

# Novinky v inzulinové léčbě

**Dominika Mačáková, Ondřej Krystyník, Ľubica Cibičková, David Karásek**

III. interní klinika – nefrologická, endokrinologická a revmatologická, LF UP a Fakultní nemocnice Olomouc

Ačkoliv již uplynulo více než 100 let od objevení inzulinu, je tento tělu vlastní hormon i lék základním pilířem v léčbě diabetu a pomocí moderních postupů se snažíme jeho podávání co nejvíc uzpůsobit jeho fyziologickému působení. K tomu nám pomáhá jednak pozměněná farmakokinetika krátkodobých inzulinových analog, které více kopírují fyziologickou křivku uvolnění inzulinu po příjmu stravy, jednak prodloužení účinku bazálních inzulinových analog a jejich plošší farmakokinetický profil. Díky těmto modifikacím jsme schopni léčbu diabetiků individualizovat, dosáhnout lepší kompenzace a ovlivnit riziko akutních i pozdních diabetických komplikací.

**Klíčová slova:** inzulin, inzulinová analoga, diabetes mellitus 1. typu, diabetes mellitus 2. typu.

## News in insulin treatment

Although more than 100 years have passed since the discovery of insulin, this body's own hormone and drug is still widely used in the treatment of diabetes. With the help of modern procedures we try to adapt its administration to the physiological state as much as possible. The changed pharmacokinetics of rapid-acting insulin analogs, which closely copies the physiological curve of insulin release after food intake, helps us. And we also add prolonged effect of basal insulin analogs and their flatter pharmacokinetic profile. Thanks to these modifications, we are able to individualize the treatment of diabetes, achieve better compensation and lower the risk of late diabetic complications.

**Key words:** insulin, insulin analogs, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus.

## Úvod

Inzulin je jedním ze základních stavebních kamenů léčby diabetu. Je nezastupitelný v léčbě pacientů s diabetem 1. typu a nadále zůstává důležitou součástí léčby pacientů s diabetem 2. typu zvláště v pokročilejších fázích onemocnění nebo u pacientů s dalšími komorbiditami znemožňujícími terapii jinými antidiabetiky. Dále je užíván i v léčbě jiných druhů diabetu (pankreatogenní, gestační...). V moderní medicíně, kde se snažíme stále více individualizovat léčbu dle potřeb nebo přání pacienta, nám vývoj nových inzulinových preparátů dovoluje vytvářet léčebné režimy přímo na míru.

## Typy inzulinů

Dnešní farmakoterapie nám nabízí širokou škálu inzulinových preparátů, ať už humánních inzulinů, nebo inzulinových analog, které primárně dělíme podle doby účinku na bazální inzuliny a prandiální inzuliny. Dále existují ještě varianty zahrnující oba dva typy inzulinů v jednom injekčním peru (premixované inzuliny) a kombinace bazálního inzulinu

se subkutánně podávaným GLP-1 receptorovým agonistou (GLP-1RA). V tabulkách 1 a 2 jsou pro srovnání uvedeny přibližné časy začátku působení inzulinu, vrchol účinku, doba trvání a způsob podávání. Vždy ale musíme vzít v úvahu individuální variabilitu mezi pacienty, kterou může ovlivnit například objem podaného inzulinu, místo vpichu nebo technika aplikace.

Bazální inzuliny slouží k pokrytí bazální inzulinové potřeby. Suprimují noční jaterní glukoneogenezu, což vede k zajištění normoglykemie nalačno. Léta užívaný humánní NPH (neutrol protamine Hagedorn) ustupuje do pozadí a místo něj do terapie volíme inzulinová analoga. Ačkoliv je efekt humánního inzulinu versus inzulinového analogu na hladinu HbA<sub>1c</sub> srovnatelný, některé meta-analýzy zaznamenaly nižší výskyt celkové nebo noční hypoglykemie u pacientů léčených analogy (1). Meta-analýza z roku 2020 zahrnující 24 randomizovaných kontrolovaných studií, které hodnotily účinky inzulinových analog (glargin U-100, detemir) versus NPH, prokázala dosažení podobné kompenzace diabetu (HbA<sub>1c</sub>). Pacienti léčení bazálními analogy měli méně hypogly-

