

NOVÉ INZULÍNY – ANALÓGY V LIEČBE DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Emil Martinka

Národné diabetologické centrum, Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o., Ľubochňa

Analógy inzulínu predstavujú zásadný prínos pri liečbe inzulínom u pacientov s diabetes mellitus. Boli vyvinuté pomocou cielených zásahov na molekule humánneho inzulínu s cieľom úpravy farmakokinetiky a farmakodynamiky účinku po subkutánnom podaní. Hlavnou výhodou analógov je nižšie riziko hypoglykémie, jednoduchšia titrácia dávok, lepší farmakodynamický profil napodobňujúci fyziologickú sekréciu a nižší prírastok na hmotnosti. Tieto výhody favorizujú analógy najmä pri iniciácii liečby inzulínom u diabetikov 2. typu, pretože umožňujú bezpečne dosiahnuť cieľové hodnoty glykemickej kontroly u väčšieho podielu pacientov než pri humánných inzulínoch.

Kľúčové slová: analógy inzulínu, diabetes mellitus.

NOVEL INSULINS – ANALOGS IN TYPE 2 DM TREATMENT

Insulin analoges represent principle achievement for treatment with insulin in patients with diabetes mellitus. Insulin analogs were developed by using targeted processing of human insulin molecule with aim to improve pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of insulin, after the subcutaneous application. The main advantage is considered lower risk of hypoglycemia, simpler titration of dosage, more physiological pharmacodynamic profile and lower risk of weight gain. These advantages make analoges preferable at initiation of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Analogs enable safe achievement of target values of glycemic control in larger proportion of patients than with human insulins.

Key words: insulin analogs, diabetes mellitus.

Via pract., 2008, roč. 5 (7/8): 284–289

Význam a riziká intenzívnej glykemickej kontroly

Úvod

Pre liečbu diabetes mellitus 2. typu bol vyvinutý celý rad prípravkov a navrhnutých niekoľko postupov (algoritmov) liečby s cieľom dosiahnuť glykémie, ktoré sa čo najviac blížila normálnemu rozmedziu, aby sa tak zredukoval výskyt komplikácií (tabuľka 1). Posledným bol algoritmus Americkéj asociácie diabetu ADA (American Diabetes Association) a Európskej spoločnosti pre štúdium diabetu EASD (European Association for the Study of Diabetes) aktualizovaný v roku 2008, ktorý okrem iného zdôrazňuje aj **včasné pridanie inzulínu** ako najefektívnejšieho prostriedku na zníženie glykémie (22).

Avšak, zatiaľ čo vzťah medzi intenzívnou glykemickou kontrolou a vývojom mikrovaskulárnych komplikácií (retinopatia, neuropatia, nefropatia) je známy a bol opakovane potvrdený u pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM-1), aj u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM-2), **úloha intenzívnej glykemickej kontroly v prípade kardiovaskulárnej morbidity a mortality**, čo je hlavná príčina skrátenej očakávanej dĺžky života u pacientov s DM-2, **zostáva predmetom diskusií** (7, 30, 9).

Poznatzky zo štúdií

Viacere epidemiologické štúdie (UKPDS, EPIC) poukázali na **významný vzťah glykemickej kontroly aj k makrovaskulárnym (kardiovaskulárnym) komplikáciám**, a tiež na to, že toto riziko začína už v prediabetických štádiách, ba dokonca už pri

Tabuľka 1. Kritériá intenzívnej liečby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

Parameter	IDF 2006	ADA a EASD 2006
HbA _{1c} (%) 0	< 6,5	< 7,0 (< 6,0)*
FPG (mmol/l)	< 6,0	5,0 – 7,2
PPG (mmol/l)	< 8,0	< 10,0 **

Vysvetlivky:

* u individuálnych pacientov po zväžení prospechu versus rizika hypoglykémie

** najvyššia („peak“) glykémia 1 – 2 hodiny po jedle.

hodnotách HbA_{1c}, ktoré ešte v súčasnosti považujeme za normálne rozmedzie (17, 30). **Intervenčné štúdie** s intenzifikáciou glykemickej kontroly však zatiaľ jej **presvedčivý význam nepotvrdili** a nedávno publikované výsledky štúdie **ACCORD** význam intenzívnej glykemickej kontroly vo vzťahu ku kardiovaskulárnym komplikáciám **dokonca spochybnili**, keď v ramene s intenzívnou glykemickou kontrolou (HbA_{1c} asi 6,4 %) bolo riziko mortality vyššie (14/1000/rok) než u pacientov s bežnou glykemickou kontrolou s HbA_{1c} asi 7,5 % (11/1000/rok) (3).

Výsledky štúdie **ADVANCE** s podobnou otázkou, kde rozdiel medzi intenzifikovane liečeným a štandardným ramenom vo vyjadrení HbA_{1c} predstavoval 6,5 % versus 7,4 %, obavu z takéhoto riziko nevzbudili, **nepotvrdil** však ani **presvedčivý prospech intenzifikovanej liečby** k makrovaskulárnemu riziku. Opätovne sa však potvrdil benefit pre mikrovaskulárne komplikácie, obzvlášť diabetickú nefropatiu (4).

Aj keď sa obom štúdiám dá vyčítať hneď niekoľko limitácií a otáznikov (išlo o pacientov s dlhšie trvajúcim DM-2, s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, nebola

dostatočne podchytená liečba iných kardiovaskulárných rizikových faktorov, intenzívna glykemická kontrola trvala iba 3,5 – 5 rokov, v intenzívne liečenom ramene štúdie **ADVANCE** bol častejšie používaný rosiglitazón a. i.) za **zásadný precipitujúci faktor kardiovaskulárneho rizika** v oboch štúdiách považuje **hypoglykémia**, ktorej riziko sa zvyšuje práve so stupňujúcou sa intenzifikáciou glykemickej kontroly (9). Naviac, na dosiahnutie intenzívnej kontroly sa v oboch štúdiách použili aj kombinácie, ktoré významne zvyšujú riziko hypoglykémie (sulfonylurea + inzulín), prírastku na hmotnosti, retencie sodíka a tekutín, a riziko srdcového zlyhávania (glitazóny + inzulín). Okrem toho, výsledky týchto štúdií nemožno extrapolovať na všetkých pacientov, napr. na novozistených diabetikov s DM-2 a na pacientov v prediabetických štádiách, u ktorých v štúdiu **STOP-NIDDM** intenzívna glykemická kontrola, resp. kontrola postprandiálnej glykémie prispela k **významnej redukcii KV rizika, artériovej hypertenzie a infarktu myokardu** (15). U pacientov s akútnym infarktom myokardu zas intenzívna glykemická kontrola inzulínom v štúdiu **DIGAMI** viedla k **významne lepšej prognóze** (18). Očakávajú sa výsledky štúdie **ORIGIN**, ktorá rieši otázku, či liečba bazálnym analógom inzulínu glargín s normalizáciou glykémie nalačno u rizikových pacientov s IFG, IGT alebo včasným DM-2 vedie k redukcii rizika lepšie než štandardný prístup k liečbe glykémie.

