

Inzulín v terapeutickej schéme diabetes mellitus 2. typu

Insulin in the therapeutic scheme for type 2 diabetes mellitus

Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

✉ doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Kľúčové slová

degludek
detemir
diabetes 2. typu
glargin
GLP1
inzulín
inzulínové analógy
metformín
perorálne antidiabetiká

Key words

degludec
detemir
diabetes type 2 – DM2T
glargine
GLP1
insulin
insulin analogues
metformine
oral antidiabetic drugs

Abstrakt

Liečba inzulínom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je prirodzenou potrebou v dôsledku vývoja ochorenia, s postupným ubúdaním vlastnej sekrécie inzulínu. Hoci sa vlastná sekrécia dostáva u týchto pacientov pod hranicu, ktorú ešte považujeme za normálnu, iba výnimočne, relatívny nedostatok inzulínu k stupňu inzulínovej rezistencie sa objavuje už aj v skorších štádiách ochorenia. Inzulín predstavuje „liek“ s najsilnejším efektom na zníženie glykémie. Cieľové hodnoty HbA_{1c} sa dosahujú u väčšieho podielu pacientov v porovnaní s perorálnymi antidiabetikami a efekt je dlhodobý. Inzulín je u pacientov s DM2T možné použiť ako: (1) iniciálnu liečbu DM2T (pri $HbA_{1c} > 9\%$, resp. klinických prejavoch hyperglykémie, resp. pri glykémiiach > 14 mmol/l); (2) do kombinácie s metformínom (preferenčne bazálny analóg); (3) do kombinácie so všetkými skupinami perorálnych antidiabetík (PAD) pri predošlej monoterapii alebo dvojkombinácii PAD; (4) ako koncovú liečbu po zlyhaní liečby neinzulínovými antidiabetikami. Analógy inzulínu (bazálne aj prandiálne) majú výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti, čo je aj dôvodom ich preferencie. Najčastejším spôsobom iniciácie inzulínovej liečby po predošlej liečbe PAD je bazálny inzulín (preferenčne bazálne analógy glargin, detemir, degludek). Alternatívnym iniciálnym režimom pri $HbA_{1c} > 8,5\%$ je režim s bifázickým inzulínom. Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom bola donedávna možná iba pridaním prandiálneho inzulínu. V súčasnej dobe je možná aj s použitím agonistu GLP1-receptorov, zatiaľ však iba pomocou fixnej kombinácie inzulínu degludek a liraglutid. Okrem účinku na glykémiu inzulín prejavuje celý rad ďalších účinkov. Ovplyvňuje metabolizmus tukov, bielkovín, elektrolytov a minerálov. Prejavuje tiež antiinflamačný, antioxidačný, endotelprotektívny efekt. Z hľadiska kardiovaskulárneho rizika/benefitu je neutrálny a bezpečný je aj po stránke onkologického rizika. Včasná liečba inzulínom u pacientov s novozisteným DM2T môže viesť k remisii ochorenia. Hlavnými nežiadúcimi účinkami je hypoglykémia a prírastok na hmotnosti. Diskutovanou témou je potenciálne zvýšené morbiditno-mortalitné riziko pri veľmi vysokých dávkach inzulínu.

Abstract

Insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2T) is naturally needed as a result of their disease causing gradual reduction of their own insulin secretion. Although own insulin secretion in these patients only exceptionally falls below the limit that we still consider normal, a relative insufficiency of insulin in relation to the degree of insulin resistance already appears in the earlier stages of the disease. Insulin is a “medicine” with the strongest effect of lowering glycemia. The HbA_{1c} target levels are attained in a greater number of patients as compared to OAD and the effect is long-term. Insulin can be used for patients with DM2T in the following ways: (1) As initial treatment for DM2T (with $HbA_{1c} > 9\%$, or the clinical manifestations of hyperglycemia, or with glycemia levels > 14 mmol/l); (2) In combination with metformin (preferentially basal analogue); (3) In combination with all the groups of oral antidiabetics after preceding monotherapy or dual therapy of OAD; (4) As the ultimate treatment when the treatment with non-insulin antidiabetic drugs has failed. Insulin analogues (basal

Doručené do redakcie/
Received 18. 4. 2017
Prijaté po recenzii/
Accepted 2. 5. 2017

as well as prandial) have more advantageous pharmacokinetic properties, which is also why they are preferred. The most widespread method of initiating insulin treatment following OAD treatment is through basal insulin (preferentially the basal analogues glargine, detemir, degludec). An alternative initial regimen with $HbA_{1c} > 8.5\%$ is one using biphasic insulin. Intensification of basal insulin treatment was only possible by adding prandial insulin until recently. Currently it is also possible with the use of GLP1 receptor agonist, however only with a fixed combination of insulin degludec and liraglutide. Besides its impact on glycemia, insulin has also demonstrated numerous other effects. It affects the metabolism of fats, proteins, electrolytes and minerals. It has also demonstrated anti-inflammatory, antioxidant and endothelial protective effects. With regard to a cardiovascular risk/benefit it is neutral and it is safe as far as cancer risk is concerned. An early insulin treatment received by patients with newly diagnosed DM2T can lead to remission. The main undesirable effects include hypoglycemia and weight gain. A potentially increased morbidity and mortality risk associated with very high insulin doses has been a discussed topic.

Liečba inzulinom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Liečba inzulinom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je prirodzenou potrebou v dôsledku vývoja ochorenia, s postupným ubúdaním vlastnej sekrécie inzulínu. Hoci sa vlastná sekrécia dostáva u týchto pacientov pod hranicu, ktorú ešte považujeme za normálnu, iba výnimočne, relatívny nedostatok inzulínu k stupňu inzulinovej rezistencie sa objavuje už aj v skorších štádiách ochorenia.

