

Klinický přínos nových bazálních analog inzulínu

Alena Adamíková

Diabetologické centrum Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

Souhrn

Chronická dlouhodobá hyperglykemie hraje klíčovou roli v patogenezi diabetických mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. Studie UKPDS a její další analýza prokázala, že snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu o 1 % vede ke 14% snížení rizika infarktů myokardu a 37% snížení rizika mikrovaskulárních komplikací. Dobrá kontrola glykemie, optimální hodnoty preprandiální, postprandiální glykemie, nízká variabilita od počátku diagnózy onemocnění má dlouhodobý příznivý dopad. Terapie bazálním inzulínem, bazálním inzulínovým analogem, patří mezi doporučené postupy k dosažení kompenzace. Nová bazální inzulínová analoga (inzulín glargin 300 U/ml, inzulín degludek) mají delší účinek, prakticky bezvrcholový průběh, nižší variabilitu, nižší riziko hypoglykemických příhod, lepší aplikační techniku s větší flexibilitou podání. Pro pacienty s diabetem 1. a 2. typu svými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi poskytují novou kvalitu v jejich chronické terapii.

Klíčová slova: diabetes mellitus – hypoglykemie – kontrola glykemie – nová bazální inzulínová analoga

Clinical contribution of new basal analogue insulin

Summary

Chronic long term hyperglycemia plays a key role in the pathogenesis of micro and macrovascular complications. The UKPDS study and its further analysis has proved that reduction of the value of glycated hemoglobin by 1 % leads to a 14 % reduction of the risk of myocardial infarction and a 37 % reduction of the risk of microvascular complications. Effective control of glycaemia, optimal value of pre-prandial, postprandial glycaemia, and low variability from the start of the disease has a long term beneficial impact. The therapy of basal insulin analogues ranks among the recommended procedures for achieving control. The new insulin analogues (insulin glargin 300 U/ml, insulin degludec) have a longer effect, practically a peakless course, lower variability, lower risk of hypoglycemia events and better application technique with greater flexibility of administration. The pharmacokinetic and pharmacodynamics properties provide new quality in the chronic therapy of people with type 1 and 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus – glycemia control – hypoglycemia – new basal insulin analogues

Úvod

Kombinace bazálního inzulínu a krátkodobě účinkujícího inzulínu u diabetiků 1. typu dobře napodobuje endogenní fyziologickou sekreci inzulínu. Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je charakterizován inzulínovou rezistencí a progresivní dysfunkcí B-buněk. Přítomnost obezity přispívá u diabetiků 2. typu k rezistenci a může být i nezávislou příčinou inzulínové rezistence u diabetiků 1. typu. Zvyšování inzulínové rezistence a snižování inzulínové sekrece může vést ke zvyšování spotřeby inzulínu, který je potřebný k udržení normoglykemie. Objem aplikované injekce v podkoží se zvětšuje, a to je spojeno se zhoršením absorpce, zvýšením bolestivosti a diskomfortu pacienta. Ve studii [1] se autoři zabývali bolestí při subkutánní injekci do břicha a stehna v souvislosti s různou rychlostí aplikace a různým aplikovaným objemem. 82 diabetiků 1. a 2. typu léčených denně injekcemi inzulínu nebo GLP1 RA si aplikovalo do oblasti břicha a stehna injekce odlišnou rych-

lostí (150, 300 a 450 µl/s) a s různým obsahem (400, 800, 1 200 a 1 600 µl). Bolest byla hodnocena podle vizuální škály. Injekční rychlost neměla na bolestivost vliv. Injekce s větším objemem vznik bolesti signifikantně ovlivňovala (1 600 µl vs 400 µl; $p < 0,0001$ /1 600 vs 800 µl; $p < 0,0001$ /1 200 vs 400 µl; $p = 0,025$ /1 200 vs 800 µl; $p = 0,027$). Signifikantně větší bolest vznikala při aplikaci do stehna než do břicha ($p < 0,0001$). Více koncentrované inzulíny s menším aplikovaným objemem v podkoží se z hlediska klinické praxe jeví výhodnější. Ideálním bazálním inzulínem je inzulín s prodlouženým efektem ≥ 24 hod, nízkou variabilitou a bezvrcholovým průběhem. Nová řada bazálních inzulínových analog (inzulín glargin 300 U/ml, inzulín degludek) splňuje dobře tato kritéria. Pozitivní vlastnosti jsou získány pomocí změny molekulárního čísla nebo depotního povrchu, dochází ke změně clearance a absorpce.

