

### Obsah

Použití inzulिनových analog v léčbě diabetes mellitus 2. typu ..... 1

## POUŽITÍ INZULINOVÝCH ANALOG V LÉČBĚ DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Diabetes mellitus 2. typu patří mezi chronické heterogenní progresující onemocnění, které je charakterizované selháváním funkce B buněk pankreatu a inzulínovou rezistencí v periferních tkáních. Řada pacientů s diabetem 2. typu s postupem svého onemocnění dospěje k nutnosti inzulínoterapie, i když v současnosti máme řadu nových léků, které dovedou zlepšit funkci a snížit úbytek B buněk. Patří k nim thiazolidindiony a inkretiny. Americká diabetologická asociace (ADA) a Evropská asociace pro studium diabetu (EASD) doporučují pro léčbu diabetu 2. typu algoritmus vhodného postupu. Základem léčby diabetu 2. typu je změna životního stylu, dietní opatření a fyzická zátěž společně s terapií metforminem. Inzulínoterapii umožňuje algoritmus již v druhém kroku, a to v tzv. bazální inzulínovém režimu, kdy jsou s výhodou používána dlouhodobě působící inzulínová analoga. Inzulínová analoga (tab. 1) jsou biosynteticky připravené inzuliny, které se od humánních inzulínů liší výměnou aminokyselin na určitých pozicích a tím dosahují svých specifických účinků. V tabulce jsou uvedeny

dostupné druhy inzulínových analog: krátkodobě působící analoga (prandiální), dlouhodobě působící (bazální) analoga a stabilizované směsi (premixované inzuliny) s různým obsahem krátkodobě působícího analoga a protaminovaného inzulínového analoga s účinky odpovídajícími isofan inzulínu (NPH-Neutral Protamine Hagedorn). Inzuliny jsou dostupné v zásobnicích (cartridge) nebo i přímo v předplněných dávkovačích inzulínu k jednorázovému použití. Inzulínová analoga u diabetiků 2. typu v řadě klinických studií vykazují oproti humánním inzulínům mnohem výhodnější vlastnosti a vyšší bezpečnost. Krátkodobý humánní inzulín je stále potřebný v léčbě diabetiků 2. typu při závažných akutních stavech nebo operační přípravě.

Krátkodobě působící analoga: začátek účinku za 10–15 minut, maximum účinku mezi 30.–45. minutou, délka účinku 2–5 hodin. Dlouhodobě působící analoga: začátek účinku za 2–3 hodiny, maximum účinku mezi 10.–18. hodinou, délka účinku 24–36 hodin.

