

Možnosti terapie inzulinem v roce 2015

Denisa Janíčková – Žďárská, Pavlína Piřhová, Milan Kvapil

Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK, Praha

Klinická praxe si vynutila vývoj nových typů inzulinových bazálních analog. Vyznačují se menší intraindividuální variabilitou účinku, což znamená lepší predikovatelnost efektu a snížení rizika zejména noční hypoglykémie. Řadíme do této skupiny inzulin degludec, inzulin glargin v koncentraci 300 IU a pegylovaný inzulin lispro, který navíc vykazuje větší afinitu k účinku přímo v jaterní buňce. Všechny tři nové typy bazálních analog zlepšují bezpečnost terapie diabetu 1. i 2. typu.

Své místo v terapii si stále udržují premixovaná analoga, jejichž výhodou je současná intervence glykémie nalačno i postprandiálně. Jsou určeny zejména pro pacienty se stabilním životním režimem.

Klíčová slova: bazální analoga, premixované inzuliny, inzulin degludec, inzulin glargin U300, pegylovaný inzulin lispro.

Insulin treatment options in 2015

The clinical practice has required that novel types of basal insulin analogues be developed. They are characterised by a lower intraindividual variability of the effect, which means better predictability of the effect and reduction in the risk of nocturnal hypoglycaemia, in particular. This group includes insulin degludec, insulin glargine in a concentration of 300 IU, and pegylated insulin lispro, which exhibits higher affinity to the effect directly in the hepatic cell. The three novel types of basal analogues will all improve the safety of treatment in both type 1 and type 2 diabetes.

Premixed analogues have also retained their place in the treatment, with their advantage being concurrent fasting as well as postprandial glycaemia intervention. They are particularly intended for patients with a stable everyday life.

Key words: basal analogue, premixed insulins, insulin degludec, insulin glargine U300, pegylated insulin lispro.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(1): 30–34

Úvod

Pro terapii diabetu jsou v současnosti k dispozici různé látky, mezi nimiž dominantní místa zaujímá inzulin. Přes nesporné pokroky ve vývoji různých jiných farmak zůstává inzulin stále základem terapie, a to nejen pro léčbu diabetu 1. ale i 2. typu. Humánní inzulin byl ve své době jistým pokrokem, nicméně, prakticky ve všech indikacích jej lépe nahradí inzulinová analoga. Klinickým přínosem analog je zejména farmakokinetika více odpovídající přirozenému průběhu sekrece inzulinu u zdravého člověka, což v praxi rezultuje v nižší riziko hypoglykemií, větší efekt na postprandiální glykémii a vytvoření prostoru pro těsnější a bezpečnější kompenzaci. Zavedení inzulinu glargin do praxe znamenalo ve zpětném pohledu přelom v terapii inzulinem u diabetu 2. typu. Jeho nízká variabilita a 24hodinový účinek umožnil plné využití režimu bazálního inzulinu. Z důvodu vysoké bezpečnosti a jednoduchosti podání se stal zejména v USA „zlatým standardem“ pro terapii diabetu. Bezpečnost této terapie byla prokázána recentně publikovanou doposud největší diabetologickou studií ORIGIN. Tato studie taktéž s konečnou platností ukončila diskuzi o vztahu inzulinu glargin k riziku malignit – studie ORIGIN jednoznačně prokázala, že terapie inzulinem glargin není provázána žádným zvýšením rizika vzniku karcinomu ani jiných malignit. Inzulinový analog detemir vykazuje také nízkou variabilitu a tudíž nižší riziko

hypoglykémie. Protože koncepce bazálního inzulinu se velmi osvědčila, jsou dále vyvíjeny inzulinová analoga s dlouhodobým účinkem.

Režimy aplikace inzulinu

Velmi zjednodušeně lze dělit preparáty inzulinu na krátkodobě účinné (zejména tzv. krystalický/regular/inzulin a krátkodobě účinná analoga inzulinu) a dlouhodobě účinné (NPH inzulin, dlouhodobě účinná analoga inzulinu/bazální analoga). Jejich kombinací vznikají tzv. premixované inzuliny, jejichž farmakokinetika (a také farmakodynamika) se liší podle typu inzulinu a vzájemného poměru jednotlivých složek. Zavedení továrně vyráběných premixovaných inzulinových směsí v definovaném poměru bylo ve své době velkým pokrokem.

