

# Mění se paradigma inzulinoterapie u diabetu 2. typu

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Diabetologické centrum IK IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati a.s., Zlín

Terapie diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je především zaměřena na dysglykemii s cílem redukovat riziko mikro- a makrovaskulárních komplikací. Avšak ani žádné z nových antidiabetik není schopno samo o sobě zajistit účinnost v tom smyslu, aby bylo dosaženo trvale cílů terapie. Pokud se ani při zintenzivnění léčby nedaří dvoj- resp. trojkombinací antidiabetik dosáhnout dobré kompenzace diabetika 2. typu, neváháme a neodkládáme zahájení inzulinoterapie. Jsou probrány racionální absolutní i relativní indikace inzulinu u DM2T, stručně je probrána volba léčebné strategie substituční terapie inzulinem a schémata inzulinoterapie, podrobněji jsou zmíněny indikace inzulinových analog. Cílem inzulinoterapie je udržet co nejnižší hodnoty glykemie, resp. co nejnižší hodnoty HbA<sub>1c</sub>, a přitom se vyhnout těžším hypoglykemiím a podle těchto zásad volit příslušný inzulinový režim.

**Klíčová slova:** zahájení inzulinoterapie u DM2T, absolutní a relativní indikace inzulinu, volba inzulinového režimu, indikace inzulinových analog.

## The changing paradigm of insulin treatment in diabetes type 2

The management of diabetes mellitus type 2 (DM2T) is primarily aimed at dysglycaemia, with an objective to reduce the risk of micro- and macrovascular complications. However, even the new antidiabetic oral drugs themselves are not able to ensure appropriate efficiency in terms of reaching and maintaining continued therapeutic goals. If it is impossible to provide adequate glycaemic control in a patient with diabetes type 2, insulin therapy is initiated without any hesitation and delay. The paper looks at rational absolute as well as relative insulin indications in DM2T, and discusses strategic options related to insulin replacement therapy and its patterns. Indication for insulin analogues are discussed in more detail. The aim of insulin therapy is to keep blood sugar and/or HbA<sub>1c</sub> levels as low as possible, while, at the same time, avoiding more severe hypoglycaemias, and, in compliance with these guidelines, to select an appropriate insulin regimen.

**Key words:** initiation of insulin therapy in DM2T, absolute and relative insulin indications, insulin regimen alternatives, insulin analogue indications.

Interní Med. 2011; 13(4): 154–158

Odlisné fáze diabetes mellitus (DM2T) vyžadují odlisné terapeutické postupy při korekci glykemie podle toho, jak jsou vyjádřeny základní patofyziologické poruchy glukózové homeostázy. Inzulinová deficeience je u DM2T důsledkem především složité souhry inzulinové rezistence, betabuněčné dysfunkce a adipokinů (1–4).

DeFronzo charakterizoval **vývoj diabetu 2. typu**, který začíná ve stadiu porušené glukózové tolerance (PGT) poklesem inzulinové senzitivity a relativní deficeiencí inzulinové sekrece. Při manifestaci diabetu dochází k dalšímu významnému poklesu inzulinové sekrece, aniž ve většině případů dochází k dalšímu zhoršení inzulinové senzitivity. Prokázal, že algoritmus inzulinové sekrece/inzulinové rezistence je ne přímo úměrný (5) (obrázek 1).

Terapie DM2T je především zaměřena na korekci dysglykemie s cílem redukovat riziko mikrovasculárních a makrovaskulárních komplikací, pokud možno snížením oxidačního stresu zprostředkovaného glukózou (6). Nesmí však být přehlíženy v hledání perfektní glykemické kontroly ani ostatní kardiometabolické rizikové fak-

tory, včetně abdominální obezity, dyslipidemie a hypertenze (7–9). Na základě rozsáhlých studií, zvláště studie UKPDS, byla ve světě přijata na doporučení ADA, EASD, IDF formou oficiálních směrnic ve všech částech světa (10–13). Podle nich byla stanovena paradigma léčby a vypracována strategie včasné komplexní a agresivní léčby diabetu 2. typu („terapie diabetu 2. typu by měla zahrnovat agresivní úsilí o snížení glykemie co nejvíce k normálu“) (14). ČDS ve svých doporučeních (2009) udává následující ukazatele dobré kompenzace týkající se parametrů glykemie (6):

- glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) (%) – dle IFCC < 4,58 (< 6,0)
- glykemie v žilní plazmě nalačno/před jídlem (mmol/l) ≤ 6,0 (< 7,0)
- hodnoty glykemie v plné kapilární krvi (selfmonitoring)
  - nalačno/před jídlem (mmol/l) 4,0–6,0 (< 8,0)
  - postprandiální (mmol/l) 5,0–7,5 (< 9,0)

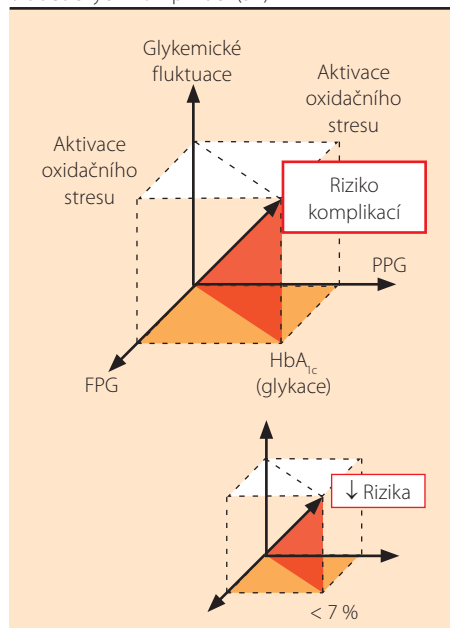
( ) V závorce jsou uvedeny doporučené hodnoty pro diabetiky s vysokým kardiovaskulárním rizi-

kem, ale tyto cílové hodnoty je vhodné stanovit individuálně.

Jsou však mnohé překážky, které zbrzdí možnosti, aby větší počet pacientů s diabetem dosáhl stanovených cílů.

Studie NHANES III a další, ale i epidemiologická studie provedená v České republice ukázala, že ani u nás není situace zdaleka optimální (15, 16). Dlouhodobá intervence do životního stylu, dodržování diety a předepsaný režim pohybové aktivity jsou sice úhelným kamenem terapie DM2T, ale vyžadují dlouhodobou disciplínu. Ani žádné z nových antidiabetik není schopno samo o sobě zajistit trvalou účinnost v tom smyslu, aby nebyl překročen cílový práh glykemie. K tomu je nutno přiřadit další faktory: nežádoucí účinky léků, špatnou compliance pacienta, nedostatky zdravotního systému a v neposlední řadě složitou patofyziologii DM2T (17–21). To vše brání komplexnějšímu přístupu k dosažení cílů, i když je obecně přijat požadavek mandatorní promptní obnovy a udržení glykemické kontroly co nejvíce k normálu a co nejdéle. Navíc proklamované

**Obrázek 1.** Doporučený model pro ilustraci patofyziologických důsledků nadměrné glykace proteinů a aktivace oxidačního stresu na riziko diabetických komplikací (54)



„nekompromisní trvání na léčbě až k cíli“ (22) je vždy problematické vzhledem k nepříznivým příhodám a rizikům. Je nutno vždy zvážit nejen všeobecná úskalí inzulínoterapie – především se vyhnout závažnějším hypoglykemiím, ale vyhodnotit i možnost komplikací léčby inzulínem při specifických situacích (23–25).

Současné znalosti patofyziologie DM2T svědčí pro to, že DM2T není vždy inzulín-dependentní a naopak, jakmile se nedaří u DM2T PAD korigovat hyperglykemie, vyžaduje to kombinační terapii a včasné zahájení inzulínové léčby.

Ze společného konsenzu Americké diabetologické asociace (ADA) a Evropské diabetologické asociace (EASD) z ledna 2009 vyplývá, že pokud není DM2T uspokojivě kompenzován metforminem, doporučuje se přidání derivátů sulfonylurey nebo dlouhodobě působícího inzulínu (26). Není sice prokázáno, která z těchto metod je výhodnější vzhledem k oddálení mikro- a makrovaskulárních komplikací, ale je všeobecně přijato, že pokud je těsná kompenzace dosažena od časných fází onemocnění, dochází i k poklesu kardiovaskulárních komplikací (27–31). Přidání inzulínu již ve 2. kroku může mít následující výhody:

- aplikace exogenního inzulínu koriguje oba přítomné deficity u DM2T, tj. inzulínovou rezistenci (IR) i poruchu první fáze inzulínové sekrece
- inzulínoterapie vede k rychlému zlepšení kompenzace diabetu při minimu kontraindikací