Tabulka 1. Inzulínová analoga

Krátkodobě působící analoga	Léčivá látka	Dlouhodobě působící analoga	Léčivá látka	Premixovaná inzulínová analoga	Léčivá látka
HUMALOG 100 IU/ML, inj.sol.	Insulin lispro	LEVEMIR 100 U/ML (FLEXPEN), inj.sol.	Insulin detemir	NOVOMIX 30	Insulin aspart 30% +protamin inzulín aspart 70%
HUMALOG KWIKPEN 100 IU/ML, inj.sol.	Insulin lispro	LEVEMIR 100 U/ML (PENFILL), inj.sol.	Insulin detemir	FLEXPEN 100 U/ML, inj.sus.	Insulin aspart 30% +protamin inzulín aspart 70%
HUMALOG PEN 100 IU/ML, inj.sol.	Insulin lispro	LANTUS 100 JEDNOTEK/ML, sdr.inj.sol.	Insulin glargin	NOVOMIX 30 PENFILL 100 U/ML, inj.sus.	Insulin aspart 30% +protamin inzulín aspart 70%
NOVORAPID 100 U/ML, inj.sol.	Insulin aspart	LANTUS 100 JEDNOTEK/ML, sdr.inj.sol. OptiClick (v zásobní vložce)	Insulin glargin	HUMALOG MIX 25 100 IU/ML, inj.sus.	Insulin lispro-isofan +insulin lispro
NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ML, inj.sol.	Insulin aspart	LANTUS SOLOSTAR 100 JEDNOTEK/ML, sdr.inj.sol. (v předplněném peru)	Insulin glargin	HUMALOG MIX 25 100 IU/ML PEN, inj.sus.	Insulin lispro-isofan +insulin lispro
NOVORAPID PENFILL 100 U/ML, inj.sol.	Insulin aspart			HUMALOG MIX 25 KWIKPEN 100 IU/ML, inj.sus.	Insulin lispro-isofan +insulin lispro
APIDRA 100 JEDNOTEK/ML, sdr.inj.sol.	Insulin glulisin			HUMALOG MIX 50 100 IU/ML, inj.sus.	Insulin lispro-isofan +insulin lispro
APIDRA SOLOSTAR 100 JEDNOTEK/ML, sdr.inj.sol. (v předplněném peru)	Insulin glulisin			HUMALOG MIX 50 100 IU/ML PEN, inj.sus.	Insulin lispro-isofan +insulin lispro
APIDRA 100 JEDNOTEK/ML, sdr.inj.sol. OPTICLIC	Insulin glulisin			HUMALOG MIX 50 KWIKPEN 100 IU/ML, inj.sus.	Insulin lispro-isofan +insulin lispro

### Kombinace bazálního inzulínu s perorálními antidiabetiky

Časné zahájení léčby inzulínem, pokud není dosaženo požadovaných cílů kompenzace  $HbA_{1c} < 7\%$  (DCCT-Diabetes Control and Complications Trial, 5,3 % dle IFCC-International Federation Clinical Chemistry = 53 mmol/mol dle doporučení České diabetologické společnosti od 1. 1. 2012), je možným druhým krokem v algoritmu ADA/EASD pro léčbu diabetu 2. typu. Podle sdružené analýzy z šesti studií Treat-to-Target<sup>1/</sup>, které se zabývaly kombinací perorálních antidiabetik s bazálním analogem inzulínu glarginem, se zjistilo, že bazální hyperglykemie, tj. hyperglykemie nalačno, je dominantní v širokém rozmezí hodnot  $HbA_{1c}$  u diabetiků neuspokojivě kompenzovaných perorálními antidiabetiky. V těchto studiích byl bazální analog inzulínu glargin přidáván k perorálním antidiabetikům a postupně titrován dle glykemie nalačno. Během 24 týdnů léčby dosáhlo 60 % pacientů  $HbA_{1c} \leq 7\%$ . Při srovnání se střednědobým humánním inzulínem isofanem došlo při terapii inzulínem glarginem k významně větší redukci rizika hypoglykemií o 41 %, počet hypoglykemií na pacienta a rok s inzulínem NPH byl 5,1, s inzulínem glarginem 3,0 ( $p < 0,003$ ). Dalším poznáním z analýz těchto studií bylo odhalení efektu vstupní hodnoty  $HbA_{1c}$  na výsledek léčby - pacienti s nižší vstupní hodnotou  $HbA_{1c}$  mají větší pravděpodobnost dosažení  $HbA_{1c} \leq 5,3\%$  IFCC = 53 mmol/mol. Při vstupní hodnotě  $HbA_{1c} < 6,6\%$  IFCC = 66 mmol/mol až 75 % pacientů dosáhne požadovaných cílů kompenzace. Riziko hypoglykemie nebylo ve vztahu k výchozí hodnotě  $HbA_{1c}$ . Tyto poznatky svědčí o výhodě včasné terapie bazálním analogem. V dalších studiích<sup>2/</sup> se prokázalo, že i druh vstupní léčby perorálními antidiabetiky ovlivňuje dosažené výsledky. Nejlepší výsledky byly dosaženy při iniciaci inzulínu glarginu u pacientů léčených metforminem v monoterapii. Tito pacienti měli největší pokles hodnoty  $HbA_{1c}$  o 2 %, 68,1 % dosáhlo  $HbA_{1c} \leq 5,3\%$  IFCC (= 53 mmol/mol), statisticky signifikantně nejnižší incidenci hypoglykemií  $< 2,8$  mmol/l 0,99 příhod/pacienta/rok oproti kombinaci inzulínu glarginu s deriváty sulfonylmočoviny nebo s deriváty sulfonylmočoviny+metforminem, a také nejnižší hmotnostní přírůstek (1,6 kg vs. 2,0 kg). Pokud se léčba sulfonylmočovinou přerušila<sup>3/</sup>, výskyt symptomatické hypoglykemie byl u 24,5 % oproti 40 % pacientů s pokračující léčbou sulfonylmočovinou ( $p < 0,001$ ), přestože se zvýšila při přerušení terapie dávka inzulínu 0,8 IU/kg oproti 0,6 IU/kg. Při zahájení léčby bazálním analogem u pacientů s nedostatečnou kompenzací perorálními antidiabetiky můžeme přerušením léčby sulfonylmočovinou snížit riziko hypoglykemie a limitovat i hmotnostní přírůstek.

