

DIAEXPLORER: prieskum inzulinovej liečby a výskytu chronických komplikácií u diabetikov 2. typu na Slovensku

DIAEXPLORER: a survey of insulin treatment and incidence of chronic complications in type 2 diabetics in Slovakia

Ingrid Dravecká¹, Marek Macko², Katarína Černá³

¹ I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

² DIABETOL, s.r.o., Prešov

³ Diabetologická ambulancia UNB, Nemocnica akademika Ladislava Dérera, Bratislava

✉ doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD. | ingrid.dravecka@upjsk.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie 27. 10. 2023

Prijaté po recenzii 6. 11. 2023

Abstrakt

Úvod: Dostupné údaje o liečbe inzulinom na Slovensku sú len zo štatistických hlásení NCZI (Národné Centrum Zdravotníckych Informácií), ktorých výsledky sú poskytované až s 18-mesačným oneskorením a zdroje zo zdravotných poisťovní sú málo dostupné. Jednorazové prierezové neinterventívne zisťovanie DIAEXPLORER sa uskutočnilo v roku 2022. **Cieľom** bolo zistiť používanie inzulinových režimov u diabetikov 2. typu, kvalitu kompenzácie diabetu, perzistenciu a adhérenciu liečby, prítomnosť mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií a zväzovanie modifikácie inzulinového režimu v ďalšej liečbe. **Súbor a metódy:** Súbor tvorilo 1 310 pacientov. Požadované údaje boli získané v rámci bežnej klinickej praxe zo 45 diabetologických ambulancií naprieč celým Slovenskom. Boli sledované 3 inzulinové režimy: BOT (Basal-supported Oral Therapy) – bazálny inzulín pridaný k liečbe perorálnymi antidiabetikami (PAD), BBT (Basal-Bolus insulin Therapy) – bazálny inzulín s prandiálnym inzulinom s/bez liečby PAD a MIX – liečba premixovaným inzulinom s/bez liečby PAD. **Výsledky:** Počet mužov bol 665, tak isto žien bolo 665. Priemerný vek bol 66,3 rokov, priemerná dĺžka trvania diabetu 15,3 rokov, priemerná dĺžka liečby inzulinovým režimom BOT/BBT/MIX bola 3,9/5,4/6,6 rokov, priemerná hodnota HbA_{1c} bola 8,5 % (DCCT) a pri inzulinových režimoch veľmi podobná. U 15 % pacientov bola hodnota HbA_{1c} ≤ 7 %. Priemerná dávka bazálneho inzulinu pri režime BOT/BBT bola 27,3/67,6 U/deň, prandiálneho inzulinu pri režime BBT 38,6 U/deň. Mikrovaskulárne ochorenia boli prítomné u 75 % a makrovaskulárne ochorenia u 40 % pacientov. Ako uspokojivú a dobrú hodnotili lekári liečbu u 53 % pacientov. Približne v 70 % sa lekári rozhodli pre zmenu liečby, najčastejšie pri režime BOT, bez zmeny liečby pri režime MIX. Najviac preferovanou zmenou liečby (44–59 %) bol prechod na fixnú kombináciu bazálneho inzulinu s agonistom GLP1-receptorov (GLP1-RA). **Záver:** Prieskum ukázal porovnateľnú dlhodobú kompenzáciu, zníženú adhérenciu k liečbe a potrebu modifikácie inzulinového režimu, predovšetkým jeho zjednodušením použitím fixnej kombinácie bazálneho inzulinu s GLP1-RA.

Kľúčové slová: DIAEXPLORER-zisťovanie – inzulinová liečba – inzulín bazálny/prandiálny/premixovaný – perorálne antidiabetiká (PAD)

Abstract

Introduction: Available data on insulin treatment in Slovakia are only from statistical reports of the National Health Information Centre (NCZI), the results of which are provided with up to an 18-month delay and sources from health insurance companies are scarcely available. A one-off cross-sectional non-interventional DIAEXPLORER survey was conducted in 2022. **Objective:** to determine the use of insulin regimens in type 2 diabetics, the quality of diabetes compensation, persistence and adherence of treatment, the presence of microvascular and macrovascular complications and consideration of modification of insulin regimen in further therapy. **Cohort and methods:** The cohort consisted of 1 310 patients. The required data were obtained within normal therapeutic practice from 45 diabetes outpatient clinics across Slovakia. 3 insulin regimens were studied: BOT (basal-supported oral therapy) – basal insu-

lin added to oral hypoglycemic therapy/oral antidiabetic drugs (OAD), BBT (basal-bolus insulin therapy) – basal insulin with prandial insulin with/without OAD treatment and MIX – premixed insulin treatment with/without OAD therapy. **Results:** The number of men was 665, as well as 665 women. The mean age was 66.3 years, the median duration of diabetes was 15.3 years, the mean duration of treatment with the BOT/BBT/MIX insulin regimen was 3.9/5.4/6.6 years. The mean HbA_{1c} was 8.5 % (DCCT) and very similar in insulin regimens. In 15 % of patients, HbA_{1c} was ≤ 7 %. The mean dose of basal insulin in the BOT/BBT regimen was 27.3/67.6 U/day, the mean dose of prandial insulin in the BBT regimen was 38.6 U/day. Microvascular diseases were present in 75 % and macrovascular diseases in 40 % of patients, respectively. Physicians evaluated 53 % of patients as satisfactory and good treatment. In approximately 70 %, physicians chose to change treatment, most often with the BOT regimen, without changing treatment with the MIX regimen. The most preferred treatment change (44–59 %) was to switch to a fixed combination of basal insulin with a GLP1 receptor agonist (GLP1-RA). **Conclusions:** The review showed comparable long-term compensation, reduced adherence to treatment and the need for modification of the insulin regimen, primarily by simplifying it through the use of a fixed combination of basal insulin with GLP1-RA.

Key words: DIAEXPLORER survey – insulin treatment – insulin basal/prandial/premixed – oral antidiabetic drugs (OAD)

Úvod

Výskyt diabetes mellitus (DM) celosvetovo alarmujúco rastie. Odhaduje sa, že v roku 2021 bolo evidovaných 537 miliónov ľudí s DM a očakáva sa, že do roku 2030 sa toto číslo zvýši na 643 miliónov [1]. Diabetes a jeho komplikácie zvyšujú morbiditu a mortalitu, ktoré finančne zaťažujú systém zdravotnej starostlivosti. Pri dlhodobom manažmente DM je dôležité udržanie primeranej metabolickej kompenzácie, ktorá ovplyvňuje výskyt a progresiu chronických komplikácií. Podľa odporúčaní American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) je vhodné pre každého pacienta zvoliť individualizovaný cieľ metabolickej kompenzácie (HbA_{1c}) a upravovať cielene liečbu pri nedosiahnutí optimálnej kompenzácie po 3–6 mesiacoch [2].