Koncentrovaným inzulínem je také Humulin-R U 500, který obsahuje 500 U/ml. Maximum dosahuje asi za 30 min

a trvání účinku je 7–10 hod, poločas 4 hod. Efekt je prodlouženější ve srovnání s humánním krátkodobým inzulínem 100 U/ml. Inzulín byl studován u obézních diabetiků 2. typu, vedl ke snížení HbA_{1c} v průměru o 1,6 % [2]. Další efekt umožňuje použití bez bazálního inzulínu. Další koncentrované bazální inzuliny U 400 Bidel 531 a Znsulin (Thermalin) jsou ve vývoji. Koncentrované inzuliny zlepšují absorpci, menší obsah je pro pacienty výhodnější, zlepšují kompliance, mají více předvídatelnou akci a prodloužený efekt. Jsou vhodné pro inzulinorezistentní pacienty s vysokou spotřebou inzulínu.

Inzulín degludek U 100 a U 200

Inzulín degludek patří mezi novou generaci bazálních inzulínových analogů, která se používá v praxi (v České republice není přímo na trhu dostupný, pouze bude dostupný jako součást fixního přípravku s GLP1 RA liraglutidem). Po subkutánní aplikaci tvoří multihexamerní řetězce. Po uvolnění zinku jednotlivé hexamery disociují na monomery, které mohou být absorbovány do krve. Degludek je v koncentracích 100 U/ml a 200 U/ml. Poločas inzulínu degludek je 25 hod (při srovnání s glarginem 100 U/ml 12,5 hod), trvání až 42 hod. Inzulín degludek byl zkoušen v programu klinických studií BEGIN. Ve studiích byl degludek 100 U/ml bioekvivalentní degludeku 200 U/ml. Glukózová variabilita byla ve studiích u diabetiků 1. typu nižší s inzulínem degludek než s inzulínem glargin 100 U/ml [3].

Z klinické praxe vychází studie švédských autorů [4], která se zabývala změnou bazálního inzulínu na inzulín degludek u 357 diabetiků 1. typu. Změna inzulínu se prováděla podle kritérií: podávání bazálu 2krát denně, neuspokojivá hodnota HbA_{1c} , opakované hypoglykemické příhody nebo kolísavé glykémie, problémy s podáváním ve fixním časovém intervalu. Výsledky HbA_{1c} , dávka inzulínu a výskyt hypoglykemií byl sledován na začátku a po 4–6 měsících. Průměrná hodnota HbA_{1c} se snížila z $68,9 \pm 15,7$ mmol/mol na $65,8 \pm 14,3$ mmol/mol; $p < 0,0001$. Došlo ke snížení celkové dávky inzulínu (bazál + bolus) o 12 %. Výskyt hypoglykemických příhod během 4 předchozích týdnů se snížil z $8,2 \pm 8,9$ na $6,4 \pm 7,6$, $p < 0,0001$ a nočních hypoglykemických příhod ze $1,6 \pm 2,9$ na $0,7 \pm 2,0$; $p < 0,0001$. Pacientům se zlepšila signifikantně kompenzace diabetu, snížila se spotřeba inzulínu a signifikantně poklesl výskyt hypoglykemických příhod včetně nočních.