Cílem 20 týdenní multicentrické randomizované otevřené studie<sup>4/</sup> u neúspěšně kontrolovaných diabetiků 2. typu na terapii perorálními antidiabetiky byl dlouhodobě působící inzulín detemir aplikovaný ráno nebo večer srovnáván s NPH (isofan) inzulínem podávaným večer. Ve skupině s detemirem došlo k podobné redukci hladiny  $HbA_{1c}$  při aplikaci ráno o 1,58 %, při aplikaci večer o 1,48 % oproti NPH - 1,74 % a k významné redukci nočních hypoglykemií o 53 % ( $p = 0,019$ ) při aplikaci detemiru ráno a o 65 % ( $p = 0,031$ ) při aplikaci večer.

SOLVE<sup>TM</sup> (Study of Once-Daily Levemir)<sup>5/</sup> je observační studie, která probíhala v 10 zemích světa a byla zaměřena na iniciaci terapie inzulínem detemirem u diabetiků 2. typu, kteří byli léčeni jedním nebo více perorálními antidiabetiky. Studie zahrnuje 17 374 pacientů s diabetem průměrného věku  $62 \pm 12$  let a trváním diabetu  $10 \pm 7$  let s neuspokojivou kompenzací diabetu  $HbA_{1c} 8,9 \pm 1,6\%$  (DCCT). Inzulín detemir byl kombinován s metforminem, s deriváty sulfonylmočoviny a nebo s metforminem a deriváty sulfonylmočoviny společně. Na konci studie po 24 týdnech  $HbA_{1c} < 7\%$  získalo po přidání inzu-

linu detemiru 45 % pacientů léčených metforminem, 39 % pacientů léčených deriváty sulfonylmočoviny a 24 % pacientů léčených oběma perorálními antidiabetiky. Subanalýza studie SOLVE<sup>TM</sup> publikovaná Meneghinim a kol.<sup>6/</sup> se zabývala bezpečností inzulínu detemiru u pacientů léčených perorálními antidiabetiky, kteří měli v předchozí anamnéze hypoglykemie. 93 % pacientů mělo jednu nebo 2 menší hypoglykemie a 11 % pacientů mělo v anamnéze těžkou hypoglykemickou příhodu. V průběhu sledování se iniciační dávka inzulínu detemiru zvedla o  $9 \pm 15$  IU z  $12,6 \pm 6,3$  IU ( $0,16 \pm 0,09$  IU/kg) na  $21,6 \pm 15,6$  IU ( $0,27 \pm 0,17$  IU/kg) s cílem dosažení požadovaných cílů kompenzace. Během studie 11,2 % pacientů mělo nejméně jednu hypoglykemií a 0,1 % jednu těžkou hypoglykemií. Pacienti, kteří měli před nasazením inzulínu hypoglykemie, vykazovali častější menší hypoglykemie, 5,3 epizod/pacienta/rok oproti 2,1 epizod/pacienta/rok ve skupině bez anamnézy hypoglykemií. Rekurenci jakékoliv hypoglykemie po nasazení inzulínu uvádělo však méně než 33 % pacientů a jen jeden pacient měl těžkou hypoglykemií, což dokumentovalo bezpečnost zvoleného inzulínového režimu s inzulínem detemirem v bazálu.

