Rychlejší aspart (Faster Insulin Aspart) – nový prandiální inzulinový analog

Milan Flekač

III. interní klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Zabránění postprandiálním exkurzím glykemie je jedním z nejnáročnějších aspektů při dosažení adekvátní kompenzace, zejména u pacientů s uspokojivou či výbornou kompenzací diabetu. Současně používaná prandiální inzulinová analoga, která mají výhodnější vlastnosti oproti humánnímu inzulinu z hlediska akcelerované absorpce, časnějšího nástupu účinku a kratší doby působení, jsou stále podstatně pomalejší než endogenní inzulin zdravých jedinců. Rychle působící inzulin aspart (faster insulin aspart – FIAsp, zjednodušeně „faster aspart/rychlejší aspart“) je roztok inzulinu aspartu obohacený o 2 pomocné látky, z nichž niacinamid je zodpovědný za zrychlení absorpce po subkutánním podání. Zodpovědným mechanismem je urychlení formace monomerů a zrychlený přestup endoteliálními buňkami kapilár do krevního řečiště. Článek shrnuje nejdůležitější výstupy preklinického i klinického hodnocení nového inzulinu a jejich význam pro praxi.

Klíčová slova: farmakodynamika – farmakokinetika – FIAsp – postprandiální glykemie – rychlý aspart – studie Onset

Faster Insulin Aspart – a new prandial insulin analogue

Summary

Preventing postprandial blood glucose excursions is one of the most challenging aspects of achieving adequate control, especially in patients with better long-term compensation of diabetes. Contemporary prandial insulin analogues that have more favorable properties than human insulin in terms of accelerated absorption, earlier onset of action and shorter duration of action are still significantly slower than endogenous insulin in healthy individuals. Fast-acting insulin aspart (FIAsp – faster aspart) is insulin aspart enriched with two excipients, of which niacinamide is responsible for accelerating absorption after subcutaneous administration. The responsible mechanism is to accelerate the formation of monomers and to accelerate the transfer through capillary endothelial cells into the bloodstream. The article summarizes the most important outcomes of preclinical and clinical evaluation of new insulin and its relevance to practice.

Key words: faster apart – FIAsp – Onset trial – pharmacodynamics – pharmacokinetics – postprandial glycaemia

Úvod

Klíčovým parametrem k dosažení cílových léčebných hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) v rozmezí 48–53 mmol/mol je korekce postprandiální glykemie (PPG) [1–3]. Dosažení doporučených cílových hodnot kompenzace diabetu od začátku onemocnění je důležité pro snížení výskytu a zpomalení progresu chronických komplikací diabetu [4–6]. Zabránění postprandiálním exkurzím glykemie je jedním z nejnáročnějších aspektů při dosažení adekvátní kompenzace, zejména u pacientů s uspokojivou kompenzací diabetu (dle hladiny HbA_{1c}) [7,8]. Naopak s rostoucí hodnotou HbA_{1c} se zvyšuje příspěvek glykemie nalačno. U zdravých jedinců dochází po požití stravy k okamžité endogenní sekreci inzulinu, a tím, mimo jiné, k inhibici jaterní produkce glukózy, která je důležitá pro řízení postprandi-

ální glykemie [9]. Proto je u pacientů s diabetem snaha o dosažení co nejrychlejší absorpce a časného účinku subkutánně podaného prandiálního inzulinu, aby bylo možné co nejlépe korigovat postprandiální hyperglykémii, alespoň částečnou inhibicí endogenní produkce jaterní glukózy [10,11]. Dalším důležitým aspektem je zajištění adekvátně krátké doby trvání účinku zejména ve vztahu k redukci rizika pozdní postprandiální hypoglykemie [12]. Přestože současně používaná prandiální inzulinová analoga inzulinu, která představují samozřejmě velmi významný pokrok v léčbě, mají výhodnější vlastnosti oproti humánnímu inzulinu z hlediska akcelerované absorpce, časnějšího nástupu účinku a kratší doby působení [13], stále jsou podstatně pomalejší než endogenní inzulin zdravých jedinců. Rychle působící inzulin aspart (faster insulin aspart – FIAsp, zjednodu-

