

Novinky a perspektivy v léčbě inzulinem

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Inzulinoterapie je nedílnou součástí léčby diabetiků 1. typu a také řady diabetiků 2. typu zejména s delším trváním onemocnění. U řady pacientů s diabetem 2. typu je však podávání inzulinu často zahájeno později, než by bylo ideální. Důvodem jsou mimo jiné suboptimální farmakokinetické vlastnosti stávajících inzulinů. Pokračuje proto intenzivní vývoj nových inzulinů, jejichž charakteristiky by byly výhodnější a bližší fyziologické regulaci inzulinové sekrece. Cílem tohoto článku je shrnout stávající poznatky týkající se nových inzulinů, které byly nedávno uvedeny na trh nebo se uvedení na trh přibližují. Probereme rovněž perspektivy inzulinoterapie v dlouhodobém horizontu včetně alternativních možností aplikace inzulinu.

Klíčová slova: diabetes, inzulin, inzulinová analoga, hypoglykemie, alternativní možnosti aplikace inzulinu.

News and perspectives in insulin treatment

Insulin therapy is an inseparable part of the treatment of patients with type 1 diabetes and also of many patients with type 2 diabetes, in particular those with longer disease duration. In many patients with type 2 diabetes, insulin therapy is often initiated later than optimal. One of the reasons is suboptimal pharmacokinetics of the currently available insulins. This is why there is an intensive effort aiming at the development of novel insulins with improved characteristics closer to physiological regulation of insulin secretion. The aim of this paper is to summarize the current knowledge concerning new insulins that have been recently introduced or will be soon introduced into the market. We will also discuss the perspectives of insulin therapy in the longer-term horizon including the efforts of development of insulins with alternative route of administration.

Key words: diabetes, insulin, insulin analogues, hypoglycemia, alternative options of insulin administration.

Interní Med. 2015; 17(4): 192–195

Úvod

U diabetiků 1. typu není k inzulinoterapii kromě transplantační léčby v současné době k dispozici prakticky žádná alternativa a k jejímu nasazení tak dochází bezprostředně po diagnóze onemocnění (1). Naopak u diabetiků 2. typu zůstává optimální doba nasazení a způsob intenzifikace léčby inzulinem předmětem intenzivních diskuzí. Podle současných mezinárodních i českých doporučení je nasazení inzulinu možné již v relativně časně fázi onemocnění při neuspokojivé kompenzaci při monoterapii metforminem případně kdykoliv později, nevede-li stávající léčba diabetu k uspokojivé kompenzaci (2). Preferovaným způsobem iniciace inzulinové léčby je podle nejnovějších doporučení nasazení dlouhodobě působícího inzulinu v dávkování 1x denně (obvykle večer) (3), což je způsob zatížený nejmenším výskytem nežádoucích účinků a pro svou jednoduchost též nejlépe akceptovaný pacienty. Optimální načasování nasazení inzulinoterapie však zatím není jednoznačně stanoveno a zjevně se liší u různých podtypů diabetu 2. typu (4).

Řada provedených studií naznačuje, že adekvátně nasazená inzulinová léčba je kardiovaskulárně bezpečná, jak ukázala například studie ORIGIN s časným podáváním inzulinu glargin u prediabetiků a diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem (5). Výsledky

dnes již historické studie UKPDS pak dokonce prokázaly, že časná léčba inzulinem se snahou o těsnou kompenzaci (dle tehdejších standardů) vedla v dlouhodobém horizontu (během extenze primární studie) ke snížení makrovaskulárních komplikací a již po ukončení primární studie ke snížení komplikací mikrovaskulárních (6). V praxi je nicméně stále problémem pozdní nasazení inzulinové léčby (7, 8), jehož příčinou je jak neochota pacientů k léčbě inzulinem, tak i určitá váhavost některých lékařů při jeho nasazení. Neuspokojivá kompenzace v důsledku pozdní intenzifikace léčby pak zvyšuje riziko dlouhodobých komplikací (9).

