

Novinky v inzulinoterapii

MUDr. Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance Ostrava-Kunčice

Diabetes mellitus 2. typu je chronické a progresivní onemocnění, cílem léčby diabetu je prodloužení a zkvalitnění života. Léčba má být od počátku zjištění diagnózy účinná a bezpečná. Patofyziologickým podkladem pro vznik diabetes mellitus 2. typu je kombinace inzulinové rezistence a relativního a později i absolutního nedostatku sekrece inzulinu, což vyžaduje zahájení léčby inzulinem, která je dnes realizována pomocí širokého portfolia humánních inzulinů a především inzulinových analogů, která lze bezpečně kombinovat s perorálními antidiabetiky či využívat i injekční léčby pomocí agonistů GLP-1 receptorů. Článek popisuje postup zavedení léčby inzulinem a jeho kombinace s léčbou dalšími antidiabetiky v průběhu progresu choroby diabetes mellitus 2. typu, možnosti kombinace jednotlivých inzulinů a jejich režimy. Jsou uvedené poslední novinky v léčbě inzulinem – nová dlouhodobá analogá, fixní kombinace inzulinu s agonisty GLP-1 receptoru.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, inzulinová léčba, inzulinová analogá, kombinace inzulinu s perorálními antidiabetiky a agonisty GLP-1R.

Advances in insulin therapy

Type 2 diabetes mellitus is a chronic and progressive disease, with the goals of treatment being prolonged survival and improved quality of life. The treatment has to be effective and safe since the initial diagnosis. The underlying pathophysiology for type 2 diabetes mellitus is the combination of insulin resistance and relative, and later on absolute, lack of insulin secretion. This requires initiation of treatment with insulin which currently involves a wide portfolio of human insulins and, in particular, insulin analogues that can be safely combined with oral antidiabetic drugs or injection therapy by means of GLP-1 receptor agonists can be used. The article describes the process of introducing insulin therapy and its combination with treatment with other antidiabetic drugs during the progression of type 2 diabetes mellitus, the options of combining the individual insulins, and their regimens. Also presented are some recent advances in insulin therapy: novel long-acting analogues and fixed combination of insulin with GLP-1 receptor agonists.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, insulin analogues, combination of insulin with oral antidiabetics and GLP-1R agonists.

Úvod

Objev inzulinu a jeho výroba znamenaly historický milník v léčbě diabetu před více než 90 lety. Pro léčbu nemoci diabetes mellitus je i dnes stále základem léčby inzulin, a to nejen pro léčbu diabetes mellitus 1. typu, ale i přes významný pokrok ve vývoji dalších farmak, které snižují glykemii, také jím zůstává pro diabetes mellitus 2. typu. Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je progresivní onemocnění, které charakterizuje přítomnost inzulinové rezistence, snížená sekrece inzulinu a postupné progresivní selhání funkce beta-buněk pankreatu. V současné době neexistuje způsob, jak pokračující selhání inzulinu zastavit (1). Inzulinová rezistence (IR) je lokalizována zejména v tukové tkáni

a v příčně pruhovaném svalstvu, význam má dále rezistence k účinku inzulinu, která je lokalizovaná v jaterních buňkách. Samotná IR nestačí ke klinické manifestaci hyperglykemie, protože je zpočátku kompenzována zvýšenou sekrecí inzulinu a hyperinzulinemií, která je výrazem snahy překonat IR. Vznik DM2T se pak projevuje při neschopnosti beta-buněk vyrovnat se zvýšenými nároky na sekreci inzulinu a přiměřeně zvýšit jeho produkci. Inzulinová sekrece je fyziologicky dvoufázová. Již na počátku vývoje diabetu je postižena sekreční odpověď na glukózu, kdy mizí časná první fáze sekrece inzulinu a je pak i patrná porucha dynamicky

pozdní fáze sekrece. S prohlubováním poruchy se hladina stimulovaného inzulinu snižuje, podobně jako hladina inzulinu na lačno. Mezi další poruchy patří i zhoršení konverze proinzulinu na inzulin, a tudíž větší podíl proinzulinu v plazmě, a dále ztráta pulzatilní sekrece inzulinu (2). Populace pacientů s DM2T je velmi heterogenní, poměr vyjádření jednotlivých poruch se v průběhu času mění intraindividuálně, interindividuálně se pak mezi pacienty liší významnost jednotlivých změn. Proto je dominantním přístupem k léčbě diabetes mellitus při volbě farmakologické léčby přístup individuální. Hlavním cílem léčby diabetu je prevence vývoje chronických mikrovaskulárních komplikací, snížení

