

Dlouhodobě působící inzulinová analoga a riziko hypoglykemických příhod

Alena Adamíková, Jaroslav Rybka

Diabetologické centrum Interní kliniky a Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta prim. MUDr. Jiří Latta

Souhrn

Doporučení pro léčbu diabetu 2. typu obsahují individualizaci léčebných cílů pro pacienty s komorbiditami, u nichž hypoglykemie zvyšují riziko komplikací. Postačuje cílová hodnota HbA_{1c} do 60 mmol/mol dle doporučení České diabetologické společnosti. S délkou trvání diabetu a progresí onemocnění se pro řadu pacientů, a to i v pokročilém věku, stává inzulinová terapie nezbytnou. Diabetes and Aging Study sledovala pacienty ≥ 60 let věku s diabetem, hypoglykemie patřily k nejčastějším vedlejším účinkům léčby a výskyt se zvyšoval s věkem. Pro pacienty je třeba volit jednoduché inzulinové režimy, které odpovídají přidruženým chorobám i osobnosti. Terapie bazálními inzulinovými analogy je spojena s nízkým rizikem hypoglykemických příhod, umožňuje kombinaci s perorálními antidiabetiky i GLP1 receptorovými agonisty.

Klíčová slova: bazální inzulinová analoga – diabetes mellitus 2. typu – hypoglykemie

Long-term acting insulin analogues and the risks of hypoglycemic incidence

Summary

As recommendation for treatment of type 2 diabetes mellitus, incorporating individualization of therapeutic targets for patients with co-morbidities, for whom hypoglycemia increases the risk of complications. The sufficient target value is 60 mmol/mol of HbA_{1c} under the guidelines of Czech Diabetes Society. Insulin therapy becomes essential for a whole line of patients, including those of advanced age, in relation to duration of diabetes and progression of the disease. The Diabetes and Aging Study observed patients of ≥ 60 years age with diabetes, in which hypoglycemia ranked among the most frequent side effects of therapy and where incidence increased with age. It is necessary to select simple insulin regimens which are in accordance with the associated diseases and the age of the person. A therapy of basal insulin analogues, linked to a low risk rate of hypoglycemic incidence, enables combination with oral antidiabetic drugs and GLP-1 receptor agonists.

Key words: basal insulin analogues – hypoglycemia – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Hypoglykemie patří k častým i potenciálně život ohrožujícím komplikacím u diabetiků 1. i 2. typu léčených inzulínem a sulfonylureou. Sledování [1], které probíhalo 3 týdny u 1 848 diabetiků léčených inzulínem (50 % 1. typu a 50 % 2. typu) ve Velké Británii, Francii a Německu v roce 2011, uvádělo 2,4 větší hypoglykemické příhody na pacienta za 12 měsíců. Celkem 13 % pacientů udávalo 1–2 větší hypoglykemické příhody během 12 měsíců, rozdíl mezi zeměmi nebyly statisticky signifikantní, méně větších hypoglykemických příhod měli pacienti s diabetem 2. typu (DM2T). Více pacientů s diabetem 2. typu než 1. typu (DM1T) přiznávalo menší hypoglykemickou příhodu během 12 měsíců (15 % vs 5 %, $p < 0,05$). 4 % pacientů byla ošetřena na urgentních

příjmech, 0,5 % pacientů dokonce nejméně 3krát. 3 % byla hospitalizována během 12 měsíců pro hypoglykémii, z toho 2,3 % mělo od 1 do 2 hospitalizací, průměrný počet hospitalizací na pacienta s inzulinovou terapií za rok byl 0,47.

Hypoglykemické příhody ovlivňují sympatoadrenální aktivaci, zvyšují riziko arytmií a náhlé smrti. Dochází k prodloužení QT intervalu a jeho větší variabilitě [2]. Ve studii ACCORD [3] došlo v intenzivně léčené větvi (průměrná hodnota HbA_{1c} dle DCCT 6,4 %) ke zvýšení mortality při současném nárůstu hypoglykemických příhod u rizikové populace (10,5 vs 3,5 %). Stav, při němž přínos těsné kompenzace diabetu pro snížení rizika kardiovaskulárních komplikací vede ke zvýšení incidence hypoglykemických příhod s následným

zvýšením rizika úmrtí, je někdy označován za „paradox terapie diabetu“.

