

Perspektivní molekuly pro léčbu hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

Milan Kvapil

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

Souhrn

V současnosti jsou vyvíjena nová antidiabetika, která rozšiřují spektrum farmakologické intervence, a to zejména u pacientů s diabetem 2. typu (imeglimin, semaglutid, dulaglutid, analog FGF21). Současně dochází k inovacím, které „vylepšují“ osvědčené molekuly, nabízejí nové aplikační formy, se kterými nemáme v diabetologii žádné zkušenosti (osmotická pumpa pro exenatid, rychleji se vstřebávající inzulin aspart). Nové vlastnosti přináší i pouhá změna koncentrace (inzulin glargin v koncentraci 300 j), nečekané kladné výsledky pak přináší nové fixní kombinace antidiabetik (fixní kombinace inzulinu degludek a liraglutidu, fixní kombinace inzulinu glargin a lixisenatidu). Taktéž se objevují výsledky klinických studií, které se týkají molekul již užívaných a které napomáhají formulaci nových doporučení pro léčbu diabetu 2. typu.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – dulaglutid – FGF21 – imeglimin – inzulin aspart – inzulin degludek – inzulin glargin – ITCA 650 – liraglutid – národní informační diabetologický systém – semaglutid

Promising molecules for treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes

Summary

New antidiabetic drugs are being developed today that expand the range of pharmacological intervention, in particular for patients with type 2 diabetes (imeglimin, semaglutide, dulaglutide, FGF 21 analogue). At the same time innovations take place that “better” the well-proven molecules, they offer new application forms we have no experience of diabetology (osmotic pump for exenatide, faster acting insulin aspart). New properties are brought by just the change of concentration (insulin glargine in a concentration of 300 U/ml), unexpected positive results are also brought by new fixed-ratio combinations of antidiabetics (fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide). Also results of clinical studies appear that concern molecules already in use which facilitate the formulation of new recommendations regarding treatment type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus – dulaglutide – FGF 21 – imeglimin – insulin aspart – insulin degludec – insulin glargine – ITCA 650 – liraglutide – national information diabetes system – semaglutide

Úvod

Diabetologie je dynamicky se rozvíjícím oborem. Ruku v ruce s rozpoznáním patofyziologických mechanismů jsou vyvíjena nová léčiva [1,2], která rozšiřují spektrum farmakologické intervence, a to zejména u pacientů s diabetem 2. typu (DM2T). Dochází k inovacím, které „vylepšují“ osvědčené molekuly, nabízejí nové aplikační formy, se kterými nemáme v diabetologii žádné zkušenosti. Taktéž se objevují výsledky, které se týkají molekul již užívaných a které napomáhají formulaci nových doporučení pro léčbu DM2T.

Nové molekuly Imeglimin

Klinicky významná inzulinová rezistence je vyjádřena u velké části pacientů s DM2T [3]. Reálné možnost ovliv-

nění inzulinové rezistence jsou v praxi omezené – životospráva (pohyb, redukce hmotnosti, složení diety) a pioglitazon [4]. Účinná intervence inzulinové rezistence je důležitým momentem pro úspěch terapie diabetu u řady pacientů s neuspokojivou kompenzací.

Imeglimin je novou molekulou, jejímž primárním účinkem je schopnost ovlivnění inzulinové rezistence [5]. Podrobné mechanismy, kterými imeglimin ovlivňuje inzulinovou rezistenci, nejsou ještě objasněny. Předpokládá se ovlivnění metabolismu mitochondrií s následným zlepšením k citlivosti na inzulinu závislé na glukóze v periferních tkáních, včetně hepatocytů, jehož důsledkem je snížení produkce glukózy, současně se zlepšením sekrece inzulinu [6–8].

V posledních letech byly publikovány studie fáze II, které prokázaly jeho dobrou účinnost a definovaly op-

timální dávku imegliminu. Nejlepší účinnost byla získána při dávce 1 500 mg 2krát denně [8]. Imeglimin účinkoval dobře v monoterapii i v kombinaci s metforminem nebo sitagliptinem. Pokles glykovaného hemoglobinu byl o 0,47–0,72 % (DCCT) proti placebo [8–10], jedna studie prokázala zlepšení sekrece inzulinu [6]. Současně bylo zaznamenáno velmi malé riziko nežádoucích účinků. Slibné výsledky vedly výrobce k zahájení studií fáze III.