Díky dostupnosti inzulinových analog, kvalitních inzulinových per (včetně per předplněných) a s lepšími možnostmi selfmonitoringu je jak pro lékaře, tak i pacienty dnes léčba inzulinem mnohem jednodušší a bezpečnější. Dostupná dlouhodobě působící inzulinová analoga mají oproti humánnímu inzulinu s prodlouženým uvolňováním (NPH inzulinu) výhodu menší intra- a interindividuální variability, delšího poločasu a lepší predikovatelnosti účinku (10, 11), což se projevuje nižším výskytem hypoglykemií a v některých studiích s inzulinem detemir i menším vzestupem hmotnosti (12, 13). Krátkodobě působící inzulinová analoga je možné aplikovat relativně kratší dobu před jídlem, což umožňuje pacientům větší flexibilitu denního režimu (14).

Nově vyvíjené inzuliny, z nichž řada bude v nejbližší době k dispozici i na českém trhu, slibují další zlepšení bezpečnosti i komfortu pro pacienta. V tomto článku podáváme stručný přehled jak nových inzulinů, které jsou blízko uvedení do klinické praxe, tak i nástin dlouhodobějších perspektiv vývoje inzulinoterapie.

Jaké vlastnosti by měly mít optimální inzuliny?

Optimální inzulin by měl mít co nejvíce předvídatelné účinky minimálně ovlivněné vnějšími podmínkami a co nejnižší výskyt nežádoucích účinků – zejména hypoglykemie a vzestupu hmotnosti. **Ideální dlouhodobě působící inzulin** by měl co nejlépe napodobovat přirozenou bazální endogenní sekreci inzulinu, která představuje u zdravého člověka cca 50 % celkové endogenní inzulinové sekrece. Takovýto inzulin by měl optimálně mít dostatečně dlouhý poločas umožňující aplikaci 1x denně, vyrovnané vstřebávání z podkožního depa, nízkou inter- i intraindividuální variabilitu účinku a jeho vstřebávání by nemělo být ovlivněno teplotou prostředí, fyzickou aktivitou ani dalšími vnějšími vlivy. **Ideální krátkodobě působící inzulin** by měl mít nástup účinku co nejrychlejší a jeho trvání relativně krátké, aby co nejméně zvyšoval riziko hypoglykemie. Ostatní vlastnosti (variabilita působení, ovlivnění vnějšími podmínkami atp.)

by měly být podobné, jako bylo popsáno výše. Samozřejmostí je u nově vyvíjených inzulinů v současné době ověření bezpečnosti z hlediska potenciální mitogenicity.

Dlouhodobě působící inzuliny

Mechanismus prodlouženého účinku dlouhodobě působících inzulinů

Klasicky používaný humánní NPH (Neutral Protamine Hagedorn) inzulin je krystalovou suspenzí inzulinu s ionty zinku a polypeptidu protaminu (15). Toto složení vede po aplikaci do podkoží k tvorbě dimerů a hexamerů, které se z podkoží postupně uvolňují, čímž je účinek tohoto inzulinu prodloužen. Délka jeho působení však zdaleka nedosahuje 24 hodin a problémem je i relativně vysoká variabilita účinku (nutnost dobrého promíchání před aplikací) a tím zvýšené riziko hypoglykémie (15). Obě v současné době dostupná dlouhodobě působící inzulinová analoga vytvořená mírnou modifikací molekuly lidského inzulinu jsou před aplikací ve formě čirého roztoku, nikoliv suspenze. Mechanismem prodlouženého působení inzulinového analoga **detemiru** je tvorba dihexamerů díky vzájemné vazbě hydrofobních částí jeho molekuly (molekula obsahuje mastnou kyselinu – kyselinu myristovou) po aplikaci do podkoží (16). Tyto dihexamery pozvolna disociují na monomery uvolňované do krevního oběhu. Dalším stabilizačním faktorem je vazba cirkulujícího detemiru na albumin. Inzulin **glargin** má díky své struktuře nízkou rozpustnost při neutrálním pH, avšak je plně rozpustný při kyselé pH roztoku, v němž je rozpuštěn před aplikací (17). Po podání injekce do podkoží dochází postupně k neutralizaci aplikovaného roztoku s glarginem, což vede ke tvorbě mikroprecipitátů, ze kterých je glargin pozvolna kontinuálně uvolňován do cirkulace (17). V další části článku se budeme stručně věnovat třem nejzásadnějším novinkám v oblasti dlouhodobě působících inzulinů: inzulinu degludec, pegylovanému inzulinu lispro a inzulinu glargin s koncentrací 300 j./ml, zmíníme také biosimilární inzulin glargin, který bude brzy uveden na český trh.

