proLékaře.cz | 4.5.2025

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie v klinických štúdiách s využitím kontinuálneho monitorovania koncentrácie glukózy

Second generation basal insulin analogues in clinical trials using continuous monitoring of glucose levels

Emil Martinka[1,2]

[1]Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa
[2]Fakulta zdravotníckych vied Piešťany, Univerzita Sv. Cyrila a Metoda, Trnava

✉ **doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.** | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 11. 3. 2021
Prijaté po recenzii 12. 4. 2021

Abstrakt
Bazálne analógy inzulínu 2. generácie sú preferovanou voľbou pre substitúciu bazálnej potreby inzulínu u pacientov s diabetes mellitus. Takýmito inzulínmi sú aktuálne inzulín glargín 300 U/ml (IGla300) a inzulín degludek 100 U/ml (IDeg100). Dôvodom je ich dlhší a vyrovnanejší účinok a nižšie riziko hypoglykémie, obzvlášť počas noci, v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie či NPH-inzulínom. Klinicky významné hypoglykémie a variabilita sa však objavujú aj pri týchto inzulínoch, a je preto nutné detailnejšie hodnotenie ich terapeutického účinku, než poskytuje len meranie HbA_{1c} a glykemické profily. „Head-to-head" porovnanie oboch bazálnych analógov inzulínu 2. generácie je však limitované na 2 farmakokinetické štúdie hodnotiace farmakokinetiku a farmakodynamiku IGla300 a IDeg100 s použitím euglykemického „clampu" s protichodnými výsledkami a 2 RCT (Randomized Controlled Trial) „head-to-head" štúdie BRIGHT a CONCLUDE, ktoré porovnávali efektivitu a bezpečnosť oboch inzulínov na základe hodnotenia HbA_{1c}, SMBG a bežne zaznamenaných hypoglykémií a ktoré rovnako ukázali viaceré protichodné výsledky. Podrobnejší a lepší obraz poskytuje hodnotenie na podklade kontinuálneho monitorovanie koncentrácií glukózy podľa parametrov ako time in range (TIR), time below range (TBR) a time above range (TAR) variability a odhadovaného $eHbA_{1c}$. V súčasnej dobe je však k dispozícii len niekoľko monocentrických, prekrížených štúdií RCT, ktoré poskytujú takéto údaje len na malých súboroch pacientov a počas krátkeho sledovania a ktoré zatiaľ do určitej miery favorizujú IGla300. IGla300 favorizuje aj multicentrická kohortová retrospektívna RWE (Real-World Evidence) štúdia OneCare, ktorá hodnotila efektivitu a bezpečnosť IGla300 vs IDeg100 vyhodnocovaných na základe údajov CGM u dospelých pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) nedostatočne kompenzovaných bazálnym inzulínom v bežnej klinickej praxi. Vyhodnotené teda boli údaje od 199 pacientov, pričom parametre TIR (3,9–10,0 mmol/l), TAR aj TBR boli pri hodnotení za celý deň (24 hod) v oboch kohortách porovnateľné. Podobne bol v oboch kohortách porovnateľný aj odhadovaný priemerný HbA_{1c} ($eHbA_{1c}$) ako aj celková dávka inzulínu. Rozdiel bol však zistený počas noci (00:00–06:00 hod), a to v parametri TIR v prospech IGla300, keď pri IGla300 tento predstavoval 52,4 %, zatiaľ čo pri IDeg100 predstavoval 46,2 % a v parametri TAR >10,0 mmol/l, keď pri IGla300 predstavoval 40,1 %, zatiaľ čo pri IDeg predstavoval 47,2 %. Parametre glykemickej variability (CV, LBGI, HBGI, ADRR, MAGE, MODD) počas 24 hodín boli porovnateľné, počas noci bol však v skupine IGla300 pozorovaný hladší priebeh glykemickej krivky a nižšie glykemické oscilácie (MAGE) oproti skupine s IDeg100. A napokon, počas noci bol v skupine s IGla300 nižší aj počet hyperglykemických epizód (TAR > 10 mmol/l ako aj > 13,9 mmol/l). Bezpečnostné parametre zo záznamu CGM, ako počet hypoglykemických príhod a TBR sa významne nelíšili medzi skupinami, a to tak pri TBR < 3,0 mmol/l, ako aj pre TBR < 3,9 mmol/l). V hodnotení spokojnosti s liečbou pomocou dotazníku DTSQ nebol medzi oboma skupinami rozdiel. Limitáciou štúdie je jej retrospektívny charakter. Ešte lepší prehľad porovnania by mohla priniesť „head-to-head" multicentrická, randomizovaná, klinická štúdia InRange (NCT04075513). V štúdii InRange bude sledovaných 340 účastníkov počas 12 týždňov. Hlavným sledovaným parametrom bude TIR. Štúdia by mala byť ukončená v júnu 2021.

Kľúčové slová: bazálne analógy inzulínu 2. generácie – inzulín degludek 100 – inzulín glargín 300