Léčba bazálním analogem se zahajuje večer před spaním, podává se buď inzulín glargin v dávce 0,2 IU/kg a titruje se po 2 IU tak, aby byla dosažena průměrná ranní glykemie nalačno ve třech po sobě jdoucích dnech 5,5 mmol/l, nebo se podává 10 IU inzulínu detemiru či 0,1–0,2 IU/kg a dávka se upravuje k dosažení glykemie nalačno 4–6 mmol/l. Metformin nebo glitazon se v terapii ponechává.

### Inzulínový režim bazál plus

Jednoduchou intenzifikaci inzulínového režimu je režim bazál plus. K předchozímu bazálnímu inzulínu dle individuální potřeby pacienta k hlavnímu jídlu přidáme krátkodobě působící analogum, a to zvláště tam, kde postupně navyšování bazálu vedlo k dávce 0,5 IU/kg. Tato postupná inzulinizace má i pozitivní efekt na hmotnost<sup>7/</sup>. Studie srovnávala postupnou titraci inzulínu glarginu s přidáním krátkodobě působícího analogu inzulínu glulisinu v jedné dávce během 24 týdenního sledování diabetiků 2. typu na perorálních antidiabetikách s bazálním inzulínem glarginem. Oběma režimy se podařilo podobně a signifikantně zlepšit hodnotu  $HbA_{1c}$ , glykemie nalačno, celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a krevního tlaku, pokles hmotnosti byl ve studii s titrací inzulínu glarginu  $0,9 \pm 3,7$  kg a s přidáním inzulínu glulisinu (bazál plus)  $0,5 \pm 5,4$  kg ( $p < 0,001$ ). Hodnotu  $HbA_{1c} < 7\%$  DCCT dosáhlo 48–49 % pacientů, tzn. že ostatní vyžadují další intenzifikaci léčby.

### Inzulínový režim s premixovanými analogy

Premixovaná inzulínová analogia lze použít do konvenčního inzulínového režimu, tj. aplikace 1–2 dávek inzulínu denně. Konvenční inzulínový režim je používán u diabetiků 2. typu, kteří nechtějí nebo nezvládnou intenzifikovaný inzulínový režim a máme pro ně méně náročné cíle kompenzace. Pokud nejsou přítomné obecné kontraindikace biquanidů, je výhodné inzulín kombinovat s terapií metforminem. Terapie se může zahájit<sup>8/</sup> dávkou 12 IU premixu (30/70, 25/75) večer před spaním a dávku postupně upravovat k dosažení glykemie nalačno 6 mmol/l, pokud se objevuje hyperglykemie před večerí, přidává se další dávka premixu před snídaní (6 IU), sulfonylmočovina se vysadí, metformin/glitazon ponecháváme. Jinou variantou je použití rovnou dvou dávek premixu ráno a večer (6 IU) s úpravou dávek dle algoritmu, sulfonylmočovina se vysazuje, metformin ponechává. I tento režim je možné

intenzifikovat přidáním třetí dávky k polednímu jídlu. Další možností pro použití premixů je tzv. prandiální premixovaná terapie (PPT). Využívá premixu s vyšším obsahem rychle působícího analoga 50/50. Stejně jako intenzifikovaný inzulínový režim lze tímto režimem pokračovat v léčbě v případě neuspokojivé kompenzace diabetika při terapii perorálními antidiabetiky a bazálem. Ve studii Rosenstocka a kol.<sup>9/</sup> se celková dávka inzulínu rozdělila do 3 dávek premixu 50/50 k hlavním jídlům s možností změny večerního premixu dle aktuálních glykemií nalačno na typ 25/75.