Tab. 1. Bazální inzuliny

	Začátek účinku	Vrchol účinku	Délka účinku	Noční hypoglykemie	Způsob podání
NPH (neutrol protami- ne Hagedorn) Humulin N Insulatard	1–2 h	4–12 h	18–24 h	+ -	1–2×/den
Detemir Levemir	1–2 h	6–8 h	až 24 h (delší doba účinku v závislosti na dávce)	-	1–2×/den
Glargin U-100 Lantus Abasaglar Semglee Glargin U-300 Toujeo	60–90 min	stabilní hladina bez vrcholu	20–24 h (delší doba účinku v závislosti na dávce u glarginu U-100) až 36 h u glarginu U-300	-	1× ráno nebo večer (u glarginu U-300 1× kdykoliv během dne)
Degludec (U-100, U-200) Tresiba	30–90 min	stabilní hladina bez vrcholu	42 h	-	1× kdykoliv během dne
Icodec	maximum účinku za 16 h	stabilní hladina bez vrcholu	týden	-	1× týdně
Efsitora alfa	maximum účinku za 48 h	stabilní hladina bez vrcholu	až 17 dní	-	1× týdně

Tab. 2. Prandiální inzuliny

	Začátek účinku	Vrchol účinku	Délka účinku	Doba podání před jídlem
Humánní inzulín (R) Humulin R, Actrapid	30–60 min	2–5 h	5–8 h	30 min
Lispro Humalog	15–30 min	30–90 min	3–5 h	15 min
Aspart Novorapid	10–20 min	40–50 min	3–5 h	5–10 min
Glulisine Apidra	20–30 min	30–90 min	1–2,5 h	15 min před nebo do 20 min po jídle
Lispro – aabc (+ treprostínal a citrát pro rychlou absorpci) Lyumjev	minuty	1–2 h	3–5 h	se začátkem jídla nebo do 20 min po jídle
Aspart (+ niacinamid pro rychlou absorpci) Fiasp	minuty	1–3 h	3–5 h	se začátkem jídla nebo do 20 min po jídle

kemií než pacienti léčení NPH inzulínem. Při použití inzulínu detemir byla dokonce nižší incidence závažných hypoglykemií, ale vzhledem k jejich celkově nízkému počtu je obtížné benefit detemiru na výskyt těžkých hypoglykemií zobecnit (1). Pokud bychom srovnávali inzulínová analoga mezi sebou, pak jejich účinek na snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu je taktéž podobný. Metaanalýza z roku 2022 zahrnující přes 19 tisíc pacientů s diabetem 1. i 2. typu zkoumala inzulín degludec versus jiná inzulínová analoga (detemir, glargin). Ačkoliv zde nebyl prokázán signifikantní rozdíl v redukci HbA1c, vliv na redukci lačné glykemie (FPG) byl vyšší u inzulínu degludec. Během studií byl také zaznamenán nižší počet celkových a nočních hypoglykemií u inzulínu degludec ve srovnání s inzulínem glargin a detemir, zatímco rozdíl ve výskytu těžkých hypoglykemií nebyl významný (2). V minulosti byl glykovaný hemoglobin jediným referenčním parametrem hodnotícím kompenzaci diabetu a riziko dalších komplikací. V poslední době se v klinické praxi ale stále více uplatňuje nový dynamický parametr pro kontrolu glykemie. Tím je glykemická variabilita, která hodnotí kolísání glykemie v čase. Bylo prokázáno, že vysoká glykemická variabilita má škodlivější účinky než trvalá hyperglykemie a že je spojena s rizikem

mikro- i makrovaskulárních komplikací diabetu, hypoglykemie a celkové mortality (3). Metaanalýza čítající přes 8 tisíc osob hodnotila glykemickou variabilitu u pacientů s diabetem 1. i 2. typu léčených inzulínem degludec versus glargin. Na základě provedených studií bylo prokázáno, že oba tyto inzulíny jsou srovnatelné v mnohých parametrech glykemické variability. Inzulín degludec ale více ovlivňuje variabilitu lačné glykemie. Nicméně, u pacientů s diabetem 2. typu měl inzulín degludec sice delší čas v cílovém rozmezí (čas strávený v rozmezí glykemií 4–10 mmol/l = time in range – TIR) oproti inzulínu glargin (U-100) ale ne oproti inzulínu glargin v koncentrované formě (U-300) (4). TIR neboli čas strávený v cílových hodnotách glykemií je parametr vycházející z dat z CGM (kontinuální monitorace glykemie) a ukazuje, kolik času strávil pacient v cílovém glykemickém pásmu za sledované období. Tento parametr nás reálněji informuje o úrovni glykemické kontroly pacienta.