Kým potreba substituenej liečby inzulinom v štádiu jeho nedostatku je prirodzená, diskutovanou otázkou zostáva liečba inzulinom v skorších štádiách, alebo dokonca už v čase diagnózy DM2T ako úvodnej liečby. Avšak, hoci je k dispozícii niekoľko EBM („evidence based medicine“) podkladov, ktoré podporujú skoré začatie liečby inzulinom [10,11,15,16,21,37,38], novšie zistenia pri iných postupoch resp. farmakách, ako sú inhibítory SGLT2 a agonisty GLP1-receptorov, ktoré u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom znižovali riziko kardiovaskulárnej (KV) a celkovej mortality [23,24,41], otvorili celý rad zásadných otázok a odsúvajú inzulín na neskoršie priečky terapeutickú schému. Napokon, v súčasnej dobe je jednoznačný trend odklonu od „glukocentrického“ prístupu k liečbe s preferenciou výberu farmák podľa klinických charakteristík pacienta a reálnych EBM benefitov (rizík), ktoré jednotlivé postupy (farmaká) prinášajú [1,35]. Medzi takéto klinické charakteristiky patrí najmä otázka renálnych funkcií a či sa nejedná o pacienta, ktorý už prekonal niektorú z KV-príhod. Ak áno, sú jednoznačne preferované postupy s využitím SGLT2-inhibítora alebo agonistov GLP1-receptorov. Ak nie, preferované sú postupy s nízkym rizikom hypoglykémie, prírastku na hmotnosti a s komplexným priaznivým vplyvom na jednotlivé KV-rizikové faktory. Pri výbere je však vždy potrebné brať do úvahy aj efekt jednotlivých postupov na klasické mikrovaskulárne komplikácie diabetu, na ktoré sa v posledných rokoch akoby trochu pozabudlo. Obzvlášť ak niektoré „novšie“ postupy naznačujú negatívny efekt na diabetickú retinopatiu, napríklad na diabetickú retinopatiu [24].

Inzulín naďalej zostáva „farmakom“ s najsilnejším potenciálom redukcie glykémii. Je prirodzenou a telu vlastnou látkou, ktorú je možné kombinovať so všetkými ostatnými farmakami, vrátane nových molekúl s potvrdeným KV-benefitom. Z hľadiska vplyvu na kardiovaskulárnu a onkologickú morbiditu a mortalitu sa považuje za neutrálny a často predstavuje aj jedinu voľbu pri pokročilejšom poklese funkcií obličiek či závažnejšom postihnutí pečene. „Handikepom“ pri liečbe inzulinom je vyššie riziko hypoglykémie, prírastok na hmotnosti, potreba injekčného podávania často niekoľkokrát denne, potreba častejšieho selfmonitoringu glykémii, potreba opakovanej titrácie dávky, zladenie režimu so životným štýlom a zamestnaním a ďalšie. Dôsledkom týchto nevýhod je napokon fakt, že liečba inzulinom sa (obvykle) v dôsledku rozhodnutia pacienta až nepriateľne odsúva. Podľa viacerých údajov v literatúre, ale aj podľa výsledkov nedávnej štúdie Insula T2 [25] bola priemerná hodnota HbA_{1c} pri iniciácii liečby inzulinom u pacientov s DM2T až $> 9,5\%$, pričom u mnohých pacientov takýto stav pretrvával aj niekoľko rokov [19,20].

Provokatívnou otázkou je použitie inzulínu v najvčasnejších štádiách DM2T, ako iniciálnej liečby. V prospech takéhoto postupu hovoria niektoré práce, pri ktorých včasná a intenzívna liečba inzulinom s dosiahnutím normalizácie glykémii, obzvlášť pri použití inzulinovej pumpy, bola schopná navodiť dlhodobú remisiu ochorenia [10,11,15].

Napokon, zdôrazňované sú aj extraglykemické účinky inzulínu s potenciálom priaznivého vplyvu na rizikové faktory, ktoré zvyšujú KV-riziko. Jednoznačné EBM podklady, či tieto účinky môžu prispievať aj k zlepšeniu KV-prognózy, však zatiaľ k dispozícii nemáme [8,37]. Naopak, inou diskutovanou je otázka potenciálne zvýšeného mortalitného rizika pri veľmi vysokých dávkach inzulínu [13]. Či však takáto asociácia súvisí so samotnou vysokou dávkou inzulínu, alebo je vysoká dávka inzulínu „iba“ odrazom (dôsledkom) celkovo rizikového terénu organizmu, nie je jasné. Je napríklad známe, že pacienti po prekonaní KV-príhody (infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody) ako aj pacienti so srdcovým zlyháva-

ním majú zvýšenú rezistenciu na inzulín, a preto často aj vyžadujú vysoké dávky inzulínu.

Možnosti liečby inzulínom u pacientov s DM2T

Pre liečbu inzulínom u pacientov s DM2T máme k dispozícii niekoľko možností. Ich výber závisí od viacerých okolností, ktoré zohľadňujú úroveň glykemickej kontroly v čase zahájenia liečby inzulínom (čím horšia vstupná glykemická kontrola, tým je potrebný komplexnejší režim podávania inzulínu), vek pacienta, trvanie ochorenia, prítomnosť komorbidít (diabetom navodené komplikácie ale aj iné sprievodné ochorenia), sklon k hypoglykémii a prírastku na hmotnosti, či v glykemických profiloch dominujú preprandiálne alebo postprandiálne glykémie, aká je predpokladaná úroveň spolupráce pacienta, ekonomické otázky (doplatok pacienta) a ďalšie faktory. Rovnaké faktory ovplyvňujú aj mieru glykemickej kontroly, ktorá sa považuje pre pacienta za najvhodnejšiu (tab).

V súčasnosti máme pre klinickú prax k dispozícii viacero prípravkov inzulínu. Podľa dynamiky účinku ich delíme na bazálne (dlhouchinkujúce) inzulíny, ktoré používame pre substitúciu bazálnej sekrécie inzulínu), prandiálne inzulíny, ktorými sa hradí inzulín potrebný pre spracovanie potravy, a bifázický inzulín, ktorý má súčasne vlastnosti bazálneho aj prandiálneho inzulínu v rôznom pomere. Podľa charakteru molekuly inzulínu, vo všetkých 3 uvedených skupinách rozoznávame prípravky na báze humánneho inzulínu a analógy inzulínu s cielene pozmeneným sledom aminokyselinových jednotiek v molekule humánneho inzulínu. Cieľom týchto úprav sú výhodnejšie farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti po subkutánnom podaní v porovnaní s humánnymi prípravkami, čo pri bazálnych inzulínoch predstavuje predĺženie a väčšia vyrovnanosť (nižšia variabilita) účinku, a pri prandiálnych analógoch naopak urýchlenie začiatku, zvýraznenie vrcholu a skrátenie trvania účinku. Vlastnosti analógov inzulínu tak lepšie

napodobňujú priebeh účinku prirodzenej sekrécie inzulínu [4,5,14,17,18,31,35]. Schématický náčrt priebehu účinku jednotlivých skupín inzulínov znázorňuje graf.

