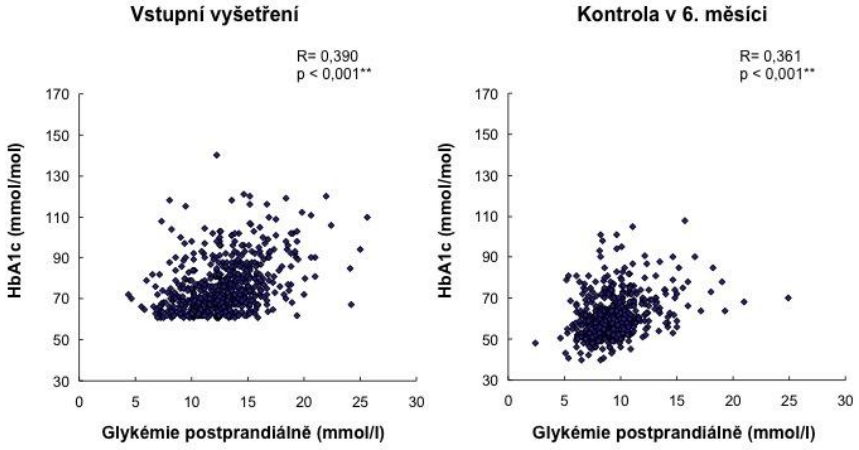
N = 626*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

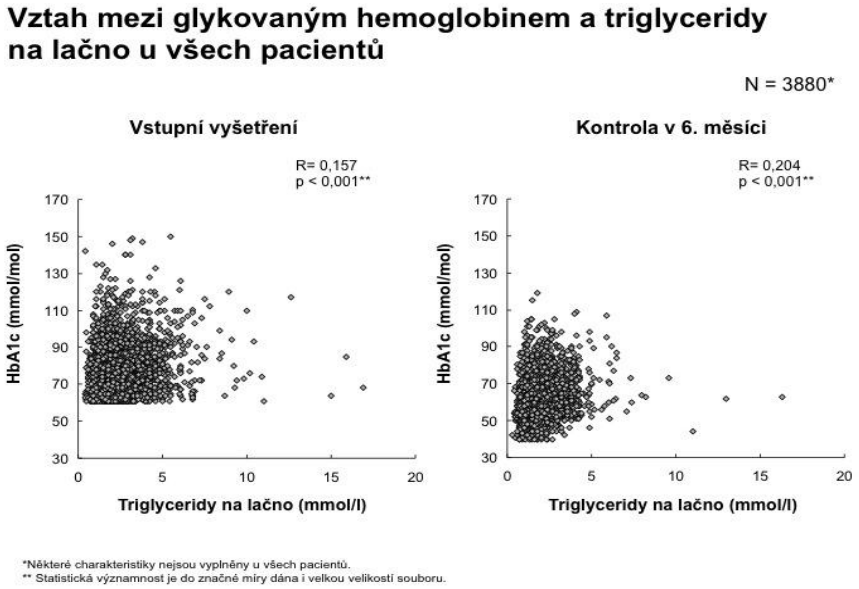
Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií postprandiálně – skupina EP

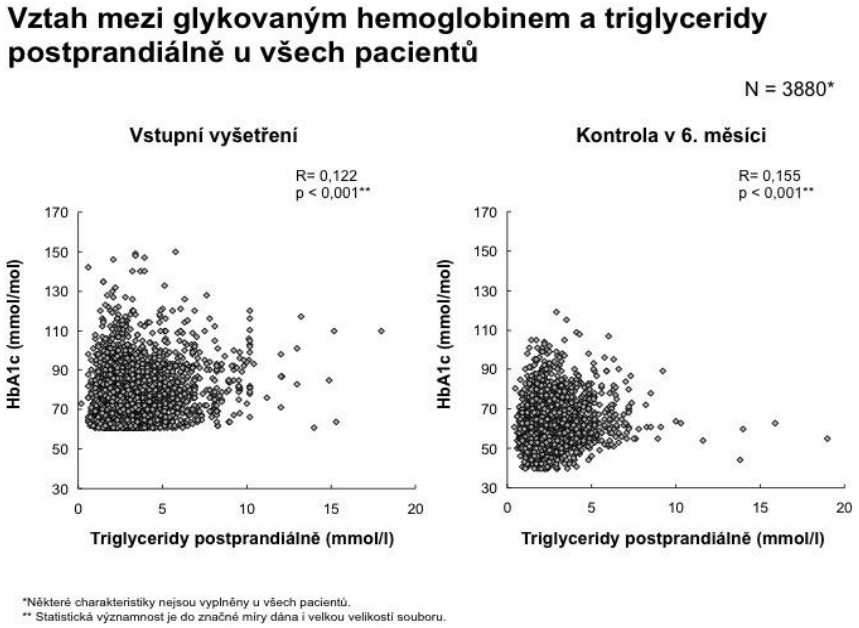
N = 626*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