Inzulinová analoga a humánní inzulin

Hlavním důvodem vývoje inzulinových analog byl požadavek na zlepšení farmakokinetiky. Cílem bylo dosažení rychlejšího nástupu účinku u krátkodobě účinných analog, u dlouhodobě účinných analog pak prodloužení účinku na celých 24 hodin společně s bezvrcholovým průběhem a sníženou intraindividuální variabilitou. Po zavedení analog inzulinu do praxe byla záhy připravena premixovaná analoga, jejímž prvním zástupcem byl preparát Novomix (kombinace krátkodobě účinného analogu aspart a jeho de-

potní verze v poměru 70/30) firmy NovoNordisk. Záhy poté byly uvedeny na trh další varianty premixovaných analog lispro firmy Eli Lilly, v jiné kombinaci (Humalog Mix 25 a Humalog Mix 50, krátkodobě účinný analog lispro činí 25 % a 50 % preparátu). Všechny tři premixované inzuliny jsou k dispozici v České republice, nabízejí tak ucelenou škálu premixovaných analog v různém poměru krátkodobě a dlouhodobě účinné složky, což umožňuje vybrat preparát individuálně pro daného pacienta „na míru“ jeho metabolického profilu. Nic nebrání i kombinaci dvou různých poměrů v jeden den, pokud to režim pacienta vyžaduje.

Léčba inzulinem u diabetu 1. typu

Pacient s diabetem 1. typu nemůže přezívat bez aplikace exogenního inzulinu. Původně, po objevu depotních inzulinů, byli pacienti léčeni těmito preparáty aplikovanými jednou či dvakrát denně. Zásadní nevýhodou byla nutnost frekventního příjmu stravy, což v praxi znamenalo, že pacient podřizoval svůj život terapii. Riziko hypoglykémie bylo vysoké, proto i kompenzace diabetu nemohla být uspokojivá. Zlom přinesla koncepce intenzifikované (intenzivní) terapie inzulinem, jejíž nedílnou součástí je režim aplikace inzulinu bazálního v kombinaci s krátkodobě účinným inzulinem před jídlem (tzv. režim bazál/bolus), selfmonitoring a edukace pacienta. Režim aplikace inzulinu lépe napodobil fyzio-

logickou sekrecí inzulínu, edukovaný pacient mohl díky selfmonitoringu upravovat dávku prandiálního krátkodobě účinného inzulínu. Výsledkem bylo zlepšení kompenzace, které prokazatelně snížilo riziko komplikací. Přínos tohoto způsobu terapie prokázala jednoznačně studie DCCT/EDIC. Intenzivní terapie inzulínem snížila nejen riziko mikrovaskulárních komplikací, ale jednoznačně také riziko manifestace ischemické choroby srdeční, jakožto i snížení mortality.

Od publikace studie DCCT je tak bazál/bolus základním režimem pro léčbu pacientů s diabetem 1. typu. Premixované inzuliny se mohou uplatnit pouze výjimečně, a to u osob se sníženou adherencí k terapii, u nichž není cílem terapie těsná kompenzace diabetu, ale pouze udržení asymptomatického stavu (bez příznaků dekompenzace diabetu).

Patofyziologie diabetes mellitus 2. typu

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

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

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

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

Indikace léčby inzulínem u diabetu 2. typu

Po dlouhou dobu byla vedena diskuze o vhodnosti či nevhodnosti terapie inzulínem u pacientů s diabetem 2. typu. Podle studie

ORIGIN inzulín glargin aplikovaný u pacientů s prediabetem či v časných stádiích diabetu 2. typu nezvýšil riziko kardiovaskulárních komplikací, můžeme v současnosti pozici inzulínu v léčbě diabetu 2. typu definovat následovně: v prvních fázích nemoci je jednou z možností terapie, pokud možno vždy v kombinaci s metforminem, případně s jinými antidiabetiky. V pozdních fázích nemoci, kdy je sekrece endogenního inzulínu snížena (vyčerpání β buněk), je terapie inzulínem nezbytná k dosažení požadované kompenzace.