Inzulín icodec (dosud nedostupný na našem trhu) je bazální analog lidského inzulínu se třemi substitucemi v aminokyselinové struktuře a připojeným řetězcem C20 ikosan masné kyseliny, který této molekule umožňuje reverzibilní vazbu na albumin (podobně jako detemir), čímž se jeho poločas prodlužuje na přibližně 196 hodin (7 dnů). Ustáleného

stavu dosahuje po 3–4 aplikacích 1x týdně (5). Dle studie ONWARDS (klinický program 1–6) má jedna jednotka inzulinu icodec stejný efekt na snížení hladiny glukózy jako jedna jednotka jiného denního bazálního analoga a výsledná týdenní dávka tedy odpovídá sedminásobku dávky denního bazálního inzulinu (6). Klinické farmakologické studie ale naznačují, že při přechodu z denního na týdenní bazální inzulin bude nutné přidání doplňkové nasycovací dávky inzulinu icodec k první dávce, abychom zabránili přechodnému zhoršení kompenzace diabetu, než se vytvoří ustálený stav. Dalším novým bazálním inzulinem ve vývoji je efsitora alfa. Jedná se o fúzní protein kombinující novou jednořetězcovou variantu inzulinu s doménou Fc lidského IgG2 a je určený k podávání 1x týdně. Tento inzulin má taktéž plochý profil účinku a jeho poločas je 17 dnů (7).

Prandiální inzuliny používáme k ovlivnění glykemie po jídle. Jsou samozřejmě nezbytnou součástí léčby diabetiků 1. typu a u pacientů s diabetem 2. typu k nim přistupujeme v situacích, kdy už samotná režimová a dietní opatření v kombinaci s jinými neinzulinovými antidiabetiky nestačí. Ačkoliv u pacientů s diabetem 2. typu obvykle začínáme bazálním inzulinem k ovlivnění lačné glykemie, s progresí onemocnění a postupnou nedostatečnou funkcí beta-buněk pankreatu musíme přistoupit k léčbě prandiálními inzuliny. K dispozici máme buď humánní inzuliny, nebo rychle působící inzulinová analoga. Na rozdíl od humánního inzulinu mají inzulinová analoga pozměněnou molekulární strukturu, což má za následek odlišné farmakokinetické profily. Když je humánní inzulin podán subkutánně, plazmatická koncentrace dosahuje vrcholu za 2–4 hodiny, na rozdíl od mnohem dřívějšího vrcholu plazmatického endogenního inzulinu u nediabetiků po požití jídla. Rychle působící inzulinová analoga jsou vstřebávána rychleji, dosahují dvakrát vyšších maximálních plazmatických koncentrací, a to přibližně za poloviční dobu než humánní inzulin (8). Výhody inzulinových analog tedy spočívají v možnosti aplikace 5–15 minut před nebo ihned po jídle (na rozdíl od humánního inzulinu, který vyžaduje aplikaci nejméně 30 minut před jídlem), abychom dosáhli optimálních postprandiálních glykemií. Dále mají kratší dobu účinku, čímž zredukujeme možné postprandiální hypoglykemie, které mohou nastat v odstupu několika hodin po jídle. Navíc je můžeme lépe využít ke korekci neočekávaných vysokých glykemií v průběhu dne. V tabulce 2 jsou uvedeny jejich farmakokinetické vlastnosti ke srovnání.

Pokud bychom hodnotili efekt inzulinových analog versus humánního inzulinu na hladinu glykovaného hemoglobinu, pak z meta-analýzy z roku 2018 vyplývá, že rozdíl v obou zkoumaných skupinách pacientů s diabetem 2. typu byl minimální (průměr rozdílu v hodnotách HbA1c = mean difference – MD přibližně 0,03 %) (9). Obdobná studie pak hodnotila tyto parametry u pacientů s diabetem 1. typu, a tam byl prokázán pouze malý benefit u pacientů léčených inzulinovými analogy (HbA1c MD přibližně –0,15 %). Dále nebyl u inzulinových analog prokázán vliv na redukci těžké hypoglykemie. Pouze ve dvou z devíti zkoumaných studií došlo k signifikantní redukci noční hypoglykemie u inzulinových analog (10). Problémem ale byla kvalita těchto randomizovaných kontrolovaných studií. Nicméně novější studie z roku 2020 prokázala signifikantně vyšší účinnosti inzulinových analog na postprandiální glykemii (PPG) u pacientů s diabetem 1. typu (nesignifikantní u pacientů s diabetem

