

# Dlouhodobě působící inzuliny v léčbě diabetu 2. typu a jejich postavení v rámci současného léčebného algoritmu

Martin Haluzík<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Centrum diabetologie a Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>Endokrinologický ústav, Praha

<sup>3</sup>Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

## Souhrn

Léčba inzulinem je již mnoho let nedílnou součástí léčby diabetiků 2. typu, a to zejména těch s delším trváním onemocnění. Podle platných mezinárodních i českých doporučení je možné inzulin podávat již jako lék druhé volby při nedostatečné kompenzaci pacienta na monoterapii metforminem. V praxi je u mnoha pacientů s diabetem 2. typu podávání inzulinu často zahájeno později, než by bylo ideální. Důvodem jsou mimo jiné obavy pacientů a často i lékařů nediabetologů z nežádoucích účinků inzulinu. Přestože se v současné době výrazně rozšířily možnosti léčby diabetu 2. typu o nové lékové skupiny účinně snižující glykemii bez výraznějšího rizika hypoglykemie, zůstává dlouhodobě působící inzulin stále nejúčinnějším způsobem snížení hyperglykemie nalačno, což vede k celkovému poklesu glykemií i později během dne. V tomto článku podáváme přehled dlouhodobě působících inzulinů dostupných v současné době na našem trhu případně s blízkou perspektivou uvedení na trh. Diskutujeme rozdíly mezi jednotlivými preparáty a jejich klinické důsledky ve vztahu k výběru konkrétního dlouhodobě působícího inzulinu pro konkrétního pacienta.

**Klíčová slova:** biosimilární inzuliny – diabetes mellitus – dlouhodobě působící inzulin – hmotnost – hypoglykemie

## Long-acting insulins in the treatment of type 2 diabetes and their position in the current treatment algorithm

### Summary

Insulin therapy has been for many years an inseparable part of the treatment of patients with type 2 diabetes, in particular those with longer diabetes duration. Current national and international guidelines list insulin treatment as a possible second choice therapy in patient with unsatisfactory glucose control on monotherapy with metformin. In reality, insulin therapy is often initiated later than it optimally should be. The reasons include among others the fear of patients and sometimes also of physicians from the side effects of insulin. Even though the options of antidiabetic treatment has been diversified by the addition of novel groups of antidiabetics with good efficacy and low risk of hypoglycemia, long acting insulin therapy still remains the most effective way of decreasing fasting hyperglycemia with the effect lasting further throughout the day. In this paper we summarize the current knowledge concerning long-acting insulins available on the Czech market or the ones that should be available in the near future. We discuss the differences among available long-acting insulins and their clinical consequences with respect to the selection of particular insulin for particular patient.

**Key words:** biosimilar insulins – body weight – diabetes mellitus – hypoglycemia – long acting insulin

### Úvod

Odhaduje se, že do 6 let po diagnóze diabetu by k dosažení optimální kompenzace inzulinovou léčbu vyžadovalo až 50 % diabetiků 2. typu [1]. Nicméně v praxi zůstává optimální doba iniciace inzulinové terapie předmětem intenzivních diskusí. Podle současných mezi-

národních i českých doporučení je nasazení inzulinu možné již v relativně časně fázi onemocnění při neuspokojivé kompenzaci při monoterapii metforminem, případně kdykoliv později, nevede-li léčba diabetu k uspokojivé kompenzaci [2]. Preferovaným způsobem iniciace inzulinové léčby je podle nejnovějších doporu-

čení nasazení dlouhodobě působícího inzulínu v dávkování 1krát denně (obvykle večer) [3]. Tento způsob je relativně jednoduchý pro pacienta, má nejmenší výskyt nežádoucích účinků, a je proto také pacienty nejlépe akceptován. Optimální načasování nasazení inzulínové terapie není jednoznačně stanoveno a může se u jednotlivých pacientů významně lišit [4].