### Režim bazál/bolus-intenzifikovaná inzulínová terapie

Intenzifikovanou inzulínovou terapií, tj. 3 a více dávkami inzulínu denně, jsou léčeni všichni diabetici 1. typu, ale i řada diabetiků 2. typu, kteří jsou schopni selfmonitoringu, úprav dávek inzulínu, mají přísnější cíle kompenzace onemocnění anebo již zcela selhanou endogenní sekreci inzulínu. Inzulínová analoga umožňují napodobit fyziologickou sekreci inzulínu. Kombinujeme dlouhodobě působící bazální analogum s krátkodobě působícím prandiálním analogem k hlavním jídlům. Při nastavení režimu je důležitý poměr mezi oběma dávkami inzulínu, bazál by měl tvořit 60 % z celkové spotřeby inzulínu. Převod z humánních inzulínů spočívá v postupné úpravě dávky bazálního analoga, které aplikujeme místo původního střednědobě působícího inzulínu večer před spaním a výměnou rychle působícího humánního inzulínu za krátkodobě působící analogum k hlavním jídlům. Navýšení bazálu je při převodu zásadní. Opět zachováváme při respektování kontraindikací terapii metforminem nebo glitazonem, mohou kromě jiného pozitivně ovlivnit celkovou spotřebu inzulínu. Novým dlouhodobě působícím bazálním analogem je inzulín degludek, uváděná délka působení je >40 hodin. V 52 týdenní studii<sup>10/</sup> byla porovnávána účinnost a bezpečnost terapie inzulínem degludekem s inzulínem glarginem v režimu bazál/bolus v kombinaci s inzulínem aspartem a metforminem nebo pioglitazonem u neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 2. typu na perorálních antidiabetikách s HbA<sub>1c</sub> 8,3 %. Kompenzace během sledovaného intervalu byla srovnatelná HbA<sub>1c</sub> 7,1 % DCCT, tj. 54 mmol/mol, počet hypoglykemií byl nižší s inzulínem degludekem 11,1 oproti 13,6 příhod/pacienta/rok s inzulínem glarginem (p=0,0399) a rovněž nižším rizikem těžkých hypoglykemií (0,06 vs. 0,05 příhod/pacienta/rok); hmotnostní přírůstky byly na konci studie 3,6 kg s inzulínem degludekem a 4 kg s inzulínem glarginem [95 % CI: 0,98; 0,37].

Nejvýznamnější studií, která se zabývala přínosem intenzivní kontroly diabetu ve srovnání s konvenčními postupy, byla studie UKPDS<sup>11/</sup> (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Ve studii se prokázalo v intenzivně léčené skupině sulfonylmočovina/inzulín statisticky signifikantní snížení rizika mikrovaskulárních komplikací (p=0,0099) a v intenzivně léčené skupině s metforminem signifikantní redukce rizika výskytu infarktu myokardu (p=0,010) a mortality (p=0,011). Ve skupině s intenzivní kontrolou krevního tlaku byla prokázána redukce relativního rizika mikrovaskulárních komplikací (p=0,0092). V následném desetiletém sledování po UKPDS v původně intenzivně léčené skupině sulfonylmočovina/inzulín došlo k signifikantní redukci relativního rizika pro jakýkoliv endpoint (konečný výsledek) vztahovaný k diabetu (9 %, p=0,04), pro mikrovaskulární onemocnění (24 %, p=0,001), pro infarkt myokardu (15 %, p=0,01) a pro všechny příčiny mortality (13 %, p=0,007) oproti původně konvenčně léčené skupině. Studie UKPDS tedy prokázala, že časné intenzivní snížení glykémie u nově zjištěných diabetiků 2. typu má protektivní efekt dokonce deset let po ukončení intenzivní kontroly.