Bazálne inzulíny

Nevýhodou NPH (neutral protamine Hagedorn) inzulínu je krátke trvanie účinku a pomerne vysoký vrchol, ktorý sa pri bežnom podávaní uplatňuje v nevhodnom čase, čo sa najmä pri večernom podaní inzulínu spája s rizikom hypoglykémie nad ránom a naopak, s nedostatočným účinkom v ranných hodinách. Tento nedostatok do veľkej miery riešia všetky dostupné bazálne analógy (glargin, detemir, degludek a glargín 300 IU). Avšak, aj keď sa jednotlivé bazálne analógy v dĺžke trvania účinku a prítomnosti a charaktere vrcholu odlišujú (graf), nedá sa tvrdiť, že najlepší a univerzálny bazálny analóg je taký, ktorý má najdlhší a bezvrcholový účinok. Požiadavky organizmu na bazálnu sekréciu inzulínu sú často veľmi diferentné a v jednotlivých prípadoch ich obvykle odráža charakter glykemickeho profilu. Farmakokinetické odlišnosti medzi jednotlivými bazálnymi inzulínmi sú preto výhodami, ktoré sa uplatňujú pri riešení individuálnych situácií. Je teda potrebné, aby kinetika účinku príslušného inzulínu sa čo najviac zhodovala s priebehom príslušných glykémii, ktoré inzulínom ovplyvňujeme. Nie je preto vhodné porovnávať účinky jednotlivých prípravkov, ale skôr definovať individualizáciu ich použitia. Univerzálne požadovanou vlastnosťou však je, aby bazálny inzulín prejavoval čo najmenšiu vnútrodennú aj medzidennú variabilitu účinku.

Prandiálne inzulíny

Účinok regulárneho inzulínu začína príliš neskoro, vrchol je relatívne plochý a trvanie účinku zas príliš dlhé, aby optimálne pokryl priebeh vzostupu glykémie po prijímaní potravy. Inzulín je preto potrebné podávať s časovým predstihom a príslušné jedlo deliť na dve časti s časovým odstupom. Výhodou všetkých prandiálnych analógov

Tab. Kritériá a odporúčané hodnoty parametrov glykemickej kontroly podľa konkrétneho stavu pacienta

parameter		poznámka
HbA _{1c}	< 6,5 %	novozistený, resp. krátkotrvajúci (< 4–6 rokov) DM, mladší pacient, bez KVO, bez významnejších komorbidít, pri liečbe RDO a monoterapiou, dvojkombináciou PAD (aGLP1R) alebo inzulínom (bazálnym), u ktorého sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7 %	monoterapia, dvojkombinácia, trojkombinácia PAD, inzulín (bazálny, bifázický, IIT), bez závažných komorbidít, u ktorého sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	7,5 %	stredne dlhé (8–12 rokov) až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonané KVO, inzulín IIT, komorbidity
	< 8,0	pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (> 15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro a makrovaskulárne komplikácie, prekonané KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje obťažne alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability glykémii
	< 8,5 %	pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo so syndrómom nevedomovania si hypoglykémie, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8 % dosahuje obťažne, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby
FPG	4–8	podľa kritéria HbA _{1c}
PPG	5–10 (12)	podľa kritéria HbA _{1c}

FPG – fasting plasma glucose (glykémia nalačno) IIT – intenzifikovaná inzulínová terapia KVO – kardiovaskulárne ochorenie PPG – postprandiálna glucose (postprandiálna glukóza) RDO – režimové a diétne opatrenia

gov, medzi ktoré patrí inzulín lispro, aspart a glulizin, je rýchlejší nástup účinku, hrotnatejší a vyšší vrchol a kratšie trvanie účinku. Hoci medzi týmito inzulínmi jestvujú určité drobné farmakokinetické rozdiely, klinické rozdiely v účinku sú minimálne a viac súvisia s individuálnou odpoveďou na konkrétnu molekulu. Pred uvedením na trh je aj superrýchloúčinkujúci prandiálny analóg, ktorý by mal ešte efektívnejšie riešiť nadmerný včasný postprandiálny vzostup glykémie.

Analógy inzulínov

V klinických štúdiách sa preukázalo, že analógy inzulínu (bazálne aj prandiálne) sa združujú s nižším výskytom hypoglykémie, nižšou variabilitou glykémií, pri porovnateľnom alebo väčšom poklese HbA_{1c} , menším prírastkom na hmotnosti a umožňujú voľnejší režim pre pacienta s hľadiskom aplikácie inzulínu. Pri bazálnych analógoch sa v súčasnosti za inzulín s najdlhšie trvajúcim účinkom s minimálnou variabilitou a významným poklesom výskytu hypoglykémii (obzvlášť nočných) považuje inzulín degludek, nasledovaný inzulínom glargin 300 IU, ktorý má oproti inzulínu glargin 100 IU predĺžený a vyrovnanější účinok [12,14,17,19,32,34,41]. Nasleduje inzulín glargin 100 IU a inzulín detemir s miernym vrcholom účinku, ktorý pri večernom podaní možno využiť najmä u pacientov s dominanciou glykémie nalačno a po raňajkách.

Inzulín degludek

Inzulín degludek viedol v klinických štúdiách u pacientov s DM2T k významne nižšiemu výskytu všetkých potvrdených hypoglykémii obzvlášť nočných a závažných, nižšej variabilite účinku a tiež nižšiemu počtu podaní inzulínu v porovnaní s inzulínom glargin 100 IU pri rovnakom poklese HbA_{1c} , a to tak u pacientov liečených iba bazálnym inzulínom aj bazálnym a prandiálnym inzulínom.