celkové mortality a morbidity, zejména související s kardiovaskulárními komplikacemi a nádory, a minimalizace rizika akutních komplikací – hypo/hyperglykemie (3). Dosáhnout tohoto cíle lze prostřednictvím zlepšení a udržení kontroly glykemie v běhu času. Naneštěstí to není jednoduchý úkol vzhledem k progresivitě nemoci, což vyžaduje včasnou optimalizaci léčby. Jak je zřejmé z výsledků studie UKPDS, zhruba u 50 % pacientů byla léčba intenzifikována přidáním inzulínu k perorálním antidiabetikům, aby dosáhli dobrou kompenzaci již v průběhu 6 let od stanovení diagnózy (4).

Léčba inzulinem u DM 2. typu

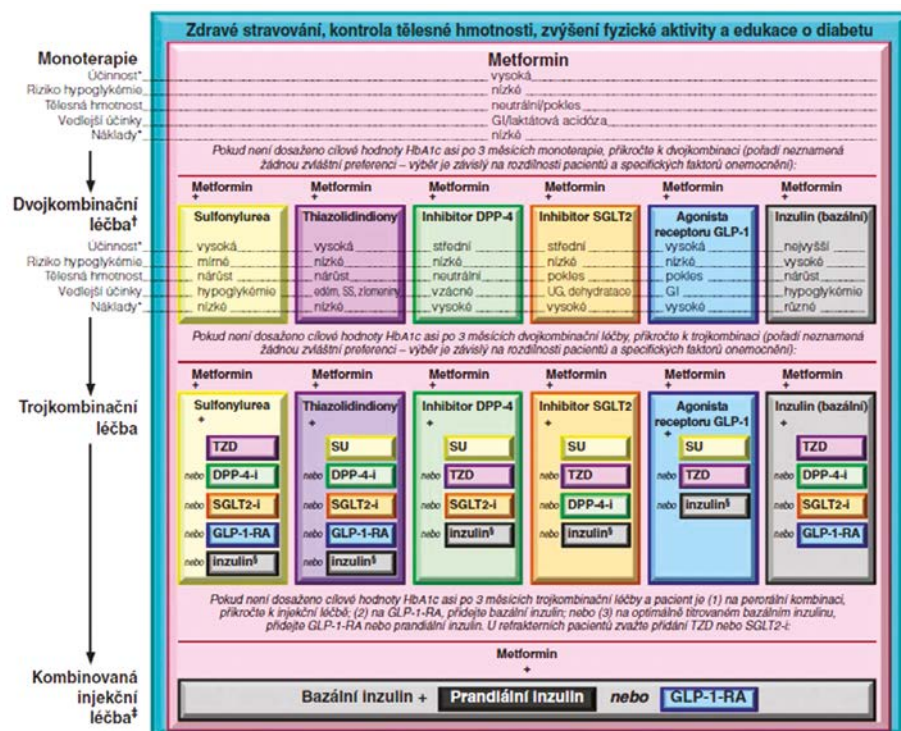
Z minulosti jsou známé diskuze o vhodnosti či nevhodnosti léčby inzulinem u DM2T. I když je léčba inzulinem nejefektivnější léčbou, přesto se setkáváme s faktem, že jsou uváděny různé důvody ze strany pacientů proti jejímu zahájení (riziko hypoglykemií, zvýšení hmotnosti, finanční náročnost léčby, zhoršení kvality života, psychické zábrany), ale váhají často i lékaři, proto dochází k opoždění jejího zahájení. Proto byl do praxe uvedený termín „klinická inerce“, která označuje dobu, která uplyne mezi již potřebným nasazením inzulínu a jeho skutečným podáním (5).

Rozsáhlá prospektivní studie **ORIGIN** (6) ukázala, že přidání exogenního bazálního inzulínu glargin, který byl podáván s cílem normalizovat glykemii na lačno pacientům v časných stádiích DM2T a ve vysokém riziku kardiovaskulárního onemocnění, nezvýšil riziko kardiovaskulárních příhod ani nádorů, u části pacientů byl podáván ve fázi prediabetu a zde došlo k významnému snížení incidence diabetu. Pokračováním projektu formou studie **ORIGINALE** (7) u 5 271 pacientů za dalších 2, 7 roku byl při léčbě inzulinem glargin dále prokázán vynikající metabolický efekt glarginu a přetrvávající neutralita tohoto inzulínu ve smyslu výskytu kardiovaskulárních příhod a vzniku nádorů.

