

Klinická účinnost a bezpečnost bazálního inzulínového analoga glarginu v léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Milan Flekač, Jan Šoupal

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

V aktuálně platných doporučeních odborných společností pro terapii pacientů s diabetes mellitus 2. typu má bazální inzulín jasně definovanou pozici. Indikací podání je kromě selhání antidiabetické neinzulinové terapie časná léčba diabetu inzulínem jako jedním z antidiabetik druhé volby po metforminu. V posledních letech dochází k významnému rozšíření spektra antidiabetik, skupinu bazálních inzulínových analogů nevyjímaje. V souvislosti se zavedením dlouhodobě působících koncentrovaných bazálních inzulínových analogů do klinické praxe vyvstávají otázky týkající se klinické účinnosti a bezpečnosti ve srovnání s „klasickými“ bazálními inzulíny. Přestože je velmi pravděpodobné, že v běžné klinické praxi budou tyto rozdíly v řadě situací minimální, není vyloučeno, že lze v některých případech nalézt mezi bazálními inzulínovými analogy v léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu klinicky relevantní rozdíly.

Klíčová slova: bazální inzulínová analoga – diabetes mellitus – glargin – hypoglykemie – inzulínová terapie – koncentrované inzulíny – studie EDITION

Clinical efficacy and safety of basal insulin analogue glargine in patients with type 2 diabetes mellitus

Summary

Basal insulin has a clearly defined position in the recommendations for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. General most common indication for administration is the addition in situation of the failure of non-insulin antidiabetic therapy or early insulin treatment of diabetes, as one of the second choice after metformin. In the recent years there is significant expansion of the range of antidiabetic drugs, including basal insulin analogues. In connection with the introduction of concentrated long-acting basal insulin analogues into the clinical practice many questions regarding clinical efficacy and safety raises especially comparing with the “classical” basal insulin analogues. Although it is very likely that in the current clinical practice these differences in a number of indications are of minimal impact, it is possible that in some situations clinically relevant differences can be found among the basal insulin analogues.

Key words: basal insulin analogues – concentrated insulin – diabetes mellitus – EDITION trial – glargine – hypoglycemia – insulin therapy

Úvod

Léčba bazálním inzulínem již od časných stadií diabetu patří k jedné z preferovaných možností terapie, neboť odpovídá fyziologické povaze diabetu a je prokázáno, že zpomaluje proces vyčerpání B-buněk [1]. Časná efektivní terapie zlepšuje prognózu pacienta, snižuje riziko vývoje diabetických komplikací [2]. Obecnou nejčastější indikací k léčbě pacienta inzulínem je však neuspokojivá kompenzace diabetu při stávající léčbě neinzulinovými antidiabetiky. Je známo, že zahájení inzulínoterapie je spojeno s častým oddalováním v řádu měsíců a let [3]. Mezi hlavní

příčiny oddalování zahájení inzulínoterapie patří obava z hypoglykemických příhod, z hmotnostních přírůstků, strach z inzulínu, obavy z injekční techniky aplikace, z nutnosti selfmonitoringu, z celkové časové náročnosti léčby, dále obava ze snížení kvality života a z vlivu na mentální a fyzické schopnosti. Rozhodnutí o použití inzulínu by mělo vycházet z individuálního posouzení problematiky pacienta, které by mělo zahrnout nejen kompenzaci diabetu vyjádřenou glykovaným hemoglobinem (HbA_{1c}), ale i frekvenci výskytu hypoglykemií, jejich časovou distribuci během dne, znalost postprandiální glykemie, hmot-

nost a hmotnostní vývoj pacienta, jeho režim, práci a v neposlední řadě také jeho kompliance. V souladu s aktuálními mezinárodními i domácími doporučeními je žádoucí individualizace terapie [4]. Intenzivní léčba diabetu ke stanoveným cílovým hodnotám je vhodná především u pacientů s dobrou životní prognózou, mladších, bez makrovaskulárních komplikací diabetu, s kratší dobou trvání diabetu. Léčba inzulínem se v posledních letech rychle vyvíjí. Prvním krokem k těmto změnám byl přechod k humánním inzulínům, které se díky pokrokům v biotechnologiích použitých při jejich výrobě staly dostupnými pro všechny pacienty. S narůstající intenzitou inzulínové léčby se objevily limitující faktory, které v některých oblastech brání dosažení optimálního léčebného účinku inzulínu. Zejména hypoglykemie, které brání dosažení uspokojivé kompenzace diabetu u velké skupiny pacientů léčených inzulínem a nutnost dodržování poměrně striktních stravovacích návyků, což často vedlo k nárůstu hmotnosti při léčbě inzulínem zvláště u pacientů s diabetem 2. typu [5]. Nesmíme opomenout ani variabilitu působení inzulínu, která se projevuje nepředvídatelností účinku inzulínu i u pacientů, kteří pečlivě dodržují doporučená režimová opatření a dávkovací schémata. Výše uvedené bylo důvodem ke zlepšení farmakokinetických a farmakodynamických vlastností inzulínu. První dlouze působící inzulínový analog glargin, který byl uveden do praxe v roce 2000, byl následován bazálním inzulínem detemirem. Nově vyvinutá inzulínová

analoga mají díky změně struktury své molekuly výhodnější terapeutický profil oproti humánním inzulínům pro většinu pacientů [6] (graf 1).