Klinická zkušenost ukazuje, že u řady pacientů není možné bez farmakologické intervence inzulinové rezistence dosáhnout uspokojivého výsledku terapie diabetu mellitus, proto je nová skupina antidiabetik reprezentovaná molekulou imegliminu, který cílí svůj účinek přímo na inzulinovou rezistenci, příslibem pro klinickou medicínu [11].

Dulaglutid

Sofistikovaným způsobem je připravena molekula dulaglutidu, nově registrovaného agonisty receptoru pro GLP1. Dulaglutid je tvořen dvěma molekulami GLP1, které jsou navázány 2 malými peptidy s těžkými řetězci lidského IgG4-Fc (schéma 1). GLP1 je upraven tak, že je zpomaleno odbourávání enzymem DPP4, současně IgG4-Fc je modifikován tak, že je snížena afinita k Fc receptoru, cytotoxicita a imunogenita [12]. Poločas je okolo 4 dnů, vrcholová koncentrace je dosažena za 12–72 hod [12,13].

V přímém porovnání s metforminem byl u pacientů bez dosavadní farmakologické léčby dulaglutid mírně účinnější v obou dávkách (1,5 mg a 0,75 mg), nicméně rozdíl byl minimální (–2,4 mmol/mol a –1,6 mmol/mol). Okolo 85 % pacientů dosáhlo denní dávky 2 g metforminu [14]. Ve studii AWARD-5 byl dulaglutid účinnější v obou dávkách v porovnání se sitagliptinem po 1 roce i 2 letech sledování [15,16]. Rozdíl činil asi 4 mmol/mol, nežádoucích účinků bylo (dyspeptické potíže), podle očekávání, zaznamenáno více při léčbě dulaglutidem. Se „zlatým standardem“ agonistů receptoru pro GLP1, liraglutidem, byl dulaglutid porovnán v noninferitní studii AWARD-6 [17]. Studie byla otevřená, randomizovaná. Pacienti byli léčeni metforminem s nedostatečným efektem. Po 1,8 mg liraglutidu se snížil glykohemoglo-

bin o 1,36 % (DCCT) a po 1,5 mg dulaglutidu byl pokles o 1,42. Výsledek naplnil kritéria noninferiority.

Podle dostupných vědeckých prací bude dulaglutid dobře snášen, jeho účinnost bude shodná s liraglutidem v dávce 1,8 mg, jeho výhodou bude aplikace 1krát týdně. Dostupnost pro české pacienty se očekává v brzké době.

Semaglutid

Semaglutid je novým dlouhodobě působícím agonistou receptoru pro GLP1, jehož výzkum vstoupil do fáze III klinických zkoušek. Jeho molekula je shodná s lidským GLP1 z 94 %, což zpomaluje degradaci (poločas je 155–184 hod). K vlastní molekule je ještě připojena molekula mastné kyseliny. Aplikuje se 1krát týdně subkutánně [18].

Ve studii SUSTAIN 2 [19] prokázal semaglutid superioritu nad sitagliptinem v obou aplikovaných dávkách (0,5 mg a 1,0 mg). Ve studii SUSTAIN 3 byl po 56 týdnech sledování semaglutid v dávce 1,0 mg účinnější v přímém porovnání s 2,0 mg exenatidu QW [20]. Účinnost semaglutidu je porovnatelná vůči 1,2 a 1,8 mg liraglutidu [21].

Recentně bylo výrobcem publikováno oznámení o pozitivním ovlivnění kardiovaskulárních komplikací v klinické studii SUSTAIN 6 [22]. Pozitivní výsledky však budou zveřejněny až na kongresu EASD 2017.

Semaglutid je také vyvíjen pro orální použití [23]. Registrovány jsou studie klinické fáze II a III.

Růstový faktor fibroblastů 21 (FGF21)

FGF21 je jedním celé skupiny postupně objevených růstových faktorů. Podle dosavadních znalostí je syntetizovaný v játrech, v menší míře pak v tukové tkáni. Jeho účinek je komplexní, ovlivňuje zejména metabolismus glukózy a tuků. Je jemným regulátorem metabolismu, který umožňuje adaptaci zejména na snížení příjmu energie [24].

