

# Bazální inzuliny 2. generace ve světle kontinuálního monitorování glykemie

**MUDr. Petr Žák, Ph.D.**

*II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno*

## Souhrn

Head-to-head srovnání mezi bazálními inzuliny (BI) 2. generace degludekem (IDeg) a glarginem 300 U/ml (Gla-300) na podkladě farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) profilů v euglykemickém klempu přineslo rozporuplné výsledky. Parametry získané z kontinuálního sledování glykemie (CGM), ve variantě v reálném čase a intermitentně skenované, nám nyní poskytují nové možnosti pro srovnání. Konsenzus ICTIR (The International Consensus in Time in Range) deklaroval čas v doporučeném rozmezí glykemie (time in range [TIR]) jako klíčový parametr k hodnocení účinku léčby. Následující text nabízí přehled publikovaných prací srovnávajících účinnost léčby BI 2. generace na podkladě dat CGM v souladu s metodikou ICTIR.



## Klíčová slova

kontinuální sledování glykemie, čas v doporučeném rozmezí glykemií (TIR), glykemická variabilita

## Summary

Head-to-head comparison between the second-generation basal insulins degludec (IDeg) and glargine 300 U/ml (Gla-300) based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK, PD) profiles in euglycemic clamp yielded conflicting results. Parameters obtained from continuous blood glucose monitoring (CGM) in real-time or intermittently scanned now provide us with new possibilities for comparison. The International Consensus on Time in Range (ICTIR) proposed time in range (TIR) as an outcome measure to evaluate the effect of treatment in patients with diabetes. The following text offers an overview of published works comparing the effect of second-generation basal insulin treatment based on CGM data in accordance with the ICTIR methodology.

## Key words

continuous glucose monitoring, time in the range (TIR), glycemic variability

## Úvod

Glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) byl po mnoho let všeobecně akceptován jako „zlatý standard“ pro posouzení dosažené kompenzace jak v klinických studiích, tak i v běžné klinické praxi. HbA<sub>1c</sub> můžeme vnímat jako marker průměrné glykemie, který ale již není schopen detekovat glykemickou variabilitu (GV), respektive frekvenci hyper- a hypoglykemických exkurzí. Přesnost stanovení HbA<sub>1c</sub> může být ovlivněna více faktory měnícími dobu přežívání erytrocytů, jako jsou nedostatek železa, hemolýza nebo léčba erythropoetinem. Mnohem přesnější obraz nám dává technologie kontinuálního sledování glykemie (CGM – continuous glucose monitoring), zahrnující skenování CGM jak v reálném čase, tak intermitentně. Získaná data nám poskytují potřebný 24 hodinový pohled na přítomnou fluktuaci glykemie. V roce 2019 byl v časopise Diabetes Care publikován mezinárodní konsenzus zabývající se implementací dat získaných z CGM do běžné klinické praxe – ICTIR.<sup>1</sup> V těchto konsenzuálních doporučeních najdeme nejvýznamnější doporučené sledované hodnoty: čas strávený na CGM (70 % ze 14 dnů, nebo plných 10 dnů sledování), průměrná glykemie, glucose management indicator (GMI; nahrazující předchozí kalkulovaný HbA<sub>1c</sub>), GV (coefficient of variation [CV], doporučená hodnota  $\leq 36\%$ ) a čas, po který byla glykemie v rozmezí (time in range [TIR]), pod rozmezím (time below range [TBR]) a nad rozmezím (time above range [TAR]).<sup>1</sup> Byl nalezen konsenzus cílového rozmezí glykemie 3,9–10,0 mmol/l pro pacienty s DM1 a DM2 a 3,5–7,8 mmol/l v období těhotenství. Přínos CGM v klinické praxi byl jednoznačně potvrzen v recentně publikované prospektivní observační studii organizované National Health Service (NHS) s 900 účastníky. Zahájení CGM bylo při srovnání s předchozí jinou formou monitoringu glykemie provázeno průměrným poklesem HbA<sub>1c</sub> o 4 mmol/mol ( $p < 0,001$ ) a dále došlo k poklesu počtu hospitalizací pro diabetickou ketoacidózu ( $p = 0,043$ ).<sup>2</sup>