proLékaře.cz | 4.5.2025

Abstract

Basal 2nd generation insulin analogues are the preferred choice for substituting basal insulin requirements in patients with diabetes mellitus Such insulins are currently insulin Glargine 300U/ml (IGla300) and insulin Degludek 100U/ml (IDeg100). This is due to their longer and more balanced effect and lower risk of hypoglycemia, especially during the night, compared to first-generation basal analogues or NPH insulin. However, clinically significant hypoglycemia and variability also occur with these insulins and therefore a more detailed assessment of their therapeutic effect is needed than that provided only by the measurement of HbA_{1c} and glycemic profiles. However the head-to-head comparison of the two basal 2nd generation insulin analogues is limited to two pharmacokinetic studies which evaluated the pharmacokinetics and pharmacodynamics of IGla300 and IDeg100 using a euglycemic clamp, with conflicting results, and two RCT head-to-head studies, BRIGHT and CONCLUDE, which compared the efficacy and safety of both insulins based on the evaluation of HbA_{1c}, SMBG and commonly recorded hypoglycemias, and which have also shown several conflicting results. A more detailed and better picture is provided by an evaluation based on continuous monitoring of glucose concentrations according to parameters such as TIR, TBR TAR variability and estimated $eHbA_{1c}$. However, only a few monocentric, crossover RCT studies are currently available, which provide such data only in small patient populations and during a short follow-up, and which so far favour the IGla300 to some extent. IGla300 is also favoured by a multicentric, cohort, retrospective RWE study OneCare which assessed the efficacy and safety of IGla300 vs IDeg100 that were evaluated based on CGM data in adult patients with DM1T, who were insufficiently compensated by basal insulin in routine clinical practice. Data from 199 patients were evaluated, while the parameters "Time in range, TIR" (3.9-10.0 mmol/l), "Time above range, TAR" and "Time below range, TBR" were comparable in both cohorts within the whole day (24 hours) evaluation. Similarly, the estimated mean HbA_{1c} ($eHbA_{1c}$) as well as the total insulin dose were comparable in both cohorts. However a difference in the TIR parameter was found in favour of IGla300 during the nighttime (0.00-06.00 h), equal to 52.4% for IGla300, while it was 46,2% for IDeg100, and in the TAR parameter >10.0 mmol/l, when for IGla300 it equalled 40.1%, while for IDeg it was 47.2%. The parameters of glycemic variability (CV, LBGI, HBGI, ADRR, MAGE, MODD) within 24 hours were comparable, but during the nighttime a smoother course of the glycemic curve and lower glycemic oscillations (MAGE) were observed in the IGla300 group as compared to the IDeg100 group. Finally, the number of hyperglycemic episodes was also lower in the IGla300 group (TAR > 10 mmol/l, as well as > 13,9 mmol/l) during the night. Safety parameters from the CGM record, such as the number of hypoglycemic events, and TBR did not differ significantly between the groups, namely for TBR < 3,0 mmol/l and also for TBR < 3,9 mmol/l). There was no difference between the two groups in evaluating satisfaction with the treatment using the DTSQs questionnaire. The limitation of the study is its retrospective character. An even better overview of the comparison could be provided by the head-to-head multicentric, randomized clinical study InRange (NCT04075513). The InRange study will follow 340 participants for 12 weeks. The main monitored parameter will be TIR. The study should be completed in June 2021.

Key words: second-generation basal insulin analogs – insulin degludec 100 – insulin glargine 300

Úvod

Napriek významným pokrokom a možnostiam v liečbe depotnými inzulínmi v posledných rokoch pretrváva pomerne veľký reziduálny podiel pacientov, u ktorých sa nedarí dosiahnuť optimálne rozmedzie glykémií počas dňa [14,16,24,30,38]. Podľa viacerých prieskumov (NEFRITI, CARERA) na Slovensku bola priemerná hodnota HbA_{1c} v roku 2014, resp. 2018 u pacientov s DM1T 8,41 %, resp. 8,37 % a u pacientov s DM2T liečených inzulínom 8,4 %, resp. 8,12 % [33,34], čo znamená, že väčšina pacientov nedosahovala cieľové hodnoty tohto parametra glykemickej kontroly. Keďže medzi hlavné faktory limitujúce intenzifikáciu liečby inzulínom patria hypoglykémia, nadmerné vnútrodenné oscilácie a medzidenná variabilita glykémií, úspech liečby inzulínom závisí aj od rizika a miery týchto komplikácií pri jednotlivých prípravkoch [2,37].

Hoci ideálny depotný bazálny inzulín univerzálny pre všetkých pacientov nejestvuje, nakoľko priebeh účinku je daný výrobcom a nedokáže sa prispôsobovať individuálnym potrebám pacienta ani aktuálnym zmenám, medzi jednotlivými bazálnymi inzulínmi jestvujú významné rozdiely v kľúčových vlastnostiach, ktorými sú najmä trvanie účinku a variabilita účinku, pod ktorou rozumieme jednak mieru rozptylu vnútrodenných oscilácií glykémie, jednak medzidenné variácie, a tiež riziko náhlych zmien glykémie, obzvlášť výskyt hypoglykémií [2,37].

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie sú v súčasnosti preferovaným výberom pre substitúciu bazálnej potreby inzulínu u pacientov s diabetes mellitus. Takýmito inzulínmi sú aktuálne inzulín degludek 100 U/ml (IDeg100) a inzulín glargín 300 U/ml (IGla300). Dôvodom preferencie je v súlade s predošlým textom ich preukázaný dlhší a vyrovnanejší účinok, čo sa v randomizovaných klinických štúdiách (RCT) združovalo s nižším rizikom hypoglykémií, obzvlášť nočných hypoglykémií a menším rozsahom oscilácií glykémií v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie či NPH-inzulínom [7,8,19,20].

Pri hodnotení glykemickej kontroly na podklade bežných údajov, akými sú HbA_{1c} a bodový selfmonitoring

proLékaře.cz | 4.5.2025

glykémií (SMBG), z ktorých sa doposiaľ vychádzalo najčastejšie, však máme k dispozícii len parciálne informácie, ktoré nám neumožňujú posúdiť skutočný rozsah oscilácií glykémií ani skutočný výskyt hypoglykémií, najmä asymptomatických hypoglykémií, ani ich závažnosť a trvanie, a môžu tak byť do veľkej miery zavádzajúce. Rovnakú hodnotu HbA_{1c} môže mať tak pacient s vyrovnanými glykémiami, ktoré sa počas dňa len málo vzďaľujú od ideálnych hodnôt, ale aj pacient s výraznými osciláciami glykémií, opakovanými hyperglykémiami a asymptomatickými hypoglykémiami. Hodnota HbA_{1c} tiež môže byť ovplyvnená viacerými ochoreniami alebo komplikáciami diabetu [4,15,37,48].

Kontinuálne monitorovanie koncentrácií glukózy

Podstatne presnejší obraz o priebehu glykémií počas dňa a medzi jednotlivými dňami a ich vzťahu k dennému režimu, spôsobu stravovania a spôsobu liečby poskytuje kontinuálne monitorovanie koncentrácií glukózy v intersticiálnej tekutine (CGM), na základe ktorého bol navrhnutý aj nový spôsob hodnotenia glykemickej kompenzácie, tzv. Time in Range International Consensus report prijatý v roku 2019 panelom odborníkov Pokročilé technológie a liečebné postupy pre diabetes (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes – ATTD), ktorý hodnotí niekoľko parametrov, medzi ktoré patrí najmä podiel dňa, ktorý pacient strávil v príslušných konsenzom stanovených rozmedziach glykémie, mieru glykemickej variability, priemernú hladinu glukózy, odhadovaný HbA_{1c} ($eHbA_{1c}$), resp. tzv. Glucose Management Indicator (GMI) a ďalšie parametre [3,9,11]. Za ideálne rozmedzie, v ktorom by mal pacient stráviť väčšinu času dňa (ideálne celý deň) sa považuje rozmedzie glykémie koncentrácie glukózy v intersticiálnej subkutánnej tekutine 3,9–10,0 mmol/l. V tomto rozmedzí by mal pacient stráviť aspoň 70 % času dňa, teda viac ako 16 hodín a 48 minút, pričom čas strávený v tomto rozmedzí glykémií sa označuje ako „time in range" (TIR), teda čas strávený v (požadovanom) rozsahu. Nad týmto rozmedzím je „time above range" (TAR), teda čas strávený v hyperglykémii > 10 mmol/l, v rámci ktorého je ešte špecifikovaný aj čas strávený v hyperglykémii > 13,9 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient mal stráviť < 25 % (t. j. < 6 hod), resp. < 5 % (< 1 hod a 12 min) času dňa (tab) [3,9,11]. Podobne sú určené kritériá pre nízke hodnoty < 3,9 mmol/l označované „time below range" (TBR), v rámci ktorého je ešte špecifikovaný čas strávený v hypoglykémii < 3,0 mmol/l. V týchto hodnotách by pacient nemal stráviť viac ako 4 % času dňa (< 1 hod), resp.< 1 % (< 15 min). U tehotných žien sú hodnoty ešte prísnejšie. U starších vysokorizikových pacientov sú voľnejšie časy strávené v TAR, naopak prísnejšie sú časy strávené v TBR, keď čas strávený v glykémii < 3,9 mmol/l by mal byť menej ako 1 % dňa (tab) [3,9,11]!