Indikace k zahájení léčby inzulinem

Doporučení k zahájení léčby inzulinem u DM 2T obsahují standardy či doporučení národních a nadnárodních odborných společností (8). Dle standardů ČDS (3) je léčba inzulinem jednoznačně indikována při příznacích katabolismu v důsledku významné hyperglykemie, glykosurie, ketonurie, a to i v případě nově zjištěného diabetu s hodnotami glykemie nad 15 mmol/l, HbA_{1c} nad 75 mmol/mol. Dalším důvodem zahájení

Obr. 1. Léčba hyperglykémie (8)



léčby je akutní dekompenzace diabetu při závažných infekcích či jiných akutních onemocněních diabetiků, při operacích, nemožnosti perorálního příjmu, alergie intolerance, kontraindikace PAD, gravidita včetně gestačního diabetu, selhání léčby kombinací perorálních antidiabetik (2).

Bazální inzulin v algoritmu léčby DM 2. typu

Strategie léčby inzulinem u DM2T spočívá v postupné intenzifikaci od bazálního inzulínu, kdy terapie bazálním inzulinem je zařazená do schématu jako možnost druhé linie léčby, tedy inzulin se přidává k monoterapii, ale také je možno pak přidat bazální inzulin ke kombinaci PAD, převážně není-li dosaženo hodnoty HbA_{1c} kolem 53 mmol/mol, která je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba (3). (Poznámka: Pokud chceme použít k léčba bazální analog, pro úhradu léčby ZP je určený limit – indikační omezení – zahájit léčbu dlouhodobým bazálním analogem lze pouze při hodnotě HbA_{1c} nad 60 mmol/mol). Pokud není kontraindikace, vždy se kombinuje inzulínová léčba s podáváním metforminu. Zvýšená glykémie nalačno je spojená s významně vyšším rizikem kardiovaskulárních komplikací (9), proto její léčba je důležitým přístupem ke zlepšení kompenzace diabetu. Hyperglykémie je způsobena nedostatečnou bazální sekrecí inzulínu, která přiměřeně nezablokuje noční produkci glukózy játry. Vhodným

iniciálním režimem je podání bazálního inzulínu 1x denně na noc. Dříve dostupná inzulínová analoga (inzulin glargin 100j/ml, inzulín detemir) mají nepochybně řadu výhod proti humánnímu dlouhodobě působícímu NPH inzulínu včetně významně nižší intra a interindividuální variability, delšího poločasu a lepší predikovatelnosti účinku (9, 10). Klinicky se tyto zlepšené farmakokinetické vlastnosti projevují nižším výskytem hypoglykemií, relativně malým vzestupem hmotnosti a v některých studiích s inzulínem detemir i menším vzestupem hmotnosti. Protože i přes uvedená fakta mají ještě i tyto novější inzulíny určité nevýhody, byly na trh uvedené **nové dlouhodobě působící bazální inzulíny**, které se cílům, jako jsou plochá křivka účinku, konstantní účinek po dobu nejméně 24 hodin a minimální variabilita, více přibližují a jejich vylepšené vlastnosti umožňují dosáhnout těsné kompenzace diabetu obvyklou metodou titrací dávek inzulínu – tedy postupnou úpravou dávek dle selfmonitoringu glykemií na lačno ráno – při minimálním riziku hypoglykemie.

Inzulín glargin s koncentrací 300 j/ml (U300), v jehož případě vedle komfortu podáním inzulínu o nižším objemu roztoku byl získán prodloužený farmakokinetický a farmakodynamický profil. Jeho účinnost a bezpečnost byla otestována v programu studií 3. fáze EDITION, kde byl srovnáván s inzulínem glargin U100. Ve studii EDITION 2 byli srovnáváni pacienti s DM2T léčení

inzulinem glargin 300 U/ml v kombinaci s PAD kromě SU a byli srovnáváni s pacienty léčenými inzulinem glargin 100 U/mlU. Byl zjištěn srovnatelný vliv na snížení HbA_{1c}, ale signifikantně nižší výskyt těžkých a nočních hypoglykemií u pacientů léčených glarginem U300 (11). Od podzimu 2015 můžeme našim pacientům předepisovat inzulin glargin U300 (Toujeo®).