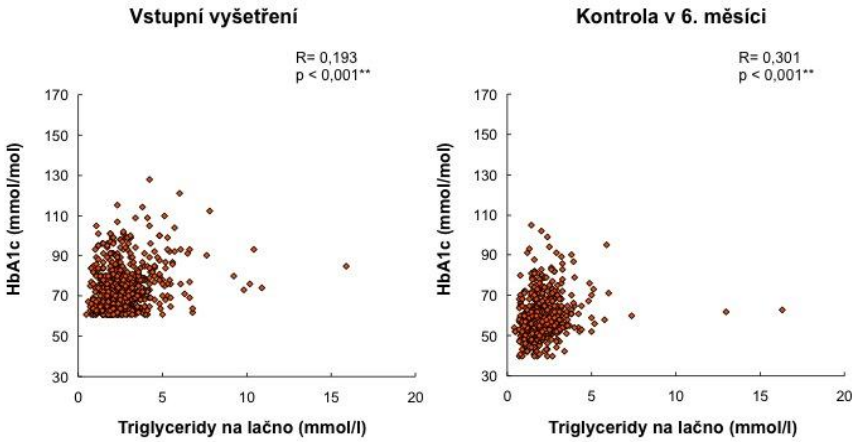
5. 8 Korelace mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy





Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy na lačno – skupina EG

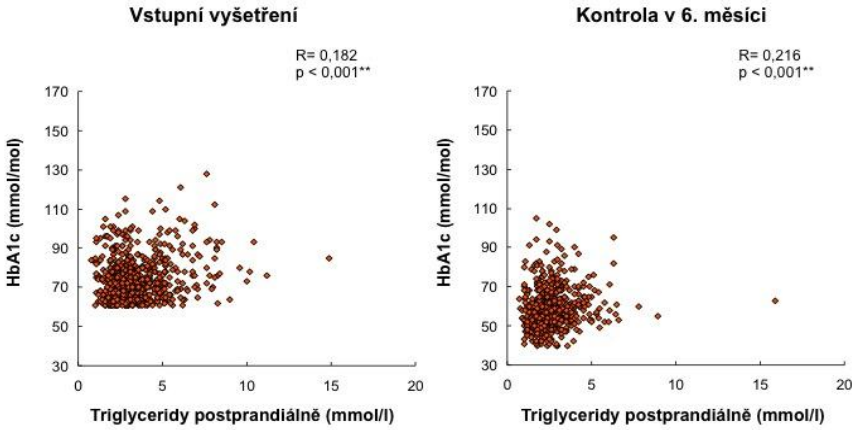
N = 764*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy postprandiálně – skupina EG

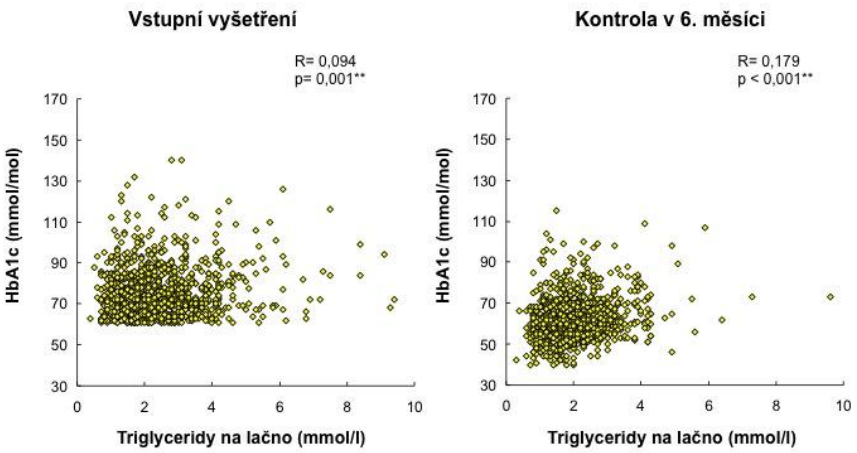
N = 764*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy na lačno – skupina EB

