

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Analýza vybraných faktorů ovlivňujících
farmakoterapii diabetu mellitu**

Hradec Králové 2013

Mgr. Tereza Hendrychová

Poděkování

Ráda bych poděkovala svým školitelům Doc. MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D. a Prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. za odborné vedení mého postgraduálního studia.

Dále děkuji všem svým kolegům za inspirativní spolupráci. Jmenovitě především Mgr. Aleši Kuběnovi, PharmDr. Petře Matoulkové, Ph.D., Mgr. Heleně Vaňkátové a PharmDr. Magdě Vytřísalové, Ph.D.

Velký dík patří i mé rodině za obětavou podporu během celé doby postgraduálního studia.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením svého školitele a konzultanta. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

10. 12. 2013

Mgr. Tereza Hendrychová

Tato práce vznikla za podpory Specifického vysokoškolského výzkumu 267 005.

Obsah

1. Úvod.....	3
2. Teoretická část	4
2.1. Definice diabetu mellitu.....	4
2.2. Diagnostika a klasifikace diabetu mellitu	4
2.2.1. Diabetes mellitus 1. typu	5
2.2.2. Diabetes mellitus 2. typu	6
2.3. Epidemiologie diabetu mellitu	6
2.4. Léčba diabetu mellitu.....	8
2.4.1. Cíle léčby diabetu mellitu.....	8
2.4.2. Farmakologická léčba.....	9
2.4.3. Nefarmakologická léčba	12
3. Cíle	14
4. Publikovaná sdělení s komentářem.....	16
4.1. Rešeršní práce.....	16
4.2. Původní práce	39
4.2.1. Analýza adherence k léčebným doporučením a identifikace specifických korelátů adherence u dospělých diabetiků 1. typu.	39
4.2.2 Analýza stravovacích návyků se zaměřením na příjem tuku a vlákniny a vztahů mezi příjmem tuku a vlákniny ve stravě a základních parametrů kompenzace onemocnění u pacientů s diabetem 2. typu.	52
5. Závěr	63
6. Seznam použité literatury	65
7. Seznam použitých zkratk	73
8. Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací	75
8.1. Práce publikované in extenso	75
8.1.1. Práce v časopisech s IF.....	75
8.1.2. Práce v časopisech indexovaných v databázi SCOPUS.....	75
8.1.3. Práce v časopisech ze Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.....	76
8.1.4. Ostatní.....	76
8.2. Abstrakta	77
8.3. Ústní prezentace	78
8.4. Postery.....	79

9. Abstrakt	81
10. Abstract.....	84
11. Přílohy	87

1. Úvod

Diabetes mellitus (DM) je chronické onemocnění vyžadující trvalou zdravotní péči pro prevenci vzniku akutních komplikací a snížení rizika rozvoje a další progresse komplikací chronických.¹ Celosvětová prevalence choroby byla v roce 2011 366 milionů osob s předpokládaným intenzivním nárůstem do budoucnosti.²

Především globálně neustále stoupající prevalence DM spolu s jeho významnými společenskými i ekonomickými dopady stimuluje intenzivní výzkum v oblasti nových léčebných strategií. Stejně tak je kontinuálně vyhodnocována terapeutická hodnota těch, které jsou již prakticky používány. Jedině tak je možné poskytovat pacientům v daném okamžiku účinnou a bezpečnou léčbu.

Kromě komplexní péče zdravotníků však management diabetu vyžaduje také aktivní přístup samotného pacienta, a to jak v oblasti farmakologických, tak i nefarmakologických opatření. Nutnost jejich provádění v rámci každodenního života s sebou přináší významný psychosociální aspekt, jemuž je v současnosti právem věnována stále větší pozornost.

V moderní medicíně by se tedy měl zdravotník mimo jiné intenzivně zabývat např. adharencí pacientů k léčbě nebo jejich postoji a motivací k terapii. Přestože pro zdravotníka může a měla by být adherence jednou z priorit, pacienti vnímají jako podstatné spíše jiné aspekty jejich léčby (např. finanční dostupnost léčby, kvalitu života), které ale adharenci a tím i výstupy terapie ve svém důsledku ovlivňují.³

Adherence k léčbě chronických onemocnění je stále nedostatečná, proto je snaha přijímat určitá opatření pro její zvyšování. Ta by ale neměla vycházet primárně z pohledu zdravotníků, ale samotného pacienta.³ Adharenci tak může podpořit už individuální nastavení cílů a způsobů léčby diabetu s ohledem nejen na zdravotní stav pacienta, ale i na jeho osobnost, životní styl, socio-ekonomický status nebo ochotu k danému způsobu terapie.

Předkládaná práce se snaží svými výsledky přispět k vyšší informovanosti zdravotníků stran efektivity a bezpečnosti vybraných terapeutických možností DM, ale také ohledně adharence pacientů s DM k léčbě. To vše může pomoci optimalizovat farmakoterapii pacientů.

2. Teoretická část

2.1. Definice diabetu mellitu

DM je skupinou metabolických onemocnění různé etiologie charakterizovaných chronickou hyperglykémií s poruchami metabolismu cukrů, tuků i bílkovin. Vzniká v důsledku nedostatečné sekrece nebo účinku inzulínu, často kombinací obojího. Na základě popsaných poruch dochází postupně k rozvoji mikrovaskulárních (nefropatie, retinopatie, neuropatie) a makrovaskulárních (akcelerovaná ateroskleróza) komplikací.^{4,5}

Při vzniku a dalším rozvoji DM se uplatňuje velké množství patogenetických mechanismů od autoimunitní destrukce β -buněk pankreatu s následným nedostatkem inzulínu až po abnormality vedoucí k rezistenci cílových struktur k inzulínu.⁴

Mezi více či méně charakteristické symptomy onemocnění řadíme polydipsii, polyurii, nevysvětlitelný úbytek hmotnosti, únavu, poruchy vidění, vyšší náchylnost k určitým typům infekcí nebo hyperosmolární syndrom s ketoacidózou, či bez ní.^{4,5}

2.2. Diagnostika a klasifikace diabetu mellitu

Diagnostika a klasifikace onemocnění vycházejí z klinických příznaků a průkazu hyperglykémie. O diagnóze DM dle doporučených postupů České diabetologické společnosti (ČDS),^{6,7} vytvořených na základě doporučení Americké diabetologické asociace (ADA),⁸ svědčí:

- a) přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykémií v žilní plazmě $\geq 11,1$ mmol/l (stačí jedno stanovení)
- b) při nepřítomnosti klinických projevů nález glykémie v žilní plazmě $\geq 7,0$ mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit alespoň dvakrát)
- c) nález glykémie v žilní plazmě za 2 hodiny při orálním glukózo-tolerančním testu $\geq 11,1$ mmol/l

Možnost diagnózy DM na základě hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ % dle DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), respektive 48 mmol/mol dle IFCC (International Federation of Clinical Chemistry), kterou od roku 2010 ADA a od roku 2011 i Světová zdravotnická organizace (WHO) umožňují, není zatím v českých doporučeních promítnuta.^{1,9}

Zařazení konkrétního pacienta s hyperglykémií do jedné z používaných kategorií onemocnění často závisí na mnoha různých okolnostech v čase diagnózy. Někdy je jednoznačné určení typu DM možné až s delším časovým odstupem. Protože se ale klinické projevy i průběh onemocnění v čase mezi základními typy DM liší, má klasifikace schválená roku 1997 ADA a následně v roce 1999 i WHO svůj praktický význam.⁴

Rozlišovány jsou také 2 kategorie hraničních poruch glukózové homeostázy, do kterých spadají osoby s vysokým rizikem rozvoje DM.⁴

Klasifikace DM a poruch glukózové homeostázy:⁴

- A. 1. Diabetes mellitus 1. typu
 - 1.1. imunitně podmíněný
 - 1.2. idiopatický
- 2. Diabetes mellitus 2. typu
- 3. Ostatní specifické typy diabetu
- 4. Gestační diabetes mellitus
- B. 1. Zvýšená glykémie nalačno
- 2. Porušená glukózová tolerance

Protože se předkládaná práce věnuje problematice DM 1. a 2. typu budou dále oba typy stručně popsány.

2.2.1. Diabetes mellitus 1. typu

DM 1. typu vzniká na podkladě selektivní destrukce β -buněk pankreatu s následným absolutním nedostatkem inzulínu. DM 1. typu tvoří 5-10 % všech případů DM.⁴

Autoimunitně podmíněný DM 1. typu je důsledkem buněčného autoimunitního procesu, který probíhá u geneticky predisponovaných osob. Byly prokázány těsné asociace k antigenům HLA-DR/DQ. Indikátory autoimunitního procesu zahrnují protilátky proti buňkám Langerhansových ostrůvků, inzulínu, dekarboxyláze kyseliny glutamové (izoforma GAD65) nebo izoformám tyrozinofosfatázy (IA-2 a IA-2 β). Tyto protilátky jsou nacházeny u 85-90 % nemocných s DM 1. typu a jsou průkazné již v preklinickém stadiu choroby. Vznik onemocnění pravděpodobně souvisí i s faktory vnějšího prostředí, které dosud nejsou spolehlivě definovány.^{4, 5, 10}

Klinický obraz závisí na agresivitě autoimunitního procesu, který bývá velmi rychlý v dětství a dospívání. Pomalý proces destrukce β -buněk pankreatu je naopak typický pro manifestaci DM 1. typu v dospělosti. Pro minimální nebo žádnou sekreci inzulínu jsou charakteristické nedetekovatelné hladiny C-peptidu v plazmě a sklon ke ketoacidóze.^{4, 5}

Autoimunitně podmíněný DM 1. typu je často asociován s jinými autoimunitami - např. Hashimotovou tyreoiditidou, celiakií, Addisonovou chorobou, vitiligem, autoimunitní hepatitidou, myastenii gravis nebo perniciózní anémií.^{4, 5}

Do kategorie idiopatického DM 1. typu spadá pouze minimum pacientů, především v africké a asijské populaci. Jeho etiologie není známa, nejsou popisovány známky autoimunity, ani asociace s HLA. Pacienti jsou zcela závislí na přívodu exogenního inzulínu a mají sklon ke ketoacidóze.^{4,5}

2.2.2. Diabetes mellitus 2. typu

DM 2. typu nacházíme u 90-95 % všech pacientů s diabetem. Jedná se o pacienty se současně přítomnou inzulínovou rezistencí a poruchou sekrece inzulínu, ke které dochází jiným mechanismem než je autoimunita. Ukazuje se, že v patogenezi DM 2. typu se uplatňuje nejen dlouhá léta známá inzulínová rezistence ve svalcích a játrech spolu se selháním pankreatických β -buněk, ale že svou roli sehrávají i tuková tkáň, gastrointestinální trakt, α -buňky pankreatu, ledviny či mozek.^{4,5,11}

Většina pacientů s DM 2. typu je obézních, případně mají vyšší podíl viscerálního tuku, především v oblasti břicha. Přítomné jsou často i další složky metabolického syndromu (hypertenze, dyslipidémie). Na druhou stranu lze říci, že výskyt každé z nich u pacienta s dosud normální tolerancí glukózy ho řadí do skupiny s velice vysokým rizikem rozvoje DM 2. typu. Hyperglykémie se u pacientů s DM 2. typu vyvíjí postupně bez zjevných klinických příznaků, proto bývá porucha diagnostikována často s významným zpožděním ve stadiu rozvinutých komplikací.^{4,5}

DM 2. typu je spojen s významnou genetickou predispozicí, dokonce více než autoimunitní DM 1. typu. Dědičné podklady onemocnění jsou však více komplexní, což zatím neumožnilo jejich bližší popis. Riziko rozvoje DM 2. typu se zvyšuje s rostoucím věkem, obezitou a nedostatkem fyzické aktivity.^{4,5,12}

2.3. Epidemiologie diabetu mellitu

DM je celosvětově jedno z nejčastěji se vyskytujících chronických onemocnění. V roce 2011 jím trpělo 366 milionů osob.² Nejvyšší regionální prevalence choroby byla popisována v oblasti Středního východu a severní Afriky, kterou následovaly Severní Amerika a Karibik spolu se západním Pacifikem. Nejvyšší nárůst výskytu DM je do budoucna očekáván v oblastech s nízkým ekonomickým standardem, konkrétně v africkém regionu. Neustálý vzestup prevalence DM souvisí s celkovým nárůstem světové populace, jejím stárnutím, urbanizací, vzrůstající prevalencí obezity a fyzické inaktivity. Prevalence diabetu je vyšší u mužů než u žen, ale z důvodu vyššího průměrného věku dožití žen a nástupem diabetu 2. typu převážně ve vyšším věku jím podle dostupných informací trpí celkově více ženy.^{2,13,14}

Vzestupný trend je patrný i v České republice (ČR), kde bylo k 31. 12. 2012 léčeno celkem 841 227 diabetiků, z čehož 56 514 tvořili diabetici 1. typu a 772 585 diabetici 2. typu. Počet osob postižených DM vzrostl oproti roku 2011 o 1,9 % a prevalence tohoto onemocnění tak v ČR přesáhla 8 % obyvatel. Kontinuálně narůstá také incidence

onemocnění, která v roce 2012 činila 6,9 nově diagnostikovaných osob na 1 000 obyvatel, oproti roku 2011, kdy představovala 6,5 onemocnění na 1 000 obyvatel ČR.¹⁴

2.4. Léčba diabetu mellitu

2.4.1. Cíle léčby diabetu mellitu

Hlavním cílem léčby diabetu je dosažení optimální kompenzace onemocnění, ideálně bez závažných hypoglykemií a bez nežádoucího nárůstu hmotnosti. Léčebný plán by měl být vždy navržen individuálně tak, aby bylo cílů léčby dosahováno s přihlédnutím k věku, zaměstnání, fyzické aktivitě, dietním zvyklostem, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situaci, kulturním faktorům i osobnosti nemocného. Tabulka 1 uvádí doporučené cíle léčby nemocného s diabetem. Hodnota HbA1c kolem 53 mmol/mol je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba, zvyšují dávky antidiabetik nebo se upravuje jejich kombinace včetně inzulínu.^{1, 6, 7}

Tabulka 1 Doporučené cíle léčby nemocného s diabetem podle ČDS^{6, 7}

Ukazatel	Cílová hodnota
HbA1c (mmol/mol)	< 45 (< 60)
Glykémie v žilní plazmě nalačno (mmol/l)	≤ 6,0 (≤ 7,0)
Glykémie v plné kapilární krvi (selfmonitoring):	
Nalačno (mmol/l)	4,0 – 6,0 (< 8,0)
Postprandiálně (mmol/l)	5,0 – 7,5 (< 9,0)

Pacientům s diabetem je třeba poskytovat komplexní zdravotní péče týmem odborníků, v němž by měli být zastoupeni: lékař, zdravotní sestry, nutriční terapeut, farmaceut i psycholog. Samozřejmostí by měla být aktivní role pacienta s diabetem v péči o sebe sama.¹

Léčebný plán by měl vždy zahrnovat:

1. individuální doporučení dietního režimu s podrobnou instruktáží
2. doporučení změny životního stylu (fyzická aktivita, zákaz kouření)
3. strukturovanou edukaci pacienta a ideálně i členů rodiny
4. stanovení individuálních léčebných cílů
5. zaučení pacienta v self-monitoringu
6. farmakologickou léčbu diabetu a dalších přidružených onemocnění
7. psychosociální péči^{6, 7}

2.4.2. Farmakologická léčba

2.4.2.1. Farmakologická léčba diabetu mellitu 1. typu

Farmakologická léčba DM 1. typu spočívá v aplikaci inzulínu. Tu je třeba zahájit ihned po stanovení diagnózy. Na základě výsledků studie DCCT,^{15, 16} která jednoznačně prokázala, že intenzifikovaná inzulínová léčba (IIT – intensified insulin treatment) u diabetiků 1. typu zpomaluje vznik i další rozvoj mikrovaskulárních a neurologických komplikací a že má dlouhodobý pozitivní efekt i na kardiovaskulární riziko, by měli být všichni diabetici 1. typu léčeni právě IIT. Na rozdíl od konvenčních inzulínových režimů IIT lépe napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu.^{1, 7}

IIT spočívá v aplikaci tří a více injekcí bazálního a prandiálního inzulínu denně (MDI – multiple daily injections), nebo použití kontinuální podkožní infuze inzulínu neboli inzulínové pumpy (CSII – continuous subcutaneous insulin infusion). Léčbu lze provádět pomocí humánních inzulínů nebo inzulínových analogů podávaných prostřednictvím aplikátorů inzulínu. Typ použitého inzulínu, jeho dávky, časový rozvrh i způsob aplikace se volí vždy individuálně. Neoddělitelnou součástí léčby inzulínem je self-monitoring glykemií, který by měl být v případě IIT prováděn minimálně 3x denně.^{1, 7} Četnost self-monitoringu glykémie koreluje u pacientů s DM 1. typu s lepší kontrolou glykémie.¹⁷⁻¹⁹ Vyšší efektivita kontinuálního monitorování glykémie pomocí specifických senzorů oproti klasickému self-monitoringu glykémie není dosud jednoznačně prokázána. Nicméně se zdá, že např. u pediatrické populace či některých dospělých diabetiků 1. typu používajících kontinuální monitoring s dostatečnou frekvencí může dále přispět k lepší kompenzaci onemocnění.^{20, 21}

Porovnáme-li humánní inzulíny a inzulínová analoga, použití inzulínových analogů je u pacientů s DM 1. typu spojeno s nižším rizikem hypoglykémie při srovnatelném nebo pouze mírně lepším efektu na hodnoty HbA_{1c}.²²⁻²⁵ Pro co nejlepší využití jejich farmakokinetických vlastností, které je zvyhodňují oproti starším humánním inzulínům, je nezbytné optimalizovat nejen režim bolusů, ale zároveň i bazálního inzulínu.^{22, 25}

Léčba CSII v porovnání s MDI vede podle dostupných informací k mírně nižším hodnotám HbA_{1c} a poklesu rizika hypoglykémie²⁶⁻³⁰. Při nahrazení humánních inzulínů v režimu CSII inzulínovými analogy dochází k dalšímu poklesu HbA_{1c}.^{29, 31} Pro některé pacienty je použití CSII vhodné z důvodu větší flexibility denního režimu.³²

2.4.2.2. Farmakologická léčba diabetu mellitu 2. typu

Stejně jako v případě DM 1. typu i u diabetiků 2. typu je intenzivní léčba hyperglykémie spojena se snížením rizika rozvoje mikrovaskulárních komplikací.³³⁻³⁵ Jasná je i přímá vazba hyperglykémie a vzrůstajícího rizika makrovaskulárních komplikací. Dosud však není u pacientů s DM 2. typu jednoznačně prokázán vztah přísné korekce hyperglykémie a snížení rizika makrovaskulárních komplikací^{36, 37}. Subanalýzy studií ACCORD, ADVANCE a VADT³⁸ však naznačily, že pro pacienty s kratším trváním

diabetu a bez přítomné aterosklerózy by mohla intenzivní kontrola glykémie kardiovaskulární riziko snižovat. Naopak by tomu mohlo být u pacientů ve vyšším věku, s dlouhým trváním diabetu, závažnými hypoglykémiami a pokročilou aterosklerózou³⁹. Navíc další sledování ve studii UKPDS⁴⁰ přinesla informace o přetrvávajícím vlivu intenzivní kontroly glykémie zahájené ihned po stanovení diagnózy DM 2. typu nejen na riziko mikrovaskulárních, ale postupně i makrovaskulárních komplikací. I přes časnou ztrátu glykemických rozdílů mezi intenzivně a konvenčně léčenou skupinou byl po 10 letech od ukončení randomizovaných intervencí jasně patrný pozitivní vliv intenzivní léčby (tzv. „legacy effect“).

Žádný diabetik by dnes neměl být léčen pouze dietou a farmakologická léčba by měla být zahájena ihned po zjištění diagnózy diabetu. Lékem volby u pacienta s DM 2. typu je metformin,^{1, 6} zatím jediné perorální antidiabetikum (PAD), pro které existují silné důkazy o jeho schopnosti redukovat kardiovaskulární riziko u pacientů s DM 2. typu.³⁴ Jeho působení je komplexní, mimo jiné ovlivňuje řadu přítomných rizikových faktorů inzulinové rezistence a působí celkově antiaterogenně (např. snížení hladin celkového i LDL cholesterolu, triglyceridů, C-reaktivního proteinu, inhibitoru plazminogenového aktivátoru 1, zlepšení endoteliální dysfunkce).⁴¹

Zatímco metformin má mezi PAD prokazatelně nejlepší poměr prospěšnosti a rizika, dosud nebylo formulováno jednoznačné doporučení pro lék druhé volby v monoterapii při nesnášenlivosti metforminu nebo do kombinace k němu. Zde je třeba vždy individuálně zvažovat indikace příslušné léčebné skupiny, preference a možnosti pacienta, potenciál léčiva vyvolávat nežádoucí účinky, jeho vliv na hmotnost nebo riziko hypoglykémie. V head-to-head studiích nebyly nalezeny mezi jednotlivými neinzulinovými antidiabetiky významné rozdíly v jejich vlivu na kontrolu glykémie, přestože se metformin, deriváty sulfonylurey (SU) 2. generace, pioglitazon a agonisté glukagon like peptidu-1 (GLP-1) zdají v tomto ohledu účinnější než glinidy a inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Stejně tak nelze jednoznačně preferovat určitou kombinaci antidiabetik, i když opět je nutné zdůraznit, že kombinace metforminu s kterýmkoliv dalším antidiabetikem je efektivnější než ostatní kombinace. Z dostupných informací nelze zatím formulovat pevné stanovisko pro novější látky typu inhibitorů DPP-4 a agonistů GLP-1, protože publikované práce s nimi trvaly pouze krátce a sledovaly jenom některé endpointy.⁴²⁻⁴⁴

Nejvyšší pokles hmotnosti působí v porovnání s ostatními PAD metformin následovaný agonisty GLP-1. K největšímu nárůstu hmotnosti vedou naopak SU, glinidy a pioglitazon. Nejnižší riziko hypoglykémie se pojí s terapií metforminem, inhibitory DPP-4 a agonisty GLP-1, nejvyšší je v případě podávání SU. V rámci skupiny SU by měly být v současnosti prakticky předepisovány již pouze látky, které mají nejnižší vliv na hmotnost a hypoglykémii působí nejméně často – glimepirid a gliklazid.⁴³⁻⁴⁶

Největší potenciál do budoucnosti představují inkretinová mimetika, tedy agonisté GLP-1 a inhibitory DPP-4, u nichž jsou v následujících letech napjatě očekávané výsledky studií zaměřených na potvrzení jejich pozitivního vlivu na kardiovaskulární riziko pacientů

s DM 2. typu.^{45, 47} Dostupné jsou zatím nepříliš výrazné, avšak slibné výsledky studií SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin)⁴⁸ a EXAMINE (alogliptin),⁴⁹ které prokázaly bezpečnost a non-inferioritu daných látek vůči placebo ve vztahu k četnosti velkých kardiovaskulárních příhod. Podle některých autorů by však již nyní, díky jejich pleiotropním efektům na kardiovaskulární systém, pravděpodobně ochrannému vlivu na β -buňky pankreatu i příznivému bezpečnostnímu profilu, měla být upřednostňována před ostatními neinzulinovými antidiabetiky jako léčiva druhé volby do kombinace s metforminem. Pro jejich podání v časnějších stádiích diabetu hovoří také nutnost zachovalé sekrece inzulinu umožňující jim jako inzulinovým sekretagogům plný účinek^{6, 45, 50}. Při snaze porovnat agonisty GLP-1 a inhibitory DPP-4 mezi sebou, vychází lépe agonisté GLP-1 s intenzivnějším vlivem na pokles glykémie i hmotnosti. Zdá se, že ani nutnost jejich injekční aplikace nesnižuje spokojenost pacientů s léčbou agonisty GLP-1.⁵¹

Z novějších látek ze skupiny inkretinových mimetik, které jsou již registrované i v ČR, je nutné zmínit prandiální analog GLP-1 lixisenatid a analog GLP-1 s prodlouženým uvolňováním exenatid LAR. Před vstupem na trh či ve vývoji jsou např. albiglutid, dulaglutid, semaglutid. Zcela odlišným mechanismem působí další z nových molekul, které rozšiřují spektrum léčby diabetu, dapagliflozin, upravující glykémii nezávisle na inzulinu inhibicí sodíkového a glukózového kontrastportéru 2 (SGLT2) v proximálním tubulu ledvin.⁵² S většinou z uvedených látek již také probíhají klinické studie zaměřené na dlouhodobé kardiovaskulární výstupy.⁵³

U pacientů, jejichž klinický stav to vyžaduje, se hned po stanovení diagnózy DM 2. typu zahajuje léčba inzulinem (někdy i pouze přechodně). Inzulin lze přidat k monoterapii i kombinaci PAD. Využit lze konvenční i intenzifikované inzulinové režimy včetně CSII. Stejně jako u pacientů s DM 1. typu i u diabetiků 2. typu léčených inzulinem koreluje vyšší četnost prováděného self-monitoringu s lepší kontrolou glykémie. Takové důkazy však chybí pro diabetiky 2. typu léčené pouze dietou nebo PAD. U nich může být self-monitoring glykémie nápomocen především při úpravách životního stylu nebo postprandiálních glykemií, jejichž optimální hodnoty jsou zásadní v prevenci rozvoje aterosklerotických komplikací.^{1, 6, 17, 19, 54}

Práce porovnávající účinnost a bezpečnost inzulinových analog a humánních inzulinů u diabetiků 2. typu nenašly významné rozdíly ve vlivu obou typů inzulinu na kontrolu glykémie. Inzulinová analoga však u pacientů s DM 2. typu, stejně jako u diabetiků 1. typu, snižují riziko hypoglykémie.^{25, 55, 56}

Při porovnání režimu MDI a CSII za použití inzulinových analog nepřináší inzulinová pumpa diabetikům 2. typu žádné významné výhody, kromě vyšší spokojenosti s léčbou u pacientů, kteří jsou schopni na základě psychosociálních a zdravotních charakteristik léčbu CSII akceptovat. Pro velký počet pacientů s DM 2. typu je také třeba více než v případě DM 1. typu zohledňovat vyšší náklady na modernější léčbu CSII.⁵⁷⁻⁵⁹

Nedílnou součástí terapie diabetiků 2. typu jsou komplexní opatření, která zahrnují léčbu hypertenze, dyslipidémie, obezity, zvýšené tendence k agregaci trombocytů a dalších projevů metabolického syndromu.⁶

2.4.3. Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba má zásadní význam v terapii všech diabetiků. Jedná se o dietní opatření, vhodnou fyzickou aktivitu, v širším slova smyslu také zákaz kouření nebo psychosociální péči.^{6,7}

2.4.3.1. Dieta

Cílem dietní léčby diabetiků je především dosažení a udržení optimální kompenzace diabetu, optimální hladiny krevních tuků a hodnoty krevního tlaku, prevence a léčba akutních i chronických komplikací diabetu, prevence a léčba nadváhy a obezity, normální růst a vývoj dětí a adolescentů, normální průběh těhotenství a laktace, zvládnutí katabolických stavů v průběhu onemocnění a zlepšení celkového zdravotního stavu.^{60, 61} Efekt dietní léčby na hodnoty HbA1c je prokázán klinickými studiemi u pacientů s oběma typy diabetu.⁶²

Dieta diabetika s normální hmotností se nijak neliší od běžné racionální diety (viz. např. Výživová doporučení pro obyvatelstvo ČR⁶³) kromě nutnosti kvantitativně pravidelného příjmu sacharidů. Pro osoby s nadváhou, obezitou nebo tendencí k ní platí omezení příjmu energie spolu s přiměřeným zvýšením fyzické aktivity. Důležité je doporučit pacientovi takové změny životního stylu, které bude schopen dodržovat dlouhodobě, případně jeho snahu podpořit behaviorální terapií. Izolovaný efekt fyzické aktivity nebo behaviorální terapie na redukci hmotnosti není výrazný. V indikovaných případech je možné u pacientů s BMI > 35 kg/m² zvážit i efektivní chirurgické řešení obezity (bariatrická chirurgie).⁶⁰

2.4.3.2. Fyzická aktivita

Pravidelná fyzická aktivita diabetika by měla zahrnovat alespoň 150 minut aerobní aktivity střední intenzity (50-70 % maximální srdeční frekvence) týdně, rozděleně minimálně do tří dnů v týdnu (s ne více než dvěma dny bez pohybové aktivity). Ideální je ≥ 30 minut fyzické aktivity střední intenzity po většinu dnů v týdnu. Efekt aerobní aktivity na inzulinovou senzitivitu zpravidla přetrvává 24-72 hodin v závislosti na jejím trvání a intenzitě. V případě diabetiků 2. typu má podle klinických studií pro snížení hodnot HbA1c a zvýšení citlivosti k inzulinu význam také rezistenční trénink o minimální frekvenci 2x týdně. Protože rezistenční trénink vede k nárůstu svalové hmoty, ovlivňuje inzulinovou senzitivitu dlouhodoběji než čistě aerobní aktivity.^{1, 64} Glykemickou kontrolu diabetiků 1. typu podle dostupných informací prokazatelně zlepšuje aerobní pohybová aktivita. V případě ostatních druhů tréninku nejsou závěry pro jejich doporučování tomuto typu pacientů jednoznačné.⁶⁵

Před doporučením vhodného typu a intenzity fyzické aktivity by měl být vždy zhodnocen celkový zdravotní stav diabetika se zaměřením na přítomnost dlouhodobých komplikací onemocnění a riziko rozvoje hypoglykémie (především u pacientů léčených inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy). Pacient by měl být vždy dostatečně poučen

o možných rizicích tréninku a jejich managementu. Důležité je, že i u pacientů s řadou komplikujících faktorů působí pozitivně již pohybová aktivita nízké intenzity (např. chůze).¹

3. Cíle

Téma dizertační práce „Analýza vybraných faktorů ovlivňujících farmakoterapii diabetu mellitu“ je poměrně široké. V rámci dané problematiky jsme se zaměřili na vybrané oblasti.

Cíle rešeršní části práce byly:

- A. analyzovat možnosti farmakoterapie DM 1. typu se zaměřením na porovnání efektivity léčby CSII a MDI u dospělých diabetiků 1. typu a možnosti využití některých PAD v adjuvantní léčbě diabetiků 1. typu;
- B. analyzovat vybrané lékové interakce (LI) u seniorů s DM se zaměřením na riziko hypoglykémie při kombinační léčbě a kombinace antidiabetik s hypolipidemiky a antihypertenzivy.

Cíle původní části práce byly:

- A. analyzovat adherenci k léčebným doporučením u dospělých diabetiků 1. typu;
- B. identifikovat specifické koreláty adherence u dospělých diabetiků 1. typu;
- C. analyzovat stravovací návyky se zaměřením na příjem tuku a vlákniny ve stravě u diabetiků 2. typu;
- D. analyzovat vztahy mezi příjmem tuku a vlákniny ve stravě a základními parametry kompenzace onemocnění u diabetiků 2. typu.

Dizertační práce je předkládána formou odborných sdělení publikovaných v letech 2011 – 2013 s teoretickým úvodem a stručným komentářem.

Rešeršní část je tvořena třemi přehledovými články publikovanými v tuzemských recenzovaných časopisech Remedia (ISSN: 0862-8947) a Vnitřní lékařství (ISSN: 0042-773X).

1. Hendrychová T, Vlček J, Šmahelová A. Možnosti využití některých perorálních antidiabetik v adjuvantní léčbě diabetiků 1. typu. Remedia 2011; 1: 26-32.
2. Hendrychová T, Matoulková P, Vlček J, Šmahelová A. Přehled dosud publikovaných analýz srovnávajících efektivitu léčby inzulinovou pumpou a režimu několika injekcí inzulinu denně u diabetiků 1. typu. Vnitř Lék 2012; 58(2): 89– 93.
3. Hendrychová T, Vlček J. Lékové interakce u starších diabetiků. Vnitř Lék 2012; 58(4): 299– 304.

Původní část představují originální články publikované v časopisu Patient Preference and Adherence (ISSN: 1177-889X; IF v době přijetí k publikaci 1,333).

1. Hendrychova T, Vytrisalova M, Smahelova A, Vlcek J, Kubena AA. Adherence in adults with type 1 diabetes mellitus correlates with treatment satisfaction but not with adverse events. *Patient Prefer Adher* 2013; 7: 867-876.
2. Hendrychova T, Vytrisalova M, Vlcek J, Smahelova A, Kubena AA. An analysis of fat-related and fiber-related behaviour in men and women with type 2 diabetes mellitus: key findings for clinical practice. *Patient Prefer Adher* 2013; 7: 877-884.

4. Publikovaná sdělení s komentářem

4.1. Rešeršní práce

Přehled dosud publikovaných analýz srovnávajících efektivitu léčby inzulinovou pumpou a režimu několika injekcí inzulinu denně u diabetiků 1. typu

T. Hendrychová¹, P. Matoulková¹, J. Vlček¹, A. Šmahelová²

¹ Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové, přednosta prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

² Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Souhrn: Práce podává přehled publikovaných systematických přehledů a metaanalýz, týkajících se hodnocení efektivitu léčby inzulinovou pumpou (CSII) v porovnání s klasickým intenzifikovaným inzulinovým režimem několika injekcí denně (MDI) u diabetiků 1. typu. Podle nalezených prací vede režim CSII oproti MDI u pacientů s diabetes mellitus 1. typu k mírně nižším hodnotám glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Pro predikci efektu CSII u konkrétního pacienta mohou sloužit např. jeho hodnoty HbA_{1c} a variabilita glykemie během dne v režimu MDI před zahájením terapie pumpou. Při CSII v porovnání s MDI dochází u diabetiků 1. typu méně často k hypoglykémii, zvyšuje se flexibilita jejich denního režimu, a tedy i spokojenost s léčbou. Klesají denní dávky inzulinu. Hmotnost pacientů se po převedení na pumpu buď nemění, nebo se mírně zvyšuje. Pro zhodnocení frekvence nežádoucích příhod nebyl ve většině prací dostatek informací. Před zahájením léčby inzulinovou pumpou je nezbytné pacienta dostatečně proškolen nejen ohledně manipulace s konkrétním přístrojem, ale i co se týká obecných doporučení pro léčbu diabetu a aplikaci inzulinu.

Klíčová slova: inzulinová pumpa – kontinuální subkutánní infuze inzulinu – několik injekcí inzulinu denně – diabetes mellitus 1. typu – efektivita

An overview of so far published analyses comparing the effectiveness of the treatment with insulin pump and multiple daily injections in type 1 diabetes mellitus

Summary: The paper brings an overview of published systematic reviews and meta-analyses concerning the evaluation of the effectiveness of the treatment with insulin pump (CSII) in comparison with multiple daily injections (MDI) in type 1 diabetes mellitus. According to found works CSII leads to slightly lower levels of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) in patients with type 1 diabetes mellitus against MDI. The levels of HbA_{1c} and the variability of glycaemia during the day on MDI before an initiation of CSII should serve for the prediction of an effect of CSII in particular patient. Type 1 diabetics on CSII have less often hypoglycaemia, higher flexibility of their daily regime and thus higher satisfaction with their treatment against MDI. The daily doses of insulin decrease. The weight of patients is the same or slightly higher after the initiation of CSII. There were not enough information for the assesment of the frequency of adverse reactions. It is necessary to educate each patient not only how to manipulate the particular insulin pump, but also about general recommendations for the treatment of diabetes and the application of insulin.

Key words: insulin pump – continuous subcutaneous insulin infusion – multiple daily injections – type 1 diabetes mellitus – effectiveness

Úvod

Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je chronické onemocnění, vyžadující trvalou lékařskou péči pro prevenci vzniku akutních komplikací a snížení rizika rozvoje a dalšího progresu komplikací dlouhodobých [1]. Cíle léčby DM1T jsou stanovovány individuálně tak, aby bylo dosaženo optimální kompenzace choroby s ohledem na věk, fyzickou aktivitu, přítomné komplikace, přidružené choroby, osobnost nemocného, jeho zaměstnání a sociální situaci. Správná léčba dospělého diabetika 1. typu má ve většině případů vést podle České diabetologické spo-

lečnosti k hodnotám glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} pod 4,5 % dle IFCC. U pacientů s DM1T je třeba zahájit léčbu inzulinem ihned při zjištění diagnózy [2]. Prakticky pouze v počátečních stádiích lze dobré kompenzace onemocnění dosáhnout konvenčním typem léčby. Dlouhodobě dobré kompenzace se u diabetiků 1. typu dosahuje pouze intenzifikovanou inzulinovou léčbou, tedy podáváním inzulinu ve 3 a více dávkách denně [3]. Obvyklé intenzifikované inzulinové režimy jsou založeny na podávání několika subkutánních injekcí (multiple daily injections – MDI) humánního inzulinu nebo

inzulinových analog s různou dobou působení denně. Pokud selhává klasická injekční intenzifikovaná léčba, lze zahájit terapii kontinuální subkutánní infuzí inzulinu (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII) inzulinovou pumpou, která v současnosti nejlépe napodobuje fyziologickou sekreci inzulinu [2,3].

To, že intenzifikovaná léčba inzulinem u diabetiků 1. typu zpomaluje vznik a další rozvoj mikrovaskulárních komplikací, jednoznačně prokázala roku 1993 rozsáhlá randomizovaná klinická studie The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [4]. Dlou-

hodobě nezodpovězenou otázkou je teď především to, zda je v léčbě DM1T efektivnější režim MDI, nebo CSII. Studie, zabývající se daným problémem, většinou srovnávají oba inzulinové režimy na základě dosahovaných hodnot glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} (HbA_{1c} u starších prací), glykemií, variability glykemie během dne, denních dávek inzulinu, změn hmotnosti pacientů v průběhu léčby, četnosti hypoglykemií a ostatních nežádoucích příhod spojených s léčbou (ketoacidóza, komplikace v místě vpichu jehly/kanyly a další). Pro porovnání MDI s CSII má také význam spokojenost pacientů s konkrétním způsobem léčby, která výrazně ovlivňuje jejich kvalitu života. Nesmíme však zapomínat ani na rozdílnou nákladovou efektivitu různých režimů léčby DM1T, neboť i diabetiků 1. typu podle dat z Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS) neustále přibývá. Data ÚZIS pro rok 2009 ukazují, že s DM1T se v tomto období léčilo 55 414 pacientů, což je o 940 více než v roce 2008 [5,6]. Podle pilotní studie odhadu ročních nákladů na jednotlivé způsoby terapie DM 1. a 2. typu v České republice v roce 2002 jsou náklady na MDI zhruba o 60 000 Kč nižší než na CSII [7].