### Inzulínová analoga a těhotenství

Krátkodobě působící analoga se s výhodou používají v terapii gestačního diabetu, kde potřebujeme ovlivnit hlavně postprandiální glykémie. Dávkování rychle působícího analoga při gestačním diabetu se začíná většinou malými dávkami kolem 2–4 IU a dle selfmonitoringu se v průběhu gravidity dávky postupně upravují k dosažení postprandiálních hodnot pod 7,2 mmol/l. Krátkodobě působící humánní analoga inzulín lispro a inzulín aspart je možné v těhotenství podávat, mají již dostatek dlouhodobých bezpečnostních studií, inzulín glulisin se k terapii v graviditě připravuje. V případě glykemií nalačno nad 5,5 mmol/l je třeba přidat večerní dávku střednědobě působícího humánního inzulínu nebo je možná i aplikace několika dávek jen rychle působícího inzulínu k hlavním jídlům s malou dávkou mezi 2.–3. hodinou v noci k udržení ranní normoglykémie. V metaanalýze 8 studií<sup>12/</sup> u 702 žen s pregestačním nebo gestačním diabetem, které byly léčeny inzulínem glarginem ve srovnání s inzulínem isofanem (NPH), nebyly prokázány statisticky signifikantní komplikace u plodů. Rovněž léčba inzulínem detemirem<sup>13/</sup> ve srovnání s inzulínem isofanem (NPH) u diabetiček 1. typu v graviditě neprokázala zvýšenou perinatální morbiditu a mortalitu. Dlouhodobě působící humánní analoga mají v SPC uvedeno, že léčba těmito přípravky může být zvažována, ale každý potenciální přínos musí být posouzen proti možnému zvýšenému riziku nepříznivého dopadu na těhotenství. Pokud má pacientka diabetes 2. typu, pak je nezbytná předkoncepční příprava, dosažení HbA<sub>1c</sub> optimálně do 4 % IFCC = 40 mmol/mol. Perorální antidiabetika se před graviditou vysazují a pacientka se převádí na inzulínoterapii.

### Kombinace GLP-1 agonistů s inzulínem

Terapie GLP-1 agonisty zasahuje do patofyziologie diabetu 2. typu, přináší významné zlepšení kompenzace a pokles hmotnosti. Objevují se již i možnosti kombinace GLP-1 agonisty s inzulínem. Ve studii<sup>14/</sup> s diabetiky 2. typu neuspokojivě kompenzovanými perorálními antidiabetiky po 12 týdnech léčby kombinací liraglutid 1,8 mg a metformin dosáhlo 61 % pacientů HbA<sub>1c</sub> < 7 % DCCT a další intenzifikace terapie přidáním inzulínu detemiru (v úvodu 10 IU před spaním s postupnou titrací) vedla u 39 % pacientů k signifikantnímu zlepšení kontroly diabetu bez hmotnostních přírůstků. Tato studie podporuje algoritmus postupu: metformin → +liraglutid → +inzulín detemir. Další studie<sup>15/</sup> sledovala skupinu 259 diabetiků 2. typu s HbA<sub>1c</sub> 8,41 % léčených inzulínem glarginem v dávce 48 IU, byli randomizováni do dvou skupin a jedna přidávala exenatid 2×10 µg a druhá placebo. Během 30 týdnů poklesla hodnota HbA<sub>1c</sub> při terapii exenatidem o 1,71 % (na 6,7 % DCCT) a hmotnost o 1,8±0,03 kg (p<0,001).