Inzulín glargin

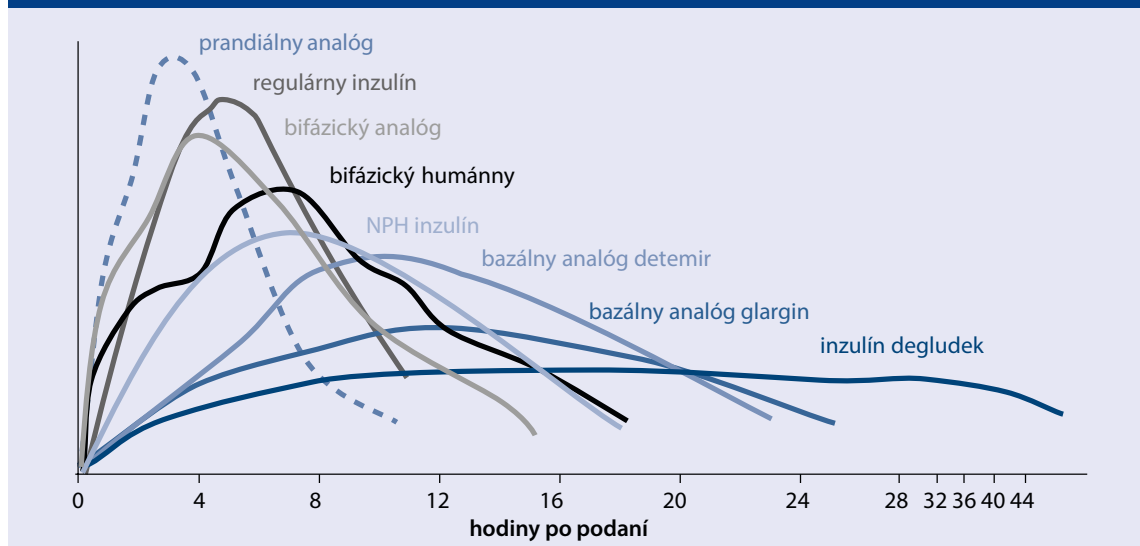
Inzulín glargin 300 IU viedol v porovnaní s inzulínom glargin 100 IU k nižšiemu výskytu nočných hypoglykémii u pacientov s DM2T liečených iba bazálnym inzulínom a znižoval tiež počet podaní inzulínu [12,19,32,35,39]. Indikačné obmedzenia pre liečbu hradenú v rámci zdravotného poistenia sú pre všetky bazálne analógy zhodné a sú dokonca výhodnejšie než pre NPH inzulín [29].

Parciálna a kompletná substitučná liečba inzulínom

Parciálna substitúcia bazálnym inzulínom

Bazálny režim, pri ktorom sa podáva iba bazálny inzulín, je najjednoduchším spôsobom iniciácie liečby inzulínom a jeho podávania. Jedná sa o preferovaný postup iniciácie liečby inzulínom vo väčšine situácií. Pri tomto režime sa liečba začína podaním bazálneho inzulínu večer pred spaním (najčastejšie) alebo ráno pred raňajkami (za určitých okolností) v jednej dávke. Pre nižšie riziko hypoglykémie a prírastku na hmotnosti sa uprednostňujú bazálne analógy inzulínu pri splnení podmienok indikačného obmedzenia. Liečba sa iniciuje dávkou cca 0,10–0,15 jednotiek na kilogram telesnej hmotnosti pacienta, teda najčastejšie dávkou 8–12 IU s ohľadom na úroveň glykemickej kontroly pred iniciáciou liečby. Úvodná dávka inzulínu sa následne titruje o ± 1 –2 jednotky (maximálne však do celkovej dennej dávky 0,5–0,6 IU/kg telesnej hmotnosti) podľa glykémie ráno nalačno s ohľadom na glykémiu pred večerou a pred spaním, pričom za optimálnu hodnotu sa považuje rozmedzie 5,5–7,0 mmol/l. Výhodou tohto režimu je jednoduchosť a fakt, že samotnú titráciu po predošlej edukácii lekárom zvládne aj bežný pacient. Ako ukázali aj výsledky štúdie ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) s inzulínom glargin, režimom s bazálnym inzulínom, pokiaľ sa začne včas, sa dá u väčšiny pacientov dosiahnuť prak-

Graf. Schematické znázornenie kinetiky inzulínov



ticky normalizácia glykémii na relatívne dlhý čas (aj niekoľko rokov), a to bez významnejšieho rizika hypoglykémie a prírastku na hmotnosti [35].

V dôsledku prirodzeného postupného úbytku vlastnej sekrécie však po určitom čase samotná bazálna substitúcia nepostačuje a liečbu je potrebné intenzifikovať. V súčasnej dobe je pri intenzifikácii možné použiť jednu z dvoch možností, a to prídanie agonistu GLP1-receptora alebo prídanie prandiálneho inzulínu [1,16,26].

Pri intenzifikácii prandiálnym inzulínom sa k liečbe postupne alebo naraz pridávajú 1–3 dávky prandiálneho inzulínu pred jedlom v dávke cca 1 IU na každých 1–1,5 sacharidovej jednotky (10 g sacharidov) v príslušnom jedle s následnou titráciou 2 hodiny po jedle. Ak sa prandiálny inzulín pridáva postupne, začína sa podaním pred jedlom s najvyššou glykemickou odozvou. Táto je obvykle najvyššia po raňajkách, a preto sa prvá dávka prandiálneho inzulínu podáva pred raňajkami. Takýto postup sa označuje ako „bazál plus“ režim [22]. Situáciu glykemickej kontroly však obvykle rieši iba na krátky čas. Následne sa pridáva aj inzulín pred večerou a pred obedom, čím sa postupne prejde na kompletný režim substitúcie inzulínu. Inou možnosťou je prechod na bifázický inzulín v 2–3 dávkach. Preferovaným výberom bazálneho aj prandiálnych inzulínov sú analógy inzulínu [16,17,26].