Klasická a nová bazální inzulínová analoga

Klasický glargin 100 IU/ml je inzulín s optimálními vlastnostmi. Lze jej díky dlouhotrvajícímu účinku aplikovat jen 1krát denně, je dobře snášen, má nízké riziko hypoglykemií a je to zatím jediný inzulín, který vykazuje kardiovaskulární bezpečnost ověřenou klinickou studií. Existuje celá řada ideálních farmakokinetických (FK) a farmakodynamických (FD) charakteristik pro dlouhodobě působícími bazální inzulín v léčbě diabetes mellitus (DM) [7]. Zvýšení bazální hladiny inzulínu během noci suprimuje vystupňovanou jaterní glukoneogenezi u pacientů s DM 2. typu (DM2T) [8]. FD profil bazálního inzulínu by měl být plochý a bez významného vrcholu účinku. Ideální bazální inzulín by měl mít dobu působení minimálně 24 hod, aby bylo možné dávkování 1krát denně. U pacientů léčených již zavedenou stabilní denní dávkou bazálního inzulínu by měla být intraindividuální variabilita maximálního účinku inzulínu co nejmenší [9]. S cílem zajistit snadnější použití a zvýšit přesnost dávkování inzulínu je použit přípravek, který nevyžaduje resuspenzi prováděnou pacienty před aplikací.

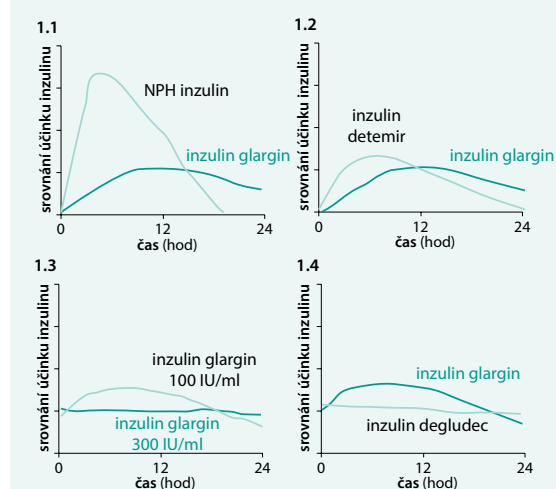
Nové generace bazálních inzulínových analog mají delší trvání akce, menší variabilitu účinku a v některých situacích menší riziko vzniku hypoglykemických příhod ve srovnání s inzulínem glargin 100 IU/ml [10,11]. Do nové generace již schválených bazálních inzulínových analog patří inzulín glargin 300 IU/ml, inzulín degludek 100 a 200 IU/ml. Kardiovaskulární bezpečnost inzulínu glargin byla prokázána ve studii ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) u pacientů s nově diagnostikovým diabetem 2. typu či prediabetem, během 6,2 roků měla neutrální vliv na výskyt kardiovaskulárních komplikací v rizikové populaci [12]. V následném 2,5letém sledování, ve studii ORIGINALE (ORIGIN And Legacy Effects), zůstal při terapii inzulínem glargin nadále neutrální vliv na kardiovaskulární a mikrovaskulární komplikace. Výsledky studie DEVOTE (NCT01959529, clinicaltrials.gov) hodnotící kardiovaskulární bezpečnost inzulínu degludek zatím nebyly prezentovány.

Zástupci nové generace bazálních analog někdy označovaných jako „ultradelouze“ působící inzulínová analoga mají trvání účinku delší než 24 hod a mají menší vrchol účinku. Klasická dlouhodobě působící analoga působí po dobu do 24 hod, přičemž s vyššími dávkami délka působení narůstá. Nicméně i novou generaci bazálních analog je třeba dávkovat denně a přibližně ve stejném čase, i když s větší flexibilitou (viz níže), protože účinek po 24hodinovém období také klesá (graf 2).

