proLékaře.cz | 14.8.2025

Prínos inzulínu glargín 300 U/ml pre špecifické skupiny pacientov v kontexte dostupných dát

The benefit of insulin glargine 300 U/ml for specific groups of patients in the context of available data

Peter Novodvorský[1,2]
[1]Metabolické centrum s.r.o., Trenčín
[2]Department of Oncology & Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom

Súhrn
Potreba iniciácie terapie inzulínom v určitej fáze diabetu 2. typu (DM2T) vyplýva z patofyziológie tohoto ochorenia. Otázka správnej indikácie a načasovania inzulínoterapie pri DM2T však zostáva pomerne kontroverznou témou. Táto práca predstavuje hlavné výsledky štúdie BRIGHT a následných subanalýz BRIGHT Renal a BRIGHT Elderly a analyzuje ich význam pre správnu voľbu inzulínového preparátu pri iniciácii inzulínoterapie u pacientov s DM2T s ohľadom na ich vek a pridružené komorbidity, akými sú napr. chronická obličková choroba.

Kľúčové slová: bazálny inzulín – diabetická nefropatia – diabetes 2. typu (DM2T) – glargín 300 U/ml – hypoglykémia – chronická obličková choroba – inzulín degludek – nočná hypoglykémia – starší ľudia s diabetom

Summary
The need for initiation of insulin therapy in people with type 2 diabetes (DM2T) comes from the natural progression of the disease. Yet, the appropriate indication and timing of this step has remained a matter of controversy. This work presents main results of the BRIGHT trial and subsequent BRIGHT Renal a BRIGHT Elderly subanalyses. It then analyses their clinical relevance in the decision making process of choosing the most appropriate insulin type for initiation of insulin therapy in people with DM2T taking into account patients' age and presence of important comorbidities such as chronic kidney disease.

Key words: basal insulin – chronic kidney disease – diabetic nephropathy – elderly people with diabetes – glargine 300 U/ml – hypoglycaemia – insulin degludec – nocturnal hypoglycaemia – type 2 diabetes (DM2T)

✉ **MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP** | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk
Doručené do redakcie | Received 20. 2. 2020
Prijaté po recenzii | Accepted 26. 3. 2020

Úvod

Potreba iniciácie terapie inzulínom v určitej fáze diabetu 2. typu (DM2T) vyplýva z patofyziológie tohoto ochorenia. Vplyvom inzulínovej rezistencie a s tým súvisiacej hyperinzulinémie dochádza postupom času k vyčerpaniu B-buniek pankreasu a k nutnosti substitúcie inzulínu za účelom zachovania dobrej metabolickej kompenzácie. Výsledky z klinických štúdií síce potvrdzujú možnosť remisie DM2T pri významnej redukcii telesnej hmotnosti [1], ale doterajšie klinické skúsenosti naznačujú, že takáto výrazná redukcia hmotnosti je dosiahnuteľná a dlhodobo udržateľná len u malej časti ľudí s DM2T. Epidemilogické dáta International Diabetes Federation (IDF) uvádzajú, že v roku 2019 bolo na svete 463 miliónov ľudí s diabetom, z čoho DM2T je zodpovedný za približne 90 % prípadov [2]. Aj keď presné údaje o podiele pacientov s DM2T s indikovaným inzulínom nemáme k dispozícii, je evidentné, že problematika správnej a včasnej indikácie terapie inzulínom pri DM2T sa týka veľkého množstva pacientov a zostáva pomerne kontroverz-

proLékaře.cz | 14.8.2025

nou témou [3]. K tomu je potrebné vziať do úvahy, že pacienti s DM2T predstavujú značne heterógennu skupinu, ktorá sa odlišuje nielen vekom, ale aj pridruženými komorbitidami. Prítomnosť kardiovaskulárnej morbidity a mikrovaskulárnych komplikácií (napr. chronická choroba obličiek/diabetická nefropatia) do značnej miery predurčujú a častokrát aj obmedzujú terapeutické možnosti manažmentu DM2T. Tieto skutočnosti sú akcentované aj v najnovších terapeutických odporúčaniach pre manažment DM2T od European Association for the Study of Diabetes (EASD) a American Diabetes Association (ADA), ktoré viac ako predtým dávajú dôraz na individualizáciu terapeutických stratégií pri DM2T [4].

