

Česká diabetologická společnost ČLS JEP
Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu
Za ČDS: J. Škrha, T. Pelikánová, M. Kvapil
Revize ze dne: 1. 8. 2017

I. Celková charakteristika

1. Definice a charakteristika předmětu doporučeného postupu

Diabetes mellitus 2. typu je nejčastější metabolickou chorobou vyznačující se v počátku onemocnění relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému využití glukózy projevujícímu se hyperglykemií. Porucha má progredující charakter. Diabetes mellitus 2. typu vzniká při kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. Nezbytným předpokladem vzniku diabetu 2. typu je přítomnost obou poruch, na nichž se podílejí jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí. Hyperglykémie je jedním z projevů metabolického syndromu. Nemocní s diabetem 2. typu mají současně další abnormality (dyslipidemii, arteriální hypertenzi, centrální obezitu, endoteliální dysfunkci, vyšší pohotovost k tvorbě trombů), které zvyšují jejich kardiovaskulární riziko.

2. Epidemiologická charakteristika

Podle epidemiologických údajů ÚZIS bylo v České republice k 31. 12. 2015 hlášeno celkem 858 010 diabetiků, z nichž 786 586 (91.7 %) bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu. Znamená to, že diabetes 2. typu se rozhodujícím způsobem podílí i na problémech spojených s komplikacemi provázejícími toto onemocnění. Podle statistických údajů došlo v průběhu posledních 30-35 let ke ztrojnásobení počtu registrovaných diabetiků v České republice. Absolutní počet diabetiků 2. typu narůstá a s ním se zvyšuje i počet cévních komplikací zahrnujících jak mikroangiopatii tak makroangiopatii. Tyto pozdní komplikace jsou předmětem samostatných standardů, a proto zde nejsou podrobněji rozváděny.

Vedle diagnostikovaných diabetiků 2. typu zůstává v naší populaci ještě značný počet nepoznaných diabetiků, u nichž se na diagnózu přichází teprve při vyšetření komplikujícího onemocnění nebo zcela náhodně, přičemž tato diagnóza bývá většinou stanovena až po několikaletém asymptomatickém průběhu diabetu.

Časná diagnostika diabetu v síti zdravotnických zařízení, správně vedená léčba a cílené vyhledávání časných stadií diabetických komplikací jsou hlavním cílem moderních diagnosticko-terapeutických postupů v diabetologii. Jsou proto i předmětem těchto doporučení péče o diabetika 2. typu. Dalším úkolem je vyhledávání rizikových osob a systematická prevence diabetu v populaci.

3. Personální a technické předpoklady

Předpokladem diagnostiky a terapie diabetu 2. typu je fungující ambulantní síť praktických lékařů úzce spolupracujících s diabetologickými ordinacemi i s ordinacemi dalších specialistů. Na ambulantní úrovni probíhá cílené vyhledávání a diagnostika diabetu, přičemž

se využívá laboratorního zázemí ve spádových biochemických laboratořích. Dostupnost komplementu je současně technickým předpokladem diagnostiky i terapie diabetu. Pro skrínink diabetu a orientační posouzení aktuálního stavu diabetu využívají ambulantní lékaři glukometry určené ke stanovení glykémii, které však nelze používat k potvrzení diagnózy diabetu.

O pacienty s diabetem 2. typu pečuje diabetolog, internista či praktický lékař s požadovanou erudicí v oboru (atestace, kursy, kontinuální postgraduální vzdělávání). Základem péče o diabetiky je týmová spolupráce praktických lékařů se specialisty i mezi specialisty navzájem.

II. Klinický obraz, diagnostika, terapie

1. Klinický obraz diabetu 2. typu

Rozvinuté příznaky diabetu zahrnují žízeň, polyurii, polydipsii a s nimi spojenou vystupňovanou únavu. Nechutenství či hmotnostní úbytek nemusí být přítomen. Ve většině případů diabetu 2. typu však typické příznaky zcela chybějí. Pacient je asymptomatický a to i při hodnotách glykémie výrazně převyšujících 10 mmol/l. Jindy je podezření na diagnózu diabetu vysloveno při jiné symptomatologii (kožní zánětlivé onemocnění, pruritus, porucha zraku aj) nebo v rámci jiného onemocnění (ischemická choroba dolních končetin, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda aj). V tomto případě je pak zapotřebí ověřit diagnózu za standardních podmínek. Podrobnosti klinického obrazu jsou uvedeny v příslušných učebnicích¹⁻³.

2. Vyhledávání (skrínink) diabetu

K vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykémie, kdežto vyšetření moče (glykosurie) nepostačuje a bylo ze skríninku vyloučeno. Glykémie se vyšetřuje v plné kapilární krvi nebo v žilní plazmě:

- jednou za dva roky (u nerizikových jedinců, zejména ve věku nad 40 let jako součást preventivních prohlídek)

- jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem (prediabetes, nemocní s kardiovaskulární příhodou v anamnéze, diabetes v rodinné anamnéze, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidémie či hyperlipoproteinémie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg, syndrom polycystických ovarií / PCOS/)

- okamžitě u osob se zjevnými příznaky (viz výše)

Skríninkové vyšetření poruch glukózové homeostázy (diabetu + prediabetu) je pozitivní v případech, kdy je:

- náhodná glykémie (stanovená kdykoliv během dne a nezávisle na jídle) v plné kapilární krvi (stanovení na glukometru je možné) $\geq 7,0$ mmol/l nebo v žilní plazmě $\geq 7,8$ mmol/l
nebo
- glykémie nalačno v žilní krvi stanovená v laboratoři (nikoliv na glukometru) $\geq 5,6$ mmol/l

nebo

- glykovaný hemoglobin (HbA1c) stanovený v laboratoři ≥ 39 mmol/mol dle IFCC (fakultativně)

3. Diagnostika diabetu

Při podezření na diabetes mellitus je třeba potvrdit diagnózu onemocnění standardním postupem. O diagnóze diabetu svědčí:

- a) přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykemií vyšší než 11,0 mmol/l a následně glykemií v žilní plazmě nalačno rovnou nebo vyšší než 7,0 mmol/l (stačí jedno stanovení)
- b) při nepřítomnosti klinických projevů a nález glykémie v žilní plazmě nalačno rovné nebo vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit aspoň dvakrát)
- c) nález glykémie v žilní plazmě za 2 hodiny při oGTT vyšší než 11,0 mmol/l.