První inzulinové pumpy byly představeny v 70. letech minulého století [8]. Od té doby doznaly značné změny. Současné přístroje jsou spolehlivější, a tudíž pro pacienty bezpečnější, mají mnohé přídatné funkce a různý design. Jejich ovládání je snadnější a rozšiřuje se množství dostupných informací o dané technologii pro zdravotnické pracovníky i pro pacienty. Neplatí samozřejmě, že převedení pacienta na inzulinovou pumpu povede automaticky k lepší kompenzaci diabetu. Důležitý je i jeho přístup k vlastnímu onemocnění a adherence k doporučením zdravotníků, týkajících se léčby diabetu. Režim CSII bývá nejčastěji doporučován pacientům s nedostatečnou kontrolou diabetu (HbA_{1c} je nad doporučenou hranicí), častým a nepřed-

vídatelným kolísáním glykemie (bez ohledu na hodnoty HbA_{1c}), fenoménem úsvitu, těžkými hypoglykemiemi (vyžadujícími zásah druhé osoby), mikrovaskulárními komplikacemi a/nebo rizikovými faktory pro makrovaskulární komplikace; dále pacientkám plánujícím těhotenství, těhotným diabetičkám a diabetikům po izolované transplantaci ledviny nebo těm, u nichž došlo po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu k odhojení štěpu slinivky. Vhodnými kandidáty pro zahájení léčby inzulinovou pumpou jsou také diabetici s potřebou flexibilního životního stylu a pacienti, kteří vnímají režim MDI jako překážku v dosahování osobních či profesionálních cílů [9–13].

Cíl práce

Cílem této práce je informovat o publikovaných systematických přehledech a metaanalýzách, týkajících se problematiky používání CSII vs MDI u diabetiků 1. typu z hlediska účinnosti a bezpečnosti a pokusit se je shrnout. Tento typ publikací byl zvolen proto, že v případě, pokud jsou správně metodicky provedeny, představují z hlediska medicíny založené na důkazu nejsilnější typ sdělení. Vysokou výpovědní hodnotu mají i randomizované klinické studie, ale pro jejich velký počet v dané oblasti a proto, že z nich právě systematické přehledy a metaanalýzy vychází, zde nebudou zvlášť uváděny.

Metodika

Bylo provedeno hledání v databázích PubMed a EMBASE od roku 1970 do roku 2010 na základě kombinace termínů: diabetes mellitus, type 1; diabetes mellitus, insulin dependent; insulin infusion systems; hemoglobin A, glycosylated; glycosylated hemoglobin; review, publication type a journal review. Práce, které nebyly v angličtině, byly vyloučeny.

Metodika tvorby jednotlivých systematických přehledů a studie v nich zahrnuté se v závislosti na autorech liší. Určité rozdíly jsou i v kvalitě jednotlivých

prací. Zde uvádíme vždy souhrn základních informací o studiích obsažených v přehledech a výsledky systematických přehledů a metaanalýz, významné pro předdefinovaný cíl práce. Pro bližší informace o studiích, které byly do přehledů zařazeny, a další podrobnosti odkazujeme na jednotlivé citované práce.

Analýza výsledků nalezených systematických přehledů a metaanalýz

Aktuální přehled Cochranovy databáze z roku 2010 [14], který hodnotil účinnost režimů CSII a MDI u diabetiků 1. typu, shrnuje výsledky 20 studií z let 1982–2008, randomizujících celkem 976 pacientů k jednomu z daných typů léčby. Délka trvání studií byla od 6 dnů do 4 let. V přehledu byly použity randomizované a nedokonale randomizované kontrolované studie (zaslepené i otevřené, paralelní i zkřížené). Studovaná populace zahrnovala děti i dospělé s DM1T. Práce využívaly různé typy inzulinů. Na základě metaanalýzy 20 studií, které udávaly hodnoty glykovaného hemoglobinu, byl patrný statisticky signifikantní výsledek ve prospěch CSII, kdy byla vážená hodnota průměrného rozdílu (WMD) $-0,3\%$ [95% konfidenční interval (CI) od $-0,4$ do $-0,1$; $I^2 = 50\%$; $P = 0,001$]. S ohledem na délku trvání studií, která může výsledky ovlivnit, byly zvlášť provedeny souhrnné analýzy prací s trváním od 1 do 6 měsíců (12 prací) a s délkou nad 6 měsíců (8 prací). Statisticky signifikantní rozdíl v hodnotách glykovaného hemoglobinu mezi CSII a MDI pak byl pouze v případě studií s trváním do 6 měsíců ($-0,3\%$; 95% CI od $-0,5$ do $-0,1$ vs $-0,2\%$; 95% CI od $-0,4$ do $0,1$). Mezi oběma intervencemi nebyly žádné zřejmé rozdíly v četnosti výskytu nezávažné hypoglykemie, která byla ve většině prací definována hodnotou nižší než 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Těžká hypoglykemie, popisovaná jako stav vyžadující asistenci druhé osoby nebo vedoucí k poruše vědomí, byla podle 15 studií,

kteří ji udávaly, méně častá u pacientů v režimu CSII. Další nežádoucí události nebyly dostatečně dokumentovány. Z výsledků 9 studií vyplývá, že v režimu CSII byla v porovnání s MDI zhruba o 7 jednotek nižší denní spotřeba inzulínu (95% CI od -11 do -3; $I^2 = 32\%$; $p = 0,0003$). Co se týká hmotnosti pacientů v různých režimech léčby, tak nebyly nalezeny žádné významné rozdíly. Z hodnocení kvality života, sledované v 15 pracích, je patrné, že pacienti preferují CSII před MDI.

Systematický přehled, publikovaný také roku 2010 [15] jako doporučení Health Technology Assessment (HTA) programu National Health Service (NHS) Velké Británie, je klíčovým dokumentem nezávislého uznávaného National Institute for Clinical Excellence (NICE), který zde mimo jiné vydává doporučené postupy pro zdravotnické pracovníky. Cílem práce bylo prověřit klinickou a nákladovou efektivitu CSII v porovnání s MDI u diabetiků 1. i 2. typu. Rozsáhlý a velmi podrobně zpracovaný přehled je rozšířením a aktualizací předchozích prací HTA, např. z roku 2004 [16], na stejné téma. Systematické přehledy HTA z příslušných let jsou hlavním podkladem pro konkrétní doporučené postupy NICE v otázce používání CSII u pacientů s diabetem, nejnovější námi nalezený je z roku 2008 [17]. Přehled HTA z roku 2010 v sobě výsledky výše zmiňovaných prací zahrnuje, ty zde tudíž nebudou dále podrobněji rozebírány.

Práce HTA z roku 2010 [15] hodnotila zvláště studie s diabetiky 1. typu. Ty byly dále rozděleny na studie, které srovnávaly režim CSII s MDI založeném na klasických inzulinech, a na ty, kde byla při MDI využívána inzulinová analoga. Metaanalýza 14 prací z let 1982–2001 s dospělými diabetiky 1. typu, v nichž byly v režimu MDI a většinou i CSII aplikovány klasické inzuliny (12 prací), byla převzata z HTA 2004 [16]. Práce byly randomizované i nerandomizované, paralelní i zkřížené, trvaly od 2,5 do 48 měsíců a zahrnovaly od 5 do 55 subjektů. Souhrnné

Tab. 1. Přehled výsledků studií podle délky trvání (podle systematického přehledu HTA 2004 [16]).

Délka studií	Počet studií	Počet studií použitelných pro metaanalýzu	Rozdíl hodnot HbA _{1c} mezi CSII a MDI
10 týdnů–4 měsíce	8	5	-0,64 (95% CI od -1,28 do 0,01; $p = 0,0035$)
6 měsíců	6	3	-0,26 (95% CI od -0,57 do 0,05; $p = 0,58$)
9 měsíců	1	1	0,25 (95% CI od -0,19 do 0,68; $p > 0,10$)
12 měsíců	4	2	-0,61 (95% CI od -1,29 do 0,07; $p = 0,11$)

HTA – Health Technology Assessment, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, CI – konfidenční interval

kvantitativní hodnocení ukázalo pokles glykovaného hemoglobinu v průměru o 0,6 % ve prospěch CSII oproti MDI (jednotlivé výsledky včetně CI podle trvání studií ukazuje tab. 1). U prací s trváním nad 12 měsíců (3 studie) nebyl uveden dostatek dat, tak aby mohly být rozdíly v hodnotách glykovaného hemoglobinu mezi CSII a MDI souhrnně zhodnoceny. Nicméně je patrné, že s délkou trvání studií docházelo k dalšímu, i když nesignifikantnímu poklesu glykovaného hemoglobinu ve prospěch CSII. Když byl humánní inzulín v pumpě nahrazen analogem, došlo k dalšímu poklesu o 0,26 %. Dané zjištění je v souladu s metaanalýzou Siebenhofera z roku 2004 [18], která srovnávala účinek krátce působících inzulinových analog a humánních inzulínů u diabetiků 1. typu v režimech IIT.

Další kvantitativní hodnocení převzaté z HTA 2004, které se týkalo 4 studií, trvajících od 2,5 do 4 měsíců (z let 1982–2000), ukázalo v režimu CSII v porovnání s MDI pokles denních dávek inzulínu o 12 U (-11,90 U; 95% CI od -18,16 do -5,63). Tento jev byl méně patrný u studií s delším trváním. Nové práce z dané skupiny klasických inzulínů nebyly v HTA 2010 metaanalyticky hodnoceny. Z 8 prací z let 2002–2006 však většina neprokázala rozdíl v hodnotách HbA_{1c} mezi CSII a MDI, nebo byl rozdíl statisticky nesignifikantní. Stejně tak u 3 nově zahrzených prací z let 2004–2007 s in-

zulinovými analogy v obou režimech nebyl rozdíl v hodnotách HbA_{1c} mezi intervencemi nalezen. Studie trvaly od 16 týdnů do 6 měsíců. Pokud byl ve studiích rozdíl v četnosti hypoglykemií, tak se vyskytovaly méně v režimu CSII.

Pro nedostatek dat z randomizovaných klinických studií byly do hodnocení HTA zařazeny i práce observační. U nich je obecně vyšší riziko systematických chyb, proto jejich výsledky musí být brány s rezervou. Přesto jsou zdrojem cenných dat z reálné klinické praxe, mají většinou delší trvání a často i větší počet hodnocených subjektů. Použité observační studie trvaly většinou od 1 roku do 2 let a zahrnovaly nejčastěji méně než 50 subjektů. Autoři přehledu shrnuli výsledky observačních prací s převážně dospělými diabetiky 1. typu takto: 18 studií ukazovalo po převedení na CSII pokles HbA_{1c} (o 0,2–1,4 %) a 8 prací pokles četnosti závažných hypoglykemií (o 0,07–0,4 epizod hypoglykemie na pacienta za týden). Ostatní výsledky nebylo možné souhrnně kvantifikovat, ale lze konstatovat, že při CSII podle observačních studií dávky inzulínu klesají, že nedochází k signifikantním změnám hmotnosti pacientů a zvyšuje se jejich kvalita života.

Roku 2008 publikovali Jeitler et al [19] systematický přehled hodnotící efektivitu CSII oproti MDI u pacientů s diabetem. Určité pochybnosti zde mohou plynout z charakteristiky režimu MDI

tak, že více než 50 % pacientů ze skupiny dané intervence aplikovalo 3 a více injekcí krátce působícího inzulínu denně. Byly zde zvláště provedeny metaanalýzy některých prací s dospělými diabetiky 1. typu. Daný typ pacientů byl hodnocen v 17 randomizovaných kontrolovaných otevřených studiích (paralelních i zkřížených), zařazených do přehledu. Práce z let 1982–2006 celkem zahrnovaly 908 subjektů a trvaly od 5 týdnů do 2 let. Studie využívaly jak lidský či prasečí inzulín, tak inzulínová analoga. Pro metaanalýzu rozdílů hodnot glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} u CSII oproti MDI bylo využito 6 prací. Je zřetelné, že práce byly poměrně heterogenní (viz hodnota I²). WMD vyšla -0,4 % (95% CI od -0,65 do -0,2; I² = 72 %; P = 0,000) ve prospěch CSII. Při provedení kvantitativního hodnocení 12 prací, tedy včetně těch udávajících hodnoty glykovaného hemoglobinu jako HbA_{1c}, byla standardní směrodatná odchylka (SMD) -0,6 (95% CI od -0,87 do -0,22; I² = 75 %; P = 0,001), což odpovídá absolutní hodnotě -0,6 %. Autoři zvláště zhodnotili také studie s trváním kratším než 6 měsíců (9 prací) a ty, které probíhaly déle (8 prací). SMD vyšla v prvním případě -0,4 (95% CI od -0,82 do -0,01; I² = 55 %) a ve druhém -0,7 (95% CI od -1,24 do -0,19; I² = 82 %). Při hodnocení dalších parametrů nebyla pro nedostatek informací a kvůli výrazným rozdílům mezi jednotlivými studiemi metaanalýza provedena. Většina zahrnutých prací udávala, že u CSII byla denní spotřeba inzulínu nižší než u MDI. Z 6 prací bylo možné porovnat četnost mírné hypoglykemie. U CSII byl průměr 1,9 (0,9–3,1) a u MDI 1,7 (1,1–3,3) epizod hypoglykemie na pacienta za týden. Pro zhodnocení četnosti nežádoucích událostí u CSII oproti MDI není v zahrnutých pracích dostatek údajů. Nicméně na základě dostupných dat autoři uvádí, že výskyt ketoacidózy byl mírně vyšší u pacientů s CSII, kde se častěji vyskytovaly i nežádoucí reakce v místě vpichu a technické problémy.

Retnakaran provedl roku 2004 [20] společné kvantitativní hodnocení dat z 3 randomizovaných kontrolovaných studií, které srovnávaly režim CSII s optimalizovaným režimem MDI za použití krátce působících inzulínových analogů u dospělých diabetiků 1. typu. Bazálním inzulínem byl ve všech pracích NPH inzulín. Studie z let 2000–2002 celkem zahrnuly 139 pacientů, trvaly od 4 do 9 měsíců a byly paralelní nebo zkřížené. Společnou analýzou hrubých dat z každé práce vyšel pokles HbA_{1c} při CSII oproti MDI (CSII-MDI) 0,35 % (95% CI od -0,10 do 0,80; P = 0,08). Větší prospěch z léčby inzulinovou pumpou měli pacienti s vyššími počátečními hodnotami HbA_{1c} v režimu MDI. V četnosti hypoglykemií nebyl mezi oběma režimy žádný signifikantní rozdíl.

Metaanalýza Weissberg-Benchella, publikovaná roku 2003 [21], srovnávala režim CSII nejen s režimem MDI, ale i s konvenční terapií inzulínem. Tím mohou být její výsledky výrazně zkresleny, proto zde nebude dále rozebírána.

Pickup et al ve své metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií, vydané roku 2002 [22], srovnávali kontrolu glykemie a dávky inzulínu diabetiků 1. typu v režimu CSII a optimalizovaných injekcí inzulínu. Celkem bylo do kvantitativního hodnocení zahrnuto 12 prací, které randomizovaly 301 pacientů k režimu inzulinové pumpy a 299 subjektů k režimu inzulinových injekcí. Studie trvaly od 2,5 do 24 měsíců a byly publikovány mezi lety 1982–2000. 11 prací bylo ve zkříženém designu. Pouze v 1 studii byla používána inzulínová analoga, ve 2 studiích zahrnutých do metaanalýzy nebyl režim inzulinových injekcí dostatečný k tomu, aby se dalo hovořit o MDI. Diabetici 1. typu v režimu CSII dosahovali podle metaanalýzy nižších hodnot glykovaného hemoglobinu. SMD byla 0,44 (95% CI od 0,2 do 0,63), což odpovídá rozdílů mezi režimy 0,51 % v absolutní hodnotě. Lepší kompenzace diabetu při CSII byla dosažena

v průměru o 14 % nižšími dávkami inzulínu než u MDI. Rozdíl v dávce inzulínu mezi režimy, tedy SMD, byl 0,58 (95% CI od 0,34 do 0,83), což odpovídá absolutní hodnotě 7,58 U/den.

Diskuze

Je třeba vzít do úvahy, že publikované systematické přehledy a metaanalýzy většinou zahrnují i práce poměrně staré (80. léta minulého století), s kvalitativními nedostatky a malým počtem hodnocených subjektů. V daném období byly také používány více problematické inzulinové pumpy, z čehož vyplývá např. vyšší frekvence ketoacidózy u CSII v porovnání s MDI do roku 1993. Od té doby jsou závěry srovnávání četnosti výskytu ketoacidózy mezi režimy IIT spíše nejednoznačné [12,15,21]. Mírně rozdílné výsledky při hodnocení efektivit CSII a MDI mohou dávat studie využívající inzulínová analoga oproti těm s humánními inzulíny. Autoři některých přehledů tak hodnotili zvláště práce s novými typy inzulínů a s klasickými preparáty [15,20]. Zde se u studií s inzulinovými analogy rozdíl v poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu mezi režimy CSII a MDI ukázal jako méně výrazný než v ostatních přehledech, kde byly všechny práce hodnoceny dohromady bez ohledu na typ používaných inzulínů. Zajímavé také bylo, pokud autoři uvedli souhrnné výsledky zvláště pro práce s významně odlišnou délkou trvání. Tak tomu bylo pouze ve 3 nalezených metaanalýzách [14,16,19], kde rozdíly v hodnotách glykovaného hemoglobinu mezi CSII a MDI za období delší než 6 měsíců byly většinou již statisticky nesignifikantní. Ve starších studiích byly hodnoty glykovaného hemoglobinu uváděny jako frakce HbA_{1c}, v novějších pak jako HbA_{1c}. Jelikož však ve výsledcích jsou uváděny vždy rozdíly v hodnotách dané veličiny mezi inzulinovými režimy, nemá daná odlišnost větší význam a oba typy prací byly ve všech přehledech, kromě jednoho [19], hodnoceny dohromady.

Pro predikci efektu CSII u konkrétního pacienta mohou sloužit např. jeho hodnoty HbA_{1c} před zahájením terapie pumpou v režimu MDI. Mnohé práce totiž hovoří o tom, že pacienti, jejichž hodnoty HbA_{1c} v režimu MDI jsou vyšší, dosahují výraznějšího zlepšení při léčbě inzulinovou pumpou [15,17,20]. Dále některé přehledy uvádí, že pacienti na MDI s vyšší variabilitou glykemie během dne, která je často způsobena především vyšší frekvencí hypoglykemií, profitují z léčby CSII více než ostatní diabetici [15,22].

Závěr

Z výše uvedeného je patrné, že režim inzulinové pumpy vede v porovnání s klasickou injekční intenzifikovanou inzulinovou léčbou u diabetiků 1. typu k mírně nižším hodnotám glykovaného hemoglobinu. I když se podle většiny metaanalýz jedná o pokles v řádech desetin procenta, může být v dlouhodobé perspektivě pro pacienta zásadní v prevenci vzniku mikrovaskulárních komplikací. Při CSII v porovnání s MDI dochází u pacientů méně často k hypoglykémii, zvyšuje se flexibilita jejich denního režimu, a tedy i spokojenost s léčbou. Klesají denní dávky inzulinu. Hmotnost diabetiků se po převedení na pumpu buď nemění, nebo se mírně zvyšuje.

Samozřejmě je vždy potřeba pacienta před zahájením léčby inzulinovou pumpou dostatečně proškolen zkušným zdravotníkem. Při vlastní edukaci by měl být mimo zvládnutí manipulace s konkrétním přístrojem kladen důraz také na obecná doporučení pro léčbu diabetu a aplikaci inzulinu. Pacienti

vhodní pro léčbu inzulinovou pumpou by měli být vybíráni i na základě jejich přístupu k léčbě diabetu, compliance a schopností plně zvládnout obsluhu přístroje a využít všechny jeho výhody.

Práce byla podpořena SVV 263 005.

Literatura

1. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S13–S61.
2. Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu [online]. Česká diabetologická společnost 2007. [citováno 21. 9. 2010]. Dostupné z: http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm1_2007.pdf.
3. Škrha J et al. *Diabetologie*. Praha: Galén 2009.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
5. Péče o nemocné cukrovkou 2009 [online]. ÚZIS ČR 2010. [citováno 31. 1. 2011]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/pece-nemocne-cukrovkou-2009>.
6. Péče o nemocné cukrovkou 2008 [online]. ÚZIS ČR 2009. [citováno 31. 1. 2011]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/pece-nemocne-cukrovkou-2008>.
7. Bartášková D, Kožnarová R, Kvapil M. Předpokládané náklady na terapii diabetes mellitus a jeho pozdních komplikací v ČR – předběžná studie. *Vnitř Lék* 2005; 51: 304–313.
8. Pickup JC, Keen H, Parsons JA et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978; 1: 204–207.
9. Scheiner G, Sobel RJ, Smith DE et al. Insulin pump therapy: Guidelines for successful outcomes. *Diabetes Educ* 2009; 35: 29S–41S.
10. Sherr J, Tamborlane WV. Past, present and future of insulin pump therapy: A better shot at diabetes control. *Mt Sinai J Med* 2008; 75: 352–361.
11. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM et al. Diabetes management in the new millenium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl 1): S14–S20.
12. Brož J, Kožnarová R, Bartášková D et al. Současné možnosti léčby diabetes mellitus pomocí inzulinových pump. *DMEV* 2006; 4: 175–182.
13. Bělobrádková J. Léčba CSII u pacientů po transplantaci ledviny. *Vnitř Lék* 2005; 51: S68–S70.
14. Misso ML, Egberts KJ, Page M et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD005103.
15. Cummins E, Royle P, Snaith A et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: 11.
16. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK et al. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004; 8: 43.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151).
18. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004; 47: 1895–1905.
19. Jeitler K, Horvath K, Berghold A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 941–951.
20. Retnakaran R, Hochman J, De Vries JH et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections – The impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590–2596.
21. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy – a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079–1087.
22. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 1–6.

Mgr. Tereza Hendrychová

www.faf.cuni.cz

e-mail: Tereza.Hendrychova@faf.cuni.cz

Doručeno do redakce: 26. 5. 2011

Přijato po recenzi: 19. 7. 2011

Možnosti využití některých perorálních antidiabetik v adjuvantní léčbě diabetiků 1. typu

Mgr. Tereza Hendrychová¹; prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.¹; doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.²

¹Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK Hradec Králové; ²Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Hendrychová T, Vlček J, Šmahelová A. **Možnosti využití některých perorálních antidiabetik v adjuvantní léčbě diabetiků 1. typu.** *Remedia* 2011; 21: 26–32.

Článek podává přehled recentních publikovaných studií, souhrnných prací a metaanalýz, které se zabývají efektivitou a bezpečností podávání perorálních antidiabetik jako adjuvantní léčby u diabetiků 1. typu. Zahrnuty jsou práce hodnotící vliv metforminu, rosiglitazonu, pioglitazonu a stručně je zde pojednáno i o možnostech, které v terapii diabetu mellitu 1. typu (DM1) nabízí inkretinová léčba. Závěrem jsou zmíněny deriváty sulfonylurey, akarboza a u nás dosud neregistrovaný pramlintid. Z přehledu vyplývá, že nejvíce důkazů pro využití v adjuvantní terapii pacientů s DM1 má metformin, slibně se jeví i thiazolidindiony a inkretinová léčba. Nicméně vše je ještě nutné potvrdit v dlouhodobých kvalitně designovaných randomizovaných studiích.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – metformin – thiazolidindiony – inkretinová léčba – deriváty sulfonylurey – akarboza.

Summary

Hendrychova T, Vlcek J, Smahelova A. **The potential of some oral anti-diabetic drugs for use as adjuvant therapy in type 1 diabetic patients.** *Remedia* 2011; 21: 26–32.

An overview is presented of recently published studies, review articles and meta-analyses concerning the efficacy and safety of oral anti-diabetic drugs as adjuvant therapy in type 1 diabetes. The article focuses on the studies of the effect of metformin, rosiglitazone, and pioglitazone and the potential of incretin therapy for use in the treatment of type 1 diabetes mellitus is briefly discussed. In conclusion, sulphonylureas, acarbose, and pramlintide that has not yet been registered for use in the Czech Republic are presented. From the overview it follows that the most important body of evidence is available for use of metformin as adjuvant therapy in type 1 diabetes mellitus, with thiazolidinediones and incretin therapy showing great promise. Nevertheless, this all needs to be confirmed in long-term well designed randomized studies.

Key words: type 1 diabetes mellitus – metformin – thiazolidinediones – incretin therapy – sulphonylureas – acarbose.

Úvod

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je chronické onemocnění vyznačující se absolutním nedostatkem inzulínu, který je způsoben zánikem β -buněk pankreatu vlivem autoimunitního procesu. Vyžaduje trvalou lékařskou péči pro prevenci vzniku akutních komplikací a snížení rizika rozvoje a dalšího progresu komplikací dlouhodobých. Trvale dobré kompenzace lze u diabetiků 1. typu dosáhnout pouze intenzifikovanou inzulínovou léčbou (IIT). Cílem terapie, podle České diabetologické společnosti, jsou hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) nižší než 4,5 % dle IFCC [1]. Americká diabetologická asociace udává, že cílové hodnoty HbA_{1c} pacientů s DM1 mají být < 7 % dle DCCT [2]. Při stanovování cílů terapie je samozřejmě nezbytné vzít v úvahu potaz konkrétního pacienta a např. délku trvání jeho onemocnění.

Fakt, že IIT u diabetiků 1. typu zpomaluje vznik a další rozvoj mikrovaskulárních komplikací, jednoznačně prokázala roku 1993 rozsáhlá randomizovaná klinická studie The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [3]. IIT však nemá pouze pozitivita. Pro zajištění normálních koncentrací inzulínu v játrech je totiž nutné dodávat exogenní inzulín v podstatě v nadbytku, což působí hyperinzulinemii na periférii. To zvyšuje riziko závažné hypoglykemie i chut k jídlu a následně dochází k nežádoucímu nárůstu hmotnosti. V dlouhodobé

perspektivě je nutné myslet i na to, že výše zmíněné vede u pacientů dále např. k vyššímu riziku kardiovaskulárnímu. Kromě toho je IIT spojena s určitým diskomfortem, když diabetik musí aplikovat inzulín obvykle v několika injekcích denně [2, 4].

Výsledky mnohých studií dávají naději v možnosti použití u pacientů s DM1 jako adjuvantní léčbu ke standardní terapii inzulínem některá perorální antidiabetika (PAD) s úspěchem aplikovaná u diabetiků 2. typu. V současnosti tento postup sice lékové agentury ani lékařské společnosti neschvalují u žádného z PAD (kromě pramlintidu), nicméně v budoucnu se možnost využití některých PAD u pacientů s DM1 jeví jako reálná.

PAD působí na vlastní onemocnění diabetem 2. typu (DM2) různými mechanismy. Stejně tak mají jednotlivé skupiny léčiv nebo látky řadící se mezi PAD různé další účinky, které prokazatelně přispívají např. ke snížení kardiovaskulárního rizika či zpomalení progresu onemocnění pacientů s DM2. U diabetiků 1. typu by se, především v počátečních, nebo dokonce preklinických stádiích onemocnění, mohl příznivě projevit efekt některých PAD na podporu proliferace a inhibice apoptózy β -buněk pankreatu. Při manifestaci DM1 je ještě určitá reziduální sekrece inzulínu zachována, a lze tedy usuzovat na přítomnost zbytkové hmoty β -buněk, na niž by bylo možné působit [5]. Stejně tak snižování inzulínové rezistence

(IR), definované jako potřeba inzulínu vyšší než 1 U/kg tělesné hmotnosti/den [6], tzv. inzulínovými senzitivizéry by bylo u DM1 prospěšné. IR se totiž jeví jako významný faktor přispívající k nutnosti výrazně vyšších dávek inzulínu nejen u adolescentů s DM1, ale i u dospělých diabetiků 1. typu, je nezávislým rizikovým faktorem rozvoje makro- i mikrovaskulárních komplikací a může také přispívat k další progresi onemocnění [7, 8]. Adjuvantní léčba PAD v kombinaci se standardní terapií inzulínem by u diabetiků 1. typu mohla příznivě ovlivnit všechny výše zmíněné nevýhody IIT.

Cílem tohoto článku je podat přehled recentních prací (publikovaných v letech 2000–2010), které se zabývají danou problematikou u lidských subjektů s diabetem 1. typu, a poukázat tak na dosud opomíjený potenciál zmiňované skupiny léčiv. Relevantní práce byly získány hledáním v databázi PubMed pomocí klíčových slov: diabetes mellitus, type 1; metformin; thiazolidinediones; dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; glucagon-like peptide 1; incretins; exenatide; liraglutide; gliptins; sulphonylurea compounds; nateglinide; mitiglinide; acarbose.

Metformin

Metformin je léčivem první volby u diabetiků 2. typu [9, 10]. Zvyšuje inzulínovou senzitivitu a snižuje glukoneogenezi v játrech, což zlepšuje především glykemii

Tab. 1 METAANALÝZY HODNOTÍCÍ EFEKTIVITU METFORMINU (MET) V ADJUVANTNÍ LÉČBĚ DIABETIKŮ 1. TYPU

základní charakteristika metaanalýzy						výsledky metaanalýzy		
první autor	rok	počet zahrnutých studií	celkový počet subjektů zahrnutých studií (studie dokončilo)	délka trvání zahrnutých studií	dávky MET v zahrnutých studiích	HbA _{1c}	BMI	dávky inzulínu
Vella [14]	2010	5	246 (227)	3–12 měsíců	1700–2000 mg/den	-0,11 % (SMD -0,10; 95% CI: -0,36–0,15; p = 0,42)	data neuvedena	-6,6 U/den (SMD 0,65; 95% CI: -0,92– -0,39; p < 0,001)
Pang [8]	2008	5	149 (NA)	3–6 měsíců	1700–2550 mg/den	-0,27 % (SMD -0,35; 95% CI: -0,05– -0,64; p < 0,05)	NS (další data neuvedena)	absolutní hodnota neuvedena (SMD 0,42; 95% CI: -0,15– -0,74; p < 0,01)

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, BMI – index tělesné hmotnosti, SMD – standardizovaná průměrná odchylka, CI – konfidenční interval, NS – nesignifikanční změna, NA – neuvedeno

nalačno. Dle některých studií *in vitro* má metformin i určitou schopnost zlepšovat funkci β -buněk pankreatu a bránit jejich apoptóze. Nicméně data *in vivo* z United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [11] i z A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) [12] s diabetiky 2. typu toto vyvrátila. To ale nijak nesnižuje význam metforminu, který redukuje podle studií UKPDS i ADOPT hmotnostní přírůstek a podle UKPDS i riziko makrovaskulárních komplikací u pacientů s DM2. I když je třeba vzít v úvahu, že počet sledovaných subjektů, jimž byl ve studii podáván metformin, byl podle současných doporučení nedostatečný pro adekvátní zhodnocení kardiovaskulárního výstupu (n = 342) [13, 14].

Výše zmíněné vlastnosti metforminu, především jeho schopnost snižovat IR, poukazují na možnost využití dané látky i v podpůrné léčbě pacientů s DM1.

Nejaktuálnější systematický přehled z roku 2010 [14] s cílem zhodnotit efekt metforminu přidaného k inzulínové terapii diabetiků 1. typu na hladinu HbA_{1c}, na hmotnost a dávky inzulínu zahrnuje 9 prací vybraných podle poměrně přísných kritérií. Bere v potaz pouze studie randomizované, s pacienty, od nichž byl získán informovaný souhlas se zařazením do studie, kde bylo kontrolní skupině podáváno placebo, srovnávací léčivý přípravek nebo měly zkřížený design a které trvaly minimálně jeden týden. Celkem studie pokrily 192,8 pacientoroků. Podávání metforminu pacientům s DM1 bylo asociováno s redukcí HbA_{1c} (o 0,6–0,9 % ve 4 ze 7 studií), dávek inzulínu (o 5,7–10,1 U/den

v 6 ze 7 studií) a hmotnosti (o 1,7–6,0 kg ve 3 z 6 studií). Terapie metforminem byla dobře tolerována, i když byl patrný vzestup v četnosti hypoglykemií oproti pacientům léčeným pouze inzulínem. Metaanalýza byla provedena pouze s 5 studiemi, které uváděly průměry a směrodatné odchylky pro hodnoty HbA_{1c} a dávky inzulínu aplikované pacientům. Absolutní pokles HbA_{1c} ve skupině léčené metforminem byl oproti placebo 0,11 % (směrodatná průměrná odchylka, SMD, -0,10; 95% konfidenční interval, CI: -0,36–0,15; p = 0,42). Ke statisticky významnému poklesu došlo u subjektů s přidaným metforminem podle metaanalýzy pouze v případě denních dávek inzulínu, a to o 6,6 U/den (SMD -0,65; 95% CI: -0,92– -0,39; p < 0,001).

Review z roku 2008 [8] zabývající se inzulínovou rezistencí u pacientů s DM1 a možnostmi jejího ovlivnění shrnuje vliv adjuvantní léčby diabetiků 1. typu s nadváhou (BMI > 25,0 kg/m²) nebo s inzulínovou rezistencí (celková denní dávka inzulínu (TDD) > 0,9 U/kg) metforminem. Popisuje pouze 5 prací, z nichž 4 jsou obsaženy i v předchozím review. Nedostatkem tohoto přehledu je, že neobsahuje 2 dosud největší publikované studie týkající se dané problematiky [15, 16], a navíc je v něm zařazena i jedna nerandomizovaná kontrolovaná studie [17]. Provedená metaanalýza 5 kontrolovaných studií s celkem 149 subjekty ukázala významné zlepšení hodnot HbA_{1c} o 0,27 % (SMD -0,35; 95% CI: -0,05– -0,64; p < 0,05). Dále došlo ke snížení potřebných dávek inzulínu (SMD -0,42; 95% CI: -0,15– -0,74; p < 0,01) a 3 studie také udávaly zlepšení hodnot cel-

kového cholesterolu (vážená průměrná odchylka p < 0,05). Léčba metforminem nevedla podle metaanalýzy k významným změnám hmotnosti, nárůstu četnosti závažných hypoglykemií nebo ke gastrointestinálním nežádoucím účinkům, které by vyžadovaly přerušování terapie. Přehledné shrnutí obou metaanalýz je v **tab. 1**.

Účinkem metforminu přidaného k inzulínové terapii adolescentů s DM1 se zabývá i systematický přehled Cochranovy databáze publikovaný roku 2009 [18]. Ten obsahuje 2 randomizované studie [19, 20] s celkem 60 pacienty. Cílem autorů bylo totiž zahrnout pouze příslušné randomizované klinické studie, které trvaly minimálně tři měsíce. Obě práce byly obsaženy i v předchozích přehledech. Metaanalýza provedena nebyla, proto lze pouze citovat závěr autorů, že existují určité důkazy, podle kterých přidání metforminu k inzulínové terapii špatně kontrolovaných adolescentů s DM1 zlepšuje jejich metabolickou kontrolu.

Ani jeden z předchozích přehledů nezahmnoval studii Moona z roku 2007 [21], která hodnotila efekt adjuvantní terapie metforminem u diabetiků 1. typu na inzulínovou senzitivitu, kompenzaci diabetu, tělesnou kompozici, kvalitu života (QOL) a spokojenost s léčbou. Dva poslední jmenované parametry sledovala práce jako jediná ze zde uvedených. Ve studii nebyla žádná kontrolní skupina, což lze spolu s nezalespením a malým počtem zahrnutých subjektů považovat za významné nevýhody práce. Inzulínová senzitivita, hodnocená frekventně vzorkovaným intravenózním glukózovým tolerančním testem, po 3 měsících

Tab. 2 STUDIE, KTERÉ HODNOTÍ EFEKTIVITU METFORMINU (MET) V ADJUVANTNÍ LÉČBĚ DIABETIKŮ 1. TYPU A NEBYLY ZAHRNUTY V PŘEDCHOZÍCH METAANALÝZÁCH

základní charakteristika studie						výsledky studie			
první autor	rok	typ studie	počet subjektů	délka trvání	dávky MET (mg/den)	HbA _{1c}	BMI	dávky inzulínu	další výsledky
Moon [21]	2007	NR, O, NC	16	3 měsíce	1000–1700	z 9,1 ± 1,5 na 8,7 ± 1,8 % dle DCCT (p = 0,20)	NS (další data neuvedena)	-5,1 ± 10,1 U/den (p = 0,047)	inzulinová senzitivita z 0,86 ± 0,33 x 10 ⁻⁴ /min (μU/ml) na 1,17 ± 0,48 x 10 ⁻⁴ /min (μU/ml) (p = 0,043); QOL se zlepšila (p < 0,002)
Urakami [22]	2005	NR, O, NC	9	12 měsíců	500–750	z 9,5 ± 1,2 na 8,4 ± 1,2 % dle DCCT (p = 0,01)	z 24,2 ± 1,8 na 23,5 ± 1,8 kg/m ² (p = 0,05)	ze 74,0 ± 31,2 na 67,3 ± 29,1 U/den (p = 0,01)	hladiny celkového cholesterolu z 210 ± 35,2 na 176,4 ± 28,0 mg/dl (p = 0,01)
Gómez [23]	2002	NR, O, NC	10	6 měsíců	500–2500	-11 % oproti hodnotám před léčbou u 7 z 10 subjektů, u 3 subjektů beze změny	beze změny	beze změny	hladiny lipidů beze změny

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, BMI – index tělesné hmotnosti, NR – nerandomizovaná, O – otevřená, NC – nekontrovaná, NS – nesignifikantní změna, QOL – kvalita života

léčby metforminem signifikantně vzrostla (p = 0,043). Zároveň došlo k poklesu denní potřeby inzulínu (p = 0,047). Hodnoty HbA_{1c} (p = 0,20) ani tělesná kompozice se po terapii metforminem signifikantně nezměnily. QOL se signifikantně zlepšila (p < 0,002). Zároveň autoři provedli retrospektivní studii u 30 pacientů s DM1, kteří byli léčeni metforminem minimálně 4 měsíce. Data ukázala počáteční (po 3 měsících léčby) pokles HbA_{1c} (-0,8 ± 1,4 %; p = 0,001), který s délkou léčby slábnul. Po úvodním nárůstu BMI u pacientů, kteří byli metforminem léčeni po dobu 2 let (8 pacientů), došlo k jeho poklesu (0,5 ± 0,5 kg/m²; p = 0,042).