Pro srovnání, trvání účinku humánního NPH inzulínu je podstatně kratší, maximálně 16 hod, a je závislé na dávce, s výrazným maximem účinku po 4–6 hod podání. Výrazné maximum účinku oproti inzulínovým analogům je zodpovědné za vyšší riziko výskytu noční hypoglykemie mezi 2. a 4. hod při podání NPH inzulínu před spaním

Graf 1. Srovnání terapeutického profilu bazálních inzulínů

Srovnání účinku po podání 1 dávky mezi inzulínem glargin 100 IU/ml a NPH inzulínem (1.1), inzulínem glargin 100 IU/ml a inzulínem detemir (1.2). Srovnání účinku v ustáleném rovnovážném stavu mezi inzulínem glargin 100 IU/ml a inzulínem glargin 300 IU/ml (1.3) a inzulínem glargin 100 IU/ml a inzulínem degludek (1.4). Převzato a upraveno dle [24]



nebo hypoglykemie v dopoledních hodinách, pokud je NPH inzulín podáván ráno před snídaní (a vrchol účinku není dostatečně pokryt vhodným jídlem). Dlouhodobě působící inzulínový analog detemir má plošší vrchol účinku než NPH při nízkých dávkách a vrchol účinku je zanedbatelný, při vyšších dávkách detemiru je maximum již zřejmé, asi 7–14 hod po podání. Glargin 100 IU/ml má ještě hladší vrchol působení než detemir, přesto i zde je rozeznatelný vrchol působení, po asi 3–4 hod od aplikace. Trvání účinku je 24 hod nebo více v závislosti na dávce. „Standardní“ dlouhodobě působící inzulínová analoga (glargin a detemir) nejsou lepší v účinnosti než NPH inzulín (stanoveno podle HbA_{1c}), ovšem zcela zásadní je rozdíl při srovnání ve výskytu nočních hypoglykemií. Analoga inzulínu jsou spojena s 50% redukcí rizika hypoglykemie v nočních hodinách! Současně je dokumentován klinicky významně nižší vzestup tělesné hmotnosti, či dokonce hmotnostní neutralita oproti humánnímu inzulínu [13]. Na rozdíl od inzulínu detemir snižuje u pacientů s DM2T glargin hladinu glukózy v krvi po dobu celých 24 hod, což umožňuje u velké většiny podání 1krát denně.

V minulosti bylo diskutováno možné zvýšení rizika vzniku nádorů při terapii inzulínem glargin. Toto bylo definitivně vyloučeno studiemi ORIGIN, ORIGINALE [14] a rozsáhlým teoretickým výzkumem. Je prokázáno, že po aplikaci do podkoží vznikají 2 metabolity glarginu 100 IU/ml (M1 a M2), které mají afinitu k receptoru pro IGF nižší než humánní inzulín NPH. Molekula inzulínu glargin se tedy in vivo chová odlišně oproti humánnímu inzulínu. Inzulín glargin 100 IU/ml je považován za „zlatý standard“ bazálních inzulínů. Proto jsou zástupci nové generace „ultralongue“ působících bazálních inzulínů (degludek 100 IU/ml a 200 IU/ml a glargin 300 IU/ml) hodnoceny v randomizovaných srovnávacích studiích právě oproti glarginu 100 IU/ml jako referenčnímu inzulínu. Zda se výhodné FK a FD charakteristiky dlouhodobě působících analogů inzulínu promítají také do redukce rizika chronických mikrovaskulárních a makro-

vaskulárních komplikací diabetu není prokázáno, neboť nemáme k dispozici data z prospektivních randomizovaných klinických studií s dostatečnou délkou trvání na velkém souboru pacientů. K dispozici jsou jen data z výše citovaných studií ORIGIN a ORIGINALE. Pozitivním důkazem ve prospěch klasického glarginu jsou data ze studie GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), která dokládají, že léčba inzulínem glargin byla spojena s redukcí intimomediální tloušťky karotid (větší intimomediální tloušťka je považována za důkaz vyššího kardiovaskulárního rizika) [15]. V následujícím textu se zaměříme na glargin 300 IU/ml a jeho srovnání s klasickým inzulínem glargin, neboť inzulín degludek není v současné době v ČR dostupný ke klinickému užití.

