

Principy terapie bazálním inzulinem u diabetu 2. typu

A. Adamíková

Diabetologické centrum IK KNTB, a. s., Zlín

Souhrn

Chronická hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu vede k vývoji mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací a významně ovlivňuje morbiditu a mortalitu. Řada velkých klinických studií dokazuje, že normalizace hladiny glykemií může zabránit nebo zpomalit progresi pozdních komplikací diabetu. Asi 25 % pacientů léčených perorálními antidiabetiky potřebuje inzulinoterapii ke kompenzaci progresy selhání β -buněk a zabezpečení kontroly glykemie. Podle doporučení ADA/EASD je možné při neuspokojivé kompenzaci diabetu perorálními antidiabetiky zahájit inzulinoterapii přidáním bazálního inzulinu ke stávající léčbě. Dlouhodobě působící inzulinová analoga (glargin, degludec, detemir) ve studiích prokazují významně nižší riziko hypoglykemických příhod, především nočních. K ovlivnění postprandiální hyperglykemie při terapii bazálním inzulinem je možné využít kombinace s krátkodobě působícími agonisty GLP-1 receptorů. Léčba má nižší riziko hypoglykemických příhod než terapie inzulinem bazál/bolus a také nižší riziko zvyšování hmotnosti. Zasahuje přímo do patofyziologie diabetu 2. typu.

Klíčová slova

diabetes mellitus 2. typu – perorální antidiabetika – bazální inzulinové analogum – hypoglykemie – agonisté GLP-1 receptorů

The principles of basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients

Abstract

Chronic hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus leads to the development of microvascular and macrovascular complications while significantly affecting morbidity and mortality. A whole line of major clinical studies have proven that normalization of glycaemia levels can prevent or slow down the progression of later complications associated with diabetes. Around 25% of patients treated with oral antidiabetic drugs require insulin therapy to compensate for the progress of β -cell failure and to ensure glycaemic control. According to the ADA/EASD guidelines, it is possible, if the diabetes is not satisfactorily controlled with oral antidiabetic drugs, to introduce insulin therapy by adding basal insulin to the existing treatment. In studies, the long-term acting insulin analogues (glargine, degludec, detemir) have established the evidence of significantly reduced risk of hypoglycaemia, especially at night. In order to influence postprandial hyperglycaemia during basal insulin therapy it is possible to use the combination with short-term acting GLP-1 receptor agonists. The therapy presents a reduced risk of hypoglycaemia than basal/bolus insulin therapy as well as a lower risk of weight increase. It directly impacts the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus.

Keywords

type 2 diabetes mellitus – oral antidiabetic drugs – basal insulin analogue – hypoglycaemia – GLP-1 receptor agonists

Úvod

Základní léčba diabetu 2. typu zahrnuje dietu, fyzickou zátěž, změnu životního stylu a terapii metforminem. Cílem léčby diabetu 2. typu je dosažení normální hladiny glykemie. Podle individualizovaných doporučení pro léčbu diabetu 2. typu se přistupuje ke změně terapie, pokud pacient nedosahuje požadovaných cílů, především hodnoty $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol, u pacientů bez komorbidit $HbA_{1c} < 45$ mmol/mol [1]. Perorální antidiabetika mohou snížit hladinu glykosylovaného hemoglobinu o 1–2 %. Terapie perorálními antidiabetiky selhává při postupné ztrátě funkce β -buněk pankreatu. Ochranu β -buněk před

apoptózou, zvýšení proliferace β -buněk, zvýšení sekrece inzulinu a snížení sekrece glukagonu umožňuje terapie inkretiny, inhibitory DPP-4 (dipeptidylpeptidáza 4) a agonisty receptorů pro GLP-1 (glukagon-like peptid 1). Jinou možností k dosažení kontroly diabetu je inzulinoterapie. Studie DCCT/EDIC na datech z nyní 30letého sledování diabetiků 1. typu prokázala význam intenzivní terapie inzulinem ve srovnání s konvenčními režimy. V intenzivně léčené skupině došlo ke snížení rizika retinopatie o 76 %, snížení progresy retinopatie o 54 %, snížení klinické neuropatie o 60 %, albuminurie o 54 % a mikroalbuminurie o 39 % [2]. Podobně ve studii UKPDS [3] se ukázalo, že také