To, že vzťah medzi glykemickou kontrolou a rizikom kardiovaskulárných komplikácií nie je lineárny, ukázali už štúdie **The Paris Prospective Study** či štúdia **DECODE** (8, 16). Podľa týchto štúdií má vzťah skôr tvar písmena J, čo znamená, že **kardio-**

Tabuľka 2. Niektoré cieleňé zásahy na molekule inzulínu a ich dôsledky.

A8 modifikácia	ovplyvnenie stability a aktivity inzulínu
A21 Asp nahradený Gly	stabilizácia hexamérov inzulínu (použitie pri analógu glargín)
B3 Asp nahradený Lys	zníženie tendencie k selfasociácii jednotlivých molekúl inzulínu (použitie pri analógu glulizín)
B10 His nahradený Asp	zvýšená afinita a väzba na IGF-1 (indukcia tumorov prsníkových žliaz)
B23-24 a B24-25 metylácia	oslabenie účinku
B26 Tyr nahradený His	zosilnenie účinku
B26 Tyr nahradený His +metylácia v polohe B25-23	„superaktívny analóg“
B28, B29 (výmena poradia Pro, Lys za Lys, Pro)	znížená tendencia k selfasociácii (použitie pri analógu lispro)
B28 Pro nahradený Asp	znížená tendencia k selfasociácii (použitie pri analógu aspart)
B29 Lys nahradený Glu	znížená tendencia k selfasociácii (použitie pri analógu glulizín)
B29 acylácia kyselinou myristovou	väzba na albumín (použitie pri analógu detemir)
B30 prídanie dvoch Arg	zmena izoelektrického bodu (použitie pri analógu glargín)

vaskulárna morbidita/mortalita sa zvyšuje nielen **so stúpajúcou glykémiou**, ale **aj pri príliš nízkych hladinách glykémie**, resp. pri častých hypoglykémiami a glykémiami < 4,0 mmol/l (8, 16). Za zmienku stojí, že v štúdiu ACCORD mali mnohí pacienti v inzulinovom ramene HbA1c < 6 % (3, 9).

Problém hypoglykémie

Na riziko hypoglykémie by sme mali pamätať u všetkých pacientov, predovšetkým však u starších pacientov s dlhšie trvajúcim ochorením a vyšším rizikovým statusom (pacienti, ktorí už prekonalí niektorú z komplikácií, ako aj pacienti s početnými rizikovými faktormi). Mali by sa preferovať postupy, pri ktorých je riziko hypoglykémie najnižšie (9).

Za najefektívnejší spôsob zníženia glykémii sa považuje liečba inzulínom, ktorý sa u pacientov s DM-2 podľa najnovších odporúčení indikuje už pri zlyhaní monoterapie metformínom, či pri zlyhaní kombinovanej liečby pomocou dvoch (prípadne troch) orálnych anti-diabetík (OAD), ale môže sa tiež uvážiť aj ako iniciálna liečba. Problém intenzifikácie glykemickej kontroly a rizika hypoglykémie je však najvyšší práve pri liečbe inzulínom. Aj to je dôvod na **preferenciu inzulínov s nižším rizikom hypoglykémie** nielen u rizikových pacientov, ale už **od samého začiatku liečby inzulínom**. Inou prekážkou intenzifikácie glykemickej kontroly pri liečbe inzulínom je riziko prírastku na hmotnosti a variabilita účinku. Všetky tieto nevýhody sa v súčasnosti dajú vo veľkej miere riešiť **inzulínovými analógmi**, ktoré sa preferujú aj pri iniciácii liečby inzulínom (1, 5, 6, 10, 12, 13, 14, 18, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29).

Inzulínové analógy – cieleňé úpravy na molekule inzulínu

Vlastnosti inzulínov

Vlastnosti inzulínu sú dané charakteristickým **poradím aminokyselín** (AMK) AMK svojimi elektroche-

mickými parametrami vytvárajú primárnu, aj priestorovú štruktúru inzulínu a určujú jeho vlastnosti. Rôzne zmeny poradia AMK tieto vlastnosti súčasne menia. Štruktúra inzulínu stavovcov je relatívne zhodná, pričom najväčšiu podobnosť s ľudským inzulínom prejavuje bravčový inzulín (od ľudského sa odlišuje iba v pozícii B30, kde namiesto threonínu je alanín) a hovädzí inzulín (odlišuje sa v pozíciách A8, kde namiesto threonínu je alanín, v pozícii A10, kde namiesto izoleucínu je valín, a v pozícii B30, kde namiesto threonínu je alanín). Niektoré miesta na molekule inzulínu (napr. A3, B10, B24, B25) sú náchylnejšie na mutácie než ostatné. Niektoré časti sú rozhodujúce pre interakciu s inzulínovým receptorom či ochranou pred väzbou na iné receptory, iné predstavujú imunogénne fragmenty (tabuľka 2) (31).