Koncentrovaný glargin 300 IU/ml

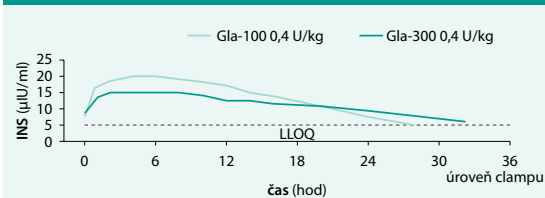
Glargin 300 IU/ml je koncentrovaný inzulín glargin, přípravek s obsahem 300 mezinárodních jednotek (IU) v 1 ml injekčního roztoku, distribuovaný v předplněných aplikátorech. Je indikován k použití 1krát denně u dospělých pacientů s diabetem. U pacientů s DM2T může být podáván společně s jinými antidiabetiky. Glargin 300 IU/ml není bioekvivalentní k inzulínu glargin 100 IU/ml a úprava dávky je nutná, pokud pacienti přecházejí z klasického glarginu či jiného bazálního inzulínu. Glargin 300 IU/ml má plošší profil účinku a delší dobu působení (až 36 hod) ve srovnání s klasickým inzulínem glargin [16,17]. Klinická účinnost a bezpečnost koncentrovaného glarginu byla hodnocena v rozsáhlém klinickém programu EDITION. Do studie EDITION 1 byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu léčení intenzifikovaným inzulínovým režimem (MDI – multiple dose injection) [18]. Ve studii EDITION 2 byli pacienti s diabetem 2. typu léčení kombinací perorálních antidiabetik (PAD) a bazálního inzulínu [19], studie EDITION 3 hodnotila pacienty s DM2T dosud léčené perorálními antidiabetiky, u kterých byla léčba bazálním inzulínem nově zahajována [20]. Pro úplnost, EDITION 4 hodnotila účinnost a bezpečnost inzulínu glargin 300 IU/ml u pacientů s DM1T [21]. Primárním cílem těchto prospektivních randomizovaných studií bylo potvrdit noninferioritu inzulínu glargin 300 oproti inzulínu glargin 100 v klinické účinnosti vyjádřené redukcí HbA_{1c} a dokumentovat na základě odlišných FK a FD profilů nižší riziko hypoglykemie.

Soubor klinických studií EDITION

Do studie EDITION 1 bylo zařazeno 807 pacientů, kteří byli léčení MDI, tedy kombinací bazálního inzulínu glarginu nebo NPH inzulínu a prandiálního inzulínového analogu lispro, aspart nebo glulisin (jiné nebyly povoleny) v kombinaci s metforminem nebo bez něj po dobu alespoň 1 roku. Pacienti museli splňovat kritérium hodnot HbA_{1c} mezi 53 a 86 mmol/mol. Průměrné trvání diabetu bylo 16 let, průměrná hodnota HbA_{1c} byla při zařazení 66 mmol/mol, průměrná BMI $37 \pm 6,5$ kg/m², průměrná denní dávka bazálního inzulínu byla 70 IU/den, 57 % pacientů užívalo kombinaci MDI a metforminu, průměrný věk byl 60 let. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k aplikaci inzulínu glargin 300 IU/ml nebo inzulínu glar-

Graf 2. Porovnání farmakokinetiky inzulínu glargin 100 IU/ml a glarginu 300 IU/ml v ustáleném stavu

Srovnání koncentrací klasického inzulínu glargin (100 IU/ml) a koncentrovaného inzulínu glargin (300 IU/ml) po aplikaci 1krát denně po dosažení ustáleného stavu. **INS** (koncentrace imunoreaktivního inzulínu) byla měřena **RIA** (radioimunoanalýzou) v séru metodou s **LLOQ** (lower limit of quantification) 5,05 µU/ml. Převzato a upraveno dle [16].



gin 100 IU/ml aplikovaném 1krát denně ve večerních hodinách po dobu 6 měsíců. Bazální inzulín byl titrován 1krát týdně na základě selfmonitoringu průměrné glykémie nalačno z předcházejících 3 dnů k cílové hodnotě mezi 4,4–5,6 mmol/l. Dávky prandiálního inzulínu byly upraveny na základě rozhodnutí investigátora až po optimalizaci dávky bazálního inzulínu.

Do studie EDITION 2 bylo zařazeno 811 pacientů, kteří byli léčeni kombinací bazálního inzulínu (glargin 100 IU/ml nebo NPH) v kombinaci s perorálními antidiabetiky po dobu nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Pacienti, kteří užívali jiné inzuliny, deriváty sulfonylurey nebo jim byla přidána nová antidiabetika v posledních 3 měsících před randomizací, byli vyloučeni. Průměrné trvání diabetu bylo 13 let, průměrná hodnota HbA_{1c} byla při zařazení 67 mmol/mol, průměrná BMI 34,8 ± 6,4 kg/m², průměrná denní dávka bazálního inzulínu byla 65 jednotek/den, průměrný věk byl 58 let. 94 % pacientů užívalo metformin, mnohem menší podíl zastoupení připadal na DPP4 inhibitory nebo jiná PAD. Design studie a titrační algoritmus byl identický s předchozím.