Terapia inzulínom je spájaná s viacerými nežiaducimi efektami, ktorých sa obávajú nielen samotní pacienti, ale aj zdravotnícki profesionáli. Medzi najznámejšie patrí nárast telesnej hmotnosti a riziko hypoglykémií, ale aj nevyhnutnosť injekčnej subkutánnej aplikácie a nutnosť častejšieho selfmonitoringu glykémií. Termín bazálny inzulín označuje dlhodobejšie účinkujúci inzulín, ktorý má za úlohu pokryť potreby inzulínu spojené s bazálnym metabolizmom, tj. hlavne s reguláciou hepatálneho metabolizmu glukózy, na rozdiel od prandiálneho inzulínu, ktorý reguluje nárast glykémie po príjme potravy. Bazálny inzulín predstavuje preferovaný typ inzulínu pri iniciácii inzulínovej terapie u pacientov s DM2T [4]. Z uvedeného je zrejmé, že pre správny manažment DM2T je potrebné mať k dispozícii vhodné bazálne inzulínové preparáty, ktoré spĺňajú hore uvedené požiadavky v čo najväčšej možnej miere. K dosiahnutiu hlavného cieľa, ktorým je spokojný pacient s dobre kompenzovaným DM2T, je takisto potrebný správny prístup zdravotníckeho profesionála a kooperácia primerane edukovaného pacienta. Tieto aspekty inzulínovej terapie sú kriticky dôležité pre jej úspech, nie sú však témou tejto práce. V nasledujúcom texte sú diskutované klinické štúdie a dáta, ktoré si kladú za cieľ usmerniť voľbu správneho inzulínového preparátu pri iniciácii inzulínovej terapie u pacienta s DM2T s ohľadom na jeho individuálne charakteristiky, ako sú vek a pridružené komorbidity.