Od stanovení diagnózy diabetu je vhodná konziliární spolupráce praktického lékaře s diabetologem. V případě, že se vyskytnou pochybnosti o typu diabetu a o volbě správné terapie (zejména inzulínu), doporučuje se ponechat vedení na diabetologovi. V diferenciální diagnostice je zapotřebí vyloučit jiná onemocnění, která mohou být provázena diabetem (v tomto případě se nejedná o diabetes 2. typu).

4. Vyšetření při zjištění diagnózy

U každého nově zjištěného diabetika získá ošetřující lékař anamnestická data, provede fyzikální a pomocná laboratorní vyšetření a stanoví léčebný plán.

Anamnéza:

- symptomy nemoci,
- rizikové faktory aterosklerózy (kouření, hypertenze, obezita, hyperlipoproteinémie, včetně rodinné anamnézy)
- dietní návyky, stav výživy,
- fyzická aktivita,
- podrobnosti v dosavadní terapii (s ohledem na možné ovlivnění glykémie)
- přítomnost jiných onemocnění ve vztahu ke komplikacím diabetu (oči, srdce, cévy, ledviny, nervový systém)
- frekvence, závažnost a příčina akutních komplikací,
- psychosociální a ekonomické faktory ovlivňující léčbu,
- rodinná anamnéza diabetu a dalších endokrinních onemocnění,
- gestační anamnéza (hmotnost dětí, narození mrtvého dítěte ap),
- choroby, u nichž může být diabetes sekundárním onemocněním

Fyzikální vyšetření:

- výška, hmotnost, hmotnostní index BMI (podíl hmotnosti v kg a druhé mocniny výšky v metrech), obvod pasu (v cm)
- krevní tlak,

- vyšetření srdce, posouzení tepové frekvence,
- vyšetření kůže,
- vyšetření štítné žlázy,
- vyšetření krčních tepen a tepen dolních končetin,
- orientační neurologické vyšetření dolních končetin,
- neurologické vyšetření (individuálně).
- vyšetření rizika syndromu diabetické nohy včetně vyšetření Dopplerem
- oftalmologické vyšetření (oční pozadí),

Laboratorní vyšetření:

- glykémie nalačno a postprandiálně (znalost obou se doporučuje),
- lipidy (celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, non HDL cholesterol, triacylglyceroly),
- Na, K, Cl, Ca, fosfáty, močovina, kreatinin + kalkulovaná glomerulární filtrace (eGF), kyselina močová v séru, ALT, AST, ALP a GGT,
- glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}),
- moč chemicky + močový sediment,
- kultivační vyšetření (dle nálezu v močovém sedimentu),
- albuminurie
- TSH

Další vyšetření:

Ekg

5. Terapie diabetu 2. typu

Cílem léčby diabetu je prodloužení a zkvalitnění života nemocných s diabetem. Snahou je snížit celkovou mortalitu a morbiditu, zejména související s kardiovaskulárními komplikacemi a nádory; udržet dlouhodobě optimální metabolickou kompenzaci a zpomalit vznik a rozvoj chronických mikrovaskulárních komplikací diabetu; a konečně minimalizovat riziko akutních komplikací (hypo/hyperglykémie).

Léčba hyperglykémie je u nemocného s diabetem 2. typu součástí komplexních opatření, která zahrnují i léčbu hypertenze, dyslipidémie, obezity a dalších abnormalit. Ukazatele kvality léčby nemocného s diabetem a jejich cílové hodnoty, které jsou horní hranicí normálních hodnot a pro část nemocných nejsou prakticky dosažitelné, uvádí tabulka č.1. Pro konkrétního pacienta by měly být terapeutické cíle vždy stanoveny INDIVIDUÁLNĚ. Při léčbě hyperglykémie se snažíme dosáhnout cílových hodnot glykemií při nepřítomnosti závažných hypoglykemií a ideálně bez hmotnostních přírůstků (případně s hmotnostním úbytkem). Léčba by měla být agresivní, s kontrolou HbA_{1c} každé 3 měsíce a opakovanou revizí režimových opatření, dokud není dosaženo Hb_{1c} pod 45 mmol/mol u osob s nízkým rizikem nežádoucích příhod (tj. bez závažných přidružených chorob a zejména u krátce trvajících diabetu), kdežto u osob s přidruženými závažnými chorobami, u nichž hypoglykémie zvyšují riziko komplikací, postačuje cílová hodnota HbA_{1c} do 60 mmol/mol. Po dosažení cílových hodnot HbA_{1c} je minimální frekvence kontrol 1x za 6 měsíců.

K osobám s nízkým rizikem se řadí pacienti s krátce trvajícím diabetem, bez cévních změn a s výchozími hodnotami glykovaného hemoglobinu do 70 mmol/mol.

Léčebný plán má být navržen tak, aby se dosáhlo optimální kompenzace diabetu co nejdříve po stanovení diagnózy s přihlédnutím k věku, zaměstnání, fyzické aktivitě, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situaci a osobnosti nemocného.

