# Štúdia BRIGHT („head-to-head“ porovnanie inzulínu glargin 300 U/ml a inzulínu degludek 100 U/ml): komentár k novším analýzam výsledkov

***doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.****Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa*

Inzulín glargin 300 U/ml (iGla300) je efektívny a bezpečný druhogeneračný bazálny analóg inzulínu. V „head-to-head“ štúdii BRIGHT, v porovnaní s inzulínom degludek 100 U/ml (iDeg100) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) predtým neliečených inzulínom, viedol k porovnateľnej úprave glykemickej kontroly (HbA1c, glykémia nalačno, vnútrodenná variabilita, podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty HbA1c bez výskytu hypoglykémie, celkový výskyt hypoglykémie, prírastok na hmotnosti), avšak s nižším výskytom hypoglykémií v titračnej fáze. Okrem toho sa ukázalo, že nižší výskyt hypoglykémií v titračnej fáze sa združuje aj s nižším výskytom hypoglykémií v následnej udržiavacej fáze. V subanalýzach viedol iGla300 k efektívnejšej úprave HbA1c v rizikových skupinách, konkrétne u pacientov vo veku > 70 rokov a u pacientov s odhadovanou glomerulárnou filtráciou (eGF) < 60 ml/min/1,73m2 pri rovnakom výskyte hypoglykémií. Toto istenie má nepochybne praktický význam pre klinickú prax, nakoľko nižšie riziko hypoglykémie v titračnej fáze sa spája s väčšou dôverou pacienta k liečbe, lepšou adherenciou, čo môže pacientov povzbudzovať k efektívnejšej titrácii bazálneho inzulínu pre dosiahnutie cieľových hodnôt glykemickej kontroly. IGla300 sa ukazuje tiež ako efektívny a bezpečný inzulín u starších pacientov a u pacientov s eGF < 60 ml/min/1,73 m².

Kľúčové slová: **inzulín glargin 300 U/ml – štúdia BRIGHT – inzulín degludek 100 U/ml – eGF< 60 ml/min/1,73 m²**

## Úvod

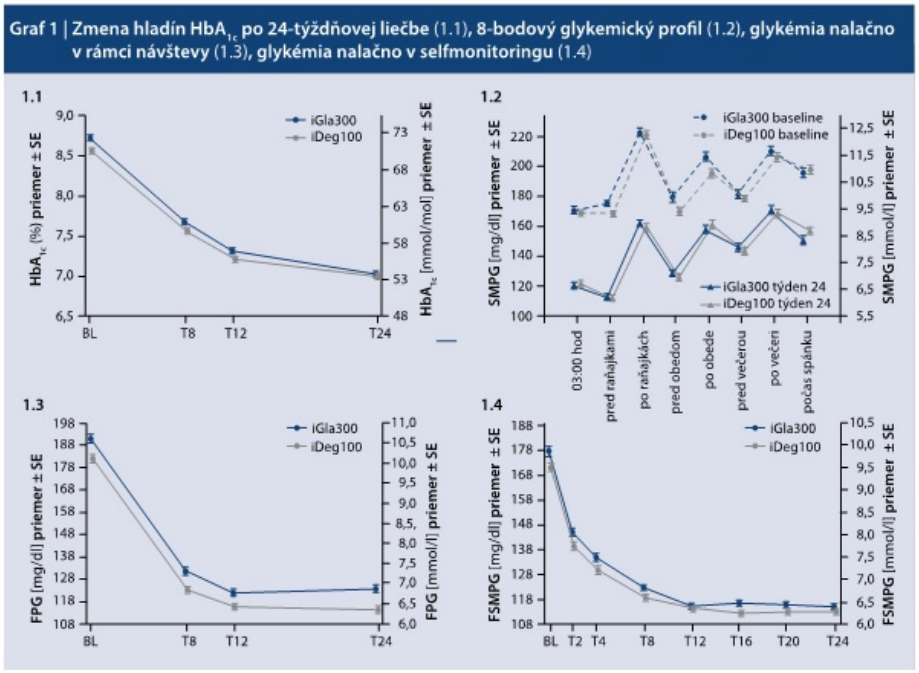
Bazálne analógy 2. generácie, ku ktorým v súčasnej dobe patrí inzulín degludek 100 U/ml a inzulín glargin 300 U/ml, vylepšujú viaceré vlastnosti bazálnych analógov 1. generácie, predovšetkým významne nižšou variabilitou a vyrovnanejším a dlhším trvaním účinku. Vďaka týmto vlastnostiam boli v randomizovaných kontrolovaných štúdiách (Randomized Controlled Trial – RCT) [1,3,5,6,9,10,19,20,25,27], štúdiách z reálnej klinickej praxe (Real World Evidence –RWE) [16,18,23,26], ale aj v klinickej praxi preukázané viaceré benefity, ako je nižší výskyt potvrdenej alebo ťažkej hypoglykémie počas 24 hodín a počas noci, nižší prírastok na hmotnosti či možnosť flexibilnejšieho podávania. Tieto vlastnosti prinášajú pre klinickú prax významné rozšírenie možností liečby inzulínom umožňujúce dôslednejšiu intenzifikáciu s dosiahnutím lepšej glykemickej kontroly s nižším rizikom hypoglykémie.