- inzulín nejen normalizuje glykémii, ale také upravuje odchylky v metabolismu lipidů (diabetickou dyslipidemií)
- exogenní inzulín může uvést B-buňku do relativního metabolického klidu a tak zlepšit její přežívání (regeneraci). Ovlivňuje tedy akcentovanou apoptózu B-buněk z nadměrné stimulace
- nežádoucí zvýšení hmotnosti v počátku inzulínoterapie je způsobeno zejména retencí glukózy a ne specifickým efektem inzulínu
- aterogenní riziko vyšší inzulíniemie v populaci není způsobeno inzulínem, nýbrž je ve vztahu k syndromu inzulínové rezistence
- v řadě farmakoekonomických studií je racionální inzulínoterapie považována ekonomicky za výhodnější než kombinovaná terapie

Podle doporučení ADA, EASD, IDF, ČDS **zahajujeme ihned terapii inzulínem u těžce dekompenzovaného diabetu 2. typu**, který je charakterizován vysokou glykemií nalačno – vyšší než 3,9 mmol/l, glykemií vyšší než 16,7 mmol/l kdykoliv během dne a glykovaným hemoglobinem ( $HbA_{1c}$ ) vyšším než 8,7 nebo přítomností ketonurie a klinickými symptomy, jako je polyurie, hubnutí a další. Podle příčiny dekompenzace pak následně zvažujeme pokračování v inzulínoterapii nebo při primárním nedodržování, zvláště dietního režimu, zvažujeme po zlepšení zpět převod na PAD (32, 33).

**Indikací k zahájení inzulínové léčby u DM2T jsou dále následující situace** (4, 6):

- selhání perorálních antidiabetik (případně nedosažení optimální kompenzace nemoci při kombinované léčbě PAD, případně při monoterapii PAD)
- alergie na perorální antidiabetika

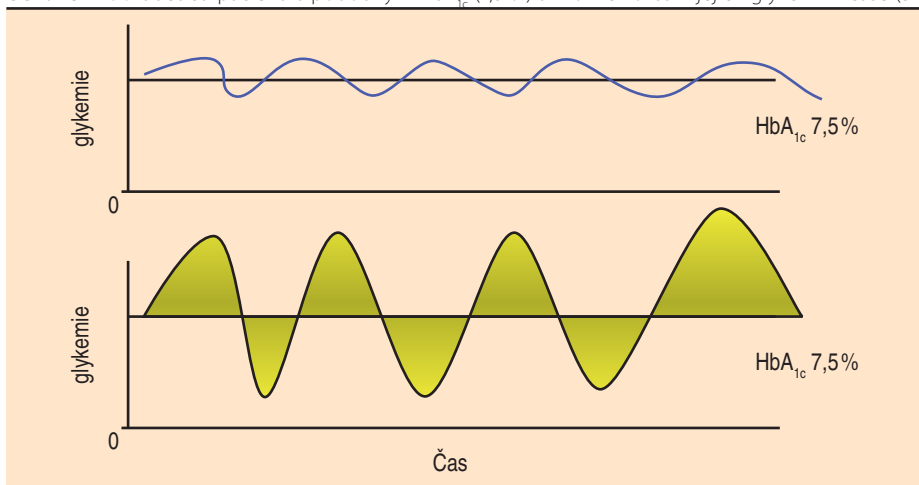
- akutní stres (úraz, operace, kritické onemocnění)
- těhotenství
- přítomnost některých chronických komplikací diabetu
- těžší renální nebo jaterní insuficience či jiné kontraindikace PAD

Pokud se u diabetiků 2. typu nedaří dosáhnout cílů metabolické kompenzace diabetu, vystavujeme je riziku rozvoje mikrovaskulárních komplikací, které se začíná zvyšovat již při překročení hranice glykemie 5,6–6,0 mmol/l a významně se zvyšuje, jakmile je hodnota glykemie vyšší než 7,0 mmol/l. Nutno zakalkulovat i doposud někdy přehlížený fenomén – **postprandiální glykémii**. Zvláště v rozmezí nižších hodnot  $HbA_{1c}$  je ke zlepšení kompenzace diabetu snížení PPhg nezbytností (obrázek 2) (34).