Diabetes and Aging Study

Ve studii [4] bylo po dobu 7 roků sledováno 72 310 diabetiků 2. typu ≥ 60 let věku. Data byla získána z registru v Severní Kalifornii v USA. Zjišťovala se incidence akutních hyperglykemických příhod, akutních hypoglykemických příhod, mikrovaskulárních komplikací (konečná stadia renálního selhání, periferní cévní onemocnění, amputace dolních končetin, pokročilé oční onemocnění), kardiovaskulárních komplikací (ischemická choroba srdeční, cerebrovaskulární onemocnění, městnavé srdeční selhání) a všechny příčiny mortality. Incidence příhod (příhody/1 000 osob/rok) byly počítány pro každou věkovou kategorii (60, 70, 80 a více let) a trvání diabetu (krátké: 0–9 roků vs delší: 10 a více roků).

Průměrný věk pacientů v souboru byl 71 roků. V každé věkové kategorii měli pacienti s delším trváním diabetu horší kompenzaci onemocnění, 14,3 % ve věkové kategorii 80 a více let mělo $HbA_{1c} > 8$ % (DCCT) oproti 6,4 % ve stejné věkové skupině s kratším trváním onemocnění. Počet pacientů na terapii inzulinem ve věkové skupině 80 a více let byl 34,8 % s déle trvajícím diabetem oproti 5 % s krátce trvajícím. Většina pacientů užívala ACE inhibitory a statiny. Ve skupině s kratším trváním diabetu měly největší incidenci kardiovaskulární komplikace, diabetická retinopatie a pak akutní hypoglykemické příhody. Hypoglykemie se vyskytovaly nejvíce ve věkové skupině 80 a více let: 6,22 příhod/1 000 osob a rok. Srdeční selhání a cerebrovaskulární onemocnění narůstaly skokově s věkem. Ve skupinách s delším trváním diabetu narůstal výskyt mikrovaskulárních komplikací, především konečných stadií renálního selhání, diabetické retinopatie a amputací. U pacientů ve věku 80 a více let a delším trváním diabetu patřil výskyt hypoglykemických příhod mezi nefatální komplikace s největším nárůstem: 19,6 příhod/1 000 osob/rok.

Ve studii se prokázalo, že věk a trvání diabetu jsou nezávislými ukazateli klinického průběhu diabetu. Mezi nejčastější nefatální komplikace diabetu podle skupin patřily 4letá incidence kardiovaskulárních komplikací a hypoglykemie, zatímco mikrovaskulární komplikace a hyperglykemie se vyskytovaly mnohem méně. Riziko hypoglykemií výrazně stoupalo nezávisle s narůstajícím věkem a trváním diabetu, hypoglykemie byla 3. nejčastější komplikací mezi pacienty ve věku 70 let a více s delším trváním diabetu. Ve 45,9 % případů měla hypoglykemie vztah k jídlu, např. pacient nejedl a aplikoval si inzulin. Ve 22,1 % došlo k záměně inzulinů, nejčastěji dlouhodobě působícího analoga za krátkodobě působící analogum, v 12,2 % byla použita chybná dávka nebo v 6 % nechtěná dávka; v 1,5 % se chyby v dávkování vztahovaly k podávání inzulinu pumpou. Častěji urgentní příjmy vyhledali pacienti léčení jen inzulinem než pacienti užívající kombinaci inzulinu a perorálního antidiabetika. Dvě třetiny pacientů ošetřených na urgentních příjmech pro hypoglykemie měly vedlejší příhody, např. šokový stav, ztrátu vědomí,

křeče a úrazy při ztrátě vědomí. Asi jedna třetina pacientů byla hospitalizována. Pro bezpečnost inzulinové terapie je nutné posoudit individuální riziko pacienta.