u diabetiků 2. typu vede intenzivní kontrola glykemie perorálními antidiabetiky a inzulinem ke 12% snížení rizika s diabetem spojených výstupů, nesignifikantně k 10% snížení mortality spojené s diabetem a 6% snížení všech příčin mortality. Studie dokumentovala 25% redukci s diabetem spojených mikrovaskulárních komplikací ($p = 0,0099$). Algoritmus léčby diabetu 2. typu zařazuje inzulinoterapii hned do druhé linie léčby za terapii metforminem. K zahájení inzulinoterapie se s výhodou používají dlouhodobě působící inzulinová analoga v bazálním režimu, která mají nízké riziko hypoglykemických příhod, především nočních. Takto zavedená terapie je označována jako časná in-

Tab. 1. Přehled dlouhodobě působících inzulínových analog [12].

| Typ inzulínového analoga | Název | Výrobce |
|--|-----------------------------|----------------|
| dlouhodobě působící – náplň do aplikátoru | Lantus 100 IU/ml | Sanofi-Aventis |
| | Lantus 100 IU/ml OptiClic | Sanofi-Aventis |
| | Levemir 100 IU/ml Penfill | Novo Nordisk |
| | Tresiba 100 IU/ml Penfill | Novo Nordisk |
| dlouhodobě působící – předplněný aplikátor | Tresiba 200 IU/ml FlexTouch | Novo Nordisk |
| | Lantus 100 IU/ml SoloSTAR | Sanofi-Aventis |
| | Levemir 100 IU/ml FlexPen | Novo Nordisk |

zulinoterapie. Alternativou pro zahájení inzulínoterapie je podání premixovaného inzulínu s analogem ve dvou denních dávkách.

Patofyziologické podklady pro časnou inzulínoterapii

Normální glukózová homeostáza zahrnuje hormonální regulaci glukózové utilizace a produkce (inzulin, glukagon), filtraci a reabsorpci glukózy ledvinami. Porucha inzulínové sekrece spojená s defektem v účinku inzulínu a hyperglukagonemií vede k excesivnímu uvolnění glukózy v játrech a snížení spotřeby glukózy v periférii. Výsledná hyperglykemie a zvýšení hladiny volných mastných kyselin vedou ke ztrátě funkce β -buněk a zvýšení apoptózy. Hyperglykemie zvyšuje produkci volných radikálů, které inhibují expresi inzulínových genů v glukózotoxických β -buňkách. Tento glukózotoxický efekt se rozvíjí kontinuálně v prediabetických stádiích a je reverzibilní při normální hladině glykemie. Termín „metabolická paměť“ zahrnuje řadu procesů včetně glykosylace proteinů s následkem poškození vyvolaného prolongovanou hyperglykemií [4]. Časná inzulínová terapie zlepšuje funkci β -buněk a umožňuje snadnější dlouhodobou kontrolu diabetu. Význam intenzivní kontroly diabetu od počátku onemocnění byl prokázán i ve studii DCCT/EDIC u diabetiků 1. typu. Harrison et al ve studii [5] dokumentovali dlouhodobý přínos časně intenzivní terapie premixovaným inzulínem na funkci β -buněk u 58 nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu. Poté následovala léčba inzulínem v kombinaci s metforminem na tři měsíce. Funkce β -buněk byla zachována na 3,5 roku, a to bez ohledu na to, zda pacienti dále pokračovali v terapii inzulínem nebo trojkombinací perorálních antidiabetik (metformin, glyburid, pioglitazon). Autoři podporují použití časně intenzivní inzulínoterapie k ochraně β -buněk

jako protiklad postupné intenzifikace léčby při selhávání terapie.