Do studie EDITION 3 bylo zařazeno 878 pacientů, kteří byli léčeni PAD bez inzulínu, byli tedy inzulín-naivní. Léčba deriváty sulfonylurey či meglitinidy byla přerušena při vstupu do studie. Průměrné trvání diabetu bylo 10 let, průměrná hodnota HbA_{1c} byla při zařazení asi 70 mmol/mol, průměrná BMI 33 ± 6,7 kg/m², průměrný věk byl 58 let; 91 % pacientů užívalo metformin, 59 % derivát sulfonylurey a 22 % DPP4 inhibitor. Design studie byl opět identický s předchozími, zahajovací dávka obou bazálních analogů byla 0,2 IU/kg hmotnosti.

Ve všech výše uvedených studiích programu EDITION byl potvrzen primární cíl studie, tedy glargin 300 IU/ml nebyl horší než glargin 100 IU/ml v účinnosti hodnocené poklesem HbA_{1c} z výchozích hodnot do cílové v 6. měsíci studie (ve studii EDITION 1 byl rozdíl 0,00 mmol/mol, 95% CI -1,2 až 1,2 mmol/mol, v EDITION 2 byl rozdíl 0,1 mmol/mol, 95% CI -1,5 až 1,3 mmol/mol, v EDITION 3 byl rozdíl 0,4 mmol/mol, 95% CI -1,0 až 1,9 mmol/mol). HbA_{1c} pod 53 mmol/mol v 6. měsíci dosáhl podobný podíl pacientů v obou ramenech v každé ze studií.

Hlavní sekundární cíl studie byl definován identicky ve všech 3 studiích procentem pacientů s anamnézou alespoň jedné potvrzené epizody noční hypoglykémie (≤ 3,9 mmol/l, stanoveno selfmonitoringem osobním glukometrem) nebo epizody těžké noční hypoglykémie (hypoglykémie vyžadující asistenci druhé osoby) v čase od 00:00 hod do 06:00 hod, v období mezi 9. týdnem studie a koncem studie v 6. měsíci. Statisticky významně nižší výskyt hlavního sekundárního cíle byl u glarginu 300 IU/ml prokázán ve studiích EDITION 1 a 2, ale nikoli ve studii EDITION 3 (tedy u inzulín-naivních pacientů s DM2T). Ve studii EDITION 1 mělo 36 % pacientů léčených glarginem 300 IU/ml a 46 % pacientů léčených glarginem 100 IU/ml anamnézu noční hypoglykémie (dle definice uvedené výše) s relativním rizikem (RR) 0,79; 95% CI: 0,67–0,93, p = 0,0045; ve studii EDITION 2 to bylo

22 % v případě glarginu 300 IU/ml a 28 % při léčbě glarginem 100 IU/ml s odpovídajícím RR 0,77; 95% CI 0,61–0,99, p = 0,038; ve studii EDITION 3 to bylo 16 % s glarginem 300 IU/ml a 17 % s glarginem 100 IU/ml s RR 0,89; 95% CI 0,66–1,20, p = 0,4536. Frekvence těžkých nočních hypoglykemických epizod byla v obou ramenech všech 3 studií tak vzácná, že neumožňovala statistickou analýzu.

Analýza dat studií EDITION, jejich interpretace a limitace studií

V metaanalýze všech 3 studií EDITION [22] byla roční míra potvrzených nebo těžkých nočních hypoglykemií (dle kritérií uvedených výše) o 31 % nižší u glarginu 300 IU/ml ve srovnání s glarginem 100 IU/ml, což odpovídá asi 2,1 epizodám hypoglykémie/rok na pacienta užívajícího glargin 300 IU/ml a 3 epizodám hypoglykémie/rok na pacienta užívajícího glargin 100 IU/ml s odpovídajícím RR 0,69 při 95% CI 0,57–0,84 (p = 0,0002). Tento statisticky signifikantní rozdíl o 0,9 epizody hypoglykémie na pacienta a rok léčby inzulínem se zdá být z klinického úhlu pohledu diskutabilní. Procento pacientů s nejméně 1 těžkou hypoglykemií kdykoliv během dne bylo 2,3 % při terapii glarginem 300 IU/ml a 2,6 % při terapii glarginem 100 IU/ml, rozdíl mezi oběma větvemi nebyl statisticky významný (RR 0,85, 95% CI 0,52–1,39) a odpovídá 0,1 epizodě těžké hypoglykémie kdykoliv v průběhu dne na pacienta a rok léčby. Ve všech 3 studiích byly častěji dokumentovány hypoglykémie během dne než v noci. Současný výskyt hypoglykemií kdykoliv v průběhu během dne a noci (tzn. alespoň jedna potvrzená nebo těžká hypoglykémie) na pacienta v období od 9. týdne do konce studie nebyl statisticky významně odlišný v obou porovnávaných větvích ve všech 3 studiích (EDITION 1: RR 0,96, 95% CI 0,89–1,04; EDITION 2: RR 0,91, 95% CI 0,82–1,02; EDITION 3: RR 0,86, 95% CI 0,74–1,00).