Bazální inzulinové režimy v léčbě diabetu 2. typu

Terapie bazálním inzulinovými analogy je efektivní metodou k zahájení inzulinové terapie u diabetiků 2. typu, vede k signifikantnímu zlepšení glykemické kontroly, menšímu riziku hypoglykemických příhod a menším hmotnostním přírůstkům než terapie intenzifikovanými inzulinovými režimy typu bazál/bolus. Studie ORIGIN [5] prokázala účinnost časně terapie bazálním inzulinovým analogem glarginem u diabetiků 2. typu a pacientů s prediabetem a hodnotou $HbA_{1c} \geq 6,4$ %. Po 5 letech sledování mělo 77 % pacientů v glarginové větvi a 66 % pacientů ve standardně léčené větvi $HbA_{1c} < 7$ %. Vliv na redukcí makrovaskulárních příhod a mortalitu se neprokával. Ve studii se vyskytoval nízký počet závažných hypoglykemických příhod (1,0/100 osob-orků v glarginové skupině). Pennartzt et al [6] ve studii u diabetiků 2. typu se špatnou kompenzací užívajících metformin popsal signifikantní zlepšení reziduální funkce B-buněk při časně inzulinové terapii bazálním inzulinem. Fonseca et al [7] uvádějí větší redukcí HbA_{1c} s menším počtem hypoglykemických příhod a přírůstků hmotnosti při kombinaci glarginu s metforminem oproti kombinaci metforminu a sulfonylurey.

Ve studii DIET [8] se autoři zabývali změnou hmotnosti při zahájení inzulinové terapie jako vedlejším účinkem léčby. Cílem studie bylo zjistit vliv dietní intervence na změnu hmotnosti a dokumentovat hmotnostní změny napříč hodnotami body mass indexu (BMI) po zahájení terapie bazálním inzulinovým analogem detemir u pacientů diabetiků 2. typu s nadváhou nebo obezích, kteří dosud nebyli inzulinem léčeni. Diabetici s nadváhou nebo obezí zlepšili kompenzaci a současně došlo při iniciaci terapie inzulinem detemir s dietní a pohybové intervencí i bez ní k poklesu hmotnosti, a to v obou skupinách. Největší poklesy hmotnosti byly ve skupinách s BMI nad 35,0 kg/m². Polovina pacientů v každé studii užívala sulfonylureu, která byla po zahájení terapie inzulinovým analogem detemir vysazena. Všichni měli kombinaci s metforminem, což v jiných studiích snižovalo hmotnost o přibližně o 1,7 kg proti samotné inzulinové terapii. Vliv všech těchto faktorů vede k poklesu hmotnosti. Zajímavý je i signifikantně větší počet pacientů s $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol bez hmotnostních přírůstků a bez hypoglykemických příhod ve skupině dieta + detemir oproti detemiru samotnému. Pokles hmotnosti souvisí zřejmě s menším počtem hypoglykemických příhod ve skupině, která byla mnohem více edukována v oblasti stravy a lépe tomu přizpůsobila úpravy dávek inzulinu. Počet hypoglykemických příhod byl v obou sledovaných skupinách velmi nízký, zvláště těžkých hypoglykemických příhod. V každé větvi byla zaznamenána jen jedna za 26 týdnů sledování.

Novým ultra dlouze působícím bazálním inzulinovým analogem je inzulin degludek. Má bezvrcholový