Kombinace bazálního inzulínu s agonisty receptoru pro GLP1 spojuje dva výhodné účinky na kontrolu glykémie. Bazální inzulínový analogum dobře ovlivní glykémii nalačno a inkretiny ovlivní glykémii postprandiální, snižují hmotnost, spotřebu inzulínu, riziko hypoglykemií. Kromě efektu na glykémii mají GLP1 RA také vliv na snížení gastrointestinální motility, snižují chuť k jídlu a zlepšují krevní tlak. Cílem studie [5] LIRA-ADD2BASAL bylo potvrzení superiority přidání liraglutidu ve srovnání s placebem k předchozí terapii bazálním inzulínovým analogem ± metforminem u pacientů s neuspokojivou kompenzací diabetu a HbA_{1c} 53–86 mmol/mol. Pacienti

před randomizací 1 : 1 k terapii liraglutidem 1,8 mg ($n = 226$) nebo placebem ($n = 225$) měli stabilní dávku glarginu nebo detemiru ≥ 20 U/den s nebo bez metforminu ≥ 1500 mg/den. Hlavním sledovaným parametrem byla změna HbA_{1c} od vstupu do 26. týdne. Došlo k signifikantnímu ($p < 0,0001$) poklesu HbA_{1c} o 1,30 % ($-14,2$ mmol/mol) vs 0,11 % ($-1,2$ mmol/mol) s placebem, 59,2 % pacientů oproti 14 % dosáhlo $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol ($p < 0,0001$), 42,9 % s liraglutidem vs 3,6 % s placebem ($p < 0,0001$) dosáhlo $HbA_{1c} \leq 6,5$ % (48 mmol/mol). S liraglutidem významně ($p < 0,0001$) poklesla hmotnost o 3,54 kg vs 0,42 kg s placebem. Zlepšila se hladina lipidového spektra (celkový cholesterol, LDL-cholesterol a VLDL-cholesterol, triglyceridy) a poklesl systolický krevní tlak ($p < 0,0001$), pulzová frekvence byla vyšší v liraglutidové skupině. Počet menších potvrzených hypoglykemií byl vyšší v liraglutidové skupině ($p = 0,04$), těžké hypoglykémie nebyly zaznamenány. Častější vedlejší gastrointestinální symptomy byly popisovány v liraglutidové skupině. Skupina léčená liraglutidem měla o 11 % nižší dávku bazálního analoga ($p < 0,0001$) v 26. týdnu na konci sledování. Přidání liraglutidu k bazálnímu inzulínu signifikantně zlepšovalo kontrolu glykémie, snižovalo hmotnost, systolický krevní tlak i hladiny lipidů ve srovnání s placebem.

Positivní výsledky studií vedly k vývoji fixní kombinace degludek/liraglutid. Dávkovací pero obsahuje 50 U (50 U inzulínu degludek a 1,8 mg liraglutidu). Po aplikaci tvoří degludek stabilní dihexamery a liraglutid heptamery. Fixní preparát prochází rozsáhlým programem klinických studií DUAL. DUAL I srovnávala fixní preparát oproti samotnému inzulínu degludek a oproti liraglutidu, DUAL II porovnávala fixní preparát s degludekem, DUAL III fixní preparát oproti maximální tolerované nezměněné dávce GLP1 RA s perorálními anti-diabetiky (PAD), DUAL IV fixní preparát oproti placebu, DUAL V fixní preparát oproti inzulínu glargin, DUAL VI srovnávala titraci 1krát týdně oproti 2krát týdně, DUAL VII oproti režimu bazál/bolus, DUAL VIII vs glargin (2 roky), DUAL IX vs glargin přidáný k inhibitorům SGLT2, DUAL RWD sběr dat z praxe. Tab. ukazuje některé hlavní výsledky studií DUAL [6]. Fixní kombinace představuje účinný preparát, průměrná změna HbA_{1c} byla 6,4–6,9 % ve studiích, 60–81 % pacientů dosáhlo $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol, bez hypoglykemií a hmotnostních přírůstků. Léčba představuje další možný krok pro pacienty s diabetem 2. typu po selhání terapie bazálním inzulínem v kombinaci s PAD před intenzifikovaným inzulínovým režimem. Převod na fixní preparát z původního bazálního inzulínu se provádí dle doporučení [7] v dávce 16 U s následnou titrací, sulfonylurea se vysazuje, metformin ponechává. Zahájení v případě jen předchozí terapie PAD je dávkou 10 U, sulfonylurea a DPP4 inhibitory se vysazují a metformin se ponechává. Titrace k individuálním cílovým hodnotám se provádí většinou po 2 U.