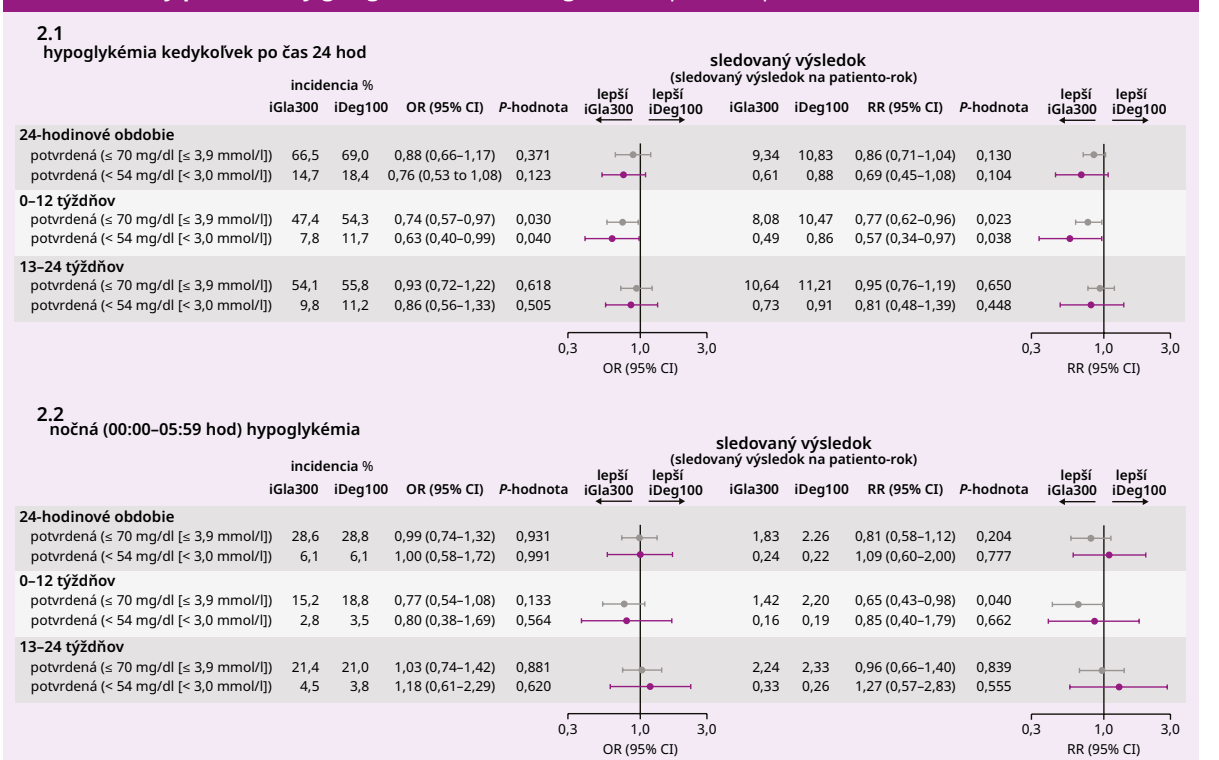
Štúdia BRIGHT

Intermediárne (Neutral Protamine Hagedorn – NPH) inzulíny vykazujú pomerne značnú variabilitu účinku a maximum účinku 4–8 hodín od podania, čo vedie pri častej nutnosti podávania 2-krát denne k pomerne významnému riziku denných, ale najmä nočných hypoglykémií [5]. Vývoj 1. generácie bazálnych inzulínových analógov viedol k dosiahnutiu dlhšej doby ich účinku, plochejšiemu časovému priebehu účinku a k zníženiu dennej (day-to-day) variability účinku, čo viedlo zníženiu rizika hypoglykémií v porovnaní s NPH inzulínmi [6]. Ďalšie farmakokinetické a farmakodynamické modifikácie týchto molekúl viedli k vývoju 2. generácie bazálnych inzulínových analógov, ktoré sú dnes reprezentované 2 preparátmi – inzulín degludek a inzulín glargín 300 U/ml. Tieto inzulíny sa v porovnaní s inzulínovými analógmi 1. generácie vyznačujú ešte dlhšiou dobou účinku presahujúcou 24 hodín a časovým priebehom účinku bez detekovateľného maxima (tzv. peakless action profile). Viaceré štúdie následne potvrdili ich efektivitu, bezpečnosť a superioritu ohľadom výskytu hypoglykémií v porovnaní s bazálnym analógmi 1. generácie: klinické programy BEGIN (degludek vs glargín 100 U/ml) [7] a EDITION (glargín 300 U/ml vs glargín 100 U/ml) [8], ako aj štúdie s crossover dizajnom pri DM1T (SWITCH 1) a DM2T (SWITCH 2) – pri oboch degludek vs glargín 100 U/ml [9,10]. Priame „head-to-head" porovnanie oboch bazálnych inzulínových analógov 2. generácie v kontexte randomizovanej klinickej štúdie chýbalo až do publikácie štúdie BRIGHT [11]. Jednalo sa o multicentrickú, randomizovanú, otvorenú a aktívne kontrolovanú štúdiu 2 paralelných skupín testujúcu noninferioritu inzulínu glargín 300 U/ml v porovnaní s inzulínom degludek u inzulín naivných pacientov s DM2T a neadekvátnou metabolickou kompenzáciou na perorálnych antidiabetikách (PAD) alebo agonistoch receptorov pre GLP1 (GLP1 RA). Štúdia zahŕňala 466 pacientov v ramene inzulínu glargín 300 U/ml a 463 pacientov v ramene inuzlínu degludek. Inklúzne kritéria boli vek ≥ 18 rokov, dĺžka trvania DM2T ≥ 1 rok, HbA_{1c} ≥ 7,5 a ≤ 10,5 % v čase skríningu, BMI ≥25 a ≤ 40 kg/m^2, stabilná dávka PAD alebo GLP1 RA po dobu minimálne 3 mesiacov a bez anamnézy predchádzajúcej terapie inzulínom. Po skríningu nasledovala 24-týždňová terapeutická fáza štúdie, ktorá bola rozdelená do titračnej fázy (1. až 12. týždeň) a udržiavacej fázy (12. až 24. týždeň). Ako už aj názov hlavnej publikácie napovedá **More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial** [11], štúdia zistila porovnateľné výsledky pre tieto inzulíny vo viacerých predom definovaných endpointoch. Inzulín glargín 300 U/ml vykázal noninferioritu v primárnom endpointe, ktorým bola zmena HbA_{1c} od začiatku sledovacieho obdobia do konca 24. týždňa (redukcia HbA_{1c} z východzej hodnoty 8,7 % v skupine inzulínu glargín 300 U/ml a 8,6 % v skupine inzulínu degludek na koncovú hodnotu 7,0 % v oboch skupinách) [11]. Obidva inzulíny takisto vykázali porovnateľný výskyt potvrdených symptomatických hypoglykémií (≤ 3,9 mmol/l uvádzaných ako incidencia a výskyt prepočítaný na pacientoroky) počas 24 týždňov trvania terapeutickej fázy štúdie a porovnateľný priemerný ± SD nárast telesnej

