

# Jak dobře léčíme inzulinem v České republice a ve Slovenské republice

## Shrnutí výsledků a komentář originální česko-slovenské studie DIAINFORM

Jan Brož<sup>1</sup>, Denisa Janíčková Žďárská<sup>1</sup>, Jana Urbanová<sup>2</sup>, Viera Doničová<sup>3</sup>, Emil Martinka<sup>4</sup>, Milan Kvapil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>3</sup>Human-Care s.r.o., Diabetologická, interná a metabolická ambulancia, Košice, Slovenská republika

<sup>4</sup>NEDÚ, Ľubochňa, Slovenská republika

### Souhrn

I přes zlepšující se možnosti léčby stále velká část pacientů s diabetes mellitus 1. (DM1T) a 2. typu (DM2T) nedosahuje cílových hodnot HbA<sub>1c</sub>. Článek poskytuje shrnutí a komentář výsledků studie DIAINFORM, jejímž cílem bylo zjistit úroveň metabolické kompenzace u pacientů s DM1T a DM2T léčených inzulinem v České a Slovenské republice. Procento pacientů dosahujících cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol u skupiny pacientů s DM1T bylo 29,9 % a u skupiny s DM2T bylo 33,4 %.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) – inzulin – kompenzace diabetu

## How well we treat with insulin in the Czech Republic and in the Slovak Republic

### A summary of results and comments on the original Czech-Slovak DIAINFORM study

#### Summary

Despite the continuously improving treatment options, many patients with type 1 (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM) still do not achieve the recommended treatment goals. The article provides summary and commentary of the results of DIAINFORM study focused on the level of metabolic control in T1DM and T2DM patients treated with insulin in the Czech and Slovak Republics. The overall percentage of patients with HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol in the T1DM group was 29.9 % and in the T2DM group was 33.4 %.

**Key words:** HbA<sub>1c</sub> – insulin therapy – metabolic control – type 1 diabetes – type 2 diabetes

### Úvod

Nedávno byla v respektovaném časopise Diabetes Therapy publikována část výsledků česko-slovenské multicentrické retrospektivní studie DIAINFORM věnované především dosažené úrovni metabolické kompenzace diabetu v České a Slovenské republice [1]. Vzhledem k tomu, že tato data jsou velmi zajímavá a jako zpětná vazba důležitá i pro naši odbornou veřejnost, dovoluujeme si je zde společně s krátkým komentářem ve stručnosti shrnout.

### Protokol studie DIAINFORM – stručný souhrn

Studie probíhala od ledna roku 2015 do dubna roku 2016 v podmínkách běžné klinické praxe v 141 centrech České a Slovenské republiky. Zařazeni byli pa-

cienti s DM1T a DM2T léčení alespoň jednou dávkou inzulinu denně s minimální délkou trvání léčby inzulinem 12 měsíců, konsekventně přicházející na kontrolu, ochotní a schopní vyplnit dotazník, který byl součástí studie; současná léčba perorálními antidiabetiky v této fázi studie hodnocena nebyla. Vyloučeny byly těhotné ženy a pacienti léčení pomocí inzulinové pumpy. Pacienti byli zařazováni nezávisle na typu inzulinu užívaného v léčbě, žádný z preparátů dostupných v době studie v ČR i SR ze studie vyřazen nebyl. V závěrečné fázi studie byli pacienti s DM2T do studie zařazováni tak, aby byl získán reprezentativní vzorek pro všechny 3 základní inzulinové režimy (intenzifikovaný režim, 2 dávky mixovaného inzulinu denně, 1–2 dávky inzulinu bazálního). Maximální počet pacientů na jedno centrum byl

14. Sledované laboratorní parametry a veškeré anamnestické údaje byly vypsaný lékařem z dostupných lékařských záznamů. Za aktuální hodnotu glykovaného hemoglobinu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) při studijní vizitě byla považována poslední hodnota získaná v průběhu předchozích 3 měsíců. Primárním cílem studie bylo stanovení podílu pacientů s HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol, sekundárními cíli byly mimo jiné frekvence hypoglykemií a kvalita života (tato data získaná z dotazníků budou publikována později). Předpokládaný počet pacientů byl s ohledem na dostatečnou průkaznost výsledků určen předběžným výpočtem a protokol studie následně prošel nezávislou recenzí ve specializovaném mezinárodním časopise [2].