Pri intenzifikácii liečby agonistom GLP1 sa tento pridáva obvyklým spôsobom. Výber postupu je individuálny, prídanie agonistu GLP1-receptora sa však v porovnaní s prídanim prandiálneho inzulínu združuje s nižším výskytom hypoglykémie, nižším prírastkom na hmotnosti, je pre pacienta jednoduchší a vyžaduje menej intenzívny selfmonitoring glykémii. V súčasnej dobe indikačné obmedzenie umožňuje iba fixnú kombináciu inzulínu degludek a liraglutidu [28]. Klinické štúdie porovnávajúce prídanie liraglutidu versus prandiálneho analógu aspart k bazálnemu analógu degludek preukázali významne nižší výskyt hypoglykémii (o viac ako 85 %) ako aj významne väčší pokles HbA_{1c} pri liečbe s použitím liraglutidu s významne vyšším podielom pacientov (49 % vs 7,2 %), u ktorých sa dosiahol pokles HbA_{1c} < 7 % bez výskytu hypoglykémii a bez prírastku na hmotnosti. Dôležitým efektom bol aj signifikantný pokles telesnej hmotnosti pri liečbe liraglutidom (–2,8 kg) v porovnaní s analogom aspart (+0,9 kg) [18,32].

K intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom jednou z vyššie uvedených možností sa odporúča pristúpiť v čase, ak sa dosiahla dávka cca 0,5 jednotky na kilogram telesnej hmotnosti, t. j. obvykle cca 35–45 jednotiek za deň, a pretrvávajúca neuspokojivá glykemická kontrola. Ďalšie zvyšovanie dávky bazálneho inzulínu už býva obvykle neúčinné [35] a navyše, pri malom terapeutickom benefite sa zvyšuje riziko nežiaducich efektov (prírastok na hmotnosti, retencia tekutín, riziko hypoglykémie).

Parciálna substitúcia prandiálnym inzulínom

Hoci tento režim môže byť u indikovaných pacientov veľmi efektívny, súčasne je však náročnejší na spoluprácu

a časové zaangažovanie pacienta. Ako iniciálny režim sa preto využíva len zriedkavo. Nevýhodou je tiež vyšší výskyt hypoglykémie. Aj v tomto prípade sa uprednostňujú prandiálne analógy inzulínu, ktoré sú efektívnejšie a pri ktorých sú uvedené riziká nižšie. Súčasné indikačné obmedzenie však umožňuje tento režim iba s použitím humánneho regulárneho inzulínu v liekovke, t. j. podávanie striekačkami, čo využitie handikepuje.

Iniciálne dávky inzulínu predstavujú 0,05–0,1 IU/kg telesnej hmotnosti (TH) alebo 1 IU na každých 1–1,5 sacharidovej jednotky (10 g sacharidov) v príslušnom jedle pred každým hlavným jedlom. Režim možno uvážiť u pacientov s dominanciou hyperglykémii po jedlách. Ďalším stupňom intenzifikácie pri tomto režime je prídanie bazálneho inzulínu, čím sa prechádza na režim kompletnej substitúcie alebo prechod na bifázický inzulín v 2–3 denných podaniach [26].

Iniciácia bifázickým inzulínom

Tento režim sa ako úvodný využíva veľmi často u pacientov, u ktorých sa vstupné hodnoty glykovaného hemoglobínu pohybujú > 8,5 % (keď parciálne režimy by boli menej účinné) a tiež u pacientov, u ktorých nie sú požadované intenzívne kritériá glykemickej kontroly, alebo ktorí odmietajú ďalšiu intenzifikáciu liečby zvyšovaním počtu vpichov. Výhodou je jednoduchosť a fakt, že v jednom podaní sa podáva inzulín s kombináciou vlastností bazálneho aj prandiálneho inzulínu. Inzulín sa podáva 2-krát denne, a to ráno pred raňajkami a večer pred večerou v celkovej iniciálnej dávke 0,2–0,3 jednotky na kilogram telesnej hmotnosti, ktorá sa rozdelí v pomere 60 (50) % ku 40 (50) % v prospech rannej dávky. Nevýhodou sú menej pružné úpravy dávok. Režim preto vyžaduje skôr ustálený životný štýl a vyrovnanú fyzickú aktivitu a nehodí sa pre mladších aktívnejších pacientov a pacientov, u ktorých sa častejšie mení intenzita fyzickej aktivity. Ako v predošlých prípadoch aj tu sa preferujú bifázické analógy inzulínu, ktoré umožňujú lepšiu glykemickú kontrolu, nižšie riziko hypoglykémie a v prípade potreby intenzifikácie umožňujú pridať aj tretiu dávku na obed pri pomere jednotlivých dávok obvykle 50–60 % ráno, 10–20 % na obed a 20–40 % večer. Pri titracii sa zohľadňuje glykémia 2 hodiny po príslušnom jedle a glykémia pred nasledujúcim jedlom v rozmedzí ± 1–2 IU. Intenzifikáciou je prechod na kompletnú substitúciu inzulínu v režime bazálny a prandiálny inzulín, k čomu sa najčastejšie pristupuje pri pretrvávajúci vysokých glykémii nalačno [26].

Kompletná substitúcia v režime bazálny aj prandiálny inzulín

Ako iniciálny režim sa využíva iba u pacientov s veľmi zlou glykemickou kontrolou a vysokými vstupnými glykémiami. Väčšina predošlých režimov však do tohto režimu napokon vyústi. Pokiaľ sa liečba inzulínom iniciuje týmto režimom, podáva sa úvodná dávka 0,4 IU/kg TH, pričom na bazálny inzulín pripadá 40 % a na prandiálne bolusy 60 % z celkovej dennej dávky, pričom jednotlivé prandi-

álne bolusy najčastejšie predstavujú 25–15–20 % z celodennej dávky inzulínu. Titrácia jednotlivých dávok sa realizuje na podobných princípoch ako bolo popísané pri režimoch parciálnej substitúcie. Ak sa však dosiahnu dávky presahujúce 0,8–1,0 IU/kg TH je potrebné liečbu prehodnotiť, pokúsiť sa identifikovať príčiny (napr. zlá kompliance a nespolupráca pacienta, hypotyreóza, chronické zápalové ochorenie a pod). Medzi potenciálne kroky k úprave považujeme riešenie vyššie uvedených situácií, pridanie PAD (metformín, gliptín, SGLT2-inhibitor), zmena inzulínu, resp. postupy, ako je uvedené v odseku „preinzulinovanie“ [26].

Podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy

Inzulínová pumpa umožňuje kontinuálne podávanie inzulínu v malých opakovaných vopred naprogramovaných dávkach. Dávky sa zvyčajne programujú v hodinových intervaloch, čím umožňujú vymodelovať optimálnu bazálnu substitúciu, ktorá je len minimálne závislá od kinetiky podávaného inzulínu (prandiálny analóg). Pomocou pumpy sa aplikujú aj prandiálne bolusy. Ich kinetika účinku však je závislá od kinetiky podávaného inzulínu. Nemožno ju urýchliť, možno ju však predĺžiť pomocou tzv. rozloženého bolusu. Indikácie liečby pomocou inzulínovej pumpy sú u pacientov s DM2T rovnaké ako u pacientov s DM1T.

Iniciácia liečby inzulínom v úvodných štádiách diabetes mellitus

Mnohí autori poukazujú na výhody inzulínu ak sa liečba začne hneď v čase diagnózy, teda ako prvý krok liečby. Včasná intenzívna liečba inzulínom s dosiahnutím intenzívnych kritérií podľa týchto prác má priaznivý efekt na B-bunky ako aj na citlivosť na inzulín, a navodzuje dlhodobú remisiu ochorenia, ktorá môže pretrvávať aj niekoľko rokov. Tento efekt sa vysvetľuje odľahčením záťaže na B-bunky s ich následnou regeneráciou a zlepšením sekrécie inzulínu, ako aj zlepšením citlivosti tkanív na inzulín elimináciou negatívneho vplyvu glukotoxicity a lipotoxicity na vlastnú sekréciu inzulínu vplyvom na PDX-1, IRS-2 a PKB/Akt a citlivosť tkanív na inzulín [9–11,15].

U niektorých pacientov je úvodná liečba inzulínom nutnosťou, ktorá vyplýva zo situácie. Jedná sa najmä o pacientov, u ktorých sa ochorenie v čase diagnózy prezentovalo veľmi vysokými hodnotami glykémie. Liečba inzulínom umožňuje v takýchto prípadoch rýchlu úpravu glykémie, často s perspektívou neskoršieho návratu k orálnym antidiabetikám. Ide teda o prechodnú iniciálnu liečbu inzulínom [26].

Potenciálne nežiaduce efekty sprevádzajúce liečbu inzulínom a možnosti ich riešenia

Prírastok na hmotnosti pacienta

Liečba inzulínom vedie k prírastku telesnej hmotnosti pacienta. Tento prírastok môže v priebehu 10–12 rokov predstavovať až 4–8 kg a môže sa spájať s viacerými nežiaducimi dôsledkami, ako je pokles citlivosti na inzulín,

vzostup krvného tlaku a ostatné dôsledky spojené s obezitou. Prírastku na hmotnosti možno veľmi efektívne predísť súčasnou liečbou metformínom, ktorým by sa liečba DM2T mala nielen začínať, ale mal by v terapeutickej schéme zotrvať aj po iniciácii liečby inzulínom. Ďalšími farmakami, ktoré znižujú prírastok na hmotnosti a ktoré je možné z inzulínom kombinovať, sú gliptíny, gliflozíny a agonisty GLP1-receptorov. Prírastok na hmotnosti možno eliminovať aj uprednostnením bazálnych analógov inzulínu.

Hypoglykémia

Hypoglykémia je najzávažnejším nežiaducim efektom sprevádzajúcim liečbu inzulínom a súčasne najvýznamnejším faktorom limitujúcim intenzifikáciu glykemickej kontroly, v dôsledku čoho významná časť nedosahuje požadované kritériá liečby. Riziko je pri inzulíne v porovnaní s liečbou perorálnymi antidiabetikami alebo akcentátormi GLP1-efektu výrazne vyššie. Náchylnosť k hypoglykémii je však u jednotlivých pacientov rôzna a je potrebné po nej cielene pátrať, pretože zvýšená náchylnosť na hypoglykémiu obvykle odráža celkovo „viac chorý“ stav organizmu z rôznych príčin (endokrinné ochorenia, onkologické ochorenia, ochorenia pečene, alkoholizmus, autonómna neuropatia, poruchy vstrebávania, gastrointestinálneho traktu, obličiek a iné), ktoré môžu byť závažné aj z hľadiska mortality. U týchto pacientov môže hypoglykémia navodená liečbou následne predstavovať výrazne väčšie riziko než u pacientov, u ktorých je hypoglykémia zriedkavá. Ťažké hypoglykemické epizódy môžu priamo navodzovať závažné arytmie a ischémiu myokardu, ktoré môžu byť príčinou vážnych komplikácií vrátane smrti. Riziko je vyššie u starších pacientov, u pacientov s dlhším trvaním ochorenia, u pacientov, ktorí trpia ischemickou chorobou srdca, prekonalni srdcový či mozgový infarkt, u pacientov s epilepsiou, alebo u tých, ktorí trpia viacerými chronickými ochoreniami súčasne. U týchto pacientov volíme menej prísne kritériá glykemickej kontroly než u pacientov, ktorí sú mladší a uvedené sprievodné komplikácie nemajú. Riziko a dôsledky hypoglykémie možno minimalizovať použitím analógov inzulínu, edukáciou pacienta a správne zvolenými individualizovanými kritériami glykemickej kontroly u príslušného pacienta [2,6,7].

Skryté, nespoznané (asymptomatické) hypoglykémie

Skryté, nespoznané (asymptomatické) hypoglykémie sa vyskytujú mimo období bežného monitorovania glykémii. Nebývajú ťažké, a preto zvyčajne unikajú pozornosti. Vedú však ku kontraregulačným hyperglykémiam, čo zväzda k zvyšovaniu dávok inzulínu a prehľbovaniu ťažkostí. U pacientov s častým výskytom asymptomatických hypoglykémii sa často skrýva syndróm nevedomovania si hypoglykémie a zvyšuje sa tak riziko ťažkých hypoglykémii. Na skryté hypoglykémie treba myslieť u pacientov s nevyrovnanou glykemickou kontrolou,

s výraznými vnútrodennými a medzidennými osciláciami a mnohokrát s paradoxnou symptomatológiou (hyperglykémia verzus subjektívny pocit ako pri hypoglykémii). Aktívne pátranie po hypoglykémiiach s využitím kontinuálneho mononitorovania glykémie a ich eliminácia sú základným predpokladom dobrej glykemickej kontroly [26].

Opuchy

Inzulín podporuje zadržiavanie sodíka a tekutín. U niektorých pacientov tento efekt môže viesť až k miernemu pripúchaniu nôh či rúk. Výskyt opuchov po inzulíne treba odlišiť od opuchov z iných, často vážnejších príčin (kardiálne, renálne, hepatálne, pri venóznej insuficiencii a pod).