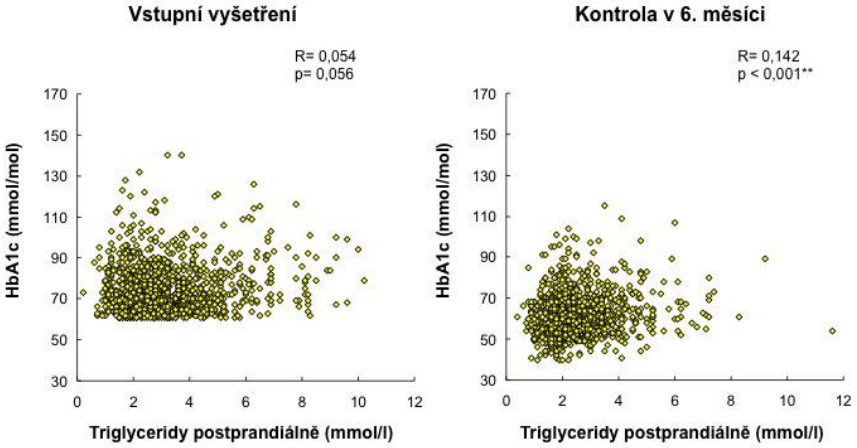
N = 1275*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy postprandiálně – skupina EB

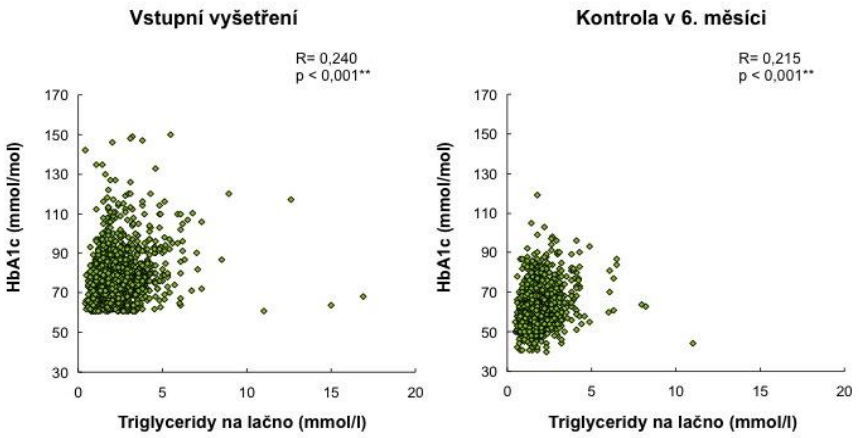
N = 1275*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy na lačno – skupina EIIT

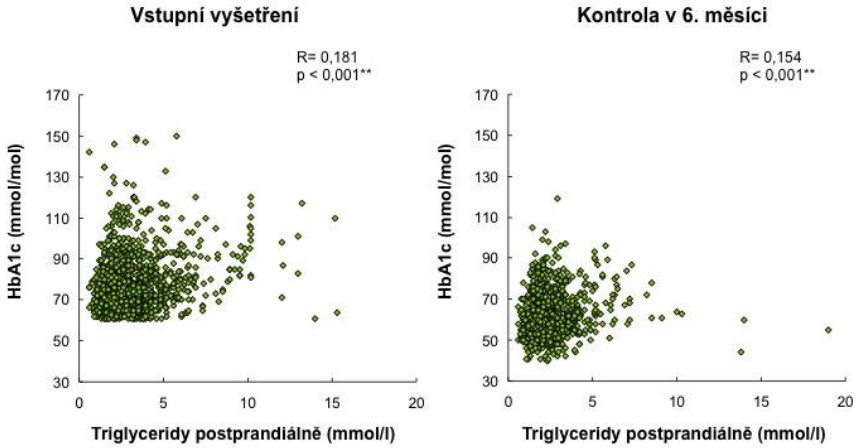
N = 1215*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy postprandiálně – skupina EIIT