Roku 2005 publikoval Urakami [22] práci, jejímž cílem bylo, podobně jako v předchozích studiích, zhodnotit efekt metforminu přidaného k inzulínové léčbě u adolescentů a mladých dospělých s DM1. Výhodou je poměrně dlouhé trvání studie v délce 12 měsíců, nicméně práce byla nekontrovaná a otevřená. Hodnoty HbA_{1c} (p < 0,01), BMI (p < 0,05) a dávek inzulínu (p < 0,01) během léčby metforminem signifikantně poklesly. Zajímavá jsou i data, která dokládají, že u diabetiků 1. typu, kterým byl do kombinační léčby s inzulínem přidán metformin, došlo k signifikantnímu poklesu hladin celkového cholesterolu (p < 0,01) ve srovnání s počátkem léčby. Během terapie metforminem se u pacientů vyskytly pouze mírné přechodné gast-

rointestinální nežádoucí účinky a epizody lehké hypoglykemie. Pozitivní vliv metforminu na kompenzaci některých diabetiků 1. typu dokládá i pilotní studie Goméze [23], jejíž základní charakteristiky a výsledky jsou spolu s přehledem předchozích prací uvedeny v **tab. 2**.

Podle výše uvedeného lze konstatovat, že podávání metforminu ke standardní léčbě inzulínem diabetikům 1. typu snižuje inzulínovou rezistenci pacientů, což dále umožňuje redukci dávek aplikovaného inzulínu. Pokles HbA_{1c} není nijak výrazný, i když každé další snížení jeho hodnot vede u diabetiků 1. typu k poklesu rizika mikrovaskulárních komplikací. Teprve další výzkum, především studie s větším množstvím subjektů a s delším trváním, může prokázat, zda metformin u pacientů s DM1 významně redukuje jejich kardiovaskulární riziko stejně jako u diabetiků 2. typu a zda pokles denních dávek inzulínu při kombinační léčbě s metforminem má dlouhodobý charakter.

Thiazolidindiony

I když v září roku 2010 doporučila Evropská léková agentura (EMA) pozastavit registraci léčivých přípravků obsahujících rosiglitazon kvůli zpochybnění kardiovaskulární bezpečnosti léčiva v terapii pacientů s DM2, je pro úplnost přehledu vhodné zmínit zde i možnost využití thiazolidindionů (TZD), včetně rosiglitazonu, v léčbě diabetiků 1. typu [24]. Látky z dané

skupiny zvyšují citlivost periferních tkání vůči inzulínu, a to mnohonásobně více než metformin, a snižují patologicky zvýšenou glukoneogenezi v játrech. TZD také prokazatelně zlepšují a uchovávají činnost β-buněk pankreatu. Posledně jmenovaná vlastnost TZD byla prokázána pro rosiglitazon (studie DREAM) [25], pioglitazon (studie ACT NOW) [26] i troglitazon (studie TRIPOD) [27] u pacientů s narušenou glukózovou tolerancí, u nichž po podávání daných látek významně poklesl počet případů rozvinutého diabetu mellitu 2. typu. Glitazony se standardně užívají v kombinační léčbě diabetiků 2. typu s vyjádřenou inzulínovou rezistencí [7, 9, 10, 13].

Stejně review, které popisovalo inzulínovou rezistenci u pacientů s DM1 a možnosti jejího ovlivnění metforminem, shrnulo stručně i výsledky dvou studií s TZD [8]. Protože však byla jedna práce provedena s rosiglitazonem a druhá s pioglitazonem, jejichž některé účinky jsou odlišné, budou studie, spolu se dvěma dalšími, které byly nalezeny, popsány podrobněji samostatně.

Práce Strowigové z roku 2005 [28] řešila bezpečnost a účinnost rosiglitazonu v kombinaci s inzulínem u diabetiků 1. typu s nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m²). V randomizované, dvojitě zaslepené studii kontrovaném placebem dostávaly subjekty k terapii inzulínem, která byla upravována tak, aby bylo dosaženo glykemie co nejbližší normálním hodnotám, placebo (A), nebo 4 mg

rosiglitazonu (B) dvakrát denně po dobu 8 měsíců. U obou skupin došlo po této době k signifikantnímu poklesu HbA_{1c} (A: $p = 0,002$; B: $p = 0,0001$) a k signifikantnímu nárůstu hmotnosti (A: $p = 0,016$; B: $p = 0,008$). Denní dávky inzulínu signifikantně vzrostly pouze ve skupině léčené placebem ($p < 0,05$), zatímco v intervenované skupině mírně poklesly. Ve větvi léčené rosiglitazonem došlo ke zlepšení hodnot systolického ($p < 0,02$) i diastolického tlaku krve ($p < 0,0001$) a hladiny celkového cholesterolu ($p < 0,05$). Ve výskytu hypoglykemie nebyl mezi skupinami žádný rozdíl. U žen léčených rosiglitazonem byl zaznamenán signifikantně vyšší výskyt edémů a anémie v porovnání s placebovou větví. Zlepšení hodnot HbA_{1c} se současným poklesem dávek inzulínu v rosiglitazonové větvi můžeme přisuzovat pozitivnímu vlivu testovaného léčiva. Nejvýrazněji byl účinek rosiglitazonu patrný u pacientů s více vyjádřenou inzulínovou rezistencí ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), protože u nich došlo k největšímu zlepšení HbA_{1c} a ke snížení hladiny celkového cholesterolu při snížení dávek inzulínu. Je zřejmé, že snaha dosáhnout cílových hod-

not HbA_{1c} vedla v obou skupinách pacientů k nežádoucímu nárůstu hmotnosti.

Efekt rosiglitazonu přidaného k terapii inzulínem u adolescentů s DM1 a nedostatečnou kontrolou glykemie (HbA_{1c} $8,9 \pm 0,96 \%$ dle DCCT) hodnotila randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná zkřížená studie z roku 2008 [29]. Každá ze skupin dostávala 24 týdnů placebo (A), nebo 4 mg rosiglitazonu (B) 2krát denně a 4 týdny trvala vymývací perioda před změnou režimu. V porovnání s placebem vedla aplikace rosiglitazonu k poklesu dávek inzulínu ($p = 0,02$), k nárůstu hladin sérového adiponektinu ($p < 0,01$) a celkového cholesterolu ($p = 0,02$). HbA_{1c} ($p = 0,57$) a směrodatná odchylka BMI pro věk a pohlaví (BMI-SDS; $p = 0,5$) se mezi skupinami signifikantně nelišila. Z poklesu dávek inzulínu a nárůstu hladin sérového adiponektinu ve větvi rosiglitazonu lze usuzovat na zlepšení inzulínové senzitivity vlivem testovaného léčiva. Ve skupině rosiglitazonu se nevyskytly žádné významné nežádoucí účinky. Přehledně shrnutí základních charakteristik a výsledků obou prací uvádí **tab. 3**.

Dvě studie zkoumající vliv pioglitazonu jako doplňkové terapie u diabetiků 1. typu přinesly rozdílné výsledky. Práce Zdravcovicové publikovaná roku 2006 [30] sledovala adolescenty s nedostatečnou kontrolou diabetu (HbA_{1c} = $7,5\text{--}11 \%$ dle DCCT) i přes vysoké dávky inzulínu ($> 0,9 \text{ U/kg/den}$), kteří byli randomizováni do skupiny dostávající pioglitazon (15 mg, od 4. týdne 30 mg denně, pokud léčbu dobře tolerovali) nebo placebo. Studie byla dvojitě zaslepená. Po 6 měsících došlo ke zlepšení hodnot HbA_{1c} u všech subjektů ($p = 0,02$) bez významného rozdílu mezi intervenovanou skupinou a větví placeba. BMI-SDS vzrostla ve skupině pioglitazonu, zatímco u pacientů dostávajících placebo se nezměnila ($p = 0,01$). Z toho lze odvozovat, že příčinou nárůstu hmotnosti v intervenované skupině je právě pioglitazon, neboť dávky inzulínu se zde ani ve skupině placeba významně nezměnily. Mezi oběma skupinami nedošlo po 6 měsících k žádným signifikantním změnám v lipidovém profilu.

Práce Bhata z roku 2007 [31] byla také randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná. Zahnovala 60 štíhlých

Tab. 3 STUDIE HODNOTÍCÍ EFEKTIVITU ROSIGLITAZONU (ROS) V ADJUVANTNÍ LÉČBĚ DIABETIKŮ 1. TYPU

základní charakteristika studie						výsledky studie			
první autor	rok	typ studie	počet subjektů (studii dokončilo)	délka trvání	dávky ROS (mg/den)	HbA _{1c}	BMI-SDS/hmotnost	dávky inzulínu	další výsledky
Strowig [28]	2005	R, DB, PC	52 (50)	8 měsíců	8	A: ze $7,7 \pm 0,8$ na $7,0 \pm 0,9 \%$ dle DCCT ($p = 0,002$); B: ze $7,9 \pm 1,3$ na $6,9 \pm 0,7 \%$ dle DCCT ($p = 0,0001$)	hmotnost: A: z $96,4 \pm 12,2$ na $99,1 \pm 15,0 \text{ kg}$ ($p = 0,016$); B: z $97,2 \pm 11,8$ na $100,6 \pm 16,0 \text{ kg}$ ($p = 0,008$)	A: ze $74,0 \pm 33,8$ na $82,0 \pm 48,9 \text{ U/den}$ ($p < 0,05$); B: ze $77,5 \pm 28,6$ na $75,3 \pm 33,1 \text{ U/den}$	sTK: A: ze $125,8 \pm 10,0$ na $127,5 \pm 14,0 \text{ mm Hg}$; B: ze $137,4 \pm 15,6$ na $128,8 \pm 14,8 \text{ mm Hg}$ ($p < 0,02$); dTK: A: z $84,7 \pm 7,0$ na $83,2 \pm 7,1 \text{ mm Hg}$; B: z $87,2 \pm 9,4$ na $79,4 \pm 7,2 \text{ mm Hg}$ ($p < 0,0001$); celkový cholesterol: A: ze $177,9 \pm 33,1$ na $175,1 \pm 31,7 \text{ mg/dl}$; B: z $201,9 \pm 37,6$ na $195,2 \pm 37,5 \text{ mg/dl}$ ($p < 0,05$)
Stone [29]	2008	R, DB, PC	36 (28)	zkřížená studie: 6 měsíců A, 1 měsíc vymývací perioda, 6 měsíců B	8	A: $-0,1 \%$; B: $-0,3 \%$ ($p = 0,57$)	BMI-SDS: A: $0,04$; B: $0,08$ ($p = 0,5$)	A: $9,4 \%$; B: $-5,8 \%$ ($p = 0,02$)	hladiny sérového adiponektinu: A: $-26,0 \%$; B: $84,8 \%$ ($p < 0,01$); hladiny sérového cholesterolu: A: $0 \pm 0,6$; B: $0,5 \pm 0,9 \text{ mmol/l}$ ($p = 0,02$)

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, BMI-SDS – standardní odchylka indexu tělesné hmotnosti pro pohlaví a věk, R – randomizovaná, DB – dvojitě zaslepená, PC – placebem kontrolovaná, A – placebo, B – rosiglitazon, sTK – systolický tlak krve, dTK – diastolický tlak krve

Tab. 4 STUDIE HODNOTÍCÍ EFEKTIVITU PIOGLITAZONU (PIO) V ADJUVANTNÍ LÉČBĚ DIABETIKŮ 1. TYPU

základní charakteristika studie						výsledky studie		
první autor	rok	typ studie	počet subjektů (studii dokončilo)	délka trvání (měsíce)	dávky PIO (mg/den)	HbA _{1c}	BMI-SDS/BMI	dávky inzulínu
Zdravkovic [30]	2006	R, DB, PC	35	6	30	A: -0,5 ± 1,2 % (CI: -0,8-0); B: -0,4 ± 0,9 % (CI: -1,1-0,1); (p = 0,67)	BMI-SDS: A: 0 ± 0,3 (CI: -1,4-1,4); B: +0,3 ± 0,3 (CI: -1,4-1,9); (p = 0,1)	A: +0,1 ± 0,6 U/den (CI: -1,1-1,2); B: -0,06 ± 0,3 U/den (CI: -0,12-0,06); (p = 0,32)
Bhat [31]	2007	R, DB, PC	60	6	30	A: -0,06 ± 0,49 %; B: -0,22 ± 0,29 % (p = 0,03)	BMI: A: z 19,6 ± 1,67 na 19,6 ± 1,7 % (p = 0,63); B: z 19,7 ± 1,4 na 19,6 ± 1,7 % (p = 0,64)	A: z 51,5 ± 6,7 U/den na 51,8 ± 6,7 U/den (p = 0,33); B: z 48,6 ± 5,8 U/den na 48,9 ± 6,2 U/den (p = 0,21)

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, BMI-SDS – standardní odchylka indexu tělesné hmotnosti, BMI – index tělesné hmotnosti, R – randomizovaná, DB – dvojité zaslepená, PC – placebem kontrolovaná, A – placebo, B – pioglitazon, CI – konfidenční interval

(BMI 18–24,9 kg/m²) mladých dospělých diabetiků 1. typu. V intervenované větvi pacienti dostávali 30 mg pioglitazonu denně ke standardní terapii inzulínem. Po 6 měsících došlo ve skupině pioglitazonu k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} (p = 0,001) a hladin postprandiální glykémie v plazmě (PPPG; p = 0,002) oproti placebo (HbA_{1c}: p = 0,74; PPPG: p = 0,06). Průměrný pokles PPPG a HbA_{1c} mezi skupinami byl však po korekci na hodnoty z počátku studie významný pouze pro HbA_{1c} (p = 0,03). BMI a dávky inzulínu zůstaly v obou skupinách nezměněny, což lze vysvětlit tím, že cílových hodnot HbA_{1c} nebylo dosaženo tak agresivně a za cenu nárůstu hmotnosti subjektů. Obě práce udávaly, že četnost hypoglykemií se mezi skupinami nelišila a že u subjektů léčených pioglitazonem nedošlo k rozvoji edémů. Přehledné shrnutí obou prací je v **tab. 4**.

Protože TZD mají i určitý protizánětlivý efekt a chrání β-buňky pankreatu před oxidativním stresem a apoptózou i napomáhají jejich proliferaci, je logickým krokem jejich testování také u latentního autoimunitního diabetu dospělých (LADA). Ten má mnohé genetické, metabolické i imunitní prvky diabetu 1. typu, ale zároveň sdílí některé klinické, antropometrické a metabolické charakteristiky s diabetem 2. typu [32]. Studie, které se zabývaly vlivem rosiglitazonu na další progresi ztráty β-buněk slinivky u pacientů s LADA, přinesly pozitivní výsledky, nicméně problematika vyžaduje další zkoumání [33, 34].

Zatím se zdá, že pozitivní vliv TZD v adjuvantní terapii pacientů s DM1 není

jednoznačný, i když v jejich prospěch hovoří schopnost zachovávat funkce β-buněk pankreatu a příznivě ovlivňovat inzulínovou senzitivitu diabetiků. Zde uvedené studie zahrnovaly poměrně dost pacientů, byly randomizované i placebem kontrolované a vzhledem k tomu, že vliv TZD u diabetiků 2. typu lze objektivně hodnotit až po několika měsících léčby, i relativně dostatečně dlouhé, nicméně jejich závěry nejsou nijak přesvědčivé. Ukazuje se, že podávání TZD diabetikům 1. typu vede u pacientů k nežádoucímu nárůstu hmotnosti (stejně jako u pacientů s DM2), k čemuž, zvláště v případě rosiglitazonu, jistě významně přispívá vyšší výskyt periferních edémů u léčených subjektů. Ve studiích, které hodnotily pioglitazon, se větší četnost edémů u pacientů ve větvi hodnoceného léčiva neprokázala. Zde může být vzestup hmotnosti způsoben např. nárůstem hmoty podkožního tuku (i přes určitý pokles v množství tuku viscerálního) [10]. Pro zhodnocení kardiovaskulárního rizika netrvaly studie dostatečně dlouho.

Inkretinová léčba

Inkretinová léčba zahrnuje relativně novou skupinu látek používaných v kombinaci terapií s metforminem či TZD u diabetiků 2. typu se zachovalou sekrecí inzulínu, kterou v přítomnosti glukózy zvyšují [9]. Zdálo by se tedy, že jejich využití u pacientů s DM1 nemá opodstatnění, ale nesmíme zapomínat ani na další efekty inhibitorů dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4) a analogů glukagon-like peptidu-1 (GLP-1). Mezi ně patří především jejich schopnost zpomalovat vyprazdňování žaludku a potla-

čovat neadekvátně zvýšenou sekreci glukagonu. Pozitivní je jednoznačně i to, že inkretinová léčba u diabetiků 2. typu nezvyšuje riziko hypoglykemie a má neutrální vliv na hmotnost pacientů, případně svou schopností snižovat chuť k jídlu působí určitý hmotnostní úbytek léčených subjektů. K výraznější ztrátě hmotnosti dochází u diabetiků 2. typu s vyššími hodnotami BMI, toto by tedy u štíhlych pacientů s DM1 nemělo být překážkou [5, 35, 36]. Z negativ inkretinové léčby je nutné poukázat na možné riziko vyšší incidence infekcí horních cest dýchacích v případě podávání inhibitorů DPP-4, na zažívací potíže a na určité zprávy varující před rizikem vzniku pankreatitid v souvislosti s podáváním agonistů GLP-1 [10].

Kvůli stále ještě nedostatečným praktickým zkušenostem s danou skupinou látek zde panují mnohé nejasnosti v jejich vlivu na funkci β-buněk pankreatu. Studie *in vitro* a použití inkretinové léčby u zvířecích modelů neautoimunitního, ale i autoimunitního diabetu ukázaly jejich potenciál zvyšovat různými mechanismy hmotu i činnost β-buněk slinivky a inhibovat jejich apoptózu. Objevily se i studie, které toto prokázaly u diabetiků 2. typu. Přesto je potřeba potvrdit daný účinek inkretinové léčby v dlouhodobějších studiích a přímo u pacientů s DM1. Stejně tak je již prokázáno, že u diabetiků 2. typu je sekrece GLP-1 deficitní, ale výsledky prací, které toto sledovaly u pacientů s DM1, jsou stále rozporuplné. Nedávné experimentální i klinické studie naznačují, že inkretinová léčba může mít určité pozitivní vlivy na kardiovaskulární systém [5, 26, 37, 38].

Tři přehledové články z let 2005 [39] a 2009 [5, 38] popisují výše zmíněné efekty inkretinové léčby a shrnují poznatky o GLP-1 a jeho agonistech ve vztahu k jejich možnému využití u pacientů s DM1. Zahrnují studie provedené u diabetiků 1. typu a práce se zvířaty a s diabetiky 2. typu sledující vliv zmiňovaných látek na β -buňky pankreatu. Jejich závěrem je shodně to, že inkretinová léčba má určitý potenciál pro využití v adjuvantní terapii pacientů s DM1, ale že vše je ještě nutné prokázat rozsáhlejšími studiemi.

Možnost využití inkretinové léčby v adjuvantní terapii diabetiků 1. typu nelze tedy shrnout jinak, než že určité důkazy hovořící v její prospěch již existují. Ale vše je nezbytné prokázat teprve rozsáhlejšími randomizovanými klinickými studiemi s kvalitním designem, delším trváním a se zaměřením na ovlivnění DM1 v počátečních stadiích a na zhodnocení potenciálního inzulín šetřícího efektu inkretinové léčby u diabetiků 1. typu.

Ostatní perorální antidiabetika Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey (DSU) zlepšují bazální i prandiální sekreci inzulínu z β -buněk pankreatu a pravděpodobně mají i další účinky extrapancreatické (antioxidační, antiaterogenní, zvyšující inzulínovou senzitivitu), pro které by případně bylo možné je využít u pacientů s DM1. Jedná se především o gliklazid nebo glimepirid, látky ze skupiny DSU, které se u diabetiků 2. typu užívají pro zlepšení kompenzace v kombinaci s metforminem nejčastěji [9, 40, 41]. Podle UKPDS [42] nemají DSU u nově diagnostikovaného DM2 protektivní efekt na β -buňky slinivky a ani signifikantní vliv na snížení rizika kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu. Co se týká účinku DSU na β -buňky, podobné výsledky přinesla i rozsáhlá studie ADOPT [12], kde u pacientů s DM2 došlo po počátečním poklesu hodnot HbA_{1c} k jejich kontinuálnímu nárůstu kvůli progresivní ztrátě β -buněk pankreatu podobně jako u metforminu, i když zde byl počáteční efekt na HbA_{1c} trvalejší [13].

Práce, jež by toto studovaly u diabetiků 1. typu, chybí, stejně tak jako aktuální studie, které by testovaly účinnost DSU v kombinaci se standardní terapií inzulínem u pacientů s DM1. Podobně neexistují příslušné práce s glinidy.

Jediná recentní nalezená studie z roku 2002 [43], sledující 14 diabetiků 2. typu s pozitivními protilátkami proti cytoplasmě T-lymfocytů (ICA) a dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-GAD65 A), dokazuje nevhodnost použití DSU u LADA nebo pomalu progredujícího diabetu 1. typu. Ve skupině pacientů léčených pouze inzulínem, po ukončení předchozí kombinované léčby glibenklamidem, došlo totiž po roce k poklesu lačné glykemie a u většiny z nich byla zjištěna ICA negativita. Kdežto ve větvi pacientů užívajících ke standardní terapii inzulínem glibenklamid zůstali všichni ICA pozitivní a glykemie nalačno se nezlepšila. Je tedy patrné, že léčba DSU zvyšuje expresi autoantigenů v β -buňkách slinivky. Hladiny anti-GAD65 A a C-peptidu nalačno zůstaly nezměněné v obou skupinách.

Akarbóza

Akarbóza, inhibitor α -glukosidáz, výrazně snižuje štěpení oligosacharidů v horní části tenkého střeva, což vede ke zpoždění a omezení absorpce glukózy. To je spojeno s poklesem především postprandiální glykemie bez zvýšení hladiny inzulínu [41]. Z uvedeného mechanismu účinku vyplývá možnost využití akarbózy i u pacientů s DM1. Aktuální práce, která by toto sledovala, byla nalezena pouze jedna. Dvojitě zaslepená, randomizovaná, zkřížená studie kontrolovaná placebem z roku 2000 [44] hodnotila vliv akarbózy na potřebu inzulínu po standardním jídle u 10 diabetiků 1. typu. Po podání 100 mg akarbózy spolu s jídlem u pacientů statisticky signifikantně poklesla postprandiální potřeba inzulínu ($p = 0,003$). Při úvahách nad podáním inhibitoru α -glukosidáz pacientovi je nezbytné vždy zvážit i nepříjemné gastrointestinální nežádoucí účinky, které často vedou k ukončení léčby subjektem [10].

Pramlintid

Na závěr nelze alespoň stručně nezmínit pramlintid, velice nadějnou látku, která u nás dosud není registrovaná. Jedná se o syntetický analog amylinu, což je polypeptidový hormon produkovaný spolu s inzulínem β -buňkami pankreatu. Má schopnost zpomalovat vyprazdňování žaludku, potlačovat sekreci glukagonu a snižovat postprandiální tvorbu glukózy v játrech. To významně snižuje glykemii po jídle. Podle klinických studií pramlintid sám o sobě nezvyšuje riziko hypoglykemie, ale může zvýšit riziko inzulínem indukované hypoglykemie. Pramlintid má schopnost potlačovat chuť k jídlu. To vede k poklesu hmotnosti u pacientů s DM1. Někdy vyvolává dokonce až anorexii. Běžnými nežádoucími účinky této zajímavé látky jsou nevolnost a zvracení. Americká FDA schválila pramlintid pro použití u diabetiků 1. typu starších 15 let v kombinaci s krátkodobým inzulínem, jehož dávky umožňuje snížit. Pramlintid je aplikován subkutánně. Při jeho podávání by měly být dávky inzulínu redukovány o 20–50 % [7, 38].

Závěr

Možnost využít některá PAD v adjuvantní léčbě diabetiků 1. typu je obrovským příslibem do budoucnosti. Zatím se jako nejvhodnější jeví kombinace metforminu s inzulínovou léčbou, která podle publikovaných studií umožňuje redukovat aplikované dávky inzulínu především zlepšením inzulínové senzitivity pacientů. Pro svou schopnost pozitivně ovlivňovat funkce a hmotu β -buněk slinivky by mohly být u pacientů s DM1, zvláště u těch s nově se manifestujícím onemocněním, použitelné i TZD a inkretinová léčba. U TZD je však kromě dalších průkazů jejich účinnosti u diabetiků 1. typu nezbytné znovu zhodnotit i kardiovaskulární bezpečnost, která byla u pacientů s DM2 lékovými agenturami zpochybněna. Aktuálních důkazů pro účinnost DSU, akarbózy a glinidů u diabetiků 1. typu je nedostatek.

Podpořeno výzkumným projektem SVV-2010-261-004.

Literatura

- [1] Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu [online]. Česká diabetologická společnost 2007. [citováno 21. 9. 2010]. URL: http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm1_2007.pdf.
- [2] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diab Care* 2009; 32 Suppl 1: S13–S61.
- [3] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
- [4] Lebovitz HE. Adjunct therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 326–334.
- [5] Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Treatment of type 1 diabetic patients with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1R agonists. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5: 266–275.
- [6] Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19: 527–534.
- [7] Sherr J, Cengiz E, Tamborlane WV. From pumps to prevention: recent advances in the treatment of type 1 diabetes. *Drug Discov Today* 2009; 14: 973–981.
- [8] Pang TTL, Narendran P. Addressing insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1015–1024.
- [9] Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu [online]. Česká diabetologická společnost 2009. [citováno 20. 11. 2010]. URL: http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm2_2009.pdf.
- [10] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.

- [11] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
- [12] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
- [13] DeFronzo RA. From the triumvirate to the omnioctet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795.
- [14] Vella S, Buetow L, Royle P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010; 53: 809–820.
- [15] Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et al. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS One* 2008; 3: e3363.
- [16] Walravens PA, Chase PH, Klingensmith GJ, et al. Low dose metformin in adolescents with type 1 diabetes mellitus: a double blind, controlled study. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl 1): A128 (Abstract).
- [17] Lacigova S, Rusavy Z, Jankovec Z, et al. Metformin in the treatment of type 1 diabetes – a placebo controlled study. *Cas Lek Ces* 2001; 140: 302–306.
- [18] Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21 (1): CD006691 (Abstract).
- [19] Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, et al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 138–143.
- [20] Särnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 323–329.
- [21] Moon RJ, Bascombe LA, Holt RIG. The addition of metformin in type 1 diabetes improves insulin sensitivity, diabetic control, body composition and patient well-being. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 143–145.
- [22] Urakami T, Morimoto S, Owada M, et al. Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 2005; 47: 430–433.
- [23] Gómez R, Mokhashi MH, Rao J, et al. Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1147–1151 (Abstract).
- [24] EMA doporučuje pozastavení registrací pro přípravky obsahující rosiglitazon [online]. SÚKL 2010. [citováno 23. 11. 2010]. URL: <http://www.sukl.cz/ema-doporučuje-pozastaveni-registraci-pro-pripravky?highlightWords=rosiglitazon>.
- [25] The Dream (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105.
- [26] De Fronzo RA, Banerji MA, Bray G, et al. ACTos NOW for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocrine Disorders* 2009; 9: 17–24.
- [27] Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.
- [28] Strowig SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subject with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 25: 1562–1567.
- [29] Stone ML, Walker JL, Chisholm D, et al. The addition of rosiglitazone to insulin in adolescents with type 1 diabetes and poor glycaemic control: a randomized-controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 326–334.
- [30] Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, et al. Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2006; 149: 845–849.
- [31] Bhat R, Bhansali A, Bhadada S, et al. Effect of pioglitazone therapy in lean type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 349–354.
- [32] Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. Beta-cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 2): S246–S252.
- [33] Zhou Z, Li X, Huang G, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 203–208.
- [34] Yang Z, Zhou Z, Li X, et al. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 83: 53–60.
- [35] Kvapil M. Sitagliptin. *Remedia* 2008; 18 (Supl. 1): S4–S10.
- [36] Perušičová J. Exenatid. *Remedia* 2008; 18 (Supl. 1): S18–S23.
- [37] Bosi E. Time for testing incretin therapies in early type 1 diabetes? *Endocrinol Metab* 2010; 95: 2607–2609.
- [38] Raman VS, Heptulla RA. New potential adjuncts to treatment of children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res* 2009; 65: 370–374.
- [39] Dupre, J. Glycaemic effects of incretins in type 1 diabetes mellitus: A concise review, with emphasis on studies in humans. *Regul Pept* 2005; 128: 149–157.
- [40] Šmahelová A. Perorální antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey. *Remedia* 2008; (Supl. 1): S56–S60.
- [41] Piňhová P, Perušičová J, Pelikánová M, et al. Nehypoglykemizující účinky perorálních antidiabetik. *Interní Med* 2007; 9: 507–513.
- [42] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 831–853.
- [43] Cabrera-Rode E, Perich P, Diaz-Horta O, et al. Slowly progressing type 1 diabetes: persistence of islet cell autoantibodies is related to glibenclamide treatment. *Autoimmunity* 2002; 35: 469–474.
- [44] Juntti-Berggren L, Pigon J, Hellström P, et al. Influence of acarbose on post-prandial insulin requirements in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13: 7–12.

Lékové interakce u starších diabetiků

T. Hendrychová, J. Vlček

Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové, vedoucí prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Předneseno na 13. celostátním diabetologickém sympoziu „Diabetes a specifická životní období“ v Hradci Králové ve dnech 3.–4. června 2011.

Souhrn: Starší pacienti s diabetes mellitus užívají většinou řadu léků. To, spolu s farmakokinetickými a farmakodynamickými změnami ve stáří, může vést k výskytu lékových interakcí. Jejich projevem bývá často hypoglykemie, dekompenzace diabetu nebo zvýšení četnosti a závažnosti nežádoucích účinků současně podávaných léčiv. U seniorů je třeba věnovat pozornost především hypoglykemii, která jim přináší mnohá rizika. Článek se zaměřuje na možné lékové interakce při kombinaci několika antidiabetik a souběžné léčbě antidiabetiky s hypolipidemiky a antihypertenzivy. Ač ACE-inhibitory a beta-blokátory mohou kompenzaci diabetiků ovlivňovat, není u nich léčba danými látkami kontraindikována pro jejich obrovský přínos v kardiovaskulární prevenci pacientů. Dále práce podává přehled antidiabetik metabolizovaných systémem cytochromu P 450 a z toho vyplývajících interakcí s inhibitory či induktory těchto enzymů. Dané interakce však v klinické praxi většinou nemají větší význam a lze jim účinně předcházet pečlivým monitorováním glykemie, poučením pacienta a případně úpravou dávek hypoglykemizujících látek po ukončení léčby příslušným induktorem či inhibitorem.

Klíčová slova: léková interakce – diabetes mellitus – antidiabetika – cytochrom P 450 – hypoglykemie

Drug interactions in the elderly with diabetes mellitus

Summary: The elderly with diabetes mellitus are usually treated with many types of drugs. This, together with pharmacokinetic and pharmacodynamic changes connected with aging, can lead to an occurrence of drug interactions. They are often manifested as hypoglycaemia, decompensation of diabetes or an increase of frequency of adverse effects of drugs used together. It is important to pay an attention especially to hypoglycaemia, which brings many risks in the elderly. An article is focused on probable drug interactions when combination of various antidiabetics, antidiabetics with antihypertensives or hypolipidemics is used. Despite ACE-inhibitors and beta-blockers can influence the compensation of diabetics, their use is not contraindicated in these patients, because of their huge benefit in the prevention of cardiovascular events. An article brings an overview of antidiabetics metabolised by means of the system of cytochrome P 450 and resulting drug interactions with inhibitors and inducers of these enzymes. These drug interactions are not usually important in clinical practice and it is possible to prevent them with careful monitoring of glycaemia, instruction of patients and alternatively modification of the doses of hypoglycaemic medication after a termination of the treatment of responsible inductor or inhibitor.

Key words: drug interaction – diabetes mellitus – antidiabetics – cytochrome P 450 – hypoglycaemia

Úvod

Stárnutí populace, stejně jako neustále vzrůstající prevalence diabetes mellitus (DM), je celosvětovým problémem, který představuje významnou ekonomickou zátěž nejen pro zdravotnické systémy. U seniorů, tedy osob ve věku nad 65 let, je kvůli vlivům vlastního stárnutí na organismus, nevhodnému životnímu stylu či efektům vnějšího prostředí často nutná léčba několika současně se vyskytujícími nemocnění. Z toho logicky plyne potřeba polyfarmakoterapie. I racionálně vedená léčba, vyžadující kombinaci několika látek, však může pacienta ohrožovat výskytem lékových interakcí (LI). Jejich riziko se dále zvyšuje přirozenými změnami ve fungování a složení orga-

nizmu, k nimž během stárnutí dochází a které mají nemalý vliv na farmakokinetiku i farmakodynamiku podávaných léčiv [1].

Lékové interakce

LI jsou jevem, kdy při současném podávání 2 nebo více léků dojde ke změně účinku některého z nich. Výsledek může být synergický, antagonistický nebo kvalitativně modifikovaný. Podle mechanismu vzniku dělíme lékové interakce na **farmaceutické** (lékové inkompatibility, k nimž dochází ještě před podáním léčiva do organismu), **farmakokinetické** (na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece léků) a **farmakodynamické**, které probíhají většinou na úrovni re-

ceptorů [2]. Při řešení lékových interakcí je potřeba nejen znalost dávek, časového vztahu podávání, mechanismů účinku a farmakokinetických parametrů současně podávaných léčiv, ale i mnoho dalších informací týkajících se přímo konkrétního pacienta nebo záměru lékaře, s nímž byla kombinace daných léčiv nasazena. Důležité je vnímat i odlišnou míru rizika LI u různých populací. Co se týká konkrétního nemocného, je potřeba znát kromě osobní a lékové anamnézy i jeho compliance, která významně ovlivňuje účinnost i bezpečnost farmakoterapie. Různé typy interakcí mohou mít různé projevy, v některých případech je lze účinně kvantifikovat či jiným způsobem kontrolovat. Při nalezení inter-

akce je třeba přijmout příslušná opatření a konkrétní problém vyřešit ve prospěch pacienta.

Senior s diabetes mellitus

U seniorů komplikuje terapii DM řada faktorů. Celkový zdravotní stav pacienta, souběžně probíhající onemocnění, psychologické vlivy a stav kognice i sociální prostředí. Většina klinických studií se však zaměřuje na pacienty středního věku a jejich výsledky jsou pak zobecňovány na celou populaci, včetně seniorů [3,4]. Pokud si toto neuvedomíme a nevezmeme při volbě terapie v potaz změny např. v metabolismu a exkreci léčiv, k nimž ve stárnoucím organismu dochází, můžeme seniora dobře míněnou terapií v mnoha případech ohrozit. Na druhou stranu by nemělo docházet k tomu, že ze strachu z poškození pacienta léky, nebude některé jeho onemocnění léčeno vůbec. Rozlišovat je třeba seniory v dobrém fyzickém i psychickém stavu a tzv. křehké seniory s redukovanou funkční kapacitou a dále pacienty s nově vzniklým diabetem s minimem komplikací a ostatní s dlouhodobě přítomnou cukrovkou a pokročilými mikro- a makrovaskulárními komplikacemi [5].

Většina starších diabetiků má alespoň jednu komorbiditu [6,7]. Často je u nich indikována souběžná léčba anti-hypertenzivy, hypolipidemiky a anti-agregancii [8]. Z hlediska LI je třeba pečlivě monitorovat konkomitanti léčbu anti-diabetiky a léčivy s úzkým terapeutickým indexem (např. warfarin, digoxin) a ve farmakoterapii se zaměřit i na přítomnost významných induktorů (např. rifampicin), inhibitorů (např. flukonazol) či substrátů (např. simvastatin) cytochromu P 450 (CYP 450), protože daný systém je významný pro metabolismus derivátů sulfonylurey (DSU), glinidů i thiazolidindionů (TZD). Ač anti-diabetika obecně mnoho LI nevykazují, na jejich potenciální reakce s výše uvedenými skupinami léčiv se v tomto sdělení zaměříme. Zmíníme i možná úskalí souběžné terapie 2 a více anti-diabetiky a probereme

Tab. 1. Léčiva zvyšující účinnost DSU s možností vyvolání hypoglykemie [8,9,11,12,14–16].