CGM predstavuje významný nástroj aj pre štúdie porovnávajúce efektivitu a bezpečnosť druhogeneračných bazálnych inzulínových analógov, nakoľko poskytuje obsiahle, komplexné údaje počas 24 hodín s podstatne lepším dôkazom medzidennej alebo vnútrodennej glykemickej variability a náhlych výkyvov koncentrácie glukózy pri liečbe jednotlivými inzulínmi, v porovnaní s meraním HbA_{1c} alebo SMBG. Okrem toho, keďže druhogeneračné bazálne inzulíny majú nižšie riziko hypoglykémie než prvogeneračné a porovnanie rizika hypoglykémie medzi druhogeneračnými bazálnymi inzulínmi môže byť limitované aj malými počtami hypoglykemických príhod (obzvlášť závažných hypoglykémií < 3,0 mmol/l), CGM poskytuje potenciál umožňujúci takéto porovnanie s istotou, že boli zachytené všetky výkyvy glykémie [2,15,37,42,43].

Aktuálne sú k dispozícii 2 typy systémov CGM: tzv. „real-time" (rtCGM) a CGM s intermitentným („intermittently scanned/flash") snímaním, resp. prezeraním (isCGM). Systémy rtCGM automaticky poskytujú užívateľovi nepretržitý tok údajov o koncentrácii glukózy v aktuálnom čase a poskytujú tiež výstrahy a aktívne alarmy a prenášajú údaje o glukóze (trendové a číselné) do prijímača, inteligentných hodiniek alebo smartfónu alebo spolupracujú s inzulínovou pumpou, ktorá na základe informácií zo senzora pomocou zložitého algoritmu koriguje dávku podávaného inzulínu [13]. Systém isCGM poskytuje rovnaký typ údajov o glukóze, vyžaduje však,

Tab | Ciele pre hodnotenie kontroly glykémie u dospelých s DM1T/DM2T a u starších/vysoko rizikových osôb pri využívaní kontinuálneho monitorovania glykémie (CGM). Upravené podľa [3]

typ diabetu	TIR		TBR		TAR	
	cieľový rozsah	cieľový podiel záznamov (%, resp. strávený čas)	pod cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov (%, resp. strávený čas)	nad cieľovým rozsahom	cieľový podiel záznamov (%, resp. strávený čas)
DM1T DM2T	3,9–10,0 mmol/l	> 70 % > 16 hod 48 min	3,9 mmol/l	< 4 % < 1 hod	> 10,0 mmol/l	< 25 % < 6 hod
			3,0 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 13,9 mmol/l	< 5 % < 1 h 12 min
starší vysoko rizikoví pacienti DM1T/DM2T	3,9–10 mmol/l	> 50 % > 12 hod	3,9 mmol/l	< 1 % < 15 min	> 10 mmol/l > 13,9 mmol/l	< 50 % (12 hod) < 10 % < 2 hod 24 min

TAR – time above range (časť dňa strávená nad cieľovým rozsahom) **TBR** – time below range (časť dňa strávená pod cieľovým rozsahom)
TIR – time in range (časť dňa strávená v cieľovom rozsahu)

proLékaře.cz | 4.5.2025

aby užívateľ pre získanie informácie aktívne (manuálne) skenoval údaje senzora, a nemá varovania a alarmy [13].

Porovnanie bazálnych analógov inzulínu

Aj keď bazálne analógy inzulínu 2. generácie sú preferovanou voľbou a v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie alebo NPH-inzulínom s výrazne dlhším a vyrovnanejším účinkom a nižším rizikom hypoglykémie, klinicky významné hypoglykémie sa objavujú aj pri týchto inzulínoch, a je preto nutné detailnejšie hodnotenie glykemickej kontroly, než poskytuje len meranie HbA_{1c} a glykemické profily [2,3,16,21,23].

„Head-to-head" porovnanie oboch bazálnych analógov inzulínu 2. generácie je však limitované na 2 farmakokinetické štúdie hodnotiace farmakokinetiku a farmakodynamiku IGla300 a IDeg s použitím euglykemického „clampu" s protichodnými výsledkami [1,20] a na 2 RCT (Randomized Controlled Trial) „head-to-head" štúdie, a to BRIGHT [44] a CONCLUDE [39–41], ktoré porovnávali efektivitu a bezpečnosť oboch inzulínov, no rovnako ukázali viaceré protichodné výsledky.

Štúdia BRIGHT u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) predtým neliečených inzulínom preukázala noninferioritu IGla300 v zrovnaní s IDeg100 v primárnom ukazovateli, ktorým bola redukcia HbA_{1c} počas celej štúdie v trvaní 24 týždňov ako aj podobnosť v ďalších sledovaných ukazovateľoch glykemickej kontroly medzi oboma analógmi. Výnimkou bol nižší výskyt potvrdených hypoglykemických príhod počas titračnej fázy v prospech IGla300, ktorý sa združoval aj s nižším výskytom hypoglykémií v následnej udržiavacej fáze. V subanalýzach viedol IGla300 k efektívnejšej úprave HbA_{1c} v rizikových skupinách, konkrétne u pacientov vo veku > 70 rokov a u pacientov s eGF < 60 ml/min/1,72 m^2 [44].