## Srovnání farmakokinetických a farmakodynamických profilů bazálních inzulinů 2. generace

Bazální inzuliny 2. generace, inzulin glargin 300 U/ml (Gla-300) a inzulin degludec (IDeg), jsou dlouze působící analogy inzulinu, která mají delší celkovou dobu účinku, hladší farmakokinetický/farmakodynamický profil a menší variabilitu ve srovnání se zástupci 1. generace (glarginem 100 U/ml [Gla-100] a detemirem [IDet]).<sup>3,4</sup> Head-to-head srovnání mezi BI 2. generace Gla-300 a IDeg u pacientů s DM1 jsou dosud ojedinělá, dva farmakokineticko/farmakodynamické euglykemické klempy srovnávající Gla-300 a IDeg přinesly rozporuplné výsledky.<sup>5,6</sup> Následující text je zaměřen na publikovaná data CGM srovnávající 1. a 2. generaci BI a také na vyhodnocení rozdílů při léčbě nejnovějšími

zástupci dlouze působících inzulínových analog Gla-300 a IDeg na podkladě dat získaných z CGM.

## **CGM data srovnávající 1. a 2. generaci bazálních inzulínových analog**

### **Gla-300 versus Gla-100**

První klinickou studií srovnávající data z CGM při léčbě 1. a 2. generací BI byla studie US CGM, která ukázala obdobnou TIR i GV pro Gla-300 a Gla-100.<sup>7</sup> Okajima a spol. pozorovali signifikantní snížení výskytu nočních hypoglykemií pro Gla-300 ve srovnání s Gla-100.<sup>8</sup>

### **IDeg versus Gla-100 nebo IDet**

Parametry GV a TIR byly sledovány ve dvou studiích srovnávajících BI 2. generace IDeg se zástupci 1. generace Gla-100 nebo IDet; obě studie neprokázaly statisticky významné rozdíly v TIR nebo CV mezi IDeg a Gla-100 nebo IDet.<sup>9,10</sup> V jedné z dalších šesti publikovaných studií sledujících přítomnou GV podle směrodatné odchylky (SD) byl prokázán signifikantní rozdíl mezi léčbou Gla-100 a IDeg, v ostatních pěti studiích nebyl detekován statisticky významný rozdíl dle přítomné SD v GV mezi IDeg a Gla-100, resp. IDet.<sup>11</sup> Ani v dalších studiích s pacienty s DM2 (BEGIN T1D, BEGIN Once Long nebo BEGIN FLEX) nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi Gla-100 a IDeg v GV (CV, %) nebo časem stráveným v hypoglykemii.<sup>12</sup>

## **CGM data srovnávající zástupce BI 2. generace Gla-300 a IDeg**

### **Gla-300 versus IDeg CGM u pacientů s DM2**

K dispozici dosud máme pouze výsledky studií provedených na menších skupinách pacientů. Dvě studie srovnávající Gla-300 a IDeg byly recentně publikovány v Japonsku, ve sledovaném parametru TBR < 3,9 mmol/l nebyl přítomen signifikantní rozdíl mezi Gla-300 a IDeg. Při léčbě oběma inzulinami byly dosaženy hodnoty TIR přesahující 70 % času, tak jak je doporučeno v současných guidelines. GV (CV, %) byla obdobná mezi Gla-300 a IDeg v obou studiích. Kawaguchi a spol. poukázali na sníženou GV ve prospěch Gla-300; CV mezi 00,00 a 06,00 hod. byla nižší pro Gla-300 versus IDeg – průměr (SD): 13,9 % vs. 18,5 %;  $p = 0,031$ .<sup>13</sup> Průměrný čas strávený v hypoglykemii také favorizoval Gla-300 vůči IDeg, v obou studiích bylo pro Gla-300 signifikantně méně TBR (Gla-300: 1,1 [2,4] % TBR vs. IDeg: 4,2 [5,8] %;  $p = 0,009$ ). Yamabe a spol. publikovali výsledky menší cross-over studie s využitím glykemie nalačno (FGM) dokládající srovnatelnou účinnost obou druhogeneračních bazálních inzulínů, stejně tak i řadu dalších hodnocených parametrů. Signifikantního rozdílu bylo dosaženo v případě nočních hypoglykemií (procento času stráveného < 3,9 mmol/l v období 00:00–05:59 hod.), kdy hodnota pro Gla-300 byla  $0,03 \pm 0,10$  % vs. hodnota pro IDeg  $0,68 \pm 1,34$  % ( $p = 0,021$ ).<sup>13,14</sup>

