

Inzulin glargin v kontextu současné farmakoterapie diabetu mellitu 2. typu

Denisa Janíčková Žďárská¹, Praveen Raj², Rahul Kapur², Zbynek Schroner³, Robert Bém⁴

¹Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

²Biocon Biologics Ltd, Bangalore, India

³Lékařská fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košicích, Slovensko

⁴Klinika diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Bazální inzulinová analogia mají v terapii diabetu mellitu 2. typu (DM2T) stále nezastupitelnou roli a jsou indikována při nedostatečné metabolické kompenzaci pacientů perorálními antidiabetiky. V multicentrické prospektivní observační studii BIGGER (Biosimilar Insulin GlarGin czEch Real-life non-interventional study) byla potvrzena účinnost biosimilárního inzulinu glarginu (Semglee) a jeho dobrý bezpečnostní profil.

Cíl: Stanovení účinnosti a bezpečnosti biosimilárního inzulinu glarginu (Semglee) u dospělých pacientů s DM2T v reálné klinické praxi a zhodnocení vlivu předchozí terapie na průběh léčby.

Soubor pacientů (materiál) a metoda: Byly zpracovány výsledky od 1 066 pacientů s DM2T, kteří byli indikováni k léčbě inzulinem glarginem. Soubor byl rozdělen dle typu vstupní inzulinové léčby do 4 skupin – inzulin naivní, humánní inzulin, inzulinová analogia 1. a 2. generace. Ukazatele účinnosti a bezpečnosti léčby byly hodnoceny při vstupní návštěvě a po jednom, dvou a šesti měsících léčby.

Výsledky: U všech účastníků studie došlo během šesti měsíců k významné redukci HbA_{1c} a hmotnosti. V celém souboru sledovaných došlo k poklesu průměrných hodnot HbA_{1c} z $69,7 \pm 13,16$ na $59,9 \pm 12,01$ mmol/mol; $p < 0,001$. U inzulin naivních byl pokles nejvýznamnější – z $74,7 \pm 12,12$ na $59,9 \pm 10,69$ mmol/mol; $p < 0,001$. U nemocných s předchozí inzulinovou léčbou byla redukce – skupina humánní inzulin (z $69,4 \pm 13,53$ na $58,8 \pm 12,52$ mmol/mol; $p < 0,001$), inzulinová analogia 1. generace (z $67,1 \pm 12,44$ na $59,7 \pm 12,10$ mmol/mol; $p < 0,001$), 2. generace inzulinových analog (z $70,7 \pm 13,05$ na $61,7 \pm 13,51$ mmol/mol; $p < 0,001$). U pacientů s předchozí léčbou bazálními inzulinovými analogy 1. generace byly průměrné vstupní hodnoty tělesné hmotnosti významně nižší v porovnání s pacienty s předchozí léčbou bazálními inzulinovými analogy 2. generace ($90,0 \pm 17,39$ kg vs. $95,2 \pm 19,54$ kg; $p = 0,016$). Incidence hypoglykemií byla srovnatelná s frekvencí před zahájením léčby a výskyt ketoacidóz v průběhu léčby byl vzácný.

Závěr: Léčba biosimilárním inzulinem glarginem (Semglee) vedla u pacientů s DM2T k průměrnému poklesu HbA_{1c} o 9,8 mmol/mol za 6 měsíců. Největšího zlepšení bylo dosaženo u pacientů bez předchozí inzulinoterapie. Pro zajištění dobrých výsledků léčby je klíčové včasné zahájení léčby bazálním inzulinem a následná titrace dávek. Edukace pacientů a pravidelný monitoring za účelem průběžného zhodnocení stavu vede ke zlepšení adherence pacientů a zvyšuje úspěšnost léčby.

Klíčová slova: diabetes mellitus, inzulin glargin, klinická inercie, HbA_{1c}.

The role of insuline glargine in the context of current pharmacotherapy of type 2 diabetes – real life data

Basal insulin analogues still play an irreplaceable role in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and are indicated when patients are poorly controlled with oral antidiabetic drugs. In the multicentre prospective observational BIGGER (Biosimilar Insulin GlarGin czEch Real-life non-interventional study) trial, the efficacy of biosimilar insulin glargine (Semglee) and its good safety profile were confirmed.

Aim: To determine the efficacy and safety of biosimilar insulin glargine (Semglee) in adult patients with T2DM in real clinical practice and to evaluate the effect of previous therapy on the course of treatment.