2. typu), stejně jako vyšší efektivitu na redukci glykovaného hemoglobinu u pacientů s diabetem 1. typu (opět nesignifikantní u diabetiků 2. typu) (11). Hladiny PPG jsou důležitým měřítkem celkové metabolické kontroly diabetu a snížením PPG lze dosáhnout nižší glykemické variability, která následně ovlivňuje rozvoj diabetických komplikací. Recentní data tedy ukazují, že zvláště u pacientů s diabetes mellitus 1. typu jsou inzulinová analoga účinnější a mohou zajistit těsnější kompenzaci. Zatím ale nemáme k dispozici studie, které by hodnotily jejich vliv na rozvoj pozdních komplikací diabetu nebo mortalitu.

Ultra rychle působící inzulinová analoga vznikla modifikací rychle působících inzulinových analog, která umožňuje jejich rychlejší absorpci. Můžeme je podávat zároveň s jídlem nebo dle doporučení dokonce do 20 minut po skončení jídla. Praktické zkušenosti nicméně ukazují, že podání těchto inzulinů je výhodnější zároveň s jídlem, nejspíše při dojení, a to jedině při nízké/normoglykemii před jídlem. Jedná se o rychlejší inzulin aspart, u něhož došlo k přidání niacinamidu pro rychlejší absorpci a L-argininu ke zlepšení stability. Tyto přídavné látky umožňují, že se v krevním oběhu objeví již za 2,5 minuty oproti 5,2 minutám u klasického inzulinu aspart (12). U pacientů s diabetem 1. typu mají oba dva inzuliny aspart srovnatelný vliv na hodnotu HbA1c, ale ultra rychlý aspart více ovlivní postprandiální glykemii 1 hodinu po jídle, ale již nesignifikantně glykemii 2 hodiny po jídle (13). Druhým zástupcem této skupiny je inzulin lispro-aabc, který vznikl přidáním treprostinilu a citrátu ke zlepšení absorpce. Treprostinil je analog prostacyklinu, který zlepšuje absorpci prostřednictvím lokální vazodilatace, a citrát umožňuje rychlejší absorpci prostřednictvím lokální vaskulární permeability (14). Tento inzulin se objeví v krevním oběhu přibližně za 1 minutu, což je o 14 minut dříve u diabetiků 1. typu a o 11 minut dříve u diabetiků 2. typu ve srovnání s klasickým inzulinem lispro (15). Obdobně jako u rychlého inzulinu aspart nebyl ani zde prokázán vliv na snížení HbA1c proti klasickému inzulinu lispro, ale signifikantně ovlivnil postprandiální glykemii 1 a 2 hodiny po jídle u diabetiků 1. i 2. typu (15, 16).

Premixované inzuliny (Ryzodec, Humalog Mix 25, Humalog Mix 50, Humulin M3, Novomix 30) jsou komerčně dostupné inzuliny, které v jednom peru obsahují jak bazální, tak prandiální inzulin v různém poměru. Výhodou je možnost aplikace inzulinu 2x denně, ale nevýhodou omezená flexibilita podávaných dávek. Jsou vhodné u pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají pravidelný každodenní režim a u nichž nemáme tak přísně nastavené cílové glykemie. Pokud bychom chtěli srovnat bezpečnost a efektivitu premixovaných inzulinů versus režimů bazál-bolus, pak se můžeme podívat na meta-analýzu zahrnující 5 255 pacientů s diabetem 2. typu, která neprokázala signifikantní rozdíl v hodnotách glykovaného hemoglobinu, výskytu hypoglykemie nebo ve váhovém přírůstku (17). Naproti tomu studie hodnotí glykemickou variabilitu pomocí CGM (kontinuální monitorace glykemie) u pacientů užívajících premixované inzuliny versus bazální inzulin ukázala sice srovnatelné hodnoty HbA1c v obou větvích, ale glykemická variabilita byla nižší ve větvi léčené jen bazálním inzulinem (18).