Vývoj analógových inzulínov

Po zvládnutí DNA rekombinantnej technológie s využitím *E. coli* a jej zavedením do praxe, sa otvorila cesta cieleňých zásahov na molekule inzulínu s cieľom úpravy niektorých farmakokinetických vlastností inzulínu, a to tak, aby sa ich farmakodynamika po subkutánnom podaní viac podala fyziologickej farmakodynamike uvoľňovania inzulínu. Cieleňé zásahy na molekule inzulínu, ktoré viedli k vývoju bazálnych a prandiálnych analógov, ukazuje tabuľka 2. Väčšina zmien zahŕňa úpravy na C-terminálnom konci reťazca B, resp. N-konci reťazca A, kde sa predpokladá súvislosť s väzbovým miestom pre inzulínový receptor, resp. s miestom, ktoré molekulu inzulínu chráni pred nežiaducou väzbou na iné receptory (napr. na receptor pre inzulínu podobný rastový faktor – IGF). Dospiaľ bolo vyvinutých viac ako 300 analógov inzulínu, z ktorých sa však do klinickej praxe dostalo len niekoľko. Prvým z nich bol prandiálny analóg inzulínu **lispro (Humalog)**, pri ktorom sa vzájomnou výmenou poradia dvoch AMK v polohe B28 a B29 dosiahlo zníženie tendencie molekúl inzulínu k hexamerizácii, a tak sa dosiahol rýchlejší nástup účinku inzulínu s približne dvojnásobným a ostrejším vrcho-

lom a súčasne kratším trvaním. Nasledovali prandiálne analógy **aspart (Novorapid)** a **glulizín (Apidra)** s podobnými vlastnosťami ako lispro a tiež bazálne analógy **glargín (Lantus)** a **detemir (Levemir)**, ktorými sa zas dosiahol predĺžený a vyrovnaný účinok. K dispozícii sú aj bifázické analógy (**bifázický aspart – Novomix a bifázický analóg lispro – Humalog Mix**). Zmeny pri týchto analógoch oproti molekule humánneho inzulínu ukazuje tabuľka 2 (12, 28, 31).

Riziko súvisiace s úpravou molekuly inzulínu







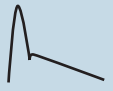
V súvislosti s úpravami molekuly inzulínu však treba zdôrazniť, že nie všetky sú výhodné a akceptovateľné. Modifikácia molekuly môže ovplyvniť biologickú účinnosť, väzbovú kinetiku na inzulínový receptor, ale aj väzbu na iné receptory, pre receptor IGF-1. Môže mať tiež celý rad nežiaducich účinkov. Napríklad môže zvyšovať mitogénnu aktivitu a viesť k zvýšenému výskytu nádorov, môže mať toxické či mutagénne účinky a môže tiež zvyšovať imunogenitu, či vyvolávať nežiaduce lokálne reakcie. Napríklad pri analógu AspB10 dochádzalo k zvýšenému výskytu karcinómu prsných žliaz potkanov, preto sa nedostal ani do prvých fáz klinického skúšania (31).

Všetky inzulínové analógy určené pre klinickú prax musia byť preto podrobené dôsledným skúškam. Do praxe boli uvedené len prípravky s vysokou bezpečnosťou. V tomto ohľade sa osobitná pozornosť venuje väzbe na receptor pre IGF-1, ktorý ovplyvňuje celý rad funkcií. IGF-1 (predtým „somatomedín C“) je peptidový hormón pozostávajúci zo 70 AMK. Tento hormón je svojou štruktúrou podobný inzulínu a preukazuje 48 % zhodu v úsekoch A a B, zachovaný je spojovací C-peptid a prídavná sekvencia D. Podobná je aj trojrozmerná štruktúra IGF-1 a inzulínu. IGF-1 ovplyvňuje metabolickú aktivitu väčšiny buniek. Podporuje proliferáciu, diferenciáciu, proteosyntézu, aktivitu buniek NK, ako aj steroidogénu. Má i silný antiapoptotický efekt (aj na B-bunky). Pozoruhodne nízku afinitu k IGF receptoru prejavujú analógy Aspart (Novorapid) a Detemir (Levemir), čo je súčasne aj ich výhodou (12, 13, 14, 28, 31).

Analógy inzulínu versus klasické inzulínové prípravky na báze humánneho inzulínu

Prandiálne analógy

Pre fyziologickú prandiálnu sekréciu inzulínu je charakteristické rýchle uvoľnenie väčšieho množstva inzulínu, ktoré ustáva krátko po skončení prandiálneho stimulu. Pokiaľ sa však **humánnym (regular) inzulínom** podá subkutánne formou bolusu, účinok nastupuje oneskorene, je sploštený a predĺžený. Dôsledkom je **nedostatočná koncentrácia inzulínu vo včasnom prandiálnom období** (a te-

Tabuľka 3. Prehľad prípravkov inzulínu.					
Typ inzulínu	Začiatok účinku	Vrchol účinku	Doznievanie účinku	Grafická časová predstava účinku	Poznámka
Bazálne inzulíny					
časový priebeh účinku 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 hodín					
Klasické inzulíny:					
– inzulín NPH (<i>Insulatard, Humulin-N, Insuman basal</i>)	2 – 4 h	4,0 – 10,0 h	10 – 16 h		chýba rovnomernosť účinku, prejavuje minimá a maximá
– Zn-kryštalizovaný inzulín s predĺženým účinkom (<i>Ultratard, Humulin-U</i>)	4 – 6 h	ťažko odhadnuteľný (10 – 16 h)	18 – 24 h		vysoká variabilita absorpcie a účinku
Bazálne analógy					
– inzulín glargín (<i>Lantus</i>)	1,0 – 2,0 h	bezvrcholový	16 – 24 (podľa dávky)		vyrovnaný bezvrcholový účinok, nízka variabilita absorpcie a účinku
– inzulín detemir (<i>Levemir</i>)	0,8 – 2,0 h	bezvrcholový	16 – 24 (podľa dávky)		
Prandiálne inzulíny					
časový priebeh účinku 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 hodín					
Klasické inzulíny:					
– inzulín regular (<i>Actrapid, Humulin-R, Insuman rapid</i>)	0,5 – 1 h	2 – 3 h	5 – 8 h		účinnok nastupuje oneskorene, je plochejší a predĺžený
Prandiálne analógy:					
– lispro (<i>Humalog</i>)	5 – 15 min.	0,5 – 1,5 h	4 – 5 h		farmakokinetika a farmakodynamika lepšie napodobňuje fyziologický účinok
– aspart (<i>Novorapid</i>)	5 – 15 min	0,5 – 1,5 h	4 – 5 h		
– glulizín (<i>Apidra</i>)	5 – 15 min.	0,5 – 1,5 h	4 – 5 h		
Inhalačné prandiálne inzulíny	kinetika obdobná ako pri prandiálnych analógoch				
Bifázické prípravky inzulínu					
časový priebeh účinku 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 hodín					
Klasické bifázické prípravky:					
– regular + NPH (<i>Mixtard 30HM, Humulin M3</i>)	0,5 – 1	dvojité 2 – 4 h	10 – 14		nedostatky, ktoré boli uvedené pri inzulíne NPH a regulárnom inzulíne
Bifázické analógy:					
– bifázický aspart (<i>Novomix</i>)	5 – 15 min.	dvojité 0,5 – 1,5 h	10 – 14 h		mixované analógy možno podľa potreby podať aj trikrát denne, a tak sa dá dosiahnuť veľmi dobrá glykemická kontrola
– lispro + neutral protamin	5 – 15 min.	dvojité 0,5 – 1,5 h	10 – 14 h		
– lispro (<i>Humalog mix 25, Humalog mix 50</i>)	5 – 15 min.	dvojité 0,5 – 1,5 h	10 – 12 h		