Na konci studie byla dávka bazálního inzulínového analogu větší při použití glarginu 300 IU/ml (v EDITION 1 a 2 asi o 10 % a v EDITION 3 o asi 17 % vyšší). V absolutních číslech byla průměrná denní dávka inzulínu 104 IU/den glarginu 300 IU/ml oproti 94 IU/den glarginu 100 IU/ml v EDITION 1; 91 IU/den glarginu 300 IU/ml oproti 82 IU/den glarginu 100 IU/ml v EDITION 2; 59 IU/den glarginu 300 IU/ml oproti 52 IU/den glarginu 100 IU/ml v EDITION 3. Změna tělesné hmotnosti nebyla statisticky významná ve studii pacientů léčených MDI ani pacientů s nově zahájenou terapií inzulínem. Statisticky významný rozdíl byl ale dokumentován v případě pacientů léčených kombinací bazálního inzulínu a perorálních antidiabetik (EDITION 2) a činil asi 0,5 kg ve prospěch glarginu 300 IU/ml. Klinická významnost rozdílu je ovšem sporná.

Přestože nebyl ani v jedné ze studií prokázán statisticky signifikantní rozdíl ve změně hladiny HbA_{1c} mezi oběma porovnávanými větvemi, byly pozorovány trendy v rozdílném účinku obou bazálních inzulínových analogů na hladiny glukózy (dokumentované strukturovaným selfmonitoringem i laboratorním stanovením glykémie z žilné plazmy)

v průběhu dne. Ve studii zahrnující pacienty s nově zahájenou terapií bazálním inzulinem v kombinaci s PAD (EDITION 3) byl na konci sledování průměrný pokles glykemie nalačno, stanovené odběrem žilní plazmy, oproti výchozí hodnotě větší ve skupině pacientů léčených glarginem 100 IU/ml než u pacientů léčených glarginem 300 IU/ml. Průměrný rozdíl byl 0,39 mmol/l (95% CI 0,10–0,68 mmol/l) ve prospěch glarginu 100 IU/ml (graf 3).

Také podle analýzy 8 bodových profilů ze strukturovaného selfmonitoringu pacientů byl efekt na snížení glykemie nalačno pozvolnější ve skupině léčené koncentrovaným glarginem oproti klasickému glarginu (graf 3). Naopak data selfmonitoringu ve večerních hodinách naznačují trend ve prospěch koncentrovaného glarginu, což pravděpodobně souvisí s delší dobou účinku oproti klasickému (více zřejmý je v 6měsíčním prodloužení studie EDITION 2). S tím může souviset i posun v distribuci hypoglykemií, které byly u koncentrovaného glarginu numericky častější v období mezi 22:00 hod a 02:00 hod, zatímco u klasického glarginu byl nejčastější výskyt hypoglykemií v časovém období od 06:00 hod do 16:00 hod (v obou případech při aplikaci 1krát denně, večer), graf 4.

Napříč všemi studiemi programu EDITION byl rozdíl ve výskytu hypoglykemií zřetelný zejména v průběhu

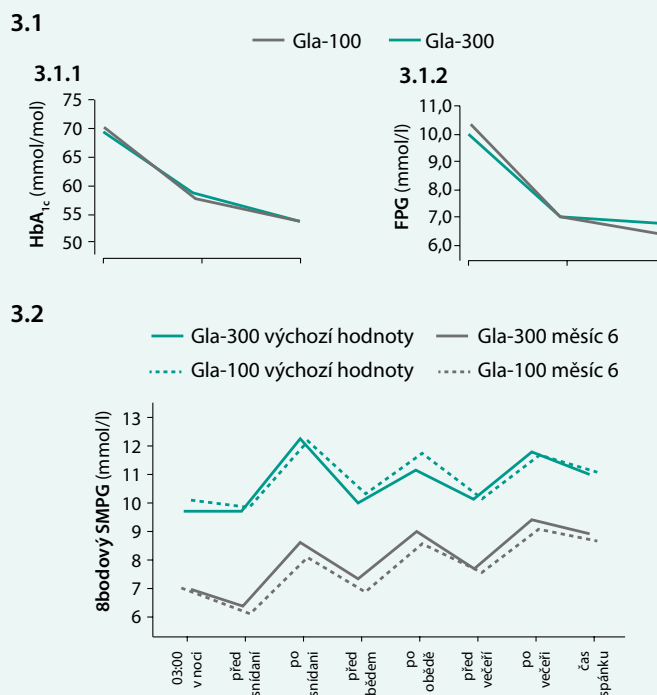
prvních 8 týdnů léčby, tedy v době intenzivní titrace inzulinu k cílovým hodnotám, což může ukazovat na bezpečnější titraci při užití koncentrované varianty glarginu (při uvážení níže uvedených limitací studií).