Kombinovaná injekční antidiabetická terapie – receptorový agonista glukagon-like peptid-1 (GLP-1-RA) + bazální inzulinový analog (liraglutid + degludec Xultophy, lixisenatid + glargin 100 U/ml Suliqa) je další možností uplatnění inzulinových analog v terapii diabetu 2. typu.

Existují dva komerčně dostupné přípravky, jejichž účinnost je dle studií srovnatelná (HbA1c a lačná glykemie) (19). Pouze přírůstek hmotnosti může být nižší u kombinace liraglutid + degludec (iDegLira) oproti preparátu obsahujícímu lixisenatid + glargin (iGlarLixi) (19).

## Diabetes mellitus 1. typu

Inzulin hraje v léčbě pacientů s diabetem 1. typu nezastupitelnou roli. Moderní inzuliny nám umožňují vytvořit pro pacienty individualizované inzulinové režimy, posilovat aktivní roli pacienta v léčbě a přizpůsobovat se měnícím se denním režimům nebo aktivitám pacienta. Inzulinem volby jsou inzulinová analoga pro nižší riziko hypoglykemií, nízkou mezidenní variabilitu a lepší farmakokinetiku, která více kopíruje fyziologický stav.

Diabetes mellitus 1. typu je nejčastějším chronickým onemocněním dětského věku a ačkoliv se diagnostikuje i v dospělosti, pacienti s ním často prožijí většinu života. Naším cílem je jednak dosahovat co nejlepší kompenzace, abychom zabránili rozvoji komplikací, a jednak volit takovou léčbu, která pacientům usnadní každodenní život. V moderní diabetologii se proto postupně přesouváme od klasických režimů bazál-bolus k terapii inzulinovou pumpou, zvláště s použitím tzv. chytrých inzulinových pump (AID – automatic insulin delivery system) v kombinaci s CGM (kontinuální monitorací glykemie) pomocí glukózových senzorů. Moderní inzulinové pumpy komunikují s CGM a na základě těchto sdílených dat jsou schopné upravovat dávkování inzulinu za vniku uzavřených okruhů (20). Podání prandiální dávky inzulinu je ale stále v režii pacienta, který zadává množství sacharidů obsažených v jídle do bolusového kalkulátoru pumpy. Do inzulinových pump volíme výhradně rychlá nebo ultra rychlá inzulinová analoga.

## Diabetes mellitus 2. typu

V současné diabetologii zažíváme prudký rozvoj farmakoterapie, jejímž cílem je nejen ovlivnění glykemií, ale také zlepšení kvality života a zabránění případným komplikacím. U pacientů s diabetem 2. typu máme na výběr širokou škálu antidiabetik, které kromě efektu na zlepšení kompenzace nabízejí i vliv na snížení kardiorespirálního rizika, což může značným způsobem ovlivnit další osud pacienta.

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu by měli být primárně léčeni neinzulinovými antidiabetiky. Dle doporučení ADA z roku 2022 (Obr. 1) bychom měli u pacientů s DM 2. typu v první řadě zhodnotit komorbiditu a cíle naší léčby. U pacientů s již přítomným nebo vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění, srdečním selháním nebo chronickým onemocněním ledvin bychom měli přistoupit k terapii preparáty, které snižují kardiorespirální riziko (SGLT2i, GLP1-RA). V České republice samozřejmě s přihlédnutím k úhradovým kritériím pojištěn. V situacích, kdy pacient nesplňuje úhradová kritéria, ale splňuje medicínskou indikaci a z léčby by profitoval, je vhodné tyto léky pacientovi nabídnout, ať už v základní úhradě, nebo v úhradě pacientem. V případě neuspokojivé kompenzace (nejčastěji při dvoj- nebo trojkombinaci neinzulinových antidiabetik v maximální tolerované dávce) nebo při přítomnosti kontraindikací této léčby, volíme terapii inzulinem, vždy v kombinaci s metforminem (pokud není kontraindikován). Vzhledem k možnému váhovému přírůstku a riziku hypoglykemie se snažíme o podávání co nejnižší účinné dávky inzulinu (21).