Vlastnosti FGF21 jsou označovány za pleiotropní – v animálních studiích bylo nalezeno snížení triacylglycerolů, LDL-cholesterolu, glykemie, zvýšení HDL-cholesterolu, snížení hmotnosti, zlepšení inzulinové senzitivity, zlepšení sekrece inzulinu a snížení sekrece glukagonu [25]. Proto byl vyvinut jeho analog, který je zařazen do klinických zkoušek pod názvem LY2405319 [26]. V první studii bylo zaznamenáno významné zlepšení lipidového spektra, hmotnosti, inzulinemie, avšak glykemie nalačno nebyla významně ovlivněna. FGF21 má pozitivní a kom-

Schéma 1. Schematické znázornění struktury dulaglutidu

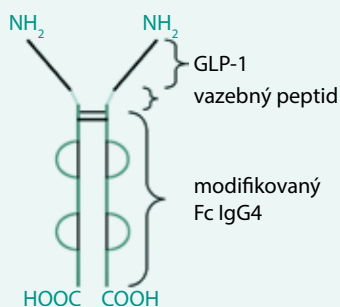
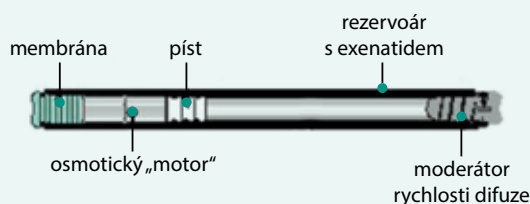


Schéma 2. Schéma osmotické pumpy



plexní vliv na důsledky inzulínové rezistence, proto předpokládám, že cesta, která se snaží o jeho využití v klinické praxi, bude nadále podrobně zkoumána.

Nové možnosti osvědčených molekul Osmotická pumpa s exenatidem

ITCA 650 je miniaturní osmotická pumpa (schéma 2), která je připravena k implantaci do podkoží [27]. Obsahuje exenatid, který je uvolňován po dobu až 12 měsíců konstantní a nadefinovatelnou rychlostí [28]. Implantace je jednoduchá, váleček je zaváděn drobným řezem (5 mm) do podkoží v oblasti břišní stěny. Stejně tak se jednoduše vyjme po ukončení funkce [27]. Předpokládané výhody jsou zčásti potvrzeny klinickými studiemi – zlepšení compliance pacienta, minimalizace nežádoucích účinků, setrvalý účinek. Po vyjmutí osmotické pumpy odeznívá účinek exenatidu do 24 hod [28].

Klinická účinnost systému byla porovnávána s klasickou terapií exenatidem aplikovaným 2krát denně subkutánně [29]. Systém ITCA 650 s rychlostí uvolňování exenatidu 60 a 80 µg/24 hod zlepšil glykovaný hemoglobin na konci 24. týdne o průměrných 1,4 % (DCCT), došlo také k významnému snížení hmotnosti o 2,8–3,7 kg [29]. Studie měla dvoufázový design, po prvních 12 týdnech bylo snížení glykovaného hemoglobinu statisticky významně větší při léčbě systémem ITCA 650 20 a 40 µg/24 hod (pokles o 0,98 resp. 0,95 % proti 0,72 % po exenatidu 2krát denně).

Úprava farmakokinetiky krátkodobě účinných analog inzulínu

Zavedení krátkodobě účinných analog do léčby, které přineslo velký pokrok, vedlo ke změně paradigmatu terapie inzulínem u pacientů s DM1T a následně i s DM2T. Přestože se jednalo o zásadní posun na cestě k přiblížení se průběhu fyziologické sekrece, jsou hledány cesty, jak ještě zrychlit nástup účinku krátkodobě účinných analog. Fyzikální cestu volí autoři, kteří zahřívají místo po aplikaci, zkoušeny jsou kombinace s hyaluronidázou [30].

Největší naději na reálné využití v léčbě však přináší „rychleji působící“ inzulín aspart [31]. Maximální koncentrace v plazmě dosahuje „rychlejší“ inzulín aspart o téměř 10 min dříve proti „běžnému“ inzulínu aspart. Zrychlení absorpce je důsledkem přidání vitamínu B₃ a L-argininu, což patrně způsobuje lokální vazodilataci. Dosavadní publikované výsledky v podobě abstrakt na kongresech ADA a EASD prokazují větší vliv na postprandiální glykémii.

Zlepšení farmakodynamiky změnou koncentrace inzulínu glargin ze 100 na 300 jednotek

Klasický bazální analog, inzulín glargin, byl registrován a před rokem uveden na trh ve vyšší koncentraci 300 j/ml. Důsledkem změny koncentrace bylo prodloužení doby účinku, ještě výrazněji plošší průběh v porovnání s inzulínem glargin v základní koncentraci 100 j a zejména snížení variability účinku [32]. Tyto vlastnosti vedou ke snížení rizika hypoglykemie, což je pro kliniku kriticky důležitý

moment [33]. Metabolismus molekuly je přitom nezměněn [34].