Patient population (material) and method: Results from 1 066 patients with T2DM who were referred for treatment with insulin glargine were processed. Treatment efficacy and safety indicators were assessed at the initial visit and after one, two and six months of treatment.

Results: All study participants experienced significant reductions in HbA_{1c} and weight over the six months. The mean HbA_{1c} values decreased from 69.7 ± 13.16 to 59.9 ± 12.01 mmol/mol; $p < 0.001$ in the entire study population. The decrease was most significant in the insulin naive group, from 74.7 ± 12.12 to 59.9 ± 10.69 mmol/mol; < 0.001 . In patients with previous insulin treatment there was a reduction – human insulin group (from 69.4 ± 13.53 to 58.8 ± 12.52 mmol/mol; < 0.001), 1st generation insulin analogues (from 67.1 ± 12.44 to 59.7 ± 12.10 mmol/mol; < 0.001), 2nd generation insulin analogues (from 70.7 ± 13.05 to 61.7 ± 13.51 mmol/mol; < 0.001). In patients with previous treatment with 1st generation basal insulin analogues, mean baseline body weight values were significantly lower compared to patients with previous treatment with 2nd generation basal insulin analogues (90.0 ± 17.39 kg vs. 95.2 ± 19.54 kg; $p = 0.016$). The incidence of hypoglycaemia was comparable to that before treatment and the incidence of ketoacidosis during treatment was rare.

Conclusion: Treatment with the biosimilar insulin glargine (Semglee) led to a mean decrease in HbA_{1c} of 9.8 mmol/mol over 6 months in patients with T2DM. The greatest improvement was achieved in patients with no previous insulin therapy. Early initiation of basal insulin therapy and subsequent dose titration is crucial to ensure good treatment outcomes. Patient education and regular monitoring for ongoing assessment of status leads to improved patient adherence and increases treatment success.

Key words: diabetes mellitus, insulin glargine, clinical inertia, HbA_{1c}.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je chronické onemocnění, které postihuje celosvětově okolo stovky milionů obyvatel a je spojeno se značnou ekonomickou zátěží. V roce 2019 byly přímé zdravotnické náklady spojené s péčí o pacienty s DM2T vyčísleny na 760 miliard USD a s rostoucí prevalencí onemocnění se tato suma rovněž zvyšuje. Mezi rizikové faktory rozvoje DM2T patří nadváha či obezita, strava s vysokou kalorickou a nízkou nutriční hodnotou a příjem vysokého množství trans-nasycených tuků, přidaných cukrů a sodíku, malé množství fyzické aktivity a sedavý způsob života či kouření (1).

DM2T je onemocněním charakterizované inzulínovou rezistencí a sníženou sekrecí inzulínu, která je následkem progresivního selhávání funkce beta-buněk pankreatu. To je příčinou abnormálních hodnot glykémie. Onemocnění je doprovázeno rozvojem komplikací, které jsou z pohledu patofyziologie děleny na makrovaskulární (např. kardiovaskulární onemocnění) a mikrovaskulární (komplikace postihující funkce ledvin, retiny či nervový systém) (2).

Základem léčby jsou nefarmakologická opatření spočívající v dodržování dietního režimu a zvýšení fyzické aktivity. Současně s režimovými opatřeními se při stanovení diagnózy přistupuje k zahájení farmakologické léčby. Mezi hlavní cíle léčby DM2T patří zkvalitnění života nemocných, zajištění prevence rozvoje chronických mikrovaskulárních komplikací a minimalizace výskytu hypo- a hyperglykémie, a to prostřednictvím zlepšení a stabilizace kontroly glykémie (3). Léčebný postup má být individualizovaný a zohledňovat přidružené komorbidity, přítomnost rizikových faktorů, věk pacienta a trvání onemocnění. Nejčastěji využívanými ukazateli průběhu léčby je koncentrace HbA_{1c} a glykémie v žilní plazmě nalačno (FPG, fasting plasma glucose) (4).