Studie ORIGIN

Studie ORIGIN [6] hodnotila efekt časně léčby bazálním inzulínem glarginem ve srovnání s konvenčním postupem v mezinárodní, multicentrické, randomizované studii. Studie sledovala 12 612 pacientů, převážně s diabetem, 12 % s prediabetem. 66 % pacientů mělo v anamnéze závažnější kardiovaskulární příhodu. Incidence kardiovaskulárních příhod jako primární výstup a všechny příčiny mortality byly podobné v obou skupinách (2,57 %/rok v glarginové skupině a 2,6 %/rok v kontrolní větvi), v glarginové větvi se prokázalo nižší riziko vzniku nové anginy pectoris. Hodnota glykosylovaného hemoglobinu byla na konci studie po 6,2 letech sledování 6,2 % a ve standardní větvi 6,5 % (dle DCCT). Výsledek byl srovnatelný se studií ACCORD [7], avšak ve studii ORIGIN při terapii glarginem byl velmi nízký výskyt těžkých hypoglykemických příhod. Na studii ORIGIN navazuje studie ORIGINALE, která má potenciál prokázat za delší sledované období vliv časně terapie glarginem na incidenci KV příhod. Dále se ve studii ORIGIN prokázal neutrální vliv terapie glarginem na výstupy spojené s výskytem karcinomů včetně mortality na karcinomy. Studie ORIGIN-GRACE sledovala 1 184 pacientů ze studie ORIGIN, u kterých bylo prováděno vyšetření karotid s měřením intimomediální tloušťky. Studie dokumentovala nesignifikanční 11% redukci progresu intimomediální tloušťky karotid za rok v segmentech společné karotidy, bifurkace a vnitřní karotidy ($p = 0,145$) při terapii glarginem a v dalších vedlejších výstupech statisticky signifikantní snížení progresu intimomediální tloušťky ve společné karotidě ($p = 0,049$) a společné karotidě + bifurkaci ($p = 0,032$) v glarginové skupině [8].

Srovnání časně a pozdější inzulínoterapie

Inzulínoterapie se často zahajuje pozdě, kdy již pacienti mají rozvinuté pozdní komplikace. Ve studii Kosteva et al [9] byla v Německu průměrná doba od diagnózy diabetu k zahájení inzulínoterapie 4,2 roku a již 50,5 % pacientů mělo přítomno nejméně jednu makrovaskulární příhodu. Přínos časně inzulínoterapie oproti pozdější byl prokázán i ve studii Fonseca et al [10], kde se přidával inzulín glargin v bazálním režimu u špatně kompenzovaných diabetiků 2. typu bez perorálních antidiabetik, s jedním až dvěma perorálními antidiabetiky. Větší pokles HbA_{1c} s nižším rizikem hypoglykemií byl dokumentován u pacientů s 0–1 perorálním antidiabetikem vs 2 PAD. Větší pokles HbA_{1c} , nižší incidence hypoglykemií a menší hmotnostní přírůstek byl u pacientů léčených jen metforminem s bazálem oproti pacientům léčených samotnou sulfonylureou s bazálem nebo metforminem v kombinaci se sulfonylureou a bazálem. Ve studii GLORY [11] byli randomizováni nově zjištění diabetici 2. typu buď k terapii metforminem, nebo glarginem. Studie prokázala signifikantní zlepšení kontroly glykemie a funkce β -buněk při terapii glarginem bez rizika symptomatických hypoglykemií, ale se zvýšením frekvence asymptomatických hypoglykemií a hmotnostních přírůstků.

Postupy při zahájení bazální inzulínoterapie

Pro bazální inzulínovou terapii jsou nejvhodnější dlouhodobě působící inzulínová analoga, která mají nízké riziko hypoglykemických příhod, především nočních, a nízké hmotnostní přírůstky oproti střednědobě působícím humánním inzulínům NPH (tab. 1) [12]. Inzulíny mají prakticky bezvrcholový průběh účinku. V současné době jsou registrovány dlouhodobě působící analoga detemir, glargin, degludec 100 IU/ml a 200 IU/ml. U diabetiků 2. typu se doporučuje zahájení dávkou 10 IU nebo 0,1–0,2 IU/kg a upravit dávku dle glykemie. U inzulínorezistentních pacientů může být dávka 0,3–0,4 IU/kg. Vhodné je zahájení před spaním nebo s večerí a dávku upravovat dle glykemie nalačno po 2 IU k dosažení glykemie $\leq 5,5$ mmol/l. Glargin [13] se podává 1× denně vždy ve stejnou dobu, v případě převodu ze dvou dávek NPH se celková dávka glarginu doporučuje snížit o 20–30 %. Vhodné je opět podávání večer nebo před spaním s úpravou dávky dle glykemie nalačno. Dávka glarginu se ustálí asi po 2–4 dnech od aplikace