Možnosti inzulinové léčby u pacientů s diabetes mellitus 2. typu:

- Středně dlouze nebo dlouhodobě působící analog aplikovaný na noc s titrací dle hodnoty ranní lačné glykemie. Vzhledem k dlouhému poločasů dlouhodobě působících analog 2. generace je možné je podávat i ráno nebo kdykoliv během dne.
- Režim bazál plus může být přechodným krokem mezi aplikací bazálního inzulinu 1x denně a intenzifikovaným inzulinovým režimem. K bazálnímu inzulinu přidáme jedenkrát denně dávku prandiálního inzulinu, a tu aplikujeme k největšímu jídlu v průběhu dne. Je vhodný pro pacienty, kteří jsou zvyklí na jedno velké jídlo denně a odmítají více denních dávek inzulinu.
- Intenzifikovaný inzulinový režim (bazál-bolus), kdy k bazálnímu inzulinu přidáváme krátce působící humánní inzulin nebo inzulinový analog ke korekci postprandiálních glykemií. Snažíme se o minimalizaci celkové dávky inzulinu.

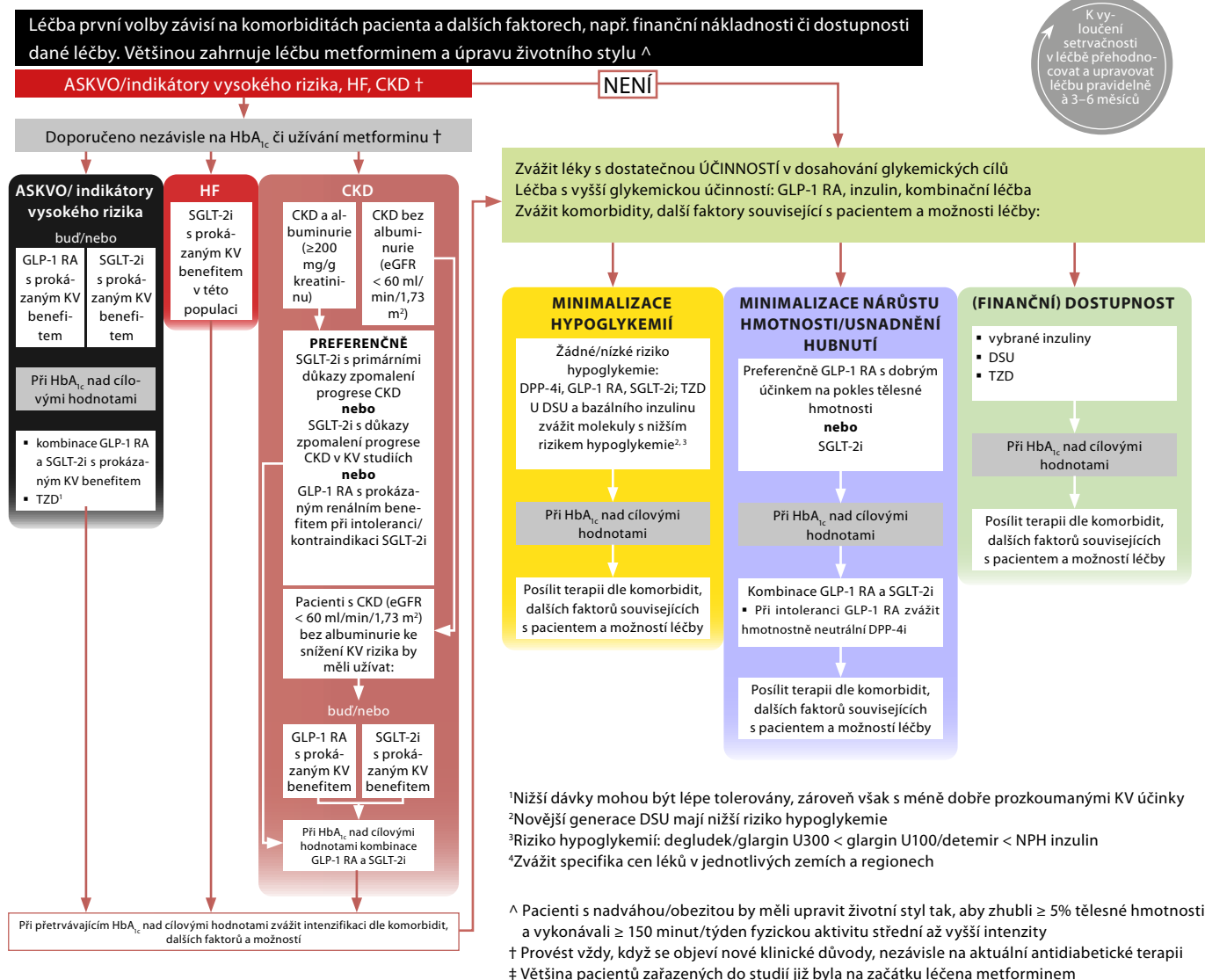
U nově diagnostikovaných pacientů s DM 2. typu s vysokými hodnotami glykemií (nad 15–20 mmol/l) můžeme touto léčbou začít, a to za hospitalizace, nebo cestou diabetologické ambulance (včetně důsledné edukace a zajištění monitorace glykemií). Bylo prokázáno, že krátkodobá intenzivní léčba inzulinem po stanovení diagnózy diabetu 2. typu vede ke zlepšení funkce beta-buněk pankreatu a zpomalení progresu onemocnění (22–24). Dále ale není asociována s poklesem rizika makrovaskulárních komplikací diabetu (25). Toto potvrzuje i studie ORIGIN, kde nebyl prokázán vliv terapie inzulinem (glargin U-100) na redukcii makrovaskulárních komplikací (26). Stejně tak studie GRADE hodnotící populaci s nízkým kardiovaskulárním rizikem neprokázala vliv terapie inzulinem glargin na pozdější výskyt kardiovaskulárních komplikací (27). Po zlepšení kompenzace je tedy naším cílem postupné převedení pacientů z inzulinu na jiná antidiabetika, nejsou-li kontraindikována. K deintenzifikaci terapie diabetu 2. typu se nabízí místo inzulinu náhrada GLP1-RA, což je spojeno se zlepšením glykemické kontroly i úbytkem tělesné hmotnosti (28).

