

Bazálne inzulínové analógy 2. generácie

vo svetle CGM technológií

Odborná redakcia DIA News

Vývoj diabetológie je veľmi silne ovplyvnený technológiami. Inzulínové perá, glukometre, inzulínové pumpy, glukózové senzory, umelý pankreas a ďalšie inovácie prinášajú pacientom s diabetom zvýšenie adherencie k liečbe, lepšiu kontrolu ochorenia a zvýšenie kvality života. **Medzi technológie, ktoré najviac ovplyvnili manažment diabetu za posledné roky, patrí kontinuálne monitorovanie glykémie (angl. *Continuous Glucose Monitoring (CGM)*). CGM umožňuje priamo sledovať priebeh glykémie počas celého dňa, čím sa posúvajú možnosti hodnotenia liečby diabetu.** Namerané výsledky je možné využiť aj v komunikácii s pacientmi s diabetom na úpravu ich životosprávy a liečby (Battelino et al., 2019).



Podľa medzinárodného konsenzu schváleného *American Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Diabetes Educators, European Association for the Study of Diabetes, Foundation of European Nurses in Diabetes, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation a Pediatric Endocrine Society* môžeme hodnotiť kontrolu glykémie s využitím techník CGM pomocou troch parametrov. Prvý z nich predstavuje čas, keď mal pacient glykémiu v zvolenom cieľovom intervale (angl. *time in range (TIR)*), na to nadväzuje parameter čas, keď mal pacient glykémiu vyššiu ako stanovený cieľový interval (angl. *time above range (TAR)*) alebo nižšiu ako stanovený cieľový interval (angl. *time below range (TBR)*). Minimálna doba sledovania by mala byť aspoň desať celých dní. Uvedené tri parametre sa zvyknú vyjadrovať vo forme percentuálnych bodov (%), koľko % zo dňa počas sledovaného časového obdobia sa hodnoty glykémie nachádzali v danom cieľovom intervale (TIR), nad cieľovým intervalom (TAR) alebo pod cieľovým intervalom (TBR). Voľba cieľového intervalu pre daného pacienta odráža jednak kritériá medzinárodných

odporúčaní, ale mala by tiež zohľadňovať individuálne možnosti pacienta (Battelino et al., 2019; Dovc & Battelino, 2021).

Podľa už spomenutého konsenzu pre pacientov s diabetom 1. typu alebo 2. typu sa odporúčajú hodnoty TIR v intervale 3,9 – 10,0 mmol/l, TBR < 3,9 mmol/l a TAB > 10,0 mmol/l. Počas dňa by sa mali glykémie u pacientov s DM 1 alebo DM 2 nachádzať > 70 % času (> 16 hod. 48 min.) v TIR zóne, < 4 % času (< 1 hod.) v TBR zóne a < 25 % času (< 6 hod.) v TAR zóne. Výsledky ukazujú, že každé zvýšenie TIR o 5 % percentuálnych bodov prináša pacientovi klinicky významné zlepšenie. Pre seniorov alebo vysoko rizikových pacientov s DM 1 alebo DM 2 sú hodnoty upravené takto: > 50 % času v TIR zóne, < 1 % v TBR zóne a < 10 % v TAR zóne. Každé zvýšenie parametru TIR o 5 % (percentuálne body) vedie ku klinicky významnému zlepšeniu liečby diabetu (Battelino et al., 2019; Dovc & Battelino, 2021).

Publikovaná metaanalýza 18 klinických štúdií s celkovým počtom 2 577 pacientov s diabetom 1. typu alebo 2. typu ukázala na silnú koreláciu medzi hodnotami TIR a HbA_{1c}. **V praxi to znamená, že každé zmeny TIR o 10 % zodpovedá zmena HbA_{1c} o 0,8 %** (Vigersky & McMahon, 2019; Gabbay et al., 2020).

V súčasnosti sú naše poznatky vzhľadom na porovnanie bazálnych inzulínových analógov 2. generácie glargín 300 U/ml (Gla-300) a degludek 100 U/ml (Deg-100) u osôb s diabetom 1. typu obmedzené. **Porovnanie uvedených analógov 2. generácie bazálneho inzulínu *in silico* (100 modelových osôb s diabetom 1. typu) svedčí, že ich účinok na kontrolu glykémie je podobný.** Uvedená analýza, ktorá vychádzala z poznatkov o ich farmakokinetike a farmakodynamike u osôb s DM 1, bola urobená pomocou simulátora *Universities of Virginia (UVA)/Padova T1D simulator* (UVA/Padova T1DS). Simulátor predstavuje unikátny projekt, ktorého výsledky akceptuje aj americká FDA ako náhradu predklinickej fázy výskumu inzulínových analógov, glukózových senzorov a umelého pankreasu (Schiavon et al., 2020).