Podle normy IFCC, **pokud je  $HbA_{1c}$  do 4,5 %, považujeme kompenzaci za výbornou, 4,5–6,0 % za uspokojivou a nad 6,0 % za neuspokojivou**. Koncepti léčby i konkrétní cíle však individuálně stanovíme u pacienta s přihlédnutím k věku, komorbiditám, komplikacím, sociálním a dalším okolnostem. Pokud nedosahujeme u dobře spolupracujícího pacienta cílových hodnot pouhým metforminem, můžeme zahájit kombinovanou terapii inzulínem (35, 36). V posledních letech přibývá však řada prací, které obhajují **kombinovanou terapii PAD s inzulínem a podtrhují následující výhody:**

- synergické působení farmak
- nižší potřebu exogenní dávky inzulínu (až o 30 %)
- menší riziko zvyšování hmotnosti (např. exenatid)
- přímé ovlivnění inzulínové rezistence (např. glitazony)

**Obrázek 2.** Diabetičtí pacienti s podobným  $HbA_{1c}$  (7,5 %) a možné kolísání jejich glykemií v čase (34)



**Tabulka 1.** Racionální indikace inzulínu u diabetu 2. typu (21)

| Absolutní indikace inzulínu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ naprosté chybění postprandiální inzulínové sekrece</li> <li>■ terminální fáze vývoje diabetu 2. typu, kdy se snižuje sekrece i bazálního inzulínu</li> <li>■ kontraindikace či nesnášenlivost perorálních antidiabetik</li> <li>■ selhání terapie perorálními antidiabetiky, přechodné zhoršení diabetu v rámci zátěže – interkurentním onemocněním, úrazem či při velké operaci</li> <li>■ těhotenství</li> </ul> |
| Relativní indikace inzulínu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ citlivé zvládnutí postprandiální hyperglykemie</li> <li>■ vysoké ranní glykemie nezvládnutelné jiným terapeutickým opatřením</li> <li>■ diabetická neuropatie (tato indikace se stále diskutuje)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        |

V doporučeních je zdůrazněno, že **pokud nejsou přítomny žádné kontraindikace, má se pokračovat vždy v terapii metforminem** (37) (tabulka 1).

### Přístup k léčbě inzulínem u DM2T

Pokud se ani při zintenzivnění léčby nepodaří dvojj-, resp. trojkombinací dosáhnout dobré kompenzace diabetika 2. typu, neváháme a neoddlujeme inzulínoterapii. To by bylo zásadní chybou.

### Iniciace inzulínoterapie

Začínáme malou dávkou NPH inzulínu v jedné večerní dávce (obvykle 10–12 j), kterou si pacient aplikuje ve stejnou dobu před spaním (mezi 22.00–24.00 hod.).

V konsenzu ADA a EASD se doporučuje iniciální dávka inzulínu 0,2 j/kg, což není v našich poměrech všeobecně přijímáno u obézních pacientů. Před zahájením inzulínoterapie je nutno pacienta edukovat a přihlídnout ke schopnostem a ochotě pacienta při léčbě spolupracovat. Zahajovací dávku NPH inzulínu (10–12 j) ponecháme alespoň 3 dny a edukovaného pacienta necháme podle glykemií samotného upravovat dávku inzulínu. Pokud je glykemie nalačno vyšší než 8,0 mmol/l, dávka se zvýší o 2 j. Pouze v případech, je-li glykemie opakovaně vyšší než 10,0 mmol/l, může pacient zvýšit dávku maximálně o 4 j (4, 38–39). Maximální dávka večerního NPH inzulínu je diskutována, sami se přikláníme k názoru, že by dávka neměla překračovat 30 j.

Po dosažení glykemie nalačno pod 6,0 mmol/l stabilizujeme dávku NPH. Podle dnešních přísných doporučení bychom měli dávku také zvyšovat, pokud je  $HbA_{1c}$  vyšší než 5,3%. U starších pacientů s komplikacemi, komorbiditami se však spokojujeme s  $HbA_{1c}$  do 6,0%.

Pokud se vyskytují noční hypoglykemie, snižujeme dávku inzulínu o 2 j (max. 4 j) (4, 40).

Pokud možno vždy kombinujeme u DM2T při iniciaci inzulínoterapie inzulín s metforminem (v dávce 2 g denně).