### Výsledky

Analyzována byla data 425 pacientů s DM1T (55,8 % mužů, průměrný věk 45,9 ± 14,8 roku, BMI 25,8 ± 4,2 kg/m<sup>2</sup>,

trvání diabetu 12,1 ± 9,4 roku, délka léčby inzulinem 11,7 ± 9,3 let) a 1 034 pacientů s DM2T (50,3 % mužů, průměrný věk 63,9 ± 9,6 roku, BMI 31,0 ± 5,1 kg/m<sup>2</sup>, trvání diabetu 12,4 ± 7,4 roku, délka léčby inzulinem 5,8 ± 4,7 roku).

### Analýza hodnot HbA<sub>1c</sub>

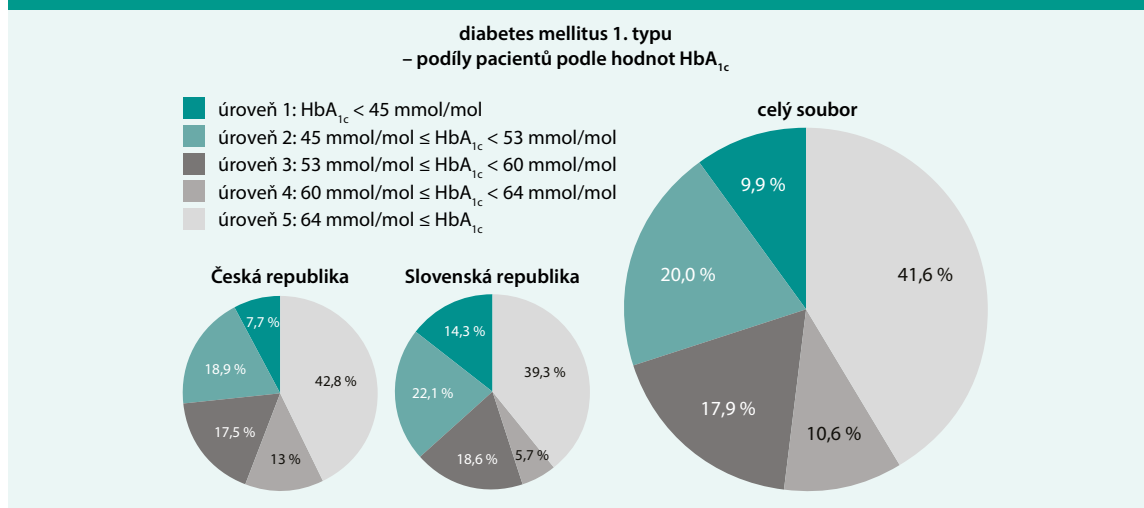
#### Diabetes mellitus 1. typu

Ve skupině pacientů s DM1T byl celkový podíl těch, kteří dosáhli hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol 29,9 %. V České republice tento podíl činil 26,7 %, ve Slovenské republice 36,4 % (graf 1). Průměrná hodnota (± SD) HbA<sub>1c</sub> v celém souboru dosahovala 62,3 ± 15,1 mmol/mol.