da nedostatočný efekt na postprandiálnu glykémiu) a **nadbytok koncentrácie inzulínu v následnej preprandiálnej fáze** (s rizikom hypoglykémie).

Ak chceme zmierniť tieto nedostatky, treba inzulín regular podať o 20 – 50 minút skôr, zredukovať množstvo hlavného jedla a pridať doplnkové jedlo. To však významne zvyšuje nároky na pacienta a jeho spoluprácu a často sa stáva, že pacient vedome (hoci nechceme) je nútený tieto požiadavky porušiť, napr. v dôsledku pracovného zaradenia.

Uvedené nevýhody regulárneho inzulínu spočívajú v prirodzenej tendencii molekúl inzulínu k hexamerizácii. V takejto forme je inzulín uskladnený v sekrečných granulách B-buniek, ale aj v inzulínových prípravkoch regulár inzulínu. Pri fyziologickom uvoľňovaní táto vlastnosť neovplyvňuje farmakokinetiku nakoľko sa inzulín uvoľňuje kontinuálne, pri subkutánnom depotnom podaní sa však prejavuje ako nevýhoda.

Analóg lispro

Túto nevýhodu sa podarilo zmierniť cieľným zásahom na molekule inzulínu. Prvým takýmto zá-

hom, ktorý dosiahol aj klinické uplatnenie, bola zmena poradia aminokyselínových jednotiek v polohách B28 a B29 (namiesto pôvodného Pro, Lys na Lys, Pro) – odtiaľ aj názov analógu **lispro (Humalog)**. Inzulín lispro bol pre klinickú prax v USA i v Európe schválený v roku 1996 a má v porovnaní s regulárnym inzulínom **rýchlejší nástup účinku, mohutnejší a ostrejší vrchol a kratšie trvanie účinku**. Vedie tiež k **väčšej supresii hepatálnej produkcie glukózy**, než subkutánne podaný regular inzulín (1).

Analóg aspart

Ďalší prandiálny analóg inzulín **aspart (Novorapid)** sa od humánneho inzulínu odlišuje jedinou AMK, a to v pozícii B28, kde bol prolín nahradený kyselinou aspartovou (zásahy na C-terminálnom konci reťazca B v rozsahu B28-29 sú charakteristické pre všetky dosiaľ dostupné prandiálne analógy). Aj v tomto prípade sa dosiahol **dvojnásobne rýchlejšie vstrebanie inzulínu, dvojnásobne vyšší a ostrejší vrchol a kratšie trvanie účinku** než pri inzulíne regular, vďaka čomu sa dosahuje lepší efekt

na postprandiálnu glykémiu, nižšie riziko hypoglykémii a menšia variabilita účinku.

Analóg glulizín

Najmladším prandiálnym analógom je inzulín **glulizín (Apidra)**, ktorý bol vyvinutý vďaka cieľným zásahom na dvoch miestach, a to v pozícii B29, kde sa lyzín zamenil za kyselinu glutámovú, a v pozícii B3, kde sa asparagín zamenil za lyzín. Glulizín si **výhodný farmakodynamický profil zachováva aj u obéznych pacientov**, čo môže byť výhodou pre klinickú prax, pretože väčšina pacientov s DM2 je obéznych. Publikované boli aj práce poukazujúce na potenciálny antiapoptotický efekt glulizínu na B-bunky (6,10,29).

Praktickou výhodou prandiálnych analógov pre pacienta je možnosť podať si prandiálny analóg tesne pred jedlom a odpadá potreba doplnkového jedla. Prandiálne analógy sú preferované aj pre **použitie v inzulínovej pumpe**. Prehľad prandiálnych analógov, aj ostnatých inzulínov sú v tabuľke 3. Okolnosti favorizujúce prandiálne analógy sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Okolnosti ovplyvňujúce výber medzi regulárnym inzulínom a rýchlo účinkujúcim prandiálnym analógom.

Inzulín regular	vhodný	• ak pacient uprednostňuje príjem menších porcií potravy vo viacerých denných dávkach • pri poruchách kinetiky vyprázdňovania žalúdka a poruchách motility čriev • imunopreventívna liečba
	nevhodný	• ak pacient uprednostňuje príjem potravy 3 x denne • ak u pacienta dominujú postprandiálne hyperglykémie a preprandiálne hypoglykémie • nočné hypoglykémie • variabilita glykémii počas dňa • ak si životný štýl (zamestnanie) vyžaduje väčšiu pohybovú a stravovaciu flexibilitu • u obéznych pacientov • protilátky proti inzulínu s dosahom na kinetiku
Rýchlo účinkujúci analóg (aspart, glulizín, lispro)	vhodný	• ak pacient uprednostňuje príjem potravy 3 x denne • ak u pacienta dominujú postprandiálne hyperglykémie a preprandiálne hypoglykémie • nočné hypoglykémie • variabilita glykémii počas dňa • ak si životný štýl (zamestnanie) vyžaduje väčšiu pohybovú a stravovaciu flexibilitu • pri alergii na inzulín regular • u obéznych pacientov • ak sú prítomné protilátky proti inzulínu v titroch s dosahom na kinetiku • u pacientov, u ktorých sa nedá spoľahnúť na množstvo prijatej jedla (psychiatricky chorí, deti) analógy možno podať s ohľadom na množstvo prijatej potravy aj postprandiálne) • podávanie inzulínu pomocou inzulínovej pumpy • analógy lispro a aspart možno podávať aj počas gravidity (pri glulizíne je táto indikácia v štádiu riešenia)
	Nevhodný	• ak pacient uprednostňuje príjem menších porcií potravy vo viacerých denných dávkach • pri poruchách kinetiky vyprázdňovania žalúdka a poruchách motility čriev • u pacientov, ktorých psychicky traumatizuje nevyhnutnosť podania analógu lispro tesne pred jedením pri stole

Tabuľka 5. Okolnosti ovplyvňujúce výber medzi inzulínom NPH a dlho účinkujúcim analógom.

