Dlouhodobě působící inzulínové analogy 2. generace
a jejich postavení v léčbě diabetu

Long-acting insulin analogues of the second generation and their positioning in the treatment of diabetes

[1,2]Prof. MUDr. Martin Haluzík DrSc.
[1]Centrum diabetologie, IKEM Praha
[2]ÚLBLD 1. LF UK a VFN, Praha

Abstrakt

Zvyšující se dostupnost novějších lékových skupin typu gliflozinů a GLP-1 agonistů může u řady pacientů částečně zpomalit progresi diabetu, nicméně u 20 – 40 % diabetiků 2. typu je stále nutná léčba inzulínem. V klinické praxi je u mnoha pacientů s diabetem 2. typu podávání inzulínu často zahájeno později, než by bylo optimální, a to i přes dostupnost inzulínů s lepší predikovatelností účinku a výhodnějším terapeutickým profilem. V tomto článku shrnujeme poznatky o účinnosti a bezpečnosti dlouhodobě působících inzulínových analogů druhé generace – inzulínu degludek a inzulínu glargín s koncentrací 300 j./ml. Diskutujeme jejich výhody oproti starším typům dlouhodobě působících inzulínů, rozdíly mezi jednotlivými preparáty a jejich klinické důsledky. Stručně se věnujeme také jejich použití u pacientů s diabetem 1. typu.

Klíčová slova: diabetes, dlouhodobě působící inzulín, inzulín degludek, inzulín glargin U300, hypoglykémie, hmotnost



Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) je progresivní onemocnění vyznačující se postupným poklesem počtu a funkce β-buněk pankreatu produkujících inzulín[1]. Díky využití GLP-1 agonistů i dalších účinných moderních antidiabetik je potřeba inzulinoterapie v současné době o něco nižší než dříve, nicméně u řady nemocných zejména s delším trváním DM 2. typu je tento léčebný přístup stále nenahraditelný[2].

V reálné praxi je iniciace inzulinoterapie často opožděna v důsledku neochoty pacientů zahájit injekční léčbu spojenou s možným zvýšením rizika hypoglykémie a vzestupu hmotnosti a také díky určité váhavosti mnohých lékařů, pro které může být zahájení léčby inzulínem pracnější než jiné přístupy[3,4]. I proto jsou stále hledány typy inzulínů s predikovatelnějším efektem a snížením rizika nežádoucích účinků. Tento článek je zaměřen na účinnost a bezpečnost dlouhodobě působících inzulínových analogů druhé generace – inzulínu degludek a inzulínu glargin s koncentrací 300j./ml (glargin U300).

Přehled dostupných dlouhodobě působících inzulínů

Dříve hojně používaný humánní inzulín s prodlouženým působením neboli tzv. NPH inzulín je dnes již v České republice předepisován jen výjimečně s ohledem na vyšší intraindividuální variabilitu účinku spojenou s vyšším rizikem hypoglykémií. Dlouhodobě působící inzulínová analoga první generace (inzulín detemir, inzulín glargin s koncentrací 100 j./ml) mají oproti NPH inzulínu výhodu menší intra- a interindividuální variability, delšího poločasu a lepší predikovatelnosti účinku[5,6] spojené s nižším výskytem hypoglykémií a menším vzestupem hmotnosti [7,8]. K dispozici jsou dále dlouhodobě působící inzulínové analogy druhé generace – glargin s koncentrací 300 j./ml [9] a inzulín degludek, který má nejdelší poločas ze v současné době dostupných dlouhodobě působících inzulínů [10]. Základní informace o mechanizmu prodlouženého působení a biologickém poločasu dostupných dlouhodobě působících inzulínů jsou uvedeny v ***tabulce 1***.