Řada provedených studií naznačuje, že adekvátně nasazená inzulínová léčba je kardiovaskulárně bezpečná, jak ukázala zejména studie ORIGIN s časným podáváním inzulínu glargin u prediabetiků a diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem [5]. Výsledky dnes již historické studie UKPDS pak dokonce prokázaly, že časná léčba inzulínem se snahou o těsnou kompenzaci (dle tehdejších standardů) vedla v dlouhodobém horizontu (během extenze primární studie) ke snížení makrovaskulárních komplikací a již po ukončení primární studie i ke snížení komplikací mikrovaskulárních [6]. V praxi je nicméně stále problémem pozdní zahájení inzulínové léčby [7,8], jehož příčinou je jak neochota pacientů k léčbě inzulínem, tak i určitá váhavost některých lékařů při jeho nasazení. Neuspokojivá kompenzace v důsledku pozdní intenzifikace léčby pak zvyšuje riziko dlouhodobých komplikací [9].

Díky dostupnosti inzulínových analog, kvalitních inzulínových per (včetně per předplněných) a s lepšími možnostmi selfmonitoringu je jak pro lékaře, tak pro pacienty dnes léčba inzulínem mnohem jednodušší a bezpečnější. Dostupná dlouhodobě působící inzulínová analoga mají oproti humánnímu inzulínu s prodlouženým uvolňováním (neutral protamine Hagedorn – NPH inzulínu) výhodu menší intraindividuální a interindividuální variability, delšího poločasu a lepší predikovatelnosti účinku [10–13], což se projevuje nižším výskytem hypoglykemií a v některých studiích s inzulínem detemir i menším vzestupem hmotnosti [14,15]. Krátkodobě působící inzulínová analoga je možné aplikovat relativně kratší dobu před jídlem, což umožňuje pacientům větší flexibilitu denního režimu [16,17].

V posledních letech se spektrum dostupných dlouhodobě působících inzulínů na našem trhu rozšířilo jednak o inzulín glargin s koncentrací 300 j/ml [18,19], jednak o biosimilární inzulín glargin [20]. V jednáni je stále i uvedení ultradlouhodobě působícího inzulínu degludek. V tomto článku podáváme stručný přehled dlouhodobě působících inzulínů dostupných na českém trhu, případně blížících se uvedení na český trh. Diskutujeme rozdíly mezi jednotlivými preparáty a jejich relevanci z hlediska optimálního výběru konkrétního inzulínu pro konkrétního pacienta.

### Jaké vlastnosti by měly mít optimální dlouhodobě působící inzulíny?

Optimální inzulín by měl mít co nejvíce předvídatelné účinky minimálně ovlivněné vnějšími podmínkami a co nejnížší výskyt nežádoucích účinků – zejména hypoglykemie a vzestupu hmotnosti. **Ideální dlouhodobě působící inzulín** by měl co nejlépe napodobovat přiroze-

nou bazální endogenní sekreci inzulínu představující u zdravého člověka 50 % celkové endogenní inzulínové sekrece. Takovýto inzulín by měl mít dostatečně dlouhý poločas umožňující aplikaci 1krát denně, vyrovnané vstřebávání z podkožního depa, nízkou interindividuální i intraindividuální variabilitu účinku a jeho vstřebávání by nemělo být ovlivněno teplotou prostředí, fyzickou aktivitou ani dalšími vnějšími vlivy. Neméně zásadní je ověření bezpečnosti z hlediska potenciální mitogenicity či jiných nežádoucích účinků.

### Postavení bazálních inzulínů v současném algoritmu léčby diabetu 2. typu

S dostupností dlouhodobě působících GLP1 agonistů je možné u některých pacientů dosáhnout přinejmenším dočasně optimální kompenzace i při vyšší glykemii nalačno bez nasazení inzulínu [21]. Stále však platí, že iniciace léčby bazálním inzulínem je neúčinnějším způsobem, jak zejména vysokou glykemii nalačno ovlivnit [22]. Dlouhodobě působící inzulín rovněž velmi účinně snižuje hladiny volných mastných kyselin, které jsou u diabetiků 2. typu typicky zvýšeny a spolupodílejí se na porušené sekreci endogenního inzulínu. Mezi potenciální nevýhody nasazení dlouhodobě působícího inzulínu jistě patří vyšší riziko hypoglykemie a možnost vzestupu hmotnosti [23]. Uvedeným nevýhodám však lze do značné míry předejít optimálním načasováním iniciace inzulínové léčby a adekvátní edukací pacienta v oblasti hypoglykemie a dobře zvolenými cílovými hodnotami glykemie. Na druhou stranu nepochybnou výhodou nasazení bazálního inzulínu je možnost přesné titrace dávky (teoreticky bez horní hranice dávky) a výborná účinnost. Výše uvedené nevýhody (zejména pak vzestup hmotnosti) je pak možné velmi dobře eliminovat vhodnou léčebnou kombinací např. s glifloziny či GLP1 agonisty.