Pro posouzení výhodnosti případně rizik jednotlivých režimů aplikace je třeba kromě výsledků klinických studií zvážit požadovanou úroveň kompenzace pacienta. Prakticky všechny klinické studie jsou prováděny s cílem dosažení co nejnižšího glykovaného hemoglobinu, případně glykémie nejbližší normálním hodnotám. V oblasti kompenzace, kdy se hodnoty glykémie blíží normální hodnotě zdravého člověka, se jeví z hlediska hypoglykémie nebezpečnější režim bazálního inzulínu. Lze si představit situaci následující: cílem terapie pacienta nemusí být normoglykémie, přitom má pacient výrazný vzestup glykémie postprandiálně, premixované inzuliny pak mohou být ideální volbou. Pro výběr vhodného režimu je nutné uvědomit si výhody a nevýhody jednotlivých aplikačních schémat, které vyplývají zejména z farmakokinetiky a pak vybrat individuální režim pro daného pacienta. Metaanalýzy nepomohou v rozhodování u jednotlivého pacienta, jsou pouze obecným vodítkem pro pochopení rozdílů mezi jednotlivými režimy.

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

Avšak i v současnosti je možné s výhodou premixovaných inzulínů (zejména premixovaných analogů) užit u pacientů se stabilní životosprávou a relativně vyšším vzestupem postprandiální glykémie. Premixované inzuliny jsou stále dobrou možností volby s velmi dobrou

účinností, možností individuálního výběru poměru rychle účinného analogu a depotní složky. Premixované inzuliny proti režimu bazál/bolus nabízejí jednodušší léčbu s menším rizikem hypoglykémie a tudíž jsou předpokladem lepší compliance pacienta. Paradigma léčby využití inzulínu v terapii diabetu 2. typu možná změní nové premixované inzuliny, které budou v brzké době registrovány.

Bazální analogy inzulínu

Klinický požadavek na bazální analogy inzulínu je celkem jednoduchý – plochá křivka účinku, konstantní účinek po dobu nejméně 24 hodin, minimální variabilita. Tyto vlastnosti umožňují dosáhnout těsné kompenzace diabetu titrací (postupnou úpravou dávek podle selfmonitoringu) při minimálním riziku hypoglykémie. Těmto cílům se přibližuje inzulín glargin v nové podobě – koncentraci 300 jednotek v mililitru, inzulín degludec a připravovaný inzulín LY2605541.

Inzulínový analog degludec

Humánní inzulín aplikovaný podkožně nemá ideální farmakokinetiku a tedy ani farmakodynamiku, což se týká zejména klasického NPH inzulínu. Důvodem pro modifikaci molekuly lidského inzulínu je proto vylepšení farmakokinetiky po subkutánní injekci tak, aby lépe vyhovovala požadavkům léčby, případně lépe odpovídala fyziologickému průběhu sekrece inzulínu. Ve snaze vytvořit ideální bazální inzulín bylo různým způsobem modifikováno zpoždění absorpce inzulínu.

V molekule inzulínu degludec byla odstraněna koncová aminokyselina v pozici B30 a na arginin v pozici B29 byl navázán zbytek kyseliny glutamové (nutný pro tvorbu dimerů) společně se 16uhlíkatou mastnou kyselinou. Tato molekula může zaujímat 3 základní typy konformace. Po injekční aplikaci do subkutánní tkáně dochází velmi rychle k difuzi fenolu do kapilár a snížení jeho lokální koncentrace. Vazebná místa se velmi rychle uvolní a hexamery se spojí navzájem – dojde ke vzniku obrovské molekuly, multihexameru. Nakonec dochází k disociaci zinku a molekula se tak rozpadá postupně na dimery a monomery, které jsou absorbovány do cirkulace.

Výsledkem zpoždění absorpce je poločas účinku 24 hod., doba účinku cca 42 hod. a dokonce ještě po 96 hod. od aplikace je inzulín detekovatelný v cirkulaci. Po dosažení rovnovážného stavu dosahuje velmi plochého a stabilního farmakokinetického profilu. V klinických studiích 3. fáze byly zkoušeny různé režimy podávání.

V zásadě můžeme degludec podat každý den ve stejnou denní dobu, druhou možností je dodržet 40 hod. mezi aplikacemi (tj. první den ráno, druhý den večer, čtvrtý den opět ráno, pátý den večer...), třetí možností je aplikovat inzulin pravidelně 3x týdně, tato varianta se ale v klinické praxi ani v klinických studiích neosvědčila.