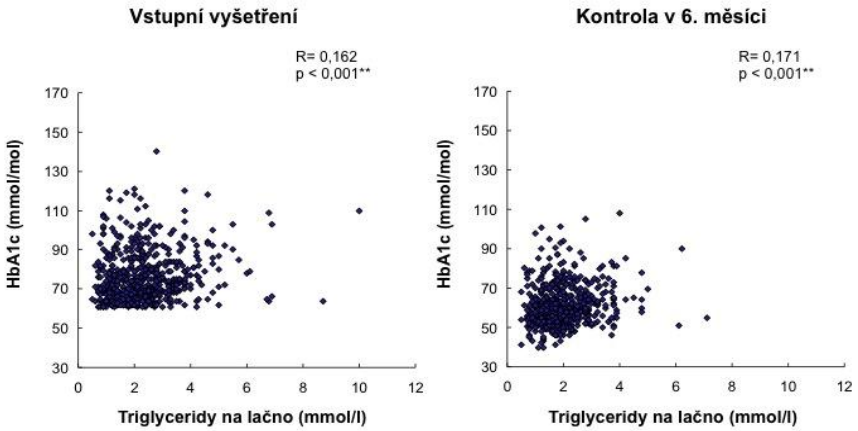
N = 1215*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy na lačno – skupina EP

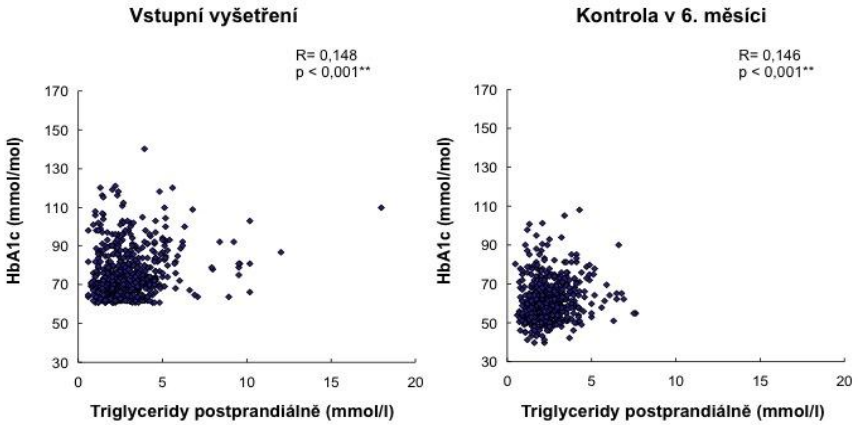
N = 626*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a triglyceridy postprandiálně – skupina EP

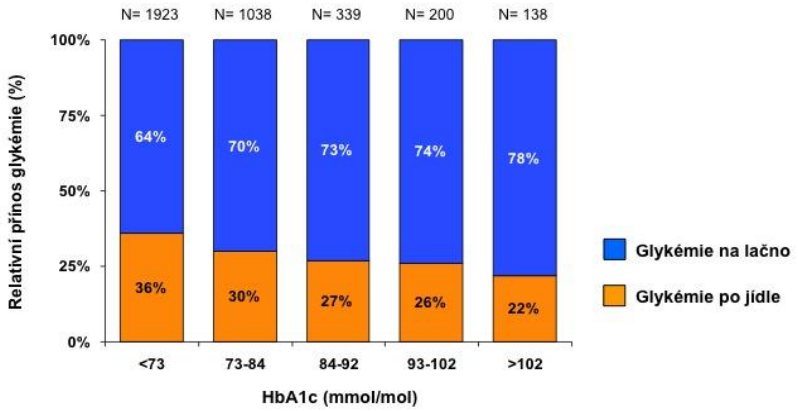
N = 626*



*Některé charakteristiky nejsou vyplněny u všech pacientů.
** Statistická významnost je do značné míry dána i velkou velikostí souboru.