ADA z roku 2022 odporúča 4 rôzne **cieľové hodnoty HbA_{1c}**, resp. priemernej glykémie nalačno (GLN):

- HbA_{1c} < 7 % (GLN = 8 mmol/l) pre všetkých dospelých (nie tehotné) pacientov bez rizika hypoglykémie
- pri užívaní kontinuálneho glukózového monitoringu (continuous glucose monitoring – CGM) sa odporúča čas strávený v optimálnom rozmedzí (TIR – Time In Range) > 70 %, čas pod optimálnym rozmedzím (TBR – Time Below Range): TBR < 3,9 mmol/l < 4 % a TBR < 3,0 mmol/l < 1 %
- dosiahnutie hodnôt HbA_{1c} < 7 % môže byť prospešné, ak sa dá dosiahnuť bezpečne a bez signifikantnej hypoglykémie
- menej prísne ciele pre hodnoty HbA_{1c} < 8 % (GLN = 9,2 mmol/l) môžu byť vhodné pre pacientov s obmedzenou očakávanou dĺžkou života alebo v prípadoch, keď nežiadúce účinky liečby prevyšujú benefity [3]

Dosiahnutie a udržanie optimálnej metabolickej kontroly je náročné [4]. Hoci úvodná liečba u väčšiny pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) začína perorálnymi antidiabetikami (PAD) s postupným navyšovaním z monoterapie na dvojkombináciu, ev. trojkombináciu a postupne je potrebná intenzifikácia liečby inzulínovými injekčnými antidiabetikami či substitučná **liečba**

inzulínom, hlavne u starších pacientov, resp. pacientov s dlhšie trvajúcim ochorením [5,6,7]. Inzulín môže byť pridaný k PAD v konvenčnom režime (1–2-krát denne) alebo v režime bazál-bolus (BBT – bazál-bolus terapia, 4-krát denne). Napriek kombinovanej liečbe PAD s inzulínom však mnoho pacientov nedosahuje ciele metabolickej kompenzácie [5,6]. Basu et al 2019 vytvorili na základe dát z IDF (International Diabetes Federation) a 14 kohortových štúdií mikrosimuláciu prognózy vývoja DM2T v rokoch 2018–2030 v 221 krajinách. Predpokladajú, že v roku 2030 bude inzulínom liečených 7,4 % diabetikov 2. typu (odhadom 510,8 miliónov ľudí s DM2T). Pri dostupnosti inzulínu (na celom svete) a cieľovom HbA_{1c} 7 % môže počet diabetikov 2. typu užívajúcich inzulín vzrásť na 15,5 %. Predpokladá sa, že celodenná dávka v rokoch 2018–2030 vzrastie o 20 % [8]. Cena inzulínu sa v ostatnej dekáde zdvojnásobila a pre niektorých pacientov, napr. v USA, predstavuje katastrofické výdavky [9]. V rozvinutých krajinách patria medzi najčastejšie bariéry pri iniciácii a titracii liečby inzulínom obava z hypoglykémie, hmotnostný prírastok, strach, nedostatočná edukácia a komunikácia medzi pacientom a lekárom. V rozvojových krajinách sú to nedostatočný prístup k starostlivosti, nedostatok bezplatných alebo hrađených liekov, nízka úroveň edukácie a slabé povedomie o chorobách. Okrem oneskorenej intenzifikácie liečby a nevhodne zvoleného inzulínového režimu lekárom (dávka, frekvencia, typ inzulínu) je bariérou pri dosiahnutí optimálnej metabolickej kontroly nedostatočná perzistencia a adherencia pacienta k predpísanej liečbe, ktoré sú potenciovane spôsobom aplikácie lieku, frekvenciou a komplexnosťou režimu [5,7].

Perzistencia a adherencia k liečbe diabetes mellitus

Perzistencia (pokračovanie v užívaní odporúčanej liečby počas predpísaného obdobia) a **adherencia** k liečbe (v súlade s preskripciou o užívaní a dávke) sú pri chronických ochoreniach ako DM2T veľmi dôležité. Sú indikátormi spokojnosti pacienta s liečbou. Nedostatočná perzistencia a adherencia zhoršujú metabolickú kom-

penzáciu a zvyšujú riziko chronických komplikácií a mortality [5,7]. Nedostatočná perzistencia pri liečbe inzulínom môže viesť k závažnejšej hyperglykémii než pokračovanie v liečbe so suboptimálnou adharenciou k dávke a frekvencii podávania inzulínu [5]. Overenie, či pacienti reálne dodržiavajú inzulínový režim, je komplikované, keďže adharencia k užívaniu PAD sa odhaduje na 67–85 % [10]. Adharencia k užívaniu inzulínu varíruje od 30 do 86 % v závislosti od patientskej populácie [7].

Nízka adharencia k liečbe DM vyúsťuje do zbytočného utrpenia pacientov a do rastu nákladov. Nedostatočná kontrola a neadekvátna liečba DM môže skrátiť očakávanú dĺžku života o viac ako 5–10 rokov [11]. Ďalšie štúdie z USA potvrdzujú nonadharenciu k PAD v rozpätí od 13–64 %, nonadharenciu k podávaniu inzulínu v rozpätí od 19 % do 46 % [12]. Štúdia Cost of Diabetes v Európe preukázala, že len 28 % pacientov liečených pre DM2T dosahuje dobrú kontrolu glykémie [13].

Vysoká prevencia DM významne zvyšuje ekonomické náklady v zdravotníctve. Štúdia CODE2 ukázala, že celkové náklady na liečbu viac ako 10 miliónov pacientov s DM2T v hodnotených krajinách boli približne 29 miliárd USD, čo predstavuje v priemere 5 % z celkových výdavkov na zdravotnú starostlivosť v každej krajine. Priame náklady na komplikácie súvisiace s nedostatočnou metabolickou kontrolou DM sú 3- až 4-krát vyššie ako u pacientov s optimálnou kontrolou. Nepriame náklady (výrobné straty v dôsledku pracovnej neschopnosti, predčasného odchodu do dôchodku a predčasného úmrtia a pod) sú približne rovnaké ako tieto priame náklady. Podobné výsledky boli zistené aj v iných štúdiách [14,15,16]. Nonadharencia k užívaniu PAD je vo všeobecnosti spojená s vyššími nákladmi na zdravotnú starostlivosť. **Počet denných injekcií** inverzne koreluje s perzistenciou a adharenciou k liečbe.

Iniciácia inzulínovej liečby s podávaním bazálneho inzulínu 1-krát denne má vyššiu perzistenciu než pri podávaní premixovaného analógu 2-krát denne, hoci adharencia k obom režimom bola podobná [17]. V inej štúdií bola adharencia k podávaniu inzulínu 1-krát denne signifikantne vyššia ako 4-krát denne (55,9 % vs 45,4 %) [18]. Na druhej strane štúdie, ktoré porovnávali režimy s premixovaným a bazálnym inzulínom, uvádzajú kontroverzné dáta od relatívneho zníženia HbA_{1c} po zvýšené riziko hypoglykémii a prírastku na hmotnosti, čo môže mať negatívny vplyv na adharenciu a perzistenciu [7].

Aj pri liečbe agonistami GLP1 (Glucagon Like Peptide 1) receptorov (GLP1-RA) je najvyššia perzistencia pri podávaní 1-krát týždenne v porovnaní s 1-krát, resp. 2-krát denne [19].