první dávky. Inzulín degludec má délku trvání účinku až 42 hodin. Podle SPC [14] se doporučuje u diabetiků 2. typu zahájení dávkou 10 IU. Převod z jiných bazálních inzulínů je v poměru 1 : 1, pokud měl pacient dvě dávky bazálního inzulínu, je také vhodná redukce dávky. Tento inzulín má možnost flexibilního podávání během dne. Interval mezi injekcemi je minimálně 8 hod a maximálně 40 hod. Ve studiích má velmi nízké riziko nočních hypoglykemických příhod. Dávka metforminu se při zahájení terapie bazálním inzulínem nemusí redukovat. Dávku sulfonylurey je vhodné snížit v prevenci hypoglykemií. Nejvhodnější je upravit bazální inzulín tak, aby bylo možné sulfonylureu zcela vysadit a ponechat jen kombinaci s metforminem. Kombinace bazálního inzulínu s pioglitazonem je možná při respektování kontraindikací u pacientů s rizikem srdečního selhání. Dále se používají kombinace bazálního inzulínu s inhibitory DPP-4 nebo GLP-1.

Ve studii Meneghiniho et al [15] se sledovala účinnost a bezpečnost přidání bazálního inzulínu detemir nebo glargin v jedné denní dávce k předchozí terapii metforminem u diabetiků 2. typu. Do 26týdenní randomizované, mezinárodní studie zařadili autoři 457 neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 2. typu. Detemir nebo glargin byl přidáván ke stávající terapii metforminem a titrován dle glykemie nalačno podle algoritmu s cílem dosáhnout hodnoty ≤ 5 mmol/l. Primárním sledovaným cílem byla změna HbA_{1c} . Ve studii se nepodařilo prokázat primární cíl, tj. noninferioritu detemiru oproti glarginu pro změnu HbA_{1c} . S detemirem došlo k signifikantnímu snížení hmotnosti o 0,49 kg a s glarginem k přírůstku hmotnosti o 1 kg. Pokles hmotnosti se projevoval v detemirové skupině napříč BMI rozmezí, nejvíce ve skupině s BMI nad 30.

Kombinace bazálního inzulínu s agonisty receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA)

Přidání GLP-1 receptorových agonistů k bazální terapii inzulínem podle studií prokazuje možnost dalšího snížení hodnoty HbA_{1c} a zlepšení kompenzace bez hmotnostních přírůstků. Prokázalo se to při kombinaci detemiru s liraglutidem, který patří mezi dlouhodobě působící GLP-1 RA. S inzulínem degludec a liraglutidem byl vyroben premixovaný přípravek, který ve studiích programu DUAL prokazuje zlepšení kompenzace dle HbA_{1c} , glykemických profilů a pokles hmotnosti [16]. Krátkodobě působící GLP-1 RA exenatid byl v dávce

10 μ g dvakrát denně přidáván k terapii inzulínem glargin a ve 30. týdnu sledování došlo k signifikantnímu poklesu glykemie 2 hod po jídle oproti placebové skupině [17]. Krátkodobě působící prandiální agonisté GLP-1 (lixisenatid a exenatid) snižují hlavně glykemie postprandiální a v kombinaci s bazálním inzulínem ovlivňujícím lačnou glykemie představují ideální kombinaci pro řešení všech složek dysglykemie (FPG, PPG, HbA_{1c}). Program studií GetGoal se zabýval lixisenatidem v různých antidiabetických režimech.