### Dlouhodobě působící inzulíny

Klasicky používaný **humánní NPH** inzulín je krystalovou suspenzí inzulínu s ionty zinku a polypeptidu protaminu [24]. Toto složení vede po aplikaci do podkoží k tvorbě dimerů a hexamerů, které se z podkoží postupně uvolňují, čímž je účinek tohoto inzulínu prodloužen. Délka jeho působení však zdaleka nedosahuje 24 hod. Dalším významným problémem je i poměrně vysoká variabilita účinku (nutnost dobrého promíchání před aplikací), a tím zvýšené riziko hypoglykemie i hyperglykemie [24]. Obě v současné době dostupná dlouhodobě působící inzulínová analoga vytvořená mírnou modifikací molekuly lidského inzulínu (inzulín glargin, inzulín detemir) jsou před aplikací ve formě čirého roztoku, nikoliv suspenze. Mechanismem prodlouženého působení inzulínového analoga **detemiru** je tvorba dihexamerů díky vzájemné vazbě hydrofobních částí jeho molekuly (molekula obsahuje mastnou kyselinu – kyselinu myristovou) po aplikaci do podkoží [25]. Tyto dihexamery pozvolna disociují na monomery uvolňované do krevního oběhu. Dalším faktorem prodlužujícím poločas

a snižujícím variabilitu účinku detemiru je jeho vazba na albumin. Inzulin **glargin** má nízkou rozpustnost při neutrálním pH, avšak je plně rozpustný při kyselějším pH roztoku, v němž je rozpuštěn před aplikací [22]. Po jeho aplikaci do podkoží dochází postupně k neutralizaci aplikovaného roztoku s glarginem, což vede ke tvorbě mikroprecipitátů, ze kterých je pak glargin zvolna kontinuálně uvolňován do cirkulace [22].

Inzulinem s nejdelším poločasem je dlouhodobě působící inzulínový analog **degludek** vyznačující se velmi stabilním a predikovatelným účinkem a biologickým poločasem 25 hod (pro srovnání **biologický poločas glarginu je 12 hod a detemiru 7 hod**). Degludek je v současné době jediným dostupným představitelem dlouhodobě působících inzulínových analog s poločasem eliminace výrazně přesahujícím 24 hod [26]. Degludek vytváří v roztoku hexamery, které jsou spojeny prostřednictvím acylovaných ligandů [27] tvořených zbytkem kyseliny glutamové plnící funkci spojovacího raménka („spacer linker“), na něž je navázán zbytek kyseliny hexadekandiové (16uhlíkatá nasycená dikarboxylová kyselina) [28]. Po injekční aplikaci inzulínu degludek dochází k difuzi fenolu a vytvoření multihexamerových řetězců degludeku. Difuzí zinkových kationtů z místa aplikace pak dochází k postupnému rovnoměrnému uvolňování monomerů degludeku do cirkulace. Podobně jako u inzulínu detemiru se i degludek váže na albumin, což stabilizuje jeho hladiny a snižuje variabilitu účinku. K dosažení rovnovážného stavu je nutné 2–3denní podávání degludeku. Inzulin degludek byl extenzivně klinicky testován v rámci programu BEGIN. Podávání inzulínu degludek vedlo jak u diabetiků 1., tak i 2. typu k dosažení kompenzace srovnatelné s léčbou inzulinem glargin při nižším výskytu zejména nočních hypoglykemií [29]. U diabetiků 1. i 2. typu bylo navíc možné dosáhnout srovnatelné kompenzace při podávání inzulínu degludek v tzv. flexibilním režimu (střídaté podávání v různých časových intervalech) při zachování účinnosti i bezpečnosti [30].