Inzulin degludek 100 U/ml a 200 U/ml má prodloužený účinek založený na tvorbě multihexamerů, které jsou spojené prostřednictvím acylovaných ligandů, a ty jsou příčinou pomalého a velmi rovnoměrného uvolňování do cirkulace po injekční aplikaci do podkoží. Dalším mechanismem, který ovlivňuje hladiny degludeku v cirkulaci, je jeho vazba na albumin. Má unikátní farmakokinetický a farmakodynamický profil s poločasem eliminace přesahujícím 24 hodin, vyrovnané hladiny je dosaženo po 3–4 dnech podávání 1x denně, délka účinku je až 42 hodin. Byl testován v klinickém programu BEGIN. Byl podáván v režimu bazál-bolus i v kombinaci s perorálními antidiabetiky u obou typů DM a byl srovnáván s inzulinem glargin. Ve studiích byla zjištěna srovnatelnost účinku na zlepšení HbA_{1c}, v případě intenzifikovaného inzulinového režimu byl nižší výskyt celkové a noční hypoglykemie ve skupině degludek + aspart proti glargin + aspart, ve studii s kombinací bazálních inzulinu a PAD byla signifikantně nižší glykemie na lačno, byla zjištěna také nízká mezidenní variabilita účinku a účinnost i při podávání degludeku ve flexibilním dávkovacím schématu (střídavé podávání ráno a večer) (12, 13, 14). V současné době není inzulin degludek pro naše pacienty samostatně dostupný, ale je součástí kombinovaného injekčního preparátu inzulin degludek/liraglutid (Xultophy®).

Určitou novinkou je i uvedení biosimilárních inzulinů, které jsou kopií biologického léku s doloženou podobností, účinností a bezpečností dokázanou v klinických studiích. Rekombinantní inzulin glargin (Abasaglar®) má identickou sekvenci aminokyselin jako originální inzulin glargin. Srovnávací studie dokumentovaly podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil a trvání účinku jako glargin, jeho účinnost a bezpečnost pak byla prokázána v kontrolovaných randomizovaných studiích ELEMENT 2 u DM 2T, stejně jako ostatní bazální inzuliny ho lze používat i do intenzifikovaných inzulinových režimů (15).

Další intenzifikace léčby bazálním inzulinem při nedosažení cílových hodnot se zaměřuje na ovlivnění postprandiální glykemie

Inzulin + perorální antidiabetika

Do kombinace může v časných stadiích stačit i kombinace s metforminem, ale v případě zvýšení hodnot postprandiální glykemie (PPG) nad cílové hodnoty pak současné portfolio PAD nabízí k použití nejmodernější léky, a to ze skupiny gliptinů (inhibitory DPP-4) a gliflozinů (inhibitory SGLT2 transportérů).

Preparáty ze skupiny sulfonylurey vedou k dlouhodobě stimulaci sekrece inzulinu bez specifického vlivu na postprandiální období a před počáteční dobrý účinek k časnému selhávání léčby. Jejich kombinace s inzulinem je spojena se zvýšeným rizikem hypoglykemických příhod a i přírůstků hmotnosti. Jejich kardiovaskulární bezpečnost je stále diskutována. Je doporučeno používat gliclazid nebo glimepirid v nejnižší dávce, pokud se použijí v kombinaci s inzulinem, pak je nutno zvolit nižší dávkování SU (3).

Inzulin + gliptiny

Dostupné gliptiny, tj. inhibitory dipeptidyl peptidáza-4 enzymů (alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), se liší selektivitou inhibice a cestou eliminace, účinnost z hlediska kompenzace mají srovnatelnou (16), jejich účinek na hyperglykémii stimulací sekrece inzulinu a inhibicí sekrece glukagonu je glukózodependentní, takže riziko hypoglykemie je při léčbě gliptiny nízké. Kombinace s bazálním inzulinem umožňuje další snížení hodnoty HbA_{1c}, bez rizika hypoglykemie a zvyšování hmotnosti, což prokázaly studie s linagliptinem (17), sitagliptinem (18) či vildagliptinem (19).

Inzulin + glifloziny

Glifloziny mají na inzulinu nezávislý mechanismus účinku, jimi vyvolaná glykosurie vede ke zlepšení postprandiální glykemie, redukcí tělesné hmotnosti při kalorické ztrátě a poklesu krevního tlaku. Při kombinaci s inzulinem mohou glifloziny vyvažovat jeho nežádoucí účinky, jako je zvýšení hmotnosti a retence tekutin, ve studiích se také potvrdilo snížení rizika hypoglykemie (20).