NPH	Dlho účinkujúci analóg glargín alebo detemir
Vhodný u pacientov, u ktorých substitúcia bazálnej sekrécie nie je komplikovaná hyperglykémiami nalačno, nočnými hypoglykémiami alebo bez nich, ani hyperglykémiami pred večerou, nevyskytuje sa nadmerná medzi denná variabilita glykémii, obezita, nadmerný prírastok hmotnosti	Vhodný u pacientov, u ktorých limitujúcim faktorom glykemickej kontroly je: – rezistentná hyperglykémia ráno nalačno – výskyt nočných hypoglykémii – hyperglykémia pred večerou a po večeri – medzidenná variabilita glykémie – obezita – nadmerný prírastok hmotnosti pri inzulíne NPH

Bazálne analógy versus NPH inzulín a Zn-kryštalizované inzulíny

Bazálna sekrécia inzulínu je trvalá a rovnomerná. Kinetika klasických bazálnych inzulínov na báze humánneho inzulínu, ako sú NPH (*Neutral protamin Hagedorn*) inzulíny a Zn-kryštalizované inzulíny, však takýto profil účinku neposkytujú. V prípade inzulínu NPH (predĺženie účinku sa dosiahlo protaminizáciou humánneho inzulínu) je účinok relatívne krátky a navyš prejavuje maximum a minimum. Charakteristickým problémom pri NPH inzulínoch v klinickej praxi je **krátke trvanie účinku a hyperglykémia nalačno** (účinnosť dávky podanej večer v tomto období už doznieva), pričom pri snahe o jej

riešenie zvyšovaním večernej dávky sa objavuje **riziko hypoglykémie nadránom**, čo zas limituje titráciu.

Pri Zn-kryštalizovaných inzulínoch je síce trvanie účinku dlhšie než pri NPH inzulínoch, k **problému nerovnomernosti účinku sa však pridáva aj vysoká variabilita absorpcie**, čo vedie často k neprijateľným medzidenným osciláciám a vnútrodeným variáciám glykémie, a preto sa v klinickej praxi využíva len minimálne.

Analóg glargín

V prípade bazálnych analógov (na rozdiel od prandiálnych) bolo teda cieľom spomaliť vstrebávanie inzulínu z podkožia a súčasne zabezpečiť rovnomernosť jeho

vstrebávanie. V roku 2000 FDA a EU schválili prvý bazálny analóg inzulínu – **glargín (Lantus)**, ktorý poskytuje **rovnomerný, bezvrcholový a predĺžený – v závislosti od dávky až 24 hodín trvajúci účinok**. Tieto vlastnosti sa dosiahli dvoma úpravami molekuly. Pridaním dvoch arginínov na C-terminálnom konci reťazca B (v polohách B31 a B32) sa dosiahol posun izoelektrického bodu z pH 5,4 na 6,7 a substitúciou Asp v pozícii 21 reťazca A za Gly sa dosiahla väčšia stabilita hexamérov. Výsledkom týchto zásahov je, že kým v kyslom prostredí prípravku je inzulín v rozpustnej forme, po podaní do podkožia s neutrálnym pH prostredím dochádza k precipitácii a spomalenému štiepeniu hexamérov na diméry a monoméry, a tak sa zabezpečuje rovnomerné a pomalé uvoľňovanie inzulínu do krvného riečiska. Inzulín glargín svojim farmakokinetickým a farmakodynamickým profilom teda lepšie vyhovuje fyziologickým požiadavkám organizmu na substitúciu bazálnej sekrécie než klasické bazálne inzulíny, **podáva sa jedenkrát denne, poskytuje lepšiu kontrolu bazálnych glykémii a nižšie riziko hypoglykémii** (18, 23, 25, 26).

Analóg detemir

Iným a zatiaľ jedinečným spôsobom predĺženia trvania a dosiahnutia rovnomernosti účinku je acylácia lyzínu v polohe B29 molekuly inzulínu kyselinou myristovou. Táto úprava jednak zvyšuje tendenciu k hexamerizácii a v jej dôsledku sa po podaní do podkožia vytvára depo a predlžuje trvanie účinku, umožňuje aj naviazanie sa inzulínu na sérový albumín, odkiaľ sa postupne uvoľňuje. Väzba na albumín zároveň prispieva k vyrovnávaniu hladín (akýsi pufrovací systém) a tak aj k vyrovnanejšiemu účinku. Takýmto technologickým postupom bol vyvinutý inzulín **detemir (Levemir)**, ktorého prednosťou je okrem **predĺženého účinku a jeho vysokej reprodukovateľnosti aj menší prírastok hmotnosti a nízke riziko hypoglykémie**. U obéznych pacientov s vysokým BMI podľa niektorých autorov môže dôjsť dokonca k poklesu telesnej hmotnosti (13, 14, 27).

Výsledky klinických skúšaní ukázali, že bazálne analógy sú z hľadiska úpravy HbA1c aspoň tak efektívne ako NPH inzulín podaný v jednej či dvoch denných dávkach. Umožňuje dosiahnutie **nižších glykémii nalačno aj pred večerou**. Obzvlášť významným prínosom je skutočnosť, že riziko hypoglykémii je výrazne nižšie než pri NPH či Zn-kryštalizovaných inzulínoch, čo umožňuje **bezpečnejšie dosiahnutie cieľových hodnôt glykémie** (18, 25, 26, 27, 29). Okolnosti favorizujúce bazálne analógy sú uvedené v tabuľke 5.