proLékaře.cz | 14.8.2025

hmotnosti (2,0 ± 3,8 kg pre inzulín glargín 300 U/ml a 2,3 ± 3,6 kg pre inzulín degludek). Zaujímavým však bolo zistenie, že skupina na inzulíne glargín 300 U/ml vykázala signifikantne nižší výskyt hypoglykémií počas prvých 12 týždňov, t. j. v titračnej fáze štúdie, kedy sa dávky inzulínov upravovali podľa predom stanovených pravidiel za účelom dosiahnutia cieľových hodnôt glykémie nalačno (4,4–5,6 mmol/l), graf 1. Začiatočné dávky inzulínov boli také, ako je uvedené v súhrne informácií o produkte (Summary of Product Characteristics – SPC) pre daný preparát, tj. 10 jednotiek pre inzulín degludek a 0,2 jednotky/kg pre inzulín glargín 300 U/ml. Počiatočné, ako aj konečné dávky inzulínu tak boli vyššie pri inzulíne glargín 300 U/ml v porovnaní s inzulínom degludek. Tento rozdiel v dávkach inzulínov však nevyplýva z nižšej potencie inzulínu glargín 300 U/ml. Je spôsobený potrebou vyššej dávky subkutánne aplikovaného glargínu 300 U/ml, ktorá musí kompenzovať jeho nižšiu biologickú dostupnosť spôsobenú dlhším časom, ktorý jeho mikroprecipitáty vydržia v subkutánnom tkanive a sú tak vystavené dlhšiemu pôsobeniu degradačných tkanivových proteáz [11]. Jedným z možných mechanizmov, ktorý by vysvetľoval rozdiely vo výskyte hypoglykémií, súvisí s rozdielnou farmakokinetikou oboch preparátov. Inzulín degludek po injekcii do podkožia vytvára multihexaméry, ktoré sa sa postupne uvoľňujú do cirkulácie, v ktorej sa, podobne ako inzulín detemir, viažu na albumín (> 99 % degludeku je viazaných na sérový albumín) [12]. Inzulín glargín 300 U/ml sa na albumín neviaže. Nízka hodnota albumínu v krvi (hypoalbuminémia) vedie k zvýšeniu množstva voľného inzulínu v cirkulácii, ktorý sa potom môže vo zvýšenej miere viazať na svoje receptory a viesť k hypoglykémii. Malá štúdia s crossover dizajnom (inzulín glargín 300 U/ml vs inzulín degludek) od Kawaguchi et al túto hypotézu do určitej miery potvrdila, keď zistila hraničnú hodnotu albuminémie 38 g/l, pod ktorou sa riziko hypoglykémie u pacientov na inzulíne degludek výrazne zvýšilo [13]. Je však treba povedať, že všetky mechanizmy, ktoré vedú u inzulínu glargín 300 U/ml k zníženiu výskytu hypoglykémií v titračnej fáze u inzulín-naivných pacientov S DM2T v porovnaní s degludekom, nepoznáme. Dôležitejšia je ale samotná otázka klinického významu tohoto javu. Titračná fáza predstavuje prvotné obdobie, kedy sa pacient stretáva s daným inzulínovým preparátom, (väčšinou chápané ako obdobie približne 8–12 týždňov od začiatku podávania inzulínu) a kedy sa dávka inzulínu

Graf 1 | Výskyt hypoglykémií v štúdii BRIGHT vyjadrený ako incidencia a výskyt prepočítaný na pacientoroky pre inzulíny glargín 300 U/ml a degludek. Upravené podľa [11]



iGla300 – inuzlín glargín 300 U/ml **iDeg100** – inuzlín degludek **OR** – pomer šancí/Odds Ratio **RR** – relatívne riziko/Relative Risk
95%CI – 95% interval spoľahlivosti/Confidence Interval