## Štúdia BRIGHT

Štúdia BRIGHT[12,21] bola prvá „head-to-head“ multicentrická, otvorená, randomizovaná 1:1, aktívne kontrolovaná, paralelná, noninferioritná klinická štúdia navrhnutá s cieľom porovnať efektivitu a bezpečnosť druhogeneračných bazálnych analógov – inzulínu glargin 300 U/ml (iGla300) a inzulínu degludek 100 U/ml (iDeg100) u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s neuspokojivou glykemickou kontrolou pri predošlej liečbe perorálnymi antidiabetikami (PAD) ± agonistom GLP1-receptorov (GLP1 AR). V štúdii bolo zaradených 929 pacientov, z ktorých 466 bolo randomizovaných pre liečbu iGla300 a 463 pre liečbu iDeg100. Liečbu dostávalo 99,5 % randomizovaných pacientov (462 v každej skupine – „intention to treat populácia“, v rámci ktorej boli hodnotené jednotlivé ciele) a 24. týždeň liečby ukončilo 94,2 % randomizovaných pacientov. Základné charakteristiky pacientov v oboch skupinách boli podobné. Oba inzulíny boli podávané 1-krát denne večer medzi 18. až 20. hod. Primárnym cieľom bolo porovnanie zmeny hodnoty HbA1c po 24 týždňoch podávania. Rozsah noninferiority bol 0,3% hodnoty HbA1c. Sekundárnymi cieľmi boli: zmena hodnôt glykémie nalačno (Fasting Plasma Glucose – FPG), FPG v

selfmonitoringu (Self-Monitoring Blood Glucose – SMBG), 8-bodový glykemický profil SMBG a variabilita v 8-bodovom profile SMBG. Bezpečnostné ciele zahŕňali incidenciu potvrdených hypoglykémií ≤ 3,9 a < 3,0 mmol/l a počet príhod na pacienta za rok počas celého 24 týždňov trvajúceho sledovania, počas 0.–12. týždňa (titračné obdobie) a počas 13.–24. týždňa (udržiavacie obdobie) a závažné nežiaduce účinky. Štartovacie denné dávky inzulínov sa riadili SPC. Pri iGla300 to bolo 0,2 U/kg, pri iDeg100 to bolo 10 U/kg. Titrácia sa realizovala 1-krát za týždeň na cieľovú hodnotu FPG v rámci SMBG 4,4–5,6 mmol/l, bez hypoglykémie. Titrácia sa uskutočnila tak, aby sa dosiahli cieľové hodnoty SMPG nalačno v priebehu 8 až 12 týždňov po randomizácii (titračné obdobie).[12,21] Priemerný vek pacientov v štúdii bol 60,6 rokov (iGla300), resp. 60,5 (iDeg100) rokov a priemerné trvanie DM2T 10,5 rokov, resp. 10,7 rokov. Ženy boli zastúpené v 53,0 %, resp. 54,4 % Priemerná hodnota HbA1c bola 8,7 %, resp.8,6 % (podľa štandardu DCCT), pričom 46,6 %, resp. 45,4 % pacientov bolo liečených troj- a viackombináciou antidiabetík a 38,4 %, resp. 40,4 % bolo liečených dvojkombináciou antidiabetík. Monoterapiou bolo liečených 15 %, resp. 14 % pacientov. Až 9,9 %, resp. 14 % pacientov bolo liečených GLP1 AR, 13,3 %, resp. 13,4 % inhibítormi SGLT2 kotransportu (SGLT2i) a 26%, resp. 33,9% inhibítormi DPP4 (DPP4i). Metformín užívalo 91,8 %, resp. 91,1 % a sulfonylureu 64,6 %, resp. 66,7 % pacientov.[12,21]