Z vlastností inzulinu degludec vyplývá, že bude určen k léčbě jak pacientů s diabetes mellitus 1. typu jako součást režimu bazál/bolus, tak k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu v kombinaci s perorálními antidiabetiky a/nebo preprandiálním inzulinem.

Nespornou výhodou je plochý profil se sníženým rizikem výskytu hypoglykemií, především v nočních hodinách v porovnání s inzulinem NPH. Jeho ultra dlouhý účinek snižuje i možnost vzniku ketoacidózy při opomenutí každodenní aplikace bazálního inzulinu u pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Váhový přírůstek v průběhu léčby inzulinem degludec byl srovnatelný s léčbou inzulinovými analogy glargin a detemir. Pro inzulin degludec byla v klinických studiích rovněž zjištěna velmi nízká mezidenní variabilita účinku – až 4x nižší než při léčbě inzulinem glargin. Inzulin degludec je schválen v koncentraci 100 IU a 200 IU/ml.

Pro klinické použití se předpokládá vývoj cartridgí i předplněných per samotného bazálního inzulinu degludec a jeho premixované kombinace s inzulinem aspart v poměru 70 (IDeg): 30 (IAsp) a 55 (IDeg): 45 (IAsp). Taktéž je připravována směs inzulinu degludec s liraglutidem pro aplikaci v jednom inzulinovém peru.

Inzulin glargin

Inzulin glargin byl do praktického užívání zaveden jako první analog inzulinu, jehož účinek přetrvával u většiny pacientů s diabetes mellitus 2. typu po dobu 24 hodin. Současně vykazoval v porovnání s inzulinem NPH plošší křivku průběhu účinku a menší variabilitu. Důsledkem těchto rozdílů bylo zejména nižší riziko nočních hypoglykemií. Inzulin glargin se tak stal jistým etalonem bazálního inzulinu pro léčbu pacientů 1. i 2. typu.

Cílem dalšího vývoje je vylepšení stávajících vlastností inzulinu glargin. Jednou z cest je zvýšení koncentrace. V roce 2013 byly publikovány první výsledky s inzulinem glargin v koncentraci 300 U/ml (U300).

Farmakokinetika a farmakodynamika U300 byla studována u pacientů s diabetes mellitus 1. typu v randomizované, dvojité zaslepené 2×2 crossover studii. Porovnávány byly dávky 0,4 U/kg a 0,6 U/kg s dávkou 0,4 U/kg inzulinu glargin v koncentraci 100 U/kg (U100) aplikované 8 dní

v režimu bazál/bolus. 8. den byli pacienti vyšetřeni pomocí euglykemického clampu (Biostator), který trval 36 hodin. V dávce 0,4 U/kg vykazoval U300 stabilní plató účinku během celých 24 hodin s pozvolným následujícím poklesem. V porovnání s U100 byly zaznamenány menší fluktuace a delší doba trvání účinku (32 hodin). Ještě lepší výsledky byly dosaženy při aplikaci U300 v dávce 0,6 U/kg, účinek trval 34 hodin.

EDITION I je klinická studie fáze III, v níž byla porovnávána terapie inzulinem glargin v koncentraci U100 a U300 u pacientů s diabetes mellitus 2. typu v režimu kombinace bazálního a bolusového inzulinu. 807 pacientů s průměrnou dobou trvání diabetu 15,8 let, léčených průměrnou dávkou 1,2 U/kg, bylo randomizováno do dvou větví v poměru 1:1 k léčbě U300 a U100. Primárním endpointem byla změna glykovaného hemoglobinu, dalším procento pacientů s nejméně jednou potvrzenou noční hypoglykemickou příhodou během doby od 3. do 6. měsíce studie. Pokles glykovaného hemoglobinu byl v obou větvích stejný o –0,83 % (95 % CI –0,11 až 0,11). Procento pacientů, u nichž se objevila nejméně jedna noční potvrzená hypoglykémie, bylo nižší při léčbě U300 (36,1 % vs 45,5 %; RR 0,79 [CI 0,67 to 0,94]; p = 0,0070). Studie EDITION I prokázala, že inzulin glargin U300 je u pacientů s diabetes mellitus 2. typu stejně účinný, jako U100, ale terapie je zatížena o 23 % nižším rizikem nočních hypoglykemií.

Inzulin glargin U300 je inovativním pokrokem ve využití vlastností „zlatého standardu“ mezi bazálními inzuliny.