Studie GetGoal-L

Ve studii GetGoal-L byla hodnocena účinnost a bezpečnost přidání lixisenatidu 20 μ g jedenkrát denně k terapii bazálním inzulínem u 495 diabetiků 2. typu, kteří byli neuspokojivě kompenzováni kombinací bazálního inzulínu \pm metforminu. Lixisenatid signifikantně redukoval HbA_{1c} oproti placebo a zvýšil počet pacientů s $HbA_{1c} < 7\%$ (dle DCCT, 28 % vs 12 % oproti placebo; $p < 0,0001$). Lixisenatid snižoval statisticky signifikantně glykemie 2 hod po standardizované snídani (léčebný rozdíl $-3,8$ mmol/l; $p < 0,0001$), redukoval hmotnost (léčebný rozdíl $-1,3$ kg; $p < 0,0001$) a snižoval i spotřebu inzulínu ($-5,6$ IU vs $-1,9$ IU; $p = 0,012$). Incidence symptomatických hypoglykemií byla mezi skupinami srovnatelná (27,7 % při lixisenatidu vs 21,6 % při placebo), ve skupině s lixisenatidem se vyskytly čtyři případy těžké hypoglykemie oproti žádné s placebem [18].

Studie GetGoal-L-Asia

Ve studii GetGoal-L-Asia [19] se přidávalo 20 μ g lixisenatidu denně k bazálnímu inzulínu \pm sulfonylurea u 311 asijských pacientů. Lixisenatid signifikantně zlepšoval postprandiální glykemie a HbA_{1c} (léčebný rozdíl vs placebo $-0,9\%$; $p < 0,0001$), počet pacientů s $HbA_{1c} < 7\%$ (dle DCCT, 35,6 % vs 5,2 %; $p < 0,0001$) a s $HbA_{1c} < 6,5\%$ (17,8 % vs 1,3 %; $p < 0,0001$) byl větší s lixisenatidem oproti placebo. Změny v tělesné hmotnosti byly mezi skupinami malé a nesignifikantní. V kombinaci lixisenatid se sulfonylureou a bazálním inzulínem se symptomatická hypoglykemie vyskytla u 47,2 % pacientů oproti 21,6 % u placebo. Proto se tato kombinace dle SPC Lyxumie nedoporučuje, sulfonylureu je třeba vysadit [20].

Studie GetGoal-Duo1

Studie GetGoal-Duo1 hodnotila 446 diabetiků špatně kompenzovaných perorálními an-

tidiabetiky. V úvodní periodě byl přidán inzulín glargin k metforminu (ostatní PAD byla vysazena) a titrován k dosažení glykemie nalačno $\leq 7,8$ mmol/l a HbA_{1c} 7–9 % (dle DCCT), pak byli pacienti randomizováni buď k přidání 20 μ g lixisenatidu, nebo placebo pod dobu 24 týdnů. Lixisenatid snižoval významně HbA_{1c} (léčebný rozdíl $-0,3\%$; $p < 0,0001$), zvýšil počet pacientů s $HbA_{1c} < 7\%$ (56 % vs 39 % s placebem), snižoval glykemie 2 hod po jídle (léčebný rozdíl 3,2 mmol/l; $p < 0,0001$), glykemie nalačno (NS). Celkově se snížila za celou studii hmotnost (léčebný rozdíl $-0,9$ kg; $p = 0,0012$). Po randomizaci měli pacienti s lixisenatidem hmotnostní přírůstek v placebové skupině 1,2 kg oproti 0,3 kg při lixisenatidu. 20,2 % mělo symptomatickou hypoglykemie s lixisenatidem oproti 11,7 % s placebem [21].

Závěr

Diabetes mellitus 2. typu je chronické progresující onemocnění, které vyžaduje dobrou kompenzaci od počátku onemocnění. Terapii je v průběhu onemocnění nutné měnit s cílem dosáhnout a udržet požadovanou kompenzaci. Časná inzulínoterapie bazálními dlouhodobě působícími analogy zlepšuje kontrolu glykemie cestou suprese hepatické glukózové produkce a ochranou funkce β -buněk. Výsledky studií prokazují, že časná inzulínová terapie vede k rychlé normalizaci glykemie, zabraňuje progresi poruchy glukózové tolerance, obnovuje funkci β -buněk, zlepšuje metabolickou paměť a zabraňuje orgánovým komplikacím [22]. Snižuje endoteliální dysfunkci protizánětlivou a antioxidační cestou. Ke kompletnímu řešení dysglykemie bez rizika hypoglykemií a hmotnostních přírůstků je možné využít kombinaci bazálního inzulínu s metforminem, inhibitory DPP-4 a agonisty GLP-1 receptorů. Bazální inzulínová terapie je jednoduchá i pro pacienta a podstatně zlepšuje kvalitu života.