Léčiva zvyšující účinnost DSU	Předpokládaný mechanismus interakce
kyselina acetylsalicylová	vytěsnění z vazby na albumin
fibráty	vytěsnění z vazby na albumin
kotrimoxazol	vytěsnění z vazby na albumin/zpomalení biotransformace
inhibitory MAO	zpomalení biotransformace
azolová antimykotika (flukonazol, mikonazol, vorikonazol)	zpomalení biotransformace
SSRI (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin)	zpomalení biotransformace
deriváty pyrazolonů	zpomalení biotransformace
H2 antihistaminika (ranitidin)	zpomalení biotransformace
probenecid	snížení vylučování
allopurinol	snížení vylučování
neselektivní beta-blokátory	snížení schopnosti organismu reagovat na hypoglykemie
inhibitory ACE (enalapril, kaptopril)	zvýšení inzulínové senzitivity
klaritromycin	?
antacida (hydroxid hlinitý)	?
fluorochinolony (gatifloxacin, ciprofloxacin)	?

SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, MAO – monoaminoxidáza, ACE – angiotenzin konvertující enzym

riziko kombinované léčby starších diabetiků a hypoglykemie, která bývá u seniorů často podceňována i přesto, že vyšší věk, předchozí hospitalizace či 5 a více současně užívaných léčiv jsou významnými rizikovými faktory tohoto nežádoucího jevu [3,10].

Hypoglykemie jako následek LI u seniorů léčených anti-diabetiky

Vnímání příznaků hypoglykemie u seniorů může být narušeno nebo mohou být její symptomy připisovány jiným patologickým podmínkám souvisejícím s věkem. Při výskytu hypoglykemie jsou starší pacienti významně ohroženi pády a následnými zraněními, infarktem myokardu nebo mrtvicí. Na druhé straně strach z hypoglykemie může vést k suboptimální kontrole diabetu a z toho plynoucích komplikací. Z hlediska LI je z používaných perorálních anti-diabetik (PAD) riziko hypoglykemie nejvyšší u DSU, tím spíše, že u seniorů dochází k významnému poklesu renálních funkcí. Nejnebezpečnější z hlediska vzniku hypoglykemie je léčba glibenklamidem, nižší riziko provází terapii glimepiridem, glipizidem a glikli-

zidem. Léčiva zvyšující účinnost DSU s možností vyvolání hypoglykemie shrnuje tab. 1. Mechanismus interakce není vždy znám. Riziko klinicky významných LI je při léčbě současnými DSU relativně nízké, přesto musí být bráno v potaz. Hypoglykemie lze účinně předcházet pečlivým monitorováním glykemie a edukací pacienta [3,11–14].

Kombinace DSU s dalšími inzulínovými sekretagogy (glinidy) riziko hypoglykemie zvyšuje. Inzulínové senzitizerý (metformin, TZD) mohou vzácně přispívat k jejímu snadnějšímu vzniku. U novějších látek typu inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) a analogů glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) je riziko hypoglykemie při kombinaci s DSU nejnižší ze všech PAD pro jejich glukózo-dependentní účinek, který vede k tomu, že po normalizaci glykemie přestávají působit [11,17,18].

Kvůli nebezpečí kumulace, a tím pádem i zvýšení efektu anti-diabetik je třeba v klinické praxi věnovat pozornost také současnému podávání inhibitorů CYP 450 (tab. 2) a ostatních hypoglykemizujících léčiv metabolizovaných daným systémem (tab. 3). Bylo

popsáno např. zvýšení plazmatických hladin repaglinidu při současné terapii cyklosporinem, azolovými antimykotiky, klaritromycinem, trimetoprimem

a kotrimoxazolem. I když většinou nedošlo k významnému ovlivnění glykemie ve smyslu jejího snížení, je třeba na možnost vzniku hypoglykemie pacienty

upozornit. Podobné interakce mohou být očekávány i v případě TZD a saxagliptinu, taktéž substrátů CYP 2C8 a CYP 3A4 [9,19–21].

Tab. 2. Přehled hlavních inhibitorů izoform CYP 450 významných pro metabolismu antidiabetik [9,22,23].

Léčivo	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 3A4
amiodaron		+	+
cyklosporin			+
diltiazem			+
ethinylestradiol			+
flukonazol		+	+
fluvoxamin		+	+
gemfibrozil	+		
indinavir			+
itrakonazol		+	+
ketokonazol			+
klaritromycin			+
klopidogrel		+	
klotrimazol		+	
metylprednisolon			+
metronidazol		+	+
midazolam			+
nifedipin			+
omeprazol			+
ritonavir		+	+
sertralin		+	
trimetoprim	+	+	
verapamil			+
zafirlukast		+	

Tab. 3. Antidiabetika metabolizovaná systémem CYP 450 [9,15,16,19–21].

Léčivo	Metabolizace na CYP 450
deriváty sulfonylurey	CYP 2C9
repaglinid	CYP 2C8 , CYP 3A4
nateglinid	CYP 2C9 , CYP 3A4
pioglitazon	CYP 2C8 , CYP 3A4
rosiglitazon	CYP 2C8 , CYP 2C9
sitagliptin	CYP 3A4 , CYP 2C8 (metabolizován pouze omezeně, interakce patrná pouze při významném snížení funkce ledvin)
saxagliptin	CYP 3A4, CYP 3A5

Tučně jsou zvýrazněny izoformy enzymu CYP 450, které se účastní metabolismu léčiva přednostně.

Tab. 4. Přehled hlavních induktorů izoform CYP 450 významných pro metabolismu antidiabetik [9,22,23].

Léčivo	CYP2C8	CYP2C9	CYP3A4
dexametazon			+
fentyoin		+	+
griseofulvin			+
karbamazepin		+	+
rifampicin	+	+	+

Hyperglykemie jako následek LI u seniorů léčených antidiabetiky

Problémem může být i opačný stav, hyperglykemie při současné terapii antidiabetiky a např. induktory CYP 450 (tab. 4). Biotransformace DSU, TZD, glinidů i saxagliptinu je ovlivněna současným podáváním rifampicinu, který jejím zrychlením vede k nižším hladinám daných antidiabetik v plazmě, a tím i horší kompenzaci diabetu. Při konkomitantní léčbě je tedy nutné monitorování glykemie a případné zvýšení dávek antidiabetik. Významnou se tato LI pro starší pacienty stává především tehdy, je-li ukončena léčba enzymovým induktorem (buď záměrně, nebo pro delší „lékové prázdniny“ podávaného induktoru při non-compliance pacienta). Proto je nezbytné vždy pacienta poučit a pro zabránění eventuální následné hypoglykemie myslet na nutnost intenzivnějšího monitoringu glykemie a případně opětovné snížení dávek antidiabetik [19–21].

Ke snížení účinku antidiabetik může dále docházet při současné léčbě glukokortikoidy, někdy výjimečně i pouze při lokální aplikaci, v počátcích terapie tyreoidálními hormony, během podávání některých antipsychotik (olanzapin, klozapin, chlorpromazin, risperidon) a antiretrovirotik. Pohlavní steroidy v pubertě zvyšují periferní inzulinovou senzitivitu, substituce estrogenů v postmenopauze však může kontrolu glykemie naopak zlepšit. Výsledný efekt zřejmě závisí na dosažené sérové hladině hormonů. O beta-blokátorech a thiazidových diuretikách bude v souvislosti s možným zhoršením kompenzace DM pojednáno níže [8,14,16,32,33].

LI při kombinované léčbě několika PAD

Současné doporučení léčby diabetu České diabetologické společnosti

Tab. 5. Další významné LI antidiabetik [9,14,16,17,32].

Antidiabetikum	Interagující léčivo	Předpokládaný mechanismus LI	Důsledek LI	Management LI
glibenklamid	cyklosporin	zpomalení biotransformace cyklosporinu inhibicí CYP 3A4	zvýšení toxicity cyklosporinu	monitorování plazmatických koncentrací cyklosporinu, snížení dávek cyklosporinu
metformin	jodové RTG kontrastní látky	?	zvýšení rizika laktátové acidózy a renálního selhání	vysazení metforminu 48 hod před vyšetřením, nasazení až po obnovení renálních funkcí
akarbóza	digoxin	?	snížení biologické dostupnosti digoxinu	monitorování plazmatických koncentrací digoxinu, zvýšení dávek digoxinu
exenatid	warfarin	?	změny INR	monitorování INR, úprava dávek warfarinu
analoga GLP-1	perorálně podávaná léčiva	zpomalení vyprazdňování žaludku	ovlivnění rozsahu a rychlosti absorpce perorálně podávaných léčiv	současně užívaná léčiva podávat alespoň 1 hod před aplikací analog GLP-1

uvádí při nedostatečném účinku monoterapie možnost využít kombinovanou léčbu několika PAD. Pokud však není dvojkombinace PAD dostačující, je doporučováno zahájit léčbu inzulinem, i když podle konsenzu Americké diabetologické asociace a Evropské asociace pro studium diabetu je přípustná i terapie trojkombinací PAD [24,25]. Doporučené kombinace PAD nevykazují klinicky významné LI, i když se mohou objevit mírné změny farmakokinetických parametrů jednotlivých látek. Co lze při současném podávání některých PAD očekávat, je vyšší riziko hypoglykemie, jak už bylo zmíněno výše. V případě kombinace metforminu a akarbózy dochází k vyššímu výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků. Při současném použití TZD a inzulinu je nutná opatrnost vzhledem k vyššímu riziku vzniku srdečního selhání [14,24].

LI při kombinované léčbě PAD a hypolipidemií

Léčba dyslipidemie je u pacientů s diabetem klíčová pro snižování kardiovaskulárního rizika, které je u nich kvůli akcelerované ateroskleróze výrazně vyšší než v běžné populaci. Pro pacienty s diabetes mellitus 2. typu je typická tzv. aterogenní triáda (zvýšení malých denzních LDL a triglyceridů, snížení HDL-cholesterolu) vyžadující podávání do-

konce kombinace hypolipidemik pro korekci mnohočetných abnormalit lipidogramu současně. K základním statinům jsou nejčastěji přidávány fibráty, antidiabetikum pioglitazon a poměrně nově i kyselina nikotinová [26].

Různé statiny (mimo pravastatinu a rosuvastatinu) jsou metabolizovány dvěma různými izoenzymy CYP 450, a to CYP 3A4 (simvastatin, atorvastatin, lovastatin) a CYP 2C9 (fluvas-tatin). Při hledání potenciálních LI statinů a PAD je třeba se zaměřit na látky uvedené v tab. 3, jejichž metabolismu se některé izoformy CYP 450 účastní [8,14].

Ani přes mírné ovlivnění farmakokinetických parametrů jednotlivých souběžně užívaných antidiabetik a statinů nebyly žádné klinicky významné lékové interakce popsány. V některých sděleních byl však prokázán vliv současně užívaných TZD na vyšší četnost výskytu nežádoucích účinků atorvastatinu (hepatotoxicita), sitagliptinu na vyšší četnost výskytu rabdomyolýzy při podávání simvastatinu a efekt současně podávaného simvastatinu na vyšší četnost výskytu nežádoucích účinků repaglinidu (hypoglykemie). V posledním případě se předpokládá spíše farmakodynamická než farmakokinetická interakce, vyplývající zřejmě z vlivu simvastatinu na inzulinovou senzitivitu [19–21,27].

Gemfibrozil, významný inhibitor CYP 2C8, signifikantně zvyšuje plazmatické koncentrace TZD (> 2krát) i repaglinidu (8krát). V ČR se však dnes prakticky v preskripci neobjevuje, a navíc není dosud jasné, zda má tato farmakokinetická interakce nějaké klinicky významné důsledky ve smyslu ovlivnění kontroly glykemie nebo četnosti nežádoucích účinků daných antidiabetik. Každopádně při současném podávání gemfibrozilu a TZD (stejně jako při jiných LI antidiabetik vedoucích potenciálně ke změně glykemie) se doporučuje pečlivější monitorování glykemie a eventuálně úprava dávek antidiabetik. Pokud je nutné předepsat repaglinid s fibrátem současně, pak volba gemfibrozilu není vhodná, ale jeho náhrada fenofibrátem nebo bezafibrátem je bezpečná a není zatížena výše uvedenou LI [16,19,21].

Kyselina nikotinová může zhoršovat glukózovou toleranci. Přesto review z roku 2008 [28] prokázalo pouze mírný přechodný nebo reverzibilní vliv terapie tímto hypolipidemikem (v dávkách do 2,5 g/den) s jedinečnou schopností zvyšovat hladiny HDL-cholesterolu na kompenzaci diabetu. Ve většině případů stačilo pro potlačení negativního vlivu niacinu na glykemii mírně upravit antidiabeticou léčbu.

Tab. 6. Antidiabetika s vysokou vazbou na plazmatické proteiny [16].

glibenklamid
glimepirid
glipizid
gliklazid
glikvidon
nateglinid
repaglinid
pioglitazon
rosiglitazon
liraglutid

LI při kombinované léčbě PAD a antihypertenziv

Současný výskyt hypertenze a diabetu významně zvyšuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu pacientů. Proto je u diabetiků nezbytné i toto onemocnění účinně léčit. Pro dosažení hodnot systolického tlaku < 130 mm Hg je obvykle nutná kombinační léčba. Jejím základem by měl být vždy ACE-inhibitor (ACEI) nebo AT₁-blokátor [28]. Výsledky studií hodnotících riziko hypoglykemie při současné terapii antidiabetiky a ACEI jsou rozporuplné. Existují práce naznačující, že ACEI, zvláště enalapril, mohou zvyšovat hypoglykemizující efekt DSU. Tento vliv je méně vyjádřen u pacientů aplikujících inzulin [14,29]. Velké studie však výše zmíněné nepotvrdily [30,31]. Riziko hypoglykemie u diabetiků léčených ACEI je obecně velmi nízké a může být považováno za bezvýznamné v porovnání s přínosem, který daná skupina antihypertenziv diabetikům poskytuje. Pravidelným mechanismem interakce je zvýšení inzulínové senzitivity prostřednictvím inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Při současné terapii léčivými ovlivňujícími RAAS a antidiabetiky je vhodné optimální dávku léků ovlivňujících RAAS postupně titrovat a pravidelně monitorovat glykemii [14,16,32].

Vysoké dávky neselektivních beta-blokátorů (BB) a thiazidových diuretik mohou zvyšováním inzulínové rezistence a snižováním sekrece inzulínu ovlivňovat účinek antidiabetik ve

smyslu horší kompenzace diabetu. BB mohou také snižovat přirozenou odpověď organismu na hypoglykemii a maskovat její klasické symptomy. Pro významný kardioprotektivní účinek však nejsou ani tato antihypertenziva u diabetiků kontraindikována. Tuto LI doporučujeme řešit v případě, že nemocný trpí často hypoglykemickými epizodami a/nebo tyto jsou pro něj nebezpečné. Je jasné, že u pacienta s DM má vyšší hodnotu podávání kardioprotektivních BB, i když bohužel všechny zatím mají částečně i β_2 -aktivitu. Ta snižuje kompenzační schopnosti organismu při výskytu hypoglykemie a zároveň redukuje výdej inzulínu, čímž může zhoršovat či nastartovat DM. Mezi pro diabetiky nevhodnější BB v současnosti patří poměrně dost předepsovaný bisoprolol a z hlediska kardioprotektivity ještě výhodnější nebivolol, který zatím v praxi moc užíván není. Pokud je nutné diabetikovi předepsat BB, pak je lépe volit kardioprotektivní a pacienty pečlivě sledovat [8,14,16].

Další významné LI antidiabetik

Tab. 5 shrnuje další významné LI antidiabetik. Tab. 6 uvádí antidiabetika s vysokou vazností na plazmatické proteiny, z čehož mohou vyplývat interakce s léčivými s podobnými farmakokinetickými parametry (viz také tab. 1). Z farmakoepidemiologického pohledu však již není LI plynoucím z vytěsnění léčiva z vazby na bílkoviny krevní plazmy připisován takový význam jako dřív. Navíc se zdá, že ne vždy dochází k LI skutečně změnou vazby léčiva na plazmatické proteiny, ale že se jedná o farmakokinetickou interakci podmíněnou enzymaticky [14].

Závěr

LI antidiabetik nejsou příliš časté a většinou mají minimální dopad v klinické praxi. Mnohé z nich byly popsány pouze ve studiích se zdravými dobrovolníky. V případě seniorů s DM by měl být brán zřetel především na možnost zvýšení rizika hypoglykemie při kombinaci léčby. Předepisující lékař vždy

musí vědět, jaké další léky senior užívá, a vhodná je opakovaná edukace pacienta ohledně rozpoznání příznaků hypoglykemie a zásad jejího řešení. Protože některá antidiabetika jsou biotransformována systémem CYP 450, je třeba mít na paměti možné vlivy inhibitorů a induktorů daného systému, i když u různých jedinců může být aktivita jeho jednotlivých součástí značně odlišná. Substráty CYP 450 nevykazují významné interakce s antidiabetiky téměř vůbec. Nejnížší riziko LI je u seniorů s DM v případě léčby inzulinem, metforminem, inhibitory DPP-4 (kromě saxagliptinu) a analogy GLP-1, které jsou převážně v nezměněné podobě vylučovány močí. Minimální riziko lékových interakcí vykazuje i lokálně působící akarboza.

Práce byla podpořena SVV 263 005.

Literatura

- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843–853.
- Květina J, Grundmann M. Farmakologická interakce. *Klin Farmakol Farm* 2003; 1: 17–21.
- Oiknine R, Mooradian AD. Drug therapy of diabetes in the elderly. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 231–239.
- Herrlinger C, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 897–918.
- Cayea D, Boyd C, Durso SC. Individualising therapy for older adults with diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2007; 24: 851–863.
- Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2269–2276.
- Niefeld MR, Braunstein JB, Wu AW et al. Preventable hospitalization among elderly medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1344–1349.
- Prokeš M. Lékové interakce u diabetiků v ČR. *Interní Med* 2008; 10: 562–566.
- Suchopár J et al. Kompendium lékových interakcí. *Infopharm* 2005. Praha: Infopharm a. s. 2004.
- Beyth RJ, Shorr RI. Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs Aging* 1999; 14: 231–239.
- Škrha J. Hypoglykémie – důležitý fenomén moderní léčby diabetu mellitu. *Remedia* 2008; 18 (Suppl 1): S34–S41.
- Šmahelová A. Perorální antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey. *Remedia* 2008; 18 (Suppl 1): S56–S60.
- Abbatecola AM, Paolisso G, Corsonello A. Antidiabetic oral treatment in older people. Does frailty matter? *Drugs Aging* 2009; 26 (Suppl 1): S3–S6.

14. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: An update. *Drug Saf* 2005; 28: 601–631.
15. Databáze registrovaných léčivých přípravků SÚKL [online]. [cit. 18. 7. 2011]. Dostupný na WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
16. MICROMEDEX®2.0 [Online]. [cit. 1. 8. 2011]. Dostupný na WWW: <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/>.
17. Perušičová J. Exenatid. *Remedia* 2008; 18 (Suppl 1): S18–S23.
18. Kvapil M. Sitagliptin. *Remedia* 2008; 18 (Suppl 1): S4–S10.
19. Scheen AJ. Pharmacokinetics interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 1–12.
20. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): Focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 573–588.
21. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 93–108.
22. Fialová D, Vlček J, Pelíšková D et al. Metabolické interakce ve stáří a faktory ovlivňující jejich klinickou významnost. *Prakt Lékáren* 2006; 2: 76–80.
23. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P 450 – část I. Interakce na úrovni CYP 3A4. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151–157.
24. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu [online]. Česká diabetologická společnost 2011. [citováno 19.7.2011]. Dostupný na : http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_2011.pdf.
25. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
26. Bláha V, Mistrík E. Hypolipidemika a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2009; 55: 357–362.
27. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse Events With Concomitant Use of Simvastatin and Thiazolidinediones. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1417–1418.
28. Souček M. Cílové hodnoty krevního tlaku u pacientů s diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2009; 55: 363–367.
29. Thamer M, Ray NF, Taylor T. Association Between Antihypertensive Drug Use and Hypoglycemia: A Case-Control Study of Diabetic Users of Insulin or Sulfonylureas. *Clin Ther* 1999; 21: 1387–1400.
30. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR et al. Anti-hypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 1997; 278: 40–43.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Brit Med J* 1998; 317: 713–720.
32. Prokeš M, Suchopár J. Lékové interakce vybraných léků užívaných pacienty s diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2009; 55: 395–402.
33. Sadloňová J. Možnosti hormonální antikoncepce a substituce u diabetiček. *Vnitř Lék* 2009; 55: 375–383.

Mgr. Tereza Hendrychová

www.faf.cuni.cz

e-mail: Tereza.Hendrychova@faf.cuni.cz

Doručeno do redakce: 1. 9. 2011

www.csnn.eu

Komentář

Dlouhodobě dobré kompenzace se u diabetiků 1. typu dosahuje pouze IIT v režimu MDI nebo CSII.⁷ Přestože léčba inzulinovou pumpou nejlépe napodobuje fyziologickou sekreci inzulinu a umožňuje velice jemné a flexibilní dávkování inzulinu v závislosti na denním režimu pacienta, je pro dosažení maximálního účinku terapie třeba přistupovat k volbě terapeutické modalitě vždy přísně individuálně a zvažovat nejen klinické, ale i psychosociální charakteristiky pacienta. Důležitá je dále správná volba typu i režimu pumpy, motivace a edukace pacienta, náležité technické a personální vybavení pracoviště, kde je léčba CSII vedena, a 24 hodinový kontakt pacienta s ošetrovatelským týmem i výrobcem pumpy.⁶⁶

V ČR je podle dostupných informací inzulinovou pumpou léčeno asi 5 % diabetiků 1. typu. V porovnání s vyspělými zeměmi, např. s USA, kde se v režimu pumpy léčí asi 20-25 % pacientů s DM 1. typu, je toto číslo stále poměrně malé.^{66, 67} Důvody mohou být různé, např. vyšší ekonomická náročnost CSII nebo nevhodnost použití tohoto režimu léčby u nespolupracujících nemocných. Ani vhodní kandidáti pro léčbu inzulinovou pumpou nejsou vždy schopni ji z různých důvodů akceptovat či provádět.

První z předkládaných článků v této části měl za cíl informovat o do té doby publikovaných systematických přehledech a metaanalýzách týkajících se problematiky používání CSII versus MDI u diabetiků 1. typu z hlediska účinnosti a bezpečnosti a pokusit se je shrnout. Na dané téma bylo dosud publikováno velké množství klinických studií s často odlišnými vstupními kritérii, různým designem i variabilitou sledovaných výstupů. Proto byly zvoleny systematické přehledy a metaanalýzy, které z daných prací vycházejí a v případě, že jsou správně metodicky provedeny, představují z hlediska medicíny založené na důkazu nejsilnější typ sdělení. Terapeutická hodnota různých léčebných strategií se během jejich používání v praxi mění, proto je třeba dané informace neustále vyhodnocovat.

Ze zahrnutých prací jsme se snažili extrahovat informace o vlivu hodnocených typů IIT na HbA1c, glykémii, variabilitu glykemií během dne, denní dávky inzulinu, hmotnost pacientů, četnost hypoglykemií a ostatní nežádoucí příhody spojené s terapií (např. ketoacidóza, komplikace v místě vpichu inzulinu). Ne ve všech případech se nám to podařilo.

Např. jen minimum prací uvádělo data týkající se četnosti výskytu nežádoucích příhod kromě hypoglykémie nebo ketoacidózy. Důvodem mohou být problémy se získáváním relevantních informací od pacientů, protože např. komplikace v místě vpichu inzulinu mohou být hodnoceny velice subjektivně. Když některá práce porovnávající CSII s MDI četnost výskytu komplikací v místě vpichu blíže uvádí, je patrné, že např. zánětlivé změny se častěji vyskytují v případě použití inzulinové pumpy.^{68, 69} Při hodnocení četnosti výskytu nežádoucích reakcí v místě vpichu inzulinu v naší provedené studii jsme došli k podobným výsledkům – ačkoliv v četnosti výskytu kteréhokoliv problému v místě vpichu nebyl mezi režimy CSII a MDI významný rozdíl, zánětlivé změny se častěji vyskytovaly u pacientů v režimu CSII ($P = 0.002$). Tato data zatím nebyla publikována.

Kromě již výše zmíněných rozdílů v kvalitě jednotlivých prací ztěžuje formulaci jednoznačných závěrů pro zvýhodňování režimu MDI či CSII i doba provedení a délka příslušných studií. V průběhu času se totiž měnily nejen technické parametry a spolehlivost jednotlivých zařízení pro aplikaci inzulínu, ale i typy podávaných inzulínů. V článku tak diskutujeme např. mírně rozdílné závěry přehledů porovnávajících zvlášť práce s novými typy inzulínů a klasickými preparáty a těch, které hodnotily všechny studie dohromady. V případě prací pouze s inzulínovými analogy v obou srovnávaných režimech^{IIT²⁷, 30} byl rozdíl v poklesu hodnot HbA1c mezi režimy menší než v přehledech, které hodnotily všechny práce dohromady bez ohledu na typ používaných inzulínů. Pokud byly v přehledech zvlášť hodnoceny práce s významně odlišnou délkou trvání,^{28, 29, 70} byly rozdíly v hodnotách HbA1c mezi CSII a MDI za období delší než 6 měsíců již většinou nesignifikantní.

Výstupy našeho prvního článku lze shrnout tak, že režim inzulínové pumpy vede v porovnání s klasickou injekční IIT k mírně nižším hodnotám HbA1c, což ovšem může být v dlouhodobé perspektivě pacientů zásadní v prevenci dlouhodobých komplikací diabetu. Při CSII v porovnání s MDI dochází u pacientů méně často k hypoglykémii, klesají denní dávky inzulínu a zvyšuje se flexibilita denního režimu pacientů. Hmotnost se po převedení na pumpu buď nemění, nebo se mírně zvyšuje. Podle některých autorů dosahují pacienti, jejichž hodnoty HbA1c v režimu MDI jsou vyšší, po převedení na pumpu výraznějšího zlepšení.^{27, 30} Podobně pacienti s vyšší variabilitou glykémie během dne, která je často způsobena především vyšší frekvencí hypoglykemií, mají větší prospěch z léčby CSII než ostatní diabetici.^{26, 30}

Protože IIT přináší pacientům s DM 1. typu i některá rizika (především hypoglykémii a nežádoucí nárůst hmotnosti) a je spojena s významným diskomfortem při nutnosti injekční aplikace, představuje pro ně do budoucna určitou nadějí možnost využít jako adjuvantní léčbu některá PAD.⁷¹ Kombinační léčba by jim nejen umožnila snížení aplikovaných dávek inzulínu, a tím i rizika nežádoucích účinků, ale mohla by jim přinést i některé další výhody. To vše by ve výsledku mohlo pozitivně ovlivnit compliance pacientů.

Především v počátečních stádiích onemocnění se u diabetiků 1. typu zvlášť výhodně jeví pozitivní efekt některých PAD na funkci β -buněk pankreatu. Profitovat by mohli i z potenciálního poklesu inzulínové rezistence, zprostředkovaného tzv. inzulínovými senzitizerými, nebo ovlivnění postprandiální hyperglukagonémie.⁷²

Tématem adjuvantní léčby PAD u diabetiků 1. typu jsme se zabývali v druhé předkládané rešeršní práci, jejímž cílem bylo podat přehled recentních prací (publikovaných v letech 2000-2010) pojednávajících o dané problematice. V přehledu byly zahrnuty pouze práce s lidskými subjekty. Podle dostupných informací hovoří nejvíce důkazů pro využití v adjuvantní léčbě pacientů s DM 1. typu pro metformin, slibně se jevíly také thiazolidindiony (TZD), z nichž je však v ČR momentálně dostupný pouze pioglitazon, a inkretinová léčiva.

Od doby, kdy byla práce publikována, se ve světle nových poznatků výzkum zaměřuje především na inkretinová léčiva, nicméně důkazy pro účinnost a bezpečnost rutinního

podávání jakéhokoliv typu PAD v adjuvantní léčbě DM 1. typu jsou stále omezené. Vycházejí totiž často z nekontrolovaných prací s malými soubory pacientů a trvajících příliš krátce pro zhodnocení dlouhodobých výstupů.⁷²⁻⁷⁴

Popis metodiky je součástí originálních prací.

Ačkoliv i inzulín vykazuje při kombinaci s dalšími léčivými přípravky některé LI, obecně lze říci, že interakční potenciál PAD je v porovnání s ním vyšší. Management LI má v rámci zdravotní péče význam především v oblasti minimalizace rizik terapie. Při řešení LI je třeba vždy vycházet nejen ze znalosti teoretického podkladu možné interakce, dávek, časového vztahu podávání, ale také dalších informací, týkajících se přímo konkrétního pacienta nebo záměru lékaře, s nímž byla kombinace daných léčiv nasazena.

Problematikou vybraných LI se zaměřením na starší diabetiky, riziko hypoglykémie a kombinace antidiabetik s hypolipidemiky a antihypertenzivy jsme se zabývali ve třetím předkládaném rešeršním článku. Jedná se o edukační materiál vytvořený na základě přednášky z 13. celostátního diabetologického symposia s tématem „Diabetes a specifická životní období“ (3.-4. 6. 2011, Hradec Králové). Informace pro tvorbu textu byly hledány pomocí klíčových slov „aged“; „drug interactions“; „hypoglycemic agents“ a „diabetes mellitus“ v databázi PubMed a pomocí názvů jednotlivých účinných látek s antidiabetickým účinkem v databázi Micromedex[®] (Drugdex system[®])⁷⁵, Kompendiu Infopharm⁷⁶ a Databázi registrovaných léčivých přípravků SÚKL.⁷⁷

Souhrnněji se problematikou LI antidiabetik zabýval v několika ucelených publikacích např. Scheen.⁷⁸⁻⁸¹

U seniorů s DM je jeho terapie komplikována mimo jiné dalšími souběžně probíhajícími onemocněními, a tudíž i nutností polyfarmakoterapie.⁸² Hypoglykémie jako následek LI u seniorů léčených antidiabetiky bývá často podceňována i přesto, že vyšší věk, předchozí hospitalizace nebo 5 a více současně užívaných léčiv jsou jejími významnými rizikovými faktory.^{83, 84} U seniorů může být navíc narušeno vnímání příznaků hypoglykémie nebo mohou být její projevy přisuzovány jiným patologickým podmínkám souvisejícím s věkem.⁸⁴ Při přenosu výsledků klinických studií do praxe je ve vztahu ke starším pacientům vždy potřeba myslet na to, že většina z nich se zaměřuje na pacienty středního věku a jejich výsledky pak nemohou být jednoduše zobecňovány na celou populaci.^{84, 85}

Z naší práce vyplynulo, že LI antidiabetik nejsou obecně příliš časté a v klinické praxi mají většinou minimální dopad. Nejnižší riziko LI je u seniorů s DM v případě léčby inulinem, metforminem, akarbózou, inhibitory DPP-4 (kromě saxagliptinu) a analogy GLP-1. Opatrnost je na místě při léčbě substráty, inhibitory a induktory CYP 450, i když u různých jedinců může být aktivita jeho jednotlivých složek značně odlišná. Na důsledky farmakokinetických LI v rámci daného cytochromového systému je třeba myslet i při vysazování potenciálně rizikové terapie. Pacient by měl být vždy upozorněn na možná rizika náhlého vysazení léčby. V případě seniorů je nezbytné veškeré potenciální problémy nejen stran terapie komunikovat vždy také s osobami, které o ně pečují.

Pro dosahování terapeutických cílů je klíčová již volba vhodného způsobu terapie. V rámci DM 1. typu jsme se zaměřili na porovnání efektivity léčby dvěma dostupnými režimy IIT. Výsledky ukazují, že striktní prosazování nových způsobů terapie na úkor časem prověřených metod léčby nemusí být vždy jednoznačně přínosné, nehledě na jejich většinou mnohonásobně vyšší náklady. Na druhou stranu je pro poskytování optimální zdravotní péče pacientům s DM nezbytné informace o účinnosti a bezpečnosti dostupných léčebných strategií i nových potenciálně využitelných možnostech terapie neustále sledovat. Terapeutická hodnota i spektrum indikací jednotlivých léčiv a jejich kombinací jsou během jejich používání v klinické praxi dále upřesňovány. Tuto problematiku přiblížila práce shrnující informace o možnostech využití některých PAD v adjuvantní léčbě pacientů s DM 1. typu. Ačkoliv rutinní aplikace PAD u DM 1. typu není současnými doporučeními akceptována, nové studie v dané oblasti mohou přinést natolik přesvědčivá data, že pacienti s tímto typem diabetu budou mít běžně možnost využít i tuto alternativu. Její praktický význam je zřejmý i proto, že pro mnohé pacienty představuje akceptace standardní inzulinové terapie veliký problém.⁸⁶

Přestože antidiabetika nevykazují větší množství LI s významem v běžné klinické praxi, pro přítomnost polypragmazie v oblasti léčby obou typů DM je na místě určitá opatrnost. Jednoznačně přínosná je nejen v dané oblasti spolupráce ostatních zdravotnických pracovníků s farmaceuty,⁸⁷ pro které by měl být management LI běžnou náplní jejich práce.

4.2. Původní práce

4.2.1. Analýza adherence k léčebným doporučením a identifikace specifických korelátů adherence u dospělých diabetiků 1. typu.

Adherence in adults with type 1 diabetes mellitus correlates with treatment satisfaction but not with adverse events

Tereza Hendrychova¹
Magda Vytrisalova¹
Alena Smahelova²
Jiri Vlcek¹
Ales Antonin Kubena¹

¹Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, Hradec Králové, Czech Republic; ²Diabetes Center, Department of Gerontology and Metabolism, University Hospital and Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University in Prague, Hradec Králové, Czech Republic

Purpose: Diabetes self-care and self-monitoring adherence has a positive effect on the metabolic control of the disease. The aim of this study was to analyze the adherence to self-care recommendations and to identify its correlates in adults with type 1 diabetes mellitus.

Patients and methods: One hundred and eleven patients with type 1 diabetes were enrolled in an observational cross-sectional study conducted at the Diabetes Center of the University Hospital in Hradec Králové, Czech Republic. Diabetes self-care adherence was measured by the Self Care Inventory-Revised, and treatment satisfaction by the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire-status version. Additional data were collected from self-administered questionnaires and medical records. The Mann–Whitney test, Spearman correlations, and multiple linear regressions were used in the statistical analysis.

Results: The mean age of patients was 42.4 years; 59.5% of them were females and 53.2% of all patients used an insulin pump. The mean glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) was 66.2 ± 15.3 mmol/mol and the mean insulin dosage was 0.6 ± 0.3 IU insulin/kg/day. The number of hypoglycemic episodes (including severe) that patients had in the last month before taking the survey was 3.6 ± 3.2. Self-care adherence was associated with treatment satisfaction (0.495; *P* = 0.004) along with frequency of self-monitoring of before meal blood glucose (0.267; *P* = 0.003). It was not associated with the incidence of hypoglycemic events or any other insulin therapy-related problems or with socio-demographic or clinical characteristics.

Conclusion: Treatment satisfaction is one of the key factors that need to be targeted to maximize benefits to patients. Self-care adherence in adults with type 1 diabetes did not correlate with socio-demographic and clinical characteristics, nor with adverse events.

Keywords: treatment adherence, self-care inventory revised, diabetes treatment satisfaction questionnaire, self-monitoring

Introduction

Type 1 diabetes mellitus requires continual intensive treatment in order to reduce the risk and progression of chronic micro- and macro-vascular complications.¹ On the other hand, the treatment of the condition is associated with a high risk of acute complications, particularly hypoglycemia.² The prevention and control of both types of complications are significantly influenced by adherence to treatment. The multiple lifestyle modifications that are of utmost importance in the management of diabetes require a high degree adherence from the patients as well.³

Adherence is defined as the extent to which a person's behavior (taking medication, making lifestyle modifications) corresponds with the agreed recommendations from a health care provider.⁴ Adherence to the treatment of chronic diseases is customarily

Correspondence: Tereza Hendrychova
Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic
Tel +420 495 067 291
Fax +420 495 512 266
Email terhen@centrum.cz

poor and as such negatively influences both effectiveness in routine clinical practice as well as the efficacy outcomes of various therapeutic methods in clinical trials.⁵⁻⁹ The correlations between adherence and clinical outcomes of patients with both types of diabetes were analyzed in one review article¹⁰ which, like another study,³ has shown the positive effect of adherence on metabolic control in adults with type 1 diabetes.

A number of factors affecting adherence to treatment in different clinical situations have been identified. To promote adherence in routine clinical practice, those intuitive, unambiguously detectable and closely associated with attitudes toward treatment are of key relevance. One of the most suggestible factors influencing adherence may be treatment satisfaction.¹¹

Since positive correlates in one population may represent negative ones in other populations,⁷ it is important to study the relation in a specific clinical context. Little attention has as of yet been devoted to adherence regarding the treatment of type 1 diabetes. To our knowledge, the possible association between adherence and socio-demographic and/or clinical characteristics based on observational data taken from routine practice and attitudinal factors has not yet been adequately investigated in adults with type 1 diabetes. The available studies are related mainly to children and adolescents,¹²⁻¹⁵ with a number of these^{14,15} suggesting certain positive, especially psychological, correlates of higher adherence. Kyngäs and Rissanen^{14,15} have stated that support from health care providers and relatives as well as overall motivation, willpower, and threat to the physical wellbeing of the patient were predictors of good adherence. These results, however, cannot be generalized to adult patients with type 1 diabetes, as adherence may vary during the lifetime depending on the formation of the personality, including the attitude towards treatment.¹⁶ The previously mentioned review¹¹ dealing with the relationship between adherence and treatment satisfaction included only one study with type 1 diabetes, and, further, this was not conducted in adults only and used a non-validated questionnaire to assess satisfaction. Consequently, we feel that the relationship between adherence and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes merits further investigation.

With reference to type 1 diabetes management, the term adherence is now often specified by the expressions self-care adherence or self-management adherence to correspond better with the comprehensive nature of the tasks to be mastered by the patient on an everyday basis in order to control the disease and to reach therapeutic goals.^{17,18}

Overall, the aim of this study was to analyze adherence to self-care recommendations and to identify specific correlates in patients with this condition. The results of investigations into these relationships could aid health-care providers in the estimation of the adherence of their patients. Those with potentially lower adherence might be provided with additional support specifically tailored to individual needs, the effect of which could improve treatment outcomes.