Inzulin + agonisté receptoru pro GLP-1

Tyto léky fungují na podobném inkretinovém principu jako gliptiny, ale jejich terapeutický efekt je významně vyšší. Navíc mezi těmito léky existuje z hlediska ovlivnění PPG rozdíl daný pravděpodobně rozdílným účinkem na sekreci inzulinu a evakuaci žaludku díky jejich odlišné struktuře. Ve studiích s kombinacemi inzulin + agonista GLP-1 receptoru (GLP-1RA), tedy exenatid aplikovaný 2x denně, liraglutid, lixisenatid, se snižovala glykemie nalačno o 0,4–1 mmol/l během 24týdenního sledování ve srovnání se samotným inzulinem, docházelo k poklesu HbA_{1c} i snížení dávek inzulinu (21). Tuto kombinaci lze výhodně využít zvláště u pacientů obézních, neboť nedochází ke zvyšování hmotnosti, v některých studiích byl zjištěn i pokles hmotnosti. Oprávněnost použití této kombinace jako intenzifikace selhání léčby bazálním inzulinem v případě přítomnosti již významné postprandiální glykemie prokázaly i v pokročilejších stadiích DM2T studie (Get Goal DUO 2), které srovnávaly např. terapii bazálním inzulinem glargin + inzulin glulisin 1x denně (režim bazál-plus) nebo glulisin 3x denně (režim bazál/bolus), nebo lixisenatid 20 ug 1x denně (22). Studie dokumentovala dle změny HbA_{1c} srovnatelnou účinnost lixisenatidu proti glulisinu v obou režimech, statisticky významné snížení hmotnosti a méně hypoglykemií s GLP-1RA lixisenatidem proti inzulinu v těchto režimech. Úspěšné výsledky kompenzace DM 2 typu při použití kombinace bazální inzulin + GLP-1RA vedly k vývoji fixních preparátů v předplněném dávkovači.

Fixní kombinace inzulinu a GLP-1 RA

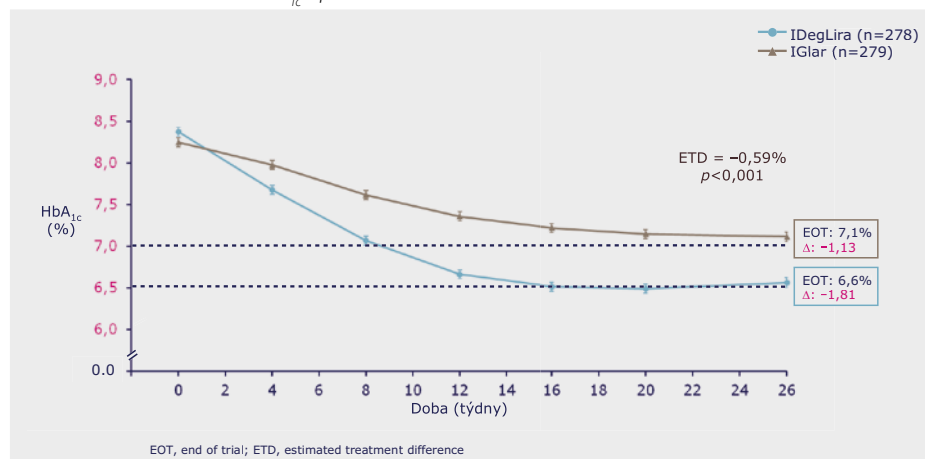
Obě součásti preparátů mají odlišný vliv na snížení glykemie. Připomeneme si, že GLP-1RA zvyšuje inzulinovou sekreci beta-buněk a snižuje sekreci glukagonu alfa-buňkami, v závislosti na délce trvání účinku mohou snižovat glykémii na lačno (GLP-1RA s delším působením) a postprandiálně (GLP-1RA s kratším účinkem). Bazální inzulin je efektivní na snížení glykemie nalačno, obecně je léčba inzulinem spojena se zvýšením hmotnosti a větším rizikem hypoglykemií, proto obě antidiabetika ve fixním preparátu vyrovnávají vedlejší účinky toho druhého.

Dnes máme možnost již v praxi podat nový preparát Xultophy® (fixní kombinace inzulin degludek 100U/ml + liraglutid 3,6mg/ml), který