Niekedy adharencia závisí aj od **typu užívaného inzulínu** [8]. V USA analýza 2 databáz porovnávala efekt prechodu z inzulínu glargin na detemir na klinické a ekonomické výstupy. Po roku mali pacienti, ktorí boli prevedení z glarginu na detemir, signifikantne nižšiu adharenciu a perzistenciu než tí, ktorí ostali na glargine, pričom 33–40 % sa vrátilo späť ku glarginu. Naopak,

pacienti, ktorí boli predtým liečení detemírom a prešli na glargin mali vyššiu (ale nie signifikantnú) perzistenciu a adharenciu, než tí, ktorí ostali na detemire [20]. V nemeckej štúdií pacientov užívajúcich kombináciu PAD a bazálneho inzulínu glargin, detemir a NPH bola 2-ročná perzistencia pri podávaní inzulínu 65, 53 a 59 % [21]. Cramer et al 2005 a 2004 uvádzajú v databáze 6 222 diabetikov 2. typu (veteránov) 77 % adharenciu pacientov k užívaniu predpísaného inzulínu, čo je podobné ako adharencia k užívaniu PAD [6,10]. Iní autori popisujú len 63 % adharenciu k užívaniu inzulínu [22]. Pacienti, ktorí užívajú kombinovanú liečbu PAD s inzulínom, užívali menej často inzulín než PAD. Nebola zistená asociácia medzi typom inzulínu a kompliance. Pravdepodobnou príčinou nonadharencie bol počet denných injekcií a že dávky inzulínu pacientom na BBT neboli predpísané vo fixnom režime [6]. Signifikantnými prediktormi užívania inzulínu boli HbA_{1c} a intenzita manažmentu DM (podávanie správnej dávky inzulínu, plnenie inzulínových ihli, vynechanie dávky, neskoršie podanie inzulínu, chýbajúca úprava dávky inzulínu). Pravidelné užívanie inzulínu je nevyhnutné pre dosiahnutie optimálnej metabolickej kompenzácie [3]. Ako najčastejšie dôvody **nonadharencie** k liečbe uviedli diabetici liečení inzulínom zanepřázdnenosť, cestovanie, vynechanie jedla, stres a emočné problémy, rozpaky z podávania injekcií na verejnosti, potrebu aplikácie v rovnakom čase, zabúdanie, príliš veľa injekcií, zvyšovanie hmotnosti, komplikovaný režim a bolestivé vpichy [23].

Štúdia **TRIAD** (The Translating Research Into Action for Diabetes) na základe údajov od poskytovateľov primárnej starostlivosti (v USA) uvádza viacero faktorov zo strany pacienta aj lekára, ktoré vedú k nedostatočnej iniciácii liečby inzulínom u diabetikov 2. typu. Až 54 % lekárov individualizovalo ciele na základe veku pacienta, očakávanej dĺžky života, zdravotných komorbidít, vlastnej schopnosti manažmentu a ochoty. Väčšina lekárov (64 %) uviedla, že mnohí pacienti boli rezistentní voči novej perorálnej alebo inzulínovej liečbe kvôli obavám z liečby a progresie ochorenia. 80 % respondentov uviedlo, že nedodržiavanie predpisov zo strany pacientov by ich odradilo od iniciácie liečby inzulínom [24].

Prvá observačná prospektívna viacnárrodná (18 krajín s rôznym ekonomickým statusom) štúdia **MOSA1c** sledovala vplyv pacienta, lekára, zdravotného systému a ekonomiky na rozhodovanie o liečbe v populácii 2 528 diabetikov 2. typu liečených inzulínom. Zmeny terapeutického režimu boli realizované u 90 % pacientov, pričom boli menej časté v krajinách s vyšším ekonomickým statusom. Väčšina úpravy liečby zahŕňala zmenu inzulínu a jeho dávky. Medzi prediktory zmeny inzulínovej liečby patrili mladší vek, inzulínový režim iný ako podávanie len bazálneho inzulínu, vyššie hodnoty HbA_{1c} a dĺžka trvania DM2T. Zvýšené hodnoty HbA_{1c} ostali konštantným prediktorom nezávisle od ekonomického statusu regiónu. Dĺžka trvania DM2T signifikantne ovplyvnila

zmenu v inzulínovej liečbe len v krajinách s vysokými príjmami, nie v ostatných regiónoch. Z celého súboru uviedlo 47,4 % pacientov hypoglykémiu kedykoľvek v priebehu sledovania. Hypoglykémia bola pozitívnym prediktorom zmeny liečby v ekonomicky vyššej strednej vrstve, ale negatívnym prediktorom v regiónoch s vysokým príjmom. Výskyt hypoglykémii bol vyšší u pacientov, ktorí nemali realizovanú žiadnu úpravu liečby. Na začiatku štúdie dosahovalo individualizovaný cieľ HbA_{1c} 20,6 % pacientov. Napriek realizovaným zmenám len 26,8 % pacientov dosiahlo na konci 2-ročného sledovaného obdobia individualizované cieľové hodnoty HbA_{1c}. Príčinou mohli byť nonadherencia k liečbe, doplatky, prístup k zdravotnej starostlivosti [4].

V manažmente DM2T je komplikované posúdiť vzťah medzi celkovým klinickým benefitom (glykemická kontrola vs hypoglykémia), liečebnými možnosťami (porovnateľná účinnosť) a následnými priamymi a nepriamymi nákladmi na zdravotnú starostlivosť. Napríklad, hoci inzulínové analógy sú drahšie, analýzy v Spojenom kráľovstve ukázali, že častejšie užívanie humánných inzulínov než analógových inzulínov by zvýšili celkové náklady spoločnosti na manažment diabetikov 2. typu liečených inzulínom. Je potrebné zvážiť skutočnosť, že celkové výdavky nemusia nevyhnutne klesnúť, ak sa budú používať lacnejšie lieky [25].

Cieľ projektu

Cieľom projektu DIAEXPLORER bolo zistiť (v roku 2022) čas iniciácie liečby inzulínom, prehľad jednotlivých inzulínových režimov a ich vplyv na metabolickú kompenzáciu v súbore 1 310 pacientov s DM2T v 45 diabetologických ambulanciách na Slovensku. Dostupné údaje o liečbe inzulínom na Slovensku sú len zo štatistických hlásení Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), ktorých výsledky sú poskytované až s 18 mesačným oneskorením a z málo dostupných zdrojov zdravotných poisťovní. Informácie o používaní rôznych inzulínových režimov v liečbe diabetikov 2. typu sú nedostatočné. Projekt DIAEXPLORER sledoval u diabetikov 2. typu druhy inzulínových režimov a ich frekvenciu užívania, aktuálny stav kompenzácie DM, prítomnosť mikrovas-

kulárnych komplikácií a kardiovaskulárnych ochorení (KVO), výskyt hypoglykémii a iných nežiaducich účinkov inzulínovej liečby, hodnotil adhérenciu a komplianciu k liečbe, s následnými úvahami lekárov o zmene liečby v súvislosti s novými terapeutickými možnosťami.

Súbor a metódy

Populácia pacientov

Populáciu tvorilo 1 310 jedincov s DM2T (665 mužov a 665 žien) liečených inzulínom (v rôznom režime) s/bez liečby PAD vo veku 30 rokov a starších, ktorí spĺňali inklúzne kritériá. Do prieskumu sa zapojilo 45 ambulancií naprieč celým Slovenskom.