Studie LEADER [8,9] je dlouhodobá, multicentrická, mezinárodní, prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá a placebem kontrovaná klinická studie, která posuzo-

vala kardiovaskulární bezpečnost liraglutidu u diabetiků 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním (KV) riziku u 9 340 pacientů. Ve studii mělo 44,5 % pacientů s liraglutidem oproti 49,7 % pacientů s placebem zavedenou terapii inzulínem (s/nebo PAD). Primárním cílem studie bylo zhodnotit dlouhodobý efekt liraglutidu na kombinovaný kardiovaskulární cíl (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda). Sekundárními cíli byly rozšířený kombinovaný kardiovaskulární cíl (navíc revaskularizace, nestabilní angina pectoris nebo hospitalizace pro srdeční selhání), závažné nežádoucí příhody, úmrtí z různých příčin, čas do výskytu KV příhody dle jednotlivých komponent a doba do výskytu mikrovaskulárního cíle (oční komplikace, zhoršení funkce ledvin). Primární výstup byl nižší v liraglutidové skupině (608 z 4 668 pacientů – 13 %) než v placebové skupině (694 z 4 672 pacientů – 14,9 %), HR 0,87, 95% CI 0,78–0,97, $p < 0,001$ pro noninferioritu a $p = 0,01$ pro superioritu. Méně pacientů zemřelo z kardiovaskulárních příčin v liraglutidové skupině (4,7 %) než v placebové (6 %) skupině ($p = 0,007$). Počet úmrtí z jakýchkoliv příčin byl nižší v liraglutidové skupině (8,2 %) než v placebové (9,6 %) skupině ($p = 0,02$). Počet nefatálních infarktů myokardu, nefatálních cévních mozkových příhod a hospitalizací pro srdeční selhání byl nesignifikantně nižší v liraglutidové skupině než v placebové. Společný mikrovaskulární výstup (nephropatie definovaná jako nová makroalbuminurie nebo 2násobné zvýšení hladiny kreatininu nebo $\text{eGFR} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, potřeba náhrady funkce ledvin nebo úmrtí na renální onemocnění)

a retinopatie (definovaná jako potřeba pro fotokoagulaci nebo léčba intravitreálními léky, sítnicová hemoragie nebo slepota z diabetické příčiny) byl nižší v liraglutidové skupině (7,6 %) než v placebové (8,9 %) skupině ($p = 0,02$), pro nephropatii 5,7 % vs 7,2 % ($p = 0,003$).

Další zajímavou kombinací, která zatím v ČR není na trhu, je fixní kombinace inzulínu degludek a aspartu [10]. Obsahuje 30 % krátkodobě účinkujícího analogu aspart a 70 % inzulínu degludek. V 26týdenní studii [11] při aplikaci fixní kombinace degludek/aspart oproti premixu – bifázický inzulín aspart 30/70 se prokázala noninferiorita dle změny HbA_{1c} , signifikantně lepší glykémie nalačno s kombinací degludek/aspart ($p < 0,001$), 32% redukce všech potvrzených hypoglykemií ($p = 0,0049$) a 73% redukce nočních hypoglykemií ($p < 0,0001$). Oproti režimu bazál/bolus se noninferiorita pro podávání 2krát denně fixní kombinace degludek/aspart nedokázala, menší počet celkových potvrzených a nočních hypoglykemií nebyl statisticky signifikantní [12]. Ve studii u pacientů s diabetem 2. typu inzulínem zatím neléčených při srovnání fixní kombinace degludek/aspart 1krát denně s inzulínem glargin 1krát denně se dokumentovala superiorita fixní kombinace s nesignifikantně nižším počtem celkových hypoglykemií (o 27 %) a nočních hypoglykemií (o 25 %) [13]. Půjde zřejmě o kombinaci vhodnější pro pacienty vyžadující jednodušší inzulínové režimy.