Zajímavým dlouhodobě působícím inzulinem je **inzulin glargin s koncentrací 300 j/ml**. Tento inzulin má díky menšímu objemu aplikované dávky a menšímu povrchu depa poněkud delší biologický poločas než klasický glargin (18 vs 12 hod) a také menší variabilitu účinku [18]. Působení tohoto inzulínu u diabetiků 1. i 2. typu bylo srovnáváno s působením glarginu o koncentraci 100 j/ml v rámci klinického programu EDITION. Použití koncentrovanějšího glarginu bylo spojeno s mírně nižším výskytem nočních a v některých případech i celkových i hypoglykemií u diabetiků 2. typu [31], zatímco u diabetiků 1. typu byly rozdíly patrné pouze v titrační fázi. Většina studií v rámci programu EDITION s diabetiky 2. typu nicméně zahrnovala pacienty s vyššími dávkami bazálního inzulínu. Otevřenou otázkou tak zůstává, zda lze podobné rozdíly očekávat i u populace pacientů s „běžnými“ dávkami (do 40 j/denně).

**Biosimilární inzulin glargin** (vyráběný společností Eli Lilly) byl v loňském roce uveden na český trh. Jeho farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti jsou

podobné jako v případě originálního inzulínu glargin. Jde tedy o produkt bioekvivalentní s originálním glarginem 100 j/ml na rozdíl od výše diskutovaného glarginu U300, kde byly farmakokinetické i farmakodynamické rozdíly patrné. Klinické účinky i bezpečnostní parametry biosimilárního inzulínu glargin jsou tedy srovnatelné s originální inzulínem glargin 100 j/ml, což bylo prokázáno srovnávacími studiemi jak u diabetiků 1. [32], tak i 2. typu [33,34].

## Jak se liší dostupné dlouhodobě působící inzulíny?

Pokud máme k dispozici více léků ze stejné skupiny, obvykle nás zajímají rozdíly, které by umožnily optimální výběr konkrétního preparátu pro konkrétního pacienta. Odlišnosti působení glarginu U300 a degludeku byly diskutovány výše, zde se zaměříme na rozdíly mezi humánním NPH inzulinem, inzulinem glargin U100 a inzulinem detemir.

Výraznou odlišnost je možné vysledovat při srovnání NPH inzulínu s dlouhodobě působícími inzulínovými analogy. NPH inzulin má kromě kratšího biologického poločasu i výrazně vyšší variabilitu účinku, která závisí mimo jiné i na důkladném promíchání před aplikací. Vyšší variabilita účinku je pak spojena s výrazně zvýšeným rizikem hypoglykemií, a to zejména v nočních hodinách. Poměrně srovnatelné jsou naopak vlastnosti 2 dostupných inzulínových analog s koncentrací 100 j/ml – inzulínu glargin a inzulínu detemir. Inzulin glargin je v současné době celosvětově nejpoužívanějším dlouhodobě působícím inzulinem, a také jediným inzulinem s ukončenou kardiovaskulární studií u diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem [35]. U většiny pacientů postačí k 24hodinovému působení jeho podání 1krát denně. Inzulin detemir má podle většiny studií mírně kratší **poločas**, u většiny diabetiků 2. typu však i v jeho případě stačí k 24hodinovému pokrytí jeho podávání 1krát denně. Při přímém srovnání byla ve studii Heiseho variabilita glykemie při podávání jak detemiru, tak glarginu signifikantně nižší než v případě NPH inzulínu [36]. Variabilita detemiru pak byla mírně nižší než glarginu. V klinické studii Renarda, která srovnávala u diabetiků 1. typu variabilitu glykemie nalačno při podávání detemiru a glarginu, se tato hodnota mezi oběma inzulíny nelišila [37]. V jiné studii s použitím kontinuální monitorace glykemie byla u diabetiků 1. typu variabilita účinku detemiru i glarginu signifikantně nižší než NPH inzulínu, a variabilita glykemie byla nižší při podávání glarginu než detemiru. Obecně lze tedy říci, že klinická relevance rozdílů ve vlivu glarginu a detemiru na glykemickou variabilitu bude velmi malá.