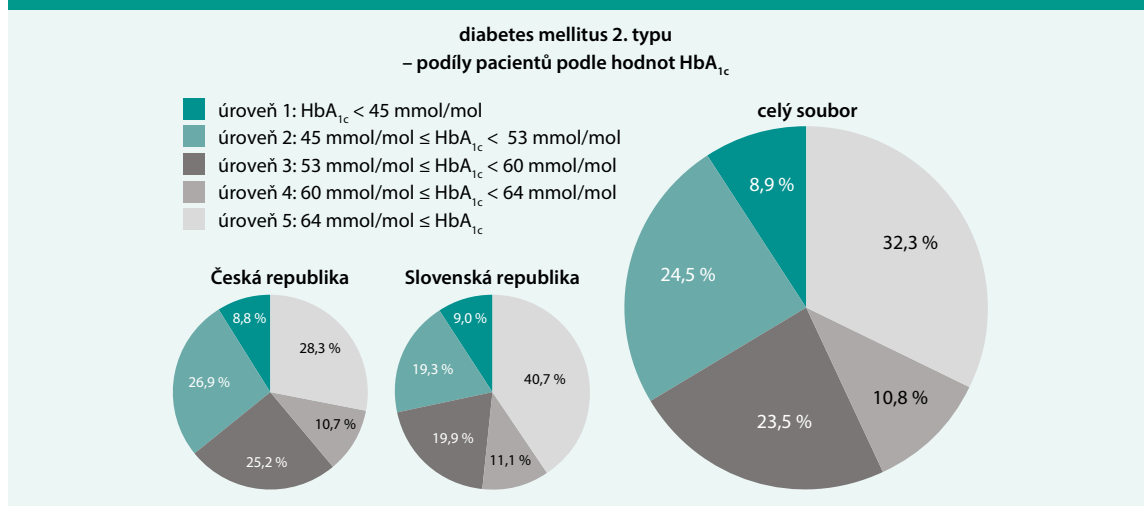
#### Diabetes mellitus 2. typu

Ve skupině pacientů s DM2T tvořil celkový podíl těch, kteří dosáhli hodnot HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol 33,4 % (graf 2).

**Graf 1. Profily pacientů s DM1T podle hodnot HbA<sub>1c</sub>**



**Graf 2. Podíly pacientů s DM2T podle hodnot HbA<sub>1c</sub>**



V České republice tento podíl činil 35,8 %, ve Slovenské republice 28,3 %. Průměrná hodnota ( $\pm$  SD) HbA<sub>1c</sub> v celém souboru byla 60,2  $\pm$  14,0 mmol/mol.

Podíl diabetiků 2. typu s hodnotou HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol léčených dvěma dávkami premixovaného inzulinu tvořil 31,0 % (95% CI 25,50–37,08), léčených bazálním inzulinem 35,9 % (95% CI 30,88–41,33) a intenzifikovaným inzulinovým režimem 31,9 % (95% CI 27,77–36,37).

Charakteristiky obou souborů pacientů včetně glykemie nalačno jsou uvedeny v tab. 1. Podrobnou stratifikaci dosažených hodnot pro oba typy diabetu ukazuje graf 1 a graf 2.

### Míra klinické netečnosti (vývoj průměrných hodnot HbA<sub>1c</sub> v průběhu posledních 3 let)

U pacientů s DM1T byla průměrná hodnota ( $\pm$  SD) HbA<sub>1c</sub> v období 33–36 měsíců před studijní návštěvou 64,8  $\pm$  17,2 mmol/mol. Rozdíl mezi touto hodnotou a průměrnou hodnotou při studijní návštěvě byl -2,4 mmol/mol. U pacientů s DM2T byla průměrná hodnota ( $\pm$  SD) HbA<sub>1c</sub> v období 33–36 měsíců před studijní návštěvou 63,0  $\pm$  14,5 mmol/mol. Rozdíl mezi touto hodnotou a průměrnou hodnotou při studijní návštěvě byl -2,8 mmol/mol. Průměrné hodnoty HbA<sub>1c</sub> v jednotlivých 3měsíčních ob-

dobích v průběhu 3 let před studijní návštěvou jsou pro pacienty s oběma typy diabetu zobrazeny v grafu 3.