šeně „faster aspart/rychlejší aspart“) je inzulín aspart (IAsp) obohacený o 2 pomocné látky, L-arginin a niacinamid. L-arginin slouží jako stabilizátor roztoku, zatímco niacinamid je odpovědný za zrychlení absorpce IAsp po subkutánním podání. Odpovědným mechanismem je urychlení formace monomerů IAsp v podkoží a zrychlený přestup endoteliálními buňkami kapilár do krevního řečiště. O 27 % vyšší rychlost nástupu účinku oproti klasickému aspartu byla dokumentována na modelu lidské kapilární stěny [14]. U zdravého člověka glykémie po jídle většinou nepřekračují hodnotu 7,5 mmol/l. Dobře kompenzovaný pacient s diabetem 1. typu mnohdy nedokáže vzestupu glykémie o asi 2 mmol/l po jídle zabránit. Vývoj nových moderních inzulínů směřuje k přípravkům lépe odpovídajícím fyziologickým požadavkům organismu.

Preklinická hodnocení FIAsp – parametry farmakokinetiky a farmakodynamiky

Sdružená analýza dat ze 6 preklinických studií, které byly zaměřeny na srovnání farmakokinetického a farmako-

dynamického profilu rychlého (FIAsp) a standardního aspartu (IAsp) provedená u dospělých osob s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) mimo jiné ukázala, že FIAsp má 2krát rychlejší nástup a o 74 % vyšší účinek snižující hladinu glukózy během prvních 30 min po subkutánní aplikaci ve srovnání s IAsp [15].

Srovnání farmakokinetiky bylo provedeno na 218 osobách, analýzy farmakodynamiky byly provedeny na souboru 119 osob, vždy s DM1T. Průměrný věk byl 36 let (18–63 let), většina byli muži (70 %), průměrná tělesná hmotnost 75,6 kg (52,6–105,7 kg), BMI 24,1 kg/m² (18,9–28,7), doba trvání diabetu 18 let (1–54 let) a vstupní hodnota HbA_{1c} byla 57 mmol/mol (28–77 mmol/mol). Pacienti si aplikovali podkožně 0,2 IU/kg FIAsp (100 IU/ml) nebo IAsp (NovoRapid 100 IU/ml), následná washout perioda po podání trvala 3–12 dní. Mezi jednotlivými návštěvami v rámci studie byly osoby léčeny jejich zavedenými terapeutickými schémata s původními inzulíny. Pro hodnocení sérové koncentrace obou porovnávaných inzulínů byly odebírány vzorky krve během 2 min před podáním, poté každé 2 min od podání až do 20. min po aplikaci in-

Graf 1. Srovnání farmakokinetiky a farmakodynamiky inzulínů FIAsp a IAsp na základě dat ze sdružené analýzy studií po podání subkutánní dávky 0,2 IU/kg FIAsp nebo IAsp v souhrnné analýze dat ze studií na populaci osob s diabetes mellitus 1. typu: (a) průměrná koncentrace obou porovnávaných inzulínů v čase po aplikaci bolusu (v čase 0–5 hod), (b) detailní náhled vývoje průměrné koncentrace obou porovnávaných inzulínů (v čase 0–2 hod), (c) průměrný hypoglykemizující efekt vyjádřený jako rychlost podání infuze glukózy při clampu (GIR – glucose infusion rate, mg/kg/min) v čase 0–5 hod (d) detailní náhled na průměrný hypoglykemizující efekt (v čase 0–2 hod). Upraveno podle [15]

zulinu. Následně se intervaly odběrů postupně prodlužovaly, poslední odběr byl proveden 12 hod po subkutánní aplikaci inzulínu. Ke stanovení byla použita specifická enzymová imunoanalytická metoda s dolní mezní rozlišovací hodnotou (Lower Limit of Quantification – LLOQ) koncentrace inzulínu 10 pmol/l.