V rámci přímých srovnání v programu EDITION byla také hodnocena spokojenost pacientů s léčbou diabetu dotazníkovým průzkumem (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire), při kterém nebyly zaznamenány rozdíly ve spokojenosti pacientů mezi léčbou klasickým a koncentrovaným glarginem. Výhodou může být u některých pacientů možnost flexibilního podávání koncentrovaného glarginu (± 3 hod), které nevede ke zhoršení kompenzace a může příznivě ovlivnit míru spolupráce pacientů indikovaných k inzulinoterapii.

Studie klinického programu EDITION mají několik limitací. Studie nebyly zaslepené, aplikátory obou typů inzulinu glarginu jsou odlišné, což mohlo být zdrojem bias. Další limitací je úprava dávkovacího schématu prandiálního analogu dle rozhodnutí investigátora, týkající se studie pacientů léčených MDI (EDITION 1), což mohlo být potenciálním zdrojem chyby a zvýšeného rizika hypoglykemie. Ve studiích EDITION 1 a 2 byla jako jedno ze zařazovacích kritérií do studie stanovena minimální dávka bazálního inzulinu 42 IU/den, což omezuje možnost ap-

Graf 3. Rozdíl v ovlivnění hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c} dle DCCT) – (3.1.1) a glukózy nalačno stanovené odběrem žilní plazmy (3.1.2) na začátku a konci studie EDITION 3 u pacientů léčených glarginem 100 IU/ml a glarginem 300 IU/ml

Srovnání 8 bodových profilů ze strukturovaného selfmonitoringu glykemií na začátku a konci studie EDITION 3 u pacientů léčených glarginem 100 IU/ml a glarginem 300 IU/ml (3.2). Převzato a upraveno dle [20].



FPG – hodnoty plazmatické glukózy nalačno (fasting plasma glucose) Gla – glargin SMPG – selfmonitoring glykemie (self-monitoring of blood glucose)

likovat výstupy studií na širší kohortu pacientů s diabetem 2. typu léčených inzulínem, zejména uvážíme-li, že průměrná celková denní dávka inzulínu glargin 100 IU/ml se v ČR pohybuje dle dostupných údajů kolem 25 IU/den. Více hypoglykemických epizod ve studiích bylo dokumentováno v průběhu dne než v noci. Vysvětlením může být v případě EDITION 1 vliv prandiálního analoga spíše než efekt bazálního inzulínu. Není vyloučeno, že se antidiabetický efekt koncentrovaného glarginu relativně posunul z období noci do průběhu dne (výskyt nočních hypoglykemií byl poněkud nižší a naopak poněkud vyšší v jiných úsecích dne, jak je uvedeno výše). Nicméně ve velké většině byly tyto rozdíly malé, klinicky pravděpodobně nepříliš významné. Další limitací je vstupní charakteristika souborů pacientů, neboť zařazení pacienti měli poměrně vysokou průměrnou hodnotu BMI (např. v EDITION 1 bylo asi 37 kg/m²), obdobně tomu bylo i ve zbývajících studiích. Tento fakt opět komplikuje přenesení výsledků na širší populaci diabetiků.

Závěr

Závěrem lze shrnout, že bazální inzulínový analog glargin 300 IU/ml poskytuje plošší a lépe předvídatelný profil účinku ovlivňující hladinu glukózy v průběhu celého dne v porovnání se současným „zlatým standardem“ glarginem 100 IU/ml. Intraindividuální variabilita je nízká, v rozmezí od 17 do 35 % [17]. Při přímém srovnání v klinických studiích vykazuje koncentrovaný glargin shodnou účinnost, pokud se jedná o redukci HbA_{1c}. K dosažení tohoto cíle je ovšem potřeba použít vyšší dávku oproti klasickému glarginu, asi o 10–20 %. V programu klinických studií byl dokumentován v obou porovnávaných větvích nízký výskyt hypoglykemií, i když nižší výskyt, zejména nočních, byl pozorován při použití koncentrovaného inzulínového analoga. Na druhou stranu při hodnocení