Dizajn projektu

Jednorazové prierezové neintervenčné zisťovanie aktuálneho stavu pacientov s DM2T pri určitom inzulínovom režime s alebo bez ďalšej antidiabetickej liečby liečených v bežnej ambulancijnej praxi. Zisťovanie sa uskutočnilo dotazníkovou formou.

Inklúzne kritériá: DM2T, muž alebo žena vo veku 30 rokov a starší, liečba jedným typom inzulínového režimu (bez zmeny v ostatných 3 mesiacoch) s /bez ďalšej antidiabetickej liečby.

Exklúzne kritérium: súčasná liečba inzulínom a GLP-RA, gravidita

Otázky online dotazníka tvorilo 6 obsahových okruhov: 1. demografické údaje, 2. aktuálny inzulínový režim, 3. biochemické vyšetrenia, 4. komorbidity, 5. nežiaduce účinky inzulínovej liečby a 6. hodnotenie lekára – kompliancia a adhérencia k liečbe a zváženie zmeny inzulínovej liečby. Pacienti boli zaradovaní do sledovania v poradí, v akom prichádzali na klinické vyšetrenie a mali výsledky požadovaných biochemických parametrov nie staršie ako 3 mesiace.

Sledované parametre

Aktuálny inzulínový režim pacienta

Boli sledované 3 inzulínové režimy: BOT (Basal-supported Oral Therapy) – bazálny inzulín pridaný k liečbe

Tab. 1 | Demografická a anamnestická charakteristika súboru

CHARAKTERISTIKA	SÚBORY/REŽIMY IT	všetci n = 1 310	BOT n = 470	BBT n = 556	MIX n = 284
podiel pacientov na jednotlivých režimoch (%)		100	36	42	22
muži (%)		50	54	48	48
ženy (%)		50	46	52	52
priemerný vek (roky)		66,3	65	66	69
dĺžka trvania DM (roky)		15,3	12,6	17	16,2
telesná hmotnosť (kg)		91,4	90,6	92,9	89,6
BMI (kg/m ²)		32	31,7	32,4	31,6
fajčiari (%)		20	22	17	23
makrovaskulárne komplikácie (%)		40	37	39	47,5
mikrovaskulárne komplikácie (%)		75	69,6	79	75,7

BBT – Basal-Bolus insulin Therapy/bazálny inzulín s prandiálnym inzulínom s/bez liečby PAD BOT – Basal-supported Oral Therapy/bazálny inzulín pridaný k liečbe PAD IT – inzulínoterapia MIX – liečba premixovaným inzulínom s/bez liečby PAD

PAD, BBT (Basal-Bolus insulin Therapy) – bazálny inzulín s prandiálnym inzulínom s/bez liečby PAD a MIX- liečba premixovaným inzulínom s/bez liečby PAD. Zisťoval sa druh inzulínu, dávka inzulínu a čas podania inzulínu. Aktuálne vyšetrené biochemické parametre: HbA_{1c}, glykémia nalačno (GLN), postprandiálna glykémia (PPG) a hladina C-peptidu.

Nežiaduce účinky inzulínoterapie: hypoglykémie v priebehu dňa/týždňa, v priebehu noci/týždňa, reakcie v miestach vpichu, alergia a pod.

Komorbidity: diabetická retinopatia, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak, arteriálna stenóza > 50 %, revaskularizácia, aterosklerotické postihnutie koronárnych ciev, asymptomatická/symptomatická ischemická choroba srdca a stupeň srdcového zlyhávania podľa NYHA.

Otázky pre lekára: Ako hodnotíte komplianciu a adherenciu pacienta k liečbe? Zvažujete u tohto pacienta zmenu liečby? Ak uvažujete o zmene liečby, aký by bol Váš ďalší postup?

Zdroje a zber údajov

Získavanie údajov aj vyplňanie online dotazníkov prebiehalo v období od 1. 7. 2022–31. 8. 2022. Zdrojom informácií boli záznamy v lekárskej zdravotnej dokumentácii pacientov. Údaje boli poskytnuté zo 45 diabetologických ambulancií a boli získané pri osobnej návšteve pacienta u lekára v rámci bežnej ambulantnej praxe. Pacienti do prieskumu boli zaradení tak, ako prichádzali na diabetologické vyšetrenie počas rôznych dní v týždni. Údaje boli získané od 1 310 pacientov, 665 mužov, 665 žien.

Výsledky

Demografická a anamnestická charakteristika súboru

Z celkového počtu 1 310 pacientov bolo 50 % mužov a 50 % žien. Priemerný vek bol 66,3 rokov, najvyšší bol 69 rokov v skupine pacientov na režime MIX. V tejto skupine bola aj najvyššia priemerná hodnota indexu telesnej hmotnosti (BMI) 31,6 kg/m². Priemerná hod-

Tab. 2 | Dĺžka liečby aktuálnym režimom a dávky inzulínu

SÚBORY/REŽIM IT	BOT n = 470	BBT n = 556	MIX n = 284
DĹŽKA IT a DÁVKA			
priemerná dĺžka liečby (mesiace/roky)	46,7/3,9	64,3/5,4	79,6/6,6
≤ 12 mesiacov	25 %	10 %	19 %
13–24 mesiacov	20 %	6 %	9 %
25–36 mesiacov	14 %	8 %	9 %
37–60 mesiacov	16 %	16 %	14 %
61–108 mesiacov	14 %	20 %	20 %
> 108 mesiacov	11 %	40 %	30 %
priemerná dávka inzulínu (U/deň)	27,3	67,6	48,3
bazálny inzulín	27,3	29,0	–
≤ 15 U	16 %	18,3 %	–
16–25 U	29 %	28,1 %	–
26–30 U	20 %	16,0 %	–
31–40 U	23 %	21,4 %	–
> 40 U	11 %	16,2 %	–
prandiálny inzulín	–	38,6 U	–
≤ 25 U	–	20,5 %	–
26–35 U	–	26,6 %	–
36–45 U	–	22,8 %	–
> 45 U	–	30,0 %	–
premixovaný inzulín	–	–	–
≤ 30 U	–	–	19,0 %
31–45 U	–	–	25,0 %
46–60 U	–	–	34,5 %
> 60 U	–	–	21,5 %
prandiálny inzulín pri MIX režime	–	–	8,6 U
≤ 5 U	–	–	20,0 %
6 U	–	–	20,0 %
8 U	–	–	26,7 %
10 U	–	–	13,3 %
> 10 U	–	–	20,0 %

BBT – Basal-Bolus insulin Therapy/bazálny inzulín s prandiálnym inzulínom s/bez liečby PAD BOT – Basal-supported Oral Therapy/bazálny inzulín pridaný k liečbe PAD IT – inzulínoterapia MIX – liečba premixovaným inzulínom s/bez liečby PAD