Bifázické humánne inzulíny versus bifázické analógy

Pri bifázických analógoch je základom prandiálny analóg (tvorí zvyčajne 30 – 50 %) a protaminizovaný prandiálny analóg (50 – 70 %). Patria sem

Tabuľka 6. Okolnosti ovplyvňujúce výber medzi klasickým kombinovaným (bifázickým, premixovaným) prípravkom na báze humánneho inzulínu a bifázickým (kombinovaným) inzulínovým analógom.

Klasický bifázický prípravok na báze humánneho inzulínu	Bifázický analóg
podobne ako pri regulárnom inzulíne	podobne ako pri prandiálnom analógu

prípravky, ako bifázický inzulín **aspart (Novomix)** a **Humalog Mix 25, resp. 50**. V porovnaní s bifázickými prípravkami na báze humánneho inzulínu poskytujú z hľadiska kinetiky účinku podobné výhody ako prandiálne analógy (**lepší efekt na postprandiálnu glykémiu, menšie riziko hypoglykémie, možnosť podania tesne pred jedením alebo po ňom**). Navyše poskytujú i bazálnu potrebu inzulínu. Okolnosti favorizujúce bifázické analógy sú uvedené v tabuľke 6 (5, 24).

Iniciácia liečby inzulínom a režimy podávania inzulínu u pacientov s DM 2

Zatiaľ čo u pacientov s DM-1 je substitúcia inzulínu nevyhnutná pre prežitie a teda od začiatku musí byť komplexná, u pacientov s DM-2 sa substitúcia inzulínu obvykle začína až po zlyhaní liečby racionalizáciou životného štýlu a orálnych antidiabetík (OAD), k čomu dochádza v priemere po 6–9 rokoch od klinickej manifestácie ochorenia. **Liečba inzulínom** sa u pacientov s DM-2 podľa najnovších odporúčaní indikuje už **pri zlyhaní monoterapie metformínom**, či **pri zlyhaní kombinovanej liečby** pomocou dvoch (prípadne troch) orálnych antidiabetík (OAD), ale **môže sa tiež uvážiť aj ako iniciálna liečba** (22).

Voľba režimu podávania inzulínu závisí najmä od stavu glykemickej kontroly, charakteru dominujúcich glykémii, spolupráce a životného štýlu pacienta, ako aj sprievodných chorôb (napr. obezita), ktoré môžeme výberom inzulínu ovplyvniť.

V zásade sú **štyri možnosti iniciácie liečby**:

- bazálnym inzulínom;
- prandiálnymi bolusmi;
- bifázickým inzulínom;
- intenzifikovaným režimom.

Rovnako **iniciálna dávka inzulínu** závisí od konkrétnej situácie pacienta. Pri vstupnom $HbA_{1c} < 8\%$ zvyčajne stačí 0,1–0,2 j./kg telesnej hmotnosti, naopak pri $HbA_{1c} > 10\%$ je už obvykle potrebná iniciálna dávka $> 0,4$ j./kg/deň. Vo všetkých štyroch prípadoch sa liečba inzulínom kombinuje s OAD, najčastejšie s metformínom a/alebo so sulfonylureou.

Bazálny inzulín podaný večer pred spaním (alebo ráno)

Podľa odporúčaní ADA a EASD z roku 2007 sa za **optimálnu iniciáciu liečby inzulínom** považuje **liečba bazálnym inzulínom (resp. bazálnym analógom)**, ktorý sa podáva **jedenkrát denne**, čo je výhodný – a pre pacientov väčšinou najakceptovateľnejší – spôsob liečby. Bazálny inzulín totiž pokrýva 50 % dennej potreby inzulínu, reguluje nočnú

hepatálnu produkciu glukózy, lipolýzu, udržiava hladinu glykémie medzi jedlami a napomáha aj kontrole glykémii po jedle. Tento spôsob podávania inzulínu sa **kombinuje s podávaním OAD** (obvykle metformín, sulfonylurea alebo oboch prípravkov súčasne).

V súčasnosti sa pre iniciáciu liečby inzulínom **uprednostňujú bazálne analógy** (detemir, glargin), ktoré v porovnaní s inzulínom NPH ponúkajú viaceré výhody. Ich hlavnými klinickými prednosťami sú dlhšie trvanie účinku (dosahujúce až 24 hodín), väčšia vyrovnanosť účinku v priebehu dňa (neprejavujú sa vrcholy a minimá ako u NPH), menšie riziko hypoglykémie, menší prírastok na hmotnosti a väčšia reprodukovateľnosť účinku (13, 18, 24, 25, 26, 27, 29). To umožňuje intenzívnejšiu a bezpečnejšiu titráciu a dosiahnutie lepších hodnôt glykémie najmä nalačno a pred večerou. **Obvyklá iniciálna dávka** sa pohybuje v rozsahu **0,1–0,2 j./kg telesnej hmotnosti**. Podáva sa v jednej dennej dávke s následnou intenzívnou titráciou podľa glykémie nalačno, aby sa dosiahli cieľové hodnoty preprandiálnych glykémii $< 6,0$ mmol/l, resp. 5,0–7,2 mmol/l, a, súčasne, aby sme sa vyhlili hypoglykémiami. Pri analógoch detemir a glargin je v porovnaní s NPH inzulínom nižšie riziko hypoglykémie (26), čo je veľmi silný argument práve z hľadiska rizika kardiovaskulárnych príhod (9). Riziko hypoglykémie, je nižšie, ak sa inzulín kombinuje s metformínom, než so sulfonylureou (18, 25, 26, 27).