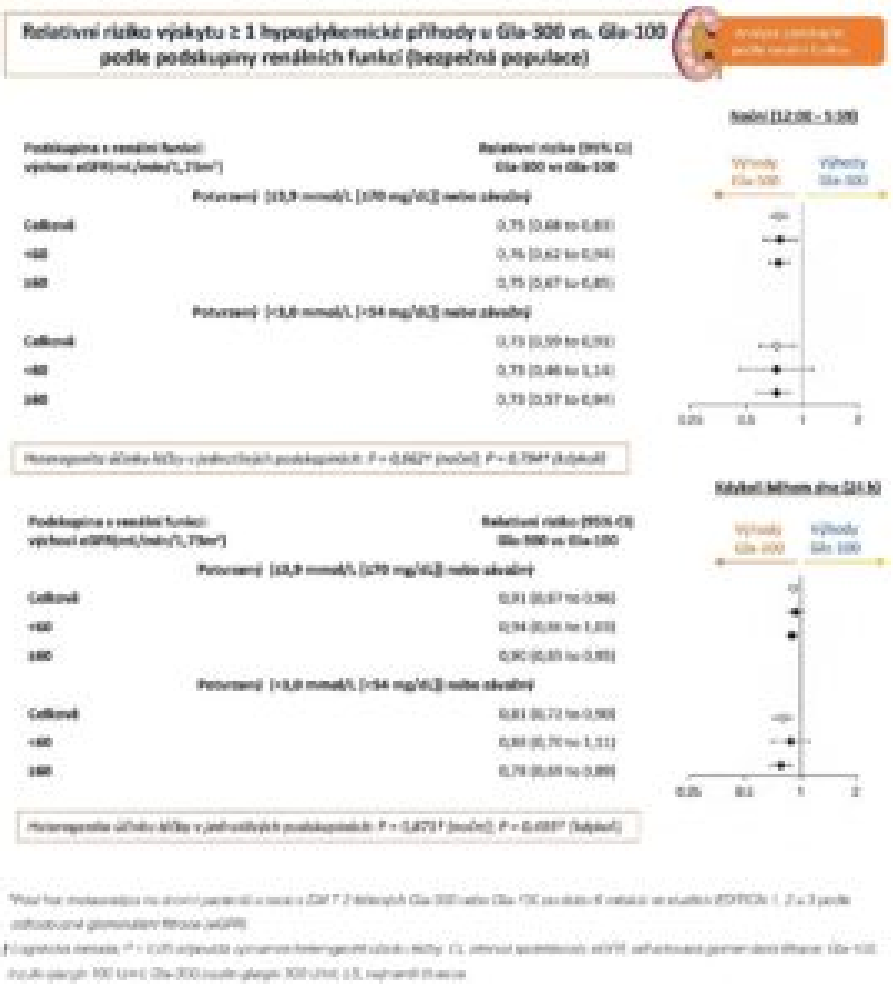
Tabulka 1: Srovnání charakteristik dlouhodobě působících inzulínů

Název	Mechanizmus prodloužení účinku	Poločas	Možnost flexibilní aplikace
NPH inzulin[7]	suspenze inzulinu s ionty zinku a polypeptidu protaminu vedoucí k tvorbě hexamerů	6 hod	Ne
Detemir[8]	tvorba dihexamerů díky vzájemné vazbě hydrofobních částí jeho molekuly, vazba na albumin	7 – 9 hod	Ne
Glargin U100[10]	tvorba mikroprecipitátů v podkoží s kontinuálním uvolňováním do cirkulace	12 hod	Ne
Biosimilární glargin U100	tvorba mikroprecipitátů v podkoží s kontinuálním uvolňováním do cirkulace	12 hod	Ne
Glargin U300[9]	tvorba mikroprecipitátů v podkoží s kontinuálním uvolňováním do cirkulace	18 hod	Ano (± 3 hod)
Degludek[10]	multihexamerové řetězce spojené pomocí acylovaných ligandů, vazba na albumin	> 25 hod	Ano (± 8 hod)

Klinické studie s inzulínem glargin U300 a inzulínem degludek

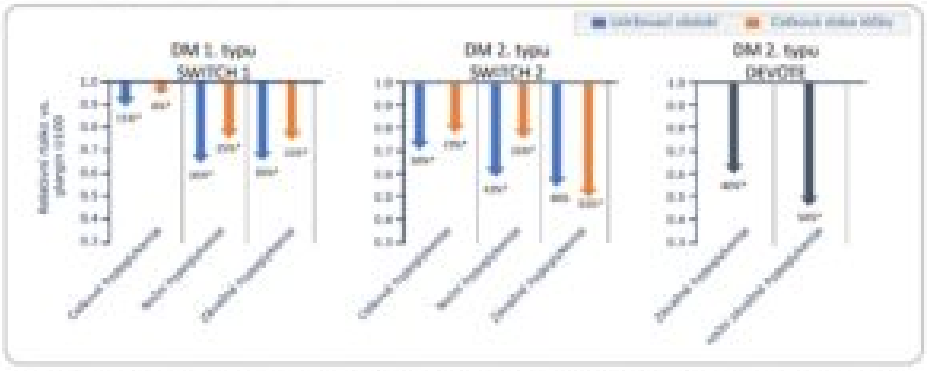
Působení inzulínu glargin U300 bylo u diabetiků 1. i 2. typu srovnáváno s působením glarginu 100j./ml v rámci klinického programu EDITION. Použití glarginu U300 bylo spojeno s nižším výskytem nočních a v některých případech i celkových hypoglykémií u diabetiků 2. typu [11] (viz též *obrázek 1*), zatímco u diabetiků 1. typu byly rozdíly patrné spíše v titrační fázi. Výhody glarginu U300 byly nejvíce vyjádřeny u pacientů již léčených jinými typy inzulínů [12]. Navíc byla u inzulínu glargin U300 studiemi prokázána možnost flexibility doby aplikace (při podávání o tři hodiny dříve nebo tři hodiny později) [13] ve srovnání s inzulínem glargin 100 j./ml bez vlivu na účinnost a bezpečnost léčby**.**