Inzulín glargin 300 U/ml

Inzulín glargin 300 U/ml je 3krát koncentrovanější než inzulín glargin 100 U/ml, po aplikaci v podkoží vytváří

Tab. Některé hlavní výsledky studií DUAL. Upraveno podle [6]

výsledky studií s fixním preparátem degludek/liraglutid fáze 3a a 3b						
	DUAL I		DUAL II	DUAL III	DUAL IV	DUAL V
	IDeglira vs degludek	IDeglira vs liraglutid	IDeglira vs degludek	IDeglira vs GLP1-RA	IDeglira vs placebo	IDeglira vs glargin
změna HbA_{1c} (%)	-0,47 $p < 0,0001$ noninferiorita	-0,64 $p < 0,0001$ superiorita	-1,1 $p < 0,0001$ superiorita	-0,94 $p < 0,001$ superiorita	-1,02	-0,59 $p < 0,001$
změna glykémie nalačno (mmol/l)	-0,17 NS	-1,76 $p < 0,0001$	-0,73 $p = 0,0019$	-2,64 $p < 0,001$	-2,3 $p < 0,001$	-0,01 NS
průměrný postprandiální nárůst glykémie přes všechna hlavní jídla (mmol/l)	-0,45 $p < 0,0001$	0,06 NS	-0,4 $p = 0,026$	není k dispozici	není k dispozici	není k dispozici
změna hmotnosti (kg)	-2,22 $p < 0,0001$	+2,44 $p < 0,0001$	-2,5 $p < 0,0001$	2,89 $p < 0,001$	není k dispozici	-3,2 $p < 0,001$
potvrzené hypoglykémie < 3,1 mmol/l (poměr výskytu)	0,68 $p = 0,0023$	7,61 $p < 0,0001$	0,66 NS	25,4 $p < 0,001$	3,74 $p < 0,001$	0,43 $p < 0,001$
noční potvrzené (poměr výskytu)	není k dispozici	není k dispozici	0,81 NS	není k dispozici	není k dispozici	0,17 $p < 0,001$
denní dávka inzulínu (U)	-14,9 $p < 0,0001$	není k dispozici	0,02 NS	není k dispozici	není k dispozici	41 dávkovacích kroků vs. 66 U $p < 0,001$

změna – ze vstupu do konce studie v 26. týdnu **noční potvrzené hypoglykémie** – glykémie < 3,1 mmol/l během 00:01–05:59 hod

denní dávka inzulínu – v 26. týdnu **IDeglira** – fixní preparát inzulínu degludek/liraglutide **NS** – nesignifikantní

depo s menším objemem, tím se mění farmakokinetické a farmakodynamické účinky inzulínu. Po subkutánní aplikaci je kyselý roztok neutralizován, což vede k tvorbě precipitátů, z depa se postupně pozvolna uvolňuje inzulín glargin. Má prolongovaný průběh účinku, bezvrcholový. Je metabolizován na stejné aktivní metabolity M1 a M2 jako inzulín glargin 100 U/ml. Ve studii [14] dostali pacienti s diabetem 1. typu dávku glarginu 300 U/ml (0,4 nebo 0,6 U/kg) nebo 0,4 U/kg po dobu 8 dní v crossover studii. Glargin 300 U byl detekovatelný 32 hod po injekci 0,4 U/kg a glargin 100 U 28 hod po podání. Vyšší spotřeba glarginu 300 U oproti glarginu 100 U ve studiích je přisuzována vlivu tkáňových peptidů při delším setrvání inzulínu v podkoží.