V současné době je k léčbě DM2T k dispozici řada perorálních antidiabetik (PAD), přičemž lékem první volby je metformin. Pokud nedojde k dosažení požadované kompenzace stavu pacienta do šesti

měsíců od zahájení léčby, přistupuje se k úpravě dávky či k přidání dalšího PAD, případně k zahájení léčby inzulínovými analogy. Zahájení inzulínoterapie u pacientů s DM2T je indikováno v případech, kdy léčba perorálními antidiabetiky nevede k uspokojivým výsledkům nebo je kontraindikována. Kritickým faktorem je včasné zahájení léčby inzulínem, které vede k efektivnějšímu dosažení cílových hodnot HbA_{1c} (5). Po selhání léčby PAD se zpravidla přistupuje k zahájení inzulínoterapie. Bohužel je zřejmé, že tento krok je v klinické praxi oddalován v řádu měsíců až let, protože zahájení podání inzulínu je spojeno s obavami z hypoglykemických příhod, nárůstu hmotnosti a zvládání injekční aplikace (6). Další alternativou je v souladu s nejnovějšími doporučeními po selhání léčby PAD zahájení léčby GLP-1 agonisty, případně kombinace GLP-1 agonistů a inzulínu (7).

Při zahájení terapie inzulínem se nejčastěji přistupuje k podání bazálního inzulínu v jedné denní dávce, a to buď v monoterapii nebo v kombinaci s PAD (8). Tím se nahrazuje bazální fyziologická sekrece inzulínu, která probíhá stabilně v průběhu celého dne a zajišťuje stabilní glykémii během lačnění. V roce 1940 byla zformulována první střednědobě působící formulace inzulínu, NPH inzulín. Jeho postupné uvolňování a prodloužený účinek je zajištěn uvolňováním z komplexu s protaminem. Záměnou jednotlivých aminokyselin v sekvenci humánního inzulínu byla vytvořena další inzulínová analoga s vylepšenými vlastnostmi (9). Současně dostupná dlouze-působící inzulínová analoga zajišťují trvalý 24hodinový účinek, mají minimální vrchol účinku, nízkou inter- a intraindividuální variabilitu a nízké riziko hypoglykémie, a vedou tak k dobré kompenzaci diabetu (10).

Mezi analoga první generace je řazen inzulín glargin 100 IU/ml a inzulín detemir. Inzulín glargin je prvním dostupným dlouhodobě působícím analogem, snižuje kolísání glykemií a výskyt hypoglykemií. Vyznačuje se konstantním a pozvolným vstřebáváním. Do 2. generace bazálních inzulínových analogů je řazen inzulín glargin 300 IU/ml a inzulín

degludek. Tato analoga mají trvání účinku delší než 24 hodin a mají menší vrchol účinku (9).

Semglee (inzulín glargin-yfgn) je dlouhodobě působící inzulín glargin schválený pro léčbu dospělých s DM2T či diabetem mellitem 1. typu (DM1T) a dětí s DM1T. Přípravek Semglee byl schválen v USA, Evropské unii, Japonsku a mnoha dalších zemích. Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválil přípravek Semglee dne 28. července 2021 jako první zaměnitelný biosimilární inzulín. Toto schválení znamená, že přípravek Semglee lze v lékárně nahradit jeho referenčním přípravkem Lantus (inzulín glargin), aniž by bylo třeba nového předpisu od poskytovatele zdravotní péče (11). Mezi další klíčové studie patří klinické studie INSTRIDE 1 a INSTRIDE 2, které porovnávaly přípravek Semglee s přípravkem Lantus u pacientů s DM1T a DM2T. Tyto studie potvrdily, že přípravek Semglee nemá žádné klinicky významné rozdíly oproti přípravku Lantus a prokázaly jeho non-inferioritu vůči originálnímu přípravku. Těchto studií se zúčastnil významný počet pacientů v mnoha zemích a prokázaly, že inzulín glargin společnosti Biocon je stejně účinný a bezpečný jako referenční přípravek (12).

Po zahájení léčby inzulínem má zásadní vliv na úspěšnost dosažení léčebných cílů včasná intenzifikace ve formě titrace dávek. S ohledem na preference pacienta, jeho životní styl, stravování a fyzickou aktivitu je nutné najít vyhovující režim dávkování a kombinaci užívaných analog. Neúspěšné dosažení cílů léčby následkem zpožděné intenzifikace léčby je označováno jako klinická inercie. Příčiny rozvoje klinické inercie jsou multifaktoriální a spočívají ve vzájemných interakcích pacienta, poskytovatelů zdravotní péče a zdravotnického systému. Klinická inercie významně zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních a dalších komplikací spojených s DM2T (13).

Cílem studie BIGGER (Biosimilar Insulin GlarGin czEch Real-life non-interventional study) bylo stanovení účinnosti a bezpečnosti biosimilárního inzulínu glarginu (Semglee) v reálné klinické praxi a zhodnocení vlivu předchozí terapie.