Výsledky vzájomného (angl. *head-to-head*) porovnania účinnosti a bezpečnosti bazálnych inzulínových analógov 2. generácie glargín 300 U/ml (Gla-300) a degludek 100 U/ml (Deg-100) u osôb s DM 1 s využitím moderných CGM technológií boli preto očakávané s veľkým záujmom.

Minulý rok boli publikované výsledky observačnej, retrospektívnej, prierezovej a multicentrickej štúdie OneCare, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť bazálnych inzulínových analógov 2. generácie glargín 300 U/ml (Gla-300) vs degludek 100 U/ml (Deg-100) v podmienkach reálnej klinickej praxe v Španielsku. Podľa autorov štúdie ide o prvú štúdiu s využitím CGM v hodnotení bazálnych inzulínových analógov v podmienkach reálnej klinickej praxe (Conget et al., 2021).

Do štúdie bolo zaradených 199 pacientov s DM 1, priemerný vek 42,6 ± 13,4 roka, trvanie ochorenia v priemere 18,4 ± 10,4 roka a hodnoty glykozylovaného hemoglobínu HbA_{1c} ≥ 7,5 % v čase zaradenia do štúdie. Dĺžka trvania štúdie bola 4 týždne. Liečba pred zaradením sa uskutočňovala v režime bazál-bolus s využitím bazálnych inzulínových inzulínov 1. generácie. Celkovo 104 pacientov bolo prestavených na liečbu Gla-300 a 95 na Deg-100. K prestaveniu pacientov na bazálne inzulínové analógy 2. generácie došlo hlavne z dôvodu nedostatočnej kontroly glykémie a častého výskytu hypoglykémii podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára v časovom intervale do 24 mesiacov pred kontrolnou návštevou. Primárny cieľ štúdie predstavoval čas strávený v intervale glykémii 3,9 – 10,0 mmol/l (TIR) počas nasledujúcich 14 dní s použitím CGM. Sekundárnymi cieľmi bolo TBR (*time below range*) a TAT (*time above range*) hodnotenie, glykemická variabilita, hypoglykemické príhody atď. (Conget et al., 2021).

V nasledujúcich vybraných parametroch boli obidva inzulínové analógy noninferioritné a rozdiely medzi nimi nedosahovali štatisticky významný rozdiel (Conget et al., 2021):

1. **čas strávený v zvolenom cieľovom intervale (TIR) pre hodnoty glykémie 3,9 – 10,0 mmol/l počas celého dňa vyjadrený v percentách** Gla-300: 52,4 ± 14,0 % vs Deg-100: 49,3 ± 13,9 % (p = 0,1191),

2. **rovnako čas strávený v zvolenom cieľovom intervale (TIR) pre hodnoty glykémie 3,9 - 7,8 mmol/l počas celého dňa** Gla-300: $31,9 \pm 11,2 \%$ vs Deg-100: $29,7 \pm 10,2 \%$ ($p = 0,1558$),
3. **čas strávený nad cieľovým intervalom (TAR) pre hodnoty glykémie >10,0 mmol/l počas celého dňa** vyjadrený v percentách Gla-300: $41,0 \pm 16,1 \%$ vs Deg-100: $44,8 \pm 15,6 \%$ ($p = 0,0935$),
4. **čas strávený pod cieľovým intervalom (TBR) pre hodnoty glykémie < 3,9 mmol/l počas celého dňa** vyjadrený v percentách Gla-300: $6,6 \pm 6,0 \%$ vs Deg-100: $5,9 \pm 4,7 \%$ ($p = 0,3663$),
5. **priemerné hodnoty HbA_{1c} Gla-300: $7,6 \pm 1,1 \%$ vs Deg-100: $7,9 \pm 1,1 \%$ ($p = 0,1032$),**
6. **počet zaznamenaných hypoglykémii** (hodnoty glykémie < 3,9 mmol/l) v posledných 14 dňoch štúdie.