profil účinku s délkou trvání až 42 hod. Inzulin byl hodnocen v klinických studiích fáze 3 a v programu BEGIN u pacientů s diabetem 1. i 2. typu v bazálním i intenzifikovaném inzulinovém režimu. Podle SPC [9] je počáteční dávka u diabetiků 2. typu při použití do bazálního režimu 10 IU. Prolongované působení umožňuje flexibilní aplikaci, pokud je mezi dávkami alespoň 8hodinová pauza. Do studie BEGIN Once Long [10] bylo zařazeno 1 030 diabetiků 2. typu neuspokojivě kompenzovaných perorálními antidiabetiky s HbA_{1c} 7–10 % (DCCT). Pacienti byli randomizováni v poměru 3 : 1 k aplikaci 1krát denně inzulinu degludek nebo glarginu v kombinaci s metforminem s titrací k cílové lačné glykemii 3,9–4,9 mmol/l. Primárním cílem studie byla změna HbA_{1c} po 52 týdnech sledování. Na konci studie se prokázala non-inferiorita inzulinu degludek oproti glarginu (1,06 vs 1,16 %, s léčebným rozdílem 0,09 %, 95CI: -0,04 k 0,22). Výskyt všech hypoglykemických příhod byl velmi nízký v obou skupinách, nebyl signifikantně rozdílný. Ve skupině léčené inzulinem degludek byl signifikantně nižší výskyt nočních hypoglykemických příhod o 36 % ($p = 0,04$) a také nižší výskyt závažných hypoglykemických příhod 0,003 vs 0,023 příhod/pacient/rok.

Dlouhodobý účinek inzulinu degludek byl také využitý ve studii BEGIN Once Simple Use [11]. V 26týdenní multicentrické, otevřené, randomizované studii byla srovnávána účinnost 2 různých typů algoritmů pro úpravu dávek bazálního inzulinu degludek u diabetiků 2. typu. Dávka inzulinu se upravovala jen 1krát týdně. V tzv. „jednoduchém“ algoritmu se měřila jedna glykemie nalačno a dávka se upravovala po 4 IU a v tzv. „krokovém“ algoritmu se počítal průměr ze 3 lačných glykemií 3 dny po sobě a postupovalo se po 2 IU. Oba algoritmy vedly ke stejné kompenzaci dle HbA_{1c} , glykemie nalačno i dle glykemických profilů, k minimálnímu výskytu hypoglykemických příhod 1,6 vs 1,17 příhod/pacienta/rok, zvláště nočních 0,21 vs 0,1 příhoda/pacienta/rok. Při „jednoduchém“ algoritmu byla vyšší potřeba inzulinu 0,61 IU/kg vs 0,5 IU/kg. Tento typ selfmonitoringu vedl ke snížení nákladů na testovací techniku.

Inzulin degludek i inzulin glargin jsou vyrobeny i ve větší koncentraci, degludek 200 IU/ml a glargin v novém typu molekuly 300 IU/ml. V 26týdenní studii BEGIN Low Volume [12] u diabetiků 2. typu neuspokojivě kompenzovaných perorálními antidiabetiky se prokázala non-inferiorita inzulinu degludek 200 IU/ml oproti glarginu 100 IU/ml, došlo k poklesu HbA_{1c} o 1,3 %. Počet hypoglykemických příhod byl nízký a srovnatelný 1,22 vs 1,42 příhod/pacienta/rok a nočních 0,18 s inzulinem degludek vs 0,28 příhod/pacienta/rok s glarginem.

Do kombinace s bazálním dlouhodobě působícím analogem je vhodné využít perorální antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykemických příhod, v první řadě metformin a pak i inhibitory DPP4 nebo GLP1 receptorové agonisty lépe než perorální antidiabetika sulfonylureové řady. Např. linagliptin v randomizované studii u pacientů ≥ 70 let [13] špatně kompenzovaných

metforminem, sulfonylureou, bazálním inzulinem nebo kombinací těchto postupů vedl oproti placebu k signifikantnímu zlepšení kontroly diabetu dle změny HbA_{1c} při stejném bezpečnostním profilu (výskyt hypoglykemií 24,1 % vs 16,5 %, $p = 0,2083$). Ve studii Get Goal Duo 1 [14] inzulin glargin byl přidáván k metforminu s tiazolidindiony nebo bez tiazolidindionů a dávka byla titrována k cílové hodnotě glykemie nalačno 4,4–5,6 mmol/l, následně byl k léčbě přidán GLP1-RA lixisenatid anebo placebo. V lixisenatidové skupině se snížil HbA_{1c} o 0,71 % vs 0,40 % ($p < 0,0001$). Na konci 24týdenního sledování lixisenatid významně snižoval 2hodinovou postprandiální glykemii, glykemie nalačno se snížila nesignifikantně o 0,34 mmol/l vs 0,46 mmol/l. Počet hypoglykemií byl v lixisenatidové skupině 0,8 vs 0,4 příhod/pacienta/rok při placebu.