Metodika

Studie BIGGER byla multicentrická prospektivní observační studie zaměřená na standardně léčené pacienty s diabetem mellitem v reálné klinické praxi. Byla provedena na území České republiky ve spolupráci s aktivně ordinujícími ambulantními diabetology. Všichni pacienti byli léčeni dle platných standardů a rozhodnutí lékaře o použití léčivého přípravku s obsahem biosimilárního inzulínu glarginu (Semglee) bylo učiněno nezávisle na zařazení pacienta do studie. Data byla shromážděna prostřednictvím zabezpečené webové aplikace vyplněním záznamových listů. Celková délka sledování každého pacienta byla přibližně 6 měsíců od započetí terapie přípravkem s obsahem biosimilárního inzulínu glarginu (Semglee). Sledování probíhalo v období od listopadu 2020 do února 2023.

Pacienti byli zařazeni do studie při iniciální návštěvě a vybrané ukazatele účinnosti léčby byly hodnoceny při dalších návštěvách přibližně po 1, 3 a 6 měsících. Studie probíhala v souladu s českou legislativou a byla ohlášena Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv před jejím zahájením.

Výběr pacientů

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s diagnózou DM2T, u nichž byla indikována terapie inzulínem glarginem. Kritériem pro vyřazení pacientů byla hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku léčivého přípravku s obsahem biosimilárního inzulínu glarginu (Semglee), předpoklad špatné spolupráce pacienta či hodnoty $HbA_{1c} \geq 100$ mmol/mol. V případě non-compliance pacienta bylo sledování ukončeno.

Cíle studie

Primárním cílovým ukazatelem bylo hodnocení absolutní změny hladin HbA_{1c} při následných návštěvách po zahájení terapie přípravkem s obsahem biosimilárního inzulínu glargin (Semglee) v porovnání s hodnotami při iniciální návštěvě. Jako sekundární cílové ukazatele byly dále hodnoceny změny hladin HbA_{1c} při následných návštěvách v porovnání s hodnotami při iniciální návštěvě u pacientů s předchozí inzulínoterapií a u inzulín-naivních pacientů. Dalším sekundárním cílem studie byla změna hmotnosti pacientů, incidence hypoglykemických epizod a závažných hypoglykemických epizod vyžadujících hospitalizaci a incidence ketoacidóz vyžadujících hospitalizaci pacienta v průběhu sledování.

Statistické zpracování

Pro zpracování shromážděných dat byly využity deskriptivní statistické ukazatele. U kategoriálních proměnných byly zpracovávány absolutní a relativní četnosti. U číselných charakteristik byl sledován počet platných pozorování, minimum, průměr, medián, maximum a směrodatná odchylka (SD). Při posuzování vývoje sledovaných charakteristik u jednotlivých účastníků studie byla využita metoda párového t-testu, kde byla na základě individuálních diferencí konstruována hodnota testového kritéria t.

Hladina významnosti využívaná pro testování souvislostí proměnných byla ve všech případech 0,05.

Výsledky

Studie se zúčastnilo 1066 pacientů. Pacienti byli léčeni na 88 různých pracovištích ambulantních diabetologů. Mezi sledovanými pacienty bylo 52,6 % mužů a 47,4 % žen. Průměrný věk účastníků studie byl 67,2 let (rozmezí 18–93 let) a více než polovina z celkového počtu pacientů byla ve věkovém rozmezí 60–74 let. S ohledem na hmotnost pacientů byla více než polovina všech účastníků studie obézních (53,4 %) a třetina účastníků měla nadváhu (33,2 %). Průměrná doba od diagnózy diabetu byla u účastníků studie 13,1 roku. S ohledem na závažné stavy související s diabetem, 79,9 % kohorty neprodělalo v posledních 12 měsících před zahájením studie klinicky významnou hypoglykemii a 97,2 % účastníků neprodělalo v tomto období hypoglykemií vyžadující hospitalizaci. Rovněž výskyt ketoacidózy byl v průběhu 12 měsíců před zahájením studie raritní a 99,4 % účastníků tento stav neprodělalo. Mezi nejčastěji uváděné komplikace diabetu mezi účastníky studie patřila diabetická neuropatie (28,2 % účastníků), nefropatie (25,5 % účastníků) a retinopatie (21,1 % účastníků).