### **Srovnání Gla-300 versus IDeg u DM1 s využitím intermitentně skenovaného CGM**

Recentně publikovaná práce Miura a spol. srovnávala účinnost léčby IDeg s Gla-300 u pacientů s DM1; primárním cílem studie bylo prokázání non-inferiority IDeg vůči Gla-300 ve variabilitě glykemie hodnocené směrodatnou odchylkou (SD) glykemie nalačno, bylo zařazeno 46 subjektů, sledování FGM systémem (Free Style Libre Pro, Abbott).<sup>14</sup> Účastníků bylo vyřazeno z důvodu záchytu méně než 70 % sledovaného času/24 hod. Směrodatná odchylka hodnoty glykemie nalačno při léčbě IDeg byla non-inferiorní ve vztahu ke Gla-300 (průměrný rozdíl  $-0,4$  mmol/l; 95% CI:  $-0,9$  až  $0,2$  mmol/l), průměrná glykemie na léčbě IDeg byla nižší ve srovnání s Gla-300. Při hodnocení dat dle platných doporučení konsenzu byla hodnota TBR 70 (< 3,9 mmol/l) delší a TAR 180 ( $\geq 10,0$  mmol/l) kratší při léčbě IDeg. IDeg byl také spojen s delším časem stráveným v hypoglykemii a kratším časem v hyperglykemii. Dávky inzulínu Gla-300 a IDeg se vzájemně v rámci uvedené studie nelišily. Autoři v diskusi zmiňují fakt, že biologický účinek inzulínových analog není vždy stejný jako u humánních inzulínů. Inzulínová analoga IDeg a Gla-300 nejsou jednoduše determinována fyzikální kvantitou, ale spíše svým biologickým potenciálem, který souvisí se způsobem prodlouženého uvolňování do oběhu. Autoři uvedené studie předpokládají větší glukózu snižující účinek IDeg, pokud je titrace inzulínu vedena dle protokolu řízeného počtem jednotek (mírně vyšší jednotková spotřeba glarginu je způsobena patrně vlivem proteáz působících na podkožní depo aplikovaného

glarginu). V praxi však tyto drobné rozdíly v dávce nemají klinický význam, důležitějším kritériem hodnocení úspěšnosti léčby je dosažení nejlepší kompenzace při co nejmenším riziku hypoglykemií a co nejmenším přírůstkem hmotnosti. V diskusi následně autoři přiznávají limitaci uvedených závěrů menším počtem hodnocených účastníků, kdy pro analýzu z důvodu nesplnění potřebných 70 % času na FGM/24 hod. byla hodnocena data pouze 70 % účastníků.