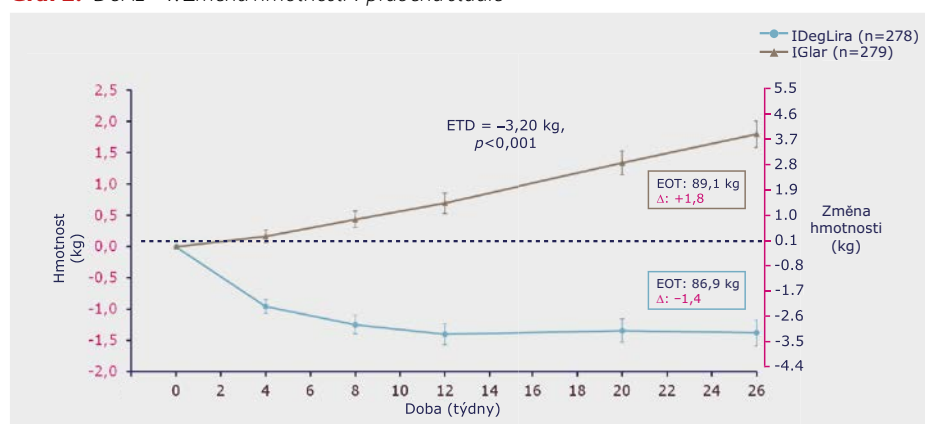
je indikován k léčbě DM2T na základě výsledků klinického programu DUAL. Pro naši denní praxi jsou významné výsledky studie DUAL V (23), kde byl srovnáván výsledek léčby fixním preparátem proti léčbě inzulinem glargin v kombinaci s metforminem, oba léky byly titrovány k cílové glykemii na lačno 3,9–5 mmol/l, dávka inzulinu glargin byla neomezená, dávka fixního preparátu je omezená na dávku 50 U na den (tj. podání maximální dávky liraglutid 1,8 mg). Fixní kombinace prokázala velmi dobrou účinnost na pokles HbA_{1c} s nižším rizikem vzniku hypoglykemie a s poklesem hmotnosti proti podávání inzulinu glargin, byla také významně nižší dávka inzulinu na konci studie 41U fixního preparátu proti 66 U glarginu/den. Léčba probíhá jednoduchou titrací v režimu změn + 2 dávkovací jednotky k cílové hodnotě glykemie na lačno, v klinických studiích byla stanovena hodnota cílové glykemie na lačno 4–5 mmol/l. Dle SPC je přípravek Xultophy je určen k léčbě dospělých s diabetes mellitus 2. typu a slouží ke zlepšení kontroly hladiny glukózy v krvi v kombinaci s perorálními přípravky snižujícími hladinu glukózy, pokud tyto přípravky samotné nebo v kombinaci s agonisty receptoru GLP-1 či s bazálním inzulinem neposkytují dostatečnou kompenzaci hladiny glukózy. (Praktická poznámka: Indikační omezení, které stanovují ZP jako svou podmínku úhrady – kritérium ekonomické – je následující: P: Fixní kombinace inzulin degludek/liraglutid je hrazena u diabetiků 2. typu se zachovalou sekrecí inzulinu, u nichž použití kombinace alespoň jednoho perorálního anti-diabetika s bazálním analogem inzulinu (inzulin detemir nebo inzulin glargin) v denní dávce alespoň 20U po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu 2. typu o 10% či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} bez současného vzestupu tělesné hmotnosti při kontrole po 6 měsících léčby, fixní kombinace inzulin degludek/liraglutid není dále hrazena).

Výše uvedené kombinace lze dle doporučení odborných společností (ADA/EASD, ČDS) podávat prakticky v **trojkombinaci**, tedy bazální inzulin + metformin + glitazon nebo DPP-4 inhibitor nebo SGLT2 inhibitor nebo GLP-1RA. Při výběru kombinací je třeba postupovat individuálně, respektovat kontraindikace léčby a sledovat zejména bezpečnost komplexní léčby s ohledem na riziko hypoglykemie, zohlednit i vliv na hmotnost.

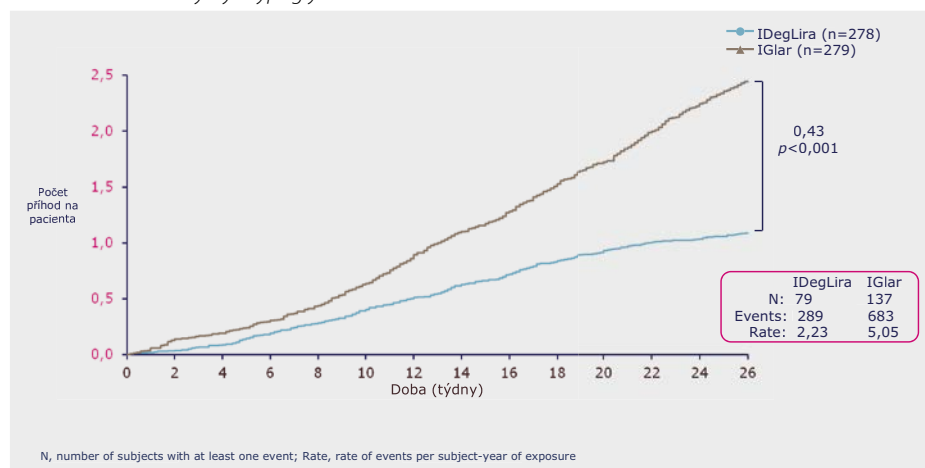
Graf 1. DUALTM V. Změna HbA_{1c} v průběhu studie