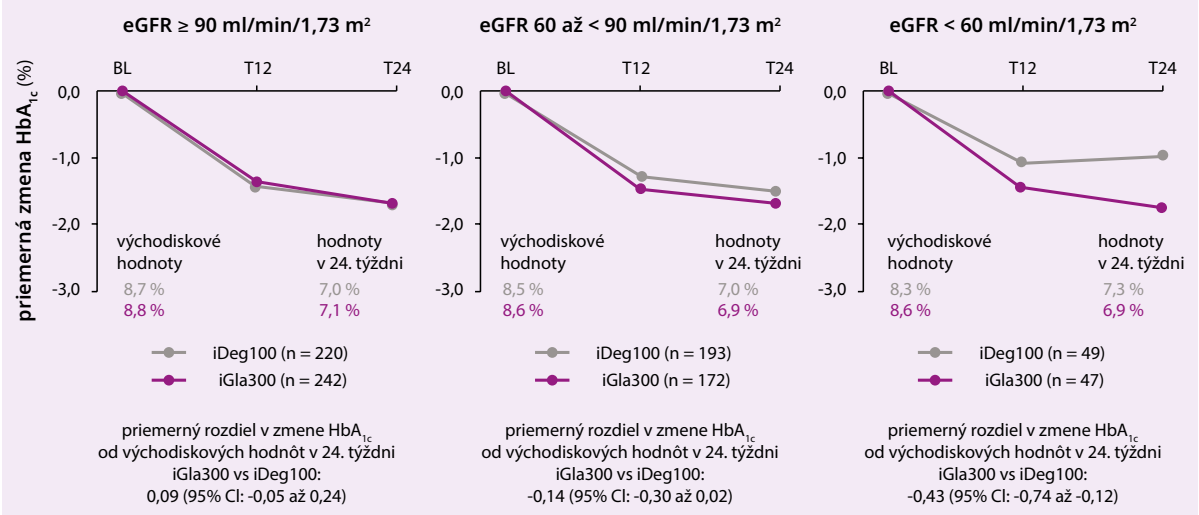
proLékaře.cz | 14.8.2025

mení oveľa častejšie, ako je to v „udržiavacej" fáze, t. j. vo fáze, v ktorej je už pacient nastavený na pomerne stabilnú dávku inzulínu. Toto platí nielen v kontrolovaných podmienkach klinickej štúdie, ale aj v klinickej praxi. Asociácia medzi výskytom hypoglykémie v prvých 3 mesiacoch od začiatku podávania inzulínu (nezávisle od typu inzulínu, ktorý ju vyvolal) a jej následným zvýšeným rizikom v ďalšom období bola známa už pred publikáciou výsledkov štúdie BRIGHT [14,15]. Takáto preukázaná asociácia samozrejme nedokazuje aj kauzálnu súvislosť. Je však logické predpokladať, že negatívna skúsenosť, akou je symptomatická hypoglykémia, a to u niekoho kto sa s ňou predtým nestretol, môže mať vplyv na ďalší priebeh diabetu. Po publikácii výsledkov štúdie BRIGHT uskutočnili Harris et al subanalýzu tejto štúdie a porovnali charakteristiky a klinické výsledky tých pacientov, u ktorých sa v titračnej fáze hypoglykémia vyskytla (z oboch ramien štúdie, tj pacienti na inzulíne glargín 300 U/ml aj inzulíne degludek) v porovnaní s tými, u ktorých sa hypoglykémia nevyskytla [16]. Takýmto spôsobom porovnali celkovo 924 pacientov, 462 v každom ramene štúdie. Pacienti, u ktorých sa v titračnej fáze vyskytla hypoglykémia (470 pacientov, t. j. 50,9 %), mali v porovnaní s tými, u ktorých sa hypoglykémia nevyskytla, vyšší vek, nižší body mass index (BMI), horšiu renálnu funkciu a bolo u nich vyššie percento pacientov užívajúcich deriváty sulfonylurey alebo glinidy (tj. PAD s hypoglykemizujúcim efektom). Takisto platilo, že u týchto pacientov bol vyšší výskyt hypoglykémie aj v udržiavacej fáze štúdie (12. až 24. týždeň) [16]. Výsledky tejto subanalýzy tak potvrdili súvis medzi výskytom hypoglykémií v titračnej fáze a jej neskorším zvýšeným rizikom výskytu pri iniciácii inzulinuterapie u DM2T, nezávisle od inzulínu, ktorý bol použitý.

Subanalýza BRIGHT Renal

Diabetes je celosvetovo najčastejšou príčinou chronickej obličkovej choroby (Chronic Kidney Disease – CKD) a jej prevalencia sa v populácií ľudí s DM2T odhaduje na 35–42 % [17,18]. Väčšina prípadov predstavuje ľahké formy (štádia CKD 1 a 2 podľa KDOQI a KDIGO klasifikácie), avšak u približne 20 % pacientov s DM2T je už prítomná mierna až stredne ťažká forma ochorenia, (štádia CKD 3 a 4, t. j. odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie – eGFR 30–59 ml/min, resp. 15–29 ml/min) [17,18]. Prítomnosť CKD je asociovaná so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a zvýšenou mortalitou [19]. CKD predstavuje nezávislý rizikový faktor pre vznik hypoglykémie a takisto potencuje už prítomné riziko hypoglykémie u pacienta s diabetom [20]. K tomu je potrebné vziať do úvahy, že prítomná CKD, najmä od štádia 4 (eGFR 15–29 ml/min) značne obmedzuje terapeutické možnosti manažmentu DM2T, keďže od tejto miery eGFR sú viaceré PAD, ako napr. metformín alebo deriváty sulfonylurey, kontraindikované [20]. Význam bezpečného bazálneho inzulínu (inzulín nie je kontraindikovaný pri žiadnej hladine eGFR) je preto v tejto populácii veľmi dôležitý. Dáta z viacerých zdrojov potvrdzujú, že bazálne inzulínové analógy 2. generácie majú v tomto ohľade najlepšie charakteristiky. V programe EDITION bolo u pacientov s prítomnou CKD pri inzulíne glargín 300 U/ml v porovnaní s inzulínom glargín 100 U/ml

Graf 2 | Redukcia HbA_{1c} pre inzulíny glargín 300 U/ml a degludek v subanalýze BRIGHT Renal, 3 podskupiny definované podľa odhadovanej miery glomerulárnej filtrácie (eGFR). Upravené podľa [22].