Rozhodnutie, či sa inzulín podá večer pred spaním, alebo ráno pred raňajkami, závisí od konkrétnej situácie. Niektoré klinické štúdie ukázali, že pri analógu glargin môže byť výhodnejšie podávanie ráno (nižší výskyt hypoglykémii, priaznivejšie hodnoty HbA1c). Pri inzulíne detemir sa takéto rozdiely nepozorovali, a preto sa obvykle podáva večer pred spaním. Pri bazálnych analógoch je veľmi dôležitá titrácia iniciálnej dávky, ktorá vychádza najmä z hodnoty glykémie nalačno. Keďže riziko hypoglykémie je pri bazálnych analógoch nízke, a schéma „up-titrácie“ dávky jednoduchá, je možné, aby po predošlej edukácii titráciu dávky vykonával aj sám pacient, a tak sa odľahčí práca lekára a urýchlil sa dosiahnutie optimálnej glykemickej kontroly. **Titračný režim** v takomto prípade predstavuje $\pm 1–2$ U (29). V titrácii bazálneho analógu však nie je účelné pokračovať, ak napriek dosiahnutiu cieľovej hodnoty glykémie nalačno a preprandiálnych glykémii pretrváva zvýšený HbA1c, resp. ak dávka bazálneho analógu presahuje 0,6–0,8 j./kg telesnej hmotnosti. Rovnako, zásadný význam neprináša ani pridanie druhej dávky bazálneho analógu ale preferovaným postupom v takých situáciách by malo byť pridanie prandiálnych bolusov (27). Čím viac sa približujeme k cieľovým kritériám, tým väčší

podiel na glykemickej kontrole preberajú postprandiálne glykémie (21, 32). Postupným pridaním prandiálnych bolusov tak prechádzame na kompletnú substitúciu v intenzifikovanej schéme bazálny + prandiálny inzulín. Najlepšia kontrola sa v takomto prípade dosahuje vzájomnou kombináciou bazálnych a prandiálnych analógov (6). O následnom pridaní druhej dávky bazálneho inzulínu uvažujeme len v prípade, ak sa napriek uvedeným úpravám nedarí dosiahnuť optimálnu glykemicкую kontrolu pred večerou.

V prípade analógu detemir je potrebné spomenúť ešte jednu výhodu, a to nižší prírastok na hmotnosti než pri iných inzulínoch, či dokonca pokles hmotnosti u obéznych pacientov. Aj keď mechanizmus tohto efektu je predmetom diskusií, ide o výhodnú vlastnosť, pretože väčšina pacientov s DM-2 je obéznych a inzulínoterapia obvyklými prípravkami tento rizikový faktor ďalej akcentuje (13).

Bolusy prandiálneho inzulínu pred hlavnými jedlami

Koncepcia iniciácie liečby prandiálnymi bolusmi vychádza z poznania, že jedným z najvčasnejších porúch glukózovej homeostázy je postprandiálna hyperglykémia (ako dôsledok straty včasnej fázy sekrecie inzulínu), ktorá sa spája s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Aj pri tejto schéme podávania inzulínu je **racionálnejšie použiť prandiálne analógy**, ktoré majú lepší efekt na postprandiálnu kontrolu glykémie a nižšie riziko hypoglykémie než regulárny humánný inzulín (1, 6, 10). Zlepšenie hodnoty HbA1c síce nemožno považovať za štandardnú výhodu prandiálnych analógov v porovnaní s regulárnym inzulínom, pri neskoršom prechode na intenzifikovaný režim s pridaním bazálneho analógu sa však dosahujú aj významne lepšie hodnoty aj HbA1c v porovnaní z intenzifikovaným režimom na báze humánnych inzulínov. Výhody liečby prandiálnymi analógmi možno očakávať najmä u pacientov s lepšou vstupnou glykemickou kontrolou ($HbA_{1c} < 8,0–8,5\%$), u ktorých v glykemických profiloch dominujú postprandiálne hyperglykémie a je u nich predpoklad dobrej spolupráce. Režim umožňuje pacientovi flexibilitu (možnosť posunúť čas jedenia o $\pm 1–2$ hodiny, resp. množstva prijatých sacharidov o $\pm 1–2$ SJ (10–20 g sacharidov) zvýšením (znižením) dávky inzulínu o ± 1 jednotku) (1, 6, 10).

Iniciálna dávka pri prandiálnych bolusoch je **0,1–0,2 j./kg/24 h.**, rozdelená do troch dávok v pomere 30 : 20 : 20 %, alebo 1 j. inzulínu na každých 10 g prijatých sacharidov (1 SJ). **Titračná dávka** je jednoduchá **podľa postprandiálnej glykémie (PPG) 2 hodiny po jedení** (spravidla + 1 j. inzulínu na každé 2 mmol/l glykémie presahujúce hodnotu 8,0 resp. 10,0 mmol/l).

Prandiálne analógy umožňujú dosiahnuť lepšiu glykemicкую kontrolu s nižším rizikom hypoglykémie

aj v porovnaní s NPH inzulínom. Liečba prandiálnymi inzulínmi sa kombinuje s OAD (najčastejšie s metformínom a/alebo sulfonylureou). Nevýhodou režimu je časová náročnosť pre pacienta (častá aplikácia), čo býva príčinou odmietania tohto spôsobu liečby.

Bifázické inzulíny v 1 – 3 denných podaniach

Ak sa liečba inzulínom dlhší čas odkladá, dochádza k zhoršovaniu glykemickej kontroly, pričom pri hodnote $HbA_{1c} > 8,5 - 9,0\%$ možno predpokladať už významnejší deficit vlastnej sekrécie inzulínu, a teda to, že jednoduchá parciálna substitúcia inzulínu (bazálnym či prandiálnym inzulínom) nebude postačovať. Aj keď najoptimálnejším riešením by bola kompletná substitúcia bazálnym + prandiálnym inzulínom v intenzifikovanej schéme liečby, pri odmietavom postoji pacienta k častejšiemu podávaniu inzulínu kompromisom zostáva liečba bifázickým prípravkom inzulínu, ktorý v rôznom pomere obsahuje tak bazálnu, ako aj prandiálnu zložku v jednej injekcii. Najčastejším pomerom je 70 % (resp. 50 %) bazálnej zložky a 30 % (resp. 50 %) prandiálnej zložky. **Iniciálna denná dávka** sa navrhuje v rozsahu **0,3 – 0,4 j/kg telesnej hmotnosti** rozdelená do dvoch dávok v pomere 60 % : 40 % (v prospech rannej dávky) až 50 % : 50 %.