Předchozí terapie

Z kohorty pacientů bylo 25,9 % pacientů inzulín naivních, tedy takových, kteří v předchozí léčbě nebyli léčeni žádnou formou podání inzulínu. Více než polovina pacientů (53,9 %) byla v předchozí léčbě léčena bazálním inzulínem 1. generace, tedy inzulínem detemirem či glarginem (100 U/ml). Zbývající část pacientů byla v rámci předchozí terapie léčena humánním inzulínem (7,15 %) či analogy bazálního inzulínu 2. generace (13 %). V souladu s platnými klinickými postupy byli pacienti rovněž léčeni PAD. Dávkování ani typ užívaných PAD nebyly v rámci studie monitorovány.

Kompensace diabetu

U všech pacientů došlo v důsledku zahájení terapie biosimilárním inzulínem glarginem (Semglee) ke snížení hodnot HbA_{1c} a předchozí terapie měla na dynamiku poklesu hodnot zřetelný vliv (Obr. 1). Nejvyšší hodnoty HbA_{1c} při iniciační návštěvě byly pozorovány u inzulín naivních pacientů a ve skupině pacientů, kteří byli před zahájením léčby léčeni jiným bazálním inzulínem 1. generace byl pokles nejméně výrazný. Hodnoty FPG byly při iniciační návštěvě nejvyšší u inzulín-naivních pacientů (Tab. 1). U pacientů s předchozí inzulínoterapií bazálními inzulíny 1. či 2. generace byly průměrné hodnoty FPG totožné.

Vliv terapie na hmotnost pacientů

Při vstupní návštěvě a v průběhu léčby byl patrný vliv předchozí terapie na změnu tělesné hmotnosti (Obr. 2). Hmotnost pacientů při vstupní prohlídce byla významně nižší u pacientů s předchozí léčbou

inzulínovými analogy první generace v porovnání s pacienty užívanými analogy druhé generace. Zároveň byl u této skupiny pacientů pokles hmotnosti nejvíce zřetelný (průměrně o 1,2 kg za 6 měsíců). Mírný pokles (průměrně o 0,9 kg) tělesné hmotnosti během sledování byl pozorován u všech pacientů.