***Graf 1***

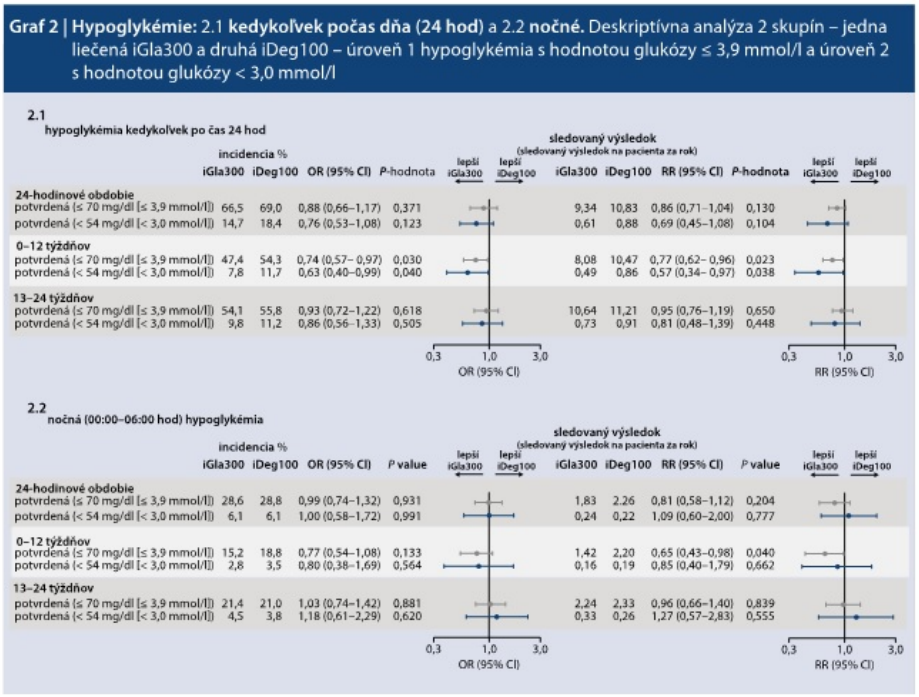



*BL – baseline/východisko FGP – plazmatická glukóza v krvi nalačno/Fasting Plasma Glucose FSMPG – SMPG nalačno*

*SMPG – selfmonitoring plazmatickej glukózy T – týždeň* **Primárne výsledky štúdie BRIGHT**Štúdia ukázala, že pokiaľ sa s liečbou niektorým s bazálnych inzulínov 2. generácie (iDeg100 alebo iGlar300) začne u pacientov s DM2T predtým neliečených inzulínom, dosahuje sa pri oboch inzulínoch po 24. týždňoch liečby porovnateľný pokles HbA1c a glykémie nalačno podľa selfmonitoringu, a obdobná vnútrodenná variabilita glykémií podľa 8-bodového selfmonitoringu glykémií (**graf 1**), pri rovnakom a všeobecne nízkom výskyte hypoglykémií (**graf 2**) s výskytom len jednej ťažkej hypoglykémie počas celej doby liečby.[12,21]Avšak, pri iGla300 v porovnaní s iDeg100 bola počas úvodnej titračnej fázy v trvaní 12 týždňov zaznamenaná významne nižšia incidencia hypoglykémií ≤ 3,9 mmol/l ako aj < 3,0 mmol/l v priebehu dňa (24 hodín). A nižší bol aj počet príhod hypoglykémie ≤ 3,9 mmol/l ako aj < 3,0 mmol/l na pacienta za rok v priebehu dňa (24 hodín) a tiež príhod hypoglykémie ≤ 3,9 mmol/l na pacienta za rok počas noci (00:00-06:00 hod). V udržiavacej fáze medzi 13.– 24. týždňom bol výskyt hypoglykémii porovnateľný. Podiel pacientov ktorí dosiahli cieľové hodnoty HbA1c < 7% bol porovnateľný (48,7 % pri iGla300 vs 44,6 % v skupine s iDeg100). Porovnateľný bol aj podiel pacientov, ktorí pri liečbe dosiahli cieľovú hodnotu HbA1c < 7 % bez potvrdenej hypoglykémie ≤ 3,9 mmol/l (13,4 % pri iGlar300 vs 13,0 % pri iDeg100) alebo hypoglykémie < 3,0 mmol/l (42,0 % pri iGlar300 vs 37,9 % pri iDeg100).Zmena telesnej