K farmakodynamické analýze byl použit euglykemický glukózový clamp s cílovou glykemií 5,5 mmol/l po dobu 12 hod od aplikace. V případě, že hladina glukózy v krvi byla během pozorování trvale nad 11,1 mmol/l bez nutnosti podání glukózy intravenózní infuzí během posledních 30 min, byla infuze přerušena dříve. Cílovými ukazateli sdružené analýzy dat byly stanoveny následující farmakokinetické parametry: doba do detekce inzulínu v séru (čas, v němž byla koncentrace inzulínu vyšší než LLOQ, tzn. 10 pmol/l), doba do dosažení 50 % maximální koncentrace inzulínu, doba do dosažení maxima koncentrace inzulínu, z farmakodynamických parametrů byly stanoveny: čas do nástupu antidiabetického účinku inzulínu (doba od aplikace inzulínu do okamžiku, v němž glykémie poklesla o 0,3 mmol/l), doba do dosažení 50 % maxima rychlosti podání infuze glukózy (GIR – glucose infusion rate) v rámci clampu, čas od aplikace k maximální GIR. Výše uvedené parametry popisovaly časovou fázi nástupu účinku inzulínu do 2 hod po aplikaci. Odezdnívání účinku a pokles koncentrace inzulínu v séru byly hodnoceny následujícími parametry: čas do poklesu koncentrace o 50 % maximální hodnoty, plocha pod křivkou koncentrace inzulínu (AUC) od 2 hod po podkožní aplikaci do vymizení z krevního řečiště (dosažení LLOQ). Farmakodynamické parametry byly AUC GIR od 2 hod po aplikaci inzulínu, čas k dosažení 50 % maximální hodnoty GIR na sestupné části křivky. Konečně byly hodnoceny také parametry jako celková expozice inzulínu a celkový antidiabetický efekt, obojí odpovídající celkové ploše pod křivkou průběhu sérové koncentrace inzulínu a GIR v čase.

Jak je patrné z grafu 1, byla křivka sérové koncentrace inzulínů v čase posunuta doleva ve prospěch FIAsp v porovnání s IAsp. V souladu s tím došlo k posunu křivky antidiabetického efektu v čase doleva ve prospěch rychlejšího aspartu. Výsledky těchto cílových ukazatelů byly konzistentní napříč všemi studiemi, jejichž data byla zařazena do této souhrnné analýzy. Inzulín FIAsp byl tedy detekován v séru přibližně o 5 min dříve (asi 2krát rychleji) a 50 % maxima koncentrace bylo dosaženo přibližně o 10 min dříve oproti IAsp (asi o 30 % dříve). K nástupu antidiabetického účinku došlo obdobně o asi 5 min dříve (o 23 % rychleji) u FIAsp a 50 % maxima účinku (GIR_{max}) bylo dosaženo o asi 10 min dříve (o 21 % rychleji) u FIAsp oproti IAsp. Dosažení maxima sérové koncentrace, resp. antidiabetického účinku (t_{max} a $tGIR_{max}$) bylo časnější u FIAsp o 7, resp. 11 min. Byl také pozorován rychlejší pokles glykémie u FIAsp během prvních 2 hod po injekci. V prvních 30 min po podkožní aplikaci byla koncentrace inzulínu v séru (AUC IAsp, 0–30 min) 2krát vyšší u FIAsp a stejně tak byl u FIAsp prokázán o 74 % větší antidiabetický efekt (AUC GIR, 0–30 min). Obdobně

došlo časněji k poklesu inzulinémie a odeznívání hypoglykemizujícího efektu u FIAsp. Pokles k 50 % maxima sérové koncentrace nastal u FIAsp o 12 min dříve, stejně jako účinek popsáný poklesem k 50 % maximální rychlosti podání infuze glukózy (GIR_{max}), který nastal asi o 14 min dříve. Hodnota AUC koncentrace inzulínů v čase byla srovnatelná u obou variant, stejně tak byly srovnatelné hodnoty AUC průběhu GIR v čase, což dokládá, že celkový efekt snižování glykémie je pro rychlejší aspart a standardní variantu analogu srovnatelný. To platí samozřejmě v situaci, kdy jsou oba inzulíny podávány ve stejné dávce.