Léčebný plán zahrnuje:

- individuální doporučení dietního režimu s podrobnou instrukcí,
- doporučení změny životního stylu (fyzická aktivita, zákaz kouření),
- stanovení individuálních cílů (glykémie nalačno i postprandiálně, HbA_{1c}, hmotnost, krevní tlak, krevní tuky apod.).
- strukturovanou edukaci pacienta a je-li to možné i členů rodiny (viz příslušný doporučený postup),
- selfmonitoring pacienta (především glykemií, ale podle zdravotního stavu i krevního tlaku, hmotnosti) s příslušnou edukací úprav režimu,
- farmakologickou léčbu diabetu a dalších přidružených nemocí
- psychosociální péči

5.1. Nefarmakologická léčba

Tvoří základ léčby diabetu 2. typu. Zahrnuje volbu individuálně stanovených dietních opatření a fyzické aktivity, její součástí je i edukace diabetika v příslušných úpravách léčebného režimu. Energetický obsah stravy je zvolen s přihlédnutím k tělesné hmotnosti, věku a režimu diabetika (viz příslušný doporučený postup). Ošetřující lékař stanoví, zda postačuje dieta diabetická (s příslušným limitem sacharidů), či zda je vhodnější dieta redukční s ohledem na stupeň nadváhy (viz Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem). Cílem režimových opatření je přiblížit se k ideální hmotnosti. U obézních diabetiků se doporučuje dieta redukční.

Podrobná pravidla pro edukaci nemocných s diabetem jsou předmětem samostatného doporučeného postupu ČDS.

5.2. Farmakologická léčba

Zahajuje se ihned při stanovení diagnózy diabetu zároveň s režimovými opatřeními. Algoritmus farmakologické léčby vychází z konsenzu ADA/EASD⁴ a je upraven podle současných poznatků (Schéma 1).

V současné době je ke klinickému použití registrována řada antidiabetik, která efektivně a vzájemně srovnatelně snižují hladiny krevního cukru a HbA_{1c}. Liší se svým bezpečnostním profilem. Některá antidiabetika (liraglutid a empagliflozin) mají navíc k dispozici data dokládající jejich příznivý vliv na dlouhodobou prognózu nemocného. Při volbě farmak dáваме přednost bezpečným antidiabetikům, zejména s nízkým rizikem hypoglykemií (metformin, gliptiny, agonisté GLP-1 receptorů, glifloziny). Zvažujeme i další vlastnosti antidiabetik, které by mohly mít vztah k dlouhodobé prognóze nemocného. Je to například vliv na hmotnost či na postprandiální glykémie, které významně ovlivňují dlouhodobou kompenzaci diabetu. Vedení léčby vyžaduje tudíž jejich znalost. **U vybraných skupin nemocných by mělo být vždy zváženo antidiabetikum s prokázaným příznivým efektem na danou komorbiditu, tj u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem – empagliflozin a/nebo liraglutid a u osob s rizikem srdečního selhání - empagliflozin nebo canagliflozin.**

Lékem první volby je metformin. Jiné antidiabetikum se použije buď při jeho nesnášenlivosti, nebo po zvážení indikace příslušné skupiny, nevyžaduje-li závažnost poruchy glykoregulace nebo klinický stav pacienta použít zpočátku inzulin (inzulinová analoga). Pokud monoterapie nevede do šesti měsíců od jejího nasazení k dosažení požadované kompenzace (Tab.1), je třeba zvolit jednu z variant kombinované terapie perorálními antidiabetiky nebo i inzulinem. Hodnota HbA1c kolem 53 mmol/mol je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba, zvyšují dávky antidiabetik nebo se upravuje jejich kombinace včetně inzulinu. Pokud zvolená kombinovaná léčba nevede do šesti měsíců k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu (k poklesu HbA1c aspoň o 10 % výchozí hodnoty), je třeba změnit antidiabetikum nebo jeho dávkování.

Alternativní možností je zahájení léčby dvojkombinací či trojkombinací PAD. Můžeme individuálně zvážit, obvykle pokud hodnota HbA1c přesahuje 60 mmol/mol. Stejně tak, pokud to vyžaduje klinický stav nemocného (subjektivní obtíže, glykémie nad 15 mmol/l či HbA1c nad 75 mmol/mol), je možné zvolit od počátku léčbu inzulinem (může jít o léčbu přechodnou).

Inzulin se obvykle přidává k monoterapii či ke kombinaci PAD, ale zpravidla se doporučuje léčba inzulinem tehdy, pokud není uspokojivá kompenzace při dvojkombinaci či trojkombinaci PAD.

Léčba je vedena tak, aby se výsledky co nejvíce přiblížily cílovým hodnotám (Tab. 1), a to vždy s průměrnou dávkou farmak při monoterapii nebo jejich kombinaci a při respektování všech kontraindikací léčby. **Cíle léčby však mají být vždy stanoveny individuálně se zřetelem ke stavu pacienta a přítomnosti přidružených nemocí.**

Volba skupiny farmak:

a) **Metformin** – terapie u diabetiků 2. typu se zahajuje dávkou podanou jednou až dvakrát denně s postupným navýšením dle snášenlivosti pacienta. Chronická udržovací dávka obvykle nepřekračuje 2000 mg denně. Maximální doporučovaná dávka je 3000 mg denně.

Metformin je kontraindikován při těžké renální insuficienci (eGF pod 0,5 ml/s). Pro běžnou klinickou praxi je rozumné nezahajovat léčbu metforminem při poklesu eGF pod 1 ml/s. Pokud je již nemocný metforminem léčen, pak snížit denní dávku na polovinu za kontroly renálních funkcí nejméně 4x za rok. Při chronickém srdečním selhání se metformin podává s výjimkou NYHA III a IV. Podmínkou je taktéž kontrola renálních funkcí a eGF nad 0,5 ml/s (evropská doporučení).