### Bezpečnost inzulínových analog

Diabetes mellitus 2. typu je spojován se zvýšeným rizikem přítomnosti některých onkologických onemocnění (s tumory jater, střeva, rekta, mammy, močového měchýře, pankreatu, endometria). Jako možný etiologický faktor je uváděna hyperinzulinémie a přítomnost zánětlivých faktorů. Konsensus Americké diabetologické asociace<sup>16/</sup> doporučil diabetikům a jejich ošetřujícím lékařům zaměřit se na screeningové programy onkologických onemocnění. Studie ORIGIN, která je rozvržena na 6–7 roků, sleduje výskyt jak kardiovaskulárních onemocnění, tak i onkologických onemocnění u pacientů léčených inzulínem glarginem. V řadě studií<sup>17/</sup> se prokázalo, že inzulín glargin a jeho metabolity mají srovnatelnou afinitu k inzulínovému receptoru

jako humánní inzulin, nebyl prokázán zvýšený karcinogenní potenciál přes aktivaci IGF-1 receptoru.

### Závěr

Inzulinová analoga v léčbě diabetes mellitus 2. typu ve srovnání s humánními inzuliny přináší řadu výhod, především nižší riziko hypoglykemií a nižší hmotnostní přírůstky při zachování velmi dobré kompenzace. Individuální výběr inzulinového režimu podle vývoje onemocnění, potřeb a životního stylu pacienta je samozřejmostí. Pacient musí být informován o cílech kompenzace svého onemocnění, zvyšuje to jeho motivaci a adherenci k léčbě.

### Literatura:

- Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc11-0632/-/DC1>.
- Fonseca V, Gill J, Zhou R, et al. Clinical outcomes after basal insulin initiation correlate with baseline oral antidiabetic drug (OAD) therapy: a pooled analysis of clinical trial data. 70th ADA Annual Meeting, June 25-29, 2010, abstract 556-P.
- Swinnen SG, Dain MP, Mauricio D, et al. Continuation versus discontinuation of insulin secretagogues when initiating insulin in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12(10): 923-925.
- Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1569-81.
- Vora J, Artola S, Ross S, et al. Study of once-daily Levemir (SOLVE™): addition of once-daily insulin detemir to metformin and/or sulphonylurea. World Diabetes Congress 4-8 December 2011, Poster discussion 0822.
- Meneghini L, Ross S, Dzida G, et al. Study of once-daily Levemir (SOLVE™): safety of insulin detemir in people with type 2 diabetes mellitus, with and without a previous history of hypoglycaemia. World Diabetes Congress 4-8 December 2011, Poster discussion 0721.
- Siegmund T, et al. Glargine titration or addition of short acting insulin analogue once daily improves glycaemic control with a positive effect on body weight. World Diabetes Congress 4-8 December 2011, P-1572.
- Coopan R. Initiating insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a practical approach. *Internet Journal of internal medicine* 2007; 6 (2).
- 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. *Diab Care* 2008; 31: 20-25.
- Hollander P, King AB, Francisco AMO, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control with a lower rate of hypoglycaemia vs. insulin glargine in type 2 diabetes. World Diabetes Congress 4-8 December 2011, Poster display 1442.
- 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, p. 1-13.
- Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al. Safety of insulin glargine use in pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy* 2011; 45(1): 1-8.
- Mathiesen ER, Damm P, Hod M, et al. Efficacy and safety of insulin detemir in pregnancy: a randomised trial in 310 women with type 1 diabetes. World Diabetes Congress 4-8 December 2011, Oral 0400.
- Rosenstock J, et al. A new type 2 DM treatment paradigm: sequential addition of liraglutide to metformin and then basal insulin detemir. *Diabetes* 2011; 60 (Suppl. 1): A76 (Abstract 276-OR).
- Bergental RM, Buse JB, Glass LC et al. Exenatide added to insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes provided excellent fasting and postprandial control with weight loss and no increased risk of hypoglycaemia. Abstrakt z: The 46<sup>th</sup> EASD Annual Meeting, Stockholm, 20.-24. 9. 2010. *Diabetologia* 2010; 53, Supl. 1: S37.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer. A consensus report. *Diab Care* 2010; 33(7): 1674-1685.
- Tennagels N, et al. Characterization of insulin glargine and its metabolites in rats. World Diabetes Congress 4-8 December 2011, P-1548.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hlynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