Graf 2. DUALTM V. Změna hmotnosti v průběhu studie



Graf 3. DUALTM V. Výskyt hypoglykemie



Spolupráci pacienta lze zlepšovat použitím dostupných fixních kombinací nových antidiabetik.

Intenzifikovaný inzulinový režim

Prandiální potřebu inzulinu signalizuje zvýšení hodnot PPG, která se měří za 1–2 hodiny po jídle, a koncentrace HbA_{1c}, které nedosahují cílových hodnot. Intenzifikovaný inzulinový režim napodobuje u pacientů s významně sníženou sekrecí inzulinu zejména při použití kombinace dlouhodobě a krátkodobě působících analog

(lispro, aspart, glulisin) v režimu bazál/bolus fyziologickou sekrecí inzulinu. Krátkodobá analoga jsou preferována vzhledem k jejich rychlému nástupu účinku po podání proti humánním krátkodobým inzulinům (Humulin R®, Actrapid®, Insuman Rapid®).

Obvyklý intenzifikovaný režim tedy může být realizován buď humánním krátkodobým inzulinem podaným 3x denně před jídlem a s NPH inzulinem v jedné večerní dávce před spaním, ale jak jsme již předdeslali, je z hlediska bezpečnosti a flexibility

léčby vhodnější využít vlastností krátkodobých analog, která se pravidelněji vstřebávají z podkoží, mají kratší dobu účinku a je možno je aplikovat těsně před jídlem či po jídle, nejvíce fyziologický farmakologický profil je při aplikaci 10–15 minut před jídlem (2). Úpravu léčby bazálním inzulínem lze také zahájit podáním jedné dávky krátkodobě působícího analogu před jídlem s nejvyšším vzestupem glykémie, tzv. režim bazál-plus a pak v léčbě pokračovat dle potřeby pacienta s přidáváním event. dalších dávek před hlavními jídly.

Novinkou je možnost použít inzulín lispro ve vyšší koncentraci, kdy je v 1 ml 200U inzulínu (Humalog 200U), inzulín je k dispozici pouze v předplněném peru a jeho výhodou je podání menšího objemu inzulínu, což je zejména pro pacienty s vyššími dávkami méně bolestivé.

Premixované preparáty inzulínů

Alternativou k zahájení intenzifikovaného režimu může být u některých pacientů podání premixovaného inzulínu, což jsou směsi – kombinované inzulíny, které obsahují neutrální suspenzi protamin-zink inzulínu (humánní, aspart či lispro) v roztoku rozpustného krátce působícího humánního inzulínu nebo krátce působícího analogu (humánní, aspart, lispro) v určitém poměru poměru s bifazickým účinkem, kdy číslo

značí podíl krátce působícího HM inzulínu/krátkého analogu v procentech k obsahu NPH inzulínu (Mixtard 30, Humulin M3, NovoMix 30, Humalog Mix 25, Humalog Mix 50).

Tyto směsi jsou nejčastěji používány v režimech konvenční léčby s podáváním 1–2x denně, ale zvláštním typem intenzifikovaného režimu může být i použití tzv. prandiální premixované terapie, a to je aplikace premixovaného inzulínu s vysokým obsahem krátkodobě působícího analogu 50/50 3x denně. Tato léčba je vhodná pro pacienty, u kterých z různých důvodů nelze aplikovat obvyklý intenzifikovaný režim s aplikací inzulínů 4x denně, kteří mají ustálený denní režim, ustálený příjem sacharidů a není zde stanovený jako cíl těsná kompenzace diabetu, nejsou také tak náročné požadavky na selfmonitoring glykemií, zejm. při konvenční léčbě (24).

Intenzifikovaný inzulínový režim je vhodný naopak pro pacienty, kteří potřebují flexibilní inzulínový režim, který si mohou přizpůsobit změnám a nárokům na svůj životní režim (nepravidelná pracovní doba, zvýšená fyzická aktivita, nepravidelná doba jídla apod.). K tomu je třeba, aby motivovaný pacient byl dobře edukován jednak o selfmonitoringu glykemií, jednak o titracích dávek inzulínu.