Klinický program studií EDITION se zabýval účinností a bezpečností inzulínu glargin 300 U/ml ve srovnání s inzulínem glargin 100 U/ml u diabetiků 1. a 2. typu. Studie EDITION 2 multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, otevřená, studie fáze 3a se 2 větvemi [15] sledovala pacienty s diabetem 2. typu na kombinaci bazálního inzulínu a perorální antidiabetika po dobu 12 měsíců včetně 6měsíční fáze prodloužení. Pacienti měli při vstupu ≥ 42 U/den buď glargin 100 U/ml nebo NPH inzulín s PAD, sulfonylurea byla vysazena. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k terapii glarginem 100 U/ml nebo 300 U/ml s PAD kromě sulfonylurey. Titrace inzulínu probíhala dle algoritmu a dle mediánu glykemií nalačno minulé 3 dny aspoň týdně, ale ne více než každé 3 dny ($\geq 7,8$ mmol/l + 6 U, $> 5,6$ a $< 7,8$ mmol/l + 3 U, 4,4–5,6 mmol/l beze změny, $\geq 3,3$ a $< 4,4$ – 3 U, $< 3,3$ mmol/l nebo při ≥ 2 symptomatických hypoglykemiích –3 U nebo dle rozhodnutí lékaře). Průměrná dávka bazálního inzulínu se zvýšila v obou skupinách během 12 měsíců, více ve skupině glarginu 300 U (0,97 U/kg vs 0,87 U/kg, $p < 0,0001$). Změna HbA_{1c} a glykémie nalačno byla podobná v obou skupinách, největší snížení ve 12. týdnu. Ve skupině s glarginem 300 U/ml došlo k 37% relativní redukci výskytu nočních nebo těžkých hypoglykemických příhod a 16% redukci počtu účastníků, kteří měli ≥ 1 noční potvrzenou nebo těžkou hypoglykémii během 12měsíčního sledování. Přírůstek hmotnosti byl nižší s glarginem 300 U/ml (0,4 vs 1,2 kg, $p = 0,009$). Ve studii EDITION 4 [16] u diabetiků 1. typu se prokázala srovnatelná účinnost glarginu 300 U/ml ve srovnání s glarginem 100 U/ml dle změny HbA_{1c} , podobný výskyt hypoglykemických příhod, poněkud vyšší celková dávka glarginu 300 U/ml a signifikantně nižší hmotnostní přírůstek s glarginem 300 U/ml.

Doporučená denní dávka glarginu 300 U/ml je 0,2 U/kg hmotnosti u diabetiků 2. typu, u diabetiků 1. typu je dávka individuální dle celkové potřeby inzulínu. Při převodu z jiných typů bazálních inzulínů v jedné dávce je přechod 1 : 1, v případě převodu z 2 dávek bazálních inzulínů se dávka o 20 % snižuje v prevenci hypoglykemií. Velmi důležitá je titrace inzulínu s odstupem času, protože vyrovnaná hladina se ustálí po 3–4 dnech. Studie prokázaly možnou flexibilitu v podávání ± 3 hod od původní doby podání bez vlivu na kompenzaci. Pacienti při edukaci je třeba upozornit na vhodnost titrace po

3–4 dnech nebo 1krát týdně. Pokud je třeba korekce aktuálních glykemií krátkodobě působícím inzulínem do ustálení hladiny bazálního inzulínu, pak je potřeba ve většině případů přechodně zvýšené bolusové dávky snížit k původním hodnotám v prevenci hypoglykemií.

Bazální inzulín glargin 100 U/ml a GLP1 RA lixisenatid ve fixní kombinaci

Bazální inzulín glargin 100 U/ml je dlouhodobě osvědčeným bazálním inzulínovým analogem a nyní je studována jeho nová fixní kombinace s GLP1 RA lixisenatidem ve studiích LixiLan-O a LixiLan L. Byla použita 2 dávkovací pera s dávkováním od 10 U (10 U glargin/5 μ g lixisenatid) do 40 U (40 U glargin/20 μ g lixisenatid) a od 30 U (30 U glargin, 10 μ g lixisenatid) do 60 U (60 U glargin, 20 μ g lixisenatid). Ve studii LixiLan-L [17] napříč všemi dávkami fixní kombinace došlo k poklesu HbA_{1c} a poklesu postprandiálních glykemií, přítomnost lixisenatidu ve fixní kombinaci korigovala vzestup hmotnosti, který byl pozorovatelný při samotné terapii glarginem. Ve studii LixiLan-O [18] byla kromě větve glargin/lixisenatid + metformin, glargin + metformin, další větev lixisenatid + metformin. Prokázala se statistická superiorita dle změny HbA_{1c} od vstupu do konce 30. týdne pro fixní kombinaci, pokles -1,6 %, s glarginem -1,3 % a s lixisenatidem -0,85 % ($p < 0,0001$) a dále zaznamenán pokles hmotnosti napříč všemi dávkami fixního preparátu oproti glarginu samotnému. Výskyt hypoglykemií byl srovnatelný a byla zaznamenána jen nízká frekvence nežádoucích gastrointestinálních účinků.