Již na větším počtu účastníků ( $n = 199$ ) byla provedena retrospektivní průřezová (cross-sectional) multicentrická studie z reálné klinické praxe OneCARE, která si vzala za cíl porovnat účinnost a bezpečnost léčby Gla-300 proti IDeg u pacientů s DM 1. typu převedených z 1. generace bazálních inzulinů (glargin 100 U/ml a inzulin detemir). Hlavním důvodem pro změnu léčby byla neuspokojivá kompenzace a výskyt hypoglykemií. Primárním cílem studie byl parametr TIR (3,9–10,0 mmol/l), sekundárními cíli TBR, TAR v průběhu 14 po sobě následujících dní s využitím CGM (Freestyle Libre, Abbott), dalšími sledovanými parametry byly glykemická variabilita a frekvence hyperglykemií a hypoglykemií. TIR, TAR i TBR bylo srovnatelné v obou kohortách s Gla-300 a IDeg při hodnocení za celých 24 hodin (NS). V průběhu nočního intervalu byl patrný významný rozdíl ve prospěch Gla-300, kdy sledovaní ve skupině s Gla-300 strávili v cílovém rozmezí delší čas oproti skupině s IDeg (TIR: Gla-300 52,4 % vs. IDeg 46,2 %), signifikantní benefit ve prospěch Gla-300 byl v noci zaznamenán i v případě TAR (TAR > 10,0 mmol/l Gla-300 40,1 % vs. IDeg 47,2 %). Ve skupině s Gla-300 byl počet hyperglykemických epizod (> 13,9 mmol/l) v průběhu noci nižší než u IDeg-100. Podobně skupina s Gla-300 strávila v noci nižší průměrný čas v hyperglykemickém rozmezí > 10 mmol/l ve srovnání s IDeg. Parametry glykemické variability byly pro sledování za 24 hod. srovnatelné. Ve skupině s Gla-300 byly zaznamenány nižší glykemické exkurze (MAGE) ve srovnání s IDeg ( $p < 0,05$ ). Počet hypoglykemických epizod a TBR se významně mezi oběma kohortami nelišil. Pacienti léčení Gla-300 strávili v noci významně více času v cílovém rozmezí (TIR) proti nemocným na IDeg, průběh glykemie byl v noci (24:00–06:00) hladší u pacientů léčených Gla-300 proti IDeg. Pro praxi byl zajímavým zjištěním i vyšší výskyt hypoglykemických epizod u všech sledovaných osob před převedením na druhogenerační bazální inzulin ( $p = 0,0003$ ), bez rozdílu mezi sledovanými skupinami. Méně sledovaných osob také zaznamenalo závažnou hypoglykemii při léčbě druhogeneračním BI oproti 1. generaci BI (3,1 % vs. 12,9 %, relativní snížení o 76 %).<sup>15</sup>

Spokojenost pacientů s léčbou hodnocená pomocí dotazníku Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (verze DTSQs) se mezi jednotlivými skupinami nelišila. Dosažené skóre 27,8 naznačuje vysokou spokojenost s léčbou.

### **Srovnání Gla-300 versus IDeg u DM1: InRange**

Výše uvedené studie nám zatím vzhledem ke svému charakteru neumožňují provést konkluzivní vyhodnocení. Pro tento účel by mohl posloužit další klinický projekt: multicentrická randomizovaná klinická studie InRange (NCT04075513), která nám poskytne rozsáhlejší head-to-head porovnání mezi dvěma nejnovějšími dlouze působícími inzulinovými analogy Gla-300 a IDeg. Bude sledováno 340 účastníků po dobu 12 týdnů. Ve shodě s aktuálními doporučeními ICTIR je hlavním sledovaným parametrem TIR. Primárním cílem studie InRange je čas, po který bude glykemie v rozmezí  $\geq 3,9$  až  $\leq 10$  mmol/l ve 12. týdnu. Využitelná data CGM jsou definována jako 80 % zaznamenaného času/24 hod. a současně žádná nedostupná data po dobu 2 hod. během každých 24 hod., pro sledování byl zvolen systém Dexcom G6 Pro CGM (DexCom, USA). Studie InRange je odlišná od předchozích studií srovnávajících 2. generaci BI zejména ve výrazně vyšším počtu zařazených účastníků a delší době sledování ve studii, umožňující diferencované posouzení rozdílů v titrační a udržovací fázi.<sup>16</sup> Studie by měla být ukončena v červnu tohoto roku (2021), a prvních publikovaných výsledků se tak dočkáme zřejmě ještě letos. InRange by měla poskytnout detailní záznam přítomných fluktuací glykemie pomocí jedné z nejpřesnějších současných metod, získaná data by mohla pomoci zvýšit četnost využití TIR v každodenní klinické praxi u pacientů s DM1.