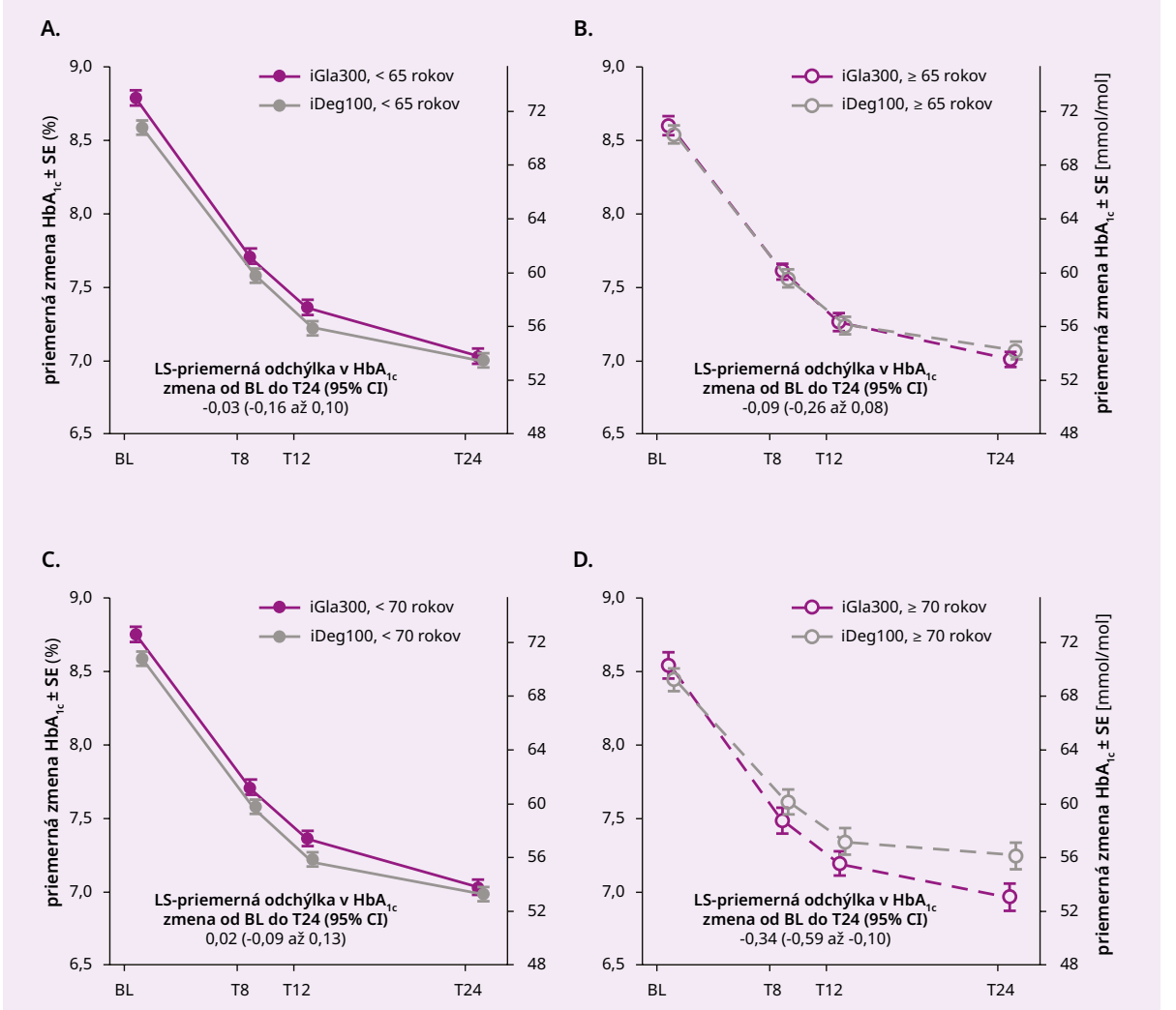


iGla300 – inuzlín glargín 300 U/ml **iDeg100** – inuzlín degludek **mean** – priemer **95% CI** – 95% interval spoľahlivosti/Confidence Interval

proLékaře.cz | 14.8.2025

zistené porovnateľné zlepšenie glykemickej kontroly, avšak pri nižšom výskyte (aj závažných) hypoglykémií [8]. Tzv. Real World Evidence (RWE) dáta z amerických databáz ukazujú, že zmena terapie z bazálnych iznulínových analógov 1. generácie (detemir a glargín 100 U/ml) na bazálne inzulínové analógy 2. generácie (degludek a glargín 300 U/ml) viedla u oboch inzulínov pri porovnateľnom zlepšení metabolickej kompenzácie k zníženiu výskytu hypoglykémií (miera zníženia hypoglykémií pri oboch pároch inuzlínov bola približne rovnaká) [21]. Po publikácii hlavných výsledkov štúdie BRIGHT si následná subanalýza BRIGHT Renal dala za cieľ porovnanie tých istých endpointov štúdie, vrátane zmeny HbA_{1c} a výskytu hypoglykémií pre každý z inzulínov, avšak u 3 predom určených skupín definovaných hodnotou eGFR: 1. skupina s normálnou alebo zvýšenou eGFR (CKD štádium 1, eGFR ≥ 90 ml/min, 221 pacientov pri degludeku a 246 pacientov pri glargíne 300 U/ml), 2. skupina s ľahko zníženou eGFR (CKD štádium 2, eGFR 60–90 ml/min, 193 pacientov pri degludeku a 172 pacientov pri glargíne 300 U/ml) a 3. skupina s minimálne miernou formou CKD (eGFR < 60 ml/min, 49 pacientov pri degludeku a 47 pacientov pri glargíne 300 U/ml) [22]. Najvýznamnejším zistením bola prítomnosť štatisticky významnej heterogenity efektu na zníženie HbA_{1c} medzi oboma inzulínmi v 3. skupine pacientov s eGFR

Graf 3 | Redukcia HbA_{1c} pre inzulíny glargín 300 U/ml a degludek v subanalýze BRIGHT Elderly, podskupiny definované vekom pacientov: **A** < 65 rokov **B** ≥ 65 rokov **C** < 70 rokov **D** ≥ 70 rokov. Upravené podľa [23]