LY2605541

LY2605541 je nový druh inzulinu, který vznikl navázáním PEG na molekulu inzulinového analogu lispro. Tímto způsobem bylo dosaženo prodloužení účinku, nižší variability, takže se tato nová látka může používat jako bazální analog.

Noninferitní studie proti inzulinu glargin potvrdily stejnou účinnost u diabetiků 2. typu mírně lepší účinnost a současně vyšší riziko hypoglykémie u diabetiků 1. typu. Základní výhodou LY2605541 je jeho vyšší afinita k hepatocytům, což by mohlo tento analog přiblížit ideálnímu bazálnímu inzulinu, protože se jeho účinek koncentruje v játrech a snižuje proto intenzivněni glykémii nalačno.

Závěr

Premixované inzuliny byly v době zavedení velkým pokrokem v léčbě diabetu, zavedení premixovaných analogů pak zlepšilo možnost ovlivnění postprandiální glykémie. Po zavedení dlouhodobě účinných analogů do praxe (zejm-

na inzulinu glargin) se na místo režimu první volby u většiny nemocných dostala terapie bazálním analogem jednou denně v kombinaci s perorálními antidiabetiky. Tento režim je zatížen v porovnání s premixovanými inzuliny obvykle menším rizikem hypoglykémie a nižším přírůstkem hmotnosti. Preferován je také pro svou jednoduchost a možnost jednoduché úpravy dávky inzulinu pacientem (titrace).

Literatura

1. Pelikánová T, Bartošík V, et al. Praktická diabetologie. 5. vydání, Maxdorf, Praha.
2. Jawadi MH, Ho LS. Stability and reproducibility of the biologic activity of premixed short-acting and intermediate-acting insulins. *Am J Med.* 1986; 81(3): 467–471.
3. Davis SN, Thompson CJ, Brown MD, Home PD, Alberti KG. A comparison of the pharmacokinetics and metabolic effects of human regular and NPH insulin mixtures. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991; 13(1–2): 107–117.
4. Taylor JR, Campbell KM. Insulin analogs for the management of type 2 diabetes. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70(4): 320–334.
5. Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs.* 2006; 66(1): 31–49.
6. Heise T, Eckers U, Kanc K, Nielsen JN, Nosek L. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different formulations of biphasic insulin aspart: a randomized, glucose clamp, crossover study. *Diabetes Technol Ther.* 2008; 10(6): 479–485.
7. Malone JK, Woodworth JR, Arora V, Yang H, Campaigne BN, Hallé JP, Yale JF, Grossman LD. Improved postprandial glycemic control with Humalog Mix75/25 after a standard test meal in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2000; 22(2): 222–230.
8. Robbins DC, Beisswenger PJ, Cieriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther.* 2007; 29(11): 2349–2364.
9. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes.* 1986; 35(5): 530–545.
10. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977–986.
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353(25): 2643–2653.
12. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14(3): 173–194.
13. Kahn SE. The pathophysiologic defects of type 2 diabetes. Abnormal insulin action and impaired insulin secretion. *Postgrad Med.* 2000; 107(6 Suppl Key): 11–15.
14. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(4): 319–328.
15. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial

dial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007; 357(17): 1716–1730.

16. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 361(18): 1736–1747.

17. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009; 52: 1990–2000.

18. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of, 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 510–517.

19. Vaag A, Lund SS. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(2): 159–170.

20. Tambascia MA, Nery M, Gross JL, Narbot Ermetice M, Piras de Oliveira C. Evidence-based clinical use of insulin premixtures. *Diabetol Metab Syndr.* 2013; 5(1): 50.

21. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005; 28(2): 260–265.

22. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28(2): 254–259.

23. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther.* 2007; 29(11): 2349–2364.

24. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003; 26(11): 3080–3086.

25. Yki-Järvinen H, Kottrönen A. Is there evidence to support use of premixed or prandial insulin regimens in insulin-naïve or previously insulin-treated type 2 diabetic patients? *Diabetes Care.* 2013; 36(Suppl 2): S205–211.

26. Sakharova OV, Lleva RR, Dziura JD, Spollett GR, Howell SK, Beisswenger PJ, Inzucchi SE. Effects on post-prandial glucose and AGE precursors from two initial insulin strategies in patients with type 2 diabetes uncontrolled by oral agents. *J Diabetes Complications.* 2012; 26(4): 333–338.