### Průměrná dávka inzulinu

Průměrná celková denní dávka inzulinu u DM1T byla 0,59  $\pm$  0,22 j/kg/den, u DM2T 0,50  $\pm$  0,28 j/kg/den. Ve skupině pacientů s DM2T léčených pouze bazálním inzulinem byla průměrná dávka 0,28  $\pm$  0,17 j/kg/den, u pacientů léčených dvěma dávkami premixovaného inzulinu 0,50  $\pm$  0,21 j/kg/den, při léčbě intenzifikovaným režimem 0,65  $\pm$  0,27 j/kg/den.

### Komentář

Standardy lékařské péče o pacienty s diabetem definované Americkou diabetologickou asociací (American Diabetes Association – ADA) doporučují snížení hodnot HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol, jež u většiny pacientů vede k poklesu incidence mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací. U některých diabetiků, zejména těch s krátkým trváním diabetem, s dlouhou očekávanou dobou dožití a bez kardiovaskulárních onemocnění lze stanovit i přísnější cíle léčby, např. < 48 mmol/mol, lze-li jich dosáhnout bez hypoglykemií či jiných negativních konsekvencí léčby. Naopak vyšší než doporučené hodnoty HbA<sub>1c</sub>, např. < 64 mmol/mol nebo dokonce mírně vyšší, lze na individuální bázi tolerovat u pacientů s anamnézou těžkých hypoglykemií, pokročilými mikrovaskulárními i makrovaskulárními komplikacemi a u pacientů s nízkou očekávanou dobou dožití či pokud nelze lepších výsledků dosáhnout ani přes maximální péči zahrnující extenzivní edukaci, dostatečný self-monitoring glykemií a využití kombinované léčby všemi dostupnými preparáty včetně inzulinu [3]. Tato doporučení jsou v případě DM2T podporována i konsenzuálním stanoviskem Evropské asociace pro studium diabetu (European Association for the Study of Diabetes – EASD) a ADA [4].

### Jak na tom tedy jsme s glykemickou kompenzací našich pacientů léčených inzulinem a posunujeme se k lepšímu?

#### Pacienti s DM1T

Přibližně před 10 lety proběhla v 8 zemích nově vstupujících do EU (včetně České a Slovenské republiky) studie DEPAC [5] sledující úroveň péče o pacienty s diabetem ve Střední a Východní Evropě. V této studii činila průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> u pacientů s DM1T 66 mmol/mol, podíl pacientů s HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol dosahoval 23,9 % a podíl pacientů s HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  64 mmol/mol 48,2 %. Při porovnání s aktuálními výsledky studie DIAINFORM je tedy naznačen trend vedoucí ke zlepšení úrovně metabolické kontroly. Přesné srovnání vývoje v České a Slovenské republice je bohužel nemožné, jelikož ze studie DEPAC jsou k dispozici pouze hodnoty ze všech 8 evropských zemí dohromady, odděleně pro jednotlivé země publikovány nebyly.

Lze spekulovat, že příznivější hodnoty metabolické kontroly jsou způsobeny zlepšením edukace, poklesem cen i větší dostupností testovacích proužků, a tedy pravděpodobně též častějším selfmonitoringem glykemií; liv