Podobne výsledky štúdie CONCLUDE nepotvrdili superioritu IDeg vs IGla300 vo výskyte potvrdených hypoglykémií < 3,1 mmol/l alebo ťažkých hypoglykémií [39–41]. Sekundárne analýzy ukázali síce numericky nižšiu frekvenciu nočných symptomatických hypoglykémií a ťažkých hypoglykémií pri IDeg vs IGla300, tieto analýzy však vzhľadom k zvolenej metodológii hierarchického testovania (keďže nebol dokázaný rozdiel v primárnom sledovanom ukazovateli) je možné považovať len za exploratívne, a nedá sa hovoriť o štatisticky významnom rozdiele [14]. Obe štúdie využívali pre porovnanie hodnotenie pomocou HbA_{1c}, selfmonitoring glykémií a laboratórne monitorovanie glykémie nalačno (FPG) [39–41,44], čo však neposkytuje plnohodnotný obraz a ako už bolo spomenuté, prehliada viaceré možné dôležité ukazovatele ako je variabilita glykémií, skryté asymptomatické hypoglykémie, náhle výrazné výkyvy glykémie a pod. Batelino et al [2] nedávno zverejnili prehľadovú prácu výsledkov publikovaných štúdií, ktoré posudzovali bazálne analógy inzulínu a pri hodnotení využívali aj údaje CGM. Autori identifikovali 17 relevantných prác, ktoré boli použité pre hodnotenie. Ich vzájomné porovnanie však bolo limitované a sťažovalo ho niekoľko faktorov, predovšetkým metodických faktorov, ako sú odlišnosti v hodnotení údajov CGM, keď väčšina prác bola zrealizované ešte pred prijatím medzinárodného konsenzu TIR, krátke trvanie štúdií od niekoľkých dní po 2 týždne, odlišnosti v titrácii, retrospektívny charakter, nízke počty účastníkov, či okolnosti, počas ktorých boli monitorovaní (nemocnica versus domáce prostredie) a vplyv diéty a cvičenia [2].

Štúdie porovnávajúce prvogeneračné a druhogeneračné bazálne analógy s využitím CGM

IGla300 versus IGla100

K dispozícii sú 3 štúdie porovnávajúce prvogeneračný IGla100 s druhogeneračným IGla300, ktoré využili CGM [10,27,36]. Štúdia z USA u pacientov s DM1T, ktorá bola prvou veľkou štúdiou porovnávajúcou IGla100 s IGla300 pomocou CGM a ukázala, že TIR a variabilita glykémií boli u oboch inzulínov podobné [10]. V štúdii autorov Okajima et al [36] bolo signifikantne nižšie riziko nočnej hypoglykémie pri IGla300 v zrovnaní s iGla100, a v ostatných 2 štúdiách boli zistené len numerické rozdiely v prospech IGla300 [10,27]. Tieto štúdie však vzhľadom k použitiu odlišných spôsobov hodnotenia, prostredníctvom ktorých sa výsledky vyhodnocovali, porovnanie výsledkov variability naprieč štúdiami je potrebné hodnotiť s opatrnosťou [2].

IDeg versus IGla100 alebo IDet

Pre porovnanie IDeg s prvogeneračnými IGla100 alebo inzulínom detemir (IDet) boli identifikované 2 štúdie, ktoré posudzovali parameter TIR. Ani jedna z nich však nepreukázala v tomto parametri rozdiely medzi IDeg a IGla100 [17,25]. Pokiaľ ide o variabilitu glykémií, kým v niektorých štúdiách, ktoré uvádzali tento parameter, nebol zistený rozdiel medzi IDeg a IGla100 alebo IDet [17,26,47], v pilotnej randomizovanej prekríženej štúdii autorov Takahashi et al [45] porovnávajúcej glykemickú variabilitu u pacientov s DM1T liečených IDeg versus IDet pomocou CGM boli počas liečby IDeg nižšie oscilácie glykémií než pri liečbe IDet podávanom 2-krát denne. V štúdii však bolo zaradených iba 10 pacientov. V ďalšej štúdii autorov Henao-Carrillo et al [22] boli účastníci rozdelení do skupiny s vysokou (High Glycemic Variability – HGV) alebo do skupiny s nízkou (Low Glycemic Variability – LGV) variabilitou glykémií, podľa limitu s hodnotou 34 %, čo je číslo podobné limitu odporúčaného konsenzom ATTD 2019 ≤ 36 %. V skupine HGV, viedol prechod z IGla100 alebo z IDet na IDeg k signifikantnej redukcii glykemickej variability zo 44,7 % pred zmenou liečby na 33,6 % po prechode na IDeg. Redukcia variability však nebola pozorovaná v skupine LGV. Pacienti s DM1T v tejto štúdii predstavovali 27,6 % [22]. Tieto výsledky poukazujú že IDeg v porovnaní s prvogeneračnými inzulínmi môže byť výhodnou voľbou u jednotlivcov s výraznými osciláciami glykémií [2].

V 1 z ďalších 6 publikovaných štúdií, ktoré hodnotili variabilitu glykémií na základe štandardnej odchýlky (SD), bol pozorovaný signifikantný rozdiel medzi IGla100 a IDeg

proLékaře.cz | 4.5.2025

v prospech IDeg, v ostatných 5 štúdiách, ktoré uvádzali variabilitu glykémií na podklade SD však nebol zistený štatisticky významný rozdiel medzi IDeg a IGla100, resp. IDet [49]. Parameter TBR s oboma hodnotami, t. j. < 3,0 mmol/l a < 3,9 mmol/l bol uvádzaný v 1 štúdii a TBR len s hodnotou < 3,9 mmol/l v 5 štúdiách. Galasso et al [17] poukázali na signifikantnú redukciu TBR v 12. týždni po prechode z 2 denných podaní IGla100 alebo IDet na IDeg, a to tak pri limite < 3,0 mmol/l, ako aj < 3,9 mmol/l [17,26]. TBR < 3,9 mmol/l sa nelíšil medzi IGla100, resp. IDet a IDeg; a iba 1 z 5 štúdií zistila signifikantnú redukciu TBR medzi liečbou IGla100 alebo IDet a po 12. týždňoch zmenenej liečby na IDeg (14,7 % vs 9,6 %) [26].