Inzulin degludec

Inzulin degludec je dlouhodobě působící inzulinový analog s velmi stabilním a predikovatelným účinkem a biologickým poločasem 25 hodin (pro srovnání biologický poločas glarginu je 12 hodin a detemiru 7 hodin). Degludec je v současné době jediným

dostupným představitelem dlouhodobě působících inzulinových analog s poločasem eliminace přesahujícím 24 hodin (18). Degludec vytváří v roztoku hexamery, které jsou spojeny prostřednictvím acylovaných ligandů (19) tvořených zbytkem kyseliny glutamové plnicí funkci spojovacího raménka („spacer linker“), na nějž je navázán zbytek kyseliny hexadekandiové (16-uhlíkatá nasycená dikarboxylová kyselina) (20). Po injekční aplikaci inzulinu degludec dochází k difuzi fenolu a vytvoření multihexamerových řetězců degludecu. Difuzí zinkových kationtů z místa aplikace pak dochází k postupnému rovnoměrnému uvolňování monomerů degludecu do cirkulace. Dalším mechanismem ovlivňujícím stabilitu hladin degludecu v cirkulaci je jeho vazba na albumin podobně jako je tomu v případě detemiru.

K dosažení rovnovážného stavu je nutné 2-3denní podávání degludecu. Inzulin degludec byl extenzivně klinicky testován v rámci programu BEGIN. V uvedených studiích byl tento inzulin podáván v režimu bazál-bolus u diabetiků 1. i 2. typu, i v kombinaci s perorálními antidiabetiky u diabetiků 2. typu. Jako komparátor byl ve většině studií používán inzulin glargin a ve všech studiích byl používán tzv. treat-to-target přístup – dávky dlouhodobě působícího inzulinu byly titrovány u degludecu i komparátoru s cílem dosažení stejné glykémie nalačno. Podávání inzulinu degludec vedlo jak u diabetiků 1., tak i 2. typu k dosažení kompenzace srovnatelné s léčbou inzulinem glargin při nižším výskytu zejména nočních hypoglykemií (21). U diabetiků 1. i 2. typu bylo navíc možné dosáhnout srovnatelné kompenzace při podávání inzulinu degludec v tzv. flexibilním režimu (střídaté podávání v různých časových intervalech) při zachování účinnosti i bezpečnosti (22).

Inzulin glargin s koncentrací 300 j./ml (glargin U300)

Zajímavou novinkou je **inzulin glargin s koncentrací 300 j./ml**. Tento inzulin má díky menšímu objemu aplikované dávky a menšímu povrchu depa poněkud delší poločas než klasický glargin (18 vs. 12 hodin) a také menší variabilitu účinku (23). Působení tohoto inzulinu u diabetiků 1. i 2. typu bylo srovnáváno s působením glarginu o koncentraci 100 j./ml v rámci klinického programu EDITION. Použití koncentrovanějšího glarginu bylo spojeno s nižším výskytem nočních a v některých případech i celkových i hypoglykemií u diabetiků 2. typu (24), zatímco u diabetiků 1.

typu byly rozdíly patrné pouze v titrační fázi. Lze tedy předpokládat, že i tento inzulin může být přínosnou novinkou, a to jak u běžných diabetiků, tak nemocných vyžadujících léčbu vyššími dávkami inzulinu. Inzulin glargin U-300 by měl být na český trh uveden během několika měsíců.