**Tab. 1 Klinické a laboratorní charakteristiky pacientů zařazených do studie**

| typ diabetu  | DM1T             | DM2T             |
|--|------------------|------------------|
| N (celkem)   | 425              | 1 034            |
| muži   | 237 (55,8 %)     | 520 (50,3 %)     |
| ženy   | 188 (44,2 %)     | 514 (49,7 %)     |
| <b>demografické údaje a výsledky základních měření</b> |                  |                  |
| věk (roky)   | 45,9 $\pm$ 14,8  | 63,9 $\pm$ 9,6   |
| výška (cm)   | 172,7 $\pm$ 9,0  | 170,0 $\pm$ 9,2  |
| váha (kg)  | 77,4 $\pm$ 15,6  | 89,8 $\pm$ 16,8  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                               | 25,8 $\pm$ 4,2   | 31,0 $\pm$ 5,2   |
| systolický tlak (mm Hg)                                | 128,3 $\pm$ 16,3 | 137,6 $\pm$ 15,6 |
| diastolický tlak (mm Hg)                               | 76,0 $\pm$ 9,3   | 78,0 $\pm$ 9,0   |
| pulz (úder/min)  | 74,5 $\pm$ 9,5   | 75,3 $\pm$ 9,0   |
| <b>diabetická anamnéza</b>                             |                  |                  |
| trvání diabetu (roky)                                  | 12,1 $\pm$ 9,4   | 12,4 $\pm$ 7,5   |
| trvání léčby perorálními antidiabetiky (roky)          | 6,5 $\pm$ 4,8    | 9,7 $\pm$ 6,3    |
| trvání léčby diabetu (roky)                            | 11,7 $\pm$ 9,3   | 5,8 $\pm$ 4,7    |
| <b>výsledky laboratorních vyšetření</b>                |                  |                  |
| HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)                           | 62,3 $\pm$ 15,1  | 60,2 $\pm$ 14,1  |
| glykemie nalačno (mmol/l)                              | 8,1 $\pm$ 3,3    | 7,8 $\pm$ 2,6    |
| triglyceridemie (mmol/l)                               | 1,1 $\pm$ 0,7    | 1,9 $\pm$ 1,3    |
| celkový cholesterol (mmol/l)                           | 4,8 $\pm$ 1,4    | 4,6 $\pm$ 1,1    |
| HDL-C (mmol/l)   | 1,6 $\pm$ 0,6    | 1,3 $\pm$ 0,4    |
| LDL-C (mmol/l)   | 2,7 $\pm$ 0,8    | 2,7 $\pm$ 1      |
| kyselina močová ( $\mu$ mol/l)                         | 259,0 $\pm$ 81,7 | 327,8 $\pm$ 88,7 |
| kreatinin ( $\mu$ mol/l)                               | 77,2 $\pm$ 39,8  | 88,4 $\pm$ 49,3  |

může mít i rozšíření spektra inzulinových přípravků, zejména analog dlouhodobě působícího inzulinu, které byly v době DEPAC studie v léčbě méně rozšířené. Definitivní odpověď na tuto otázku ovšem mohou přinést až případná další zkoumání.

### Pacienti s DM2T

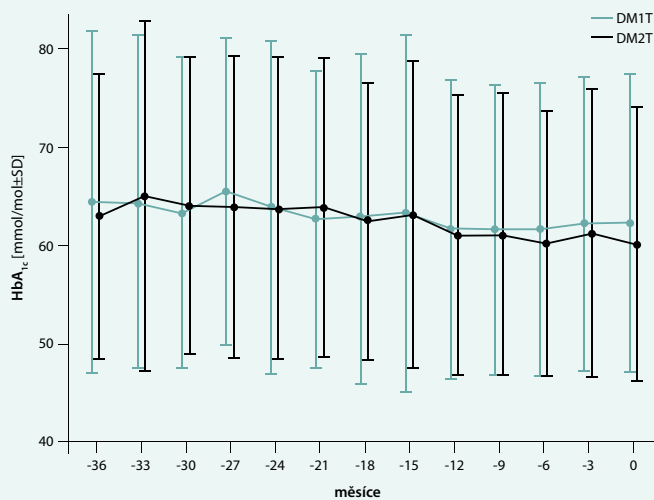
Porovnání našich výsledků u pacientů s DM2T naopak není snadné, neboť jiné obdobné studie k dispozici nejsou a ve studii DEPAC nebyly diabetici 2. typu léčení inzulinem analyzováni odděleně. Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> u všech pacientů s DM2T bez rozdílu léčby dosahovala 60,7 mmol/mol, tedy podobně jako v našem souboru pacientů léčených inzulinem (60,2 ± 14,0). Podíl pacientů s HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol činil 36,7 %, tedy jen o něco více než ukázala naše data (33,4 %) a podíl