### Volba inzulínového režimu

Zatím žádné studie neprokázaly, že by určitý inzulínový režim byl výhodnější z hlediska kardiovaskulární mortality a prognózy nemocných s diabetes mellitus. Při volbě léčebné strategie vycházíme z klinického obrazu choroby a potřeby substituce a podle toho volíme nejjednodušší inzulínová schémata a přecházíme postupně na složitější. Potřebu podávání bazálního inzulínu signalizuje nejlépe ranní hyperglykemie, přičemž stimulovaná sekrece inzulínu může být relativně uspokojivá a teprve hodnoty postprandiální hyperglykemie, (která se měří za 1–2 hod. po jídle) a vyšší hodnoty  $HbA_{1c}$ , které nedosahují cílových hodnot, signalizují prandiální potřebu inzulínu (4, 41, 42).

Pokud večerní bazální inzulín v kombinaci s deriváty sulfonylurey (glimepirid, gliklazid) nebo glinidy nezajistí uspokojivou kompenzaci, jsou doporučovány následující úpravy:

- aplikace bazálního inzulínu 2x denně v kombinaci s glinidy
- aplikace premixovaných inzulínů 2x denně
- kombinace NPH inzulínu s aplikací krátkodobě působícího inzulínu humánního před konkrétním jídlem, po kterém postprandiální glykemie opakovaně stoupají nejvíce
- záměna NPH inzulínu za bazální inzulínová analogá

Pokud se nedaří ani při těchto změnách dosáhnout uspokojivé kompenzace, můžeme vyzkoušet převedení na premixované preparáty s inzulínovými analogy 2x denně (v poměru 30/70 nebo 50/50), anebo i premixovaných směsí 25/70. Pokud se ale rozhodneme k podávání 3x denně, je nejvhodnější poměr 50/50. Premixovaná analogá snižují náročnost na léčbu zejména pacientů vyššího věku se stabilním způsobem života (4, 43, 44). Pokud se nám však ani tímto způsobem nedaří dosáhnout uspokojivé kompenzace, nezbyvá než přejít bez zbytečného otálení na obvyklou intenzifikovanou inzulínoterapii s připomenutím, že pokud se jedná o diabetika 2. typu, kterého nastavíme na režim MDI – intenzifikovaný inzulínový režim, ponecháváme metformin v maximální tolerované dávce. Ani v této situaci inzulínový režim nemůže nahradit spolupráci pacienta, dodržování diety a režimových opatření (4, 45).

### Volba inzulínů při inzulínoterapii DM2T

Při hodnocení vhodnosti jednotlivých inzulínů nemůžeme tuto tematiku do hloubky rozebírat, jen obecně shrnout literární údaje: mezi humánními inzulíny nejsou popisovány žádné klinicky významné rozdíly. Pokud jde o srovnání humánních inzulínů s analogy, většina studií prokazuje srovnatelnou nebo mírně lepší kompenzaci diabetu při použití analog při nižším výskytu hypoglykemií. Mezi krátkodobými analogy lispro, aspart, glulisin nejsou podle zkušeností kliniků taktéž žádné zvláštní rozdíly. Pokud jde však o dlouhodobě působící analogá, vyplývá z klinických studií, že pokud jde o trvání účinku, vystačíme u diabetiků 2. typu většinou s podáváním v jedné denní dávce, kdežto u některých diabetiků 2. typu může být nutná aplikace detemiru 2x denně. Na druhé straně však má podle výsledků řady klinických studií podávání detemiru příznivější vliv na tělesnou hmotnost. Za výhodné, zvláště u starších pacientů, kteří vyžadují intenzifikaci inzulínového režimu, je považováno použití premixovaných inzulínů, premixovaných analog nebo podle studie 4-T aplikace bazálního inzulínu s podáváním premixovaného inzulínu 3x denně (46–52).

### Indikace inzulínových analog u pacientů s DM2T

Podle platných doporučení ČDS jsou v ČR inzulínová analogá u pacientů s DM2T léčbou druhé volby po humánních inzulinech, pokud přetrvává neuspokojivá kompenzace ( $HbA_{1c}$  vyšší než 6%).

Cílem převodu na analogá podle ČDS je:

- řešení specifických problémů terapie
- optimalizace léčby PPG (pacient nemůže dodržet časový odstup mezi aplikací inzulínu a jídlem)
- významný přírůstek tělesné hmotnosti při léčbě humánním inzulínem

Konsenzus ČDS pro léčbu analogy uvádí, že počáteční dávka premixovaných inzulínů s analogy by měla být 6 j, jestliže je glykemie nalačno  $\geq$  než 10 mmol/l, nebo 5 j při glykemii nalačno pod 10 mmol/l.