Na druhej strane výsledky štúdie zistili aj štatisticky významné rozdiely medzi bazálnymi inzulínovými analógmi v prospech Gla-300 v porovnaní s Deg-100 (Conget et al., 2021):

1. **čas strávený v zvolenom cieľovom intervale (TIR) pre hodnoty glykémie 3,9 - 10,0 mmol/l počas noci** (24:00 - 06:00 hod.) vyjadrený v percentách Gla-300: $52,4 \%$ vs Deg-100: $46,2 \%$ ($p = 0,0182$),
2. **rozdiel bol tiež zistený v hodnotení času stráveného vo zvolenom cieľovom intervale (TIR) pre hodnoty glykémie 3,9 - 7,8 mmol/l počas noci** (24:00 - 06:00 hod.) vyjadrený v percentách Gla-300: $31,8 \%$ vs Deg-100: $26,9 \%$ ($p = 0,0209$),
3. **čas strávený nad zvoleným cieľovým intervalom (TAR) pre hodnotu glykémie > 10,0 mmol/l počas noci** (24:00 - 06:00 hod.) vyjadrený v percentách Gla-300: $40,1 \%$ vs Deg-100: $47,2 \%$ ($p = 0,0199$).

Výsledky štúdie potvrdili podobnú účinnosť a bezpečnosť bazálnych inzulínových analógov 2. generácie glargín 300 U/ml a degludek 100 U/ml v podmienkach reálnej klinickej praxe v skupine pacientov s diabetom 1. typu so suboptimálnou kontrolou glykémie. Ukázali sa však aj rozdiely v prospech inzulínu glargín 300 U/ml v kontrole glykémie počas noci (Conget et al., 2021).

V apríli tohto roku boli zverejnené výsledky klinickej štúdie InRange. Podľa autorov ide o prvú veľkú randomizovanú štúdiu s využitím CGM porovnávajúcu bazálne inzulínové analógy 2. generácie glargín 300 U/ml (Gla-300) a degludek 100 U/ml (Deg-100). Primárnym cieľom štúdie bol čas (vyjadrený v %) s hodnotami glykémie vo zvolenom cieľovom intervale 3,9 - 10,0 mmol/l (TIR) na základe CGM profilov z dvadsiatich po sebe idúcich dní (vyhodnotených ³ 10 dní) v 12. týždni oproti hodnotám v randomizačnom období. Hlavným sekundárnym cieľom bola glykemická variabilita (v %) definovaná ako rozdiel štandardných odchýlok od priemernej glykémie medzi hodnoteným obdobím (12. týždeň) a východiskovým obdobím. **Išlo o multicentrickú randomizovanú otvorenú klinickú štúdiu, ktorá trvala 12 týždňov s dvoma paralelnými skupinami. Štúdia bola dizajnovaná ako non-inferiority štúdia** (Battelino et al., 2020 & 2022).

Do štúdie bolo zaradených 343 osôb s DM 1 (172 do vetvy s Gla-300 a 171 do vetvy s Deg-100), priemerný vek $42,8 \pm 13,3$ rokov, Body-Mass-Index (BMI) $27,3 \pm 4,8$ kg/m², trvanie diabetu $20,5 \pm 12,8$ rokov, hodnoty HbA_{1c} ³ 7 % a 10 % a 33,8 % zaradených osôb malo aspoň jednu komplikáciu spojenú s diabetom. Osoby zaradené do štúdie mali inzulínový režim založený na bazálnom inzulínovom analógu 2. generácie raz denne a rýchlo účinkujúcich analógoch opakovane počas dňa v období aspoň jedného roka pred zaradením do štúdie (Battelino et al., 2020 & 2022).

Výsledky klinickej štúdie InRange môžeme zhrnúť takto (Battelino et al., 2022):

Primárny cieľ štúdie InRange - non-inferiorita medzi inzulínom glargín 300 U/ml a degludek 100

U/ml v priemernom čase strávenom v TIR intervale vyjaderný v % bol dosiahnutý.

Primárny cieľ	Gla-300 N = 172	Deg-100 N = 172
Priemerný čas strávený v TIR intervale (hodnoty glykémie 3,9 – 10,0 mmol/l) vyjadrený v % (95 % CI)	52,74 (51,06 – 54,42)	55,09 (53,34 – 56,84)
Non-inferiority priemerný rozdiel	3,16 (0,88 – 5,44)	
Non-inferiority p	0,0067	
Priemerný rozdiel	-2,35 (-4,75 – 0,05)	
Superiority p	0,0548	

Hranica non-inferiority (angl. non-inferiority margin) 10 %, Gla-300-0,9xDeg-100

Hlavný sekundárny cieľ štúdie inRange - non-inferiorta medzi inzulínom glargín 300 U/ml a degludek 100 U/ml v glykemickej variabilite vyjadrenej v % bol dosiahnutý.