Pokud se při monoterapii metforminem nedosáhne cílových hodnot kompenzace, je vhodné přidat další antidiabetikum s odlišným mechanismem účinku. Podávání metforminu není provázeno rizikem hypoglykemií a hmotnostních přírůstků. Zvyšuje riziko laktátové acidózy, a proto je třeba dodržovat jeho kontraindikace. Epidemiologická data a výsledky studie UKPDS svědčí pro kardiovaskulární bezpečnost metforminu ^{5,6}.

b) **Glitazon** – používá se zejména ke kombinované léčbě u diabetiků 2. typu s vyjádřenou inzulinovou rezistencí. Indikován je jednak (a) v kombinaci s metforminem, kde monoterapie tímto preparátem nedosáhla požadované kompenzace diabetu, jednak (b) v dvojkombinaci s inkretiny, glifloziny nebo sulfonylmočovinou, kde nelze použít metformin pro jeho nesnášenlivost, přičemž přetrvává neuspokojivá kompenzace a současně je zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění (arteriální hypertenze, dyslipidémie a zvýšená albuminurie nad 20 µmol/min nebo 2,5 g/mol kreatininu). Může se užít i v monoterapii či v trojkombinaci

s výše uvedenými farmaky. Kombinuje se i s inzulínem, byť je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem ke zvýšenému riziku srdečního selhání. Léčba se zahajuje úvodní dávkou 15 mg pioglitazonu, která se po několika týdnech zvyšuje na 30 mg denně. U těchto pacientů musí být současně respektovány kontraindikace léčby glitazonem (srdeční selhání, edémové stavy, těhotenství) a v průběhu léčby je třeba kontrolovat klinický stav pacienta se zřetelem na retenci tekutin včetně známek oběhového selhávání. Léčba pioglitazonem je běžně provázena přírůstkem hmotnosti, je spojena s rizikem fraktur zejména u žen a lék by neměl být podáván u osob s neobjasněnou hematurií. Kardiovaskulární bezpečnost pioglitazonu byla ověřena intervenční studií PROACTIVE ⁷ s výjimkou zvýšeného rizika výše uvedeného srdečního selhání.

c) **Léky s inkretinovým působením** zahrnující injekčně podávaná analoga GLP-1 (inkretinová mimetika, agonisty GLP-1 receptorů) a gliptiny (inhibitory dipeptidylpeptidázy IV) určené k perorálnímu podávání. Obvyklé denní dávky uvádí tabulka č. 3. Používají se většinou v kombinační terapii s metforminem a glitazony, pokud není dosaženo uspokojivé kompenzace. Je možné je použít v monoterapii při nesnášenlivosti metforminu, dále také v trojkombinaci s metforminem a deriváty sulfonylmočoviny/glitazony/glifloziny a konečně v kombinaci s jednou dávkou dlouze působícího inzulínu. Podmínkou jejich účinného působení je zachovalá sekrece inzulínu, kterou stimulují v přítomnosti glukózy. Je proto odůvodněné jejich podání v časnějším stadiu diabetu. Inkretinové léky nezvyšují riziko hypoglykemií, pokud nejsou podávány s inzulínem nebo deriváty sulfonylmočoviny. U obézních diabetiků se využívá efektu GLP-1 analogů též na redukci hmotnosti, inhibitory DPP-IV hmotnost výrazněji neovlivňují. Nejčastějším nežádoucím účinkem analog GLP-1 jsou gastrointestinální obtíže. Klinické výhody má podávání kombinovaných preparátů s obsahem více účinných látek, například fixní kombinace gliptinu a metforminu v jedné tabletě či fixní kombinace analoga GLP-1 a dlouze působícího inzulínu v jednom dávkovači. Použití u chronické renální insuficience je uvedeno v Tab. 2.

V dosud publikovaných intervenčních studiích byla zatím jednoznačně doložena kardiovaskulární bezpečnost (včetně srdeční nedostatečnosti) sitagliptinu (studie TECOS)⁸ a lixisenatidu - ELIXA⁹. Podávání saxagliptinu ve studii SAVOR-TIMI 53 zvýšilo významně počet hospitalizací z důvodu srdeční nedostatečnosti¹⁰. Při léčbě alogliptinem (studie EXAMINE) byly výsledky u intervenované a placebem léčené skupiny bez statisticky významného rozdílu¹¹. Zatím jediným přípravkem ve skupině inkretinů, u něhož byl doložen příznivý efekt na dlouhodobou prognózu nemocných, je liraglutid. Ve studii LEADER¹² bylo podávání liraglutidu dávce 1,8 mg/d diabetikům s vysokým kardiovaskulárním rizikem provázeno významným snížením kardiovaskulárního rizika (o 13%), snížením rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin (o 22%) i rizika všech příčin úmrtí (o 15%).

d) **Glifloziny** (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) se používají především v kombinační terapii u pacientů, u nichž předchozí terapie nevedla k dosažení cílových hodnot glykemií, a tudíž kompenzace diabetu zůstala neuspokojivá. Používají se v dvoj- i trojkombinaci s ostatními antidiabetiky (zejména v kombinaci s metforminem a léky s inkretinovým efektem či inzulínem). Při mírném poklesu renálních funkcí (do eGF nad 0,75 ml/s) je možno pokračovat v terapii glifloziny, nově se však nenasazují (Tab. 2). Podávání gliflozinů nezvyšuje riziko hypoglykémie, vede k mírné hmotnostní redukci a mírně snižuje krevní tlak. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou infekce močových cest a genitálu.