- Kombinovaná injekční antidiabetická terapie (GLP1-RA + bazální inzulinový analog). Výhodou této terapie je subkutánní aplikace 1x denně a menší potřeba selfmonitoringu glykemií. V porovnání s režimem bazál-bolus byl ve studii DUAL VII při terapii iDegLira (degludec + liraglutid) prokázán obdobný vliv na snížení hladiny Hb1Ac, ale signifikantně nižší výskyt hypoglykemií a snížení tělesné hmotnosti (29).
- Premixované inzuliny v konvenčním režimu 1–2x denně. Tuto terapii již využíváme zřídka, nejčastěji u straších pacientů s již vyhasínající sekrecí inzulinu. Tito pacienti často vyžadují asistenci při aplikaci inzulinu bez nutnosti těsné kompenzace diabetu.

## Závěr

Široký rozvoj farmakologie v diabetologii nám umožňuje volit terapii přímo na míru pacienta a zároveň dosahovat lepších medicínských cílů. V budoucnu jistě čekáme další studie, které nám pomocí CGM ukážou, jak můžeme lépe ovlivnit glykemickou variabilitu a následně doufejme i vznik pozdních diabetických komplikací.

**Obr. 1.** Doporučení k užívání antidiabetik v léčbě diabetes mellitus 2. typu dle standardů ADA z roku 2022



**Zkratky:** ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; DPP-4i – inhibitory DPP4 (gliptiny); DSU – deriváty sulfonylurey; eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; GLP-1 RA – agonisté receptoru glukagon-like peptidu 1; HF – srdeční selhání; CKD – chronické onemocnění ledvin; KV – kardiovaskulární; TZD – thiazolidindiony

Zdroj: Škrha J. Co nového přinášejí ADA standardy péče o pacienty s diabetes z roku 2022? Vnitř Lék. 2022;68(2):85-88. doi: 10.36290/vnl.2022.017.  
Přeloženo a přepracováno MUDr. Janem Škrhou jr., Ph.D., za spolupráci a poskytnutí schématu autorka děkuje.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR – RVO (FNOL, 00098892) a grantem IGA LF 2023 002.. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, et al. (Ultra-) long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 9;11(11):CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613. pub4. PMID:
- Dong ZY, Feng JH, Zhang JF. Efficacy and Tolerability of Insulin Degludec Versus Other Long-acting Basal Insulin Analogues in the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Ther. 2022 Nov;44(11):1520-1533. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.09.012. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36763996.
- Zhou Z, Sun B, Huang S, et al. Glycemic Variability: Adverse Clinical Outcomes and How to Improve It? Cardiovasc Diabetol. 2020;19:102. doi: 10.1186/s12933-020-01085-6
- Yang Y, Long C, Li T, et al. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine on Glycemic Variability in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 May 26;13:890090. doi: 10.3389/fendo.2022.890090. PMID: 35721710; PMCID: PMC9204495
- Nishimura E, Pridal L, Glendörff T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: A new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9:e002301. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002301.
- Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. Diabetes Obes Metab. 2022;25:331-41. doi: 10.1111/dom.14871
- Heise T, Chien J, Beals JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin fc (insulin efsitora alfa), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes. Diabetes Obes Metab 2023;25:1080-90



8. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al. (Lys(B28), Pro(B29))-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396-402.
9. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 17;12(12):CD013228. doi: 10.1002/14651858.CD013228. PMID: 30556900; PMCID: PMC6517032.
10. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 30;2016(6):CD012161. doi: 10.1002/14651858.CD012161. PMID: 27362975;
11. Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo, et al. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020 Mar;11(3):573-584. doi: 10.1007/s13300-019-00732-w. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31873857; PMCID: PMC7048883.
12. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:682-688
13. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1148-1155
14. Pratt E, Leohr J, Heilmann C, et al. Treprostinil causes local vasodilation, is well tolerated, and results in faster absorption of insulin lispro [Abstract]. *Diabetes* 2017;66(Suppl. 1):A253
15. Michael MD, Zhang C, Siesky AM, et al. Exploration of the mechanism of accelerated absorption for a novel insulin lispro formulation. *Diabetes* 2017;66(Suppl. 1):A250
16. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, et al. Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care* 2020;43:2991-2998
17. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2016;51:417-428. doi: 10.1007/s12020-015-0718-3.
18. Wang H, Zhou Y, Wang Y, et al. Basal Insulin Reduces Glucose Variability and Hypoglycaemia Compared to Premixed Insulin in Type 2 Diabetes Patients: A Study Based on Continuous Glucose Monitoring Systems. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 27;13:791439. doi: 10.3389/fendo.2022.791439. PMID: 35574003; PMCID: PMC9092280.
19. Visolyi GÁ, Domján BA, Svébis MM, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Commercially Available Fixed-Ratio Combinations of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Glargine/Lixisenatide: A Network Meta-analysis. *Can J Diabetes*. 2023 Jun;47(4):368-377. doi: 10.1007/s13300-021-01185-w. Epub 2021 Dec 11. Erratum in: *Diabetes Ther*. 2022 Mar 14; PMID: 34894328; PMCID: PMC8991286.
20. Šumník Z, Prázný M, Pelikánová T, Škrha J. Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP. 2019
21. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP. 2018
22. Hanefeld M. Use of insulin in type 2 diabetes: what we learned from recent clinical trials on the benefits of early insulin initiation. *Diabetes Metab*. 2014 Dec;40(6):391-9. doi: 10.1016/j.diabet.2014.08.006. PMID: 25451189.
23. Zhang W, Wang H, Liu F, et al. Effects of Early Intensive Insulin Therapy on Endothelial Progenitor Cells in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2022 Apr;13(4):679-690. doi: 10.1007/s13300-021-01185-w. Epub 2021 Dec 11. Erratum in: *Diabetes Ther*. 2022 Mar 14; PMID: 34894328; PMCID: PMC8991286.
24. Stojanovic J, Andjelic-Jelic M, Vuksanovic M, et al. The effects of early short-term insulin treatment vs. glimepiride on beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with HbA1c above 9. *Turk J Med Sci*. 2023 Apr;53(2):552-562. doi: 10.55730/1300-0144.5616. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37476884; PMCID: PMC10387975.
25. Jeon HL, Kim W, Kim B, et al. Relationship between the early initiation of insulin treatment and diabetic complications in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus in Korea: A nationwide cohort study. *J Diabetes Investig*. 2022 May;13(5):830-838. doi: 10.1111/jdi.13719. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34825507; PMCID: PMC9077737.
26. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1203858
27. GRADE Study Research Group, Nathan DM, Lachin JM, et al. Glycemia reduction in Type 2 Diabetes – Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2022;387:1075.
28. Falcetta P, Nicolì F, Citro F, et al. De-intensification of basal-bolus insulin regimen after initiation of a GLP-1 RA improves glycaemic control and promotes weight loss in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2023;60(1):53-60. doi: 10.1007/s00592-022-01974-0.
29. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1009-1016. doi: 10.2337/dc17-1114.