Hlavný sekundárny cieľ	Gla-300 N = 172	Deg-100 N = 172
Glykemická variabilita v % (95 % CI)	39,91 (39,20 – 40,61)	41,22 (40,49 – 41,95)
Non-inferiority priemerný rozdiel	-5,44 (-6,50 – (-4,38))	
Non-inferiority p	< 0,0001	
Priemerný rozdiel	-1,32 (-2,32 – (-0,31))	
Hodnota p	0,0105	

Hranica non-inferiority (angl. non-inferiority margin) 10 %, Gla-300-0,9xDeg-100

Výskyt nežiaducich účinkov bol porovnateľný medzi Gla-300 a Deg-100 vrátane výskytu hypoglykémie počas dňa (24 hodín) a nedosiahol štatisticky významný rozdiel. Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli počas štúdie, zodpovedali poznatkom z klinickej praxe (Battelino et al., 2022).

Hypoglykémia počas dňa (24 hodín) plazmatická koncentrácia glukózy < 3,9 mmol/l a ≥ 3,0 mmol/l	Gla-300 N = 172	Deg-100 N = 172
Incidenca N (%)	164 (95,3)	163 (95,3)
OR (95 % CI)	1,01 (0,37 – 2,74)	
Počet prípadov na pacienta a rok	2 994 (74,4)	3 354 (82,8)
RR (95 % CI)	0,90 (0,77 – 1,05)	

Hypoglykémia počas dňa (24 hodín) plazmatická koncentrácia glukózy < 3,0 mmol/l	Gla-300 N = 172	Deg-100 N = 172
Incidenca N (%)	143 (83,1)	147 (86,0)
OR (95 % CI)	0,80 (0,45 – 1,45)	
Počet prípadov na pacienta a rok	1 220 (30,3)	1 113 (27,5)
RR (95 % CI)	1,10 (0,89 – 1,37)	

Výsledky štúdie potvrdili non-inferioritu bazálneho inzulínového analógu 2. generácie glargín 300 U/ml v porovnaní s bazálnym inzulínovým analógom 2. generácie degludek 100 U/ml (Battelino et al., 2022).

Vo svetle uvedených poznatkov môžeme skonštatovať, že bazálne inzulínové analógy 2. generácie glargín 300 U/ml a degludek 100 U/ml majú podobný účinok na kontrolu glykémie u pacientov s diabetom 1. typu. Výsledky štúdie *One Care*, ktorá vychádzala z podmienok reálnej klinickej praxe, ukazujú aj na isté rozdiely v prospech inzulínu glargín 300 U/ml v kontrole glykémie počas noci (24:00 – 06:00 hod.). Autori ponúkajú ako jedno z možných vysvetlení rôzne farmakologické profily uvedených inzulínových analógov (Conget et al., 2021). **Glargin 300 U/ml má vyrovnanejší farmakodynamický profil počas dňa, t. j. menšiu variabilitu počas dňa. Podobne aj farmakokinetické profily sú rovnomernejšie distribuované v porovnaní s analógom degludek 100 U/ml (Bailey et al., 2018; Conget et al., 2021).**

Literatúra

1. Bailey, T.S. et al. (2018): *Diabet. & Metabol.*, 44, 15-21
2. Battelino, T. et al. (2019): *Diabetes Care*, 42, 1593-1603
3. Battelino, T. et al. (2020): *Diabetes Ther.*, 11, 1017-1027
4. Battelino, T. et al. (2022): *Diabetes Technol. Ther.*, 24, Suppl. 2, LB009 / #1015
5. Conget, I. et al. (2021): *Diabetes Ther.*, 12, 2993-3009
6. Dovc, K., Battelino, T. (2021): *Clin. Pediat. Endocrinol.*, 30, 1-10
7. Gabbay, M.A.L. et al. (2020): *Diabetol. Metab. Syndr.*, 12, 22
8. Schiavon, M. et al. (2020): *Diabetes Technol. Ther.*, 22, 553-531
9. Vigersky, R.A, McMahon, C. (2019): *Diabetes Technol. Ther.*, 21, 81-85