Pozornost je třeba věnovat riziku dehydratace, zejména u starších nemocných léčených diuretiky. Je třeba pamatovat i na možnost euglykemické ketoacidózy při rozvoji některých nežádoucích stavů (akutní onemocnění) nebo vlivem snížení dávky inzulínu. U canagliflozinu bylo ve studii CANVAS prokázáno dvojnásobné riziko amputací dolních končetin¹³. Podávání empagliflozinu nemocným s KV vysokým rizikem v kombinační léčbě snížilo v prospektivní studii EMPA-REG celkovou mortalitu (o 32%), KV mortalitu (o 38%), a riziko KV komplikací (o 14%) a riziko hospitalizace pro srdeční selhání (o 35 %) ¹⁴. Navíc empagliflozin redukoval riziko progresu renálního onemocnění (o 39%) a nutnost náhrady funkce ledvin (o 55%)¹⁵. Podobný renoprotektivní efekt byl popsán u canagliflozinu, který snížil riziko progresu albuminurie (o 27%) a renálního kompozitního endpointu definovaného poklesem eGF, nutností náhrady funkce ledvin a úmrtím z renálních příčin (o 40%)¹³. Naproti tomu obdobné snížení kompozitního kardiovaskulárního endpointu jako u empagliflozinu (o 14%) nebylo provázeno u canagliflozinu signifikantním snížením kardiovaskulární mortality a celkové mortality, bylo však popsáno srovnatelné snížení srdečního selhání (o 33%)¹³.

e) **Deriváty sulfonylmočoviny** – k dosažení lepší kompenzace diabetu v kombinaci s metforminem se doporučuje gliklazid nebo glimepirid v nejnižší dávce a při nedostatečné kompenzaci po několika týdnech je možno zvýšit na průměrnou dávku (obvykle na dvojnásobek) denně. Nedoporučuje se překračovat střední denní dávky (gliklazid 160 mg a pro MR formu 60 mg, glimepirid 2-4 mg). Od použití ostatních derivátů sulfonylmočoviny se ustupuje. Dávkování derivátů sulfonylmočoviny u nemocných s chronickou renální insuficiencí je uvedeno v Tab. 2. Při glykémii nad 15 mmol/l nelze očekávat významnější efekt této skupiny léků, a další zvyšování dávek není tudíž vhodné. Podávání derivátů sulfonylurey je provázeno rizikem hypoglykemií a hmotnostních přírůstků, jejich kardiovaskulární bezpečnost je proto stále předmětem diskuzí.

f) **Meglitinidy** lze alternativně použít místo derivátů sulfonylmočoviny v kombinaci s metforminem u pacientů se zachovalou sekrecí inzulínu. Využívá se u nich krátké prandiální stimulační sekrece inzulínu místo delšího efektu derivátu sulfonylmočoviny.

g) **Inhibitor alfa-glukosidáz** (akarboza, miglitol) se může použít ke zlepšení kompenzace u jedinců s vysokým postprandiálním vzestupem glykémii, obvykle v kombinaci s jiným antidiabetikem a to v dávce do 200 mg denně.

h) **Antiobezitika** – používají se individuálně u diabetiků s BMI nad 27 kg/m², zejména se současnou arteriální hypertenzí nebo hyperlipoproteinémií, resp. při vysokém kardiovaskulárním riziku. Léky registrované k dlouhodobé léčbě obezity jsou orlistat, liraglutid v dávce 3 mg denně a naltrexon/bupropion.

ch) **Inzulín**. V případě, že léčba perorálním antidiabetikem nebo kombinací nevede k uspokojivým výsledkům nebo je tato terapie kontraindikována, je třeba zahájit léčbu inzulínem. Pokud není kontraindikace, vždy se kombinuje inzulínová léčba s podáváním metforminu. Také zde platí doporučení volby co nejnižší účinné dávky inzulínu. Obvykle se začíná podáváním inzulínu v jedné dávce denně (zejména při vysoké glykémii nalačno) v kombinaci s metforminem ev. s dalšími antidiabetiky včetně GLP-1 analoga či gliflozinu. Je

možno použít dlouhodobě působící analoga s aplikací kdykoli během dne nebo středně dlouho působící lidský inzulín na noc. Dlouhodobě působící analoga významně snižují riziko hypoglykémie, proto jsou doporučenou první volbou pro léčbu bazálním inzulínem. Při zvážení poměru rizika hypoglykémie a potenciálního přínosu terapie může lékař v individuálních případech volit jako první NPH inzulín. Pokud se nedosahuje požadované kompenzace a dávka dlouze působícího inzulínu překročí 0,5 j na kg hmotnosti, použijí se krátce působící inzulíny (včetně analog) podané před hlavními jídly, a to především v případech, kdy je vysoká postprandiální glykémie. Dávky krátce působícího inzulínu je možné přidávat postupně, tj. začít aplikací přídatné dávky k největšímu dennímu jídlu a dále postupovat podle potřeby. Intenzifikovaná léčba inzulínem (3 a více dávek denně) včetně inzulínových analog by měla vést k co nejlepší kompenzaci diabetu a k minimalizaci glykemických odchylek (tzv. glykemické variability) při použití co nejnižší účinné celkové dávky inzulínu. Alternativní cestou intenzifikace léčby inzulínem je přidání GLP-1 analoga k dlouze působícímu inzulínu. U části pacientů lze použít premixované inzulíny (včetně analog).

Pokud to vyžaduje klinický stav nemocného (subjektivní obtíže, glykémie nad 15 mmol/l či HbA1c nad 75 mmol/mol), může být inzulín použit dočasně ke zlepšení kompenzace již při stanovení diagnózy diabetu s následným převedením na léčbu PAD.

Zahájení léčby inzulínem, volbu inzulínového režimu a druhu preparátu má provádět diabetolog.