pacientů s HbA<sub>1c</sub> ≥ 64 mmol/mol 37,6 %, tedy více než v naší studii (32,3 %). Porovnávání takto odlišných souborů ovšem není možné, neboť podíl pacientů léčených inzulinem činil ve studii DEPAC pouze 14,3 %.

### Jak jsou na tom v jiných zemích?

Obdobných dat z jiných zemí příliš mnoho není. Poslední publikovaná multinárodní průřezová studie provedená mezi pacienty s DM2T ze 7 zemí Evropské unie a Turecka z let 2009–2010 prokázala HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol u 36,1 % pacientů léčených inzulinem anebo GLP1 analogem [6]. Tento výsledek lze považovat za obdobný, jaký přinesla i naše studie. Nicméně ani zde nebyli pacienti léčení inzulinem analyzováni odděleně a v rámci celé studijní populace se výsledky jednotlivých zemí od sebe výrazně lišily.

**Graf 3. Průměrné hodnoty HbA<sub>1c</sub> v období 36 měsíců před studijní vizitou (DM1T a DM2T)**



**Tab. 2. Faktory ovlivňující klinickou inercií. Upraveno podle [11]**

| faktory spojené s lékařem (50% vliv)                        | faktory spojené s pacientem (30% vliv)        | faktory spojené se zdravotnickým systémem (20% vliv)      |
|---|---|---|
| neschopnost stanovit jasný cíl léčby                        | odmítání nemoci                               | absence registru  |
| neschopnost zahájit léčbu                                   | odmítání toho, že nemoc je vážná              | absence plánování vizit                                   |
| neschopnost titrovat léky v dostatečné míře k dosažení cíle | nižší gramotnost                              | nedostatečná aktivní pomoc                                |
| neschopnost rozpoznat a léčit komorbidity                   | příliš drahá léčba                            | nepodporování pacienta v rozhodnutí                       |
| nedostatek času   | příliš mnoho léků                             | absence týmové práce                                      |
| spíše reaktivní než proaktivní léčba                        | vedlejší účinky léčby                         | špatná komunikace mezi zdravotnickým personálem a lékařem |
| podcenění pacientových potřeb                               | špatná komunikace lékař-pacient               |   |
|   | nedůvěra k lékaři                             |   |
|   | deprese nebo závislost na alkoholu či drogách |   |
|   | životní styl                                  |   |
|   | absence symptomů nemoci                       |   |

Analýza dat amerického registru NHANES za období 2005–2012 ukázala, že podíl pacientů léčených pouze inzulinem, kteří dosáhli hodnot  $HbA_{1c} < 53$  mmol/mol, byl 31,4 % [7], tedy jen o něco málo více, než ukázaly naše výsledky. V této studii však nebyli analyzováni zvláště pacienti s DM1T a DM2T, proto i toto srovnání má své limity.

### Proč nedosahujeme stejných výsledků jako v klinických studiích?

Výsledky studie DIAINFORM naznačují, že jedním z důvodů, proč na rozdíl od klinických studií nedosahuje větší počet pacientů doporučených hodnot  $HbA_{1c}$ , je zřejmě výrazně nižší průměrná léčebná dávka inzulinu, jež byla v naší studii v porovnání s řadou jiných [8–10] prokázána. Tento rozdíl může odrážet skutečné možnosti reálné klinické praxe na rozdíl od klinických studií, kde je obvyklá péče o pacienta rozšířena o přesný protokol, rozšířenou edukaci, dostatečné množství testovacích proužků, možnost telefonických konzultací apod. Rolí může samozřejmě hrát i obava z hypoglykemie při navýšování dávky, a to jak ze strany pacienta, tak i lékaře.