Zahajovací dávka dlouhodobě působícího analogá před spaním (je však možná aplikace i před večeří) se pohybuje kolem 10 j za 24 hodin nebo 0,1–0,2/kg/den.

Ve Standardech ČDS jsou vypracována titrační schémata pro kompenzaci diabetu 2. typu bazálním analogem v jedné dávce večer pro detemir, glargin a premixovaný analog (53).

**Závěr**

Vysoké procento diabetiků 2. typu je při terapii antidiabetiky špatně kompenzováno. Jedním ze závažných pochybení v léčbě je odkládání inzulínové léčby, kterou diabetici 2. typu potřebují vzhledem k přirozenému průběhu nemoci. Jen substituce exogenního inzulínu vede v těchto případech k uspokojivé kompenzaci diabetu a je nezbytná. Základem adekvátní terapie pacienta s DM2T a prvním opatřením je intenzivní edukace pacienta, úprava životosprávy, u obézních příslušná redukční dieta a včasné nasazení inzulínu, kde se snažíme co nejmenšími dávkami inzulínu o dobrou kompenzaci diabetu. U starších pacientů je nutno vést inzulínovou léčbu s větší opatrností – to platí i pro mladé nemocné se závažnějšími komplikacemi. Sestavení inzulínového režimu je individuální s přihlédnutím ke schopnostem a ochotě pacienta při inzulínové terapii spolupracovat. Cílem terapie je udržet co nejnižší glykemie, resp. co nejnižší hodnoty  $HbA_{1c}$ , a přitom se vyhnout hypoglykémii, která je detrimentální pro funkci CNS. Přirozeně musíme vážit všechny možné komplikace, kterými mohou být ohroženy starší osoby a kdy i při hypoglykémii může dojít k závažným komplikacím. Těžké hypoglykemie ohrožují pacienta na životě. Volíme proto takový inzulínový režim, který snižuje riziko hypoglykemie při srovnatelné úrovni kompenzace diabetu.

**Literatura**

1. Perušičová J, a kol. Léčba inzulínem a diabetes mellitus 2. typu. Brno, Facta Medica, 2009; 236 s.
2. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 493–500.
3. Rybka J. Diabetes mellitus 2. typu, co víme a v co věříme (stručný nástin etiopatogenetických poznatků). *Diabetes a obezita* 2008; 8(16): 31–39.
4. Haluzík M. Léčba DM 2. typu inzulínem. In Haluzík M, a kol. Praktická léčba diabetu. Praha, Mladá fronta a.s., 2009; 61–67.
5. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of  $HbA_{1c}$ . *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.
6. Škrha J, et al. *Diabetologie*. Praha, Galén, 2009; 417 stran.
7. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2545–2559.
8. Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, et al. Origin Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008; 155(1): 26–32.
9. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2643–2653.
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.

gement of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.

11. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl. 1): S61–S67.
12. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl. 1): S13–S61.
13. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2010. *Diabetes Care* 2010; 33(1): S11–S61.
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2009; 52: 17–30.
15. Škrha J. a výbor České diabetologické společnosti. Diabetes mellitus 2002 v České republice – epidemiologická studie. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2005; 8: 5–12.
16. Nelson KM, Reiber G, Boyko EJ. Diet and exercise among adults with type 2 diabetes: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1722–1728.
17. Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med*, 2005; 118(Suppl 9A): 20S–26S.
18. Piňhová P. Inzulínové režimy z klinického pohledu. In: Perušičová J, a kol. Léčba inzulínem a diabetes mellitus 2. typu. Brno, Facta Medica, 2009; 115–130.
19. Kvapil M, Doležalová L. Léčba inzulínem ve vyšším věku. *Interní med.* 2007; 9(10): 434–443.
20. Šmahelová A. Léčba diabetu u starších diabetiků 2. typu v ambulantní praxi. *Interní med.* 2007; 9(9): 378–380.
21. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha, Triton, 2008; 151 s.
22. Marchetti P, et al. Goals of Treatment for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 2): S178–S181.
23. Škrha J. Léčba inzulínem při specifických situacích. In: Perušičová J, a kol. Léčba inzulínem a diabetes mellitus 2. typu. Brno, Facta Medica, 2009; 163–165.
24. Bartley BC, Bogoev M, Larsen J, et al. Superior glycaemic control, less nocturnal hypoglycaemia and less weight gain with insulin detemir relative to NPH insulin in subjects with T1DM treated for 24 months using a treat-to-target concept. 43rd EASD Annual Meeting Amsterdam 17–21 September 2007, OP 38.
25. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 20–5. Epub 2007 Oct 12.
26. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2007; 82–88.
27. Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3259–3265.
28. Rybka J. Prediabetes – 2009. *Vnitřní lék*, 2009; 55(9): 819–826.
29. Perušičová J. Časná léčba inzulínem. In: Perušičová J, a kol. Léčba inzulínem a diabetes mellitus 2. typu. Brno, Facta Medica, 2009; 99–114.
30. Perušičová J. Diabetes mellitus 2. typu a inzulínová léčba. In: Perušičová J, a kol. Léčba inzulínem a diabetes mellitus 2. typu. Brno, Facta Medica, 2009; 19–29.
31. McDowell JR, Coates V, Davis R, et al. Decision-making: initiating insulin therapy for adults with diabetes. *J Adv Nurs* 2009; 65(1): 35–44.
32. Pelikánová T. Léčba inzulínem. *Remedia* 2004; 14: 317–323H.
33. Pelikánová T. Inzulín v léčbě diabetu 2. typu. *Postgraduální medicína – mimořádná příloha*, 2007; 13–22.
34. UKPDS, *BMJ* 2000; 321: 405–412.