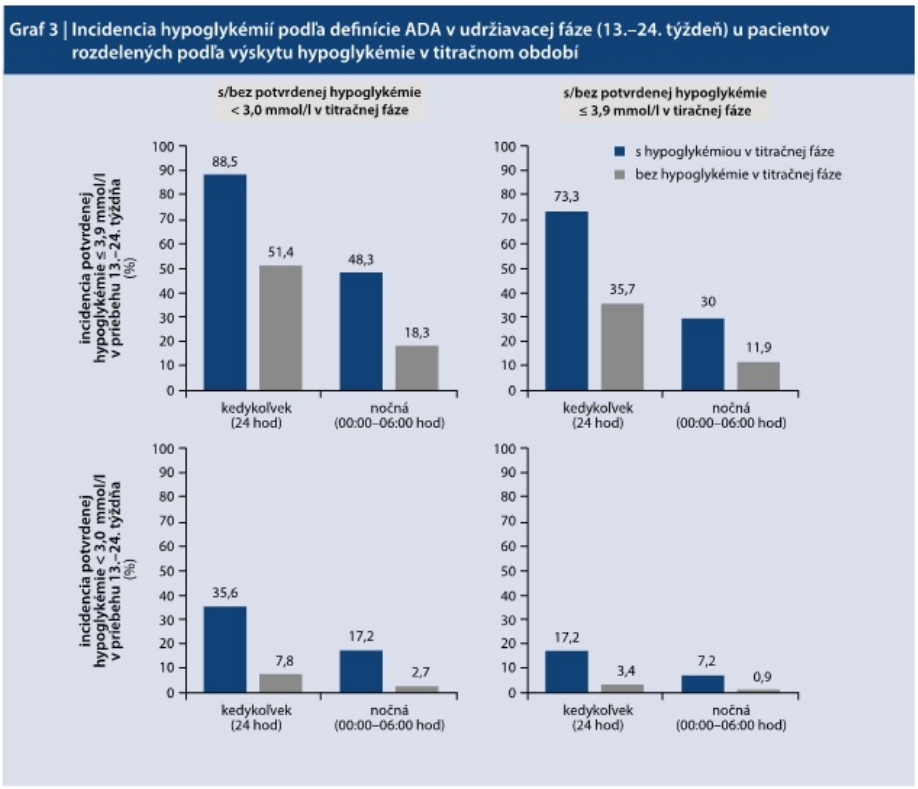
hmotnosti bola pri oboch inzulínoch obdobná (2,0 ± 3,8 pri iGla300 vs 2,3 ± 3,6 pri iDeg100). Vyššie dávky iGla300 – štartovacie, ako aj na konci 24. týždňa (0,19 a 0,54 U/kg telesnej hmotnosti pri iGla300, resp. 0,12 a 0,43 U/kg telesnej hmotnosti pri iDeg100) sa očakávali na základe výsledkov predošlých štúdií v programe BEGIN a EDITION a vysvetľujú sa ako kompenzácia nižšej biologickej dostupnosti iGla300 vzhľadom k dlhšiemu pretrvávaniu mikroprecipitátov v podkoží a ich následnou lokálnou degradáciou tkanivovými proteázami.[12,21] Neboli hlásené žiadne špecifické nežiaduce udalosti. Výskyt nežiadúcich udalostí, závažných nežiaducich udalostí, či akýchkoľvek nežiaducich udalostí vyžadujúcich urgentnú liečbu bol porovnateľný.[12,21]

***Graf 3***




**Subanalýza štúdie BRIGHT: porovnanie dosiahnutia cieľov glykemickej kontroly s HbA1c < 7 % bez prejavov hypoglykémie počas titračnej fázy**