Jiná studie se zaměřila na porovnání farmakokinetických profilů včetně absolutní biologické dostupnosti FIAsp podaného podkožně do různých oblastí těla, konkrétně do břicha, horní části paže a stehna (ve stejné dávce 0,2 IU/kg), dále intramuskulárně do stehna (v dávce také 0,2 IU/kg) a intravenózní aplikace (v dávce 0,02 IU/kg) [16]. Do této randomizované studie se zkříženým designem bylo zařazeno 22 zdravých osob, 19 z nich studii dokončilo. Všichni byli muži (ženské pohlaví nebylo vylučovacím kritériem), průměrný BMI 25,4 kg/m², průměrná glykémie nalačno 5,0 mmol/l. Metoda stanovení průběhu koncentrací FIAsp v čase, stejně jako cílové ukazatele studie byly identické jako u výše uvedených souhrnných analýz. Limitací této studie byla absence analýzy farmakodynamického profilu testovaného inzulínu.

Pozorované farmakokinetické časové profily pro subkutánní podání jsou graficky znázorněny na grafu 2. Doba do detekce inzulínu v séru a dosažení 50 % maximální koncentrace inzulínu byly pro všechny porovnávané oblasti po podkožním podání podobné. AUC koncentrace IAsp v 1. hod po aplikaci a AUC koncentrace IAsp v prvních 2 hod po aplikaci byly srovnatelné pro oblast břicha a paže, ale menší pro stehenní oblast. Celková plocha pod křivkou průběhu koncentrace v čase (AUC

Graf 2. Porovnání sérové koncentrace inzulínu FIAsp v čase po aplikaci v různých oblastech těla: průměrné koncentrace v séru po subkutánním podání inzulínu FIAsp v dávce 0,2 IU/kg do břicha, paže nebo stehna (v čase 0–300 min).
Upraveno podle [16]

IASp, 0-t) byla pro všechny 3 oblasti podobná, zatímco maximální koncentrace FIAsp ($C_{\max}$) byla srovnatelná u břicha a horní paže, ale nižší u stehna.

Absolutní biologická dostupnost FIAsp byla po subkutánním podání přibližně 80 % ve všech 3 oblastech injekce (břicho 83 %, horní paže 77 %, stehno 77 %). Rychlejší prostup do krevního řečiště po subkutánním podání inzulínu FIAsp a vyšší $C_{\max}$ inzulínu při aplikaci do břicha ve srovnání se stehnem byla očekávána, neboť podobný rozdíl byl zaznamenán v několika předchozích studiích s humánním inzulínem či s analogy inzulínu [17–19]. U prandiálních inzulínů obecně jsou doba do první detekce inzulínu v krvi a čas k dosažení jeho maximální koncentrace v séru klíčovými faktory určujícími schopnost kontrolovat postprandiální glykémii.

Obecně se doporučuje podávání prandiálních inzulínů do oblasti abdominální. Stejně jako u FIAsp byla maximální koncentrace ($C_{\max}$) i doba do detekce inzulínu v séru srovnatelná při aplikaci v oblasti břicha a horní paže i pro standardní inzulín IAsp v předchozích studiích [19]. Naproti tomu u inzulínu lispro a glulisinu byla v předchozích pozorováních $C_{\max}$ při aplikaci v horní části paže oproti aplikaci v oblasti břicha nižší [17,18]. Navíc u inzulínu glulisinu byla doba do detekce v séru do 1 hod po podkožním podání o asi 20 % delší při aplikaci do paže než do břicha, a dokonce o asi 40 % delší při aplikaci do stehna v porovnání s aplikací do břicha [20]. Tyto nálezy naznačují, že rychlejší aspart může být podáván do břicha či paže bez rozdílů v jeho farmakokinetických parametrech. Naproti tomu lze očekávat u inzulínů lispro a glulisinu některé rozdíly ve farmakokinetice v časně fázi po podkožním podání do břicha či paže, což se může projevit v rozdílném ovlivnění průběhu postprandiální glykémie. Rozdíly mezi jednotlivými aplikačními místy pravděpodobně souvisejí s rozdílnou strukturou podkoží a mírou krevního zásobení dané oblasti [21]. Můžeme spekulovat, zdali rychlejší absorpce inzulínu FIAsp není odpovědná za menší vliv těchto faktorů na molekuly FIAsp, a tedy za dokumentované konstantnější parametry farmakokinetiky ve vztahu k místu aplikace.