5.9 Relativní přínos glykémie na lačno a po jídle

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

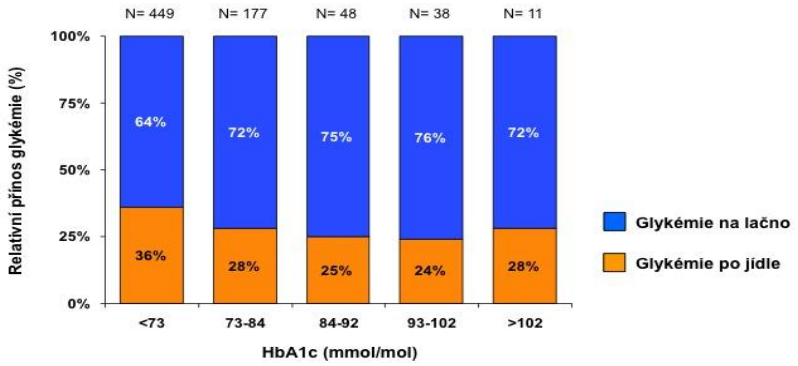


Hodnocená kohorta pacientů: N= 3638 pacientů s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:

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

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

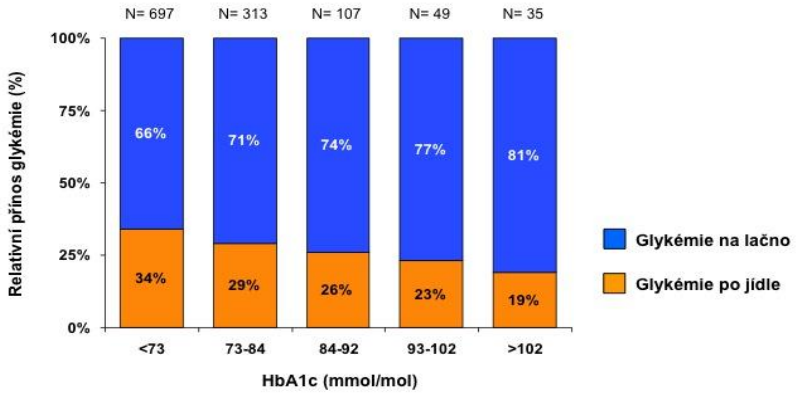


Hodnocená kohorta pacientů: N= 723 pacientů v léčebné skupině EG s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:

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

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

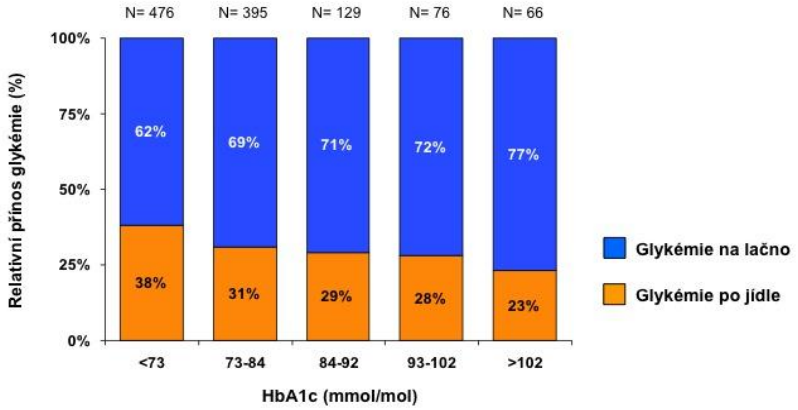


Hodnocená kohorta pacientů: N= 1201 pacientů v léčebné skupině EB s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:

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

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

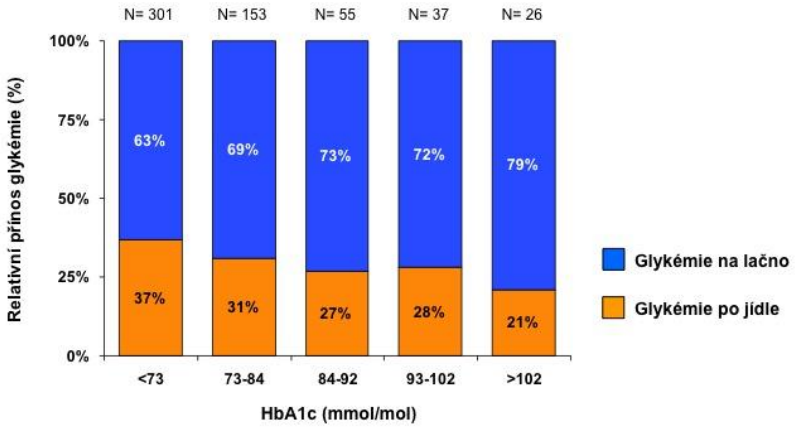


Hodnocená kohorta pacientů: N= 1142 pacientů v léčebné skupině EIIT s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:

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

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



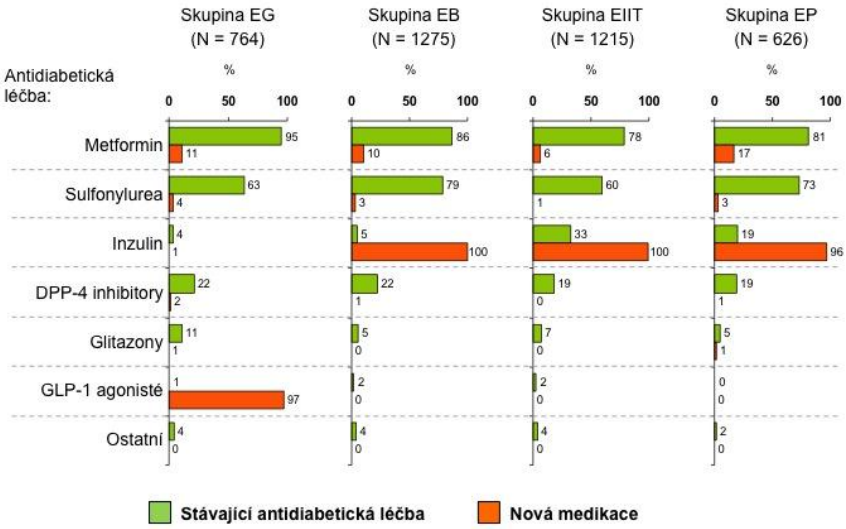
Hodnocená kohorta pacientů: N= 572 pacientů v léčebné skupině EP s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:

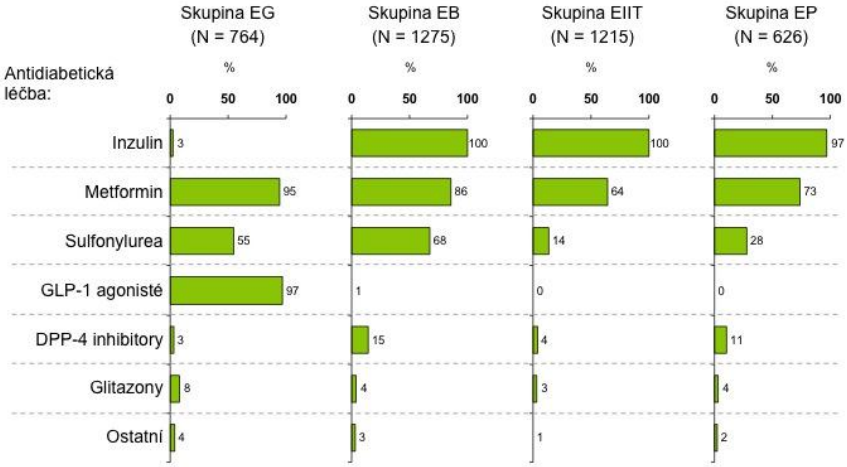
Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 2003; 26: 881–885.

5. 10 Léčba zaznamenaná v čase

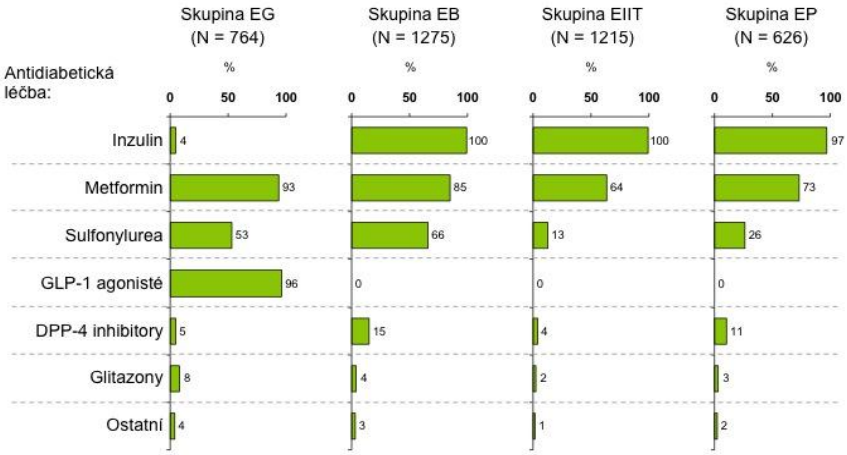
Stávající antidiabetická léčba a nová medikace zaznamenaná při vstupním vyšetření dle skupin pacientů