Tab. 3 | Druhy používaných inzulínov

SÚBORY/REŽIM IT	BOT n = 470	BBT n = 556	MIX n = 284
DRUH INZULÍNU			
glargin 100U	40 %	31 %	-
glargin 300U	30 %	29 %	-
degludeg	11 %	15 %	-
detemir	10 %	14 %	-
humánny bazálny inzulín	9 %	11 %	-
glulisin	-	29 %	-
aspartát	-	23 %	-
faster aspart	-	12 %	-
lispro 100U	-	10 %	-
lispro 200U	-	6 %	-
humánny prandiálny inzulín	-	20 %	-
aspart mix	-	-	35 %
lispro mix	-	-	23 %
degludeg + aspart	-	-	14 %
humánny mix	-	-	23 %
mix s prandiálnym inzulínom	-	-	5 %

BBT – Basal-Bolus insulin Therapy/bazálny inzulín s prandiálnym inzulínom s/bez liečby PAD BOT – Basal-supported Oral Therapy/bazálny inzulín pridaný k liečbe PAD IT – inzulínoterapia MIX – liečba premixovaným inzulínom s/bez liečby PAD

Tab. 4 | Biochemické parametre

SÚBORY/režim IT	všetci 100 % n = 1 310	BOT 36 % n = 470	BBT 42 % n = 556	MIX 22 % n = 284
biochemické hodnoty				
HbA_{1c} (% DCCT) – priemerná hodnota	8,5	8,4	8,7	8,3
≤ 7	15 % n = 197	15,7 % n = 74	13,9 % n = 77	15,5 % n = 44
7,01–8,0	31 % n = 406	32,3 % n = 152	31 % n = 172	29,5 % n = 84
8,1–9,0	28 % n = 367	28 % n = 132	27,1 % n = 151	27,5 % n = 78
> 9,0	26 % n = 340	24 % n = 112	28 % n = 156	27,5 % n = 78
GLN (mmol/l) – priemerná hodnota	8,5	8,4	8,6	8,4
< 6,0 mmol/l	14 %	16 %	14,4 %	12,3 %
6,0–6,99 mmol/l	15 %	11 %	16,2 %	18,0 %
7,0–7,99 mmol/l	17 %	21 %	14,4 %	17,3 %
8,0–8,99 mmol/l	19 %	20 %	17,1 %	18,7 %
9,0–9,99 mmol/l	12 %	11 %	11,5 %	12,0 %
10–10,99 mmol/l	9 %	8 %	9,5 %	8,8 %
≥ 11,0 mmol/l	15 %	13 %	16,9 %	13,0 %
PPG (mmol/l) – priemerná hodnota	10,6	10,8	10,6	10,4
< 8 mmol/l	18 %	16 %	18,3 %	19 %
8–8,99 mmol/l	16 %	14 %	16,5 %	16 %
9–9,99 mmol/l	13 %	12 %	13,1 %	14 %
10–10,99 mmol/l	14 %	13 %	15,1 %	15 %
11–12,99 mmol/l	22 %	26 %	19,6 %	19 %
≥ 13 mmol/l	18 %	19 %	17,3 %	17 %
C-peptid nad DHN % z počtu vyšetrených	73,5 % n = 891	77,4 % n = 244	70,5 % n = 267	71,8 % n = 145

BBT – Basal-Bolus insulin Therapy/bazálny inzulín s prandiálnym inzulínom s/bez liečby PAD BOT – Basal-supported Oral Therapy/bazálny inzulín pridaný k liečbe PAD DHN – dolná hranica referenčnej hodnoty (normy) C-peptidu GLN – glykémia na lačno IT – inzulínoterapia MIX – liečba premixovaným inzulínom s/bez liečby PAD PPG – postprandiálna glykémia

nota HbA_{1c} v celom súbore bola 8,5 %, pričom 15 % pacientov malo hodnotu ≤ 7 %, ale u 26 % pacientov bola > 9 %. Najviac používaným inzulínovým režimom bol BBT, ktorým bolo liečených 556 pacientov, t.j. 42 % jedincov z celého súboru (tab. 1).

Liečba inzulínom

Priemerná doba používania inzulínového režimu bola najdlhšia pri režime MIX (6,6 rokov). Až 30 % pacientov zostávalo na tejto liečbe > 9 rokov. Ešte vyšší podiel pacientov (40 %) liečených > 9 rokov bol pri režime BBT. U 25 % pacientov na režime BOT bola priemerná dĺžka liečby do 1 roku, čo bol najvyšší podiel zo sledovaných režimov. Najvyššia priemerná denná dávka inzulínu (67,6 U/deň) bola pri režime BBT, najnižšia (27,3 U/deň) pri BOT. Dávka bazálneho inzulínu u pacientov na BOT (27,3 U/deň) bola približne rovnaká ako u pacientov na BBT (29,0 U/deň). 40 % pacientov na režime BBT malo priemernú dennú dávku prandiálneho inzulínu > 45 U/deň. V skupine pacientov na MIX režime malo 14 % pacientov pridaný do liečby aj prandiálny inzulín (tab. 2).

Podiel analógov humánneho inzulínu na liečbe v celom súbore bol 79 %, liečbu humánnym inzulínom malo 21 % (tab. 3).

Biochemické parametre

Priemerná hodnota HbA_{1c} bola v celom súbore 8,5 % DCCT, najvyššia hodnota bola pri režime BBT (8,7 %), u 15 % pacientov bol HbA_{1c} ≤ 7 %. U 602 pacientov, čo je približne polovica všetkých, bola hodnota GLN ≤ 8,99 mmol/l. U tretiny pacientov bola GLN > 10,0 mmol/l. Medzi jednotlivými skupinami pacientov neboli zistené podstatné rozdiely. PPG bola u približne polovice pacientov > 10 mmol/l s najvyšším podielom u pacientov na režime BOT (tab. 4). Hodnoty C-peptidu boli dostupné u 891 pacientov, čo sú dve tretiny súboru. C-peptid nad dolnou hranicou normálnej hodnoty bol potvrdený u 481 pacientov (73,5 % z celkového počtu vyšetrených), tab. 4.

Makrovaskulárne komplikácie

Výskyt chronických makrovaskulárnych komplikácií u pacientov podľa jednotlivých inzulínových režimov je uve-

Tab. 5 | Výskyt makrovaskulárnych komplikácií v súbore pacientov

SÚBOR/REŽIM IT	celý súbor n = 1 310	BOT n = 470	BBT n = 556	MIX n = 284
RF + MaVK				
priemerný vek (roky)	66,3	65	66	69
dĺžka trvania DM (roky)	15,3	12,6	17	16,2
fajčiar (%)	20	22	17	23
KVO (%)	40	37	39	48
symptomatické KVO (%)	53	47	53	59
NYHA II-IV (%)	30	30	31	36
infarkt myokardu (%)	31	26	29	36
revaskularizácia alebo artériová stenóza > 50 % (%)	31	28	27	35
cievna mozgová príhoda (%)	21	23	18	22
tranzitórny ischemický atak (%)	13	14	15	10
asymptomatická koronárna choroba srdca (%)	22	21	20	25

BBT – Basal-Bolus insulin Therapy/bazálny inzulín s prandiálnym inzulínom s/bez liečby PAD BOT – Basal-supported Oral Therapy/bazálny inzulín pridaný k liečbe PAD MaVK – makrovaskulárne komplikácie diabetu IT – inzulínoterapia MIX – liečba premixovaným inzulínom s/bez liečby PAD RF – rizikové faktory

