

historickému významu je však spojen s vyšší variabilitou působení, zvýšeným rizikem hypoglykemie a relativně krátkým trváním účinku, často vyžadujícím více denních dávek (16). V současné praxi byl ve většině indikací nahrazen moderními bazálními analogy. Jejich přehled je uveden v tabulce 2.

Bazální analoga I. generace

Vývoj dlouhodobě působících inzulinových analog představoval zásadní krok směrem k fyziologičtější bazální substituci. Cílem bylo dosažení stabilnějšího a déletrvajícího účinku bez výrazného vrcholu.

Inzulin glargin byl prvním klinicky dostupným analogem této skupiny. Jeho účinek je založen na snížené rozpustnosti v místě aplikace, což vede k postupnému uvolňování inzulinu a relativně plošnému 24hodinovému profilu. Ve srovnání s NPH inzulinem je spojen s nižším rizikem hypoglykemie, zejména v nočním období (17).

Inzulin detemir využívá vazbu na albumin prostřednictvím mastné kyseliny, která zpomaluje jeho distribuci a prodlužuje účinek. Ve vztahu k fyziologické kontinuální bazální sekreci inzulinu však jeho účinek nemusí vždy zajistit plné 24hodinové pokrytí. U pacientů s DM1 léčených intenzifikovaným režimem s krátké či rychle působícími prandiálními analogy proto bývá často nutné podání detemiru 2× denně. Jeho potenciální výhodou je menší přírůstek hmotnosti u pacientů s DM2 (18).

Obě analoga představovala významné zlepšení oproti NPH inzulinu, především díky nižší variabilitě a redukci rizika hypoglykemie, nicméně stále nedosahovala ideálního, zcela plošného profilu účinku.

Bazální analoga II. generace

Další vývoj byl zaměřen na dosažení ještě stabilnějšího, déletrvajícího a méně variabilního účinku. Výsledkem jsou tzv. bazální analoga II. generace.

Inzulin glargin U300 představuje koncentrovanější formu glarginu (300 jednotek/ml). Vyšší koncentrace vede po podkožním podání k pomalejšímu a rovnoměrnějšímu uvolňování inzulinu. To vede k plošnějšímu a delšímu profilu účinku s nižší variabilitou ve srovnání s glarginem U100 (19). Klinicky je spojen se srovnatelnou účinností, ale nižším rizikem hypoglykemie, zejména v nočním období (20).

Inzulin degludek je v současnosti nejdéle působícím bazálním analogem. Jeho molekulární úprava umožňuje tvorbu rozpustných multihexamerů v místě aplikace, z nichž se inzulin uvolňuje velmi pomalu a kontinuálně. Výsledkem je účinek přesahující 40 hodin a jeho velmi nízká variabilita (21). Degludek poskytuje stabilní bazální hladinu inzulinu a je spojen s nižším rizikem hypoglykemie při srovnatelné glykemické kontrole oproti starším analogům (22).

Důležitou praktickou vlastností moderních bazálních analogů II. generace je také větší flexibilita v načasování jejich podání, tedy možnost určité variability času aplikace bez významného narušení vlastní inzulinové substituce, což může zlepšit adherenci pacientů. Na druhou stranu jejich dlouhé působení může představovat limitaci v situacích vyžadujících rychlou úpravu dávky (např. fyzická aktivita). Z klinického hlediska představují analoga II. generace současný standard bazální inzulinoterapie.

Na bazální analoga II. generace navazuje vývoj inzulinů určených k podání jednou týdně. Nejvíce studovaným a klinicky nejpokročilejším zástupcem je inzulin icodek, jehož molekula je modifikována tak, aby měla výrazně sníženou afinitu k inzulinovému receptoru a současně velmi silnou, reverzibilní vazbu na albumin. Tím vzniká cirkulující rezervoár převážně na albumin vázaného inzulinu, z něhož se postupně uvolňuje jeho aktivní frakce. Farmakokinetický poločas icodeku je přibližně 196 hodin (asi 8 dní),

což umožňuje pokrytí bazální inzulinové potřeby při podání jednou týdně (23). Ve srovnání s inzulinem degludek tak posouvá princip prodloužené bazální substituce k týdennímu dávkovacímu intervalu (21, 23). Potenciálním přínosem je zásadní snížení frekvence aplikací a tím zlepšení komfortu i adherence pacientů. Současně však velmi dlouhé působení vyvolává nové otázky týkající se zahájení a titrace léčby, řešení vynechané nebo chybně podané dávky, bezpečnosti a adaptability na rychlé změny inzulinové potřeby (23).

Alternativní cesty podání a „chytré“ inzuliny

Dalším směrem vývoje jsou alternativní způsoby podání inzulinu, jejichž cílem je eliminovat nutnost subkutánních injekcí. Nejvýznamnějším klinicky dostupným přístupem je inhalační inzulin, který umožňuje rychlou absorpci a nástup účinku. Jeho využití je však limitováno variabilitou účinku a specifickými kontraindikacemi (24).

V experimentální fázi se nachází vývoj perorálních, transdermálních či implantabilních systémů podání, stejně jako tzv. glukózo-responzivních („smart“) inzulinů, které by byly schopny autonomně upravovat svůj účinek v závislosti na aktuální glykemii. Tyto přístupy představují potenciálně zásadní posun směrem k věrnější fyziologické regulaci glykemie, avšak jejich klinická aplikace je zatím omezená (25).

Technologie

Technologický rozvoj v posledních dvou dekádách zásadně proměnil možnosti inzulinoterapie. Zatímco farmakologické inovace usilují o optimalizaci vlastností samotného inzulinu, moderní technologie umožňují jeho preciznější dávkování, bezpečnější podání a lepší adaptaci na aktuální metabolické potřeby pacienta. Výsledkem je významné zlepšení kvality glykemické kompenzace při současném snížení rizika hypoglykemie.

Tab. 2. Přehled bazálních analogů inzulinu (3)

Inzulin	Komerční název	Strukturální úprava molekuly	Nástup účinku	Vrchol účinku	Délka účinku
Glargin U100	Lantus	Přidání 2 argininů (B31, B32) a záměna asparaginu za glycin v pozici A21	2–3 h	bez vrcholu	≈24 h
Detemir	Levemir	Delece ThrB30 + navázání mastné kyseliny na LysB29 (vazba na albumin)	2–3 h	6–8 h	≈24 h
Glargin U300	Toujeo	Stejná molekula jako U100, vyšší koncentrace (300 U/ml) → pomalejší absorpce	~6 h	bez vrcholu	24–36 h
Degludek	Tresiba	Delece ThrB30 + mastná kyselina na LysB29 → tvorba multihexamerů	2–4 h	bez vrcholu	> 42 h