Kardiovaskulární bezpečnost inzulínu byla ověřena intervenční studií ¹⁶.

i) Při léčbě diabetu 2. typu lze rovněž použít fixní kombinované přípravky (např. kombinaci metforminu s glitazonem, metforminu s gliptinem, metforminu s gliflozinem, GLP-1 analoga s dlouze působícím inzulínem).

Poznámky:

Obvyklé denní dávky antidiabetik uvádí tabulka č. 3. Dlouhodobá terapie vyššími dávkami perorálních antidiabetik se nedoporučuje, neboť nevede k požadovanému zlepšení kompenzace a může zvyšovat riziko nežádoucích účinků. Výsledky studií z poslední doby vedou k doporučení kombinací zejména metforminu, léků s inkretinovým působením a gliflozinů, které nevedou k hypoglykemiím a váhovým přírůstkům. Současně mají příznivé působení na kardiovaskulární systém. Tyto účinky nezávisí na hmotnosti (BMI) pacienta a kombinační léčba je tudíž indikována i u osob s BMI < 35 kg/m². Při léčbě antidiabetiky je třeba věnovat pozornost lékovým interakcím s ohledem na riziko hypo- i hyperglykémie. Předpokladem úspěšné farmakoterapie diabetu 2. typu však zůstává léčba nefarmakologická.

U starších nebo polymorbidních jedinců je nezbytné respektovat kontraindikace perorálních antidiabetik s obzvláštní důsledností.

Nezbytnou součástí úspěšné léčby diabetu 2. typu je edukace nemocných s upevňováním návyků nefarmakologické léčby. Edukace diabetika je předmětem samostatného standardu.

5.3. Bariatrická (metabolická) chirurgie

Chirurgické řešení obezity při diabetu 2. typu je nejúčinnější metodou, která vede ke zlepšení kompenzace diabetu. U cca 80 % nemocných vede k vymizení známek diabetu a

přechodu do poruchy glukózové homeostázy či k úplné normalizaci tolerance glukózy. Umožní obvykle vysazení inzulínu a snížení dávek PAD. Pokud je BMI nad 35, zejména jsou-li přítomné další rizikové faktory, měla by být indikace k bariatrickému výkonu u obézního nemocného s diabetem 2. typu vždy uvážena. Indikace k výkonu a péče o nemocného léčeného bariatrickým výkonem jsou předmětem interdisciplinárních evropských doporučení^{17, 18}.

Kritéria pro posouzení účinku bariatrické chirurgie na remisi diabetu 2. typu (upravená evropská doporučení):

Hodnotí se podle glykémie v žilní plazmě nalačno a HbA1c (místo HbA1c je možné použít glykémie ve 120. minutě oGTT).

Částečná remise (odpovídá modifikované definici prediabetu/poruše glukózové homeostázy) Glykémie jsou pod diagnostickým prahem pro diabetes (tj. glykémie v žilní plazmě nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l NEBO HbA1c 39 – 47 mmol/mol NEBO glykémie ve 120. minutě oGTT 7,8 – 11,0 mmol/l) nejméně po dobu 1 roku, bez farmakoterapie s výjimkou metforminu.

Kompletní remise

Normální glykémie je třeba potvrdit dvěma ukazateli (glykémie v žilní plazmě nalačno je < 5,6 mmol/l a zároveň je HbA1c < 38 mmol/mol nebo je glykémie ve 120. minutě oGTT < 7,8 mmol/l) nejméně po dobu 1 roku, bez farmakoterapie s výjimkou metforminu.

Prodloužená remise

Kompletní remise trvajících alespoň 5 let.

Po bariatrickém výkonu u nemocného s diabetem či prediabetem je vhodné bez ohledu na zlepšení či normalizaci glukózové homeostázy pokračovat v podávání metforminu.

5.4. Další léčebná opatření

Součástí léčby diabetes mellitus 2. typu^{19, 20} má být úspěšné zvládnutí:

- Hyperglykémie
- Obezity¹⁷
- Hypertenze²¹
- Dyslipidémie^{20, 22}
- Zvýšené tendence k agregaci trombocytů
Podávání 100 mg kyseliny acetylsalicylové je doporučeno v primární prevenci u diabetiků s dalšími riziky a v rámci sekundární prevence.
- Akutních a chronických komplikací diabetu

Při každém kroku tohoto procesu je nezbytný individuální přístup ke každému pacientovi, který bere v úvahu jeho specifické potřeby, zájmy a schopnosti při plnění konkrétních terapeutických cílů.

6. Průběžná standardní péče

Při každé kontrole diabetika má být

- a) posouzena kompenzace diabetu,
- b) zvaženo dosažení stanovených terapeutických cílů,
- c) revidována dietní a medikamentózní opatření
- d) prováděna individuální strukturovaná edukace.

Frekvence návštěv je závislá na dosažené metabolické kompenzaci, změnách terapeutického režimu, přítomnosti komplikací a na celkovém zdravotním stavu.

Pacienti začínající léčbu mohou potřebovat kontroly i jednou týdně až do doby, kdy se dosáhne uspokojivé kompenzace. Pacienti počínající aplikovat inzulín nebo ti, u nichž byla provedena významná terapeutická změna, mohou potřebovat lékařské vyšetření případně i denně.

Další kontroly u stabilizovaných nemocných léčených inzulínem mají být jednou za 2-3 měsíce, u pacientů na perorálních antidiabetících za 3-6 měsíců, nejméně jednou za půl roku. Požadované hodnoty pro léčbu pacienta s diabetem 2. typu jsou uvedeny v Tabulce 1.

Minimálně jedenkrát za rok by měla být provedena vyšetření k posouzení přítomnosti dlouhodobých cévních komplikací diabetu.