Limitované údaje využívajúce CGM na menšej podskupine účastníkov uvádza aj štúdia BEGIN Young, ktorá porovnávala IDeg a IDet u detí s DM1T vo veku 1–17 rokov. Tieto údaje však nepreukázali štatisticky významný rozdiel v počte ani trvaní hypoglykemických, resp. hyperglykemických epizód kedykoľvek počas dňa ani počas noci [46]. Ďalšie, nepublikované údaje zo CGM sú k dispozícii zo správ k štúdiám BEGIN T1D a BEGIN Once Long či BEGIN FLEX u pacientov s DM2T. V ani jednej z nich neboli zistené rozdiely medzi IGla100 a IDeg, a to ani vo variabilite glykémií ani v čase strávenom v hypoglykémii [30–32]. Je potrebné uviesť, že kým štúdie hodnotiace farmakokinetiku/farmakodynamiku (PK/PD) poukazovali u pacientov s DM1T na podstatne nižšiu variabilitu PD pri IDeg než pri IGla100 [18], tento benefit sa uvedenými (limitovanými) údajmi CGM nepotvrdil. Ďalšou štúdiou je randomizovaná prekrížená štúdia (NCT01569841) na súbore 24 pacientov s DM1T, ktorí boli liečení IGla100 alebo IDeg počas 18 týždňov. Táto štúdia pozostávala z dvoch 6 týždňových terapeutických periód, počas ktorých boli pacienti liečení buď IDeg, alebo IGla100 s následnou výmenou liečby, pričom merania CGM boli realizované počas posledných 2 týždňov každej periódy [9]. Hoci medzi skupinami nebolo urobené štatistické porovnanie, TIR bol kratší, bolo však pozorovaných menej hypoglykemických príhod < 3,1 mmol/l pri IGla100 vs IDeg [9].

Štúdie porovnávajúce bazálne analógy 2. generácie na základe údajov CGM

K dispozícii sú 3 štúdie porovnávajúce IGla300 a IDeg. Všetky 3 boli publikované len nedávno, ako monocentrické otvorené paralelné prekrížené štúdie u pacientov s DM2T zrealizované v Japonsku [29,35,50]. Dosiahnutá glykemická kontrola bola medzi oboma inzulínmi v štúdiách podobná.

Štúdia autorov Yamabe et al [50] bola randomizovaná otvorená paralelná prekrížená štúdia, cieľom ktorej bolo porovnanie parametrov glykemickej kontroly IGla300 vs IDeg pomocou flash isCGM. V štúdii bolo zaradených 24 pacientov s DM2T s randomizovaným výberom pre liečbu IGla300 alebo IDeg v 1 podaní ráno. Primárnym cieľom štúdie bolo porovnanie podielu času stráveného v rozmedzí glykémie 3,9–10 mmol/) a času stráveného v hypoglykémii < 3,9 mmol/l, počas posledných 7 dní oboch 14 dňových periód. Podiel času stráveného v hodnotách < 3,9 mmol/l sa medzi skupinami významne nelíšil a signifikantný rozdiel nebol zistený ani v podiele času stráveného v rozmedzí 3,9–10 mmol/l ani v hodnotách ≥ 10 mmol/l. Počas noci však pri IGla300 pacienti strávili signifikantne nižší podiel času v hodnotách < 3,9 mmol/l, čo autori pripisujú rozdielu v trvaní účinku medzi oboma inzulínmi a častejšiemu súčasnému podávaniu metformínu pri IDeg. Liečba inzulínom IGla300 sa tak s ohľadom na incidenciu nočnej hypoglykémie javila ako bezpečnejšia [50].

Štúdia autorov Kawaguchi et al [29]. Ďalšou štúdiou, ktorá porovnávala efektivitu a bezpečnosť IGla300 vs IDeg u pacientov s DM2T na základe výsledkov CGM, bola štúdia autorov Kawaguchi et al. Aj táto štúdia bola monocentrická randomizovaná otvorená a prekrížená. Bolo v nej zaradených 30 pacientov s DM2T, ktorí boli randomizovaní na liečbu IGla300 s následných prechodom na IDeg, alebo naopak s rovnakou dávkou pri prechode na druhý inzulín. Primárnym cieľom štúdie aj tu bolo porovnanie podielu času stráveného v rozmedzí glykémie 3,9–10 mmol/ a času stráveného v hypoglykémii < 3,9 mmol/l na základe kontinuálneho CGM počas každej z terapeutických periód. Kým priemerný podiel času stráveného v cieľovom rozmedzí TIR sa medzi terapeutickými prístupmi nelíšil medzi IGla300, resp. IDeg (77,8 %, resp. 76,9 %), priemerný podiel času stráveného v hypoglykémii bol pri IGla300 signifikantne kratší než pri IDeg (1,3 % vs 5,5 %). Počas liečby IGla300 bol okrem toho signifikantne kratší aj čas strávený v hypoglykémii < 3,0 mmol/l [29].

Štúdia autorov Miura et al [35] bola ďalšia randomizovaná, multicentrická, kontrolovaná prekrížená štúdia, opäť od japonských autorov, ktorá porovnávala efekt IDeg100 a IGla300 na stabilitu glykémií u pacientov s DM1T. Primárnym cieľom bolo dokázať noninferioritu IDeg100 oproti IGla300 v medzidennej variabilite na podklade SD glykémie nalačno. Vnútrodenné oscilácie a ďalšie premenné boli hodnotené na podklade údajov CGM s použitím isCGM systému (Free Style Libre Pro®, Abbott®). V štúdii bolo zaradených 46 pacientov, pričom 14 účastníkov bolo z dôvodu záchytu menej než 70 % sledovaného času/24 hod vylúčených. SD glykémie nalačno pri liečbe IDeg bola v porovnaní s IGla300 noninferioritná, priemerná glykémia na liečbe IDeg však bola nižšia než v skupine liečenej IGla300. Pri hodnotení údajov podľa odporúčaní konsenzu ATTD bola hodnota TBR < 3,9 mmol/l dlhšia a TAR ≥ 10,0 mmol/l kratšia pri liečbe IDeg. Oba inzulíny tak mali porovnateľný efekt na stabilitu glykémií, IDeg sa však spájal s dlhším časom stráveným v hypoglykémii a kratším časom stráveným v hyperglykémii. Dávky inzulínu sa navzájom nelíšili. Autori predpokladali väčší glukózu znižujúci účinok pri IDeg100 vs IGla300 pokiaľ sa titrácia realizovala podľa protokolu riadeného počtom jednotiek. Mierne vyššia potreba IGla300 sa vysvetľuje vplyvom proteáz pôsobiacich na depo inzulínu IGla300 v podkoží. V praxi však tieto malé rozdiely v dávke nemajú

proLékaře.cz | 4.5.2025

zásadný klinický význam a dôležitejším kritériom hodnotenia je úspešnosť liečby je dosiahnutie čo najlepšej kompenzácie pri čo najmenšom riziku hypoglykémie a glykemickej variability a prírastku na hmotnosti. Slabou stránkou aj tejto štúdie je nízky počet účastníkov, keď pre analýzu z dôvodu nesplnenia potrebných 70 % času na isGM/24 hod boli hodnotené údaje len od 70 % účastníkov [35].