Methods

An observational cross-sectional study was conducted in the Diabetes Center of the University Hospital in Hradec Králové, Czech Republic, from September to December 2010. The study design was approved by the regional Ethics Committee and conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki.

Study population

On randomly selected days, all patients with type 1 diabetes who had appointments at the outpatient clinic of the Diabetes Center were addressed, and those who met the entry criteria, agreed to fill out the questionnaire and were willing to provide their informed consent to use their medical records were enrolled in the study. The entry criteria were as follows:

1. Age ≥ 18 years;
2. partaking in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy or multiple daily injections (MDI) therapy for \geq last 12 months;
3. in females, no pregnancy during the last 12 months;
4. no acute comorbidity.

MDI therapy was defined as three or more daily insulin injections.

Of 132 (100%) patients addressed, 123 (93%) agreed to participate in the study. Twelve of these were excluded from the study due to a failure to meet the entry criteria, thus a total of 111 (84%) patients were enrolled.

Questionnaires

Questionnaires were self-administered by previously instructed patients during routine follow-up visits to the Diabetes Center. To collect the basic socio-demographic data and health and clinical characteristics, two different versions of the questionnaire were used, one for the patients on CSII and another for those on MDI therapy. The following two types of basic data were obtained, the first from all patients involved in the study (a), and the second measuring

other data related to period of the most recent therapeutic regimen (b):

- a1. Socio-demographic characteristics (sex, age, level of education, number of inhabitants in the city of residence, social status);
- a2. health characteristics (diabetes duration, smoking habits);
- b1. frequency of routine self-monitoring of blood glucose (BG) and blood pressure;
- b2. incidence of adverse events during treatment (hypoglycemia, adverse reaction at the insulin injection site, problems with use of insulin pump or insulin pen).

The questionnaires are available on request.

Both the CSII and MDI groups of patients were administered the Self-Care Inventory-Revised (SCI-R) (La Greca; 2005)¹⁹ and the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire-status version (DTSQs) (Bradley; 1994).²⁰ The DTSQs was available in the linguistically validated Czech version which suitability we corroborated with Cronbach's α of 0.86. The SCI-R was translated into Czech and validated with a Cronbach's α of 0.73. To ensure the quality of the SCI-R in Czech, forward-backward translation was performed by two independent translators.

All tools used and the study design were discussed with clinicians. Prior to starting data collection, a pilot study was conducted with ten type 1 diabetes patients.

Data derived from medical records

1. Nature and duration of current insulin therapy;
2. basal and bolus insulin type and usual dose (patients are routinely advised to adjust doses of insulin according to their daily regime and BG level by health care providers);
3. other prescription medications used;
4. clinical parameters (height, weight, glycosylated hemoglobin, and blood pressure) based on at least two measurements performed within the last 12 months (including measurements taken on the day the questionnaires were filled out). These measurements were then averaged for each respondent.

Outcome measures

Adherence to self-care recommendations (SCI-R)

To evaluate the adherence to self-care recommendations, the SCI-R^{19,21} was used. This protocol assesses patients' perceptions of the degree to which they have adhered to the recommendations for their diabetes self-care in the past 1–2 months. The form includes 15 questions that can be categorized

into the following groups: BG regulation (two questions); insulin and food regulation (eight questions); exercise (one question), and emergency precautions (three questions). One question is related to routine follow-up visits to the treatment center. Some questions deal with several of these subject areas. The SCI-R answers are scored on a five-point Likert scale (never, rarely, sometimes, usually, always; 1–5 points, respectively). The output of the questionnaire is a numerical score, with a higher score indicating a higher adherence to self-care recommendations. The complete questionnaire and questionnaire manual are available in electronic form.^{19,22}

Satisfaction with treatment (DTSQs)

The DTSQs²⁰ is a specific tool to measure satisfaction with treatment in patients with type 1 and 2 diabetes. It includes eight items, with answers scored from 0 (very dissatisfied) to 6 (very satisfied). The questions are related; for example, for treatment flexibility, the degree of the patient's satisfaction in terms of understanding diabetes as well as the likelihood of the patient recommending the treatment to another person with similar manifestations of the disease. The total score is a sum of six individual item scores. A higher total score indicates a higher satisfaction with treatment. Two questions related to the perceived frequency of hyper- and hypoglycemic events are assessed separately. Patients who indicated an unacceptably high or low BG level most of the time were instructed to mark 6 and those who never experienced such feelings to mark 0. The questionnaire manual is available in electronic form.²³

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the PASW 18.0 software (version 18.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA). A *P*-value of < 0.05 was considered statistically significant. Data are summarized as the mean (\pm standard deviation [SD]), median, or range for continuous variables, and percentages for categorical variables. Differences in patient characteristics between the two treatment regimens were compared using the χ^2 test for categorical variables and the Mann–Whitney *U* test for continuous variables.

To investigate associations with the adherence score (continuous variable), the Mann–Whitney test was used for dichotomous variables and Spearman correlations were used for continuous variables. Multiple linear regression was employed to identify independent variables associated with adherence. All variables with a statistically significant association with the adherence score in the previous analyses were included in the regression analysis. Clinical relevance

of the effect was assessed by means of η^2 . The limits between categories were taken from the Cohen convention.²⁴

Results

Characteristics of patients

The socio-demographic characteristics of the study population are presented in Table 1. Almost no differences in basic socio-demographic characteristics were found between the CSII group and MDI group, save for the finding that MDI patients reported a larger number of inhabitants in the city of residence ($P < 0.01$).

Clinical characteristics of the study population are summarized in Table 2. Patients receiving the CSII therapy were more often treated with insulin analogues, with lower bolus and total insulin doses (IU/kg/day), as well as used more boluses during the day ($P \leq 0.001$ for each factor). At the same time, these patients have a higher average body mass index (BMI) than patients undergoing MDI therapy ($P < 0.01$). A higher incidence of difficulties with the device for the application of insulin was reported by insulin pump users than by insulin pen users ($P = 0.011$).

Self-monitoring frequency

Patients on CSII therapy performed self-monitoring of fasting BG ($P < 0.05$) and before meal BG ($P < 0.01$) more

often. The two groups did not differ in the frequency of self-monitoring of other types of BG (Table 3).

Self-care adherence

The patients studied most often failed to comply with the recommendations for keeping food records and checking ketones when their glucose level was high. The highest adherence level was reported by the patients for keeping clinic appointments/having phone contact with the doctor, and taking the correct dose of insulin. The SCI-R mean individual and total scores are given in Table 4. The adherence scores did not differ between the CSII and MDI patients.

The significant associations between adherence and other variables for the total cohort are summarized in Table 5. Significant results of the subsequent multiple analyses for the total cohort are shown in Table 6.

Satisfaction with treatment

The mean DTSQs total score (\pm SD) of the whole study cohort, CSII group, and MDI group was 29.6 ± 5.3 ; 30.4 ± 4.0 ; 28.6 ± 6.4 , respectively (36.0 being the maximum possible score). The mean scores for the questions related to the perceived frequency of hyper- and hypoglycemia were 2.3 ± 1.3 and 2.0 ± 1.3 ; 2.4 ± 1.4 and 2.0 ± 1.2 ; 2.3 ± 1.3 and 2.1 ± 1.4 , respectively (0 = never; 6 = most of the time).

Table 1 Socio-demographic characteristics of the study cohort

Characteristic	Total cohort (N = 111)	CSII group (N = 59)	MDI group (N = 52)
Age	N = 111	N = 59	N = 52
(years; mean \pm SD; range)	42.4 \pm 13.8; 19–77	42.1 \pm 12.6; 19–65	42.8 \pm 15.1; 19–77
Sex	N = 111	N = 59	N = 52
Male (%)	40.5	44.1	36.5
Female (%)	59.5	55.9	63.5
Education	N = 111	N = 59	N = 52
Primary and lower secondary (%)	6.3	6.8	5.8
Apprenticeship training (%)	36.9	40.7	32.7
Upper secondary (%)	41.4	39.0	44.2
Tertiary (%)	15.3	13.6	17.3
Size of the place of residence by population**	N = 110	N = 58	N = 52
10,000 or less (%)	56.4	69.0	42.3
10,000–50,000 (%)	15.5	8.6	23.1
50,000–100,000 (%)	22.7	20.7	25.0
100,000 or more (%)	5.5	1.7	9.6
Economic status	N = 109	N = 58	N = 51
Student (%)	5.5	3.5	7.8
Employee (%)	61.5	62.1	60.8
Old age pensioner (%)	13.8	13.8	13.7
Disability pensioner (%)	19.3	20.7	17.6
Living alone	N = 111	N = 59	N = 52
Yes (%)	6.3	1.7	11.5
No (%)	93.7	98.3	88.5

Note: **The difference between MDI and CSII group is highly statistically significant ($P < 0.01$).

Abbreviations: N, number of subjects; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; MDI, multiple daily injections; SD, standard deviation.

Table 2 Clinical characteristics of the study cohort

Clinical parameter	Total cohort (N = 111)	CSII group (N = 59)	MDI group (N = 52)
Diabetes duration	N = 110	N = 59	N = 51
(years; mean \pm SD; range)	19.2 \pm 11.1; 2–53	20.27 \pm 10.4; 4–53	18.0 \pm 12.0; 2–45
CSII duration	N = 57	N = 57	–
(months; mean \pm SD; range)	66.4 \pm 58.3; 2–53	66.4 \pm 58.3; 2–53	–
Smoking	N = 87	N = 44	N = 43
Nonsmoker (%)	78.2	77.3	79.1
Occasional smoker (%)	12.6	11.4	14.0
Regular smoker (%)	9.2	11.4	7.0
Treatment with insulin			
Type of insulin**	N = 111	N = 59	N = 52
Insulin analogue (%)	80.2	93.2	65.4
Human insulin (%)	19.8	6.8	34.6
Total insulin dose**	N = 110	N = 58	N = 52
(IU/kg/day; mean \pm SD)	0.6 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2	0.7 \pm 0.3
Basal insulin dose	N = 110	N = 58	N = 52
(IU/kg/day; mean \pm SD)	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1
Bolus insulin dose**	N = 110	N = 59	N = 51
(IU/kg/day; mean \pm SD)	0.3 \pm 0.2	0.2 \pm 0.1	0.4 \pm 0.2
Number of boluses/day	N = 111	N = 59	N = 52
(mean \pm SD)	3.4 \pm 0.9	3.7 \pm 1.2	3.1 \pm 0.3
Number of concomitant Rx drugs	N = 67	N = 33	N = 34
(mean \pm SD)	3.2 \pm 2.8	3.4 \pm 3.0	3.0 \pm 2.8
Adjusting the doses of insulin according to daily regime and BG level	N = 102	N = 57	N = 45
Yes (%)	97.1	98.2	95.6
No (%)	2.9	1.8	4.4
Biochemical and clinical measures			
HbA _{1c}	N = 111	N = 59	N = 52
(mmol/mol; mean \pm SD)	66.2 \pm 15.3	65.5 \pm 14.2	67.0 \pm 16.5
BMI**	N = 109	N = 59	N = 50
(kg/m ² ; mean \pm SD)	25.4 \pm 3.9	26.4 \pm 3.8	24.2 \pm 3.8
Blood pressure	N = 109	N = 57	N = 52
(mmHg; mean \pm SD)	129.0 \pm 9.8/77.9 \pm 5.7	129.8 \pm 10.1/78.4 \pm 5.5	128.0 \pm 11.7/77.9 \pm 5.9
Adverse events			
Number of hypoglycemic episodes ^a in the last month (including severe)	N = 104	N = 56	N = 48
(mean \pm SD)	3.6 \pm 3.2	4.0 \pm 2.9	3.3 \pm 3.5
Severe hypoglycemia ^b in the last month	N = 105	N = 58	N = 47
Yes (%)	6.7	3.4	10.6
No (%)	93.3	96.6	89.4
Adverse reaction at the insulin injection site	N = 107	N = 58	N = 49
Yes (%)	59.8	63.8	55.1
No (%)	40.2	36.2	44.9
Problems with insulin pump or insulin pen*	N = 105	N = 58	N = 48
Yes (%)	48.1	67.2	25.0
No (%)	51.9	32.8	75.0

Notes: ^aBlood glucose \leq 3.5 mmol/L; ^bblood glucose \leq 2.0 mmol/L; *the difference between MDI and CSII group is statistically significant ($P < 0.05$); **the difference between MDI and CSII group is highly statistically significant ($P < 0.01$).

Abbreviations: BG, blood glucose; BMI, body mass index; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin according to International Federation of Clinical Chemistry; MDI, multiple daily injections; N, number of subjects; SD, standard deviation.

The treatment satisfaction scores did not differ significantly between the CSII and MDI patients.

Discussion

To our knowledge, adherence correlates in patients with type 1 diabetes have not yet been studied to an extent as in the

present study. Focusing on associations between adherence and a range of various factors, our work showed that adherence to self-care recommendations in adult patients with type 1 diabetes correlated with treatment satisfaction and did not correlate with socio-demographic and clinical characteristics based on observational data taken from routine practice.

Table 3 Frequency of routine self-monitoring of blood glucose and blood pressure in the study cohort

Self-monitored parameter	Total cohort (N = 111)	CSII group (N = 59)	MDI group (N = 52)
Fasting BG/week* (mean ± SD)	N = 75 4.4 ± 2.3	N = 41 4.8 ± 2.0	N = 34 3.9 ± 2.5
Before meal BG/week** (mean ± SD)	N = 77 9.5 ± 8.4	N = 43 11.5 ± 8.2	N = 34 7.1 ± 8.1
After meal BG/week (mean ± SD)	N = 77 5.9 ± 5.9	N = 43 6.6 ± 5.5	N = 34 5.0 ± 6.2
Before sleep BG/week (mean ± SD)	N = 101 4.2 ± 2.5	N = 57 4.5 ± 2.4	N = 44 3.7 ± 2.6
Between midnight and 4 am BG/month (mean ± SD)	N = 78 3.4 ± 4.0	N = 43 3.3 ± 2.3	N = 35 3.4 ± 5.4
"Small BG profile" ^a /month (mean ± SD)	N = 82 4.0 ± 4.4	N = 44 4.1 ± 3.7	N = 38 4.0 ± 5.2
"Big BG profile" ^b /month (mean ± SD)	N = 106 3.1 ± 3.5	N = 58 3.0 ± 2.4	N = 48 3.2 ± 4.5
Blood pressure/year (mean ± SD; median)	N = 103 46.0 ± 132; 12	N = 57 28.1 ± 58.3; 12	N = 46 68.1 ± 185.3; 12

Notes: ^aFasting BG, BG 1-hour after lunch, 1-hour after dinner and before sleep; ^bfasting BG, BG 1-hour after breakfast, before lunch, 1-hour after lunch, before dinner, 1-hour after dinner and before sleep; *the difference between MDI and CSII group is statistically significant ($P < 0.05$); **the difference between MDI and CSII group is highly statistically significant ($P < 0.01$).

Abbreviations: BG, blood glucose; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; MDI, multiple daily injections; N, number of subjects; SD, standard deviation.

The highest rates of adherence were found in the areas of insulin therapy (administration of the correct insulin dose at the right time), keeping routine clinic appointments, and carrying quick-acting sugar. Despite the fact that patients often indicated "usually" or "always" when answering the items

related to compliance with correct food portions and eating meals on time, in practice patients generally failed to comply with the recommendations for keeping food records. Patients more often answered "never" or "rarely" when asked about the ketone testing while they were hyperglycemic. Relatively low scores were given by the patients even to the items regarding reading food labels and glucose recording. These results are in accordance with the data reported by La Greca (available online);²² our outcomes are not fully comparable, however, since the revised version of the SCI-R questionnaire was used in our study. Ruggiero et al¹⁷ and Broadbent et al²⁵ have reported lower adherence to diet and exercise than to medication in both type 1 and 2 diabetes patients. This conclusion is consistent with the results obtained in

Table 4 Adherence to treatment according to SCI-R

	Total cohort (N = 111)	CSII (N = 59)	MDI (N = 52)
SCI-R total score (mean ± SD)	57.1 ± 6.7	57.6 ± 6.3	56.5 ± 7.1
Glucose testing	4.2 ± 0.7	4.3 ± 0.7	4.1 ± 0.7
Glucose recording	3.9 ± 1.0	3.9 ± 0.9	3.8 ± 1.0
Ketone testing	2.2 ± 1.3	2.4 ± 1.3	2.1 ± 1.3
Administering correct insulin dose	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.5	4.7 ± 0.5
Administering insulin at right time	4.5 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.5 ± 0.5
Correct food portions	4.1 ± 0.6	4.1 ± 0.6	4.1 ± 0.7
Eating meals on time	4.1 ± 0.8	4.2 ± 0.9	4.1 ± 0.7
Keeping food records	1.9 ± 1.0	1.9 ± 1.0	1.9 ± 1.0
Reading food labels	3.4 ± 1.2	3.4 ± 1.2	3.4 ± 1.3
Proper treatment of low blood glucose	3.7 ± 1.1	3.8 ± 1.0	3.7 ± 1.2
Carrying quick-acting sugar	4.5 ± 1.0	4.6 ± 0.8	4.4 ± 1.1
Coming in for appointments/ phone contact with the physician	4.7 ± 0.8	4.7 ± 0.8	4.7 ± 1.0
Wearing a medical alert ID	4.0 ± 1.5	4.1 ± 1.4	3.8 ± 1.6
Exercising	3.3 ± 1.1	3.2 ± 1.1	3.3 ± 1.0
Proper insulin adjustment	4.2 ± 0.9	4.3 ± 0.9	4.2 ± 1.0

Abbreviations: N, number of subjects; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; MDI, multiple daily injections; SCI-R, Self Care Inventory-Revised (total score range = 15–75; five-point Likert scale: never – rarely – sometimes – usually – always; 1–5 points); SD, standard deviation; ID, identification.

Table 5 Significant associations between adherence (SCI-R score) and other variables for total cohort (N = 111)

SCI-R score correlated with	Correlation coefficient Spearman's rho	Significance (P-value)
Education	0.216	0.027
Satisfaction with treatment (DTSQs score)	0.254	0.020
Frequency of self-monitoring of before meal BG	0.325	0.004
Frequency of self-monitoring of blood pressure	0.200	0.047
Total insulin dose IU/kg/day	−0.238	0.015
Basal insulin dose IU/kg/day	−0.214	0.029
Sex	–	0.021

Abbreviations: SCI-R, Self Care Inventory-Revised; DTSQs, Diabetes Treatment and Satisfaction Questionnaire status version; BG, blood glucose.

Table 6 Significant associations between adherence and other variables in multiple analysis for the total cohort (N = 111)

Factors ^a	Regression coefficient B	Significance (P-value)	Effect size (η^2)
Dependent variable: SCI-R score			
Satisfaction with treatment (DTSQs score)	0.495	0.004	0.119 ^b
Frequency of self-monitoring of before meal BG	0.267	0.003	0.126 ^b

Notes: ^aAll variables included in the model were: education; satisfaction with treatment (DTSQs score); frequency of self-monitoring of before meal blood glucose; frequency of self-monitoring of blood pressure; total insulin dose IU/kg/day; basal insulin dose IU/kg/day; sex; ^bmedium effect size according to the Cohen convention.²⁴

Abbreviations: SCI-R, self-care inventory-revised; DTSQs, diabetes treatment and satisfaction questionnaire status version; BG, blood glucose.

the present study. Relatively high scores given to the core questionnaire items may reflect the high quality of education provided to patients in the Diabetes Center which is reflected in their awareness of the importance of adhering to self-care recommendations.

Factors associated with adherence

One adherence-associated factor seems to be treatment satisfaction. The correlation between these two variables was significant even after adjustment for potential confounders in multiple linear regression. When the score of DTSQs increases by one, the score of SCI-R increases by approximately 0.5. In the context of various diseases (including diabetes), the correlation has also been confirmed by the previously mentioned review by Barbosa et al.¹¹ The scores given regarding adherence and treatment satisfaction in the present study almost did not differ between groups of patients engaging in both types of intensive insulin therapy (IIT). From this, it can be inferred that if both types of IIT are available to the patient (see below), he/she is as likely to be satisfied with or adherent to either of them as not to be. Treatment satisfaction in CSII therapy does not seem to be negatively influenced by a higher frequency of self-monitoring of morning fasting and before meal BG. Significant differences between CSII and MDI therapies in type 1 diabetes patients measured by the DTSQs have also not been reported by other studies.^{26,27} On the other hand, an extensive case-control study by Dutch authors²⁸ has reported different results, ie, a higher treatment satisfaction in patients on CSII therapy. Treatment satisfaction should not be confused with quality of life which is more influenced by the impact of the disease and its treatment on a wide range of areas of patient's life. Quality of life, which has often been reported as poor despite high treatment satisfaction,²⁹ was not measured in the present study.

In the total cohort, a highly significant correlation was found between adherence and the frequency of self-monitoring of before meal BG; this was found even after adjustment for potential confounders in multiple linear regression. When the frequency of self-monitoring of before meal BG increases by one per week, the score of SCI-R increases by approximately 0.3. Patients on CSII therapy reported that they performed self-monitoring of before meal BG significantly more often than those on MDI therapy. This finding was confirmed by Hoogma et al,²⁶ who compared the frequency of BG self-monitoring under different IIT regimens. Being aware of before meal BG levels is critical to the calculation of bolus insulin dosage for type 1 diabetes patients; on the other hand, patients on CSII therapy likely appreciate that insulin pump therapy allows for more flexibility in lifestyle. To obtain the maximum benefit from the insulin pump, an optimal adherence to self-monitoring of BG is crucial. We found no other study that focused on the correlation between frequency of BG self-monitoring and adherence to self-care recommendations in type 1 diabetes patients.

Factors not correlated with adherence

Adherence did not correlate with socio-demographic characteristics, which is somewhat in accordance with a 1991 critical review on diabetes self-management.³⁰ In the present study, correlation analysis found no correlation between adherence nor underlying disease control assessed by glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}). As for type 1 diabetes, it must be pointed out that HbA_{1c} values are significantly influenced not only by adherence to treatment modalities, but also by diabetes duration, psycho-social status and genetic factors.^{12,18} In contrast to other chronic diseases,^{31,32} adherence in adults with type 1 diabetes did not correlate with adverse events during treatment. This finding is considered as positive and may be a result of the intensive and high-quality education provided to patients of the Diabetes Center. This diabetes education is tailored to individual needs and is repeated as often as required. The emphasis placed on gaining knowledge and skills makes patients aware of the need for the treatment of their disease, and thus promotes adherence to self-care recommendations despite the treatment-associated problems that may arise.

Strengths and limitations of the study

A major positive of the present study is that it was conducted under conditions of real clinical practice in a particular Diabetes Center, thus avoiding the influence of the possible variations in the selection of patients for CSII, patient

education or treatment modalities. Also, a relatively high number of patients (111) were enrolled in the study, with both types of IIT being evenly represented. The two groups of patients did not differ in most basic demographic and clinical characteristics. The differences in the total daily insulin dose (IU/kg/day) and BMI between the study groups are in accordance with the results of meta-analyses^{33–35} that compared the clinical outcomes of each type of IIT; these differences are due to the nature of the regimens. Patients on insulin pump therapy, which allows for more flexibility in lifestyle, use lower bolus and total daily insulin doses and a higher number of daily boluses. These individuals eat more meals during the day, which may result in a slight weight (BMI) gain, as is often observed when a patient switches to CSII therapy. The higher percentage of patients on CSII with insulin analogues in comparison with MDI also reflects real conditions of clinical practice. The homogeneity of the study cohort is also supported by the fact that it only includes adult patients with type 1 diabetes. Patients on CSII may differ from those on MDI in some psychological characteristics and abilities.³⁶ These characteristics make them suitable candidates for a particular type of therapy and, at the same time, may significantly influence their self-care adherence. Nevertheless, patients on CSII and MDI did not significantly differ in adherence or treatment satisfaction, thus the correlates of adherence were assessed in the study cohort as a whole.

Another advantage of the present study was our use of high-quality and validated assessment tools.^{19,20} The significant correlation between adherence and frequency of self-monitoring of before meal BG confirms the appropriateness of the adherence questionnaire used in the present study.

A limitation of the present study is that a self-report method was used to evaluate both adherence as well as the frequency of blood glucose self-monitoring. This might have biased the results, eg, due to the tendency of respondents to present themselves in the best possible light (social desirability bias). Self-reports have been widely used in adherence studies as an inexpensive and time saving tool, and when patients are asked about specific activities and the extent to which these are performed, as is the case in the present study,²¹ more reliable results are usually reported.¹⁶

Moreover, the present study focused on adherence to self-care recommendations, which is to say not only to drug therapy, for example. When the results were processed the total score was always used despite the fact that results from different areas of adherence to self-care recommendations may relate to other factors. Consequently, this approach

to measuring the multifaceted nature of diabetes self-care may not be sensitive enough.¹⁶ The total score from the adherence assessment scale was used based on the factorial analysis of results, a fact which demonstrated that the scale as a whole has sufficient internal consistency (Cronbach's α 0.73), and does not contain any item which could have been removed to further increase it. Hence, a single-factor model was used in the present study. Moreover, according to Rabiau et al,³⁷ non-adherence in one area may be coupled with better adherence to other self-care recommendations (compensatory beliefs). Patients with equal total scores in different adherence assessment tools may vary regarding the extent to which they adhere to various self-care items, and this fact may not influence the results; eg, of the evaluation of adherence correlates. This assumption needs to be tested in more detail.

As indicated above, the present study did not take into account psychiatric comorbidities that may significantly influence adherence.^{38,39} Information about psychiatric therapy, if any, was derived from the records of other prescription drugs used, but such comprehensive records were available for only a small proportion of the study patients, thus a more detailed analysis was not feasible. For the same reason, it was not possible to analyze the relationship between chronic complications of diabetes and adherence. The medical records in each respective area were not standard enough to avoid biasing the results.

Similarly to other studies, another source of bias could be in the selective enrolment of patients who were more motivated to adhere to self-care recommendations than those who declined to fill in the questionnaires. Nevertheless, the proportion of patients who declined to participate was low (7%) and as such was unlikely to be a significant limitation.

Recommendations for future studies in this area

As stated in the preceding section, it would be better to obtain objective data about the adherence or frequency of blood glucose self-monitoring (downloads from the patients' meters, for instance). Further, we would in addition suggest a study of adherence in patients with type 1 diabetes who are being treated with different modalities, as there could be diverse associations resulting from psychological characteristics as well as abilities in which patients may differ. Then again, higher numbers of patients would be required for such studies. Longitudinal data would be necessary to confirm the results of the current study.

Conclusion

The present study showed that self-care adherence is associated with treatment satisfaction in adult patients with type 1 diabetes. We found out a strong correlation between frequency of self-monitoring of before meal BG and adherence. Adherence to self-care recommendations in adults with type 1 diabetes did not correlate with socio-demographic and clinical characteristics or with adverse events. When monitoring self-care adherence in patients with type 1 diabetes, physicians should question patients about their level of treatment satisfaction in order to target possible reasons for non-satisfaction.

Acknowledgments

This study was supported by research grant No SVV 267 005 from Charles University in Prague, Czech Republic. Access to DTSQ: The DTSQ is available from <http://www.healthpsychologyresearch.com>.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11–S61.
- Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(7):937–948.
- Toljamo M, Hentinen M. Adherence to self-care and glycaemic control among people with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Adv Nurs*. 2001;34(6):780–786.
- Sabate E, editor. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: World Health Organization; 2003.
- Larsen J, Stovring H, Kragstrup J, Hansen DG. Can differences in medical drug compliance between European countries be explained by social factors: analyses based on data from the European Social Survey, round 2. *BMC Public Health*. 2009;9:145.
- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333(7557):15.
- Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract*. 2008;62(1):76–87.
- Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ*. 2001;10(7):601–615.
- Boudes P. Drug compliance in therapeutic trials: a review. *Control Clin Trials*. 1998;19(3):257–268.
- Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther*. 2011;33(1):74–109.
- Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39–48.
- Hood KK, Peterson CM, Rohan JM, Drotar D. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1171–e1179.
- Naar-King S, Idalski A, Ellis D, et al. Gender differences in adherence and metabolic control in urban youth with poorly controlled type 1 diabetes: the mediating role of mental health symptoms. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(8):793–802.
- Kyngas H, Rissanen M. Support as a crucial predictor of good compliance of adolescents with a chronic disease. *J Clin Nurs*. 2001;10(6):767–774.
- Kyngäs HA. Predictors of good adherence of adolescents with diabetes (insulin-dependent diabetes mellitus). *Chronic Illn*. 2007;3(1):20–28.
- Johnson SB. Methodological issues in diabetes research. Measuring adherence. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1658–1667.
- Ruggiero L, Glasgow RE, Dryfoos JM, et al. Diabetes self-management: Self-reported recommendations and patterns in a large population. *Diabetes Care*. 1997;20(4):568–576.
- Guo J, Whittemore R, He GP. The relationship between diabetes self-management and metabolic control in youth with type 1 diabetes: an integrative review. *J Adv Nurs*. 2011;67(11):2294–2310.
- La Greca A. *The Self Care Inventory-Revised*. Miami: University of Miami, Department of Psychology; 2005. Available from: <http://www.psy.miami.edu/faculty/alagreca/SCI-R.pdf>. Accessed May 21, 2012.
- Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. In: Bradley C, editors. *Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice*. Harwood Academic Publisher: Chur; 1994:111–132.
- Weinger K, Butler HA, Welch GW, La Greca AM. Measuring diabetes self-care: a psychometric analysis of the Self-Care Inventory-Revised with adults. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1346–1352.
- La Greca A. *Manual for the Self Care Inventory*. Miami; University of Miami, Department of Psychology; 2004. Available from: http://www.psy.miami.edu/faculty/alagreca/SCI_manual_2004.pdf. Accessed May 21, 2012.
- Bradley C. *DTSQs and DTSQc User Guidelines*. London: Royal Holloway University of London, Health Psychology Research; 2010. Available from: http://www.healthpsychologyresearch.com/Admin/uploaded/Guidelines/dtsqs&cuser guidelines_rev.17.3.10.pdf. Accessed May 21, 2012.
- Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155–159.
- Broadbent E, Donkin L, Stroh JC. Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(2):338–340.
- Hoogma RP, Spijker AJ, van Doorn-Scheele M, et al. Quality of life and metabolic control in patients with diabetes mellitus type 1 treated by continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Neth J Med*. 2004;62(10):383–387.
- DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ; Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2074–2080.
- Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, et al; EQuality1 Study Group – Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med*. 2008;25(2):213–220.
- Bradley C, Speight J. Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002; 18 Suppl 3:S64–S69.
- Goodall TA, Halford WK. Self-management of diabetes mellitus: a critical review. *Health Psychol*. 1991;10(1):1–8.
- Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:20.
- Miyachi Y, Hayashi N, Furukawa F, et al. Acne management in Japan: study of patient adherence. *Dermatology (Basel)*. 2011;223(2):174–181.

33. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1079–1087.
34. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2590–2596.
35. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324(7339):705.
36. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med*. 2001;161(19):2293–2300.
37. Rabiau MA, Knäuper B, Nguyen TK, Sufrategui M, Polychronakos C. Compensatory beliefs about glucose testing are associated with low adherence to treatment and poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *Health Educ Res*. 2009;24(5):890–896.
38. Nau DP, Aikens JE, Pacholski AM. Effects of gender and depression on oral medication adherence in persons with type 2 diabetes mellitus. *Gen Med*. 2007;4(3):205–213.
39. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2508–2513.

Patient Preference and Adherence

Dovepress

Publish your work in this journal

Patient Preference and Adherence is an international, peer-reviewed, open access journal focusing on the growing importance of patient preference and adherence throughout the therapeutic continuum. Patient satisfaction, acceptability, quality of life, compliance, persistence and their role in developing new therapeutic modalities and compounds to

optimize clinical outcomes for existing disease states are major areas of interest. This journal has been accepted for indexing on PubMed Central. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/patient-preference-and-adherence-journal>

Komentář

V oblasti DM 1. typu, jako závažného chronického onemocnění s vysokou prevalencí a zároveň možností účinné, ač pouze symptomatické léčby, je studium adherence pacientů zásadní a slibné z hlediska možnosti následného pozitivního ovlivnění chování pacientů v klinické praxi, a tím pravděpodobně zlepšení jejich klinických výstupů i snížení nákladů na léčbu.

Vztahy mezi adherencí k léčbě a klinickými výstupy se u diabetiků různého věku 1. i 2. typu zabývalo uvedené review.⁸⁸ Stejně jako další studie,⁸⁹ tentokrát pouze s dospělými pacienty s DM 1. typu, ukázalo pozitivní vliv adherence k léčbě na metabolickou kontrolu.

Některé práce studovaly adherenci pouze u pacientů s DM 2. typu,^{90, 91} jejichž onemocnění je většinou (hlavně zpočátku) zcela asymptomatické, a tudíž nelze výsledky těchto prací aplikovat i na diabetiky 1. typu, kteří jsou na exogenním příjmu inzulínu vitálně závislí.

Adherence v oblasti DM 1. typu byla dosud hodnocena nedostatečně. Stejně tak chybí podrobnější studie determinant adherence u diabetiků 1. typu. Dostupné jsou především práce s dětmi a adolescenty,^{92, 93} z nichž některé^{94, 95} nastínily i určité pozitivní koreláty vyšší adherence. Jejich výsledky ale také není možné jednoduše extrapolovat a aplikovat i v populaci dospělých diabetiků 1. typu, protože adherence se může v průběhu života měnit v závislosti na utváření osobnosti včetně postojů k léčbě⁹⁶ a pozitivní koreláty adherence v jedné populaci mohou v jiné představovat koreláty negativní.

V předkládané studii jsme analyzovali adherenci k léčebným doporučením u dospělých diabetiků 1. typu. Dále jsme se zaměřili na hledání korelátů adherence v dané kohortě. Jednalo se o observační průřezovou studii využívající dotazníky a zdravotnickou dokumentaci pacientů. Kromě adherence byly sledovány základní socio-demografické, zdravotní a klinické charakteristiky pacientů a jejich spokojenost s léčbou. Použité dotazníky jsou formou přílohy součástí dizertační práce.

Pro získání informací o adherenci byl použit dotazník the Self-Care Inventory Revised (SCI-R),⁹⁷ který jsme přeložili do češtiny a validovali. Specifický dotazník the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire-status version (DTSQ-s)⁹⁸ pro hodnocení spokojenosti pacientů s léčbou jsme získali přímo od primárního autora již v lingvisticky validované české verzi. Použití kvalitních a prověřených instrumentů pokládáme za významnou výhodu studie. Dále také její provedení v podmínkách reálné klinické praxe Diabetologického centra Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Nábor pacientů ve specializovaném centru nám umožnil získat v oblasti DM 1. typu také poměrně velké množství pacientů (N = 111) s rovnoměrným zastoupením obou typů IIT (CSII: N = 59; MDI: N = 52).

Soubor byl hodnocen jako celek, protože pacienti v režimu CSII a MDI nevykazovali v oblasti klíčových výstupů, adherence a spokojenosti s léčbou významné

rozdíly. Odlišnosti v některých demografických a klinických charakteristikách pacientů v různých režimech IIT jsme nepovažovali za důležité a jsou dále diskutovány v článku.

Jako nejvýznamnější limit studie vidíme použití pouze subjektivní metody hodnocení adherence, i když tyto jsou pro svou ekonomickou i časovou nenáročnost ve výzkumu adherence využívány nejčastěji. Zavádějící může být také fakt, že byla hodnocena adherence k léčebným doporučením jako celek, nikoliv pouze např. k farmakologické léčbě nebo self-monitoringu glykémie. Různé oblasti adherence mohou přitom souviset s odlišnými faktory.⁹⁶ Nicméně tento postup byl zvolen na základě faktorové analýzy nástroje, která ukázala, že neobsahuje otázku, jejíž vyřazení by dále zvýšilo jeho vnitřní konzistenci.

Výsledky provedené studie jsou v souladu s výstupy publikovaných prací, podle nichž je pro pacienty problematické zejména dodržování režimových opatření.^{99, 100} Použitý dotazník bohužel neumožňuje formulaci závěrů o tom, zda je adherence diabetiků 1. typu dostatečná, či nedostatečná. Možné je pouze porovnání adherence pacientů v jednotlivých oblastech léčebných doporučení.

Adherence k léčebným doporučením dospělých pacientů s DM 1. typu je, podobně jako u jiných chronických onemocnění, asociována se spokojeností s léčbou.¹⁰¹ Korelace adherence s frekvencí self-monitoringu glykémie před jídlem, jako výstupu obecně souvisejícího s adherencí, potvrzuje vhodnost nástroje použitého pro hodnocení adherence. Fakt, že adherence nekorelovala s výskytem nežádoucích příhod během léčby diabetu, hodnotíme pozitivně. Předpokládáme, že může souviset s poskytováním intenzivní a kvalitní edukace v Diabetologickém centru, která pacientům umožňuje lépe pochopit význam léčby jejich onemocnění. To dále podporuje adherenci k léčebným doporučením i přes možné problémy, které se mohou v souvislosti s terapií objevit.

Pro ne vždy zcela úplné a standardní záznamy ve zdravotnické dokumentaci pacientů nebylo možné analyzovat vztah adherence a psychiatrických komorbidit nebo chronických komplikací diabetu.

V dalším výzkumu bychom se rádi zaměřili na studium adherence a jejích korelátů u diabetiků 1. typu léčených v různých režimech IIT zvláště. Určité rozdíly mohou plynout z odlišných psychologických charakteristik i schopností pacientů léčbu CSII nebo MDI zvládat.¹⁰² Pro získání validních výstupů bude nezbytné rozšířit studovaný soubor. Sběr dat by tak bylo vhodné provést i v dalších specializovaných centrech.

4.2.2 Analýza stravovacích návyků se zaměřením na příjem tuku a vlákniny a vztahů mezi příjmem tuku a vlákniny ve stravě a základních parametrů kompenzace onemocnění u pacientů s diabetem 2. typu.