Inzulin LY2605541

Inzulin LY2605541 je pegylovanou verzí krátkodobě působícího analogu lispro. Dlouhodobý účinek je dán vazbou polyethylenglykolu (PEG) na molekulu inzulinu lispro, což vede ke zvětšení hydrodynamické velikosti molekul a jejich pomalejší absorpci a eliminaci. Ve studii u diabetiků 2. typu léčených metforminem, deriváty sulfonylurey případně NPH inzulinem byla účinnost bezpečnost LY2605541 srovnávána s inzulinem glarginem (24). Léčba inzulinem LY2605541 vedla k podobnému zlepšení kompenzace a celkovému výskytu hypoglykemií jako léčba glarginem. Byla však spojena se snížením denní glykemické variability a tělesné hmotnosti. Ve studii Rosenstocka a spoluautorů, v níž byl inzulin LY2605541 srovnáván s inzulinem glargin u pacientů s diabetem 1. typu (25), vedlo jeho podávání k výraznějšímu poklesu průměrné glykémie, glykémie nalačno a glykemické variability a k nižšímu výskytu nočních hypoglykemií, zatímco celkový výskyt hypoglykemií byl nižší u pacientů léčených glarginem. Výsledky provedených studií naznačují, že inzulin LY2605541 zřejmě preferenčně váže na inzulinový receptor v játrech a méně působí v jiných tkáních (například tukové), což by mohlo vysvětlit jeho příznivý vliv na tělesnou hmotnost. Možným negativním účinkem preferenčního působení v jaterní tkáni byly popsány ojedinělé případy elevace jaterních testů a mírně negativní vliv na lipidogram. V současné době tak probíhá intenzivní analýza uvedených nežádoucích účinků před případným podáním žádosti o schválení uvedení na trh.

Biosimilární inzulin glargin

Biosimilární inzulin glargin (vyráběný firmou Eli Lilly) je rovněž těsně před uvedením na český trh. Jeho farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti jsou podobné jako v případě originálního inzulinu glargin. Výhodou by však měla být předpokládaná nižší cena.

Krátkodobě působící inzuliny

Současná krátkodobě působící analoga vytvořená drobnými modifikacemi molekuly

humánního inzulínu (inzulin lispro, aspart a glulizin) mají rychlejší nástup účinku a jeho kratší trvání než humánní inzulín (26). I tak je však nutné je obvykle podávat 10–15 minut před jídlem a jejich účinek přetrvává déle než by bylo optimální. Jejich působení je bližší fyziologické inzulínové sekreci, avšak stále ne zcela optimální. Zajímavou novinkou je **inzulin lispro s koncentrací 200 j./ml** (oproti obvyklé koncentraci 100 j./ml). Tento inzulín je, pokud jde o účinek, bioekvivalentní inzulínu lispro s koncentrací 100 j./ml, stejná dávka je však podávána v polovičním objemu. To může být výhodné zejména u pacientů s potřebou vyšších dávek prandiálního inzulínu

Ultrarychlé krátkodobě působící inzuliny

V relativně nepokročilejší fázi klinického vývoje je modifikovaný inzulín aspart označovaný jako **FIAsp** vyvíjený firmou Novo Nordisk. Rychlejšího vstřebávání tohoto inzulínu je dosahováno díky modifikovanému složení injekčního roztoku s přidáním nikotinamidu a argininu, který urychluje vstřebávání inzulínu z podkožní tukové tkáně. V současné době probíhají studie fáze 3, jejichž výsledky zatím nejsou k dispozici.

Druhým podobným produktem v obdobné fázi klinického vývoje je ultrarychlý inzulín **Viaject** firmy Bidel. I tento inzulín je po subkutánní injekci vstřebáván rychleji než lispro díky speciálnímu složení injekčního roztoku s přidáním EDTA a kyseliny citronové. Provedeny byly zatím studie 2. fáze a v současné době probíhají studie 3. fáze, jejichž výsledky zatím nejsou k dispozici.