35. Šmahelová A. Metformin. In: *Trendy soudobé diabetologie*. Haluzík M. (ed.) Svazek 12. Praha, Galén, 2008.

36. Pelikánová T. Inzulín. In: Škrha J, et al. *Diabetologie*. Praha, Galén 2009; 298–324.

37. Rybka J. Diabetes mellitus – komplikace a přidružená onemocnění. Diagnostické a léčebné postupy. Praha, Grada 2007; 317 s.

38. Rybka J. Strategie léčby diabetu 2. typu – 2007. *Současná klinická praxe* 2008; 7(1): 19–27.

39. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiate Study Group: Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260–265.

40. Vanhantalo M, Rainemaa T, Vilikari J. Recognition of fasting or overall hyperglycaemia when starting insulin treatment in patients with type 2 diabetes in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25(3): 147–153.

41. Pelikánová T. Léčba inzulínem v éře inzulínových analogů. In: Pelikánová T. *Trendy soudobé diabetologie XI*. Praha, Galén, 2007; 181–245.

42. Šmahelová A. Inzulínoterapie u pacientů s diabetem 2. typu. *Farmakoterapie* 2007; 1: 34–38.

43. Adamíková A, Anděl M, Kvapil M, et al. Konsensus k léčbě inzulínovými analogy. *DMEV*, 2008; 11(3): 1–7.

44. Kvapil M, Adamíková A, Rybka J. Inzulín a inzulínová analoga v léčbě diabetes mellitus 2. typu. In: *Diabetologické minimum pro internisty*. Současné trendy v terapii diabetu 2. typu. Interní Med. 2009; 11(Suppl C): C64–C72.

45. Raccach D. Option for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(Suppl 2): 76–82.

46. Rosenstock J, et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–416.

47. Malone JK, Bai S, Campaigne BN, et al. Twice-daily premixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2005; 22: 374–381.

48. Raskin PR, Hollander PA, Lewin A, et al. Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. *Eur J Intern Med* 2007; 18(1): 56–62.

49. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. 4-T Study Group: Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1716–1730.

50. Rušavý J. Srovnání farmakokinetického a farmakodynamického profilu dlouhodobě působících inzulínových analogů glarginu a detemiru u diabetiků 1. typu ve stabilizovaném stavu. *Farmakoterapie* 2007; 338–340.

51. Gough SCL, et al. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006.

52. Kilo C, Mezitis N, Jain R, et al. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injection of biphasic insulin aspart70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 307–313.

53. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu – aktualizace 2009. [www.diab.cz](http://www.diab.cz).

54. Monnier L. Doporučený model pro ilustraci patofyziologických důsledků nadměrné glykace proteinů a aktivace oxidačního stresu na riziko diabetických komplikací. *Diabetes Care* 2008; 2: 150–154.

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2010

Článek přijat k publikaci: 7. 2. 2011

**prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.**  
Diabetologické centrum IK IPVZ,  
Krajská nemocnice T. Bati a.s., Zlín  
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín  
[rybka@bnzlin.cz](mailto:rybka@bnzlin.cz)