### **Závěr**

Závěrečná otázka zní: **Proč je sledování dosaženého TIR tak nesmírně důležité?**

V odůvodněných doporučení konsenzu ICTIR je poukázáno na významnou korelaci mezi TIR (3,9–10,0 mmol/l) a rizikem rozvoje pozdních komplikací diabetu. V práci Becka a spol. byly využity 7 bodové profily glykemie ze studie DCCT k validaci využití TIR v klinických studiích. Analýza dat prokázala zvýšení rizika rozvoje retinopatie o 64 % na každých 10 % snížení TIR a mikroalbuminurie o 40 % na každých 10 % snížení TIR.<sup>17</sup> Post hoc analýza poukázala na spojení mezi frekvencí glykemií nižších než 3,9 mmol/l (resp. 3,0 mmol/l) a zvýšeným rizikem rozvoje těžké hypoglykemie.<sup>18</sup> BI 2. generace byly vyvinuty za účelem dosažení cílových hodnot glykemie při současně co nejnižším riziku hypoglykemie, širší klinické využití parametrů CGM doporučených konsenzem (TIR, TBR, TAR) nám dává nové možnosti zlepšení kompenzace diabetu při zachování vysoké míry bezpečnosti léčby. Dá se očekávat, že s rozvojem nových technologií, které prokáží pravé příčiny nedostatečné kompenzace (dosud skryté hypoglykemie či vysokou glykemickou variabilitu), dojde k výraznému nárůstu rozšíření 2. generace BI.

## Literatura

1. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;1:1593–603.
2. Tyndall V, Stimson RH, Zammitt NN, et al. Marked improvement in HbA<sub>1c</sub> following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2019;62:1349–56.
3. 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;17:261–7.
4. Heise T, Hovellmann U, Nosek L, et al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1193–201.
5. Heise T, Norskov M, Nosek L, et al. Insulin degludec: lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1032–9.
6. Bailey TS, Pettus J, Roussel R, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2018;44:15–21.
7. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. Comparison of insulin glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care* 2017;40:554–60.
8. Okajima F, Nakamura Y, Yamaguchi Y, et al. Basal-bolus insulin therapy with Gla-300 during hospitalization reduces nocturnal hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Ther* 2018;9:1049–59.
9. Galasso S, Facchinetti A, Bonora BM, et al. Switching from twice-daily glargine or detemir to once-daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. An observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:1112–9.
10. Iga R, Uchino H, Kanazawa K, et al. Glycemic variability in type 1 diabetes compared with degludec and glargine on the morning injection: an open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8:783–92.
11. Yamamoto C, Miyoshi H, Fujiwara Y, et al. Degludec is superior to glargine in terms of daily glycemic variability in people with type 1 diabetes mellitus. *Endocr J* 2016;63:53–60.
12. Novo Nordisk. Clinical trial report. Trial ID: NN1250-3668. Dostupné z: [http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR\\_NVO\\_7271&studyid=1229&filename=3668-ctr-redacted.pdf](http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1229&filename=3668-ctr-redacted.pdf).
13. Kawaguchi Y, Sawa J, Sakuma N, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label, cross-over study using continuous glucose monitoring profiles. *J Diabetes Investig* 2019;10:343–51.
14. Yamabe M, Kuroda M, Hirose Y, et al. Comparison of insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec using flash glucose monitoring: a randomized cross-over study. *J Diabetes Investig* 2019;10:352–7.
15. Conget I, et al. Effectiveness and safety of Gla-300 vs IDeg 100 evaluated with continuous glucose

*monitoring profile in adults with type 1 diabetes in routine clinical practice in Spain: OneCARE study. Presented at EASD 2020 Virtual Meeting at Sep 11, 2020;P-670.*

16. Battelino T, Bosnyak Z, Danne T, et al. Correction to: InRange: comparison of the second-generation basal insulin analogues glargine 300 U/mL and degludec 100 U/mL in persons with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring-study design. *Diabetes Ther* 2020;11:1907-8.
17. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400-5.
18. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. The association of biochemical hypoglycemia with the subsequent risk of a severe hypoglycemic event: analysis of the DCCT data set. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:1-5.

Uvedený článok bol prevzatý a uverejnený so súhlasom autora a odbornej redakcie *Farmakoterapie*: Žák P. Bazální inzuliny 2. generace ve světle kontinuálního monitorování glykémie. *Farmakoterapie* 2021;17(1):108-111.