Štúdia The InRange Study. Keďže aktuálne chýbajú veľké štúdie používajúce k hodnoteniu rozdielov medzi oboma druhogeneračnými bazálnymi inzulínmi CGM, tento nedostatok chce vyplniť štúdia InRange. Ide o 12-týždňovú, multicentrickú randomizovanú otvorenú paralelnú štúdiu s dvoma ramenami s použitím CGM pre porovnanie IGla300 s IDeg u približne 340 dospelých účastníkov s DM1T [4]. V súlade s nedávnym medzinárodným konsenzom pre TIR, ktorá osvetlila TIR ako najvýznamnejší ukazovateľ CGM, primárny cieľový ukazovateľ tejto štúdie je podiel času stráveného v rozmedzí ≥ 3,9 až ≤ 10 mmol/l v 12. týždni [4].

Poznatky zo štúdií z reálnej klinickej praxe porovnávajúce druhogeneračné bazálne analógy inzulínu IGla300 vs IDeg100

RCT-štúdie sú realizované takým spôsobom, aby exaktne odpovedali na stanovenú otázku. Výber pacientov je však v týchto štúdiách selektovaný vstupnými kritériami a priebeh liečby je ovplyvnený sledovaním za optimálnych podmienok.

Štúdie z reálnej klinickej praxe (Real World Evidence – RWE) hodnotia efektivitu a bezpečnosť intervencie v bežných podmienkach. Nevytvárajú idealizovaného pacienta v idealizovanom prostredí, ale hodnotia efekt liečby (účinnosť a bezpečnosť) v podmienkach bežnej klinickej praxe. RWE síce neodpovedá na stanovenú hypotézu tak exaktne, ako je tomu v prípade RCT (nedokáže odfiltrovať viaceré kolidujúce faktory), avšak potvrdzuje/nepotvrdzuje, resp. limituje jej výsledky za bežných okolností. V porovnaní s klinickými RCT-štúdiami, RWE-štúdie vernejšie informujú, ako si produkt bude počínať v reálnej praxi, vrátane cost-benefitu, na širšej a reprezentatívnejšej populácii počas dlhšieho času a tiež oproti komparátorom, ktoré napr. nie sú v klinických štúdiách z nejakého dôvodu povolené. Výsledky RWE-štúdií môžu prinášať celý rad poznatkov, ktoré sa počas RCT neobjavili alebo ich upresniť a generovať nové hypotézy (napríklad časovo limitovaný efekt liečby či predtým nepozorované nežiadúce účinky). Je ideálne, ak liek má výsledky RCT-štúdie, ktoré sú následne potvrdené aj v RWE-štúdiách.

One Care study [10] bola RWE-štúdia, ktorá hodnotila efektivitu a bezpečnosť IGla300 vs IDeg100 vyhodnocovaných na základe údajov CGM u dospelých pacientov s DM1T nedostatočne kompenzovaných bazálnym inzulínom v bežnej klinickej praxi. Formálne išlo o národnú observačnú retrospektívnu kohortovú prierezovú (cross-sectional) multicentrickú štúdiu z bežnej klinickej praxe v Španielsku. Cieľom štúdie bolo porovnať efektivitu a bezpečnosť liečby inzulínom IGla300 oproti inzulínu IDeg100 u pacientov s DM1T v bežnej klinickej praxi. Primárnym sledovaným parametrom bol podiel času dňa strávený v TIR 3,9–10,0 mmol/l v priebehu 14 dní po sebe nasledujúcich dní. Sekundárnymi sledovanými parametrami bol podiel času strávený v TBR, v TAR, variabilita glykémií, oscilácie glykémií (hyperglykémie, hypoglykémie) a spokojnosť pacienta s liečbou. Hodnotených bolo 199 dospelých pacientov s DM1T a použitím CGM s intermitentným skenovaním, tzv. flash CGM (Freestyle Libre®, Abbott®) > 3 mesiace a dostupnými údajmi zo 14 dní v poslednom mesiaci pred študijnou návštevou.

Zaradení boli dospelí pacienti s diagnózou DM1T v trvaní aspoň 3 roky, s HbA_{1c} ≥ 7,5 %, ktorí boli v priebehu predchádzajúcich 24 mesiacov prestavení z liečby prvogeneračným bazálnym analógom inzulínu, ktorá trvala aspoň 3 mesiace, na IGla300 alebo IDeg100. Naopak, do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí boli liečení pomocou inzulínovej pumpy, NPH-inzulínom alebo bifázickými inzulínmi. Zaradených bolo 220 účastníkov, z ktorých 21 bolo z analýzy vyradených pre nedostatočné údaje zo CGM. Vyhodnotené teda boli údaje od 199 pacientov, pričom parametre TIR, TAR aj TBR boli pri hodnotení za celý deň (24 hod) v oboch kohortách porovnateľné. Podobne bol v oboch kohortách porovnateľný aj odhadovaný priemerný HbA_{1c} ($eHbA_{1c}$), a to 7,6 ± 1,1 % v kohorte s IGla300 a 7,9 ± 1,1 % v kohorte pacientov na IDeg100, ako aj celková dávka inzulínu na kg telesnej hmotnosti (0,7 U/kg/deň pri IGla300 a 0,6 U/kg/deň pri IDeg100). Rozdiel nebol pozorovaný ani v dávke prandiálneho inzulínu, a to ani pred ani po zmene liečby. Bazálny inzulín bol u väčšiny pacientov podávaný večer – pred prestavením u 58 % pacientov, po prestavení u 60 % pacientov. Rozdiel však bol zistený počas noci (24:00–06:00) v parametri TIR v prospech IGla300, keď pri IGla300 tento predstavoval 52,4 % zatiaľ čo pri IDeg 46,2% a tiež v parametri TAR > 10,0 mmol/l, keď pri IGla300 predstavoval 40,1 %, zatiaľ čo pri IDeg 47,2 %. Parametre glykemickej variability (CV, LBGI, HBGI, ADRR, MAGE, MODD) počas 24 hodín boli porovnateľné. Počas noci bol však v skupine IGla300 pozorovaný hladší priebeh glykemickej krivky a nižšie glykemické oscilácie (MAGE) oproti skupine s IDeg (4,41 mmol/ vs 4,71 mmol/l; $p < 0,05$). A napokon, počas noci bol v skupine s IGla300 nižší aj počet hyperglykemických epizód (TAR > 10 mmol/l, ako aj > 13,9 mmol/l). Bezpečnostné parametre zo záznamu CGM, ako počet hypoglykemických príhod a TBR sa významne nelíšili medzi skupinami, a to tak pri TBR < 3,0 mmol/l, ako aj pre TBR < 3,9 mmol/l).