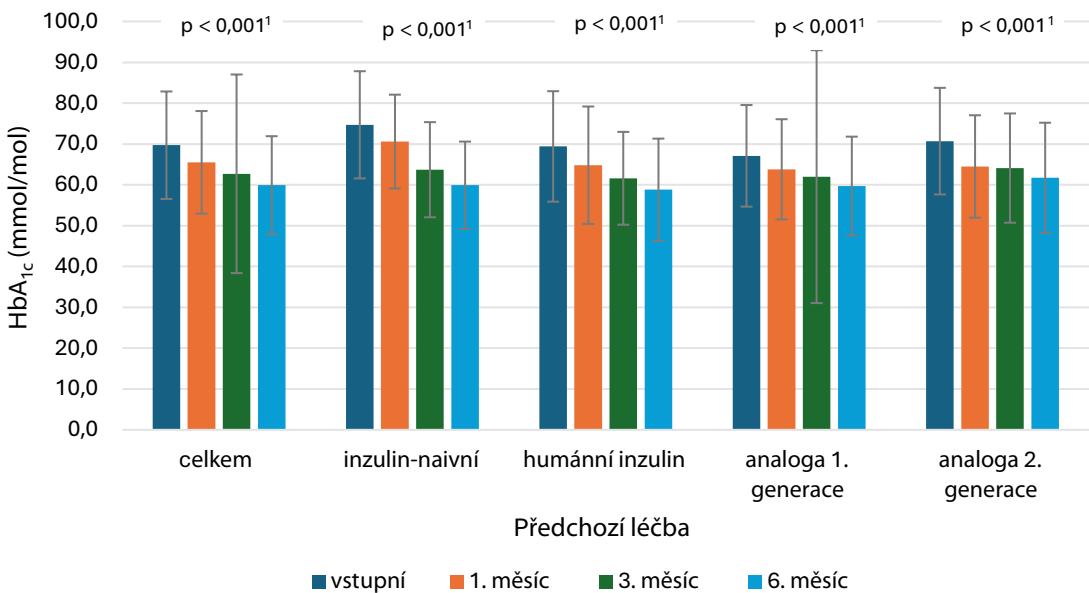
Změna denní dávky v průběhu sledování

V průběhu studie došlo k postupnému navýšení dávky biosimilárního inzulínu glarginu (Semglee), a to průměrně o 4,2 IU během 6 měsíců (Obr. 3). S ohledem na předchozí terapii byla nejnižší iniciační dávka u inzulín-naivních pacientů. U těchto pacientů byla také dávka v průběhu studie nejvíce navýšena. Nejvyšší průměrné zahajovací dávky biosimilárního inzulínu glarginu (Semglee) byly podány pacientům s předchozí terapií analogy 2. generace a v průběhu studie došlo pouze k minimálnímu navýšení dávek (průměrně o 1,2 IU). Ve skupině pacientů s předchozí léčbou analogy 1. generace byla dávka v průběhu studie navýšena průměrně o 2,8 IU.

Bezpečnost léčby

V rámci sledování uvedlo celkem 179 pacientů výskyt hypoglykemické epizody v období jednoho roku před zahájením studie (Tab. 2). Po měsíci od zahájení terapie pak byla hypoglykemie reportována celkem 41 pacienty, v období mezi druhou a třetí návštěvou se vyskytla u 43 pacientů a v období mezi 3 až 6 měsíci sledování se vyskytla u 40 pacientů. Celkem 23 pacientů uvedlo v období jednoho roku před zahájením studie výskyt hypoglykemie vyžadující následnou

Obr. 1. Hodnoty HbA_{1c} (mmol/mol) u pacientů v průběhu léčby biosimilárním inzulínem glarginem (Semglee) podle typu předchozí terapie (u inzulín-naivních pacientů, u pacientů léčených humánním inzulínem či bazálními analogy 1. nebo 2. generace)

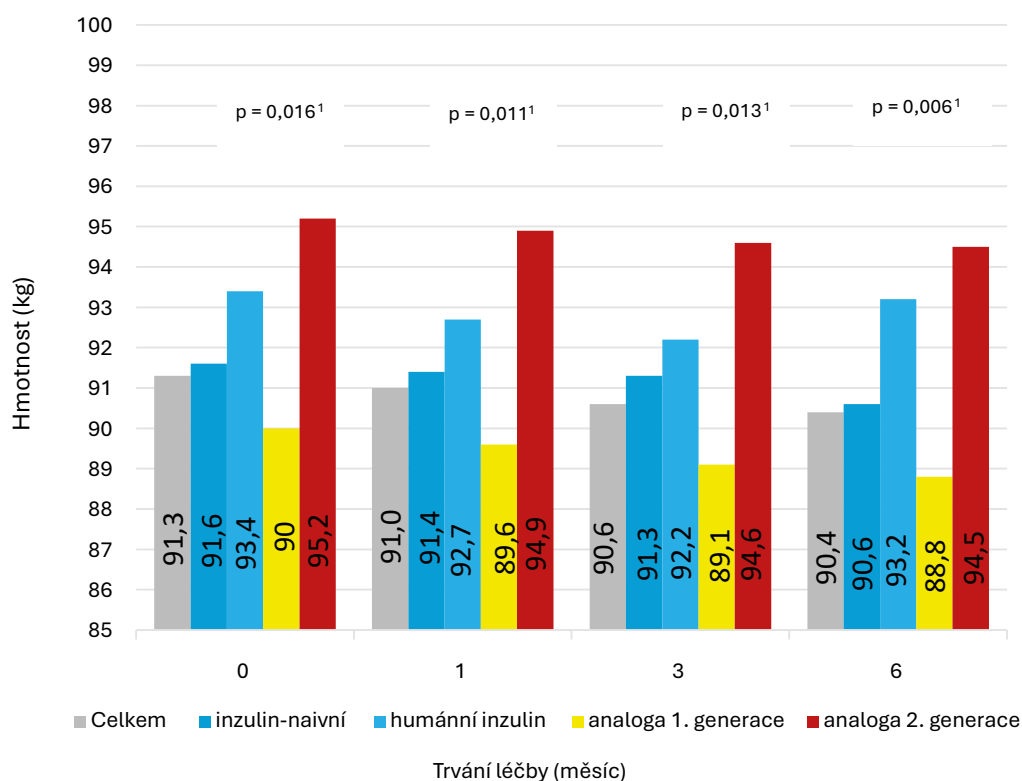


¹p-hodnota se vztahuje k porovnání vstupních hodnot s hodnotou po 6 měsících léčby