Závěr

Dnešní doporučení k léčbě diabetes mellitus 2. typu zdůrazňují individuální přístup ke každému pacientovi, kladou důraz na dosažení jeho cílových hodnot tak, aby dosažená kompenzace diabetu byla účinná a zároveň bezpečná a vedla ke zlepšení životní prognózy pacienta. Léčba této chronické progresivní nemoci je založena na postupné intenzifikaci antidiabetické léčby, přičemž je ale třeba včas zahajovat kombinace v léčbě, a neváhat včas podávat inzulín, vyžaduje-li to stav pacienta. Euglykémie a i normotenze dle doložených důkazů minimalizují riziko rozvoje pozdních komplikací diabetu, kontrola kompenzace je nutná již od počátku zjištění diagnózy (3). Léčba inzulínem je dnes realizována mnohem pohodlněji s použitím předplněných dávkovačů a je doplněna kvalitním selfmonitoringem moderních glukometrů. Dostupná nová inzulínová analoga včetně nových kombinací inzulínu s agonisty GLP-1R pak nabízejí další možnosti bezpečné léčby. Zároveň nesmíme ale zapomínat na opakovanou edukaci pacienta a jeho rodiny, důležitá je i spolupráce celého týmu (lékař, diabetologická sestra, nutriční terapeut), přičemž zahájení léčby inzulínem, volbu režimu a druhu preparátu má provádět diabetolog (3).

LITERATURA

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352: 837–853.
2. Pelikánová T, Bartoš V. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2011.
3. Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, www.diab.cz.
4. Wright A, Burden AC, Palsey RB, Cull CA, Holman RR: U. K. Prospective Diabetes Study Group. Sulphonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UKPDS 57, *Diabetes Care*, 2002; 25: 330–336.
5. Khunti K, Wolden M, Larsen B, et al. Andersen M, Davies M. Clinical Inertia in People With type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 7, 22: 2013.
6. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. ORIGIN trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Eng. J Med* 2012; 367: 319–328.
7. ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (ORIGINALE). *Diabetes Care*; 39: 709–716.
8. Inzuchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient – centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2015; 58: 429–442.
9. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in compa-

10. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *HOE 901/3002 Study Group Diabetes Care* 2000; 123: 1130–1136.
11. Yki-Jarvinen H, Bolli GB, et al. Less nocturnal hypoglycemia and weight gain with new insulin glargine 300 U/ml v.s. 10 U/ml: 1-year results in people with type 2 diabetes using basal insulin+OADs (EDITION2). *Diabetologia*, 2014; 57(Suppl 1): S387.
12. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open – label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*, 2012; 379: 1498–1507.
13. Zinman B, Phillis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomised, treat-to-target trial (BEGIN, Once Long) *Diabetes Care*, 2012; 35: 2464–2471.
14. Bergenstal R, Bhargava A, Jain R, Unger J, et al. 200 U/ml insulin degludec improves glycaemic control similar to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Abstract presented at American Association of Clinical Endocrinologists 21st Annual Scientific Meeting and Clinical Congress 2012.
15. Rosenstock J, Hollender P, Bhargava A, et al. (2015). Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine:

- a randomised, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 734–741.
16. Sliva J. Základní farmakologie inhibitorů dipeptidylpeptidázy-4. *Farmakoterapie* 2015; 11: 139–142.
17. Yki-Jarvinen H, Rosenstock J, Durán-garcía S, et al. Effect of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes care* 2013; 36: 3875–3881.
18. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes oObes Metab.* 2012; 14: 795–802.
19. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologie*, 2007; 50: 1148–1155.
20. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high dose of insulin. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 405–415.
21. Vora J. Combining incretin-based therapies with insulin. *Diabetes Care*, 2013; 36(Suppl 2): S223–232.
22. Rosenstock J, Hanefeld M, Gentile S, et al. Advancing basal insulin glargine with prandial lixisenatide QD vs. Insulin glulisine QD or TID in T2DM the GetGoal-Duo 2, ADA2015; poster 107-LB.
23. Buse J, et al. Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) is superior to insulin glargine (IG) in A1c reduction, risk of hypoglycaemia and weight change: DUAL V Study. Oral presentation (160-OR) at the 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), 7 June 2015. Boston, MA.
24. Kvapil M, Adamíková A, Anděl M, et al. Konsensus k léčbě inzulínovými analogy, DMEV, 2008; 11: 1–8.