Závěr

Diabetes mellitus 2. typu je progredující onemocnění a řada pacientů často i v pokročilém věku potřebuje zahájení inzulinové terapie. Inzulinový režim by měl být jednoduchý, respektující možnosti i schopnosti pacienta a jeho příbuzných. Také léčebné cíle musí být individualizované, aby se minimalizovalo riziko vedlejších účinků, především hypoglykemií. Bazální inzulinová analoga dobře splňují požadovaná kritéria a při kombinaci s metforminem, DPP4 inhibitory nebo antagonisty GLP1 receptorů jsou spojena s nízkým rizikem hypoglykemických příhod.

Literatura

- Willis DW, Diago-Cabezudo JL, Madec-Hilly A et al. Medical resource use, disturbance of daily life and burden of hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013; 13(1): 123–130.
- Škrha J. Hypoglykemie. Od patofyziologie ke klinické praxi. Maxdorf: Praha 2013: 58–62. ISBN 978–80–7345–319–0.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 818–828.
- Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY et al. Rates of complications and mortality in older diabetes patients: the Diabetes and Aging Study. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2): 251–258.
- 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(9): 2466–2474.
- Pennartz C, Schenker N, Menge BA et al. Chronic reduction of fasting glycemia with insulin glargine improves first. And second-phase insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2048–2053.
- 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 hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(9): 814–822.
- Niswender K, Piletic M, Andersen H et al. Weight change upon once-daily initiation of insulin detemir with or without dietary intervention in overweight or obese insulin-naïve individuals with type 2 diabetes: results from the DIET trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16: 186–192.
- SPC Tresiba. Dostupné z WWW: <<http://www.ema.europa.eu>>.

10. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2464–2471.

11. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeyer M et al. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: Once Simple Use). *Adv Ther* 2013; 30(6): 617–622.

12. Gough SCL, Bhargava A, Jain R et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2536–2542.

13. Barnett AH, Huisman H, Jones R et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9902): 1413–1423.

14. 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(9): 2497–2503.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

✉ adamikova@bnzlin.cz

Diabetologické centrum Interní kliniky a Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

www.kntb.cz

Doručeno do redakce 16. 5. 2014

Přijato po recenzi 24. 7. 2014





Česká internistická společnost ČLS JEP Vás zve na

12. CYKLUS SEMINÁŘŮ

PLZEŇ 21. 10. 2014 Hotel ANGELO U Prazdroje 6	JIHLAVA 13. 11. 2014 Hotel GUSTAV MAHLER Křížová 4	HRADEC KRÁLOVÉ 24. 11. 2014 Hotel NOVÉ ALBERTINUM Velké náměstí 32
PRAHA 27. 11. 2014 Národní muzeum NOVÁ BUDOVA Vinohradská 1	OSTRAVA 1. 12. 2014 Hotel IMPERIAL Tyršova 6	BRNO 2. 12. 2014 Hotel INTERNATIONAL Husova 200/16

registrace na: www.interna-informans.cz

| Železo a anémie | Možnosti indikace a zajištění žilního vstupu pro interní specialisty a praktické lékaře | Jak rychle a razantně léčit těžší hypertenzi | Aterogenní dyslipidémie a novinky v její léčbě | DM | Právní problematika | Dlouhodobé náklady a přínosy léčby novými antikoagulanty | Eliquis - Sekundární prevence CMP u pacientů s fibrilací síní |





Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a je ohodnocena kreditními body.