### Klinická inercie

Zajímavý výsledek přinesla analýza vývoje hodnot  $HbA_{1c}$  z posledních 3 let, která ukázala, že jak u pacientů s DM1T, tak i s DM2T nedošlo v průběhu této doby ke klinicky významnému zlepšení metabolické kontroly. Je tedy zřejmé, že u obou skupin pacientů je patrná vysoká míra klinické inercie, která je pravděpodobně způsobena obvyklými faktory jak na straně lékaře a pacienta, tak i zdravotnického systému [11].

### Co můžeme udělat pro zlepšení glykemické kompenzace u našich pacientů?

U všech našich pacientů, kteří cílových hodnot nedosahují, je klíčové identifikovat důvody nedostatečné kompenzace. Neúspěchy ve snaze o dosažení požadované glykemické kontroly mohou začínat u dietních či jednodušších technických chyb při aplikaci inzulinu (volba místa a časování aplikace inzulinu), mohou jimi být nedostatečné znalosti o titraci inzulinu (úprav dávky inzulinu v rámci jídelního režimu, nemoci, tělesné aktivity apod), prevenci hypoglykemie, ale také komplikovanější psychologické příčiny. V řadě případů je možné nabídnout cílenou edukaci anebo na individuální bázi využít nové léky a moderní technické prostředky.

### Závěr

Studie DIAINFORM přinesla informace z každodenní klinické praxe a ukázala, že doporučené hodnoty  $HbA_{1c} < 53$  mmol/mol dosahuje pouze 29,9 % pacientů s DM1T a 33,4 % pacientů s DM2T léčených inzulinem. I přes rozšiřující se možnosti péče a inzulinové léčby tedy stále vysoký podíl pacientů uspokojivé kompenzace diabetu nedosahuje.

Práce byla podpořena společností Sanofi.

### Literatura

1. Brož J, Janičková Žďárská D, Urbanová J et al. Current level of glycaemic control and clinical inertia in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: results of a multinational, multicentre observational survey (DIAINFORM). *Diab Therapy* 2018; 9(5): 1897–1906. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s13300-018-0485-2>>.
2. Brož J, Janičková Žďárská D, Urbanová J et al. An international, multicenter, observational survey to evaluate diabetes control in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic and Slovakia: study protocol for a cross-sectional survey. *Open Access Journal of Clinical Trials* 2016; 8: 13–20. Dostupné z DOI: <<https://dx.doi.org/10.2147/OAJCT.S103459>>.
3. [American Diabetes Association]. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): S48–S56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-S009>>. Erratum in *Erratum. Glycemic Targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1); S48–S56. [Diabetes Care. 2017].
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia 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* 2015; 38(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc14-2441>>.
5. Anděl M, Grzeszczak W, Michalek J et al. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabet Med* 2008; 25(10): 1195–1203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02570.x>>.
6. Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clinical Endocrinology* 2014; 80(1): 47–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12119>>.
7. Selvin E, Parrinello ChM, Daya N et al. Trends in Insulin Use and Diabetes Control in the U.S.: 1988–1994 and 1999–2012. *Diabetes Care* 2016; 39(3): e33–e35. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-2229>>.
8. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2755–2762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0991>>.
9. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(8): 734–741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12482>>.
10. Riebenfeld D, Spirk D, Mathis A et al. Treatment intensification with insulin glargine in patients with inadequately controlled type 2 diabetes improves glycaemic control with a high treatment satisfaction and no weight gain. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4414/sm.w.2015.14114>>.
11. Reach G, Pechtner V, Gentilella R et al. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2017; 43(6): 501–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.06.003>>.

MUDr. Jan Brož

✉ ZORB@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

[www.fnmotol.cz](http://www.fnmotol.cz)

Doručeno do redakce 4. 9. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019