27. Ohira M, Endo K, Oyama T, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Nagayama D, Nagumo A, Saiki A, Murano T, Watanabe H, Miyashita Y, Shirai K. Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70. *Metabolism.* 2011; 60(1): 78–85.

28. Siegelar SE, Kerr L, Jaber SJ, Devries JH. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event

rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care.* 2011; 34(4): 855–857.

29. Ma Z, Parkner T, Christiansen JS, Laursen T. IDegAsp: a novel soluble insulin analogs combination. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12(11): 1533–1540.

30. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379.

31. Žďárská D. Kontinuální glukózový monitorovací systém potvrzuje stabilizaci glykémie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených inzulinem glargine na terapii IIR. *Kazuistiky v diabetologii* 2005; 3(4): 43–44.

32. Janíčková Žďárská D. Inzulínová léčba u diabetes mellitus 1. typu – inzulin detemir versus inzulin glargine. *Kazuistiky v diabetologii* 2005; 1: 40.

33. Kvapil M. Úprava dávky inzulinu podle glykémie nalačno – mýty, omyly a pravdy pro léčbu bazálním inzulinem. *Diabetologie* 2011, Triton, Praha; 2011.

34. Lepore M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes.* 2000; 49(12): 2142–2148.

35. Riddle MC, et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003; 26(11): 3080–3086.

36. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(4): 319–328.

37. Hemkens LG, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia.* 2009; 52(9): 1732–1744.

38. Haluzík M, Haluzík M. Diabetes a nádory. *Diabetologie* 2011, Triton, Praha; 2011.

39. The ORIGIN trial investigators: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(4): 319–328.

40. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res DOI* 10. 1007/s11095-012-0739-z.

41. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1489–1497.

42. Birkeland KI, Home PD, Wendish U, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes. A randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 2011; 34: 661–665.

43. Garber A, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomi-

sed, open-label, treat-to target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1498–1507.

44. Dahmen R, et al. New Insulin Glargine U300 Formulation Evens and Prolongs Steady State PK and PD Profiles During Euglycemic Clamp in Patients with Type 1 Diabetes (T1DM). *Presentace 113-OR; ADA, Chicago, 2013.*

45. Riddle MC, et al. New Insulin Glargine Formulation: Glucose Control and Hypoglycemia in People with Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin (EDITION I). *Presentace 43-LB; ADA, Chicago, 2013.*

46. Manner DH, Luo J, Qu Y, Berry S, Gaydos BL, Jaber SJ. A clinical utility index for electing an optimal insulin dosing algorithm for LY2605541 in patients with type 2 diabetes pretreated with basal insulin. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16(8): 499–505.

47. Jaber SJ, Rosenstock J, Bergenstal RM, Prince MJ, Qu Y, Beals JM. Contrasting weight changes with LY2605541, a novel long-acting insulin, and insulin glargine despite similar improved glycaemic control in T1DM and T2DM. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(4): 351–356.

48. Sinha VP, Choi SL, Soon DK, Mace KF, Yeo KP, Lim ST, Howey DC. Single-dose pharmacokinetics and glucodynamics of the novel, long-acting basal insulin LY2605541 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2014; 54(7): 792–799.

49. Madsbad S. LY2605541 – a preferential hepato-specific insulin analogue. *Diabetes.* 2014; 63(2): 390–392.

50. Bergenstal RM, Rosenstock J, Bastyr EJ 3rd, Prince MJ, Qu Y, Jaber SJ. Lower glucose variability and hypoglycemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 versus insulin glargine. *Diabetes Care.* 2014; 37(3): 659–665.

51. Moore MC, Smith MS, Sinha VP, Beals JM, Michael MD, Jaber SJ, Cherrington AD. Novel PEGylated basal insulin LY2605541 has a preferential hepatic effect on glucose metabolism. *Diabetes.* 2014; 63(2): 494–504.

52. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jaber SJ. Response to Comment on: Bergenstal et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2140–2147. *Diabetes Care.* 2013; 36(7): e107–108.

53. Home PD. Comment on: Bergenstal, et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2140–2147. *Diabetes Care.* 2013; 36(7): e106.

Článek přijat redakcí: 1. 12. 2014

Článek přijat k publikaci: 19. 12. 2014

MUDr. Denisa Janíčková – Žďárská

Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

denisa.janickova.zdarska@email.cz