Tab. 1. Hodnoty glykemie nalačno při vstupní návštěvě u pacientů podle typu předchozí terapie

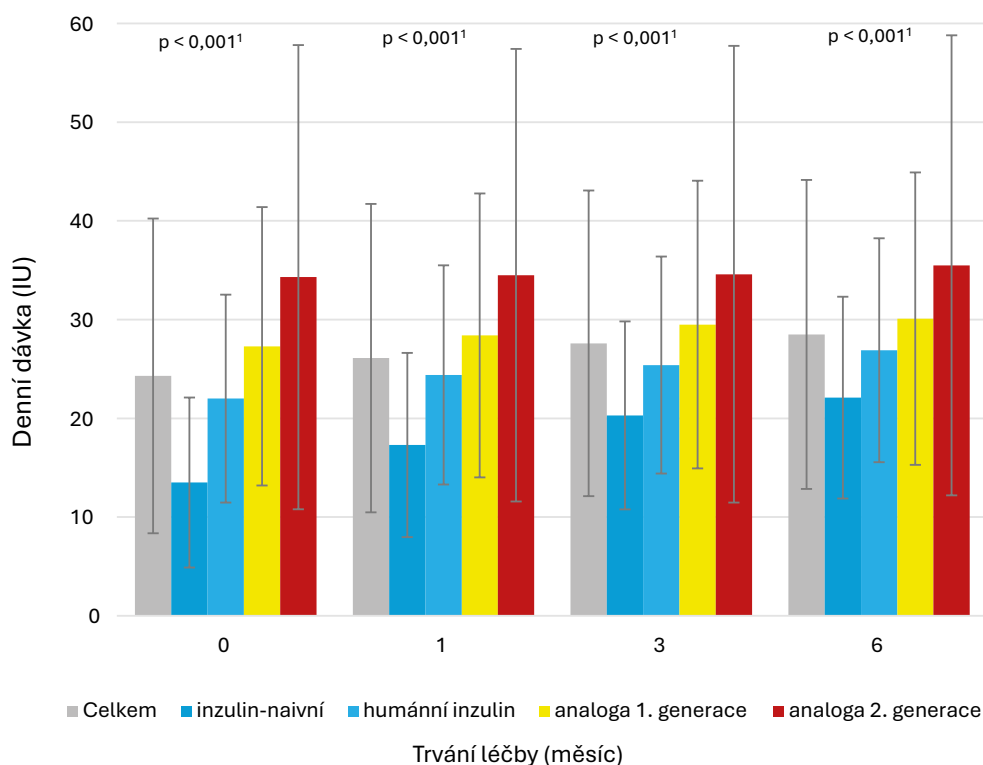
	Celkem	Inzulín-naivní	Humánní inzulín	Analoga bazálního inzulínu 1. gen.	Analoga bazálního inzulínu 2. gen.	p-value
Průměr	10,0	11,9	9,2	9,3	9,3	0,005
Max.	107	107	16	102	17	

Obr. 2. Tělesná hmotnost (kg) pacientů v průběhu léčby biosimilárním inzulínem glarginem (Semglee) podle typu předchozí terapie (u inzulín-naivních pacientů, u pacientů léčených humánním inzulínem či bazálními analogy 1. nebo 2. generace)



¹p-hodnota se vztahuje k porovnání hodnot podle předchozí léčby v daném měsíci

Obr. 3. Denní dávka (IU) biosimilárního inzulínu glarginu (Semglee) v průběhu léčby podle typu předchozí terapie (u inzulín-naivních pacientů, u pacientů léčených humánním inzulínem či bazálními analogy 1. nebo 2. generace)



¹p-hodnota se vztahuje k porovnání hodnot podle předchozí léčby v daném měsíci

Tab. 2. Výskyt hypoglykemie v průběhu léčby podle typu předchozí terapie (% z celkového počtu pacientů reportujících hypoglykemií)