výskytu potvrzených a těžkých hypoglykemií kdykoliv v průběhu celého dne po dobu sledování 6 měsíců byl rozdíl ve výskytu méně významný, jak je dokumentováno výše. Jak naznačují srovnání 8 bodových profilů pacientů léčených bazálními analogy v kombinaci s PAD lze v klinické praxi u klasického glarginu očekávat účinnější ovlivnění glykémie nalačno, u koncentrovaného spíše v pozdně odpoledních a večerních hodinách. Tyto trendy pravděpodobně souvisejí s maximem účinku klasického glarginu a dobou trvání účinku koncentrované varianty. Vzhledem k delšímu trvání účinku inzulínu glarginu 300 IU/ml je možné flexibilní podání inzulínu v intervalu ± 3 hod bez negativního vlivu na úroveň kontroly diabetu (dle HbA_{1c}) [23]. Moderní bazální inzuliny mohou výrazně přispět ke snížení frekvence hypoglykemií a nejlepších výsledků s nimi lze dosáhnout u adekvátně edukovaných a spolupracujících pacientů. Zároveň je nutné stanovit si individuální terapeutické cíle, jakou hodnoty glykemií a HbA_{1c} lze považovat u konkrétního pacienta s diabetem za optimální.

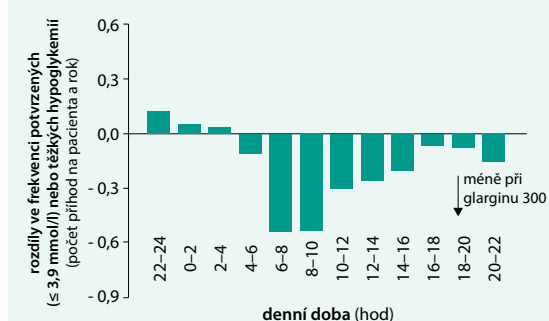
Diabetes mellitus 2. typu je velmi heterogenní onemocnění a jedním z nepostradatelných pomocníků ve snaze rozlišit jednotlivé situace, tedy individualizovat terapii mimo jiné volbou optimálního antidiabetika, včetně bazálního inzulínu, je pravidelná analýza dat získaných strukturovaným selfmonitoringem.

Literatura

1. Fonseca V, Gill J, Zhou R et al. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulphonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(9): 814–822. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01412.x>>.
2. [Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group]. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39(5): 686–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1990>>.
3. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(4): 401–409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12626>>.
4. Pratley RE, Kuritzky L, Tenzer P. A patient-centered approach to managing patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2014; 127(11): e15–e16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.007>>.
5. Edelman S, Pettus J. Challenges associated with insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2014; 127(10 Suppl): S11–S16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.003>>.
6. Cahn A, Miccoli R, Dardano A et al. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(8): 638–652. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00097-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00097-2)>.
7. Owens DR, Rosenstock J. New forms of insulin analogs in development: the quest for a better basal insulin. In: Umpierrez GE, Alexandria, VA (eds) *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 6th ed. American Diabetes Association 2014: 480–507. ISBN 978-1580405096.
8. Barthel A, Schmolli D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(4): E685–E692.
9. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30(2): 104–119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2469>>.

Graf 4. Výskyt potvrzených hypoglykemií ($\leq 3,9$ mmol/l) nebo těžkých hypoglykemií v průběhu sledování na populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu ve studii EDITION 3 v průběhu dne

Frekvence výskytu je vyjádřena jako počet příhod na pacienta a rok léčby glarginem 100 IU/ml, resp. 300 IU/ml. Převzato a upraveno dle [20].



10. Zinman B. Newer insulin analogs: advances in basal insulin replacement. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(Suppl 1): S6–S10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12068>>.
11. Zinman B, Fulcher G, Rao PV et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2011; 377(9769): 924–931. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62305-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62305-7)>.
12. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [ORIGIN Trial Investigators]. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>>.
13. Laubner K, Molz K, Kerner W et al. Daily insulin doses and injection frequencies of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51964 patients from the German/Austrian DPVswiss database. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30(5): 395–404. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2500>>.
14. [ORIGIN Trial Investigators]. Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE). *Diabetes Care* 2016; 39(5): 709–716. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1676>>.
15. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2129>>.
16. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 units z mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/ml. *Diabetes Care* 2015; 38(4): 637–643. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0006>>.
17. Becker RH, Nowotny I, Teichert L et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(3): 261–267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12416>>.
18. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M et al. EDITION 1 Study Investigators. Newinsulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2755–2762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0991>>.
19. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M et al. [EDITION 2 Study Investigators]. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37(12): 3235–3243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0990>>.
20. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. [EDITION 3 study investigators]. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(4): 386–394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12438>>.
21. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015; 38(12): 2217–2225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0249>>.
22. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. New insulin glargin 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in a metaanalysis of phase 3a EDITION clinical trials in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S394.
23. Riddle MC, Bolli GB, Home PD et al. Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(4): 252–257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2015.0290>>.
24. Pettus J, Santos Cavaia T, Tamborlane WV et al. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(6): 478–496. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2763>>.

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.

✉ milan.flekac@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 9. 8. 2016

Přijato po recenzi 6. 9. 2016