Výstupy klinických studií s FIAsp

Výsledky preklinických pozorování uvedených výše byly potvrzeny klinickými studiemi programu Onset.

Ve studii **Onset 1** na kohortě osob s DM1T léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem poskytl FIAsp oproti standardnímu IAsp lepší kontrolu PPG [22]. Byla prokázána superiorita FIAsp oproti IAsp pro hodnotu PPG ve 2. hod po aplikaci inzulínu v rámci testu se standardizovanou stravou. Rozdíl glykemií činil $-0,67$ mmol/l s 95% CI $[-1,29$ až $-0,04]$, $p = 0,0375$, ve prospěch FIAsp. Stejně statisticky signifikantně byla snížena PPG i v 1. hod po aplikaci ve prospěch FIAsp. Rozdíl glykemií činil $-1,18$ mmol/l s 95% CI $[-1,65$ až $-0,71]$, $p = 0,0001$.

Ve studii **Onset 2** byla na kohortě osob s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem pery (multiple dose injection – MDI) prokázána superiorita FIAsp oproti IAsp pro hodnotu

PPG v 1. hod po aplikaci inzulínu v rámci testu se standardizovanou stravou [23]. Rozdíl glykemií činil $-0,59$ mmol/l s 95% CI $[-1,09$ až $-0,09]$, $p = 0,0198$. Ovšem na rozdíl od studie Onset 1 nebyl u osob s DM2T, která představuje jistě více heterogenní kohortu než DM1T, prokázán statisticky signifikantní rozdíl v ovlivnění PPG ve 2. hod po aplikaci inzulínu. Rozdíl glykemií činil $-0,36$ mmol/l s 95% CI $[-0,81$ až $0,08]$, $p = \text{NS}$.

Klinická praxe ukazuje, ve shodě s některými studiemi, že nejlepší kontroly PPG lze v současné době používanými prandiálními analogy dosáhnout při aplikaci asi 15–30 min před jídlem. Tento interval kompenzuje zpoždění dané pomalejší absorpcí těchto inzulínů do krve, a tedy i jejich pomalejší antidiabetický efekt k pokrytí vzestupu PPG. Bohužel velmi časté opomíjení správného načasování aplikace prandiálního inzulínu ze strany pacientů je příčinou neuspokojivých hodnot PPG. Zejména u jídel s vysokým glykemickým indexem jsou vzestupy PPG vysoké. V souvislosti se stále častějším využíváním systémů kontinuální monitorace glykémie v běžné praxi se povědomí o nutnosti aplikovat včas prandiální inzulín zlepšuje.

V souvislosti s blížícím se zavedením inzulínu FIAsp do praxe je podstatné, že jeho rychlá absorpce a časnější nástup účinku oproti dnešním inzulínovým analogům, dokumentované řadou preklinických pozorování i klinických hodnocení, dokáže kompenzovat problém s načasováním prandiálního analoga. Možnost aplikace inzulínu FIAsp až při jídle nebo po něm v typických situacích, v nichž např. pacient zapomene aplikovat bolus či množství sacharidů, eventuálně složení jídla se z různých důvodů bude lišit od původního plánu (zejména u dětí nebo starších osob s diabetem), má potenciál významně přispět ke zlepšení kontroly PPG.