Tab. 6 | Výskyt mikrovaskulárnych komplikácií diabetu v súbore pacientov

SÚBORY/REŽIMY IT	MiKV	bez MiVK	iba DR	iba DN	iba DK	DR + DN	DR + DKD	DN + DKD	DR + DN + DKD
celý súbor									
100 % n = 1 310	25,0 % n = 328	6,0 % n = 79	23,8 % n = 312	5,7 % n = 74	13,0 % n = 171	2,21 % n = 29	9,84 % n = 129	14,45 % n = 189	
BOT*									
36 % n = 470	30,4 % n = 143	6,0 % n = 28	32,0 % n = 150	5,5 % n = 26	10,6 % n = 50	1,9 % n = 9	6,6 % n = 31	7,0 % n = 33	
BBT*									
42 % n = 556	21,0 % n = 116	5,2 % n = 29	20,0 % n = 111	6,3 % n = 35	15,1 % n = 84	2,4 % n = 13	10,8 % n = 60	19,4 % n = 108	
MIX*									
22 % n = 284	24,3 % n = 69	7,7 % n = 22	17,6 % n = 50	4,6 % n = 13	13,0 % n = 37	2,5 % n = 7	13,4 % n = 38	16,9 % n = 48	

DKD – Diabetic Kidney Disease/diabetická choroba obličiek DN – diabetická neuropatia DR – diabetická retinopatia IT – inzulínoterapia MiVK – mikrovaskulárne komplikácie *vysvetlivky, viď tab. 1, s. 69

dený v tab. 5. Z celkového počtu 525 pacientov bolo KVO potvrdené u 40 %. Najčastejšie (59 %) sa vyskytovalo u pacientov na režime MIX.

Mikrovaskulárne komplikácie

Mikrovaskulárne komorbidity/komplikácie boli rozdelené podľa prítomnosti jedného, kombinácie dvoch alebo troch ochorení (tab. 6). V celom súbore bola najčastejšou mikrovaskulárnou komplikáciou **diabetická neuropatia (DN)**, ktorá sa vyskytovala u 801 pacientov (61,1 %), z ktorých 312 jedincov ju malo ako jedinú, kým u ostatných sa vyskytovala v kombinácii s ďalšími komplikáciami. Pri režimoch BOT/BBT/MIX bol percentuálny

podiel DN 66/65/61 %. **Diabetická retinopatia** mala najvyšší podiel (42 %) pri režime BBT, 40 % pri režime MIX a najmenej (25,5 %) pri režime BOT. **Diabetická nefropatia** sa vyskytovala najmenej často (32 %). Pri režimoch BOT/BBT/MIX bol podiel 27/38/37 %. Takmer pätina pacientov (19,4 %) pri režime BBT mala súčasne 3 mikrovaskulárne komplikácie.

Hodnotenie a zvažovanie zmeny liečby lekárom

Hodnotenie liečby lekárom z hľadiska spokojnosti s jej dodržiavaním a výsledkami ukazuje graf 1 a tab. 7. Pri porovnaní režimov liečby bola nedostatočná kompenzácia najčastejšia pri režime BBT a tu boli prítomné aj najčastejšie chyby v liečbe. Najmenej chýb a najlepšie dodržiavanie liečby bolo pri režime BOT.

Zvažovanie zmeny liečby

Približne v 70 % sa lekári rozhodli pre zmenu liečby, najčastejšie pri režime BOT, bez zmeny liečby pri režime MIX (tab. 8).

Najviac preferovanou zmenou liečby (44–59 %) bol prechod na fixnú kombináciu GLP1-RA s bazálnym inzulínom, potom zvýšenie dávky inzulínu pri zachovanom režime liečby (9–10 %), pri režime MIX to bola zmena na fixnú kombináciu inzulínu degludek a inzulínu aspartát (11 %). Pre zmenu liečby sa lekári rozhodli najviac pri BOT režime (85 %), tab. 9.

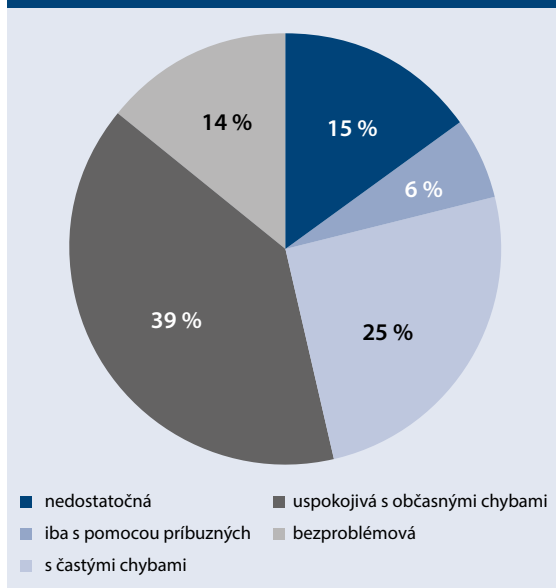
Nežiaduce účinky liečby

Výskyt nežiaducich účinkov liečby bol nízky, u 106 pacientov sa vyskytla hypoglykémia a u 89 pacientov došlo ku zvýšeniu telesnej hmotnosti, graf 2.

Diskusia

U väčšiny pacientov s DM1T alebo DM2T je príčinou vynechania inzulínu zabudnutý čas podania (43 %), vyne-

Graf 1 | Hodnotenie inzulínovej liečby celého súboru



Tab. 7 | Hodnotenie liečby podľa inzulínových režimov

HODNOTENIE IT	SÚBORY/REŽIMY IT	celý súbor n = 1 310	BOT* n = 470	BBT* n = 556	MIX* n = 284
nedostatočná (%)		15,0	12,0	18,3	12,7
iba s pomocou príbuzných (%)		6,5	6,0	5,6	9,8
s časťmi chybami (%)		25,4	19,0	30,4	26,8
uspokojivá s občasnými chybami (%)		39,0	45,0	33,5	40,5
bezproblémová (%)		14,0	18,0	12,2	10,2

IT – inzulínoterapia *vysvetlivky, vid' tab. 1, s. 69

Tab. 8 | Zvažovanie zmeny inzulínovej liečby

ZMENA IT	SÚBORY/REŽIMY IT	celý súbor n = 1 310	BOT* n = 470	BBT* n = 556	MIX* n = 284
vôbec nie (%)		8	7	10	8
skôr nie (%)		23	19	23	29
skôr áno (%)		30	30	31	28
určite áno (%)		39	44	37	36

IT – inzulínoterapia *vysvetlivky, vid' tab. 1, s. 69

chaná dávka inzulínu (58 %) a zámerne vynechanie podania inzulínu (33 %) [26]. Morris et al 1997 na základe indexu adherencie (predpísaná dávka inzulínu a vydaný inzulín) zistili najvyššie hodnoty HbA_{1c} a potrebu hospitalizácie pre DM u tých, ktorí užívali inzulín najmenej [27]. Cramer a Pugh 2005, ktorí vyhodnocovali databázu pacientov (mužov veteránov), považujú za najčastejšie príčiny nesprávneho užívania inzulínu nedostatočný selfmonitoring, doplatky za lieky/starostlivosť, vzťah/dôveru k lekárovi. Lepšia kompliance u nových pacientov, ktorí užívajú inzulín, pravdepodobne súvisí s ich snahou dosiahnuť lepšie hodnoty HbA_{1c}. Chronickí užívatelia inzulínu by mali byť opakovane edukovaní, ako upraviť dávku inzulínu. Ak napriek tomu pretrvávajú vyššie hodnoty HbA_{1c}, je vhodnejšie diabetikom 2. typu pridať PAD než pátrať po dôvodoch sporadického vynechania inzulínu. Hoci v databáze veteránov užívalo predpísaný inzulín až 77 % pacientov, vyšší HbA_{1c} svedčil pre nedostatočnú adhérenciu k predpísaným injekciám a odporúčanému režimu hlavne pri dlhodobej inzulínoterapii.