Závěry

Vývoj inzulínové terapie v oblasti inzulínových analogů je velmi rychlý. Objevují se nové možnosti zcela individuálního výběru pro potřeby každého pacienta. Inzulínová terapie se stává bezpečnější, s menším rizikem hypoglykemií a hmotnostních přírůstků. Farmakodynamické, farmakokinetické a klinické vlastnosti nových bazálních inzulínových analogů jsou přínosné pro terapii diabetiků 1. i 2. typu. Kombinace s agonisty GLP1 receptorů znamená intenzifikaci léčby, která zasahuje do patofyziologie diabetu 2. typu. Součástí inzulínové terapie zůstává podrobná edukace pacienta se zaměřením na titraci inzulínů, která zlepšuje pravděpodobnost dosažení individuálních cílů léčby.

Literatura

1. Heise T, Nosek L, Dellweg S et al. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. *Diab Obes Metab* 2014; 16(10): 971–976.
2. Reutrakul S, Wroblewski K, Brown RL. Clinical use of U-500 regular insulin: review and meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(2): 412–420.
3. Heise T, Hermanski L, Nosek L et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diab Obes Metab* 2012; 14(2): 859–864.
4. Landstedt-Hallin L. Changes in HbA_{1c} , insulin dose and incidence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes after switching to

insulin degludec in an outpatient setting: an observational study. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(8): 1487–1493.

5. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diab Obes Metab* 2015; 17(11): 1056–1064.

6. Gough SCL, Jain R, Woo VC. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2016; 11(1): 7–19.

7. SPC Xultophy. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002647/WC500177657.pdf>.

8. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER[®]) trial. *Am Heart J* 2013; 166(5): 823–830.

9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.

10. Atkin S, Javed Z, Fulcher G. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(6): 375–388.

11. Fulcher G, Christiansen J, Bantwal G et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2084–2090.

12. Cooper J, Pieber T, Cariou B et al. Treatment intensification with IDegAsp BID vs IDeg OD plus IAsp in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled phase 3 trial. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S69.

13. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabet Obes Metab* 2013; 15(9): 826–832.

14. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 Units. mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units. mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38(4): 637–643.

15. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diab Obes Metab* 2015; 17(12): 1142–1149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12532>>.

16. Home PD, Bergenstal RM, Riddle MC et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4) (Abstract 148). *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S69–S70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1549733>>.

17. Ritzel R, Vidal J, Aroda VR et al. Efficacy and safety across the final dose ranges in patients with T2DM receiving insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination in the LixiLan-L trial (NCT02058160). American Diabetes Association 76th scientific sessions. New Orleans, LA, June 10–14, 2016. *Diabetes* 2016; 65(Suppl 1): 1024-P.

18. Henry RR, Ahrén B, Davies M et al. Consistent outcomes across dose ranges with titratable LixiLan, insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination, in the LixiLan-O trial (NCT02058147). American Diabetes Association 76th scientific sessions. New Orleans, LA, June 10–14, 2016. *Diabetes* 2016; 65(Suppl 1): 1017-P.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

✉ adamikova@bnzlin.cz

Diabetologické centrum Krajské nemocnice T. Bati, a.s.

www.bnzlin.cz

Doručeno do redakce 25. 6. 2016

Přijato po recenzi 17. 7. 2016