Další často diskutovanou otázkou jsou možné rozdíly mezi glarginem a detemirem, pokud jde o **celkovou dávku inzulínu**. Některé studie prokázaly nutnost podávání vyšších dávek detemiru ve srovnání s glarginem, lze však nalézt i studie, v nichž takovýto rozdíl detekován nebyl [38]. V obecné rovině je stále diskutována otázka, nakolik je podávání vyšších dávek inzulínu

škodlivé např. z hlediska zhoršování inzulínové rezistence a dalšího zvyšování hmotnosti. Zároveň však víme, že v titračních studiích s dosažením cílové glykemie kolem 5,6 mmol/l se průměrné denní dávky inzulínu pohybovaly v rozmezí 60–90 j, zatímco v běžné klinické praxi se průměrná dávka pohybuje obvykle mezi 25–30 j [11]. Z tohoto pohledu jsou dávky bazálních inzulínů reálně podávány v klinické praxi o poznání nižší a dosahované hodnoty glykemie nalačno i celkové kompenzace pak podstatně méně uspokojivé. Zda mohou případně rozdíly v dávce mezi inzulínem glargin a detemir v řádu 10–15 % celkové dávky přinést klinicky významné důsledky, tak není jasné. Jeví se to však spíše jako málo pravděpodobné.

Poslední často diskutovanou otázkou jsou rozdíly ve vlivu léčby detemirem a glarginem na **tělesnou hmotnost**. Obecně platí, že nejsilnějším prediktorem vzestupu hmotnosti po iniciaci inzulínové terapie je míra dekompenzace před jejím zahájením [39]. Čím vyšší je glykemie a glykosurie před zahájením léčby, tím více hmotnost po potlačení glykosurie inzulínoterapií stoupá. I proto je nutné se zahájením inzulínové terapie zbytečně neotálet. Inzulín detemir má na rozdíl od glarginu jako součást své molekuly mastnou kyselinu – kyselinu myristovou – a některé studie naznačují, že díky tomu lépe proniká do centrálního nervového systému [40]. Centrální působení inzulínu je na rozdíl od jeho anabolických periferních účinků obecně anorektické. Rozdílná struktura detemiru s lepším průnikem do centrálního nervového systému by mohla vysvětlit menší hmotnostní přírůstky, které byly v některých studiích při léčbě tímto inzulínem pozorovány ve srovnání s jinými dlouhodobě působícími inzulíny. Jednalo se o rozdíly v řádu 1–3 kg a ani v tomto případě není reálný klinický význam podobných rozdílů zřejmě zásadní.

### Praktické aspekty léčby dlouhodobě působícím inzulínem

Ať již zvolíme kterýkoliv z výše uvedených dlouhodobě působících inzulínových analogů, vždy je potřeba dodržet několik zásad. Při nasazení inzulínové terapie bychom pacienta měli vždy důkladně reedukovat. Jednak znovu vysvětlit obecné režimové zásady léčby diabetu, jednak s pacientem podrobně rozebrat očekávané účinky inzulínu a rozpoznávání a prevenci hypoglykemie. Pacientovi bychom dále měli přesně vysvětlit zásady selfmonitoringu a úprav dávek inzulínu. Nutné je přesně definovat cílové rozmezí glykemie, vysvětlit nutnost měření glykemie ráno nalačno a úpravy dávek inzulínu. V praxi se nám osvědčuje dát pacientovi písemný návod, jak postupovat, případně se dohodnout na pravidelných telefonických kontrolách, při nichž úpravy dávek na základě glykemií nalačno doporučuje buď lékař, nebo diabetologická sestra. Zkušenost ukazuje, že velká část pacientů bez pravidelné konzultace s lékařem či sestrou obvykle titruje dávky inzulínu jen nedostatečně nebo vůbec. Léčba neadekvátně nízkou dávkou dlouhodobě působícího inzulínu pak pochopitelně nemůže vést k optimální kompenzaci.

**Optimální rozmezí glykemie** nalačno by podle doporučení České diabetologické společnosti (ČDS) mělo být  $\leq 6,0$  mmol/l u mladších pacientů s kratším trváním diabetu bez komplikací, resp. nižší než 7,0 mmol/l u starších pacientů s delším trváním diabetu a s již přítomnými chronickými zejména kardiovaskulárními komplikacemi (<http://www.diab.cz/standardy>).

