

stavu dosahuje po 3–4 aplikacích 1× 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 1× 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 pozmeněnou 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, nejpozději při dojedení, 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 2× 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 (GLP1-RA) + bazální inzulinový analog (liraglutid + degludec Xultophy, lixisenatid + glargin 100 U/ml Suliqa) je další možností uplatnění inzulinových analog v terapii diabetu 2. typu.