Ve výše citované studii Onset 1 byly osoby s DM1T randomizovány v poměru 1 : 1 : 1 do jedné ze 3 větví. Jednak s FIAsp aplikovaným před jídlem (0–2 min), dále k IAsp aplikovaným stejně před jídlem a konečně k FIAsp aplikovaným 20 min po začátku jídla (tato větev byla na rozdíl od zbývajících odslepená). Primární cíl studie, která trvala 26 týdnů, kdy byla podávána studiová medikace (následovala stejně dlouhá follow-up perioda), byla změna HbA_{1c} od randomizace do 26. týdne. Sekundárními cíli byla změna PPG (2. hod) po 26 týdnech (v rámci testu se standardizovanou stravou), frekvence potvrzených a těžkých hypoglykemií, podíl osob, kteří po 26 týdnech dosáhli HbA_{1c} pod 53 mmol/mol, změna v hodnotách glykémie ze 7–9–7 bodových profilů v rámci selfmonitoringu glykemií osobním glukometrem, hladina 1,5-anhydroglucitolu za 26 týdnů léčby (marker průběhu postprandiální glykémie), glykémie nalačno, tělesná hmotnost a celková denní dávka inzulínu (bolusového i bazálního). Osoby, které aplikovaly FIAsp 20 min po začátku jídla, dosáhly podobné úrovně kompenzace podle HbA_{1c} . Ta se statisticky signifikantně nelišila od pacientů, kteří si aplikovali standardní IAsp před jídlem. Stejně tak nebyl dokumentován významně vyšší celkový výskyt těžkých nebo potvrzených hypoglykemií. Navíc v rámci testu se stan-

dardizovanou stravou se hodnota PPG ve 2. hod od začátku jídla nelišila statisticky signifikantně od těch, kteří si aplikovali IAsp před jídlem. Nárůst PPG za 1 hod od začátku jídla byl dokonce ve větvi s FIAsp aplikovaným po jídle statisticky signifikantně nižší než při užití IAsp před jídlem, rozdíl ve prospěch FIAsp byl 0,93 mmol/l s 95% CI (0,46–1,40), $p = 0,0001$. Tato data ukazují na možnou větší flexibilitu v podání FIAsp oproti standardnímu IAsp v načasování aplikace. Opožděné podání (z různých důvodů) až do 20 min od začátku jídla nevede ke zhoršení kontroly PPG ani dlouhodobé kompenzace dle HbA_{1c} .

Kratší doba účinku inzulinu FIAsp by mohla v některých situacích redukovat riziko výskytu pozdních postprandiálních hypoglykemií před následujícím jídlem. Na druhou stranu by při vyšším zastoupením tuků v jídle mohl být účinek FIAsp s odstupem větším než 2 hod nedostatečný. Tyto předpoklady nebyly potvrzeny v rámci řady testů se standardizovanou stravou, při nichž nebyla dokumentována taková rychlost poklesu antidiabetického účinku inzulinu FIAsp, aby nabyla klinického významu v porovnání s IAsp. Glykemie po dobu 4–6 hod od začátku jídla se statisticky významně nelišily v rámci těchto srovnání obou variant aspartu u osob s DM1T a DM2T [24]. Celkový výskyt hypoglykemií jak těžkých, tak dokumentovaných mírných, se přes lepší PPG v citovaných studiích Onset nezvyšoval. Výskyt hypoglykemií v 1. hod byl vyšší u osob s DM1T ve skupině léčené FIAsp s relativním rizikem pro FIAsp/IAsp: 1,48 s 95% CI (1,11–1,96), $p = 0,0073$. Ovšem je potřeba zdůraznit, že podíl těchto hypoglykemických epizod na celkovém výskytu byl velmi malý, asi 1 : 40. Podobné výsledky byly pozorovány i ve studii Onset 2 u osob s DM2T.