An analysis of fat-related and fiber-related behavior in men and women with type 2 diabetes mellitus: key findings for clinical practice

Tereza Hendrychova¹
Magda Vytrisalova¹
Jiri Vlcek¹
Alena Smahelova²
Ales Antonin Kubena¹

¹Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Czech Republic; ²Diabetology Centre, Department of Gerontology and Metabolism, University Hospital and Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Czech Republic

Background: Despite the efforts of health care providers, adherence of patients with type 2 diabetes to the recommended diet is poor. The aim of this study was to describe the eating habits with emphasis on fat and fiber-related behavior (FFB) as well as the relationship between FFB behavior and parameters of diabetes control in men and women with type 2 diabetes mellitus.

Methods: The subjects in this observational cross-sectional study were 200 patients (54.5% male, mean age 66.2 ± 10.1 years, mean Diabetes Control and Complications Trial [DDCT] glycosylated hemoglobin [HbA_{1c}] $7.6\% \pm 1.7\%$) recruited from diabetes outpatient clinics in the Czech Republic. The subjects filled out the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire. The most recent patient data on diabetes control and drug therapy were derived from patient medical records.

Results: Patients tend to modify the dishes they are used to, rather than remove them completely from their diet and replace them by other types of foods. It is easier to perform healthier fat-related behaviors than fiber-related ones. Women scored significantly better than men on the fat-related diet habits summary scale ($P = 0.002$), as well as on “modify meat” ($P = 0.001$) and “substitute specially manufactured low-fat foods” ($P = 0.045$) subscales. A better score on the fat-related diet habits summary scale was significantly associated with higher HbA_{1c} ($\rho = -0.248$; $P = 0.027$) and higher waist circumference ($\rho = -0.254$; $P = 0.024$) in women.

Conclusion: Type 2 diabetes patients are likely to vary in their FFB behavior, and their dietary habits depend on gender. Health care professionals should pay attention to these facts when providing specific education. Emphasis should be placed on how to increase the fiber intake in diabetic patients.

Keywords: Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire, dietary fat, dietary fiber, adherence

Introduction

Diet is an important part of the comprehensive management of type 2 diabetes mellitus. To achieve the best possible adherence with the dietary recommendations, it is necessary to provide suitable education to the patient on a repeated basis, taking into account the individual's lifestyle, personal, and cultural preferences, socioeconomic status, and willingness to change. The advice has to be adapted to the specific needs of the individual, which may change with time and circumstances. The recommended dietary modifications should be made gradually, and the focus should remain on modifying an individual's existing eating habits in an acceptable and therefore achievable way.¹

Despite the efforts of health care providers, adherence of patients with type 2 diabetes to a recommended diet is poor.² This has a negative impact on diabetes control,

Correspondence: Tereza Hendrychova
Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic
Tel +420 495 067 291
Fax +420 495 512 266
Email terhen@centrum.cz

promoting the development and progression of serious complications of the disease. Moreover, based on the available data, patients with type 2 diabetes consider diet to be less important in diabetes control than drug therapy.³ They perceive recommendations for healthy eating as confusing and also difficult to adhere to.⁴

There is still disagreement as to which diet is best for patients with type 2 diabetes. However, there is general consensus that it is crucial to reduce the intake of saturated fats while specifically increasing intake of dietary fiber.⁵ This often demands changes in long-term food consumption and food preparation habits,⁶ along with adoption of multiple new behaviors, including the substitution and modification of various types of food.^{6,7}

An individual's existing eating habits may be influenced by various factors. The available literature^{8–10} describes some social and cultural influences shaping food behavior. Culture seems to be the most important determinant of food intake, because it may affect dietary patterns independent of material conditions.⁸ Considering these facts, it is important that separate, specific diet behavior research be conducted for each country or cultural group.

Keeping in mind that this national dietary survey would be the very first conducted with type 2 diabetes patients in the Czech Republic, the primary goal of the present study was to describe eating habits in this patient population with emphasis on fat- and fiber-related behavior (FFB).

Men and women have different attitudes and behaviors related to health care. Some of these differences may have evolved from the distinct roles that men and women have traditionally played within the family structure (with women having greater responsibilities for family health).¹¹ It is reasonable to assume that diet behavior, commonly perceived as important for general health, might differ between men and women, and that these differences may be expressed as “distinct rates” in various dietary areas. This led us to the second aim of the current study, ie, to compare the eating habits of men and women with type 2 diabetes with emphasis on FFB.

According to the available evidence,^{12–14} obese subjects report a lower energy intake. Nevertheless, there is a distinct lack of studies on type 2 diabetes patients focusing on FFB, which is another reason we decided to study the relationship between FFB behavior and the major parameters of type 2 diabetes control.

The type of knowledge sought by the current study may significantly facilitate the work of health care providers and lead to increased treatment efficacy by providing guidance

on how to tailor dietary education to the needs of particular subgroups of patients with type 2 diabetes as well as on which aspects of diet that should be concentrated upon. Such targeted education could increase adherence of patients with dietary recommendations.

Materials and methods

Study design and setting

This observational cross-sectional study was conducted in three diabetes outpatient clinics in Hradec Králové and Pardubice in the Czech Republic from March to June 2011. The study was approved by the regional ethics committee.

Participants

All patients who presented at one of the three clinics on randomly selected days were approached to participate in the study. Those who agreed to fill out the questionnaire, met the enrolment criteria, and provided informed consent to a review of their medical records were enrolled in the study. The enrolment criteria were that the patient had to have been diagnosed with type 2 diabetes at least 3 months earlier and be able to understand the questionnaire. Of 208 subjects approached, 200 (96%) agreed to participate in the study. The three outpatient clinics recruited 61, 67, and 72 study subjects.

Main outcome measure

To analyze dietary fat and fiber intake in the previous 3 months, the study subjects filled out the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire (FFBQ),⁷ which had been translated into Czech and adapted to local dietary habits. The Czech version of the questionnaire consists of 25 questions developed into 36 subquestions. Fifteen questions (20 subquestions) relate to dietary fat intake and five questions (seven subquestions) relate solely to dietary fiber intake, while five questions (nine subquestions) cover both areas. Two subquestions are repeated twice intentionally in different modifications, with only one version of each subquestion used for computing the summary scores.

The responses to the FFBQ questions are marked on a four-point scale [1 (always), 2 (often), 3 (sometimes), 4 (never)], with a high score corresponding to higher fat/lower fiber intake. The questions are grouped into five fat intake subscales featuring 2–7 items each: “modify meat to be low in fat”, “avoid fat as flavoring”, “replace high-fat meat with low-fat alternatives”, “substitute specially manufactured low-fat foods”, “replace high-fat foods with fruits and vegetables”, as well as three fiber intake subscales with

3–6 items each: “fruit and vegetables”, “substitute high-fiber for low-fiber foods”, and “cereals and grains”.⁷ The summary scores for each of the subscales and the summary scales for dietary fat and fiber intake were calculated as the mean of the non-missing item. The higher the scores, the poorer the eating habits of the respondent, ie, the higher his/her dietary fat intake and the lower his/her dietary fiber intake.

To ensure the quality of the FFBQ in Czech, forward–backward translation was performed by two independent translators. To adapt the tool to local dietary habits, one question (“Did you eat casseroles or mixed dishes?”) was omitted and some others were modified to be more understandable by Czech patients. The understandability of the questions was then tested on 10 patients with type 2 diabetes. No modifications of the Czech version of the questionnaire were required.

The Cronbach’s α values for the Czech version of the questionnaire were 0.812 (37 items), 0.772 for the part concerning dietary fat intake (24 items), and 0.484 for the part concerning dietary fiber intake (13 items).

The questionnaire also included questions on gender, age, and age at diagnosis of type 2 diabetes (if the patient was not sure, the date of diagnosis was derived from medical records). The questionnaire was either self-administered by patients after instruction or with assistance from the investigator. The average time needed to fill out the questionnaire was 10 minutes.

Medical records served as the source of data on type of diabetes treatment (diabetes diet alone, oral antidiabetic drugs, insulin therapy, or a combination of oral antidiabetic drugs and insulin therapy), number and types of drugs used to control diabetes, and the most recent data on body height and weight, from which the body mass index (BMI) was calculated, as well as measurements of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), and waist circumference.

Data analysis

Statistical analysis was performed using PASW version 18.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). A P -value <0.05 was considered to be statistically significant. Data are summarized as the mean or range for continuous variables and as a percentage for categorical variables. Differences in patient characteristics and eating habits between genders were compared using the Mann–Whitney U test for continuous variables and the χ^2 test for categorical variables. Spearman correlations were used to investigate associations with respondent outcomes on the FFBQ and clinical parameters (continuous variables). The reliability

of the Czech translation of the FFBQ was measured using Cronbach’s α .

Results

Characteristics of participants

Data were collected from 200 patients with type 2 diabetes. The basic characteristics of the study cohort are given in Table 1. Men and women differed significantly only in BMI ($P = 0.016$). Table 2 summarizes the diabetes treatment characteristics of the study cohort. Based on composite calculation, men and women differed significantly only in types of diabetes treatment ($P = 0.016$).

Main outcome measure

Results from the FFBQ including information about significant differences in FFB between men and women are shown in Table 3. The most favorable scores were for the “avoid fat as flavoring” subscale, while the least favorable were for the “substitute high-fiber for low-fiber foods” subscale.

Women scored better than men on all subscales and on the summary scales for dietary fat and fiber intake, but the difference between genders was only significant for the fat-related diet habits summary scale. The most significant difference between men and women was on the “modify meat” subscale and questions featuring the categories “trim visible fat from red meat”, “take the skin off chicken”, and “trim visible fat from red meat before cooking”.

Relationships between FFB and diabetes control parameters

The score from the fat-related diet habits summary scale correlated with HbA_{1c} ($\rho = -0.248$; $P = 0.027$) and waist circumference ($\rho = -0.254$; $P = 0.024$) in women. The correlations were controlled for age and duration of disease in all cases. No significant relationship was found between the

Table 1 Basic characteristics of the study cohort

Characteristic (mean \pm SD)	Total (n = 200)	Men (n = 109)	Women (n = 91)
Age (years)	66.2 \pm 10.1	65.4 \pm 10.4	67.1 \pm 9.9
Age at diabetes diagnosis (years)	54.4 \pm 10.9	53.7 \pm 10.1	55.2 \pm 11.7
BMI (kg/m ²)*	31.1 \pm 5.0	30.3 \pm 4.6	32.2 \pm 5.4
Waist circumference (cm)	104.6 \pm 11.2	105.6 \pm 11.0	103.5 \pm 11.3
DCCT HbA _{1c} (%); IFCC	7.6 \pm 1.7;	7.6 \pm 1.8;	7.6 \pm 1.6;
HbA _{1c} (mmol/mol)	59.0 \pm 18.9	59.1 \pm 19.8	59.0 \pm 17.8

Note: *Statistically significant difference between men and women ($P < 0.05$).

Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; IFCC, International Federation of Clinical Chemistry.

Table 2 Characteristics of diabetes treatment in the study cohort

Type of diabetes treatment (%) [*]	Total (n = 200)	Men (n = 109)	Women (n = 91)
Diet alone	5	3	8
Oral antidiabetic drugs	64	69	58
Insulin therapy	16	19	12
Oral antidiabetic drugs + insulin therapy	15	9	22
Mean number of antidiabetic drugs ^a (range)	1.7 (0–4)	1.7 (0–4)	1.7 (0–3)

Notes: ^aFor combination drugs, each active ingredient is taken into account separately, as is each type of insulin used; ^{*}statistically significant difference between men and women ($P < 0.05$), composite estimate.

summary scales for dietary fat and fiber intake and diabetes control parameters in men.

Discussion

The present study was designed to describe the eating habits of men and women suffering from type 2 diabetes with emphasis on FFB in the Czech Republic. We studied relationships between the major parameters of type 2 diabetes control and FFB behavior in routine clinical practice.

Appropriateness of the questionnaire

Described previously in detail and tested for validity and reliability,⁷ the FFBQ has been used in several studies.^{15,16} Only the fat-related part of the FFBQ has been tested for reliability in patients with diabetes.¹⁷

The FFBQ was used in this study because it is simple and not time-consuming, which are relevant criteria when conducting surveys in clinical practice. In the Czech version, Cronbach's α is lower in the fiber-related part of the FFBQ than in the fat-related part or in the entire FFBQ. This can only be explained by the wider scope of questions in the fiber-related part, since no significant negative correlation was found for any of the items (Cronbach's α is 0.429–0.503 if item deleted). The Cronbach's α values of our version of the FFBQ is somewhat higher than for the original version of the questionnaire (0.38–0.66),⁷ which might be attributable to a more homogenous population in terms of the defined diet in our sample.

FFB in patients with type 2 diabetes

According to the previous studies of Mannucci et al,^{18,19} in comparison with nondiabetic subjects, patients with known type 2 diabetes report dietary intakes somewhat differently, thus seem to be aware of the need to modify their eating habits. However, the corrections that are made to

dietary habits do not appear to be consistent with current recommendations,⁵ since the consumption of total and saturated fats and dietary fibers is not significantly different.¹⁹ Based on the results of the current study, it may be suggested that patients tend to modify the dishes they are used to, eg, by reducing their fat content, rather than to remove them from their diet completely or replace them with other types of food. This is in accordance with the results of Quandt et al,⁶ and has also been confirmed by our clinical experience. The modification of fat-related behavior is probably easier to achieve than a change in fiber-related behavior. In particular, substitution of low-fiber foods for high-fiber variants seems to be a problem (an exception being the consumption of whole grain types of bread and crackers). Similar results have been reported by Beresford et al.²⁰

Scores on the subscales “avoid fat as flavoring” and “substitute fat” in studies analyzing the impact of various dietary interventions or differences in dietary fat intake, eg, among various ethnic groups,^{7,21,22} have shown the most significant variations or differences. This supports our assumption that the most readily accepted approaches to reducing dietary fat intake are using less fat in the preparation of food or using low-fat alternatives to traditional high-fat ingredients. Our results are supported by the previously reported highly significant correlations between the above-mentioned subscales in the work of Spoon et al.²³

FFB in men and women

Based on our results, men differ from women in their dietary behavior, with men having a higher dietary fat intake than women. Other studies have confirmed this supposition.^{16,24} Women usually have more knowledge of what a healthy diet consists of,²⁵ and tend to devote more attention to their health than men.¹¹ Some authors^{26,27} have found that women place more emphasis on slimness and body shape than men. This may further explain this difference, given that this attitude is commonly connected in particular with lower fat intake. Women also typically engage in preparation of food, so are responsible for the type and composition of the diet, which is supported, eg, by Peel et al.²⁸ The fact that subjects with full or shared responsibility for meal preparation had a more favorable change in fat consumption after an intervention is also evidenced in the above-mentioned work of Beresford et al.²⁰ The biggest difference between genders was found in the score for the “modify meat” subscale and the “trim visible fat from red meat” question, which is also likely due to the fact that women engage in preparation of food more often than men.²⁸

Table 3 Items and scales of the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire

How often did you...	Mean \pm SD			P-value ^b
	Total	Men	Women	
Item^a				
Eat broiled, baked, or poached fish?	2.41 \pm 1.00	2.50 \pm 0.97	2.28 \pm 1.04	0.115
Eat broiled or baked chicken?	1.97 \pm 0.77	1.97 \pm 0.79	2.00 \pm 0.74	0.912
Take the skin off chicken?	2.81 \pm 1.30	3.07 \pm 1.21	2.49 \pm 1.35	0.007
Eat pasta or noodles without meat?	2.57 \pm 0.80	2.62 \pm 0.79	2.52 \pm 0.80	0.547
Eat whole-wheat pasta or noodles?	3.51 \pm 0.73	3.54 \pm 0.70	3.48 \pm 0.77	0.827
Trim visible fat from red meat?	2.00 \pm 1.18	2.24 \pm 1.21	1.69 \pm 1.06	0.001
Eat extra-lean ground meat?	2.59 \pm 1.14	2.61 \pm 1.10	2.58 \pm 1.20	0.459
Eat bread, rolls, or crackers without butter or margarine?	2.58 \pm 0.96	2.72 \pm 0.91	2.42 \pm 1.01	0.028
Eat whole grain types of bread, rolls, or crackers?	2.47 \pm 1.01	2.53 \pm 1.00	2.41 \pm 1.02	0.416
Eat high-fiber cereal or add dried fruit?	2.87 \pm 1.04	3.00 \pm 1.00	2.74 \pm 1.10	0.644
Add bran or some type of fiber to cereal?	3.29 \pm 1.00	3.33 \pm 0.91	3.24 \pm 1.03	0.821
Use low-fat or nonfat milk?	2.55 \pm 1.26	2.68 \pm 1.21	2.39 \pm 1.30	0.394
Eat specially made low-fat cheese?	2.45 \pm 1.04	2.60 \pm 1.02	2.26 \pm 1.03	0.028
Eat low-fat or nonfat frozen dessert?	3.10 \pm 0.96	3.08 \pm 0.90	3.13 \pm 1.03	0.304
Add butter, margarine, or other fat to cooked vegetables? ^c	2.30 \pm 1.08	2.25 \pm 1.10	2.36 \pm 1.07	0.246
Eat fried vegetables? ^c	1.53 \pm 0.66	1.60 \pm 0.70	1.46 \pm 0.61	0.592
Eat fried potatoes? ^c	1.56 \pm 0.58	1.59 \pm 0.60	1.51 \pm 0.57	0.409
Add butter, margarine, or sour cream to potatoes?	2.47 \pm 1.08	2.55 \pm 1.09	2.38 \pm 1.08	0.462
Eat brown rice?	3.54 \pm 0.68	3.55 \pm 0.64	3.52 \pm 0.73	0.799
Eat salads without dressing?	2.41 \pm 1.19	2.45 \pm 1.22	2.36 \pm 1.16	0.742
Eat salads with low-fat or nonfat dressing?	2.57 \pm 1.20	2.70 \pm 1.17	2.43 \pm 1.23	0.514
Eat no meat, fish, eggs, or cheese at dinner?	3.02 \pm 0.82	3.07 \pm 0.82	2.97 \pm 0.83	0.563
Eat two or more vegetables at dinner?	2.70 \pm 0.75	2.74 \pm 0.69	2.65 \pm 0.81	0.141
Eat one or more vegetables at lunch?	2.49 \pm 0.77	2.61 \pm 0.72	2.36 \pm 0.82	0.037
Eat fresh fruit at breakfast?	3.57 \pm 0.65	3.59 \pm 0.64	3.53 \pm 0.67	0.991
Eat cereal or oats at breakfast?	3.79 \pm 0.52	3.76 \pm 0.57	3.82 \pm 0.46	0.168
Add cream or whipped cream to dessert? ^c	1.45 \pm 0.82	1.55 \pm 0.90	1.34 \pm 0.71	0.730
Eat only fruit for dessert?	2.70 \pm 0.89	2.62 \pm 0.82	2.80 \pm 0.95	0.320
Eat raw vegetables as a snack?	2.85 \pm 0.85	2.87 \pm 0.80	2.83 \pm 0.89	0.154
Eat fresh fruit as a snack?	2.49 \pm 0.81	2.64 \pm 0.79	2.35 \pm 0.81	0.926
Use olive oil when frying?	2.58 \pm 1.31	2.63 \pm 1.05	2.52 \pm 1.23	0.119
Trim visible fat from red meat before cooking?	2.02 \pm 1.19	2.59 \pm 1.21	1.7 \pm 1.08	0.009
Eat low-fat or nonfat mayonnaise?	2.90 \pm 1.09	3.00 \pm 1.03	2.77 \pm 1.15	0.573
Use less fat when baking cookies or cakes?	2.75 \pm 1.16	2.72 \pm 1.18	2.78 \pm 1.16	0.162
Scales				
Modify meat	2.30 \pm 0.69	2.44 \pm 0.66	2.12 \pm 0.69	0.001
Avoid fat as flavoring	2.09 \pm 0.49	2.15 \pm 0.55	2.03 \pm 0.39	0.139
Replace, meat	2.79 \pm 0.58	2.83 \pm 0.58	2.73 \pm 0.59	0.159
Substitute	2.61 \pm 0.73	2.71 \pm 0.71	2.50 \pm 0.74	0.045
Replace, fruit and vegetables	2.71 \pm 0.67	2.74 \pm 0.71	2.67 \pm 0.64	0.451
Fat-related dietary habits summary scale	2.39 \pm 0.42	2.47 \pm 0.42	2.28 \pm 0.38	0.002
Fruits and vegetables	2.86 \pm 0.49	2.92 \pm 0.47	2.79 \pm 0.50	0.058
Substitute	3.34 \pm 0.48	3.38 \pm 0.45	3.31 \pm 0.51	0.539
Cereals and grains	3.16 \pm 0.61	3.17 \pm 0.65	3.15 \pm 0.57	0.654
Fiber-related dietary habits summary scale	3.06 \pm 0.40	3.10 \pm 0.40	3.01 \pm 0.39	0.079

Notes: ^aItem used for evaluation; ^b $P \leq 0.05$, statistically significant (in bold); ^creverse scoring (always–never is represented as 4–1).

Abbreviation: SD, standard deviation.

Relationship between FFB and basic parameters of diabetes control

Based on the results reported, it can be assumed that women with type 2 diabetes with a higher waist circumference and HbA_{1c} tend to report a lower intake of dietary fat. It is

questionable, however, if this finding is due to their greater awareness of the need to modify their eating habits although they may not practice this behavior, or if it is in fact due to their higher actual adherence with the dietary recommendations than is the case with patients who indicated lower

values of these parameters. The first assumption is supported by some previous work.^{12–14} In these studies, however, lower energy intake was connected with obesity defined by BMI. In our study, no significant relationship was shown with FFB.

It may be deduced that it is primarily women who associate diet (especially fat-related behavior) with parameters of diabetes control, and that this may motivate them to adhere with dietary recommendations. Given that women have been shown to place more emphasis on slimness and body shape than men,^{26,27} results regarding waist circumference may be connected with this. Similarly, because women in general pay more attention to their health than men,²⁰ they may consider HbA_{1c} as a significant indicator of diabetes control.

Strengths and limitations

One strength of our study lies in its focus on both fat-related and fiber-related behavior, parameters which are of utmost importance in patients with type 2 diabetes. Another strength is the implementation of our study in the European region. So far, the relevant work published^{6,20–22,24,29} has been from the US, and has mainly dealt with fat-behavior and has not studied this in patients with type 2 diabetes.

The percentage of patients approached who consented to participate in the study was high (96%), so almost eliminated the possible influence of different dietary behavior in non-respondents. It was also possible to compare gender differences, because the same numbers of men and women were included, and male and female respondents did not differ in any basic characteristics except for mean BMI, which is physiologic.

A maximum of only 2.5% of questions were not answered for a particular item in the FFBQ, which also contributes to the strength of the study. Missing data were generally caused by inattention of patients when filling in the questionnaire.

The patients included in the study were not randomly selected, and were recruited on randomly selected days when attending an ordinary appointment in a diabetes clinic within the study period.

It can be assumed that patients who had been diagnosed with diabetes earlier had received dietary education more often than those who had been diagnosed more recently, given that the number of dietary interventions depends on duration of follow-up. According to the Czech guidelines,³⁰ a dietary intervention should be part of each health check for a patient with type 2 diabetes. Thus, all correlations were adjusted for age and duration of diabetes when testing the relationship between FFB and basic parameters of diabetes control.

Taking into account only the last HbA_{1c}, BMI, and waist circumference measurement may have had an influence on our results. Nevertheless, the questionnaire used has been designed to estimate dietary fat and fiber intake in the last 3 months and, because check-ups for patients with type 2 diabetes are typically scheduled 2–4 times a year,³⁰ not more than a single value could be obtained for each parameter studied.

The results could be biased by false responses on the FFBQ, although the statistical analyses used are generally designed to minimize the influence of possible false responses on the overall outcome of a questionnaire. Respondents with poorer diabetes control are likely to pretend to be more compliant, eg, subjects with a higher BMI have a significantly higher tendency to under-report their energy intake than those with a lower BMI.^{12–14} This might have somewhat biased our results. However, patients enrolled in the study had been assured that the data collected would not be made available to the health care professionals caring for them, which should have reduced the risk of intentional under-reporting.

As previously mentioned, although culture seems to affect dietary patterns independent of material conditions,⁸ another negative feature of this study is the absence of data about socioeconomic status. However, it is thought that if this information had been requested, the willingness of patients to complete the questionnaire would have decreased, given that financial information is considered to be quite personal. Nevertheless, based on the age range of the study subjects, it can be inferred that most were senior citizens of low socioeconomic status. The question of who usually prepares meals in the household was not included in the questionnaire.

Consumption of certain types of food, especially fruit and vegetables, may vary according to season. However, it is generally considered that at the present time these items are accessible throughout the year for almost everyone in our country, so the results would not have been greatly affected.

Conclusion

The results of the present study may be helpful to health care professionals who engage in the practice of type 2 diabetes education as guidance on how to tailor dietary education to the needs of particular subgroups of patients, and which aspects of diet should be concentrated on. Patients with type 2 diabetes are likely to vary in their FFB behavior, and their dietary habits depend on gender. Such patients tend to modify the dishes they are used to, rather than remove them completely from their diet and replace them by other types

of food. It is easier to develop better fat-related behavior than fiber-related behavior in these patients. For this reason, emphasis should be placed on how to increase fiber intake in diabetic patients. Women with higher waist circumference and HbA_{1c} report a lower intake of dietary fat, and the particular reasons for that behavior should be investigated further. The FFBQ can be used in clinical practice as a simple tool for monitoring compliance with the recommended diet as well as for identifying which area in the diet of a given patient needs to be targeted during education.

Acknowledgments

The authors thank Helena Vaňkátová and the physicians and nurses from the diabetes outpatient clinics who participated in this study for their help with data collection. This study was supported by a research grant (SVV 267005) from Charles University in Prague, Czech Republic.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Nutrition Sub-Committee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. The dietitians challenge: the implementation of nutritional advice for people with diabetes. *J Hum Nutr Diet*. 2003;16:421–452.
2. Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD003638.
3. Broadbent E, Donkin L, Stroh JC. Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34:338–340.
4. Archuleta M, VanLeeuwen D, Halderson K, et al. Cooking schools improve nutrient intake patterns of people with type 2 diabetes. *J Nutr Educ Behav*. 2012;44:319–325.
5. American Diabetes Association. Nutrition recommendations for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S61–S78.
6. Quandt SA, Bell RA, Snively BM, Vitolins MZ, Wetmore-Arkader LK, Arcury TA. Dietary fat reduction behaviors among African American, American Indian, and white older adults with diabetes. *J Nutr Elder*. 2009;28:143–157.
7. Shannon J, Kristal AR, Curry SJ, Beresford SAA. Application of a behavioral approach to measuring dietary change: the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:355–361.
8. Shatenstein B, Ghadirian P. Influences on diet, health behaviours and their outcome in select ethnocultural and religious groups. *Nutrition*. 1998;14:223–230.
9. Satia JA. Diet-related disparities: understanding the problem and accelerating solutions. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:610–615.
10. Teufel NI. Development of culturally competent food-frequency questionnaire. *Am J Clin Nutr*. 1997;65 Suppl:1173S–1188S.
11. Fitzgerald JT, Anderson RM, Davis WK. Gender differences in diabetes attitudes and adherence. *Diabetes Educ*. 1995;21:523–529.
12. Voss S, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Is macronutrient composition of dietary intake data affected by underreporting? Results from the EPIC-Potsdam Study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:119–126.
13. Heerstrass DW, Ocké MC, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Seidell JC. Underreporting of energy, protein and potassium intake in relation to body mass index. *Int J Epidemiol*. 1998;27:186–193.
14. Kretsch MJ, Fong AK, Green MW. Behavioral and body size correlates of energy intake underreporting by obese and normal-weight women. *J Am Diet Assoc*. 1999;99:300–306.
15. Bowen DJ, Beresford SAA, Vu T, et al. Baseline data and design for a randomized intervention study of dietary change in religious organizations. *Prev Med*. 2004;39:602–611.
16. Hart A, Tinker LF, Bowen DJ, Satia-Aboutia J, McLerran D. Is religious orientation associated with fat and fruit/vegetable intake? *J Am Diet Assoc*. 2004;104:1292–1296.
17. Glasgow RE, Perry JD, Toobert DJ, Hollis JF. Brief assessments of dietary behavior in field setting. *Addict Behav*. 1996;21:239–247.
18. Mannucci E, Tesi F, Ricca V, et al. Eating behavior in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:848–853.
19. Mannucci E, Bartali B, Molino L, et al. Eating habits in elderly diabetic subjects: assessment in the InCHIANTI Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:278–282.
20. Beresford SAA, Farmer EMZ, Feingold L, Graves KL, Summer SK, Baker RM. Evaluation of a self-help dietary intervention in a primary care setting. *Am J Public Health*. 1992;82:79–84.
21. Kristal AR, White E, Shattuck AL, et al. Long-term maintenance of a low-fat diet: durability of fat-related dietary habits in the Women's Health Trial. *J Am Diet Assoc*. 1992;92:553–559.
22. Kristal AR, Shattuck AL, Patterson E. Differences in fat-related dietary patterns between black, Hispanic and white women: results from the Women's Health Trial Feasibility Study in Minority Populations. *Public Health Nutr*. 1999;2:253–262.
23. Spoon MP, Devereux PG, Benedict JA, et al. Usefulness of the food habits questionnaire in a worksite setting. *J Nutr Educ Behav*. 2002;34:268–272.
24. Hart A, Tinker L, Bowen DJ, Longton G, Beresford SAA. Correlates of fat intake behaviors in participants in the eating for a healthy life study. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:1605–1613.
25. Dickson-Spillmann M, Siegrist M. Consumers' knowledge of healthy diets and its correlation with dietary behaviour. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24:54–60.
26. Epel ES, Spanakos A, Kasl-Godley J, Brownell KD. Body shape ideals across gender, sexual orientation, socioeconomic status, race, and age in personal advertisements. *Int J Eat Disord*. 1996;19:265–273.
27. Hoffman JM, Brownell KD. Sex differences in the relationship of body fat distribution with psychosocial variables. *Int J Eat Disord*. 1997;22:139–145.
28. Peel E, Parry O, Douglas M, Lawton J. Taking a biscuit? A discursive approach to managing diet in type 2 diabetes. *J Health Psychol*. 2005;10:779–791.
29. Satia JA, Galanko JA. Comparison of three methods of measuring dietary fat consumption by African-American adults. *J Am Diet Assoc*. 2007;107:782–791.
30. Czech Diabetes Society. Guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 2011. Available from: http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_2011.pdf. Accessed February 6, 2012. Czech.

Patient Preference and Adherence

Dovepress

Publish your work in this journal

Patient Preference and Adherence is an international, peer-reviewed, open access journal focusing on the growing importance of patient preference and adherence throughout the therapeutic continuum. Patient satisfaction, acceptability, quality of life, compliance, persistence and their role in developing new therapeutic modalities and compounds to

optimize clinical outcomes for existing disease states are major areas of interest. This journal has been accepted for indexing on PubMed Central. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/patient-preference-and-adherence-journal>

Komentář

Přestože stále existují určité pochybnosti, jaká dieta je pro pacienty s DM 2. typu nejvhodnější, většina odborníků se shoduje na nutnosti omezit příjem nasycených tuků a zvýšit příjem vlákniny. Pro pacienty to prakticky znamená především omezení energeticky bohatých jídel obsahujících volné sacharidy a nasycené tuky a zvýšení příjmu ovoce, zeleniny, cereálií, luštěnin, nízkotučných mléčných výrobků a ryb.^{60, 61}

Protože změna jídelníčku by měla být dlouhodobá,¹⁰³ pro co nejlepší přijetí doporučených změn pacientem, je na místě opět individualizovaný přístup při zohlednění životního stylu, osobních a kulturních preferencí, socioekonomického stavu i ochoty pacienta ke změně.¹⁰⁴

Adherence k dietním doporučením je u pacientů s DM 2. typu poměrně špatná.¹⁰⁵ Pacienti považují dietní léčbu za méně důležitou pro kompenzaci onemocnění než farmakologickou terapii.¹⁰⁶ Dietní doporučení jsou pro ně navíc často matoucí a je podle nich těžké se jimi v běžném životě řídit.¹⁰⁷

Výsledky provedené studie, která analyzovala stravovací návyky se zaměřením na příjem tuku a vlákniny ve stravě a vztahy příjmu daných makronutrientů a základních parametrů kompenzace ve vzorku diabetiků 2. typu, mohou přispět k vyšší efektivitě práce zdravotníků edukujících tyto pacienty stran dietní léčby. To se může projevit zvýšením adherence pacientů k dietním doporučením. Výsledky jsou přínosné i z toho důvodu, že většina publikovaných prací na dané téma^{103, 108-112} byla provedena v oblasti Spojených států amerických (USA), zaměřovala se pouze na problematiku příjmu tuku ve stravě a nestudovala pacienty s DM 2. typu.

Jednalo se o observační průřezovou studii využívající dotazník the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire (FFBQ)¹¹³ doplněný o otázky na pohlaví, věk a délku trvání diabetu, který je formou přílohy součástí dizertační práce, a data ze zdravotnické dokumentace pacientů. Dotazník je dostupný i ve verzi hodnotící pouze příjem tuku ve stravě. Dotazník jsme získali od primárního autora, přeložili jsme ho, mírně upravili podle místních stravovacích zvyklostí a validovali. Nástroj je podrobně popsán v originální práci.

Výsledky jsou zpracovány zvláště pro muže a ženy, protože v závislosti na pohlaví se mohou lišit postoje a chování ve vztahu ke zdraví.¹¹⁴ S tím může souviset i dietní chování. Uplatňuje se zde zřejmě i tradiční rozdělení rolí mužů a žen v rodinné struktuře, kdy ženy bývají více zapojeny do přípravy jídla. Z toho plyne jejich větší zodpovědnost za složení diety.¹¹⁵ Podle našich výsledků muži přijímají v potravě signifikantně více tuku než ženy. To potvrzují i další studie.^{111, 116} Nejvýznamnější rozdíly mezi muži a ženami byly nalezeny v oblasti otázek a podškál, které souvisí právě s přípravou jídla (např. úprava masa před vařením), což potvrzuje výše uvedené předpoklady.

Souhrnně lze říci, že diabetici 2. typu mají v rámci dodržování dietních opatření menší problémy s omezováním příjmu tuku, než zvyšováním příjmu vlákniny ve stravě. Raději než náhradu potravin, které pro ně nejsou vhodné, volí jejich úpravu ve smyslu

např. nižšího obsahu tuku. Tato informace je podle našeho názoru jednou z klíčových, které předkládaná studie přináší do praxe zdravotníků, edukujících diabetiky. Ti by tak vždy měli primárně vycházet z individuálních stravovacích preferencí každého pacienta, což jim pomůže poskytnout mu konkrétní rady, jakým způsobem jeho jídelníček upravit tak, aby pro něj bylo co nejsnazší ho přijmout a dlouhodobě dodržovat. Pacientům by také měla být zdůrazňována potřeba specifického zvyšování množství vlákniny ve stravě, opět spolu s informací, jakým způsobem je toho možné jednoduše dosáhnout (např. preference celozrnných příloh, přidávání zeleniny ke každému jídlu).

Výsledky studie mohou být ovlivněny především potenciálně nepravdivými odpověďmi pacientů, protože pro hodnocení dietního příjmu tuku a vlákniny byla použita pouze subjektivní metoda. Podle dostupných dat např. pacienti s vyšším indexem tělesné hmotnosti (BMI) mají větší tendenci uvádět nižší energetický příjem než ti s nižším BMI.¹¹⁷⁻¹¹⁹ V naší studii ženy s vyššími hodnotami HbA1c a obvodu pasu uváděly nižší příjem tuku ve stravě v porovnání s těmi s nižšími hodnotami daných parametrů. Otázkou zůstává, zda si jsou více vědomy potřeby upravit své stravování, i když ve skutečnosti tak nečiní, nebo jsou opravdu více adherentní k dietním opatřením. Pacienti zařazení do studie byli ujištěni, že získaná data nebudou dostupná zdravotníkům, kteří o ně pečují, přesto nemůžeme zaručit, že byly jejich odpovědi vždy pravdivé.

Použitý dotazník neumožňuje vyslovit závěr, zda diabetici 2. typu predepsanou dietu dodržují, či ne. Umožňuje však odhalit oblasti dietního příjmu tuku a vlákniny, které jsou pro ně nejproblematictější nebo naopak nejlépe akceptovatelné. Zvláště vhodný je pro studie sledující změnu stravování zahrnutých subjektů, např. po dietní intervenci, nebo porovnávající příjem tuku a vlákniny mezi dvěma i více skupinami.

V dalším výzkumu jsme se zaměřili na srovnání stravovacích návyků v populaci diabetiků 2. typu ze tří odlišných zemí – ČR, USA a Jemenu. Očekáváme získání informací o rozdílech v konkrétních oblastech dietního příjmu tuku a vlákniny, které mohou pomoci zdravotníkům edukujícím diabetiky v různých částech světa zefektivnit jejich práci, a tím i přispět k vyšší compliance pacientů¹⁾.

¹⁾ Hendrychova T, Vytrisalova M, Alwarafi A, Tebbens JD, Vankatova H, Leal S, Kubena A, Smahelova A, Vlcek J. Fat-related and fiber-related diet behavior among type 2 diabetes patients from distinct regions. Cílem projektu je analyzovat a porovnat stravovací návyky se zaměřením na příjem tuku a vlákniny ve stravě u pacientů s DM 2. typu z různých kulturních oblastí.