Fixní kombinace bazálního analogu s agonistou receptoru pro GLP1

Bazální analogy dobře snižují glykémii nalačno u pacientů s DM2T. Nicméně nedovedou snížit rozdíl mezi glykemií nalačno a glykemií postprandiální [35]. U pacientů, u nichž začíná selhávat sekrece inzulínu, je třeba ke snížení exkurzí postprandiálních glykemií přidat další terapii. Vedle repaglinidu, gliptinů a krátkodobě působících analogů inzulínu je jednou z možností kombinace bazálního analogu s agonistou receptoru pro GLP1. Nejlepších výsledků bylo dosaženo fixní kombinací inzulínu degludek a liraglutidu, která je registrována a v současnosti již dostupná na našem trhu.

Přímým porovnáním fixní kombinace s aplikací každého léčiva samostatně bylo prokázáno, že kombinace je účinnější (rozdíl v glykovaném hemoglobinu 0,5 % DCCT). Rozdíl v účinnosti odpovídá známým datům o přínosu intervence právě postprandiální glykemie. Velmi důležitým nálezem v této studii byla nižší incidence hypoglykemií při léčbě fixní kombinací v porovnání s léčbou samotným inzulínem degludek [36], která byla potvrzena i v extenzi [37]. Tento nález je pro kliniku zásadní – byl potvrzen přímým porovnáním s bazálním analogem inzulínu glargin [38]. Doposud prakticky vždy, pokud došlo ve studii, pokud byla použita terapie inzulínem, při zlepšení kompenzace také ke zvýšení rizika hypoglykemie. Výsledky z široce koncipovaného projektu klinických studií DUAL jsou tedy nanejvýš slibné. Není vyloučeno, že tato fixní kombinace změní algoritmy léčby DM2T podobně jako svého času bazální inzulínový analog glargin.

Závěr

Mimo výše uvedené nové molekuly, nebo nové aplikace osvědčených molekul, se připravují i další novinky pro léčbu pacientů s diabetem. Fixní kombinace vhodně se doplňujících gliptinů a gliflozinů, fixní kombinace atorvastatinu s ezetimibem, fixní kombinace inzulínu glargin a lixisenatidu, nové gliptiny, a glifloziny, glitazary, inhibitory PCSK9. Do algoritmizovaných postupů pro rozhodování o léčbě se jistě promítnou i zásadní výsledky klinických studií kardiovaskulární bezpečnosti publikované recentně s empagliflozinem, sitagliptinem a liraglutidem. Jsem přesvědčen, že také výsledky, které bude poskytovat již nyní budovaný Národní diabetologický informační systém, významně ovlivní výběr správné terapie [39,40].

Jak bude léčen pacient s DM2T za 10 let si neodvážím předpovědět, ale jistě vím, že to bude naprosto odlišná diabetologie od té, která existuje dnes [41].

Literatura

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db09-9028>>.

2. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15(3): 318–368.
3. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: implications for metformin. *Drugs* 1999; 58(Suppl 1): S29–S30.
4. Consoli A, Formoso G. Do thiazolidinediones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(11): 967–977. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12101>>.
5. Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(9): 852–858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01611.x>>.
6. Pacini G, Mari A, Fouqueray P et al. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(6): 541–545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12452>>.
7. Vial G, Chauvin MA, Bendridi N et al. Imeglimin normalizes glucose tolerance and insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model. *Diabetes* 2015; 64(6): 2254–2264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db14-1220>>.
8. Fouqueray P, Bolze S, Pirags V et al. Dose-rating study to determine the optimum dose for imeglimin a novel treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64(Suppl 1): 1169P. Dostupné z WWW: <http://www.poxel.com/pdf/poster_Imeglimin-ADA-Poster-2015.pdf>
9. Fouqueray P, Pirags V, Inzucchi SE et al. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2013; 36(3): 565–568. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0453>>.
10. Fouqueray P, Pirags V, Diamant M et al. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sitagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1924–1930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2349>>.
11. Kvapil M. Imeglimin: o této molekule ještě uslyšíme. In: Kvapil M (ed.): *Diabetologie* 2016. Triton: Praha 2016: 139–142. ISBN 978-80-7553-031-8.
12. Glaesner W, Vick AM, Millican R et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagonlike peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26(4): 287–296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1080>>.
13. Barrington P, Chien JY, Showalter HD et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analog, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(5): 426–433. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01364.x>>.
14. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2168–2176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2759>>.
15. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2149–2158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2761>>. Erratum in: *Diabetes Care*. 2015; 38(3): 538. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-er03>>.
16. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 849–858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12479>>.
17. Dungan KM, Povedano ST, Forst T et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384(9951): 1349–1357. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60976-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60976-4)>.
18. Nauck MA, Petrie JR, Sesti G. The once-weekly human GLP-1 analogue semaglutide provides significant reductions in HbA1c and body weight in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(Suppl 1): S7.
19. Åhrén B, Comas LM, Kumar H et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs sitagliptin as add-on to metformin and/or thiazolidinediones after 56 weeks in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 2). Abstract number 185-OR. American Diabetes Association 76th Scientific Session, New Orleans, US; 10–14 June 2016.
20. Ahmann A, Capehorn M, Charpentier G et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs exenatide ER after 56 weeks in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3). Abstract number 187-OR. American Diabetes Association 76th Scientific Session, New Orleans, US; 10–14 June 2016.
21. Nauck MA, Petrie JR, Sesti G et al. A phase 2, randomized, dose-finding study of the novel once-weekly human GLP-1 analog, semaglutide, compared with placebo and open-label liraglutide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 231–241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0165>>.
22. Dostupné z WWW: <<https://www.novonordisk.com/bin/getPDF.2007806>>. [31. 8. 2016].
23. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=semaglutide+oral&Search=Search>> [31. 8. 2016].
24. Dostálová I, Haluzíková D, Haluzík M. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator with potential therapeutic properties in obesity/type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res* 2009; 58(1): 1–7.
25. Iglesias P, Selgas R, Romero S et al. Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(3): 301–309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0357>>.
26. Gaich G, Chien JY, Fu H et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab* 2013; 18(3): 333–340. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.08.005>>.
27. Rohloff CM, Alessi TR, Yang B et al. DUROS technology delivers peptides and proteins at consistent rate continuously for 3 to 12 months. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(3): 461–467.
28. Henry RR, Logan D, Alessi T et al. A randomized, open-label, multicenter, 4-week study to evaluate the tolerability and pharmacokinetics of ITCA 650 in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2013; 35(5): 634–645.e1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.03.011>>.
29. Henry RR, Rosenstock J, Logan DK et al. Randomized trial of continuous subcutaneous delivery of exenatide by ITCA 650 versus twice-daily exenatide injections in metformin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2559–2565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2410>>. Erratum in *Diabetes Care* 2014; 37(1): 312.
30. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M et al. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 273–275. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0808>>.
31. 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(7): 682–688. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12468>>.
32. Becker RH, Nowotny I, Teichert L et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(3): 261–267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12416>>.
33. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB et al. One-year sustained glycemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 835–842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12472>>.
34. Steinstaesser A, Schmidt R, Bergmann K et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(9): 873–876. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12283>>.

35. Janíčková-Žďarská D, Piňhová P, Pavlík T et al. The PROROK project results after 6 months of intervention (Prospective observation project focusing on the relevance of the difference between fasting blood glucose levels and postprandial blood glucose for estimation of success of type 2 diabetes therapy). *Vnitř Lék* 2015; 61(11 Suppl 3): 3544–3549.
36. Gough SC, Bode B, Woo V et al. [NN9068–3697 (DUAL-I) trial investigators]. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(11): 885–893. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70174-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70174-3)>.
37. Gough SC, Bode BW, Woo VC et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(10): 965–973. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12498>>.
38. Lingvay I, Manghi FP, García-Hernández P et al. [DUAL V Investigators]. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(9): 898–907. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.1252>>.
39. Kvapil M. Realistic possibilities of using data sources in quality assessment of care of patients with diabetes in the Czech Republic: National Diabetes Information System. *Vnitř Lék* 2015; 61(11 Suppl 3): 3510–3513.
40. Dušek L. The National Health Care Information System of the Czech Republic will significantly enhance the information support of diabetology. *Vnitř Lék* 2015; 61(11 Suppl 3): 358–359.
41. Kvapil M. The population of patients with diabetes has changed, the patients live longer and are at greater risk of heart failure. *Vnitř Lék* 2016; 62(4): 246–247.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

✉ milan.kvapil@fnmotol.cz

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

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 31. 8. 2016

Přijato po recenzi 17. 10. 2016