Obrázek 1: Nižší riziko hypoglykémie při srovnání inzulínu glargin 300 j./ml a 100 j. ml v závislosti na renální funkci (upravené podle 31)



Inzulín degludek byl testován v rámci programu BEGIN, kde byla přímá srovnání prováděna s inzulínem glargin 100j./ml. Podávání inzulínu degludek vedlo jak u diabetiků 1., tak i 2. typu k dosažení kompenzace srovnatelné s léčbou inzulínem glargin 100 j./ml při nižším výskytu zejména nočních hypoglykémií [14] (viz též ***obrázek 2***). U diabetiků 1. i 2. typu bylo navíc možné dosáhnout srovnatelné kompenzace při podávání inzulínu degludek v tzv. flexibilním režimu (střídavé podávání v různých časových intervalech) při zachování účinnosti i bezpečnosti [15].

Obrázek 2: Významné snížení výskytu hypoglykémií při srovnání podávání inzulínu glargin 100 j./ml a inzulínu degludek (upravené podle 17,32,32)



Z pohledu celkové bezpečnosti léčby je důležité, že inzulín glargin a inzulín degludek jsou jedinými inzulíny s **potvrzenou kardiovaskulární bezpečností** díky studii ORIGIN s inzulínem glargin (neutrální vliv na

kardiovaskulární komplikace ve srovnání s léčbou bez použití inzulínu [16]) a studii DEVOTE s inzulínem degludek (léčba inzulínem degludek neovlivnila výskyt kardiovaskulárních příhod ve srovnání s inzulínem glargin 100 j./ml)[17].

Přímé srovnání inzulínu inzulín glargin U300 a inzulínu degludek v randomizovaných studiích u diabetiků 2. typu

Prvním přímým srovnáním inzulínu degludek s inzulínem glargin U300 byla studie BRIGHT [18]. Cílem této multicentrické otevřené studie trvající 24 týdnů bylo prokázat non-inferioritu inzulínu glargin 300 j./ml vůči inzulínu degludek. Do studie byli zařazeni pacienti s DM 2. typu, HbA_{1c} 7,5-10,5 % léčení perorálními diabetiky s nebo bez GLP-1 agonistů dosud neléčení inzulínem. Studie se skládala z titračního období 0 – 12 týdnů a poté 12-týdenního udržovacího období. Cílová glykémie nalačno byla 4,4 – 5,6 mmol/l. Studie prokázala non-inferioritu inzulínu glargin U300 při snížení HbA_{1c} a výskytu hypoglykémií po celé období studie a nižší výskyt hypoglykémií u pacientů léčených glarginem U300 v titračním období.

Do studie CONCLUDE byli zařazeni pacienti s průměrným trváním diabetu 15 let, průměrným BMI 31,5 kg/m^2 a průměrným HbA_{1c} 7,6 % již léčení dlouhodobě působícím inzulínem v kombinaci s perorálními antidiabetiky nebo samostatně. Cílová glykémie nalačno byla 4 – 5 mmol/l, titrační fáze trvala 16 týdnů [19]. V rámci studie došlo k technickému problému s používanými glukometry, které musely být vyměněny za jiný typ. Proto došlo k prodloužení studie o 36 týdnů oproti původně plánované celkové době 55 týdnů. Primární kombinovaný cíl – superiorita inzulínu degludek 200 j./ml vůči inzulínu glargin U300 v počtu těžkých nebo potvrzených symptomatických hypoglykémií během udržovací fáze studie se signifikantně nelišil. Sekundární endpointy této studie, které naznačují rozdíly ve výskytu těžkých či nočních hypoglykemií ve prospěch inzulínu degludek, vzhledem ke zvolené metodologii hierarchického testování musí být považovány za pouze explorativní a nelze tedy hovořit o statisticky signifikantním rozdílu, byť prakticky všechny vyšly numericky lépe pro inzulín degludek.