5. Závěr

Z výsledků rešeršních prací lze formulovat následující závěry:

- CSII v porovnání s MDI vede u diabetiků 1. typu k mírně nižším hodnotám HbA1c a potřebě nižších dávek inzulínu. Pokud dojde po přechodu na CSII ke změně hmotnosti, tak se mírně zvyšuje.
- CSII v porovnání s MDI vede u diabetiků 1. typu k nižší frekvenci hypoglykémie. Pro porovnání frekvence dalších nežádoucích účinků léčby nebyl ve většině nalezených prací dostatek informací.
- Pro využití adjuvantní léčby PAD u DM 1. typu v běžné klinické praxi není dosud dostatek důkazů, nicméně jako potenciálně nejvhodnější se jeví metformin, TZD a inkretinová léčiva.
- Lékové interakce antidiabetik nejsou příliš časté a většinou mají minimální dopad v klinické praxi.
- V případě seniorů by měl být brán zřetel především na možnost zvýšení rizika hypoglykémie při kombinaci léčby. Pacienti by proto měli být opakovaně edukováni ohledně jejích příznaků a zásad řešení.
- Nejnižší riziko interakcí je u seniorů s DM v případě léčby inzulínem, metforminem, inhibitory DPP-4 (kromě saxagliptinu), analogy GLP-1 a akarbózy.

Z výsledků původních prací lze formulovat následující závěry:

1. Analýza adherence k léčebným doporučením a identifikace specifických korelátů adherence u dospělých diabetiků 1. typu.

- Nejvyšší adherenci vykazují pacienti v oblasti inzulínové terapie (aplikace správných dávek inzulínu ve správný čas), docházení na kontroly k lékaři a nošení rychle působících sacharidů při sobě.
- Pacienti uváděli vysokou adherenci k doporučenému stravování (správné porce jídla ve správný čas), ale nebyli adherentní k vedení záznamů o zkonsumovaném jídle. V dotazníku na adherenci dále dosahovali nízkých hodnot v oblasti testování ketonů při hyperglykémii a tělesného cvičení.
- Adherence koreluje se spokojeností s léčbou a frekvencí self-monitoringu glykémie před jídlem.
- Adherence nekoreluje se socio-demografickými a klinickými charakteristikami pacientů ani s výskytem nežádoucích účinků léčby.

2. Analýza stravovacích návyků se zaměřením na příjem tuku a vlákniny a vztahů mezi příjmem tuku a vlákniny ve stravě a základních parametrů kompenzace onemocnění u pacientů s diabetem 2. typu.

- Pacienti jídla, která jsou zvyklí konzumovat, spíše modifikují, např. ve smyslu nižšího obsahu tuku, než aby je zcela vyloučili ze svého jídelníčku, nebo je nahradili jiným typem potravin.

- Pacienti dosahují lepších výsledků v oblasti snižování příjmu tuku než zvyšování příjmu vlákniny ve stravě.
- Diabetici 2. typu vykazují rozdíly v oblasti příjmu tuku a vlákniny ve stravě v závislosti na pohlaví:
 - Muži přijímají v dietě větší množství tuku.
 - Ženy s větším obvodem pasu uvádějí nižší příjem tuku v dietě.
 - Ženy s vyšším HbA1c uvádějí nižší příjem tuku v dietě.

Z předložených výsledků plynou tato doporučení pro klinickou praxi:

- CSII nemá oproti MDI u diabetiků 1. typu významně lepší efektivitu, proto, při mnohonásobně vyšších nákladech na CSII, je třeba tuto volbu pečlivě zvažovat. Pro predikci efektu CSII u konkrétního pacienta mohou sloužit např. jeho hodnoty HbA1c před zahájením terapie pumpou v režimu MDI nebo variabilita glykémie během dne.
- Analýzou literárních zdrojů jsme ukázali, že PAD by u diabetiků 1. typu mohla pomoci maximalizovat účinek terapie inzulinem. Literární doklady však zatím nejsou dostatečně průkazné. Doporučujeme nadále sledovat literaturu a podporovat výzkum v dané oblasti (není totiž tak atraktivní pro menší prevalenci DM 1. typu). Zájem by měl být směřován spíše na inzulinové senzitivizéry. O problematice by měly diskutovat zejména příslušné odborné společnosti.
- I když v oblasti antidiabetik nejsou významné doklady o LI, je nutno je v rámci lékařské a farmaceutické péče sledovat. Pacienti s DM jsou často polymorbidní a další užívaná léčiva mohou účinek antidiabetik ovlivnit. V rámci minimalizace rizik léčby je třeba věnovat pozornost především hypoglykémii.
- V praxi zdravotníků pečujících o diabetiky 1. typu doporučujeme v rámci monitoringu adherence k léčebným doporučením koncentraci na spokojenost pacientů s léčbou.
- Při dietní edukaci by u diabetiků 2. typu měl být kladen větší zřetel na příjem vlákniny v potravě.
- FFBQ je vhodným nástrojem pro sledování adherence k dietním doporučením a pro identifikaci oblastí diety, na které by se měl zdravotník při edukaci pacienta zaměřit.

6. Seznam použité literatury

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): S11-S66.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pr* 2011; 94: 311-321.
3. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ter* 2001; 26: 331-342.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): S67-S74.
5. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications; Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus; Provisional report of WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-553.
6. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu – aktualizace 2012. Česká diabetologická společnost. 2012. Dostupné na: http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_12.pdf. (naposledy navštíveno 4.9.2013).
7. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 1. typu – aktualizace 2012. Česká diabetologická společnost. 2012. Dostupné na: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_dm1_12.pdf (naposledy navštíveno 4.9.2013).
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1). S11-S61.
9. Report of a World Health Organization Consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pr* 2011; 93: 299-309.
10. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; doi: 10.1101/cshperspect.a007641.
11. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-795.
12. Jain P, Vig S, Datta M et al. Systems biology approach reveals genome to phenome correlation in type 2 diabetes. *PLoS ONE* 2013; 8(1): e53522. doi:10.1371/journal.pone.0053522.
13. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 5: 1047-1053
14. Péče o nemocné cukrovkou 2012. ÚZIS ČR. 2013. Dostupné na: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2012>. (naposledy navštíveno 3.9.2013).
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term

- complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
16. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
 17. Schütt M, Kern W, Krause U et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24 500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocr Diab* 2006; 114: 384-388.
 18. Schoba L, Subramanian MD, Hirsch IB. The utility and recent advances in self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes. *Diabetes Technol The* 2008; 10 (Suppl 1): S43-S50.
 19. Montagnana M, Caputo M, Giavarina D, Lippi G. Overview on self-monitoring of blood glucose. *Clin Chim Acta* 2009; 402: 7-13.
 20. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with selfmonitoring of blood glucose: meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343: d3805. doi: 10.1136/bmj.d3805.
 21. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type 1 diabetic patients: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pr* 2008; 81: 79-87.
 22. Bolli G. Rational use of insulin analogues in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrin Rev* 2003; 1: 9-21.
 23. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res* 2004; 20: 178-188.
 24. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 372-378.
 25. Rossetti P, Porcellatti F, Fanelli CG et al. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 3-10.
 26. Pickup, J, Mattock, M a Kerry, S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 1-6.
 27. Retnakaran R, Hochman J, De Vries JH et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections - The impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590-2596.
 28. Jeitler K, Horvath K, Berghold A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 941-51.

29. Misso ML, Egberts KJ, Page M et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD005103.
30. Cummins E, Royle P, Snaith A et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14(11).
31. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004; 47: 1895-1905.
32. Scheiner G, Sobel RJ, Smith DE et al. Insulin pump therapy: Guidelines for successful outcomes. *Diabetes Educ* 2009; 35: 29S-41S.
33. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103–117.
34. The UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
35. The UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 817–853.
36. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–1772.
37. Duckworth W, Abraira C, Moritz C. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129–39.
38. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RQ et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of American College of Cardiology . *Diabetes Care* 2009; 32: 187–192.
39. Šmahelová A. Význam kombinovaných perorálních antidiabetik v léčbě diabetu 2. typu. *Interní Med* 2009; 11(4): 155–158.
40. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
41. Piťhová P, Perušičová J, Pelikánová M, Žákovičová E, Hollay E. Nehypoglykemizující účinky perorálních antidiabetik. *Interní Med* 2007; 9: 507-513.
42. 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). *Diabetologia* 2012;55:1577-1596.

43. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-W225.
44. Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147: 386-399.
45. Haluzík M. Epidemiologie, diagnostika a léčba diabetes mellitus 2. Typu. *Kap Kardiol* 2011; 3: 82-88.
46. Erlich DR, Slawson DC, Shaughnessy A. Diabetes update: new drugs to manage type 2 diabetes. *FP Essent* 2013; 408: 20-24.
47. Simsek A, de Galan BE. Cardiovascular protective properties of incretin based therapies in type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 540–547.
48. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.
49. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335.
50. Namba M, Katsuno T, Kusunoki Y et al. New strategy for the treatment of type 2 diabetes mellitus with incretin-based therapy. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 10-15.
51. Nisal K, Kela R, Khunti K et al. Comparison of efficacy between incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *BMC Medicine* 2012; 10: 152.
52. Chlup R. Inkretiny, inhibitory DPP4 a inhibitory SGLT2. Nedávné novinky a současné perspektivy etiopatogenetické a patogenetické léčby diabetu 2 typu. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26: 139-142.
53. Bailey CJ. Interpreting adverse signals in diabetes drug development programs. *Diabetes Care* 2013; DOI: 10.2337/dc13-0182.
54. Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest* 2000; 30 (Suppl 2): 3-11.
55. Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochr Dat Syst Rev* 2007; Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.
56. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pr* 2008; 81: 184-189.
57. Bode BW. Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: Insulin pump therapy versus multiple daily injections. *Clin Ther* 2007; 29: S135-S144.
58. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 2254-2264.
59. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: S140-S145.
60. Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem – aktualizace 2012. Česká diabetologická společnost. 2012. Dostupné na: http://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_dieta2012_def_2013.pdf. (naposledy navštíveno 4.9.2013).

61. American Diabetes Association. Nutrition recommendations for diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl 1):S61-S78.
62. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25: 608-613.
63. Výživová doporučení pro obyvatelstvo České republiky. Společnost pro výživu. 2012. Dostupné na: <http://www.vyzivaspol.cz/rubrika-dokumenty/konecne-zneni-vyzivovych-doporuceni.html>. (naposledy navštíveno 4.9.2013)
64. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 6: 1433-1438.
65. Tonoli C, Heyman E, Roelands B et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med* 2012; 42: 1059-1080.
66. Doporučený postup léčby inzulinovou pumpou (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII). Česká diabetologická společnost. 2012. Dostupné na: http://www.diab.cz/dokumenty/Standard_lecba_pumpou.pdf (naposledy navštíveno 16.9.2013).
67. Selam JL. CSII in Europe: where are we, where are we going? An analysis of articles published in Infusystems International. *Diabetes Res Clin Pr* 2006; 74: S123-S126.
68. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabetic Med* 2006; 23: 141-147.
69. Raskin P, Bode BW, Marks JB et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2598-2603.
70. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK et al. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004; 8: 43.
71. Lebovitz HE. Adjunct therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 326-334.
72. George P, McCrimmon RJ. Potential role of non-insulin adjunct therapy in Type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2012; DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03744.x.
73. Issa CM, Azar ST. Possible role of GLP-1 and its agonists in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 560-567.
74. Suen CS, Burn P. The potential of incretin-based therapies in type 1 diabetes. *Drug Discov Today* 2012; 17: 89-95.
75. DRUGDEX[®] System [Internet database]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Periodicky aktualizováno.
76. Suchopár J a kol. Kompendium lékových interakcí. *Infopharm* 2005. Infopharm a.s: Praha. 2004.
77. Databáze registrovaných léčivých přípravků SÚKL. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Periodicky aktualizováno.

78. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: An update. *Drug Saf* 2005; 28: 601–631.
79. Scheen AJ. Pharmacokinetics interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 1–12.
80. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 93–108.
81. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): Focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 573–588.
82. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162(20): 2269–2276.
83. Beyth RJ, Shorr RI. Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs Aging* 1999; 14 (3): 231-239.
84. Oiknine R, Mooradian AD. Drug therapy of diabetes in the elderly. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 231-239.
85. Herrlinger CH, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15(6): 897-918.
86. Brod M, Kongso JH, Lessard S et al. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Qual Life Res* 2009; 18: 23-32.
87. Wermeille J, Bennie M, Brown I, McKnight J. Pharmaceutical care model for patients with type 2 diabetes: integration of the community pharmacist into the diabetes team – a pilot study. *Pharm World Sci* 2004; 26: 18-25.
88. Asche C, LaFleur J, Conner Ch. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther* 2011; 33: 74-109.
89. Toljamo M, Hentinen M. Adherence to self-care and glycaemic control among people with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Adv Nurs* 2001; 34(6): 780-786.
90. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218–1224.
91. Pladevall M, Williams LK, Potts LA et al. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2800–2805.
92. Hood KK, Peterson CM, Rohan JM. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: A meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 124: e1171. doi: 10.1542/peds.2009-0207.
93. Naar-King S, Idalski A, Ellis D et al. Gender Differences in Adherence and Metabolic Control in Urban Youth with Poorly Controlled Type 1 Diabetes: The Mediating Role of Mental Health Symptoms. *J Pediatr Psychol* 2006; 31(8): 793–802.
94. Kyngas H, Rissanen M. Support as a crucial predictor of good compliance of adolescents with a chronic disease. *J Clin Nurs* 2001; 10: 767-774.
95. Kyngas HA. Predictors of good adherence of adolescents with diabetes (insulin-dependent diabetes mellitus). *Chron Illness* 2007; 3(1): 20-28 .

96. Johnson SB. Methodological issues in diabetes research: Measuring adherence. *Diabetes Care* 1992; 15(11): 1658-1667.
97. La Greca A. The Self Care Inventory-Revised. Miami: University of Miami, Department of Psychology. 2005. Dostupné na: <http://www.psy.miami.edu/faculty/alagreca/SCI-R.pdf>. (naposledy navštíveno 6.11.2013).
98. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. In: Bradley C, editors. *Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice*. Harwood Academic Publisher: Chur; 1994: 111–132.
99. Ruggiero L, Glasgow RE, Dryfoos JM et al. Diabetes self-management: Self-reported recommendations and patterns in a large population. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 568-576.
100. Broadbent E, Donkin L, Stroh JC. Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 338-340.
101. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 39–48.
102. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161(19): 2293–2300.
103. Quandt SA, Bell RA, Snively BM et al. Dietary fat reduction behaviors among African American, American Indian, and white older adults with diabetes. *J Nutr Elder* 2009; 28: 143–157.
104. Nutrition Sub-Committee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. The dietitians challenge: the implementation of nutritional advice for people with diabetes. *J Hum Nutr Dietet* 2003; 16: 421-452.
105. Vermeire E, Wens J, Van Royen P et al. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003638.
106. Broadbent E, Donkin L, Stroh JC. Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 338–340.
107. Archuleta M, VanLeeuwen D, Halderson K, et al. Cooking schools improve nutrient intake patterns of people with type 2 diabetes. *J Nutr Educ Behav* 2012; 44: 319–325.
108. Beresford SAA, Farmer EMZ, Feingold L et al. Evaluation of a self-help dietary intervention in a primary care setting. *Am J Public Health* 1992; 82: 79–84.
109. Kristal AR, White E, Shattuck AL, et al. Long-term maintenance of a low-fat diet: durability of fat-related dietary habits in the Women’s Health Trial. *J Am Diet Assoc* 1992; 92: 553–559.

110. Kristal AR, Shattuck AL, Patterson E. Differences in fat-related dietary patterns between black, Hispanic and white women: results from the Women's Health Trial Feasibility Study in Minority Populations. *Public Health Nutr* 1999; 2: 253–262.
111. Hart A, Tinker L, Bowen DJ, Longton G, Beresford SAA. Correlates of fat intake behaviors in participants in the eating for a healthy life study. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1605–1613.
112. Satia JA, Galanko JA. Comparison of three methods of measuring dietary fat consumption by African-American adults. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 782–791.
113. Shannon J, Kristal AR, Curry SJ, Beresford SAA. Application of a behavioral approach to measuring dietary change: the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 355–361.
114. Fitzgerald JT, Anderson RM, Davis WK. Gender differences in diabetes attitudes and adherence. *Diabetes Educ* 1995; 21: 523–529.
115. Peel E, Parry O, Douglas M, Lawton J. Taking a biscuit? A discursive approach to managing diet in type 2 diabetes. *J Health Psychol* 2005; 10: 779–791.
116. Hart A, Tinker LF, Bowen DJ, Satia-Aboutia J, McLerran D. Is religious orientation associated with fat and fruit/vegetable intake? *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1292–1296.
117. Voss S, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Is macronutrient composition of dietary intake data affected by underreporting? Results from the EPIC-Potsdam Study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 119–126.
118. Heerstrass DW, Ocké MC, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Seidell JC. Underreporting of energy, protein and potassium intake in relation to body mass index. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 186–193.
119. Kretsch MJ, Fong AK, Green MW. Behavioral and body size correlates of energy intake underreporting by obese and normal-weight women. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 300–306.

7. Seznam použitých zkratk

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association; Americká diabetologická asociace
ADVANCE	The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion; kontinuální podkožní infuze inzulínu (inzulinová pumpa)
ČDS	Česká diabetologická společnost
ČR	Česká republika
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	diabetes mellitus
DM 1. typu	diabetes mellitus 1. typu
DM 2. typu	diabetes mellitus 2. typu
DPP-4	dipeptidylpeptidáza-4
EXAMINE	Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptine Versus Standard of Care
DTSQ-s	the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire-status version
FFBQ	the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire
GLP-1	glukagon like peptid-1
HbA1c	glykovaný hemoglobin
IF	impakt faktor
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry; Mezinárodní federace pro klinickou chemii
IIT	intensified insulin treatment; intenzifikovaná inzulinová terapie
LAR	long acting release; prodloužené uvolňování
LI	lékové interakce
MDI	multiple daily injections; několik injekcí inzulínu denně
PAD	perorální antidiabetika

SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus
SCI-R	Self-Care Inventory Revised
SGLT	sodium dependent glucose transporter; sodíkoglukózový kotransportér
SU	deriváty sulfonyurey
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TZD	thiazolidindiony
USA	United States of America; Spojené státy americké
VADT	The Veterans Affairs Diabetes Trial

8. Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací

8.1. Práce publikované in extenso

8.1.1. Práce v časopisech s IF

1. Hendrychova T, Vytrisalova M, Smahelova A, Vlcek J, Kubena AA. Adherence in adults with type 1 diabetes mellitus correlates with treatment satisfaction but not with adverse events. *Patient Prefer Adher* 2013; 7: 867-876.
ISSN: 1177-889X; IF v době přijetí k publikaci 1,333
2. Hendrychova T, Vytrisalova M, Vlcek J, Smahelova A, Kubena AA. An analysis of fat-related and fiber-related behaviour in men and women with type 2 diabetes mellitus: key findings for clinical practice. *Patient Prefer Adher* 2013; 7: 877-884.
ISSN: 1177-889X; IF v době přijetí k publikaci 1,333
3. Dosedel M, Hendrychova T, Maly J, Kubena A, Byma S, Vlcek J. Prescription of evidence-based medicine drugs by general practitioners to patients after myocardial infarction: outcomes from the Czech republic. *Acta Pol Pharm* 2014; 71(1): *in press*.
ISSN: 0001-6837; IF v době přijetí k publikaci 0,665
4. Fuksa L, Vytrisalova M, Hendrychova T, Hrubesova I, Vlcek J, Palicka V. Consumption of osteoanabolic drugs and strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in the Czech republic in 2005-2011. *Acta Pol Pharm* 2014; 71(2): *in press*.
ISSN: 0001-6837; IF v době přijetí k publikaci 0,665
5. Vytrisalova M, Fuksa L, Palicka V, Byma S, Blazkova S, Stepan J, Hendrychova T, Vlcek J, Pavek P. Adherence to osteoporosis guideline: survey among Czech general practitioners. *Cent Eur J Med*: *in press*.
ISSN: 1895-1058; IF v době přijetí k publikaci 0,262

8.1.2. Práce v časopisech indexovaných v databázi SCOPUS

6. Hendrychová T, Matoulková P, Vlček J, Šmahelová A. Přehled dosud publikovaných analýz srovnávajících efektivitu léčby inzulinovou pumpou a režimu několika injekcí inzulínu denně u diabetiků 1. typu. *Vnitř Lék* 2012; 58(2): 89– 93.
ISSN: 0042-773X
7. Hendrychová T, Vlček J. Lékové interakce u starších diabetiků. *Vnitř Lék* 2012; 58(4): 299– 304.
ISSN: 0042-773X

8.1.3. Práce v časopisech ze Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR

8. Hendrychová T, Vlček J, Šmahelová A. Možnosti využití některých perorálních antidiabetik v adjuvantní léčbě diabetiků 1. typu. *Remedia* 2011; 1: 26-32.
ISSN: 0862-8947
9. Hendrychová T, Malý J. Volně prodejná antimykotika. *Prakt lékáren* 2011; 7(3): 132–137.
ISSN: 1801-2434
10. Hendrychová T, Malý J. Poradenství v lékárně při samoléčení kašle. *Prakt lékáren* 2012; 8(5): 227-233.
ISSN: 1801-2434
11. Hendrychová T, Malý J. Vitaminy a vybrané aspekty jejich stability a biologické dostupnosti pro lékařenskou praxi. *Prakt lékáren* 2013; 9(1): 23-27.
ISSN: 1801-2434
12. Hendrychová T, Malý J. Specifika potřeby vitaminů u zdravých těhotných a kojících žen, dětí a seniorů. *Prakt lékáren* 2013; 9(4–5): 196-200.
ISSN: 1801-2434

8.1.4. Ostatní

13. Hendrychová T. Zkušenosti z odborné praxe: Farmaceutická péče v lékárnách. *Časopis českých lékárníků* 2009. 3. 20-21.
14. Hendrychová T. Nad compliance pacientů a jejím významem. *Časopis českých lékárníků* 2009. 9. 20-21.
15. Ládová K, Malý J, Hendrychová T. Doporučený postup ČLK: Hormonální antikoncepce. 2012. Dostupný na [www: http://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-cleny/Doporucene-postupy/DP-pro-konzultacni-cinnost/DP-HAK-2012-09-28-pdf.pdf.aspx](http://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-cleny/Doporucene-postupy/DP-pro-konzultacni-cinnost/DP-HAK-2012-09-28-pdf.pdf.aspx).
16. Hendrychová T, Malý J. Doporučený postup ČLK: Péče o diabetika 2. typu. 2013. Dostupný na [www: http://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-cleny/Doporucene-postupy/DP-pro-konzultacni-cinnost/DP-DMII-2013-02-26-\(4\)-pdf.pdf.aspx](http://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-cleny/Doporucene-postupy/DP-pro-konzultacni-cinnost/DP-DMII-2013-02-26-(4)-pdf.pdf.aspx).

8.2. Abstrakta

1. Hendrychová T, Šmahelová A, Vlček J, Kuběna A. Vliv příjmu tuku a vlákniny ve stravě na hmotnost, BMI, obvod pasu a HbA_{1c} diabetiků 2. typu – pilotní studie. In DMEV 2011; 14 (Suppl 1). s. 55. ISSN 1211-9326. XLVII. diabetologické dny, Luhačovice 2011.
2. Hendrychová T, Vaňkátová H, Šmahelová A, Vlček J, Kuběna A. Vztahy mezi příjmem tuku a vlákniny ve stravě, hmotností, BMI, obvodem pasu a glykovaným hemoglobinem (HbA_{1c}) u diabetiků 2. Typu. In Sborník abstrakt „XIII. symposium klinické farmacie René Macha“, s. 36. ISBN 978-80-260-1045-6. XIII. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2011.
3. T. Hendrychová, A. Šmahelová, J. Vlček, A. Kuběna. The influence of fat and fiber intake on weight, BMI, waist circumference and HbA_{1c} of patients with type 2 diabetes mellitus. In Int J Clin Pharm 2012; 34 (1): 216. ISSN: 2210-7703. 40th ESCP Symposium On Clinical Pharmacy, Dublin, Ireland 2011.
4. Vaňkátová H, Hendrychová T, Vlček J, Šmahelová A, Leal S, Kuběna A. Srovnání stravovacích návyků a míry kompenzace vybraného vzorku diabetiků 2. typu v ČR a USA. In DMEV 2012; 15 (Suppl 1). s. 64. ISSN 1211-9326. XLVIII. diabetologické dny, Luhačovice 2012.
5. Hendrychová T, Vytřísalová M, Šmahelová A, Vlček J, Kuběna A. Lze v klinické praxi identifikovat diabetiky 1. typu s nízkou adherencí k léčebným doporučením? In Sborník abstrakt “XIV. symposium klinické farmacie René Macha“, s. 43, ISBN 978-80-260-3391-2. XIV. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2012.
6. Hendrychová T, Vlček J, Šmahelová A. The possibilities for adjuvant treatment of type 1 diabetes with peroral antidiabetics drugs. In Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae 2013; XL-XLI. s. 42. ISSN 1210-9495. 1. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2011.
7. T. Hendrychová, M. Vytřísalová, A. Šmahelová, J. Vlček, A. Kuběna. Analýza adherence dospělých diabetiků 1. typu a hledání faktorů, které by ji v praxi mohly ovlivňovat. In DMEV 2013; 16 (Suppl 1). s. 59. ISSN 1211-9326. IL. diabetologické dny, Luhačovice 2013.
8. Hendrychová T, Vytřísalová M, Šmahelová A, Vlček J, Vaňkátová H, Kuběna A. Analýza stravovacích návyků se zaměřením na příjem tuku a vlákniny u mužů a žen s diabetem 2. typu: poznatky využitelné v klinické praxi. In Sborník abstrakt

“XV. symposium klinické farmacie René Macha“, s. 32, ISBN 978-80-260-5368-2.
XV. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2013.

9. Hendrychová T, Vaňkátová H, Šmahelová A, Vlček J, Kuběna A. The relations among fat and fiber intake and basic parameters of the compensation of type 2 diabetes mellitus patients. In *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae: in press*. 2. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2012.
10. T. Hendrychova, M. Vytrisalova, A. Smahelova, J. Vlcek, A. Kubena. Correlates of self-care adherence in patients with type 1 diabetes mellitus. In *Int J Clin Pharm: in press*. 41st ESCP Symposium On Clinical Pharmacy, Barcelona, Spain 2012.
11. Hendrychova T, Vytrisalova M, Kubena A, Smahelova A, Vlcek J. Correlates of self-care adherence in adults with type 1 diabetes mellitus. In *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae: in press*. 3. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2013.

8.3. Ústní prezentace

1. Hendrychová T, Vlček J, Šmahelová A. Možnosti využití některých perorálních antidiabetik jako adjuvantní léčby diabetiků 1. typu. 1. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 1. - 2. 2. 2011.
2. Vlček J, Hendrychová T. Lékové interakce u starších diabetiků. 13. celostátní diabetologické sympóziu, Diabetes a specifická životní období, Hradec Králové, 3. - 4. června 2011.
3. Hendrychová T, Vaňkátová H., Šmahelová A, Vlček J, Kuběna A. The relations among fat and fiber intake and basic parameters of the compensation of type 2 diabetes mellitus patients. 2. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 31.1. - 1. 2. 2012.
4. T. Hendrychova, M. Vytrisalova, A. Smahelova, J. Vlcek, A. Kubena. Correlates of self-care adherence in patients with type 1 diabetes mellitus. 41st ESCP Symposium On Clinical Pharmacy, Barcelona, Spain, 28-31 October 2012.
5. Matoulková P, Hendrychová T. Poléková pyróza – kazuistika. XIV. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, 23.– 24.11.2012.
6. Hendrychova T, Vytrisalova M, Kubena A, Smahelova A, Vlcek J. Correlates of self-care adherence in adults with type 1 diabetes mellitus. 3. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové, 29. - 30. 1. 2013.

7. Hendrychová T, Vytřísalová M, Šmahelová A, Vlček J, Vaňkátová H, Kuběna A. Analýza stravovacích návyků se zaměřením na příjem tuku a vlákniny u mužů a žen s diabetem 2. typu: poznatky využitelné v klinické praxi. XV. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, 29.-30.11.2013.

8.4. Postery

1. Hendrychová T, Šmahelová A, Vlček J, Kuběna A. Vliv příjmu tuku a vlákniny ve stravě na hmotnost, BMI, obvod pasu a HbA_{1c} diabetiků 2. typu – pilotní studie. XLVII. diabetologické dny, Luhačovice, 14.-16. 4. 2011. Poster 41.
2. T. Hendrychová, A. Šmahelová, J. Vlček, A. Kuběna. The influence of fat and fiber intake on weight, BMI, waist circumference and HbA_{1c} of patients with type 2 diabetes mellitus. 40th ESCP Symposium On Clinical Pharmacy, Dublin, Ireland, 18-21 October 2011. Poster PC-122.
3. Hendrychová T, Vaňkátová H, Šmahelová A, Vlček J, Kuběna A. Vztahy mezi příjmem tuku a vlákniny ve stravě, hmotností, BMI, obvodem pasu a glykovaným hemoglobinem (HbA_{1c}) u diabetiků 2. Typu. XIII. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, 25.– 26.11.2011.
4. Vaňkátová H, Hendrychová T, Vlček J, Šmahelová A, Leal S, Kuběna A. Srovnání stravovacích návyků a míry kompenzace vybraného vzorku diabetiků 2. Typu v ČR a USA. XLVIII. diabetologické dny, Luhačovice, 19.-21.4.2012. Poster 39.
5. Hendrychova T, Homola A, Sindelar J, Nejedla A, Horky J, Hamouz Z, Burda J, Byma S., Horacek T, Sochorova A. How do general practitioners treat patients after myocardial infarction in the Czech Republic? WONCA Europe Conference 2012, Wien, Austria, 4.-7.7.2012, Poster P05.207.
6. Hendrychova T, Cerveny R, Byma S, Skala B, Herber O, Seifert B. Treatment of patients after myocardial infarction in primary care setting in the Czech Republic. 5th Annual Scientific Meeting - Cardiovascular Disease 2012 Clinical Master Class, Athens, Greece, 6.-7.9.2012.
7. T. Hendrychova, M. Vytrisalova, A. Smahelova, J. Vlcek, A. Kubena. Correlates of self-care adherence in patients with type 1 diabetes mellitus. 41st ESCP Symposium On Clinical Pharmacy, Barcelona, Spain, 28-31 October 2012. Poster PE-122.
8. Hendrychová T, Vytřísalová M, Šmahelová A, Vlček J, Kuběna A. Lze v klinické praxi identifikovat diabetiky 1. Typu s nízkou adhezí k léčebným doporučením? XIV. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, 23.– 24.11.2012.

9. T. Hendrychová, M. Vytřisalová, A. Šmahelová, J. Vlček, A. Kuběna. Analýza adherence dospělých diabetiků 1. typu a hledání faktorů, které by ji v praxi mohly ovlivňovat. IL. diabetologické dny, Luhačovice, 18.-2.4.2013. Poster 47.

9. Abstrakt

Název práce: Analýza vybraných faktorů ovlivňujících farmakoterapii diabetu mellitu

Úvod: Diabetes mellitus (DM) vyžaduje trvalou zdravotní péči pro prevenci vzniku akutních komplikací a snížení rizika rozvoje a další progresu komplikací chronických. Protože pro dosahování terapeutických cílů je zásadní již volba způsobu léčby, měli by zdravotníci kontinuálně sledovat informace o nových možnostech terapie i těch již prakticky používaných, které jsou neustále upřesňovány.

Kromě komplexní péče zdravotníků vyžaduje management diabetu také aktivní přístup samotného pacienta. Důraz by tak měl být kladen i na jeho adherenci a postoje a motivaci k léčbě.

Rešeršní část

Cíl: Cílem rešeršní části práce bylo analyzovat možnosti farmakoterapie DM 1. typu se zaměřením na porovnání efektivity léčby CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) a MDI (multiple daily injections) u dospělých diabetiků 1. typu a možnosti využití některých perorálních antidiabetik (PAD) v adjuvantní léčbě pacientů s DM 1. typu. Dále jsme analyzovali vybrané lékové interakce (LI) u seniorů s DM se zaměřením na riziko hypoglykémie při kombináční léčbě a kombinace antidiabetik s hypolipidemiky a antihypertenzivy.

Metodika: Byla provedena rešerše literatury indexované v databázi PubMed. V případě analýzy LI dále v databázi Micromedex® (Drugdex system®), Kompendiu Infopharm a Databázi registrovaných léčivých přípravků SÚKL.

Výsledky: CSII vede v porovnání s MDI k mírně nižším hodnotám glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a potřebě nižších dávek inzulínu. Pokud dojde po přechodu na CSII ke změně hmotnosti, mírně se zvyšuje. S CSII se v porovnání s MDI pojí nižší frekvence hypoglykémie. Pro porovnání četnosti dalších nežádoucích účinků léčby nebyl ve většině nalezených prací dostatek informací.

Pro využití adjuvantní léčby PAD u DM 1. typu v běžné klinické praxi není dosud dostatek důkazů, ale jako potenciálně nejvhodnější se jeví metformin, pioglitazon a inkretinová léčiva.

LI antidiabetik nejsou příliš časté a většinou mají minimální dopad v klinické praxi. U seniorů by měl být brán zřetel především na možnost zvýšení rizika hypoglykémie při kombináční léčbě. Nejnižší riziko interakcí je u seniorů s DM v případě léčby inzulínem, metforminem, inhibitory DPP-4 (kromě saxagliptinu), analogy GLP-1 a akarbózou.

Závěr: Striktní prosazování nových způsobů terapie na úkor časem prověřených metod léčby nemusí být vždy jednoznačně přínosné, nehledě na jejich většinou mnohonásobně

vyšší náklady. Na druhou stranu je pro poskytování optimální zdravotní péče pacientům s DM nezbytné neustále sledovat informace o účinnosti a bezpečnosti dostupných léčebných strategií i nových potenciálně využitelných možnostech terapie. Spolupráce ostatních zdravotníků s farmaceuty může být přínosná nejen v oblasti LI.

Původní část

Analýza adherence k léčebným doporučením a identifikace specifických korelátů adherence u dospělých diabetiků 1. typu

Cíl: Cílem práce bylo analyzovat adherenci k léčebným doporučením a identifikovat její potenciální koreláty u dospělých diabetiků 1. typu.

Metodika: V Diabetologickém centru Fakultní nemocnice v Hradci Králové byla provedena observační průřezová studie využívající dotazníky a data ze zdravotnické dokumentace pacientů. Adherence k léčebným doporučením byla hodnocena prostřednictvím the Self-Care Inventory-Revised a spokojenost s léčbou pomocí the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire-status version. Při statistickém hodnocení v software PASW 18.0 byly použity vybrané parametrické a neparametrické testy.

Výsledky: Studie zahrnuje 111 pacientů (59,5 % žen), z nichž 53 % bylo léčeno CSII. Průměrný věk byl 42,4 let, průměrný HbA1c $66,2 \pm 15,3$ mmol/mol a průměrné dávky inzulínu $0,6 \pm 0,3$ IU/kg/den. Počet epizod hypoglykémie (včetně závažných) během posledního měsíce byl průměrně $3,6 \pm 3,2$. Pro pacienty je problematické především dodržování režimových opatření. Adherence byla asociována se spokojeností s léčbou ($B = 0,495$; $P = 0,004$) a frekvencí self-monitoringu glykémie před jídlem ($B = 0,267$; $P = 0,003$). Adherence nesouvisela s žádnou z demografických či klinických charakteristik ani s četností hypoglykémie nebo nežádoucích příhod během léčby.

Závěr: Klíčovým faktorem, kterému by v souvislosti s adherencí dospělých diabetiků 1. typu měla být v praxi věnována pozornost, je spokojenost s léčbou.

Analýza stravovacích návyků se zaměřením na příjem tuku a vlákniny a vztahů mezi příjmem tuku a vlákniny ve stravě a základních parametrů kompenzace onemocnění u pacientů s diabetem 2. typu

Cíl: Cílem práce bylo analyzovat stravovací návyky se zaměřením na příjem tuku a vlákniny ve stravě a vztahy mezi příjmem tuku a vlákniny a základními parametry kompenzace onemocnění u diabetiků 2. typu.

Metodika: Jednalo se o observační průřezovou studii využívající dotazník the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire doplněný o otázky na pohlaví, věk a délku trvání diabetu a data ze zdravotnické dokumentace pacientů. Studie byla provedena ve 3 diabetologických ambulancích v Hradci Králové a Pardubicích. Při statistickém hodnocení v software PASW 18.0 byly použity vybrané parametrické a neparametrické testy.

Výsledky: Studie zahrnula celkem 200 pacientů (54,5 % muži) průměrného věku $66,2 \pm 10,1$ let. Průměrný HbA1c byl $59,0 \pm 18,9$ mmol/mol. Pacienti dosahují lepších výsledků v oblasti snižování příjmu tuku než zvyšování příjmu vlákniny ve stravě. Pacienti jídla, která jsou zvyklí konzumovat, spíše modifikují, např. ve smyslu nižšího obsahu tuku, než aby je zcela vyloučili ze svého jídelníčku, nebo je nahradili jiným typem potravin. Muži přijímají v dietě větší množství tuku než ženy ($P = 0,002$). Ženy s vyšší hodnotou HbA1c a obvodu pasu uvádějí nižší příjem tuku v dietě ($\rho = -0,248$; $P = 0,027$; respektive $\rho = -0,254$; $P = 0,024$).

Závěr: Diabetici 2. typu vykazují odlišné dietní chování v závislosti na pohlaví. Předkládané výsledky mohou pomoci zvýšit efektivitu dietní edukace, a tím i adherenci pacientů v oblasti dietních doporučení. Zdravotníci edukující diabetiky by se měli zaměřit především na to, jak u pacientů specificky podpořit příjem vlákniny.

10. Abstract

Title: The analysis of selected factors that influence the pharmacotherapy of diabetes mellitus

Introduction: Diabetes mellitus (DM) requires continuing health care as prevention of the rise of acute complications and lowering the risk of development and further progression of chronic complications. The choice of the treatment method is fundamental for reaching the therapeutic aims. That is why medical staff members should continuously monitor information about new possibilities of the therapy including the current ones which are still continuously specified.