Alergické prejavy a reakcie

Alergické prejavy a reakcie sú zriedkavou komplikáciou, ich výskyt poklesol so zavedením humánnych prípravkov. Môže ísť o prejavy lokálnej reakcie, ale aj o celkovú závažnú alergickú reakciu. Alergia často súvisí skôr s prírodnými látkami (protamín, stabilizátory, konzervanciá, zinok a pod) ako so samotným inzulínom.

Preinzulinovanie

Pod pojmom preinzulinovanie máme na mysli stav, keď je pacient liečený nadmernými dávkami inzulínu. Stretávame sa s ním častejšie u pacientov s DM2T, nie je však zriedkavé ani u pacientov s DM1T. Na preinzulinovanie treba myslieť v situáciách, keď celodenná dávka inzulínu presahuje 1,0 IU/kg TH pacienta, pacient príberá viac, než sa bežne očakáva, má časté výkyvy glykémie počas dňa (striedanie hypoglykémii a hyperglykémii), alebo sú glykémie trvale zvýšené (spravidla v rozsahu 13–17 mmol/l) a nereagujú na ďalšie zvyšovanie dávok inzulínu, resp. sa ešte zhoršujú, objavujú sa skryté hypoglykémie s kontraregulačnými hyperglykémiami. Riešením je postupná redukcia dávok inzulínu (cca 10–15 % z celkovej dennej dávky) raz za 2–3 dni až do dávky 0,5–0,6 IU/kg TH, resp. podľa reakcie glykémii. Ak sa glykémie neupravujú, treba prehodnotiť spoluprácu pacienta, resp. hľadať inú príčinu, ako je ťažká inzulínová rezistencia, chronický zápal, endokrinné príčiny, či individuálna neúčinnosť konkrétneho inzulínu u daného pacienta s výmenou za iný prípravok inzulínu [26].

Nesprávne zladenie typu prandiálneho inzulínu s režimom stravovania

Jedná sa najmä o nesprávne zladenie typu prandiálneho inzulínu so spôsobom stravovania, pohybom a životným štýlom. Ak pacient preferuje častejší príjem potravy v menších porciách, volíme inzulín regular. Pri tomto inzulíne pacient prijíma potravu rozdelenú do šiestich menších porcií (raňajky, desiata, obed, olovrant, večera, druhá večera). Podiel medzi hlavným a doplnkovým jedlom je zvyčajne 2/3 : 1/3, možno ho však individualizovať podľa odpovede pacienta v glykemickom

profile. Ak pacient preferuje príjem potravy v troch porciách, volíme prandiálny analóg. Preferujeme ho aj pri dominancii postprandiálnych hyperglykémii (najčastejšie po raňajkách), prípadne pri sklone k nočným hypoglykémiam.

Nesprávne zladenie inzulínu s pracovným režimom

Ak je pacient fyzicky aktívny, resp. jeho práca je časovo náročná (manažérske zamestnanie) a neumožňuje prerušenie práce v súvislosti s potrebou doplnkového jedla, preferujeme prandiálny analóg, ktorý účinkuje kratšie, umožňuje jednoduchšiu titráciu a flexibilnejšie podávanie (± 1 – 2 h). Z rovnakého dôvodu uprednostňujeme aj bazálne analógy, ktoré umožňujú väčšiu variabilitu podávania (± 3 hodiny) ako je inzulín glarin 300 IU a inzulín degludek [3,32].

Nesprávne rozloženie pomeru dávok bazálneho a prandiálneho inzulínu

Nesprávne rozloženie pomeru dávok bazálneho a prandiálneho inzulínu, ktoré nevyhovuje fyziologickým požiadavkám.

Časté neodôvodnené zásahy do liečby

Časté neodôvodnené zásahy do liečby bez predošlej analýzy príčiny (diétne či technické chyby, lokálne reakcie a pod) vedú k labilita a neurotizácii pacienta.

Rezistencia na liečbu inzulínom

S problematikou rezistencie na inzulín sa stretávame pomerne často najmä u pacientov s DM2T, kardiakov, polymorbidných pacientov alebo pacientov s renálnou insuficienciou. Vždy je potrebné vylúčiť chronické zápalové či neoplastické ochorenia, hypotyreózu, vysoký titer protilátok proti inzulínu, lokálne zápalové reakcie, zmeny podkožného tkaniva, niektoré farmaká (kortikoidy), ktoré môžu takýto stav priamo navodzovať, ale aj technické chyby (chybné pero, chybná technika aplikácie inzulínu, krátka ihla/silná hrúbka podkožia a pod).

V mnohých prípadoch sa situácia zlepšuje pridaním metformínu, gliptínov či SGLT2-inhibítorov, redukcii telesnej hmotnosti, zaradením pravidelného pohybu, prechodom na analógy inzulínu (resp. naopak), či výmenou inzulínu od iného výrobcu. Ak sa úprava nedarí ambulantne, odporúča sa pacienta hospitalizovať v príslušnom diabetologickom centre.

Súhrn

Liečba inzulínom u pacientov s DM2T je prirodzenou potrebou v dôsledku vývoja ochorenia, s postupným ubúdaním vlastnej sekrécie inzulínu. Hoci sa vlastná sekrécia dostáva u týchto pacientov pod hranicu, ktorú ešte považujeme za normálnu, iba výnimočne, relatívny nedostatok inzulínu k stupňu inzulínovej rezistencie sa objavuje už aj v skorších štádiách ochorenia. Inzulín predstavuje „liek“ s najsilnejším efektom na zníženie glykémie. Cieľové hodnoty HbA_{1c} sa dosahujú

u väčšieho podielu pacientov v porovnaní s PAD a efekt je dlhodobý. Inzulín je u pacientov s DM2T možné použiť ako:

1. iniciálnu liečbu DM2T (pri $HbA_{1c} > 9\%$, resp. klinických prejavoch hyperglykémie, resp. pri glykémiiach $> 14\text{ mmol/l}$)
2. do kombinácie s metformínom (preferenčne bazálny analóg)
3. do kombinácie so všetkými skupinami perorálnych antidiabetík pri predošlej monoterapii alebo dvoj-kombinácii PAD
4. ako koncovú liečbu po zlyhaní liečby neinzulínovými antidiabetikami