Náplň vyšetření:

Anamnéza

- frekvence, příčina a závažnost hypo- nebo hyperglykemií,
- kontrola dodržování dietních opatření,
- aktuální farmakoterapie,
- úprava léčebného programu samotným pacientem,
- symptomy svědčící o rozvoji komplikací,
- psychosociální problémy,
- skrínink obstrukční spánkové apnoe

Fyzikální vyšetření

- tělesná hmotnost a obvod pasu při každé kontrole,
- krevní tlak při každé kontrole (zhodnocení domácího selfmonitoringu TK– fakultativně)
- vyšetření dolních končetin jednou ročně (skrínink ICHDK /Doppler/, skrínink rizika syndromu diabetické nohy),
- oční vyšetření jednou ročně.

Laboratorní vyšetření

- glykémie nalačno či postprandiálně,
- glykovaný hemoglobin jednou za 6 měsíců u všech pacientů, u pacientů léčených inzulínem jednou za 3 měsíce, jinak dle stavu,
- vyšetření, u nichž byla dříve zjištěna patologická hodnota,
- moč chemicky + sediment (cukr, bílkovina, ketolátky, erytrocyty),
- albuminurie (poměr albumin/kreatinin v ranní moči) kvantitativně (u diabetiků mladších 70 let jednou ročně při negativním nálezu, při patologických hodnotách je třeba postupovat individuálně)
- vypočítaná glomerulární filtrace (eGF) jednou ročně

Roční kontrola: Jednou ročně je diabetik komplexně vyšetřen. Součástí je laboratorní vyšetření, které zahrnuje analyty uvedené při zjištění diagnózy diabetu. U nemocných nad 70 let a u těch, kde byla hodnota lipidového profilu dvakrát v mezích normy, není toto vyšetření nutno provádět každoročně.

Doporučení:

Při opakovaném průkazu neuspokojivé kompenzace onemocnění u diabetika, který je léčen v jiné ordinaci než diabetologické, má být stav posouzen diabetologem nejlépe formou konziliárního vyšetření. Při výskytu komplikací nebo podezření na ně je třeba zajistit vyšetření a léčbu u příslušného specialisty a zvážit další postup v léčbě diabetu.

7. Preventivní opatření

Cílem léčby diabetika 2. typu je trvalá snaha o snížení mikro- a makrovaskulárních komplikací. K preventivním opatřením patří:

- úsilí o co nejlepší metabolickou kompenzaci diabetu (s ohledem na daného pacienta)
- úsilí o co nejlepší kompenzaci krevního tlaku (důsledná léčba arteriální hypertenze)
- účinná léčba dyslipidémie
- úsilí o dosažení optimální tělesné hmotnosti (léčba obezity)
- úsilí o realizaci správných režimových návyků (fyzická aktivita)
- zákaz kouření
- pravidelné vyšetřování dolních končetin jako součást jednotného plánu, doporučena edukace a vhodná obuv
- pravidelné vyšetřování očního pozadí, albuminurie a glomerulární filtrace ve stanovaných intervalech

8. Selfmonitoring glykemií

Selfmonitoring glykemií (stanovení denních glykemických profilů hladin krevního cukru v běžných životních podmínkách) je **nedílnou součástí dobře vedené péče** o diabetika 2. typu. Po odhalení cukrovky zvyšuje selfmonitoring pochopení základních léčebných opatření (především stravovacích návyků) a zvyšuje motivaci nemocných ke spolupráci. Znalost postprandiálních glykemií umožňuje cíleně upravit léčebný režim včetně vhodného výběru jídel a docílit uspokojivou kompenzací diabetu. V dalším průběhu diabetu je intermitentní selfmonitoring vhodný při reedukaci nemocného. Selfmonitoring je indikován zejména při nesouladu hladin glykémie nalačno s hodnotami glykovaného hemoglobinu. Frekvence kontrol glykemií je stanovena individuálně ve vztahu k použité terapii a stavu diabetu. Podmínkou efektivity selfmonitoringu u diabetiků 2. typu je jeho spojení s edukací o úpravách léčebného režimu a jeho pravidelnost podle doporučení ošetřujícího lékaře.

9. Posudkové hledisko

Diabetes mellitus 2. typu není sám o sobě limitujícím faktorem pro pracovní způsobilost. Volba pracovního zařazení však může být ovlivněna přítomností komplikací (např. postižení zraku) nebo přidružených chorob, které je pak nutno posuzovat individuálně.

Závěr:

Při měnících se standardech péče o diabetiky podmíněných rozvojem poznání má ošetřující lékař přizpůsobit svou péči novelizovaným zásadám. Podobně jako každý nemocný má i diabetik právo volby lékaře nebo zdravotnického zařízení.

Tab. 1: Cíle léčby nemocného s diabetem

Ukazatel	Požadovaná hodnota
HbA _{1c} (mmol/mol)*	< 45 (< 60)
Glykémie v žilní plazmě nalačno/před jídlem (mmol/l)	≤ 6,0 (< 7,0)
Hodnoty glykémie v plné kapilární krvi (selfmonitoring)	
nalačno/před jídlem (mmol/l)	4,0–6,0 (< 8,0)
postprandiální (mmol/l)	5,0–7,5 (< 9,0)
Krevní tlak (mmHg)	< 130/80 (< 140/90)
Lipidy v krevním séru	
celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
LDL cholesterol (mmol/l)	< 2,5 (<1,8), nebo snížení o 50 % výchozí hodnoty
HDL cholesterol (mmol/l) : muži /ženy	> 1 / > 1,2
triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
Body mass index **	19-25
Obvod pasu: ženy (cm) / muži (cm)	< 80 /< 94
Celková dávka inzulínu/24 hodin/kg hmotnosti (IU)	< 0,6

* HbA_{1c} - glykovaný hemoglobin – podle IFCC s normálními hodnotami do 39 mmol/mol