Pomôcť by mohli nové technologické možnosti monitorovania pravidelnosti a presnosti dávky inzulínu [6].

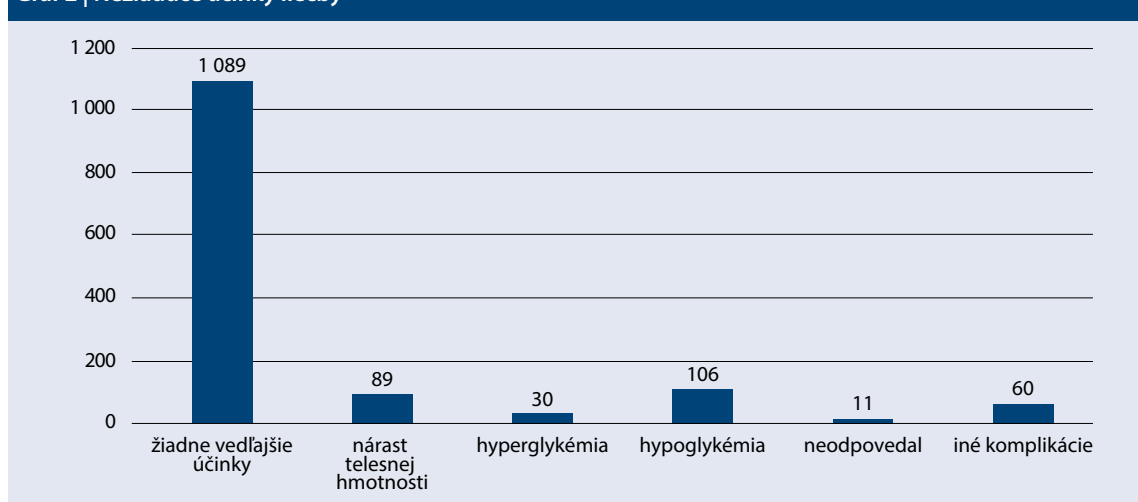
Štúdia MOSA1c potvrdila, že zmeny v inzulínovej liečbe u diabetikov 2. typu boli bežné nezávisle od ekonomického statusu krajiny. Najčastejšou zmenou (počas 2 rokov) bola úprava dávky inzulínu, čo potvrdzuje aktívny manažment pacienta. Menej často bolo pozorované prídanie alebo vynechanie neinzulínovej antidiabetickej liečby. Hoci títo pacienti boli aktívne manažovaní, u 10 % z nich nebola vykonaná žiadna zmena v liečbe, pričom typ a dávky inzulínu, frekvencia injekcií a užívanie PAD alebo GLP1-RA ostali väčšinou nezmenené počas 2-ročného obdobia. Rozhodovanie o zmene liečby by malo byť (ideálne) založené na pacientových potrebách a individuálnych klinických, sociálnych, kultúrnych faktoroch a životnom štýle. Rozhodujúce sú aj vzdelanie a skúsenosti lekára, systém zdravotnej starostlivosti a socio-ekonomický status pacienta [4]. Nedostatočná perzistencia a adhérenca k antidiabetickej liečbe u diabetikov 2. typu zvyšuje riziko chronických komplikácií, čo vedie k zhoršeniu kvality

Tab. 9 | Ďalší postup pri zmene liečby

ZMENA SPÔSOBU LIEČBY	SÚBORY/REŽIM IT	BOT*	BBT*	MIX*
zmena na fixnú kombináciu GLP1-RA + bazálny inzulín		59 %	44 %	44 %
navýšenie dávky bazálneho inzulínu/premixovaného inzulínu		11 %	10 %	9 %
zmena/úprava liečby PAD		5 %	5 %	6 %
zmena bazálneho inzulínu		2 %	5 %	–
zmena na režim BBT		2 %	5 %	4 %
navýšenie dávky prandiálneho inzulínu		–	5 %	–
zmena prandiálneho inzulínu		–	3 %	–
prídanie prandiálneho inzulínu		–	–	2 %
zmena na premixovaný režim		2 %	0 %	–
zmena druhu premixovaného inzulínu		–	–	3 %
zmena na fixnú kombináciu inzulínu degludek a inzulínu aspartát		3 %	3 %	11 %
neuvažujem o zmene liečby		16 %	20 %	21 %

IT – inzulínoterapia *vysvetlivky, viď tab. 1, s. 69

Graf 2 | Nežiaduce účinky liečby



života a zvýšeným nákladom na zdravotnú starostlivosť. Pri zlepšení perzistencie a adherencie môžu pomôcť zjednodušenie komplexnej liečby (fixné kombinácie), technológie uľahčujúce podávanie inzulínu (inzulinové pumpy), lepší bezpečnostný profil liekov (nižšie riziko hypoglykémie, hmotnostného prírastku alebo gastrointestinálnych ťažkostí), edukácia a lepšia vzájomná komunikácia [7]. Nedostatočná perzistencia vedie k závažnejšej hyperglykémii než nonadherencia [5].

Záver

Prieskum na základe vyjadrení lekárov potvrdil, že jednoduchšie liečebné schémy sa lepšie dodržiavajú a je pri nich menej chýb. Hodnotenie ako „nedostatočná liečba“ bolo pri režime BBT o 30 % častejšie než pri režime BOT a MIX. Pri porovnaní inzulinových režimov bola dlhodobá glykemická kompenzácia približne rovnaká s priemernou hodnotou HbA_{1c} 8,5 % (DCCT). Možnosť liečby fixnou kombináciou bazálneho inzulínu s GLP1-RA je vhodnou alternatívou pri modifikácii liečby [28].

O zmene liečby lekári uvažovali u 39 % pacientov, pričom v 62 % to bolo z dôvodu nedostatočnej kompenzácie. Výrazne preferovanou liečbou pri všetkých inzulinových režimoch bola kombinácia bazálneho inzulínu a GLP1-RA.

Nonadherencia je jednou z príčin nedostatočnej úspešnosti zdravotnej starostlivosti. Dôvody sú multifaktoriálne, pri riešení problému je dôležité angažovať celú spoločnosť, nevyhnutná je široká spolupráca naprieč všetkými zložkami spoločnosti. Hlavný faktor, určujúci kvalitu i dĺžku života, je psychosociálny stav spoločnosti, ktorý ovplyvňuje životný štýl občanov. Dôležitá je dôvera občanov vo vedenie krajiny, ktoré zlepší morálne parametre spoločnosti a zaistí mierny, ale trvalý rast ich ekonomickej situácie.