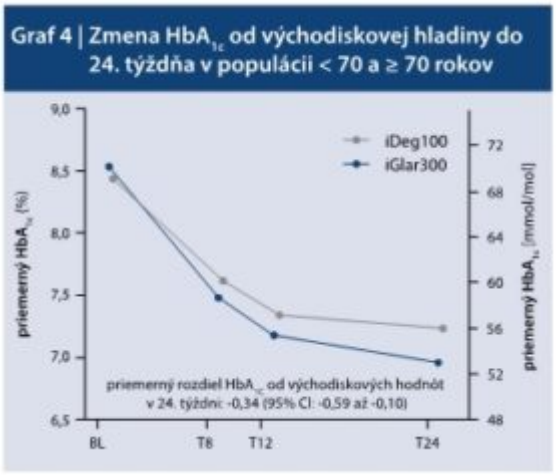
V jednej zo subanalýz štúdie BRIGHT[22] sa hodnotilo dosiahnutie cieľov glykemickej kontroly s HbA1c < 7 % a glykémia nalačno v rámci SMBG < 7,2 mmol/l bez prejavov hypoglykémie v priebehu titračnej fázy. Ako hypoglykémie boli definované symptomatické aj asymptomatické hypoglykémie s hodnotou ≤ 3,9 mmol/l alebo závažné stavy vyžadujúce pomoc inej osoby. Kým v 8. týždni bol podiel pacientov, ktorí dosiahli HbA1c < 7 % bez hypoglykémie,  v oboch ramenách podobný (10,6 % vs 10,4 %), v 12. týždni už bol numericky vyšší v ramene s iGla300 (16,9 % vs 13,6 %). Pokiaľ sa týka dosiahnutia FPG < 7,2 mmol/l bez hypoglykémie v rámci SMBG, počas prvých 5 týždňov bol podiel pacientov numericky vyšší pri iDeg100, medzi 6.–12. týždňom sa však situácia obrátila v prospech iGla300. Kritériá odporúčané ADA pre HbA1c a FPG bez hypoglykémie tak počas titračného obdobia dosiahol väčší podiel pacientov liečených iGla300.[22] ***Graf 2***




**Charakteristiky pacientov s hypoglykémiou v titračnom období**

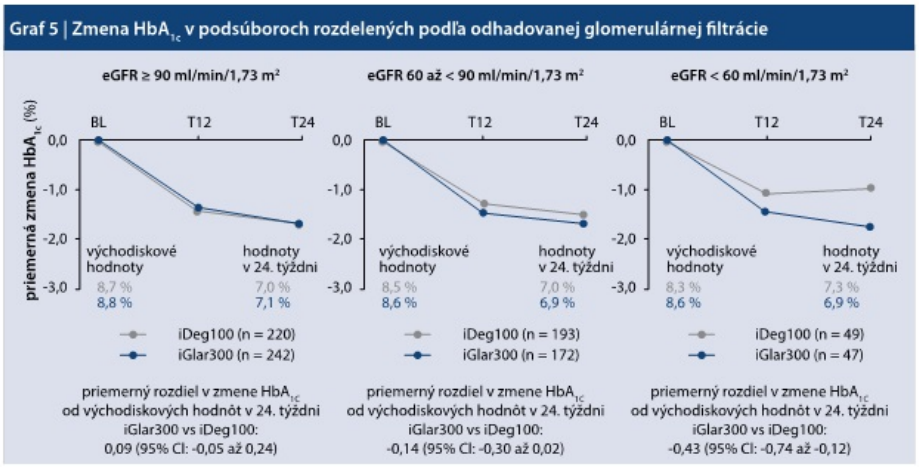
V rámci subanalýzy autorov Harris et al[8] boli podľa výskytu hypoglykémií v titračnom období (prvých 12 týždňov) hodnotené charakteristiky pacientov a klinické výstupy vrátane zmeny HbA1c a incidencie hypoglykémií v udržiavacej fáze, t. j. v 13.–34. týždni. Hypoglykémia bola definovaná ako symptomatická alebo asymptomatická príhoda s glykémiou ≤ 3,9 mmol/l alebo < 3,0 mmol/l alebo ako závažný stav vyžadujúci pomoc inej osoby. Hypoglykémiu počas titračného obdobia zaznamenalo 470 (50,9 %) pacientov zaradených v štúdii. Pacienti s hypoglykémiou boli numericky starší, mali nižšie BMI, horšie renálne funkcie, dlhšie trvanie DM2T a častejšie boli liečení sulfonylureou alebo meglitinidom. Zníženie hodnôt HbA1c oproti vstupným hodnotám bolo v 12. týždni numericky väčšie u pacientov, u ktorých sa v titračnom období vyskytla hypoglykémia. V 24. týždni bol už pokles HbA1c u pacientov bez hypoglykémie a s hypoglykémiou počas titračnej fázy porovnateľný. Podobné výsledky boli pozorované aj pri glykémii nalačno. U pacientov, u ktorých sa v titračnej fáze vyskytla potvrdená hypoglykémia, bola dokumentovaná vyššia incidencia potvrdených hypoglykémií (v akejkoľvek dobe dňa či noci) aj v priebehu udržiavacej fázy (**graf 3**). Tieto výsledky poukazujú, že nižšie riziko hypoglykémie v titračnej fáze sa združuje s nižším rizikom hypoglykémie aj v následnom období.[8] *Komentár*:

*Hypoglykémia v klinickej praxi predstavuje najčastejšiu prekážku adekvátnej titrácie inzulínu. Všetky uvedené zistenie majú preto zásadný praktický význam v klinickej praxi, nakoľko nižšie riziko hypoglykémie v titračnej fáze sa môže spájať s lepšou adherenciou pacienta k liečbe a viesť k aktívnejšej titrácii dávok inzulínu. Naopak, objavenie sa hypoglykémie môže u pacienta vzbudiť nedôveru v liečbu a odmetanie adekvátnej titrácie. S takýmto problémom sa v klinickej praxi stretávame pomerne často a je dôvodom nedostatočnej glykemickej kontroly v dôsledku obavy z hypoglykémie.* **V štúdii BRIGHT iGla300 poskytoval lepšiu glykemickú kontrolu u pacientov vo veku nad 70 rokov**




Ďalšia subanalýza štúdie BRIGHT ELDERLY[11] sa zaoberala porovnaním výsledkov liečby medzi skupinou liečenou iGla300 a iDeg100 podľa veku pacientov, a to jednak v plánovanej analýze u pacientov vo veku < 65 rokov a ≥ 65 rokov, a jednak v post hoc analýze u pacientov vo veku < 70 rokov a ≥ 70 rokov. V rámci celého súboru (n = 929) pacientov, 333 osôb bolo vo veku ≥ 65 rokov 161 osôb vo veku ≥ 70 rokov. V plánovanej analýze pri porovnaní účinku inzulínu iGla300 vs iDeg100 u pacientov vo veku < 65 rokov a ≥ 65 rokov neboli medzi inzulínmi zistené rozdiely v úprave HbA1c ani vo výskyte hypoglykémií. V post hoc analýze u pacientov vo veku < 70 rokov a ≥ 70 rokov bol v skupine ≥ 70 ročných zistený významne väčší pokles HbA1c o 0,34 % (podľa štandardu DCCT) u pacientov liečených iGla300 (**graf 4**). U pacientov vo veku < 70 rokov rozdiel v poklese HbA1c medzi inzulínmi nebol zistený. Rozdiel BL – baseline/východisko T – týždeň medzi liečenými skupinami nebol zistený ani v incidencii ani v počte potvrdených hypoglykémií ≤ 3,9 mmol/l v rámci oboch vekových podskupín, a to tak v priebehu celej štúdie, ako aj v úvodných 12 týždňoch sledovania. Dávka inzulínu bola vo všetkých vekových skupinách pri iGla300 vyššia než pri iDeg100, u pacientov vo veku > 70 rokov bol však tento rozdiel výrazne nižší.[11] *Komentár:*
*Starnutie a staroba sa okrem iných sprievodných javov združujú aj s kumuláciou chronických ochorení, ich komplikácií, zmenenou symptomatológiou a špecifickými požiadavkami na liečbu. Je známe, že pacient senior je zraniteľnejší, na čom sa podieľa aj vyššie riziko a častejší výskyt hypoglykémie. Pri liečbe inzulínom je preto obzvlášť potrebné preferovať prípravky s najnižším rizikom hypoglykémie ako sú v prípade bazálnych inzulínov druhogeneračné bazálne analógy iGla300 a iDeg100. Podľa výsledku subanalýzy BRIGHT ELDERLY sa iGla300 javí ako obzvlášť vhodná, efektívna a bezpečná terapeutická alternatíva aj pre starších pacientov.***V štúdii BRIGHT iGla300 poskytoval lepšiu glykemickú kontrolu u pacientov s glomerulárnou filtráciou < 60 ml/min/1,73m².**Pokles renálnych funkcií – glomerulárnej filtrácie (eGF) a albuminúrie patrí medzí závažné morbiditno mortalitné rizikové faktory a u pacientov s DM2T je pomerne častý. Združuje sa nielen so zvýšenou renálnou, ale aj kardiovaskulárnou a celkovou morbiditou a mortalitou.7 Pokles renálnych funkcií sa združuje najmä s trvaním diabetu, vekom pacienta, a nedostatočnou glykemickou kontrolou. Podľa údajov literatúry má hodnoty eGF < 60 ml/min/1,73 m² približne 10–36 % pacientov s DM2T.[2,4,17] Podľa cielených prieskumov štúdie NEFRITI, resp. CARERAu 5 859 randomizovane vybratých pacientov s DM2T v bežnej ambulantnej praxi na Slovensku má eGF <60 ml/min/1,73 m2 12,5 % mužov a 17,3 % žien, resp. 14,1% pacientov s DM2T.[14,15] U pacientov, u ktorých je prítomné kardiovaskulárne ochorenie je však tento podiel až 27,4 %13. Táto hodnota obvykle limituje použitie viacerých PAD a združuje sa aj s vyšším výskytom hypoglykémií.V subanalýze BRIGHT RENAL7 bola bezpečnosť a účinnosť liečby inzulínom testovaná aj v subpopulácii s ohľadom na renálne funkcie. Pacienti boli podľa hodnoty eGF rozdelení do 3 podskupín, a to s eGF > 90 ml/min/1,73m2,60–90 ml/min/1,73m2 a < 60ml/min/1,73 m2. Zistením štúdie bolo, že pacienti s eGF < 60 ml/min/1,73m2 liečení iGla300 dosiahli v porovnaní s pacientmi liečenými iDeg100 po 24 týždňoch liečby signifikantne väčšiu redukciu HbA1c (6,9 % vs 7,3 %), (**graf 5**), hoci vstupné hodnoty tohto parametra boli v skupine iGla300 dokonca mierne vyššie (8,6 %) v porovnaní so skupinou liečenou inzulínom degludek (8,3 %). Podobný rozdiel bol zistený aj v priemernej hodnote glykémie z 8-bodového glykemického profilu7. Pacienti s eGF < 60 ml/min/1,73m2 boli starší a DM2T u nich trval dlhšie. *Komentár:*
*Podľa výsledkov subanalýzy sa javí, že iGla300 by mohol byť výhodnou, efektívnou a bezpečnou voľbou aj u pacientov s poklesom renálnych funkcií, čo je u pacientov s DM2T relatívne častý nález. Keďže pokles*