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



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



5. 11 Závěr

- **Popisná data** - během šestiměsíční observace došlo v celé skupině k statisticky významnému zlepšení všech klinických a laboratorních parametrů. Největší snížení hmotnosti bylo zaznamenáno u pacientí skupiny EG, u této skupiny byl největší pokles krevního tlaku a triglyceridů nalačno i postprandiálně, stejně tak jejich diference. Zlepšení kompenzace bylo nejlepší u pacientů skupiny EIIT.
- **Korelace** - v celém souboru i jednotlivých souborech definovaných terapií je statisticky významná korelace mezi glykémií a triglyceridy, nalačno i postprandiálně i mezi diferencí u těchto dvou parametrů. Glykovaný hemoglobin koreluje v celém souboru i jednotlivých skupinách s glykémií, rozdílem glykémie nalačno i postprandiálně, stejně tak s triglyceridy a jejich diferencí vyjma skupiny EB a EIIT.

Všechny čtyři způsoby terapie vedou v průměru ke klinicky významnému zlepšení kompenzace. Výběr terapie je racionální. Rozdíl mezi glykémií resp. triacylglycerolémií nalačno statisticky významně ovlivňuje účinnost zvolené terapie.

6.0 LITERATURA

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

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

achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clin Ther. 2007 Nov;29(11):2349-64.
24. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003 Nov;26(11):3080-6.
25. Yki-Järvinen H, Kotronen A. Is there evidence to support use of premixed or prandial insulin regimens in insulin-naive or previously insulin-treated type 2 diabetic patients? Diabetes Care. 2013 Aug;36 Suppl 2:S205-11.
26. Sakharova OV, Lleva RR, Dziura JD, Spollett GR, Howell SK, Beisswenger PJ, Inzucchi SE. Effects on post-prandial glucose and AGE precursors from two initial insulin strategies in patients with type 2 diabetes uncontrolled by oral agents. J Diabetes Complications. 2012 Jul-Aug;26(4):333-8.
27. Ohira M, Endo K, Oyama T, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Nagayama D, Nagumo A, Saiki A, Murano T, Watanabe H, Miyashita Y, Shirai K. Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70. Metabolism. 2011 Jan;60(1):78-85.
28. Siegelaar SE, Kerr L, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glukose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. Diabetes Care. 2011 Apr;34(4):855-7.
29. Ma Z, Parkner T, Christiansen JS, Laursen T. IDegAsp: a novel soluble insulin analogs combination. Expert Opin Biol Ther. 2012 Nov;12(11):1533-40.
30. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364–1379.
31. Domandy, J. A. et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patiens with type 2 diabetes in the PROactive Study:a randomized trial. Lancet, 2005, 366: 1279 – 1289
32. DCCT/EDIC Study group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with typě 1 diabetes. N. Eng. J. Med, 2005; 353: 2643 -53
33. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyorälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without previous myocardial infarction implications treatment of hyperlipidemia in diabetic subjects without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339:229-234
34. Kvapil, M.: Současné možnosti kombinované farmakologické léčby hypercholesterolémie. DMEV, 2005; 8(2): 99 – 104 Kvapil, M.: Doba post-statinová. Současné trendy ve snižování rizika kardiovaskulárních komplikací cestou farmakologické intervence sérových lipidů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. In: Perušičová, J. eds: Diabetologie 2006, Triton, Praha, 2005, s. 59 – 79
35. MRC/BHF. High Protection Study of cholesterol lowering with simvastation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or inzulín compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853.
37. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, et al.: Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. Diabetologia. 2011 Jun;54(6):1327-34
38. Ford ES, Zhao G, Li C.: Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2010 Mar 30;55(13):1310-7.
39. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart dinase associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective kohort studies. BMJ. 2006 Jan 14;332(7533):73-8.
40. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. DCCT/EDIC Research Group. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes. 2006 Dec;55(12):3556-65.
41. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
42. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
43. Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, et al. ACCORD Study Group.: revention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Am J Cardiol. 2007 Jun 18;99(12A):4i-20i.
44. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al.: Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010 Apr;33(4):721-7.
45. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al.: Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):818-28.

46. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al.: The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ. 2010 Jan 8;340:b4909.
47. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.: ntensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
48. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.: VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129-39.
49. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al.: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009 May 23;373(9677):1765-72.
50. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, et al.: Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Ann Med. 2010 May 6;42(4):305-15.
51. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al.: Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2009 Sep 15;151(6):394-403.
52. Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of intensive glukose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diab Vasc Dis Res. 2010 Apr;7(2):119-30.
53. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al.: Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009 ov;52(11):2288-98.
54. Skyler, J.S. et al.: Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. Diabetes Care, 2009; 32(1): 187 – 192.
55. Tkác I. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and metaanalysis of five trials. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Dec;86 Suppl 1:S57-62.
56. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al.: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011 Jul 26;343:d4169.
57. Mazzone T. Intensive glucose lowering and cardiovascular disease prevention in diabetes: reconciling the recent clinical trial data. Circulation. 2010 Nov 23;122(21):2201-11.
58. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011 Mar;13(3):221-8.
59. De Meester, I. et al.: Natural substrate of dipeptydyl petpidase IV. Adv Exp Med Biol, 2000; 477: 67 – 87
60. Nauck, M. A. et al.: Efficacy and safety of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes. Metab., 2007;9:194-205.
61. Ahrén, B.: Gut peptides and Type 2 diabetes mellitus treatment. Curr. Diab. Rep., 2003; 3: 365 – 372.
62. Boschmann, M. et al.: Dipeptidyl-Peptidase-IV Inhibition Augments Postprandial Lipid Mobilization and Oxidation in Type 2 Diabetic Patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2009; 94(3): 846 - 52.
63. Dhillon S. : Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2010 Mar 5;70(4):489-512.
64. Scheen AJ.: A review of gliptins in 2011. Expert Opin Pharmacother. 2012 Jan;13(1):81-99.
65. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK.: Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review. Clin Ther. 2011 Nov;33(11):1609-29.
66. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E.: Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. Curr Med Res Opin. 2011 Nov;27 Suppl 3:57-64.
67. Schweizer A, Dejager S, Foley JE.: Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. Diabetes Obes Metab. 2010 Jun;12(6):485-94.
68. Kania DS, Gonzalvo JD, Weber ZA: Saxagliptin: a clinical review in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2011 Aug;33(8):1005-22.
69. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. Cardiovasc Diabetol. 2013 Jan 3;12:3.
70. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Mar 12;344:e1369.
71. Amori, R.E. et al.: Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA, 2007; 298(2): 194 - 206.
72. Nauck, M. A. et al.: Efficacy and safety of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes. Metab., 2007;9:194-205.
73. Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Ragghianti B, Monami F, Marchionni N, Mannucci E. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. Adv Ther. 2012 Sep;29(9):736-46.
74. 3: Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. Adv Ther. 2012 Jan;29(1):14-25.

75. Matikainen, N. et al.: Vildagliptin therapy reduces postprandial intestina triglyceride-rich lipoproteid particles in patients with type 2 diabetes. Diabetologia, 2006; 49: 2049 - 57.
76. DeFronzo, R. A.: Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. Curr Med Res Opin. 2008 Oct;24(10):2943-52.
77. Mistry, G.C. et al.: Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. J. Clin. Pharmacol., 2008; 48(5):592-8.
78. Ogawa, S. et al.:Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. Tohoku J Exp Med. 2011;223(2):133-5.
79. Hattori, S. et al.: Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Endocr J. 2011;58(1):69-73.
80. Van Poppel, P. C. et al: Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011 Sep;34(9):2072-7.
81. Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. J Am Heart Assoc. 2013 Jan 28;2(1):e003277.
82. Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, Tochiya M, et al.: A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. Metabolism. 2013 Mar;62(3):347-51.
83. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a Phase 3 programme. Cardiovasc Diabetol. 2012;11(1):3.
84. Cobble ME, Frederich R.: Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. Cardiovasc Diabetol. 2012 Jan 16;11:6.
85. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-1326.
86. White WB, Cannon CP, Heller SR; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-1335.