Dalším zkoumaným mechanismem urychlujícím vstřebávání krátkodobě působícího inzulínu je přidání enzymu hyaluronidázy do injekčního roztoku (firma Halozyme Therapeutics). Hyaluronidáza vede k dočasnému rozvolnění vazivové složky podkožní tukové tkáně, což urychluje vstřebávání inzulínu do cirkulace. Hyaluronidáza je v současné době kombinována jednak s humánním inzulínem, jednak s inzulínem lispro. I v tomto případě vede podávání takto modifikovaného inzulínu označovaného **rHuPH20** inzulín k významnějšímu poklesu postprandiální glykemie.

Inteligentní inzuliny

Koncept inteligentních inzulínů zahrnuje možnost regulace jejich uvolňování do cirkulace v závislosti na aktuální hodnotě glykemie

v jejich okolí. Jedním z představitelů je preparát označovaný jako **BIOD-Smart inzulín** obsahující inzulín glargin kombinovaný s glukózo-oxidázou a peroxidázou. Při zvýšení glykemie v intersticiu dochází díky reakci glukózo-oxidázy a peroxidázy s lokální glukózou ke snížení pH a zvýšení rozpustnosti glarginu, který je tak více uvolňován do cirkulace. Při snížení intersticiální glykemie se naopak uvolňování molekul glarginu zpomalí. Dalším ze skupiny inteligentních inzulínů je preparát vyvíjený firmou Merck. Zde je uvolňování inzulínu regulováno vazbou inzulínu na molekulu vázající sacharidy. Při zvýšení intersticiální glykemie kompetuje intersticiální glukóza s inzulínem o vazbu na této molekule, a dochází tak k rychlejšímu uvolňování inzulínu. Další vyvíjenou technologií v této oblasti je **mikroenkapsulovaný inzulín** (firma Sensulin Technology). Vazba mikrokapsul obklopujících inzulín reaguje na okolní glykemii, a reguluje tak uvolňování inzulínu do cirkulace. Všechny uvedené technologie jsou zatím převážně ve stadiu preklinického testování a podrobnější informace o jejich úspěšnosti *in vivo* nebyly zatím publikovány.

Alternativní cesty aplikace inzulínu

Alternativní (neinjekční) možnosti aplikace inzulínu jsou nepochybně atraktivní možností zejména z pohledu pacienta. Z mnoha zvažovaných možností jsou v současné době zkoumány tři přístupy: inhalační podávání inzulínu, bukalní aplikace a perorální aplikace. Zde se budeme věnovat pouze aplikaci inhalační, která má v tuto chvíli nejbližší využití v klinické praxi.

Inhalační podání inzulínu je teoreticky velmi atraktivní možností vzhledem k velké aktivní ploše plicního parenchymu, kde může být inzulín vstřebáván (50–140 m²) a jejímu dostatečnému prokrvení (5 l krve/min). Výhodou je navíc i rychlé vstřebávání s časnějším nástupem účinku než v případě injekčního podávání. Na druhou stranu je ale tento přístup zatížen celou řadou potenciálních problémů: kolísání lokální degradace inzulínu, ovlivnění jeho vstřebávání plicní funkcí, kouřením, onemocněními plic a také fyzickou aktivitou. Navíc vysoká koncentrace inzulínu v plicích může potenciálně zvýšit riziko plicních nádorů, což bylo i příčinou stažení některých preparátů z klinického vývoje. V současné době je k dispozici inhalační inzulín Afresa (firma MannKind Corp., nyní součást Sanofi), který je schválen k použití v USA (27). Plánována je rozsáhlá klinická studie k ověření bezpečnosti

a účinnosti tohoto inzulínu u pacientů s diabetem 2. typu.