Závěr

Postprandiální hyperglykemie osob s diabetem jsou často vysoké a mají dlouhé trvání z velké části proto, že ani dnešní rychlá inzulinová analoga nezačnou působit dostatečně včas a maximum jejich účinku je oproti fyziologické sekreci inzulinu až o hodinu zpožděno. Zejména u osob s diabetem, které mají uspokojivé či výborné hodnoty glykemie nalačno, mohou postprandiální hyperglykemie stát za zvýšeným rizikem pozdních komplikací. Neuspokojivá postprandiální glykemie je spojena s vyšším rizikem mikroangiopatií. Diskutována je i její role jako rizikového faktoru nádorových onemocnění. Existují jasné důkazy o tom, že kontrola postprandiální glykemie příznivě ovlivňuje riziko cévních příhod. Rozdíl ve vstřebání a nástupu účinku nového inzulinu FIAsp oproti IAsp je obdobný jako při srovnání klasických prandiálních inzulinových analog s humánním inzulinem. FIAsp má potenciál více napodobit prandiální endogenní sekreci inzulinu zdravých jedinců, a tím zajistit lepší kontrolu postprandiální glykemie u osob s onemocněním diabetes mellitus.

Literatura

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016; 39(Suppl 1): S1–S119. Dostupné z WWW: <http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39_Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf>.

2. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developer in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34(39): 3035–3087. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi108>>. Erratum in Eur Heart J 2014 Jul; 35(27): 1824.
3. [International Diabetes Federation Guideline Development Group]. Guidelines for management of postmeal glucose in diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014; 103(2): 256–268. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.08.002>>.
4. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 328(23): 1676–1685.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. [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.
6. Nathan DM. [DCCT/EDIC Research Group]. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years: overview. Diabetes Care 2014; 37(1): 9–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2112>>.
7. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes: Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA_{1c} levels. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77(2): 280–285.
8. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA_{1c} . Diabetes Care 2003; 26(3): 881–885.
9. Mitrakou A, Kelley D, Mook M. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 1992; 326(1): 22–29.
10. Heise T. Getting closer to physiologic insulin secretion. Clin Ther 2007; 29(Suppl D): S161–S165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.12.012>>.
11. Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. J Diabetes Sci Technol 2012; 6(4): 728–742.
12. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab 2012; 14(9): 780–788. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x>>.
13. Hermansen K, Bohl M, Schioldan AG. Insulin aspart in the management of diabetes mellitus: 15 years of clinical experience. Drugs 2016; 76(1): 41–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0500-0>>.
14. Buckley et al. Greater permeation rate of insulin aspart formulated with niacinamide. Diabetes 2015; 64(Suppl 1): Abstract 1024-P.
15. Heise T, Pieber TR, Danne T et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. Clin Pharmacokinet 2017; 56(5): 551–559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40262-017-0514-8>>.
16. Hövelmann U, Heise T, Nosek L et al. Pharmacokinetic Properties of Fast-Acting Insulin Aspart Administered in Different Subcutaneous Injection Regions. Clin Drug Investig 2017; 37(5): 503–509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40261-017-0499-y>>.
17. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. Diabetes Care 1993; 16(12): 1592–1597.
18. ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. Diabetes Care 1996; 19(12): 1437–1440.
19. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. Diabetes Care 1999; 22(9): 1501–1506.

20. Apidra (insulin glulisine). EPAR – Assessment Report – Apidra-H-C-557-X-0023. 2010. Dostupné z WWW: <www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000557/WC500090084.pdf>.

21. Vora JP, Burch A, Peters JR et al. Relationship between absorption of radiolabeled soluble insulin, subcutaneous blood flow, and anthropometry. *Diabetes Care* 1992; 15(11): 1484.

22. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017; 40(7): 943–950. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1771>>.

23. Bowering K, Case C, Harvey J et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled

Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care* 2017; 40(7): 951–957. <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1770>>.

24. Heise T, Haahr H, Jensen L et al. Faster-acting insulin aspart improves postprandial glycemia vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A34.

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.

✉ milan.flekac@vfn.cz

III. interní klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 26. 7. 2017

Přijato po recenzi 27. 9. 2017