Prespecifikovaná subabalýza studie BRIGHT měla za cíl sledováni účinnosti a bezpečnosti obou inzulínů u pacientů stratifikovaných podle renální funkce [20]. Analýza ukázala stati-sticky významně vyšší účinnost inzulínu glargin U300 při snížení glykovaného hemoglobinu (rozdíl cca 0,4 % u pacientů s eGFR < 60 ml/min) při srovnatelném výskytu hypoglykémií.

Post hoc analýza z výše popsané studie CONCLUDE[21] naopak neukázala rozdíly v účinnosti mezi inzulínem glargin U300 a inzulínem degludek stratifikovaným podle renální funkce. Renální funkce dle této analýzy významně neovlivnila účinnost ani výskyt hypoglykémií.

Studie z reálné klinické praxe

Retrospektivní analýza u diabetiků 1. typu s názvem OneCare hodnotila výsledky retro-spektivního porovnání vlivu převedení 199 diabetiků 1. typu z jiných bazálních inzulínu buď na inzulín glargin U300 nebo degludek [22]. Primární cíl – čas v cílovém rozmezí hodnocený pomocí kontinuální monitorace glykémie – byl srovnatelný při hodnocení celého období. Noční čas v cílovém rozmezí byl signifikantně delší pro inzulín glargin U300.

Studie CONFIRM analyzovala elektronické databáze zdravotních systémů v USA s využitím metody *propensity score matching* u 4056 pacientů s diabetem 2. typu dosud neléčených inzulínem [23]. V této studii vedlo nasazení inzulínu degludek ve srovnání s inzulínem glargin U300 k výraznějšímu poklesu HbA_{1c} (rozdíl 0,27 %) a snížení pravděpodobnosti výskytu hypoglykémie.

Cílem randomizované studie InRange bylo porovnat čas v cílovém rozmezí (3.9 až 10 mmol/l) a glykemickou variabilitu pro degludek vs. inzulín glargin U300 u pacientů s diabetem 1. typu[24]. Bylo prokázáno, že jak čas v cílovém rozmezí, tak i koeficient variace jako měřítko glykemické variability se významně nelišily, podobně byl srovnatelný i výskyt hypoglykémií.

Studie RESTORE-2 srovnávala vliv převedení pacientů na inzulín glargin U300 nebo inzulín degludek 100 j./ml z dlouhodobě působících analogů 1. generace s využitím metody *propensity score matching*[25]. Po 6 měsících došlo u obou skupin k významnému a srovnatelnému poklesu HbA_{1c} i glykémie nalačno. Podobné výsledky – tedy zcela srovnatelné změny ve výše uvedených parametrech – byly zaznamenány po iniciaci inzulínu glargin U300 nebo inzulínu degludek 100 j./ml v retrospektivní studii RESTORE-1 u pacientů dosud neléčených inzulínem[26].

Přínosy dlouhodobě působících inzulínových analogů druhé generace

Jak inzulín degludek, tak inzulín glargin U300 vedou k dosažení srovnatelného snížení glykovaného hemoglobinu jako glargin 100 j./ml při sníženém výskytu hypoglykémií. Oba tyto inzulíny tak mají potenciál nejen zlepšit kompenzaci diabetu při nižším riziku hypoglykémie, ale s ohledem na možnost flexibilnějšího podání také zvýšit dlouhodobou compliance pacientů k léčbě.

Celkově lze tedy konstatovat, že oba dlouhodobě působící analogy 2. generace významně vylepšují naše možnosti léčby diabetu 1. a zejména 2. typu a mohou zlepšit kompenzaci diabetu při nižším výskytu hypoglykémií. Je výborné, že dostupnost dvou zástupců jedné skupiny umožňuje individualizaci léčby a výběr optimální možnosti pro konkrétního pacienta.