Literatura

1. 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. doi: 10.2337/dc12-0413.
2. Gubitosi-Klug RA. The diabetes control complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care* 2014; 37: 44–49. doi: 10.2337/dc13-2148.
3. 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.

4. Ceriello A. Hypothesis: the „metabolic memory“, the new challenge of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86 (Suppl 1): S2–S6. doi: 10.1016/S0168-8227(09)70002-6.

5. Harrison LB, Adams-Huet B, Raskin P et al. Beta-cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy. *Diabetes Care* 2012; 35: 1406–1412. doi: 10.2337/dc11-2170.

6. Hanefeld M, Bramlage P. Insulin use early in the course of type 2 diabetes mellitus: The ORIGIN Trial. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 342–349. doi: 10.1007/s11892-013-0366-z.

7. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818–828. doi: 10.1056/NEJMoa1006524.

8. Lonn EM, Bosch J, Diaz R et al. GRACE and ORIGIN investigators. Effect of insulin glargine and n-3FA on carotid intima-media thickness in people with dysglycemia at high risk for cardiovascular events: the Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation Study (ORIGIN-GRACE). *Diabetes Care* 2013; 36: 2466–2474. doi: 10.2337/dc12-2129.

9. Kostev K, Mergenthaler U. Time to insulin initiation, glucose control and occurrence of diabetes related complications in France, Germany and UK from 2005 to 2010. *Diabetologia* 2011; 54 (Suppl 1): S159–S160.

10. Fonseca V, Gill J, Zhou R et al. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypo-

glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 814–822. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01412.x.

11. Pistorosch F, Köhler C, Schaper F et al. Effects of insulin glargine versus metformin on glycaemic variability, microvascular and beta-cell function in early type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2013; 50: 587–595. doi: 10.1007/s00592-012-0451-9.

12. Jirkovská A et al. Kaleidoskop edukace léčby inzulínem se zaměřením na analoga inzulínu. *Praha: MEDICAL TRIBUNE CZ* 2013: 161.

13. SPC Lantus. [online]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>

14. SPC Tresiba. [online]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>

15. Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M. et al. Once-daily initiation of basal insulin as add-on-to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 729–736. doi: 10.1111/dom.12083.

16. Gough SCL, Buse JB, Woo VC et al. IDegLira, a novel fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide, is efficacious and safe in subjects with type 2 diabetes: a large, randomised phase 3 trial. *Diabetologia* 2013; 56 (Suppl. 1): S96–S97.

17. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011; 154: 103–112. doi: 10.7326/0003-4819-154-2-201101180-00300.

18. Riddle MC, Aronson R, Home P et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insu-

lin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013; 36: 2489–2496. doi: 10.2337/dc12-2454.

19. Seino Y, Min KW, Niemoeller E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 910–917. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01618.x.

20. SPC Lyxumia. [online]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>

21. Riddle MC, Forst T, Aronson R et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013; 36: 2497–2503. doi: 10.2337/dc12-2462.

22. Owens DR. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 776–785. doi: 10.1089/dia.2013.0081.

Doručeno do redakce 13. 3. 2014

Přijato po recenzi 27. 3. 2014

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

www.bnzlin.cz

adamikova@bnzlin.cz



Děkujeme partnerům za podporu

XIX. postgraduální diabetologický seminář Brno 2014

21.–22. 3. 2014

hotel Holiday Inn, Brno

Pořádaný pod záštitou ČDS, Certifikován OSL ČLK 7 kredity











ABBOTT DIABETES CARE | MERCK SHARP&DOHME IDEAL, INC. | TEVA PHARMACEUTICALS CR | BERLIN-CHEMIE MENARINI

Přihlášky na rok 2015 na www.diabrno.cz, info@diabrno.cz | Seminář organizuje: Lion Media, s.r.o. | www.lionmedia.cz, info@lionmedia.cz