**Iniciaci léčby dlouhodobě působícím inzulínem** obvykle provádíme zahajovací dávkou 10 j, případně 0,1–0,2 j/kg. Dále zvyšujeme 1–2krát týdně podle glykemie nalačno (průměr posledních 3 dnů) o 2 j až k dosažení cílových hodnot. V případě hypoglykemie se pokusíme odhalit příčinu (vyšší fyzická aktivita, menší příjem potravy, alkohol atp.) a ev. ji odstranit, zároveň dávku snížíme o 2–4 j. Již při zahájení bychom měli zvážit snížení nebo vysazení medikace potenciálně vyvolávající hypoglykémii, tedy derivátů sulfonylurey či glinidů.

Otázkou, na kterou neznáme definitivní odpověď, je **horní hranice maximální dávky** dlouhodobě působícího inzulínu. Podle doporučení ČDS by dávka neměla překročit  $< 0,6$  j/kg, což u 100 kg pacienta představuje 60 j/den. Jak bylo uvedeno výše, v klinických titračních studiích s dlouhodobě působícím inzulínem byly dávky často i kolem 70–90 j. Přesná doporučení nejsou k dispozici, ale dle názoru autora by při dosažení dávky 50–60 j měla být zvážena úprava léčby – tedy buď intenzifikace inzulínového režimu, nebo přidání léků, které by dávku inzulínu mohly snížit a kompenzaci zlepšit (glifloziny, DPP4 inhibitory, GLP1 agonisté). Zcela zásadní je také při nedostatečné kompenzaci při léčbě vyššími dávkami inzulínu zvážit možnost nedostatečné compliance pacienta.

### Závěr a další perspektivy

Dlouhodobě působící inzulínová analoga mají nepochybně lepší farmakokinetické vlastnosti než NPH inzulín a jejich přínos při snížení výskytu hypoglykemií lze považovat za jednoznačně prokázaný. Stablnější působení těchto inzulínů může též umožnit lepší kompenzaci diabetu, a v dlouhodobém horizontu tak vést i ke snížení jeho chronických komplikací. Iniciaci inzulínové terapie klasickými dlouhodobě působícími analogy (glargin 100 j/ml případně detemir) tak lze v současné době považovat za zlatý standard.

Nejnovější dlouhodobě (glargin U300) a ultradlouhodobě působící inzulíny (degludek) pak mají potenciál uvedené výhody u řady pacientů ještě zvýraznit. Na druhou stranu, ne u všech pacientů musí být nutně inzulín s trváním účinku  $> 24$  hod výhodou. Např. u některých pacientů s výraznou glykemickou variantou může být někdy rozumné dát přednost glarginu s koncentrací 100 j/ml či detemiru, případně zkusit jejich podání 2krát denně. U jiných pacientů nemusí být klinicky detekovatelný rozdíl mezi efektem klasických dlouhodobě působících analogů a inzulínem glargin 300 j/ml či inzulínem degludek.

Léčbu diabetu 2. typu inzulínovými analogy lze již dnes nepochybně považovat za standardní postup. Je velmi

dobře, že v rámci současné snahy o individualizaci léčby diabetu 2. typu máme v současné době i možnost výběru z různých dlouhodobě působících inzulinů. Je zjevné, že vzhledem k fenotypické variabilitě diabetiků 2. typu neexistuje žádná „univerzálně nejlepší“ léčba. Jde spíše o volbu optimálního preparátu, který bude nejlépe vyhovovat režimu a potřebám pacienta, a umožní tak dosažení optimální kompenzace u konkrétního nemocného.