*eGF sa často združuje so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, je tiež dôležité že molekula inzulínu glargin má dlhodobo potvrdenú aj kardiovaskulárnu bezpečnosť24. iGla300 sa tak javí ako efektívny a bezpečný inzulín aj u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou.* ***Graf 3***




*BL – baseline/východisko eGF – odhadovaná glomerulárna filtrácia/estimated Glomerular Filtration Rate T – týždeň* **Záver a zhodnotenie**

Inzulín glargin 300 U/ml (iGla300) je efektívny a bezpečný druhogeneračný bazálny analóg inzulínu. V „head-to-head" štúdii BRIGHT v porovnaní s inzulínom degludek 100 U/ml (iDeg100) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu predtým neliečených inzulínom viedol k porovnateľnej úprave glykemickej kontroly (HbA1c, glykémia nalačno, vnútrodenná variabilita, podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty HbA1c bez výskytu hypoglykémie, celkový výskyt hypoglykémie, prírastok na hmotnosti) avšak s nižším výskytom hypoglykémií v titračnej fáze. Okrem toho sa ukázalo, že nižší výskyt hypoglykémií v titračnej fáze sa združuje aj s nižším výskytom hypoglykémií v následnej udržiavacej fáze. V subanalýzach viedol iGla300 k efektívnejšej úprave HbA1c v rizikových skupinách, konkrétne u pacientov vo veku > 70 rokov a u pacientov s odhadovanou glomerulárnou filtráciou (eGF) < 60 ml/min/1,73m2 pri rovnakom výskyte hypoglykémií. Toto istenie má zásadný praktický význam pre klinickú prax, nakoľko nižšie riziko hypo-glykémie v titračnej fáze sa spája s väčšou dôverou pacienta k liečbe, lepšou adherenciou, čo môže pacientov povzbudzovať k efektívnejšej titrácii bazálneho inzulínu pre dosiahnutie cieľových hodnôt glykemickej kontroly. iGla300 sa ukazuje tiež ako efektívny a bezpečný inzulín u starších pacientov a u pacientov s eGF < 60 ml/min/1,73m². *Literatúra*

*1. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 Units/mL 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:*

*2. de Boer IH, Rue TC, Hall YN et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. JAMA 2011; 305(24): 2532–2539. Dostupné z DOI: .*

*3. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive 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: .*