Na prieskume sa podieľali: MUDr. Bálintová D, MUDr. Bartková A, MUDr. Belešová K, MUDr. Bilíková L, MUDr. Bosíková L, MUDr. Brečka J, MUDr. Čambalová L, MUDr. Černá K, PhD., MBA, MPH, MHA, doc. MUDr. Dravecká I, PhD., MUDr. Džuponová J, MUDr. Fedurcová E, MUDr. Gajdošíková L, MUDr. Gergelyová L, MUDr. Gmitrov J, PhD., MUDr. Gönczyová S, MUDr. Gubíková M, MUDr. Hulínová G, MUDr. Kanderková D, MUDr. Kissová V, PhD., MPH, MUDr. Kudera L, MUDr. Macko M, MUDr. Manduchová A, MUDr. Matúš T, MUDr. Masarovičová M, MUDr. Mokošová A, MBA, MHA, MUDr. Moravcová A, MUDr. Nehajová E, MUDr. Palmajová R, MUDr. Pavlík L, MUDr. Polcová Z, MUDr. Prekopová E, MUDr. Radolec V, MPH, MHA, MUDr. Ročiaková J, MUDr. Rudíková M, MUDr. Skripová D, PhD., MUDr. Štrba J, MBA, MUDr. Štrbová L, PhD., MUDr. Švrčková G, MUDr. Thomková T, MUDr. Tomášová L, MUDr. Urbanová M, MUDr. Vasílenková Z, doc. MUDr. Vohnout B, PhD., MUDr. Waszczuk P, MUDr. Žák R, PhD.

Všetkým ďakujeme za spoluprácu.

Literatúra

1. IDF Diabetes Atlas 2021. IDF Atlas 10th ed. Diabetes around the world in 2021. Dostupné z WWW: <<https://diabetesatlas.org/atlas-tenth-edition/>>.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753–2786. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dci22-0034>>.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2022; 40(1): 10–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/cd22-as01>>.
4. Ray KK, Kendall DM, Zhao Z et al. A multinational observation study assessing insulin use: Understanding the determinants associated with progression of therapy. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(5): 1101–1110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13622>>.
5. Chan JC, Gagliardino JJ, Ilkova H et al. One in Seven Insulin-Treated Patients in Developing Countries Reported Poor Persistence with Insulin Therapy: real World Evidence from the Cross-Sectional International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Adv Ther* 2021; 38: 3281–3298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01736-4>>.
6. Cramer JA, Pugh MJ. The Influence of Insulin on Glycemic Control: How well do adults follow prescriptions for insulin? *Diabetes Care* 2005; 28(1): 27–83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.1.78>>.
7. Guerci B, Chanan N, Kaur S et al. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes. Ther* 2019; 10(2): 437–449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-0590-x>>.
8. Basu S, Yudkin JS, Sylvia Kehlenbrink et al. Estimation of Global Insulin Use for Type 2 Diabetes Mellitus, 2018–2030: a microsimulation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(1): 25–33. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30303-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30303-6)>. Erratum in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(1):e1. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30344-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30344-9)>.
9. Bakkila BF, Basu S, Lipska KJ et al. Catastrophic Spending On Insulin In The United States, 2017–18. *Health Aff (Millwood)* 2022; 41(7): 1053–1060. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2021.01788>>.
10. Cramer JA. A systematic review adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1218–1224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.5.1218>>.
11. Rathmann W, Czech M, Franek E et al. Regional differences in insulin therapy regimen in five European countries. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017; 55(5): 403–408. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5414/CP202906>>.
12. Mokáň M, Martinka E, Galajda P. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. P + M: Turany 2008. ISBN 978–80–969713–9–8.
13. Lee WC, Balu S, Cobden D et al. Prevalence and economic consequences of medication adherence in diabetes: a systematic literature review. *Manag Care Interface* 2006; 19(7): 31–41.
14. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A et al. Costs of type 2 diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126(20): 585–589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-14102>>.
15. Kangas T, Reunanen A, Koivisto V et al. Direct costs of health care of drug-treated diabetic patients in Finland in 1989. In: Kangas T. The Finn Diab Report. Health care of people with diabetes in Finland. Addendum: 1995. Dostupné z WWW: <https://www.julkari.fi/handle/10024/91090>.
16. Henriksson F, Agardh CD, Berne C et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Intern Med* 2000; 248(5): 387–396. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00749.x>>.
17. Baser O, Tangirala K, Wei W et al. Real-world outcomes of initiating insulin glargine-based treatment versus premixed analog insulins among US patients with type 2 diabetes failing oral antidiabetic drugs. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 497–505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S49279>>.

18. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM. [DARTS/MEMO collaboration]. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM* 2007; 100(6): 345–350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcm031>>.
19. Qiao Q, Ouwens MJ, Grandy S et al. Adherence to GLP-1 receptor agonist therapy administered by once-daily or once-weekly injection in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016; 9: 201–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S99732>>.
20. Wei W, Zhou S, Miao R et al. Much ado about nothing? A real-world study of patients with type 2 diabetes switching basal insulin analogs. *Adv Ther* 2014; 31(5): 539–560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-014-0120-1>>.
21. Pscherer S, Chou E, Dippel FW et al. Treatment persistence after initiating basal insulin in type 2 diabetes patients: a primary care data base analysis. *Prim Care Diabetes* 2015; 9(5): 377–384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2015.01.011>>.
22. Rajagopalan R, Joyce A, Ollendorf D et al. Medication compliance in type 2 diabetes patients: retrospective data analysis *Value Health* 2003; 6(3): 328. (Abstract). Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)64171-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)64171-X)>.
23. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in InsulinTherapy study. *Diabet Med* 2012; 29(5): 682–689. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x>>.
24. Ratanawongsa N, Crosson JC, Schillinger D et al. Getting under the skin of clinical inertia in insulin initiation: the translating research in to action for diabetes (TRIAD) insulin starts project. *Diabetes Educ* 2012; 38(1): 94–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0145721711432649>>.
25. Gordon J, Evans M, McEwan P et al. Evaluation of Insulin Use and Value for Money in Type 2 Diabetes in the United Kingdom. *Diabetes Ther* 2013; 4(1): 51–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-012-0018-3>>.
26. Anderson RT, Marrero D, Skovlund SE et al. Self-reported compliance with insulin injection therapy in subjects with type 1 and 2 diabetes (Abstract). *Diabetes Metab* 2003; 29: A275.
27. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD et al. [DARTS/MEMO Collaboration]. Adherence to insulin treatment, glycemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit Lancet* 1997; 350(9090): 1505–1510. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)06234-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(97)06234-x)>.
28. Martinka E, Dravecká I, Tkáč I. Racionalizácia predchošej liečby viacerými podaniami inzulínu prechodom na fixnú kombináciu bazálneho inzulínu degludek a agonistu GLP1-receptorov liraglutid (IDegLira): výsledky štúdie SIMPLIFY po 14 týždňoch. *Forum Diab* 2022; 11(Suppl 1): 6–14.