*Podporováno RVO–VFN64165.*

## Literatura

1. Wright A, Burden AC, Paisey RB et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25(2): 330–336.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB 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(6): 1364–1379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0413>>. Erratum in *Diabetes Care* 2013; 36(2): 490.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2441>>.
4. Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371(9626): 1753–1760. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60762-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60762-X)>.
5. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [ORIGIN Trial Investigators]. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15): 1577–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>>.
7. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2007; 57(539): 455–460.
8. Simons WR, Vinod HD, Gerber RA et al. Does rapid transition to insulin therapy in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus benefit glycaemic control and diabetes-related complications? A German population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(9): 520–526.
9. Baldeweg SE, Yudkin JS. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Prim Care* 1999; 26(4): 809–827.
10. Haak T, Tiengo A, Draeger E et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 56–64.
11. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M et al. [HOE 901/3002 Study Group]. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1130–1136.
12. Adamikova A. Clinical importance of basal insulin analogues and insulin Toujeo(R) 300 units/ml. *Vnitř Lék* 2015; 61(11): 985–988.
13. Kvapil M, Zdarska DJ, Suchopar J et al. POET2 registry: Comparison of annual direct medical costs of treating type 2 diabetes after addition of insulin NPH or insulin glargine to oral antidiabetic therapy in the Czech Republic. *Vnitř Lék* 2015; 61(1): 24–32.
14. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(8): 677–684. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01395.x>>.
15. Zachariah S, Sheldon B, Shojaaee-Moradie F et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(7): 1487–1491. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0098>>.
16. Umpierrez GE, Latif K, Stoevers J et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004; 117(5): 291–296.
17. Zdarska DJ, Broz J, Krivska B et al. Basal insulin glargine using a basal-bolus regimen in a common clinical practice: observational, non-interventional, multicenter, national project LINDA (Lantus in daily practice – safety and efficacy in basal bolus regimen). *Vnitř Lék* 2014; 60(9): 712–719.
18. Sutton G, Minguet J, Ferrero C et al. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(12): 1849–1860. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2014.970633>>.
19. Adamikova A. Clinical contribution of new basal analogue insulin. *Vnitř Lék* 2016; 62(7–8): 534–538.
20. Polimeni G, Trifiro G, Ingrassiotta Y et al. The advent of biosimilars for the treatment of diabetes: current status and future directions. *Acta diabetologica* 2015; 52(3): 423–431. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-015-0771-7>>.
21. Davies MJ, Kela R, Khunti K. Liraglutide – overview of the preclinical and clinical data and its role in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(3): 207–220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01330.x>>.
22. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM et al. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003; 63(16): 1743–1778.
23. Francisco GE. Antidiabetic agents. *Prim Care* 1990; 17(3): 499–519.
24. Heinemann L, Richter B. Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care* 1993; 16(Suppl 3): 90–100.
25. Mathieu C. Can we reduce hypoglycaemia with insulin detemir? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(Suppl. 2): S35–S40.
26. Gough SC, Harris S, Woo V et al. Insulin degludec: Overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4):301–309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12052>>.
27. 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* 2012; 29(8): 2104–2114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11095-012-0739-z>>.
28. Heise T, Nosek L, Bottcher SG et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(10): 944–950. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01638.x>>.
29. Goldman-Levine JD, Patel DK, Schnee DM. Insulin degludec: a novel basal insulin analogue. *Ann Pharmacother* 2013; 47(2): 269–277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1345/aph.1R351>>.
30. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3): 1154–1162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3249>>.
31. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 859–867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12485>>.
32. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus(R)) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(8): 726–733. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12496>>.



33. Ilag LL, Deeg MA, Costigan T et al. Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus(R) insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(2): 159–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12584>>.

34. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus(R)) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(8):734–741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12482>>.

35. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.

36. Heise T, Nosek L, Ronn BB et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(6): 1614–1620.

37. Renard E, Dubois-Laforgue D, Guerci B. [Variability Study Group. Variability Study Group]. Non-inferiority of insulin glargine versus insulin detemir on blood glucose variability in type 1 diabetes patients: a multicenter, randomized, crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(12): 1213–1218. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0063>>.

38. Wallace JP, Wallace JL, McFarland MS. Comparing dosing of basal insulin analogues detemir and glargine: is it really unit-per-unit and dose-per-dose? *Ann Pharmacother* 2014; 48(3): 361–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1060028013518420>>.

39. Blicke JF, Hancu N, Piletic M et al. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7–8% A1c levels. The TULIP study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(4): 379–386. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00980.x>>.

40. van Golen LW, Rg IJ, Huisman MC et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in appetite-related brain regions in type 1 diabetic patients after treatment with insulin detemir and NPH insulin: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4050–4056. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0093>>.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

✉ [martin.haluzik@ikem.cz](mailto:martin.haluzik@ikem.cz)

Centrum diabetologie a Centrum experimentální medicíny  
IKEM, Praha

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

*Doručeno do redakce 28. 11. 2016*

*Přijato po recenzi 9. 2. 2017*



85<sup>th</sup> EAS  
CONGRESS

April  
23-26  
2017  
PRAGUE  
CZECH REPUBLIC

[www.eas2017.com](http://www.eas2017.com)