Hlavným dôvodom pre zmenu inzulínovej liečby 1. generáciou bazálnych analógov inzulínu bola nedostatočná kompenzácia diabetu a časté hypoglykémie. Vyšší počet hypoglykémií nahlásených pacientmi bol pozorovaný pred zmenou liečby inzulínom v porovnaní so stavom po zmene liečby ($p = 0,0003$), bez rozdielov medzi liečebnými skupinami. Menej sledovaných osôb tiež zaznamenalo závažnú hypoglykémiu pri liečbe druhogeneračnými versus prvogeneračnými bazálnymi inzulínmi (3,1 % vs 12,9 %, relatívna redukcia o 76 %) [19].

proLékaře.cz | 4.5.2025

V hodnotení spokojnosti s liečbou pomocou dotazníku spokojnosti s liečbou diabetu (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – DTSQ) nebol medzi oboma skupinami rozdiel priemerné skóre 27,8 bodov, dokumentuje vysokú spokojnosť s liečbou. Limitáciou štúdie je jej retrospektívny charakter. V súhrne možno teda konštatovať, že v reálnej klinickej praxi bola u dospelých neuspokojivo kompenzovaných pacientov s DM1T prestavených z bazálnych analógov 1. generácie efektivita aj bezpečnosť Gla300 a IDeg100 porovnateľná. Počas noci (24:00–06:00) však pacienti liečení IGla300 strávili významne viac času v cieľovom rozmedzí (TIR) oproti pacientom liečených IDeg a rovnako priebeh glykémie bol v tomto období u pacientov liečených IGla300 oproti IDeg hladší.

Záver

Bazálne analógy inzulínu 2. generácie sú preferovanou voľbou pre substitúciu bazálnej potreby inzulínu u pacientov s diabetes mellitus. Takýmito inzulínmi sú aktuálne inzulín glargín 300 U/ml (IGla300) a inzulín degludek 100 U/ml (IDeg100). Dôvodom je ich dlhší a vyrovnanejší účinok a nižšie riziko hypoglykémie, obzvlášť počas noci, v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie či NPH-inzulínom. Klinicky významné hypoglykémie a variabilita sa však objavujú aj pri týchto inzulínoch, a je preto nutné detailnejšie hodnotenie ich terapeutického účinku, než poskytuje len meranie HbA_{1c} a glykemické profily. „Head-to-head" porovnanie oboch bazálnych analógov inzulínu 2. generácie je však limitované na 2 farmakokinetické štúdie hodnotiace farmakokinetiku a farmakodynamiku IGla300 a IDeg s použitím euglykemického „clampu" s protichodnými výsledkami a 2 RCT „head-to-head" štúdie BRIGHT a CONCLUDE, ktoré porovnávali efektivitu a bezpečnosť oboch inzulínov na základe hodnotenia HbA_{1c}, SMBG a bežne zaznamenaných hypoglykémií a ktoré rovnako ukázali viaceré protichodné výsledky. Podrobnejší a lepší obraz poskytuje hodnotenie na podklade kontinuálneho monitorovanie koncentrácií glukózy podľa parametrov ako TIR, TBR TAR variability a odhadovaného $eHbA_{1c}$. V súčasnej dobe je však k dispozícii len niekoľko monocentrických prekrížených RCT štúdií, ktoré poskytujú takéto údaje len na malých súboroch pacientov a počas krátkeho sledovania.

Štúdia OneCare bola multicentrická kohortová retrospektívna prierezová RWE-štúdia v bežnej klinickej praxi, ktorá hodnotila efektivitu a bezpečnosť IGla300 vs IDeg100 na základe údajov CGM u dospelých pacientov s DM1T s nedostatočnou glykemickou kontrolou, u ktorých bol v rámci režimu bazálny + prandiálny inzulín používaný bazálny analóg 1. generácie. Hodnotené boli údaje od 199 pacientov, pričom parametre TIR (3,9–10,0 mmol/l), TAR aj TBR boli pri hodnotení za celý deň (24 hod) v oboch kohortách porovnateľné. Podobne bol v oboch kohortách porovnateľný aj odhadovaný priemerný HbA_{1c} ($eHbA_{1c}$) ako aj celková dávka inzulínu. Rozdiel bol však zistený počas noci (00:00–06:00 hod), a to v parametri TIR v prospech IGla300, keď pri IGla300 tento predstavoval 52,4 %, zatiaľ čo pri IDeg 46,2 % a v parametri TAR > 10,0 mmol/l, keď pri IGla300 predstavoval 40,1 %, zatiaľ čo pri IDeg 47,2 %. Parametre glykemickej variability (CV, LBGI, HBGI, ADRR, MAGE, MODD) počas 24 hod boli porovnateľné, počas noci bol však v skupine IGla300 pozorovaný hladší priebeh glykemickej krivky a nižšie glykemické oscilácie (MAGE) oproti skupine s IDeg. A napokon, počas noci bol v skupine s IGla300 nižší aj počet hyperglykemických epizód (TAR > 10 mmol/l ako aj > 13,9 mmol/l). Bezpečnostné parametre zo záznamu CGM ako počet hypoglykemických príhod a TBR sa významne nelíšili medzi skupinami, a to tak pri TBR < 3,0 mmol/l, ako aj pre TBR < 3,9 mmol/l). V hodnotení spokojnosti s liečbou pomocou dotazníku DTSQ nebol medzi oboma skupinami rozdiel. Limitáciou štúdie je jej retrospektívny charakter.

Ešte lepší prehľad porovnania by mohla priniesť „head-to-head" multicentrická randomizovaná klinická štúdia InRange (NCT04075513). V štúdii InRange bude sledovaných 340 účastníkov počas 12 týždňov. Hlavným sledovaným parametrom bude TIR. Štúdia by mala byť ukončená v júnu 2021. Štúdia InRange by mala poskytnúť detailný prehľad o osciláciách glykémie pomocou jednej z najpresnejších technológií Dexcom G6 Pro CGM (DexCom, Inc., San Diego, CA, USA) [3].

Autor prehlasuje, že nemá konflikt záujmov.

Literatura

1. 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 Feb 2018; 44(1): 15–21. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.10.001>.

2. Battelino T, Edelman SV, Nishimura R et al. Comparison of Second-Generation Basal Insulin Analogs: A Review of the Evidence from Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Technol Ther 2021; 23(1): 20–30. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2020.0180>.

3. 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; 42(8): 1593–1603. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dci19–0028>.

4. Battelino T, Bosnyak Z, Danne 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 2020; 11(4): 1017–1027. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300–020–00781–6>.

5. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 units·mL–1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units·mL–1. Diabetes Care 2015; 38(4): 637–643. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14–0006>.

6. 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(3): 261–267. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12416>.

7. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose

proLékaře.cz | 4.5.2025

monitoring. Diabetes Care 2018; 41(11): 2275–2280. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18–1581>.

8. 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(4): 554–560. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16–0684>.

9. [ClinicalTrials.gov]. A trial comparing the efficacy of insulin degludec with insulin glargine on glycaemic control using continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. Dostupné z WWW: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01569841>.

10. Conget 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. EASD 2020 Virtual Meeting. Poster P-67. <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html>.

11. Danne T, Nimri R, Battelino T et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2017; 40(12): 1631 1640. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc17–1600>.

12. Del Prato S. How conclusive is the CONCLUDE trial? Diabetologia 2020; 63(4): 692–697. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–020–05086–8>.

13. Edelman SV, Argento NB, Pettus J et al. Clinical Implications of Real-time and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care 2018; 41(11): 2265–2274. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18–1150>.

14. Emral R, Pathan F, Cortes CAY et al. Self reported hypoglycemia in insulin treated patients with diabetes: results from an international survey on 7289 patients from nine countries. Diabetes Res Clin Pract 2017; 134: 17–28. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.031>.

15. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Endocr Pract 2016; 22(8): 1008–1021. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP161392.CS>.

16. Foster NC, Beck RW, Miller KM et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016 2018. Diabetes Technol Ther 2019; 21(2): 66–72. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0384>.

17. 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(12): 1112–1119. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.08.002>.

18. Heise T, Hovelmann 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(8): 1193–1201. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2015.1058779.

19. Heise T, Nosek L, Bottcher 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: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463–1326.2012.01638.x>.

20. 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(7): 1032–1039. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12938>.

21. Heller SR, Buse JB, Ratner R et al. Redefining hypoglycemia in clinical trials: validation of definitions recently adopted by the American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2020; 43(2): 398 404. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18–2361>.

22. Henao Carrillo DC, Munoz OM, Gomez AM et al. Reduction of glycemic variability with degludec insulin in patients with unstable diabetes. J Clin Transl Endocrinol 2018; 12: 8–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2018.03.003>.

23. Home P. How valid are the new hypoglycemia definitions for use in clinical trials? Diabetes Care 2020; 43(2): 272–274. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dci19–0056>.

24. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edition 2017. Dostupné z WWW: <https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf>.

25. 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(4): 783–792. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300–017–0269–0>.

26. Iwasaki S, Kozawa J, Kimura T et al. Insulin degludec is associated with less frequent and milder hypoglycemia in insulin deficient patients with type 1 diabetes compared with insulin glargine or detemir. Diabetol Int 2017; 8(2): 228–236. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13340–017–0303–5>.

27. Jinnouchi H, Koyama M, Amano A et al. Continuous glucose monitoring during basal bolus therapy using insulin glargine 300 U 1) and glargine 100 U mL 1) in Japanese people with type 1 diabetes mellitus: a crossover pilot study. Diabetes Ther 2015; 6(2): 143–152. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300–015–0115–1>.

28. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW et al. [Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group]. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(14): 1464 -1476. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805017>.

29. 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(2): 343–351. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12884>.

30. Khunti K, Alsifri S, Aronson R 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 2016; 18(9): 907–915. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12689>.

31. Komuro M, Inoue G, Tabata M et al. Insulin degludec requires lower bolus insulin doses than does insulin glargine in Japanese diabetic patients with insulin dependent state. J Diabetes Sci Technol 2015; 9(3): 632–638. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1932296814564396>.

32. Kuroda A, Tsuruo M, Aki N et al. A pilot study comparing the CGM assessed glycemic profiles of patients with type 1 diabetes on insulin degludec and insulin glargine. Diabetol Int 2017; 8(1): 112–115. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13340–016–0289–4>.

33. Martinka E. Výsledky štúdie NEFRITI. Dostupné z WWW: <https://lekar.sdia.sk/sdia-lekarske-profesne-zdruzenie-aktuality/34/nefriti/>.

34. Martinka E. Výsledky štúdie CARERA. Dostupné z WWW: <https://lekar.sdia.sk/sdia-lekarske-profesne-zdruzenie-aktuality/33/carera-cardiovascular-and-renal-risk-assessment-prieskum-kardiovaskularneho-rizika-u-pacientov-s-diabetes-mellitus-2-typu-na-slovensku/>.

35. Miura H, Sakaguchi K, Otowa-Suematsu N et al. Effects of insulin degludec and insulin glargine U300 on glycaemic stability in individuals with type 1 diabetes: A multicentre, randomized controlled crossover study. Diabetes Obes Metab 2020; 22(12): 2356–2363. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14161>.

36. 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(3): 1049–1059. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300–018–0419-z>.

37. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T et al. Diabetes technology continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(11): 3922–3937. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016–2534>.

38. Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. adult patients with type 1 diabetes: a real world study. Diabetes Care 2019: 42(12): 2220–2227. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc19–0830>.

proLékaře.cz | 4.5.2025

39. Philis Tsimikas A, Stratton I, Nørgård Troelsen L et al. Efficacy and safety of degludec compared to glargine 300 units/mL in insulin experienced patients with type 2 diabetes: trial protocol amendment (NCT03078478). J Diabetes Sci Technol 2019; 13(3): 498–506. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1932296819841585>.

40. Philis Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K 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 2020; 63(4): 698–710. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–019–05080–9>.

41. Philis Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K et al. Reduced risk of hypoglycaemia and lower HbA1c with degludec compared to glargine U300 in insulin treated patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2019; 62(1, Suppl). Dostupné z www: <https://link.springer.com/journal/125/volumes-and-issues/62–1/supplement>.

42. 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>.

43. 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>.

44. 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>.

45. Takahashi H, Nishimura R, Onda Y et al. Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin detemir using continuous glucose monitoring: a randomized, cross over, pilot study. Expert Opin Pharmacother 2017; 18(4): 335–342. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1293652>.

46. Thalange N, Deeb L, Iotova V et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2015; 16(3): 164–176. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12263>.

47. Tosaka Y, Kanazawa A, Ikeda F et al. Switching from twice daily basal insulin injections to once daily insulin degludec injection for basal bolus insulin regimen in Japanese patients with type 1 diabetes: a pilot study. Int J Endocrinol 2015; 2015: 176261. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/176261>.

48. Wright LA, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. Diabetes Technol Ther 2017; 19(S2): S16-S26. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2017.0029>.

49. 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(1): 53–60. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ15–0438>.

50. Yamabe M, Kuroda M, Hirosawa 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(2):352–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12894>.