*4. Coll-de-Tuero, Mata-Cases M, Rodriguez-Poncelas A et al. Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area. BMC Nephrology 2012; 13: 87. Dostupné z DOI: .*

*5. Javier Escalada F, Halimi S, Senior PA 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; 20(12): 2860–2868. Dostupné z DOI: .*

*6. Garber A, King AB, Del Prato S et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379(9825): 1498–1507. Dostupné z DOI: .*

*7. Haluzík M, Tsimikas AP, Bosnyak Z et al. Differences in HbA 1c lowering effect and hypoglycemia risk between Gla 300 and IDeg according to renal function in the BRIGHT Trial. Diabetes 2019; 68(Suppl 1). Dostupné z DOI: .*

*8. Harris S, Berard L, Westerbacka J et al. Early hypoglycemia after initiation of second second-generation*

*basal insulin (BI) analogs : patient haracteristics and clinical outcomes. Poster 1095. ADA 2019. Diabetes 2019; 68(Suppl 1). Dostupné z DOI: .*
*9. Heise T, Nosek L, Bøttcher SG et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012; 14(10): 944–950. Dostupné z DOI: .*
*10. Heise T, Hermanski L, Nosek L et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012; 14(9):859–864. Dostupné z DOI: .*
*11. Charbonnel B, Aroda VR, Westerbacka J et al. Differences in HbA1creduction between insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) and insulindeglu-dec100 U/mL (IDeg-100) in adults ≥70 years of age with T2DM in the BRIGHT trial. Poster 131-LB. ADA 2019. Diabetes 2019; 68(Suppl 1). Dostupné z DOI: .*
*12. Cheng AY, Rosenstock J, Ritze R et al. Similar Glycemic Control and Less or Comparable Hypoglycemia with Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. Degludec 100 U/mL (IDeg-100) in Insulin-Naïve T2DM on Antihyperglycemic Drugs ± GLP-1 RAs—The BRIGHT Randomized Study. OR 301. ADA 2018. Diabetes 2018; 67(Suppl 1). Dostupné z DOI: .*
*13. Martinka E. Kardiovaskulárna morbidita a mortalita pacientov s diabetes mellitus 2. typu na Slovensku. Výsledky štúdie NEFRITI II. Dostupné z WWW: .*
*14. Martinka E, Pontuch P. The prevalence of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Slovakia: the NEFRITI Study. EASD Stoc-kholm, Sweden, 2015. ePoster A1117. Dostupné z WWW: .*
*15. Martinka E. CARERA (CArdiovascular and REnal Risk Assessment) Prieskum kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu na Slo-vensku. Dostupné z WWW: .*
*16. Meneghini L, Gill J, Dauchy et al. A Randomized Pragmatic Real-World Clinical Trial Comparing Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) with Standard of Care First-Generation Basal Insulins (SoC-BIs) in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes: Twelve-Month Analysis of the ACHIEVE Control Study. Poster 87. ADA 2019. Diabetes 2019; 68(Suppl). Dostupné z DOI: .*
*17. Parving H, Lewis J, Ravid M et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. Kidney Int 2006; 69(11): 2057–2063. Dostupné z DOI: .*
*18. Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F et al. Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First- and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. Diabetes Ther 2019; 10(2): 617–633. Dostupné z DOI: .*
*19. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M et al. New insulin 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: .*
*20. 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: .*
*21. 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: .*
*22. Roussel R, Frias J, Westerbacka J et al. Reaching ADA glycemic targets without hypoglycemia during titration with Gla-300 and IDeg-100 in T2DM: exploratory analyses from BRIGHT. Poster 1090. ADA 2019. Diabetes 2019; 68(Suppl 1). Dostupné z DOI: .*
*23. 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: .*
*24. 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: .*
*25. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemen M et al. 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: .*
*26. Zhou FL et al. Older Adults with Type 2 Diabetes (T2D) Experience Less Hypoglycemia When Switching*

*to Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) vs Other Basal Insulins (DELIVER 3 Study). Poster 986. ADA 2017. Diabetes 2017; 66(Suppl 1). Dostupné z DOI: .*
*27. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes. A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care 2012; 35(12): 2464–2471. Dostupné z DOI: .Zdroj:*
*„Prvotné uverejnenie v odbornom časopise Forum diabetologicum 2020; 9(1): 60-66. Zverejnené so súhlasom vydavateľstva Facta Medica, autora/autorov a redakčnej rady časopisu.”*