Závěr a další perspektivy

Nové dlouhodobě působící inzuliny přicházející postupně na trh mohou díky zlepšeným farmakokinetickým vlastnostem zvýšit bezpečnost léčby diabetiků 2. typu díky snížení výskytu hypoglykemií. Stablnější působení těchto inzulínů může též umožnit lepší kompenzaci diabetu, a v dlouhodobém horizontu tak vést i ke snížení jeho chronických komplikací. Nové krátkodobě působící inzuliny a zejména tzv. inteligentní inzuliny jsou zatím ještě stále ve stadiu klinického respektive preklinického testování. Zajímavou možností je také inhalační inzulín, který je však zatím k běžnému klinickému použití k dispozici pouze v USA.

Další vývoj v oblasti jak dlouhodobě, tak i krátkodobě působících inzulínů může kromě zlepšení farmakokinetických vlastností směřovat také k vytvoření inzulínů se specificky modifikovanou afinitou k určitým tkáním (jaterní, svalové atd.). Tento přístup by mohl vést k další „personifikaci“ inzulínové léčby, tedy výběru konkrétního inzulínu, jehož vlastnosti i farmakokinetika nejlépe odpovídají potřebám konkrétního pacienta. Z hlediska schvalování nových inzulínů bude velmi důležitá také jejich kardiiovaskulární bezpečnost, která je v současné době u všech nových antidiabetických léků velmi pečlivě sledována jak americkou FDA, tak i Evropskou medicínskou agenturou.

Poděkování: Podporováno RVO-VFN64165/2012 a projektem OPKK CZ.2.16/3. 1. 00/24012.

Literatura

1. Škrha J, et al. Diabetologie. 1. vydání. Praha: Galén 2009.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care 2012; 35: 1364–1379.
3. Inzucchi SE, 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: 140–149.
4. 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: 1753–1760.
5. Investigators TOT. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. The New England journal of medicine 2012.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. The New England journal of medicine 2008; 359: 1577–1589.
7. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of

type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 455–460.

8. Simons WR, Vinod HD, Gerber RA, Bolinder B. Does rapid transition to insulin therapy in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus benefit glycaemic control and diabetes-related complications? A German population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 520–526.

9. Baldeweg SE, Yudkin JS. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Primary care* 1999; 26: 809–827.

10. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2005; 7: 56–64.

11. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer 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; 23: 1130–1136.

12. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011; 13: 677–684.

13. Zachariah S, Sheldon B, Shojaaee-Moradie F, et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2011; 34: 1487–1491.

14. Umpierrez GE, Latif K, Stoevers J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic

ketoacidosis. *The American journal of medicine* 2004; 117: 291–296.

15. Heinemann L, Richter B. Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes care* 1993; 16(Suppl 3): 90–100.

16. Mathieu C. Can we reduce hypoglycaemia with insulin detemir? *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 2004; 28(Suppl 2): S35–40.

17. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003; 63: 1743–1778.

18. Gough SC, Harris S, Woo V, Davies M. Insulin degludec: Overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012.

19. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical research* 2012; 29: 2104–2114.

20. Heise T, Nosek L, Bottcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012; 14: 944–950.

21. Goldman-Levine JD, Patel DK, Schnee DM. Insulin degludec: a novel basal insulin analogue. *The Annals of pharmacotherapy* 2013; 47: 269–277.

22. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013; 98: 1154–1162.

23. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel

long-acting insulin formulation. *Expert opinion on biological therapy* 2014; 14: 1849–1860.

24. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2012; 35: 2140–2147.

25. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC, et al. Better glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a randomized, crossover study. *Diabetes care* 2013; 36: 522–528.

26. Hill J. New insulin analogues and their impact on diabetes care. *Br J Community Nurs* 2003; 8: 515–518.

27. Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. Technosphere insulin (Afrezza): a new, inhaled prandial insulin. *The Annals of pharmacotherapy* 2015; 49: 99–106.

Článek přijat redakcí: 12. 7. 2015

Článek přijat k publikaci: 4. 8. 2015

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

*III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
mhalu@lf1.cuni.cz*