BL – východzia hodnota/BaseLine **iGla300** – inuzlín glargín 300 U/ml **iDeg100** – inuzlín degludek 100 **LS** – metóda najmenších štvorcov/Least Squares. **SE** – štandardná chyba priemeru/Standard Error of the mean **T12, T24** – 12. a 24. týždeň **95%CI** – 95% interval spoľahlivosti/Confidence Interval

proLékaře.cz | 14.8.2025

< 60 ml/min. V 1. skupine (eGFR ≥ 90 ml/min) bol priemerný (95% CI) rozdiel v znížení HbA_{1c} medzi glargínom 300 U/ml a degludekom +0,09 % (0,050–0,235) v prospech inzulínu degludek, v 2. skupine (eGFR 60–90 ml/min) bolo už zníženie HbA_{1c} výraznejšie pri inzulíne glargín 300 U/ml, a to o 0,14 % (0,300–0,0020) a v 3. skupine pacientov so závažnejšími štádiami CKD (eGFR < 60 ml/min) bol tento rozdiel v zníženi HbA_{1c} ešte výraznejší v prospech glargínu 300 U/ml: zníženie o 0,43 % (0,741–0,116), graf 2 [22]. Tieto hodnoty boli dosiahnuté pri porovnateľnom výskyte hypoglykémií medzi pacientami na oboch inzulínoch, a to vo všetkých 3 skupinách podľa hodnôt eGFR. Z uvedených výsledkov teda vyplýva, že čím je hodnota eGFR nižšia, tým výraznejšie boli redukcie HbA_{1c} u pacientov na inuzlíne glargín 300 U/ml. Vysvetlenie tohoto efektu zrejme súvisí s rozdielmi vo farmakokinetike oboch inzulínových analógov, nie je doteraz úplne presne objasnené a tieto výsledky bude treba takisto ešte potvrdiť na väčšej skupine pacientov. Už teraz dostupné dáta však naznačujú, že pri voľbe optimálneho inzulínového analógu u pacientov s DM2T bude treba brať do úvahy aj prítomnosť CKD a mieru eGFR [22]. Publikácia subanalýzy BRIGHT Renal sa pripravuje.

Subanalýza BRIGHT Elderly

Ďalšou skupinou pacientov s DM2T, ktorá si zasluhuje osobitnú pozornosť, sú ľudia s vyšším vekom. Prevalencia DM2T u ľudí s vekom nad 65 rokov výrazne stúpa a súvisí s celkovým nárastom výskytu diabetu vo svete a s predlžujúcou sa priemernou dĺžkou života [2]. Táto populácia je charakteristická zvýšenou vulnerabilitou, zvýšenou prítomnosťou mikro- a makrovaskulárnych diabetických komplikácií (priamo súvisia s dlžkou trvania diabetu) ako aj zvýšenou prítomnosťou ostatných komorbidít. Subanalýza BRIGHT Elderly si preto dala za cieľ porovnať endpointy štúdie BRIGHT, vrátane zmeny HbA_{1c} a výskytu hypoglykémií pre skupiny účastníkov štúdie rozdelených podľa veku: vo veku < 65 a ≥ 65 rokov (predom definované) a takisto vo veku < 70 a ≥ 70 rokov (ad hoc analýza) [23]. Do tejto subanalýzy bolo zaradených všetkých 929 účastníkov štúdie BRIGHT, 333 bolo vo veku ≥ 65 rokov a 161 vo veku ≥ 70 rokov. Ako sa dalo očakávať, v skupinách starších pacientov bola dĺžka trvania diabetu dlhšia a naopak miera eGFR nižšia ako v skupinách mladších pacientov, a to pri oboch porovnaniach (tj. hraničný vek 65 alebo 70 rokov). Zníženie HbA_{1c} od východzej hodnoty do konca 24. týždňa a výskyt hypoglykémií boli v skupinách < 65 a ≥ 65 rokov porovnateľné pre oba inzulíny (graf 3a a graf 3b). V skupinách vo veku < 70 a ≥ 70 rokov už ale bola zistená štatisticky významná miera heterogenity účinku (p = 0,0087) – zníženia HbA_{1c} boli v skupine < 70 rokov porovnateľné pre oba inzulíny (graf 3c), ale vo vekovej skupine ≥ 70 rokov vykázal inzulín glargín 300 U/ml väčšiu redukciu HbA_{1c} v porovnaní s degludekom: priemerný 95% CI, rozdiel v znížení HbA_{1c} o 0,34 % (0,59–0,10) v prospech glargínu 300 U/ml (graf 3d). Tieto hodnoty boli dosiahnuté pri porovnateľnom výskyte hypogykémií medzi pacientami v porovnávaných skupinách. Tieto výsledky, podobne ako už bolo spomenuté pri subanalýze BRIGHT Renal, zrejme súvisia s odlišnou farmakokinetikou glargínu 300 U/ml a degludeku a bude ich treba potvrdiť na väčších skupinách pacientov. Nateraz dostupné dáta však naznačujú, že inzulín glargín 300 U/ml predstavuje vhodný typ bazálneho inzulínu pre iniciáciu inzulínoterapie u seniorov s DM2T [23].