Poděkování

Podporováno RVO VFN64165

Literatura

1. *Chatterjee, S., Khunti, K. & Davies, M.J. Type 2 diabetes. Lancet (2017).*
2. *Ahlqvist, E., et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol 6, 361-369 (2018).*
3. *Khunti, K., Vora, J. & Davies, M. Results from the UK cohort of SOLVE: providing insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. Prim Care Diabetes 8, 57-63 (2014).*
4. *Khunti, K., et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. Diabetes Obes Metab 18, 907-915 (2016).*
5. *Haak, T., Tiengo, A., Draeger, E., Suntum, M. & Waldhausl, W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 7, 56-64 (2005).*
6. *Yki-Jarvinen, H., Dressler, A. & Ziemen, M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care 23, 1130-1136 (2000).*
7. *Evans, M., Schumm-Draeger, P.M., Vora, J. & King, A.B. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. Diabetes Obes Metab 13, 677-684 (2011).*
8. *Zachariah, S., et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 34, 1487-1491 (2011).*
9. *Sutton, G., Minguet, J., Ferrero, C. & Bramlage, P. U300, a novel long-acting insulin formulation. Expert Opin Biol Ther 14, 1849-1860 (2014).*
10. *Khunti, K., Cos, X. & Rutten, G. Insulin degludec–the impact of a new basal insulin on care in type 2 diabetes. Prim Care Diabetes 8, 119-125 (2014).*
11. *Ritzel, R., 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).*
12. *Yki-Jarvinen, H., et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/mL*

versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs (EDITION 2 randomised 12-month trial including 6-month extension). Diabetes Obes Metab (2015).

13. *Riddle, M.C., 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 18, 252-257 (2016).*
14. *Goldman-Levine, J.D., Patel, D.K. & Schnee, D.M. Insulin degludec: a novel basal insulin analogue. Ann Pharmacother 47, 269-277 (2013).*
15. *Mathieu, C., et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. J Clin Endocrinol Metab 98, 1154-1162 (2013).*
16. *Gerstein, H.C., et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 367, 319-328 (2012).*
17. *Marso, S.P., et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 377, 723-732 (2017).*
18. *Rosenstock, J., 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 41, 2147-2154 (2018).*
19. *Philis-Tsimikas, A., et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. Diabetologia 63, 698-710 (2020).*
20. *Haluzik, M., et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. Diabetes Obes Metab 22, 1369-1377 (2020).*
21. *Pieber, T.R., et al. Impact of kidney function on the safety and efficacy of insulin degludec versus insulin glargine U300 in people with type 2 diabetes: A post hoc analysis of the CONCLUDE trial. Diabetes Obes Metab 24, 332-336 (2022).*
22. *Conget, I., et al. Effectiveness and Safety of Insulin Glargine 300 U/ml in Comparison with Insulin Degludec 100 U/ml Evaluated with Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes and Suboptimal Glycemic Control in Routine Clinical Practice: The OneCARE Study. Diabetes Ther 12, 2993-3009 (2021).*
23. *Tibaldi, J., et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 21, 1001-1009 (2019).*
24. *Battelino, T., et al. 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 11, 1017-1027 (2020).*
25. *Buzzetti, R., et al. Comparative effectiveness of Glargine 300 U/mL vs. Degludec 100 U/mL in patients with type 2 diabetes switching from 1 degrees generation basal insulins. Nutr Metab Cardiovasc Dis 32, 2255-2263 (2022).*
26. *Fadini, G.P., et al. Comparative effectiveness and safety of glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL in insulin-naive patients with type 2 diabetes. A multicenter retrospective real-world study (RESTORE-2 NAIVE STUDY). Acta Diabetol 59, 1317-1330 (2022).*
27. *Heinemann, L. & Richter, B. Clinical pharmacology of human insulin. Diabetes Care 16 Suppl 3, 90-100 (1993).*
28. *Mathieu, C. Can we reduce hypoglycaemia with insulin detemir? Int J Obes Relat Metab Disord 28 Suppl 2, S35-40 (2004).*
29. *Dunn, C.J., Plosker, G.L., Keating, G.M., McKeage, K. & Scott, L.J. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. Drugs 63, 1743-1778 (2003).*
30. *Jonassen, I., et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharm Res 29, 2104-2114 (2012).*
31. *Escalada J et al. Glycaemic control and hypoglycaemia benefits with insulin glargine 300 U/mL extend to people with type 2 diabetes and mild-to-moderate renal impairment. Diabetes Obes Metab. 2018 Dec;20(12):2860-2868.*
32. *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: 33–44.

33. *Washam 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: 45–56.*

Páčil sa Vám článok?

Stiahnuť článok