** u nemocných s nadváhou a obezitou je cílem redukce hmotnosti o 5-10 % a následně ji udržet

() V závorce jsou uvedeny doporučené hodnoty pro diabetiky s vysokým kardiovaskulárním rizikem, ale tyto cílové hodnoty je vhodné většinou stanovit individuálně

Tab. 2: Základní antidiabetika – možnost použití při chronickém poškození ledvin ((podle SPC k datu 1.1. 2017)

		Lehké poškození 2.st. CKD (GF 1,0 – 1,49 ml/s)	Středně závažné poškození 3.st. CKD (GF 0,5 - 0,99 ml/s)	Závažné poškození 4.st. CKD (GF 0,25-0,49 ml/s)	Selhání ledvin 5.st. CKD (GF < 0,25 ml/s)
Deriváty SU	gliquidon*	x	x	x	x
	gliklazid	x	x	-	-
	glimepirid	x	x	-	-
	glipizid	x	x	-	-
	glibenklamid	x	-	-	-
Glinidy	repaglinid*	x	x	x	x
Biguanidy	metformin*	x	x/- v redukované dávce	-	-
Glitazony	pioglitazon	x	x	x	x
Gliptiny	sitagliptin	x	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce
	vildagliptin	x	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce
	saxagliptin	x	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce	-
	linagliptin	x	x	x	x
	alogliptin*	x	x/- v redukované dávce	-	-

Inkretinová mimetika	exenatid	x	x/- v redukované dávce	-	-
	liraglutid	x	x	-	-
	lixisenatid*	x	x/- v redukované dávce	-	-
	dulaglutid	x	x	-	-
Glyflosiny	dapagliflozin	x	-	-	-
	empagliflozin**	x	x/- v dávce 10 mg/d	-	-
	canagliflozin**	x	x/- v dávce 100 mg/d	-	-
Inzulín	inzulín humánní	x	x	x	x
	inzulínová analoga	x	x	x	x

x (barva) – je možné podat, bez redukce dávky

x/- (světlejší barva) – je možné podat v redukované dávce

- (bez barvy) – lék je kontraindikován nebo pro nedostatek zkušeností není podávání doporučeno

*s modifikací SPC podle ČDS

** při GF >0,75 ml/s (>45 ml/min)

Tab. 3: Průměrné denní dávky antidiabetik

Skupina	Antidiabetikum	Doporučená průměrná denní dávka	Rozmezí dávkování dle SPC platného dne 1.1.2017
Biguanidy	Metformin	2000 mg	500 – 3000 mg
	Metformin XR		500 – 2000 mg
Sulfonylurea	Gliquidon	60 mg	15 – 180 mg
	Gliclazid MR	60 mg	30 – 120 mg
	Glimepirid	3 mg	1 – 6 mg
	Glipizid	10 mg	2,5 – 40 mg
	Glibenclamid	10 mg	2,5 – 15 mg
Glinidy	Repaglinid	3 mg	0,5 – 16 mg

Glitazony	Pioglitazon	30 mg	15 – 45 mg
Gliptiny	Sitagliptin	100 mg	100 mg (25 – 100 mg)
	Vildagliptin	50 – 100 mg	100 mg (50 – 100 mg)
	Saxagliptin	5 mg	5 mg (2,5 – 5 mg)
	Linagliptin	5 mg	5 mg
	Alogliptin	25 mg	25 mg (6,25 – 25 mg)
Inkretinová mimetika	Exenatid	20 µg	10 – 20 µg
	Exenatid 1x týdně	2 mg/ týden	2 mg/týden
	Liraglutid	1,2 mg	0,6 – 1,8 mg
	Lixisenatid	20 µg	10 – 20 µg
	Dulaglutid	1,5 mg/týden	0,75-1,5 mg/týden
Glifloziny	Dapagliflozin	10 mg	10 mg
	Empagliflozin	10 mg	10 – 25 mg
	Canagliflozin	100 mg	100 – 300 mg
Inhibitor alfa-glukozidáz	Akarbóza	200 mg	150 – 600 mg

Literatura

1. Pelikánová T and Bartoš V. *Praktická diabetologie*. 5 ed. Prague: Maxdorf; 2011.
2. Škrha J. *Diabetologie*. Praha: Galén 2009.
3. ADA. Standards of medical care in diabetes--2015. *Diabetes Care*. 2015;38 (Suppl 1):S1-S87.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R and Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429-42.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR and Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-65.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Škrha J, Smith U and Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED and Holman RR. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.
9. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Johnston P, Kober LV, Lawson F, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Ping L, Probstfield JL, Solomon SD, Tardif JC, Wu Y and Pfeffer MA. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute

- Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J*. 2015;169:631-638 e7.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA and Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
 11. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC and Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
 12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, Committee LS and Investigators LT. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
 13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, for the CANVAS Program Collaborative Group*. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, June 12, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
 14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC and Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015.
 15. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B and Investigators E-RO. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
 16. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE and Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-28.
 17. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, Yashkov Y and Frühbeck G. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity Facts* ;. 2013;6:449-68
 18. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, Del Prato S, Ji L, Sadikot SM, Herman WH, Amiel SA, Kaplan LM, Taroncher-Oldenburg G, Cummings DE and Delegates of the 2nd Diabetes Surgery S. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39:861-77.
 19. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C and Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34:3035-87.
 20. Soška V, Vavřková H, Vrablík M, Bláha V, Cífková R, Freiburger T, Kraml P, Piňha J, Rosolová H, Štulc T and Urbanová Z. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ECS/ EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z r. 2011. *Vnitřní lékařství*. 2013;59:120-126.
 21. Filipovský J, Widimský jr. J, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J and Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. 2012:<http://www.hypertension.cz/doporučení-a-praktické-postupy-csh-1404042002.html>.
 22. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Authors/Task Force M and Additional C. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.