Zhrnutie

Výsledky štúdie BRIGHT potvrdili noninferioritu glargínu 300 U/ml v porovnaní s inzulínom degludek ohľadom zmeny HbA_{1c} pri súčasne detekovanom nižšom výskyte hypoglykémií v titračnej fáze štúdie u inzulín-naivných pacientov s DM2T a nedostatočnou metabolickou kompenzáciou [11]. Následné subanalýzy BRIGHT Renal [22] a BRIGHT Elderly [23] poukázali pri týchto inzulínoch na štatisticky významú mieru heterogenity terapeutického efektu na redukciu HbA_{1c} v predom definovaných podskupinách a dokázali pri glargíne 300 U/ml vyššiu redukciu HbA_{1c} u pacientov s eGFR < 60 ml/min (tj. štádium CKD 3 a viac) a u seniorov s vekom ≥ 70 rokov v porovnaní s inzulínom degludek. Tieto analýzy tak poskytujú ďalšie dáta, ktoré ktoré môžu usmerniť výber optimálneho inzulínového preparátu pre iniciáciu inzulínoterapie u ľuďí s DM2T berúc do úvahy ich vek a pridružené komorbidty.

Literatúra

1. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018; 391(10120): 541–551. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(17)33102–1>.

2. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. International Diabetes Federation: Brussells, Belgium 2019. Dostupné z WWW: <http://www.diabetesatlas.org>.

3. Home P, Riddle M, Cefalu WT et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? Diabetes Care 2014; 37(6): 1499–1508. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13–2743>.

4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dci18–0033>.

5. Iqbal A, Novodvorsky P, Heller SR. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. Diabetes Metab J 2018; 42(1): 3–18. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2018.42.1.3> Erratum in Corrigendum: Table and Text Correction. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. [Diabetes Metab J 2018].

6. Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic

proLékaře.cz | 14.8.2025

properties and resulting clinical outcomes. Diabetes Obes Metab 2017; 19(1): 3–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12782>.

7. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab 2013; 15(2): 175–184. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12032>.

8. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015; 17(9): 859–867. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12485>.

9. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318(1): 33–44. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7115>.

10. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318(1): 45–56. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7117>.

11. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care 2018; 41(10): 2147–2154. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18–0559>.

12. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. Nat Rev Endocrinol 2017; 13(7): 385–399. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.39>.

13. Kawaguchi Y, Sawa J, Hamai C et al. Differential Effect of Hypoalbuminemia on Hypoglycemia on Type 2 Diabetes Patients Treated with Insulin Glargine 300 U/ml and Insulin Degludec. Diabetes Ther 2019; 10(4): 1535–1541. Dostupné z DOI: <http://dx.10.1007/s13300–019–0654-y>.

14. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. Diabetes Obes Metab 2017; 19(8): 1155–1164. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12927>.

15. Frier BM, Landgraf W, Zhang M et al. Hypoglycaemia risk in the first 8 weeks of titration with insulin glargine 100 U/mL in previously insulin-naive individuals with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2018; 20(12): 2894–2898. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13450>.

16. Harris S, Berard L, Westerbacka J et al. Early hypoglycemia after initiation of second-generation basal insulin (BI) analogs: patient characteristics and clinical outcomes. ADA 79th Scientific Sessions; 7–11th June 2019; San Francisco, USA. Diabetes 2019; 68(Suppl 1): 1095-P. Dostupné z DOI: < https://doi.org/10.2337/db19–1095-P >.

17. Bailey RA, Wang Y, Zhu V et al. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. BMC Res Notes 2014; 7: 415. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1756–0500–7-415>.

18. Wu B, Bell K, Stanford A et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007–2012. BMJ Open Diabetes Res Care 2016; 4(1): e000154. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdrc-2015–000154>.

19. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351(13): 1285–1295. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041365>.

20. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 2014; 89(11): 1564–1571. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.013>.

21. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. Diabetes Obes Metab 2018; 20(9): 2148–2158. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13345>.

22. Haluzík M, Phillis-Tsimikas A, Bosnyak Z et al. Differences in HbA1c lowering effect and hypoglycemia risk between Gla 300 and IDeg according to renal function in the BRIGHT Trial. ADA 79th Scientific Sessions; 7–11th June 2019; San Francisco, USA. Diabetes 2019; 68(Suppl 1): 146-OR. Dostupné z DOI: < https://doi.org/10.2337/db19–146-OR>.

23. Charbonnel B, Vanita RA, Westerbacka J et al. Differences in HbA1c reduction between insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) and insulin degludec100 U/mL (IDeg-100) in adults ≥70 years of age with T2DM in the BRIGHT trial. ADA 79th Scientific Sessions; 7–11th June 2019; San Francisco, USA. Diabetes 2019; 68(Suppl 1): 131-LB. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/db19–131-LB>.