Bifázickými inzulínmi (bifázický Aspart – Novomix, bifázický lispro – Humalog Mix) môžeme dosiahnuť významné zlepšenie glykemickej kontroly u väčšiny pacientov (5, 24). Bifázické prípravky však majú aj viacero úskalí a nevýhod. Vyčíta sa im ťažkopádnejšia titrácia dávok (musí sa zohľadňovať preprandiálna i postprandiálna glykémia), čo znižuje aj flexibilitu pacienta. Vzhľadom na absenciu obednej dávky je aj horšia kontrola postprandiálnej glykémie po obede, ktorá sa prenáša aj do obdobia pred večerou. Táto nevýhoda sa dá čiastočne zmierniť prerozdelením príjmu sacharidov (ubratie sacharidov, t. j. prílohy, na obed a doplnenie objemu nezapočítavanou zeleninou a prerozdelením bielkoviny v prospech obeda). Aj v tomto prípade, bifázické analógy majú pred klasickými bifázickými inzulínmi na báze humánneho inzulínu viaceré výhody. Ide najmä o lepší efekt na postprandiálnu glykémiu, nižšie riziko hypoglykémie, či možnosť podania tesne pred jedlom. Naviac, vďaka kinetike účinku bifázických analógov je na rozdiel od klasických premixovaných prípravkov možné podanie aj v troch denných dávkach (pred každým hlavným jedlom) (5, 24). Limitujúcim faktorom bifázických prípravkov je hyperglykémia nalačno, keď pacienta musíme prestatívať na režim kompletnej substitúcie bazálnym + prandiálnym režimom v intenzifikovanej schéme podávania. Liečba bifázickými prípravkami inzulínu sa kombinuje s OAD (najčastejšie s metformínom).

Bazálny a prandiálny inzulín v schéme intenzifikovaného podávania

Kompletná substitúcia bazálnym + prandiálnym inzulínom v schéme intenzifikovaného podávania sa riadi rovnakými pravidlami ako u pacientov s DM-1. Rovnako **iniciálna dávka** obvykle predstavuje **0,4 – 0,6 j/kg telesnej hmotnosti**. Aj pri tomto spôsobe je u pacientov s DM-2 racionálne ponechať v liečbe metformín (ak ho pacient toleruje a nie je kontraindikovaný).

Záver

Analógy inzulínu predstavujú výhodnú alternatívu pre iniciáciu liečby inzulínom u pacientov s DM-2. Hlavnou výhodou je **nižšie riziko hypoglykémie**, ktoré uľahčuje titráciu dávok, lepší farmakodynamický profil napodobňujúci fyziologickú sekréciu a nižší prírastok

na hmotnosti. Či už inzulín pridávame k predošlej liečbe OAD (obvyklý postup) alebo inzulínom liečbu začíname, vždy je **vhodná kombinácia s OAD**, preferenčne **s metformínom**, ktorý prispieva k nižšiemu prírastku na hmotnosti, zlepšuje citlivosť na inzulín a liečba vyžaduje nižšie dávky inzulínu, nevedie k riziku hypoglykémie a má viaceré priaznivé paraglykemické efekty zlepšujúce aj kardiovaskulárnu prognózu (30). V celkovom kontexte je **potrebný komplexný prístup**, t. j. liečba aj ostatných rizikových faktorov (11).



doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.

Národné diabetologické centrum
Národný endokrinologický
a diabetologický ústav n.o.
034 91 Ľubochňa
e-mail: martinka@nedu.sk

Literatúra

- Anderson JH, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Multicenter insulin lispro study group. Arch Intern Med 1997; 157: 1249–1255.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. NEJM 2008, 358; 2650–2572.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes NEJM, 2008, 358; 2545–2559.
- Becker RHA, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of new rapidly acting insulin analog insulin glulisine. Diabetes 2003; 52: A110.
- Boehm BO, et al. Premixed insulin aspart 30 vs premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine 2002;19: 393–399.
- Dailey D, et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2363–2368.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–986.
- DECODE study group. European diabetes epidemiology group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617–621.
- Dihy RG, McMahon GT, Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials NEJM 2008, 358; 2630–2633.
- Frick AD, et al. Pharmacokinetic and glucodynamic profiles of insulin glulisine following subcutaneous administration at various injection sites. Diabetes 2003; 52: A199.
- Gaede P, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 383–393.
- Gerich JE. Novel insulins: expanding options in diabetes management. Am J Med 2002; 113: 308–316.
- Haak T, 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 Obes Metab 2005; 7: 56–64.
- Hamilton-Wessler M, et al. Mechanism of protracted metabolic effect of fatty acids acylated insulin, NN304, in dogs: retention of NN304 by albumin. Diabetologia, 1999; 42: 1254–1263.
- Chiasson JL, Gomis R, et al. The STOP-NIDDM Trial An international study on the efficacy of an glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Diabetes Care 1998, 21: 1720–1725.
- Jouven X, Desnos M, et al. Predicting Sudden Death in the Population The Paris Prospective Study I. Circulation 1999; 99: 1978–1983.
- Khaw, KT et al. Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. Annals of Internal Medicine 2004; 141: 413–420.
- Jarvinen Y, et al. Less nocturnal hypoglycemia and better post dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 1130–1136.
- Malmberg K, et al. Glycometabolic state at admission: import risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation, 1999; 99: 2626–2632.
- Mitrakou A, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 1992; 326: 22–29.
- Monier L, et al. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 881–885.
- Nathan DM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Update regarding the thiazolidinediones. Diabetologia 2008; 51: 8–11.
- Riddle MC et al. 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: 3080–3086.
- Roach P, et al. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. Diabetes Care 1999; 22: 1258–1261.
- Rosenstock J, et al. Basalinsulin therapy in type 2 diabetes: a 28 week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. Diabetes Care 2001; 24: 6631–6636.
- Rosenstock J, Dailey G et al. Reduced Hypoglycemia Risk With Insulin Glargine A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 950–955.
- Rosenstock J, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51(3): 408–416.
- Sorbera LA, et al. Insulin glulisine. Drugs of Future 2003; 28: 1955–1958.
- Storms F, Shutler S, Rodriguez J, et al. The ATLANTUS Trial investigating treatment algorithms for insulin glargine (LANTUS) therapy: results in patients with type 1 and type 2 diabetes. European Association for the Study of Diabetes, 40th Annual Meeting, 5 – 9 September, Munich, Germany.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352: 837–853.
- Vajo Z, et al. Genetically engineered insulin analogues: Diabetes in new millennium. Pharmacological reviews 2000; 52: 1.
- Woerle HJ, et al. Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin A1c values. Arch Intern Med 2004; 164: 1627–1632.