The management of diabetes mellitus requires the active approach of patient as well as the complex medical health care. The emphasis should also be placed on his/her adherence or attitudes and on the motivation to the treatment.

Search part

Aim: The aim of the search part was to analyze the possibilities of DM type 1 pharmacotherapy with the focus on the comparison of the treatment of CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) and MDI (multiple daily injections) in adult diabetics with DM type 1 and the possibility of use of some peroral antidiabetic drugs (PAD) in the adjuvant treatment of patients with DM type 1.

We also analysed selected drug interactions (DI) in the elderly with DM with the focus on the risk of hypoglycaemia in combinative treatment and the combination of antidiabetic drugs with hypolipidaemics and antihypertensives.

Methodology: The literature search in the indexed database PubMed was carried out. The Micromedex® database (Drugdex system®), Kompendium Infopharm and the Database of registered pharmaceuticals of SÚKL (State Institute for Drug Control) were checked in the case of DI analysis as well.

Results: CSII leads to slightly lower values of the glycated haemoglobin (HbA1c) and to the need of lower insulin doses. If there is a weight change after the changeover to CSII, the weight is gently higher. There is a lower frequency of hypoglycaemia in CSII when compared with MDI. There was not enough information in most found works for the comparison of the frequency of further side treatment effects.

There has not been enough evidence in common clinical practice for the use of adjuvant treatment of PAD in DM type 1. Metformin, pioglitazone and incretins appear to potentially be the most suitable ones. Antidiabetic DI are not very frequent and mostly have a minimal impact in clinical practice. In the elderly one should especially consider the possibility of increasing the risk of hypoglycaemia in the combinative treatment. The

lowest risk of interactions in the elderly with DM is in the cases of insulin, metformin, DPP-4 inhibitors (except for saxagliptin), GLP-1 analogs and acarbose treatment.

Conclusion: The strict enforcement of new therapeutic ways at the expense of the time-proved curative methods does not have to be unambiguously beneficial especially from the point of view of the manifold higher costs. On the other hand, it is necessary to monitor the information about the effectiveness and safety of accessible management strategies and even potentially new usable therapy possibilities for providing the optimal health care in patients with DM. The cooperation of other medical staff members and pharmacists can be beneficial not only in the DI sphere.

Original part

The analysis of adherence to medical recommendations and identification of specific adherence correlates in adults with type 1 diabetes

Aim: The aim of the work was to analyze the adherence to medical recommendations and identify its potential correlates in adults with type 1 diabetes.

Methodology: An observational cross-sectional study based on questionnaires and data from patients' medical records was carried out in the Diabetes Center of the University Hospital in Hradec Králové. The adherence to medical recommendations was evaluated by means of the Self-Care Inventory-Revised and the satisfaction with the treatment by the help of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire-status version. Selected parametric and non-parametric tests were used at the statistical evaluation in PASW 18.0 software.

Results: The study included 111 patients (59.5 % women), 53 % of them were treated by CSII. The average age was 42.4 years, the average HbA1c 66.2 ± 15.3 mmol/mol and the average insulin doses 0.6 ± 0.3 IU/kg/day. The number of hypoglycaemia episodes (including the serious ones) in the course of the last month was 3.6 ± 3.2 on average. It is especially problematic for patients to keep the regime steps. The adherence was associated with the satisfaction with treatment ($B = 0.495$; $P = 0.004$) and the frequency of glycaemia self-monitoring before meals ($B = 0.267$; $P = 0.003$). The adherence was not related to any of the demographic or clinical characteristics not even to hypoglycaemia frequency or undesirable incidents during the treatment.

Conclusion: The satisfaction with treatment is the key factor that one should pay attention to within the context of the adherence in adults with type 1 diabetes.

The analysis of eating habits with the focus on fat and fiber intake and the relations between the intake of fat and fiber in diet and the basic parameters of the illness compensation in patients with type 2 diabetes

Aim: The aim of this work was to analyze the eating habits with the focus on the fat and

fiber intake in diet and relations between the fat and fiber intake and basic parameters of the illness compensation in patients with type 2 diabetes.

Methodology: An observational cross-sectional study using the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire was carried out. It was supplemented by questions about gender, age, the length of diabetes, and the data from the patients' medical records. The study was accomplished in 3 diabetes outpatient clinics in Hradec Králové and Pardubice. Selected parametric and non-parametric tests were used at the statistical evaluation in PASW 18.0 software.

Results: The study included 200 patients (54.5 % men) of an average age of 66.2 ± 10.1 . The average HbA1c was 59.0 ± 18.9 mmol/mol. The patients get better results in lowering the fat intake than in increasing the fiber intake in diet. The patients rather modify the meals (e.g. to a lower fat amount) that they are used to consuming than exclude them from their diet or substitute them by another type of food. Men take in a higher fat amount than women in diet ($P = 0.002$). Women with a higher value of HbA1c and waist circumference refer to a lower fat intake in their diet ($\rho = -0.248$; $P = 0.027$; $\rho = -0.254$; $P = 0.024$ respectively).

Conclusion: Patients with type 2 diabetes report different dietary behaviour in dependence on gender. The submitted results can help increase the effectiveness of dietary education thereby even the adherence of patients in the field of dietary recommendations. Medical staff members educating diabetics should especially focus on the way how to specifically support the fiber intake in patients.

11. Přílohy

Přílohu dizertační práce tvoří dotazníky, které byly použity ve studiích zahrnutých v původní části práce.

Analýza adherence k léčebným doporučením a identifikace specifických korelátů adherence u dospělých diabetiků 1. typu.

1. Dotazník pro získání informací o demografických charakteristikách, četnosti prováděného self-monitoringu, výskytu nežádoucích příhod souvisejících s terapií a dalších dat týkajících se léčby v režimu MDI.
2. Dotazník pro získání informací o demografických charakteristikách, četnosti prováděného self-monitoringu, výskytu nežádoucích příhod souvisejících s terapií a dalších dat týkajících se léčby v režimu CSII.
3. Formulář pro data ze zdravotnické dokumentace pacientů.
4. Česká verze dotazníku The Self-Care Inventory Revised

převzato z: La Greca A. The Self Care Inventory-Revised. Miami: University of Miami, Department of Psychology. 2005. Dostupné na: <http://www.psy.miami.edu/faculty/alagreca/SCI-R.pdf>. (naposledy navštíveno 6.11.2013)

5. Česká verze dotazníku the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire-status version.

převzato z: Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. In: Bradley C, editors. Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice. Harwood Academic Publisher: Chur; 1994:111–132.

Analýza stravovacích návyků se zaměřením na příjem tuku a vlákniny a vztahů mezi příjmem tuku a vlákniny v potravě a základních parametrů kompenzace onemocnění u pacientů s diabetem 2. typu

6. Česká verze dotazníku the Fat- and Fiber-Related Diet Behavior Questionnaire s doplňujícími otázkami a formulářem pro data ze zdravotnické dokumentace pacientů.

převzato z: Shannon J, Kristal AR, Curry SJ, Beresford SAA. Application of a behavioral approach to measuring dietary change: the Fat- and Fiber-related Diet Behavior Questionnaire. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6:355–361.

Dotazník MDI

1. Pohlaví: muž žena
2. Věk: let
3. Dosažené vzdělání:
- základní učební obor
- s maturitou vysokoškolské
4. Velikost místa bydliště:
- do 10 000 obyvatel 10 000-50 000 obyvatel
- 50 000-100 000 obyvatel více než 100 000 obyvatel
5. Status:
- student pracující
- invalidní důchodce starobní důchodce
6. Žijete:
- s manželem / manželkou s rodinou
- s přítelem / přítelkyní sám
- ve speciálním zařízení s trvalým dohledem ošetřovatele (některé domovy důchodců...) jinak (uved'te)
7. V kolika letech u Vás byl diagnostikován DM 1. typu?
- Uved'te:

8. Vyskytlo se prokázané onemocnění diabetes mellitus 1. nebo 2. typu v minulosti či nyní u někoho z Vaší rodiny?

DM 1. typu :

ano

ne

DM 2. typu :

ano

ne

9. Kouříte?

ne

příležitostně

pravidelně

10. Užíváte nějaká volně prodejná léčiva či doplňky stravy?

ano (uveďte)

ne

.....

11. Kde jste získal(a) informace o daném přípravku, kdo Vám ho doporučil? (vyplňujte pouze v případě, že jste odpověděl(a) kladně na předchozí otázku)

od lékaře

od lékárníka

od známého

na internetu

v časopise /novinách

v TV / rádiu

jinde (uveďte)

12. Pokud jste volně prodejný lék či doplněk stravy zakoupil(a) v lékárně, byly Vám pracovníkem lékárny poskytnuty dostatečné a srozumitelné informace o daném přípravku?

ano

ne

13. Cítíte zlepšení svého zdravotního stavu při užívání daného přípravku?

ano

ne

Odovědi na následující otázky se mají týkat pouze období, po které jste léčen(a) v režimu několika injekcí inzulínu denně.

14. Jak často běžně provádíte kontrolu lačné glykémie (ráno) pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně (nehodící se škrtněte)

15. Jak často běžně provádíte kontrolu glykémie před jídlem pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně (nehodící se škrtněte)

16. Jak často běžně provádíte kontrolu glykémie po jídle pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně (nehodící se škrtněte)

17. Jak často běžně provádíte kontrolu glykémie před spaním pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně (nehodící se škrtněte)

18. Jak často běžně provádíte kontrolu glykémie v noci mezi půlnocí a 04 h. ranní pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně / měsíčně (nehodící se škrtněte)

19. Jak často si měříte tzv. malý glykemický profil (glykémie nalačno, 1 h. po obědě, 1 h. po večeři a před spaním)?

.....krát týdně / měsíčně (nehodící se škrtněte)

20. Jak často si měříte tzv. velký glykemický profil (glykémie nalačno, 1 h. po snídani, před obědem, 1 h. po obědě, před večeří, 1 h. po večeři a před spaním)?

.....krát týdně / měsíčně (nehodící se škrtněte)

21. Dodržujete lékařem doporučený minimální počet měření glykémie (případně si ji měříte častěji)?

ano

ne

22. Pokud NE, tak proč? (Ize zakroužkovat více možností)

bylo by to pro mě příliš finančně náročné

nezvládám to z časových důvodů

nechce se mi

měření glykémie je pro mě příliš bolestivé

ze svého pohledu nepotřebuji tak časté měření glykémie

měření glykémie je pro mě příliš stresující

23. Jak často běžně sami (případně v lékárně) provádíte kontrolu krevního tlaku?

..... krát denně / týdně / měsíčně /
ročně (nehodící se škrtněte)

nikdy

24. Pokud sami (případně v lékárně) provádíte kontrolu krevního tlaku, jaký typ tlakoměru používáte?

rtuťový, mám doma

digitální, mám doma

měřím si krevní tlak ve své lékárně

měřím si krevní tlak v různých lékárnách

25. Během léčby diabetu se u pacientů vyskytuje s různou frekvencí hypoglykémie (hladina cukru v krvi $\leq 3,5$ mmol/l). Vzpomenete si, kolikrát během posledního měsíce se u Vás vyskytla?

..... Krát

26. Vzpomenete si, kdy se u Vás vyskytla poslední hypoglykémie?

(uved'te datum)

27. Vzpomenete si, kdy se u Vás vyskytla předposlední hypoglykémie?

(uved'te datum)

28. Jednalo se u Vás v souvislosti s hypoglykemií, která se vyskytla během posledního měsíce o závažný stav (glyk. ≤ 2 mmol/l) vyžadující pomoc 2. osoby a/nebo aplikaci glukagonu?

ano

ne

29. Máte doma glukagon, který lze použít v případě závažné hypoglykémie?

ano

ne

30. Pokud jste na předchozí otázku odpověděli záporně, tak z jakého důvodu nemáte doma glukagon, který lze použít v případě závažné hypoglykémie? (lze zakroužkovat více možností)

lékař mi ho nedoporučil

v případě těžké hypoglykémie je pro mě/mé blízké snazší zavolat rychlou záchrannou pomoc

odmítl(a) jsem ho

v případě potřeby by mi ho neměl kdo

aplikovat

31. Kolikrát se u Vás v období, po které jste léčen(a) v režimu několika injekcí inzulínu denně vyskytla ketoacidóza (je vyšší glykémie, tělo má nedostatek inzulínu, a proto začne více štěpit tuky a okyselit se tím krev) vyžadující hospitalizaci?

..... Krát

32. Vyskytly se u Vás někdy v souvislosti s aplikací inzulínu inzulínovým perem obtíže v místě aplikace?

ano

ne

33. Pokud ano, jaké? (Ize zakroužkovat více možností)

zánět

barevné změny

modřina

bolestivost vpichu

lipodystrofie (dolíčky či zatvrdlinky v místě vpichu)

krvácení v místě vpichu

jiné (uved'te)

34. Vyskytly se u Vás někdy obtíže s inzulínovým perem?

ano

ne

35. Pokud ANO, jaké? (Ize zakroužkovat více možností)

nebyl(a) jsem dostatečně instruován(a) jak s ním zacházet

měl(a) jsem s perem technické potíže

neporozuměl(a) jsem dostatečně způsobu zacházení s ním, i když jsem byl(a) dostatečně instruován(a)

jiné (uved'te)

36. Jak běžně ošetřujete místo vpichu kanyly/jehly?

omyji vodou

vydezinfikuji jiným přípravkem

- omyji vodou s mýdlem neomývám ani nedezinfikuji .
- vydezinfikuji přípravkem s obsahem jódu

37. Existují pravidla pro výběr pacientů vhodných pro léčbu inzulinovou pumpou. Při jejich splnění Vám může lékař způsob dané léčby nabídnout. Konečné rozhodnutí je však na Vás. Byla Vám tato možnost léčby někdy lékařem nabídnuta?

- ano ne

38. Pokud ano, proč jste si ji ne zvolil(a)? (Ize zakroužkovat více možností)

- bylo by to pro mě příliš finančně náročné jsem zcela spokojen(a) s dosavadním způsobem léčby několika injekcemi inzulinu denně
- bylo by to pro mě příliš technicky náročné dosavadní způsob léčby několika injekcemi inzulinu denně je pro mě snadnější
- představa, že bych byl(a) 24 hodin denně připojen(a) na nějaké zařízení se mi nelíbí jiné (uveďte)

39. Dávky inzulinu Vám zpočátku nastavil lékař. Dále byste si je však měl(a) upravovat podle naměřených glykemií a denního režimu. Děláte to?

- ano ne

40. Pokud ne, tak proč? (Ize zakroužkovat více možností)

- bojím se, upravovat si sám / sama dávky inzulinu
- nechce se mi o dávkách inzulinu přemýšlet, jednodušší pro mě je, aplikovat si pořád stejné předepsané dávky
- lékař ani sestra se mnou nehovořili o možnosti úpravy dávek inzulinu
- nerozumím tomu, jak si sám / sama dávky inzulinu upravovat
- neměřím si pravidelně glykémii, chybí mi tedy údaj, podle kterého bych si mohl dávky inzulinu upravovat
- mám pořád stejný denní režim, proto nepotřebuji dávky inzulinu měnit

Dotazník CSII

41. Pohlaví: muž žena

42. Věk: let

43. Dosažené vzdělání:

- | | |
|--------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> základní | <input type="checkbox"/> učební obor |
| <input type="checkbox"/> s maturitou | <input type="checkbox"/> vysokoškolské |

44. Velikost místa bydliště:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> do 10 000 obyvatel | <input type="checkbox"/> 10 000-50 000 obyvatel |
| <input type="checkbox"/> 50 000-100 000 obyvatel | <input type="checkbox"/> více než 100 000 obyvatel |

45. Status:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> student | <input type="checkbox"/> pracující |
| <input type="checkbox"/> invalidní důchodce | <input type="checkbox"/> starobní důchodce |

46. Žijete:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> s manželem / manželkou | <input type="checkbox"/> s rodinou |
| <input type="checkbox"/> s přítelem / přítelkyní | <input type="checkbox"/> sám |
| <input type="checkbox"/> ve speciálním zařízení s trvalým dohledem ošetřovatele (některé domovy důchodců...) | <input type="checkbox"/> jinak (uved'te) |

47. V kolika letech u Vás byl diagnostikován DM 1. typu?

Uved'te:

48. Vyskytlo se prokázané onemocnění diabetes mellitus 1. nebo 2. typu v minulosti či nyní u někoho z Vaší rodiny?

DM 1. typu :

ano

ne

DM 2. typu :

ano

ne

49. Kouříte?

ne

ano

příležitostně

50. Užíváte nějaká volně prodejná léčiva či doplňky stravy?

ano (uved'te)

ne

.....

51. Kde jste získal(a) informace o daném přípravku, kdo Vám ho doporučil? (vyplňujte pouze v případě, že jste odpověděl(a) kladně na předchozí otázku)

od lékaře

v časopise /novinách

od lékárníka

v TV / rádiu

od známého

jinde (uved'te)

na internetu

52. Pokud jste volně prodejný lék či doplněk stravy zakoupil(a) v lékárně, byly Vám pracovníkem lékárny poskytnuty dostatečné a srozumitelné informace o daném přípravku?

ano

ne

53. Cítíte zlepšení svého zdravotního stavu při užívání daného přípravku?

ano

ne

Odovědi na následující otázky se mají týkat pouze období, po které jste léčen(a) v režimu inzulínové pumpy.

54. Jak často běžně provádíte kontrolu lačné glykémie (ráno) pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně (nehodící se škrtněte)

55. Jak často běžně provádíte kontrolu glykémie před jídlem pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně (nehodící se škrtněte)

56. Jak často běžně provádíte kontrolu glykémie po jídle pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně (nehodící se škrtněte)

57. Jak často běžně provádíte kontrolu glykémie před spaním pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně (nehodící se škrtněte)

58. Jak často běžně provádíte kontrolu glykémie v noci mezi půlnocí a 04 h. ranní pomocí glukometru?

.....krát denně / týdně / měsíčně (nehodící se škrtněte)

59. Jak často si měříte tzv. malý glykemický profil (glykémie nalačno, 1 h. po obědě, 1 h. po večeři a před spaním)?

.....krát týdně / měsíčně (nehodící se škrtněte)

60. Jak často si měříte tzv. velký glykemický profil (glykémie nalačno, 1 h. po snídani, před obědem, 1 h. po obědě, před večeří, 1 h. po večeři a před spaním)?

.....krát týdně / měsíčně (nehodící se škrtněte)

61. Dodržujete lékařem doporučený minimální počet měření glykémie (případně si ji měříte častěji)?

ano

ne

62. Pokud NE, tak proč? (Ize zakroužkovat více možností)

bylo by to pro mě příliš finančně náročné

nezvládám to z časových důvodů

nechce se mi

měření glykémie je pro mě příliš bolestivé

ze svého pohledu nepotřebuji tak časté měření glykémie

měření glykémie je pro mě příliš stresující

63. Jak často běžně sami (případně v lékárně) provádíte kontrolu krevního tlaku?

..... krát denně / týdně / měsíčně /
ročně (nehodící se škrtněte)

nikdy

64. Pokud sami (případně v lékárně) provádíte kontrolu krevního tlaku, jaký typ tlakoměru používáte?

rtuťový, mám doma

digitální, mám doma

měřím si krevní tlak ve své lékárně

měřím si krevní tlak v různých lékárnách

65. Během léčby diabetu se u pacientů vyskytuje s různou frekvencí hypoglykémie (hladina cukru v krvi $\leq 3,5$ mmol/l). Vzpomenete si, kolikrát během posledního měsíce se u Vás vyskytla?

..... Krát

66. Vzpomenete si, kdy se u Vás vyskytla poslední hypoglykémie?

(uved'te datum)

67. Vzpomenete si, kdy se u Vás vyskytla předposlední hypoglykémie?

(uved'te datum)

68. Jednalo se u Vás v souvislosti s hypoglykemií, která se vyskytla během posledního měsíce o závažný stav (glyk. ≤ 2 mmol/l) vyžadující pomoc 2. osoby a/nebo aplikaci glukagonu?

ano

ne

69. Máte doma glukagon, který lze použít v případě závažné hypoglykémie?

ano

ne

70. Pokud jste na předchozí otázku odpověděli záporně, tak z jakého důvodu nemáte doma glukagon, který lze použít v případě závažné hypoglykémie? (lze zakroužkovat více možností)

lékař mi ho nedoporučil

v případě těžké hypoglykémie je pro mě/mé blízké snazší zavolat rychlou záchrannou pomoc

odmítl(a) jsem ho

v případě potřeby by mi ho neměl kdo

aplikovat

71. Kolikrát se u Vás v období, po které jste léčen(a) v režimu inzulínové pumpy vyskytla ketoacidóza (je vyšší glykémie, tělo má nedostatek inzulínu, a proto začne více štěpit tuky a okyselí se tím krev) vyžadující hospitalizaci?

..... Krát

72. Vyskytly se u Vás někdy v souvislosti s aplikací inzulínu inzulínovou pumpou obtíže v místě aplikace?

ano

ne

73. Pokud ano, jaké? (lze zakroužkovat více možností)

zánět

barevné změny

modřina

bolestivost vpichu

lipodystrofie (dolíčky či zatvrdlinky v místě vpichu)

krvácení v místě vpichu

jiné (uveďte)

74. Vyskytly se u Vás někdy obtíže s inzulínovou pumpou?

ano

ne

75. Pokud ANO, jaké? (lze zakroužkovat více možností)

měl(a) jsem s pumpou technické obtíže

narušení toku inzulínu ze zásobníku

ucpání kanyly

prosakování inzulínu

uvolnění kanyly z podkoží

jiné (uveďte)

76. Pokud se u Vás vyskytly technické potíže s pumpou, tak proč? (lze zakroužkovat více možností)

nebyl(a) jsem dostatečně instruován(a) jak s ní zacházet

neporozuměl(a) jsem dostatečně způsobu zacházení s ní, i když jsem byl(a) dostatečně instruován(a)

jednalo se o vadný přístroj (potvrzeno technikem)

nezjištěno

77. Jak běžně ošetřujete místo vpichu kanyly/jehly?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> omyji vodou | <input type="checkbox"/> vydezinfikuji jiným přípravkem |
| <input type="checkbox"/> omyji vodou s mýdlem | <input type="checkbox"/> neomyvám ani nedezinfikuji |
| <input type="checkbox"/> vydezinfikuji přípravkem s obsahem jódu | |

78. Mažete místo vpichu kanyly/jehly Framykoinem?

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> vždy | <input type="checkbox"/> zřídka |
| <input type="checkbox"/> obvykle | <input type="checkbox"/> nikdy |
| <input type="checkbox"/> někdy | |

79. Existují pravidla pro výběr pacientů vhodných pro léčbu inzulinovou pumpou. Při jejich splnění Vám může lékař způsob dané léčby nabídnout. Konečné rozhodnutí je však na Vás. Proč jste si vybral(a) pro léčbu svého onemocnění diabetem 1. typu právě inzulinovou pumpu? (Ize zakroužkovat více možností)

- daný způsob léčby mi byl doporučen lékařem
- jsem přesvědčen(a) o jeho větší efektivitě
- je pro mě snadnější
- je pro mě komfortnější díky možnosti uvolnění mého denního režimu
- jiný důvod (uveďte)

80. Jak často běžně u pumpy využíváte funkci bolusů navíc (k doporučením lékaře) ?

..... krát denně / týdně / měsíčně (nehodící se škrtněte)

81. Dávky inzulinu Vám zpočátku nastavil lékař. Dále byste si je však měl(a) upravovat podle naměřených glykemií a denního režimu. Děláte to?

- ano ne

82. Pokud ne, tak proč? (Ize zakroužkovat více možností)

- bojím se, upravovat si sám / sama dávky inzulinu
- nechce se mi o dávkách inzulinu přemýšlet, jednodušší pro mě je, aplikovat si pořád stejné předepsané dávky
- lékař ani sestra se mnou nehovořili o možnosti úpravy dávek inzulinu
- nerozumím tomu, jak si sám / sama dávky inzulinu upravovat
- neměřím si pravidelně glykémii, chybí mi tedy údaj, podle kterého bych si mohl dávky inzulinu upravovat
- mám pořád stejný denní režim, proto nepotřebuji dávky inzulinu měnit

PROSÍM NEVYPLŇUJTE!

FORMULÁŘ PRO DATA Z DOKUMENTACE

typ léčby DM 1. typu: CSII doba na CSII

 typ pumpy

 typ inzulínu

 bazál

 bolus

 počet bolusů/den.....

 celková dávka inzulínu/denIU

 IU/kg/den

 typ proužků/glukometru

MDI typ inzulínu

 bazál

 počet bazálů/den.....

 bolus

 počet bolusů/den.....

 celková dávka inzulínu/den IU

 IU/kg/den

 typ proužků/glukometru

další užívaná léčiva:

.....

.....

.....

výška:

hmotnost:

TK:

HbA₁C:

TCH:

LDL:

HDL:

TG:

přítomnost komplikací: specifické:

nefropatie:	ano/ne
GFR dle MDRD ml/s 173 m ²
S_KREA μmol/l
retinopatie:	ano/ne
léčená laserem	ano/ne
periferní neuropatie:	ano/ne
syndrom diabetické nohy:	ano/ne
amputace:	ano/ne
ostatní:
nespecifické:	
KVS: ICHS/ICHDK/CMP	ano/ne

Jak jste dodržel(a) doporučení pro léčbu svého onemocnění diabetem v posledních 1-2 měsících?

Tento průzkum měří to, co doopravdy děláte, ne to, co Vám bylo doporučeno dělat.

1. Kontrola glykémie kontrolním přístrojem

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

2. Zaznamenávání výsledků měření glykémie

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

3. Kontrola ketolátek při vysoké glykémii

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

4. Užívání přesných dávek inzulínu

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

5. Užívání inzulínu ve správném čase

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

6. Konzumace správných porcí jídla

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

7. Konzumace hlavních jídel/svačin včas

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

8. Vedení jídelních záznamů

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

9. Čtení štítků na potravinách

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

10. Úprava nízkých hladin glykémie jen doporučeným množstvím sacharidů

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

nikdy jsem neměl(a) nízkou hladinu glykémie

11. Nošení rychle působících sacharidů k úpravě nízkých hladin glykémie při sobě

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

12. Docházení na kontroly a telefonický kontakt s lékařem

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

13. Nošení zdravotního průkazu diabetika

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

14. Cvičení

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

15. Úprava dávek inzulínu na základě hladin glykémie, stravy a cvičení

NIKDY ZŘÍDKAKDY NĚKDY OBVYKLE VŽDY

Dotazník spokojenosti s léčbou diabetu: DTSQs

Následující otázky se týkají léčby Vašeho diabetu (včetně inzulínu, tablet, diety) a Vašich zkušeností z několika posledních týdnů. Odpovězte na každou otázku tak, že zakroužkujete číslo na příslušné škále.

1. Jak jste spokojen/a se svojí současnou léčbou?
velmi spokojen/a 6 5 4 3 2 1 0 velmi nespokojen/a
2. Jak často jste měl/a v poslední době pocit, že máte nepříjemně vysokou hladinu cukru v krvi?
většinu času 6 5 4 3 2 1 0 nikdy
3. Jak často jste měl/a v poslední době pocit, že máte nepříjemně nízkou hladinu cukru v krvi?
většinu času 6 5 4 3 2 1 0 nikdy
4. Jak Vám vyhovuje Vaše léčba v poslední době?
velmi mi vyhovuje 6 5 4 3 2 1 0 vůbec mi nevyhovuje
5. Nakolik se dala podle Vašeho názoru Vaše léčba v poslední době pružně přizpůsobit Vašim potřebám?
velmi pružná 6 5 4 3 2 1 0 velmi nepružná
6. Jak jste spokojen/a s tím, jak rozumíte svému diabetu?
velmi spokojen/a 6 5 4 3 2 1 0 velmi nespokojen/a
7. Doporučil/a byste tento léčebný režim někomu, kdo má diabetes s podobnými projevy jako máte Vy?
ano, určitě bych léčbu doporučil/a 6 5 4 3 2 1 0 ne, určitě bych léčbu nedoporučil/a
8. Jak byste byl/a spokojen/a s tím, kdybyste pokračoval/a ve Vaší současné léčbě?
velmi spokojen/a 6 5 4 3 2 1 0 velmi nespokojen/a

Ujistěte se, prosím, že jste na každé škále zakroužkoval/a jedno číslo.

This copy is for information only - for use, please contact Professor Bradley

DTSQs © Prof Clare Bradley 9/93. Czech 19.7.02 (from standard UK English rev. 7/94)

Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

DOTAZNÍK O PŘÍJMU TUKU A VLÁKNINY VE STRAVĚ

Zamyslete se prosím nad výběrem Vaší stravy za poslední 3 měsíce a označte odpověď ke každé otázce.

Za poslední 3 měsíce...

1. Jedli jste rybu?

ne (jestli ne, přejděte k otázce 2) ano (jestli ano, přejděte k otázce 1a)

1a. Když jste jedli rybu, jak často byla grilovaná, pečená, nebo vařená?

vždy často někdy nikdy

1b. Když jste jedli rybu, jak často byla smažená?

vždy často někdy nikdy

2. Jedli jste kuře?

ne (jestli ne, přejděte k otázce 3) ano (jestli ano, přejděte k otázce 2a)

2a. Když jste jedli kuře, jak často bylo grilované nebo pečené?

vždy často někdy nikdy

2b. Když jste jedli kuře, jak často bylo smažené?

vždy často někdy nikdy

2c. Když jste jedli kuře, jak často jste odstranili kůži?

vždy často někdy nikdy

3. Jedli jste těstoviny (např. špagety, nudle, kolínka)?

ne (jestli ne, přejděte k otázce 4) ano (jestli ano, přejděte k otázce 3a)

3a. Když jste jedli těstoviny, jak často jste je jedli samotné, v polévce nebo s omáčkou, sýrem či s kečupem bez masa?

vždy často někdy nikdy

3b. Když jste jedli těstoviny, jak často jste si vybrali celozrnný typ.

vždy často někdy nikdy

4. Jedli jste červené maso (např. hovězí, vepřové, jehněčí)?

ne (jestli ne, přejděte k otázce 5) ano (jestli ano, přejděte k otázce 4a)

4a. Když jste jedli červené maso, jak často jste odstranili všechn viditelný tuk?

vždy často někdy nikdy

5. Jedli jste mleté maso (např. sekanou, karbanátek, hamburger)?

ne (jestli ne, přejděte k otázce 6) ano (jestli ano, přejděte k otázce 5a)

5a. Když jste jedli mleté maso, jak často jste si vybrali obzvlášť libové (se sníženým obsahem tuku)?

vždy často někdy nikdy

6. Jedli jste chléb, rohlíky, housky nebo suchary?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 7) ano (jestli ano, přejděte k otázce 6a)

6a. Když jste jedli chléb, rohlíky, housky nebo suchary, jak často jste je jedli bez másla nebo margarínu?

- vždy často někdy nikdy

6b. Když jste jedli chléb, rohlíky, housky nebo suchary, jak často jste si vybrali celozrnný nebo žitný typ?

- vždy často někdy nikdy

7. Jedli jste snídaňové cereálie, ovesné vločky nebo müsli?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 8) ano (jestli ano, přejděte k otázce 7a)

7a. Když jste jedli snídaňové cereálie, ovesné vločky nebo müsli, jak často byly se zvýšeným obsahem vlákniny nebo se sušeným ovocem?

- vždy často někdy nikdy

7b. Když jste jedli snídaňové cereálie, ovesné vločky nebo müsli, jak často obsahovaly otruby nebo jste přidali jiný typ vlákniny (např. Psyllium, rozpustnou vlákninu)?

- vždy často někdy nikdy

8. Pili jste mléko nebo jste ho měli k cereáliím?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 9) ano (jestli ano, přejděte k otázce 8a)

8a. . Když jste měli mléko, jak často bylo nízkotučné či netučné (odstředěné)?

- vždy často někdy nikdy

9. Jedli jste sýr včetně sýru v kuchyňské úpravě?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 10) ano (jestli ano, přejděte k otázce 9a)

9a. Když jste jedli sýr, jak často to byl zvláště nízkotučný (dietní) sýr?

- vždy často někdy nikdy

10. Jedli jste mražené dezerty, např. zmrzlinu nebo nanuk?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 11) ano (jestli ano, přejděte k otázce 10a)

10a. Když jste jedli mražené dezerty, jak často jste si vybrali mražený jogurt, ovocnou šťávu nebo nízkotučnou či netučnou zmrzlinu?

- vždy často někdy nikdy

11. Jedli jste vařenou zeleninu (upravenou)?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 12) ano (jestli ano, přejděte k otázce 11a)

11a. Když jste jedli upravenou zeleninu, jak často jste přidali máslo, margarín nebo jiný tuk?

- vždy často někdy nikdy

11b. Když jste jedli upravenou zeleninu, jak často byla smažená?

- vždy často někdy nikdy

12. Jedli jste brambory?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 13) ano (jestli ano, přejděte k otázce 12a)

12a. Když jste jedli brambory, jak často byly smažené v podobě hranolek nebo bramboráků?

- vždy často někdy nikdy

13. Jedli jste vařené nebo pečené brambory?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 14) ano (jestli ano, přejděte k otázce 13a)

13a Když jste jedli vařené nebo pečené brambory, jak často jste je jedli bez másla, margarínu nebo kyselých smetan?

- vždy často někdy nikdy

14. Jedli jste rýži?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 15) ano (jestli ano, přejděte k otázce 14a)

14a. Když jste jedli rýži, jak často byla neloupaná nebo pololoupaná (natural), tedy hnědá?

- vždy často někdy nikdy

15. Jedli jste zeleninové saláty?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 16) ano (jestli ano, přejděte k otázce 15a)

15a. Když jste jedli zeleninové saláty, jak často jste NEpoužili dressing (zálivku)?

- vždy často někdy nikdy

15b. Když jste jedli zeleninové saláty, jak často jste použili nízkotučný či netučný (dietní) salátový dressing (zálivku)?

- vždy často někdy nikdy

16. Jak často jste měli vegetariánské jídlo (tzn. BEZ masa, ryb, vajec nebo sýra) k večeři?

- vždy často někdy nikdy

17. Jak často jste měli k večeři 2 a více druhů zeleniny (KROMĚ brambor)?

- vždy často někdy nikdy

18. Obědvali jste?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 19) ano (jestli ano, přejděte k otázce 18a)

18a. Když jste obědvali, jak často jste měli 1 a více druhů zeleniny (KROMĚ brambor)?

- vždy často někdy nikdy

19. Snídali jste?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 20) ano (jestli ano, přejděte k otázce 19a)

19a. Když jste snídali, jak často jste měli čerstvé ovoce (KROMĚ džusu/ovocné šťávy)?

- vždy často někdy nikdy

19b. Když jste snídali, jak často jste měli teplé nebo studené sníadaňové cereálie nebo vločky?

- vždy často někdy nikdy

20. Jedli jste dezert (moučník, zákusek či ovoce po jídle)?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 21) ano (jestli ano, přejděte k otázce 20a)

20a. Když jste jedli dezert, jak často jste k němu přidali smetanu, zmrzlinu nebo šlehačku?

- vždy často někdy nikdy

20b. Když jste jedli dezert, jak často jste jedli pouze ovoce?

- vždy často někdy nikdy

21. Svačili jste mezi hlavními jídly?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 22) ano (jestli ano, přejděte k otázce 21a)

21a. Když jste svačili, jak často jste měli syrovou zeleninu

- vždy často někdy nikdy

21b. Když jste svačili, jak často jste měli čerstvé ovoce?

- vždy často někdy nikdy

22. Připravili jste některá jídla opékáním nebo smažením na pánvi?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 23) ano (jestli ano, přejděte k otázce 22a)

22a. Když jste opékali nebo smažili jídla na pánvi, jak často jste použili olivový olej místo másla, margarínu, sádla či jiného oleje?

- vždy často někdy nikdy

23. Vařili jste červené maso (hovězí, vepřové, jehněčí) ?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 24) ano (jestli ano, přejděte k otázce 23a)

23a. Když jste vařili červené maso, jak často jste PŘED vařením odstranili všechn tuk?

- vždy často někdy nikdy

24. Používali jste majonézu nebo pomazánku z ní?

- ne (jestli ne, přejděte k otázce 25) ano (jestli ano, přejděte k otázce 24a)

24a. Když jste použili majonézu nebo pomazánku z ní, jak často jste si vybrali nízkotučný či netučný (dietní) typ?

- vždy často někdy nikdy

25. Jedli jste domácí sladké pečivo či koláče (včetně ovocných)?

- ne (jestli ne, přejděte k dalším otázkám) ano (jestli ano, přejděte k otázce 25a)

25a. Když jste jedli domácí sladké pečivo či koláče (včetně ovocných), jak často byly upečeny s menším množstvím másla, margarínu nebo oleje než vyžadoval předpis?

- vždy často někdy nikdy

Doplňující informace:

Pohlaví: muž žena

Věk: let

V kolika letech u Vás byl zjištěn diabetes 2. typu? v.....letech

Užíváte nějaká volně prodejná léčiva či doplňky stravy?

ano (uvedte) ne

.....

.....

Dále vyplňujte pouze v případě, že jste odpověděl(a) kladně na předchozí otázku.

Kde jste získal(a) informace o daném přípravku, kdo Vám ho doporučil?

- od lékaře v časopise /novinách
- od lékárníka v TV / rádiu
- od známého jinde (uvedte)
- na internetu

Pokud jste volně prodejný lék či doplněk stravy zakoupil(a) v lékárně, byly Vám pracovníkem lékárny poskytnuty dostatečné a srozumitelné informace o daném přípravku?

ano ne

Cítíte zlepšení svého zdravotního stavu při užívání daného přípravku?

ano ne

NEVYPLŇUJTE!

Typ léčby DM 2 (lze zaškrtnout více možností):

- dieta
- PAD
- Inzulín

Léčiva užívaná na DM2 (včetně inzulínů):

.....
.....
.....

výška

váha

HbA_{1c}

obvod pasu