Analógy inzulínu (bazálne aj prandiálne) majú výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti, čo je aj dôvodom ich preferencie. Najčastejším spôsobom iniciácie inzulínovej liečby po predošlej liečbe PAD je bazálny inzulín (preferenčne bazálne analógy glargin, detemir, degludek). Alternatívnym iniciálnym režimom pri $HbA_{1c} > 8,5\%$ je režim s bifázickým inzulínom. Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom bola donedávna možná iba pridaním prandiálneho inzulínu. V súčasnej dobe je možná aj s použitím agonistu GLP1-receptorov, zatiaľ však iba pomocou fixnej kombinácie inzulínu degludek a liraglutid. Okrem účinku na glykémiu inzulín prejavuje celý rad ďalších účinkov. Ovplyvňuje metabolizmus tukov, bielkovín, elektrolytov a minerálov. Prejavuje tiež antiinflamačný, antioxidačný, endotelprotektívny efekt. Z hľadiska KV-rizika/benefitu je neutrálny a bezpečný je aj po stránke onkologického rizika. Včasná liečba inzulínom u pacientov s novozisteným DM2T môže viesť k remisii ochorenia. Hlavnými nežiadúcimi účinkami sú hypoglykémia a prírastok na hmotnosti. Diskutovanou témou je potenciálne zvýšené morbiditno-mortalitné riziko pri veľmi vysokých dávkach inzulínu.

Literatúra

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): S4-S5. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc17-S003>>.
2. 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. <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12416>>.
3. Bergenstal R. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml in people with type 1 diabetes (EDITION 4). EASD 2014. Wien. Poster 949.
4. Bi Y, Li X, Yang D et al. Comparative efficacy and safety of long-acting insulin analogs in patients with type 2 diabetes failing on oral therapy: Systemic review and meta-analyses. *J Diabetes Investig* 2012; 3(3): 283–293. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1/j.2040-1124.2011.00187.x>>.
5. Bode BW, Buse JB, Fisher M et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013; 30(11): 1293–1297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12243>>.
6. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4909>>.
7. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002; 45(6): 924–930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-001-0766-5>>.
8. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [Origin Trial Investigators]. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.
9. Halperin F, Lopez X, Manning R et al. Insulin Augmentation of Glucose-Stimulated Insulin Secretion Is Impaired in Insulin-Resistant Humans. *Diabetes* 2012; 61(2): 301–309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db11-1067>>.
10. Hanefeld M, Bramlage P. Insulin use early in the course of type 2 diabetes mellitus: the ORIGIN trial. *Curr Diab Rep* 2013; 13(3): 342–349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-013-0366-z>>.
11. Harrison LB1, Adams-Huet B, Raskin P et al. b-cell function preservation after 3,5 years of intensive diabetes therapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1406–1412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2170>>.
12. 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. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(9): 859–864. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x>>.
13. Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL et al. Glucose-lowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(4): 350–362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12412>>.
14. Horvath K, Jettler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005613.
15. Chon S, Oh S, Kim SW et al. The Effect of Early Insulin Therapy on Pancreatic β -Cell Function and Long-Term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Korean J Intern Med* 2010; 25(3): 273–281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2010.25.3.273>>.
16. Inzucchi ES, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2441>>.
17. Hirsch IB. Insulin Analogues. *N Engl J Med* 2005; 352(2): 174–183. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr040832>>.
18. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29(8): 2104–2114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11095-012-0739-z>>.
19. Jones S, Benroubi M, Castell C et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus initiating insulin therapy: baseline data from the INSTIGATE study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3): 691–700. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007990902739669>>.
20. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3411–3417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0331>>.
21. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(5): 643–648.
22. Lankisch MR, Del Prato S, Dain MP et al. Use of a basal-plus insulin regimen in persons with type 2 diabetes stratified by age and body mass index: A pooled analysis of four clinical trials. *Primary Care Diabetes* 2016; 10(1): 51–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2015.05.003>>.
23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. [LEADER Steering. LEADER Trial Investigators]. 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>>.
24. Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. [SUSTAIN-6 Investigators]. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
 25. Martinka E et al. Výsledky štúdie Insula T2. *Diabetes Obezita* 2017; (v tlači).
 26. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu. *Forum Diab* 2016; 5(2): 99–108.
 27. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1897–1901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2054>>.
 28. MZSR. Aktuálne znenie indikačných obmedzení pre preskripciu liekov hrađených z verejného poistenia. Dostupné z WWW: <<http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201605>>.
 29. Ogawa A, Hayashi A, Kishihara E et al. New Indices for Predicting Glycaemic Variability. *PLoS ONE* 2012; 7(9): e46517. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0046517>>.
 30. Owens DR, Bolli GB. Beyond the era of NPH insulin--long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(5): 333–349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2008.0023>>.
 31. Pisarchik AN, Pochepon ON, Pisarchyk LA. Increasing Blood Glucose Variability Is a Precursor of Sepsis and Mortality in Burned Patients. *PLoS ONE* 2012; 7(10): e46582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0046582>>.
 32. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 175–184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12032>>.
 33. Rhoads GG, Kosiborod M, Nesto RW et al. Comparison of incidence of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus following initiation of neutral protamine Hagedorn insulin versus insulin glargine. *Am J Cardiol* 2009; 104(7): 910–916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.030>>. Erratum in *Am J Cardiol* 2010; 106(4): 603.
 34. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J et al. [Insulin Glargine 4002 Study Investigators]. The Treat-To-Target Trial: Randomized Addition of Glargine or Human NPH Insulin to Oral Therapy of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3080–3086. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3080>>.
 35. Schernthaner G., Lehmann R., Prázný M et al. Diabetes, Obesity and Metabolism (pripravené k publikovaniu)
 36. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group]. Effect of intensive glucose lowering in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>>.
 37. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [Origin Trial Investigators] Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.
 38. Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371(9626): 1753–1760. <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60762-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60762-X)>.
 39. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemann M et al. (EDITION 2 Study Investigators). New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37(12): 3235–3243. <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0990>>.
 40. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
 41. Zinman B. Newer insulin analogs: advances in basal insulin replacement. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(Suppl 1): 6–10. <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12068>>.