	Inzulín-naivní (%)	Humánní inzulín (%)	Analoga 1. generace (%)	Analoga 2. generace (%)	p-value
Celkem	25,9	7,2	53,9	13,0	< 0,001
Bez hypoglykemie v době 12 měsíců před zahájením sledování	30,4	6,5	51,5	11,6	
Výskyt hypoglykemie v době 12 měsíců před zahájením sledování	5,6	10,1	64,8	19,6	
Bez hypoglykemie v období prvního měsíce léčby	26,5	7,2	53,6	12,7	n.s.
Výskyt hypoglykemie v období prvního měsíce léčby	12,2	7,3	61,0	19,5	
Bez hypoglykemie v období mezi prvním a třetím měsícem léčby	26,0	6,8	53,8	13,3	n.s.
Výskyt hypoglykemie v období mezi prvním a třetím měsícem léčby	23,3	14,0	55,8	7,0	
Bez hypoglykemie v období mezi třetím a šestým měsícem léčby	26,2	6,8	53,9	13,1	n.s.
Výskyt hypoglykemie v období mezi třetím a šestým měsícem léčby	20,0	15,0	55,0	10,0	

hospitalizaci. V průběhu půlročního sledování byla hypoglykemie vyžadující hospitalizaci reportována celkem 10 pacienty. Během léčby prodělalo 5 pacientů ketoacidózu.

Diskuze

Studie BIGGER ověřila účinnost a bezpečnost užívání biosimilárního inzulínu glarginu (Semglee) v reálné klinické praxi u pacientů s DM2T. V průběhu léčby byl pozorován pokles hodnot HbA_{1c} , a to jak u inzulín-naivních pacientů, tak u pacientů s předchozí léčbou inzulínovými analogy 1. a 2. generace. Vstupní hodnoty HbA_{1c} a FBG u pacientů, kteří již byli před zahájením sledování léčeni inzulínem, byly nápadně vysoké. S ohledem na následný pokles HbA_{1c} v průběhu studie lze usuzovat, že během předchozí léčby nebyly dávky inzulínu dostatečně titrovány a nebyla tak dosažena optimální kompenzace pacienta. Díky pravidelnému monitoringu formou ambulantních návštěv v průběhu studie pak došlo u těchto pacientů ke zlepšení hodnot HbA_{1c} .

U inzulín-naivních pacientů byl pozorován nejvýznamnější pokles hodnot HbA_{1c} . Včasné zahájení inzulínoterapie a její adekvátní intenzifikace vede nejen ke zlepšení kontroly glykemie, ale může také přispět k zachování funkce β -buněk a zlepšit inzulínovou senzitivitu (14).

K nejvyššímu navýšení denní dávky bazálního inzulínu došlo v průběhu studie u inzulín-naivních pacientů, a to v průměru o 8,6 IU, a v této skupině bylo také dosaženo největší redukce hodnot HbA_{1c} . Část sledovaných pacientů (45,5 %) rovněž užívala i krátkodobě působící inzuliny. Nejvyšší poměr pacientů užívajících kombinaci bazálního a krátkodobě působícího inzulínu (88,7 %) byl ve skupině pacientů léčených před zahájením sledování humánním inzulínem. Dále tuto kombinaci užívalo 58,1 % pacientů ze skupiny pacientů léčených analogy 1. generace. Dávkování krátkodobého inzulínu bylo po zahájení sledování sníženo a následně došlo k navýšení (data nejsou součástí publikace).

Dle současně platných doporučení má být po zahájení terapie bazálním inzulínem dávka navyšována 1–2× týdně o 2 IU, a to až do dosažení cílových hodnot FPG. Právě nedostatečné navýšení dávek je častou příčinou neúspěchu léčby. Proto je nutné pacienty opakovaně

edukovat o nutnostech self-monitoringu, pravidlech úpravy dávky a pravidelně konzultovat aktuální stav pacienta (15). Pouze v případě, kdy je pacient dostatečně informován o přínosech léčby a rozumí pravidlům inzulínoterapie, může být dosažena adekvátní léčebná odpověď. Dostatečná edukace pacientů před zahájením a v průběhu léčby vede k lepší adherenci a napomáhá pacientům překonat obavy spojené s léčbou inzulínem, tedy typicky strach z injekční aplikace či obavy z hypoglykemie a z nárůstu hmotnosti (16).

Překvapivě nebyl u pacientů v průběhu léčby pozorován nárůst hmotnosti, naopak byl pozorován mírný pokles, přičemž nejvyšší hmotnostní úbytky byly zaznamenány u pacientů s předchozí léčbou analogy 1. generace. Nejvýznamnější determinantou nárůstu hmotnosti po zahájení terapie bazálním inzulínem je intenzifikace léčby, tedy dosažení cílového snížení hodnot FPG a HbA_{1c} . Lze tedy předpokládat, že po dalším navýšení dávek inzulínu by u pacientů mohlo k nárůstu hmotnosti dojít. Vhodnou kombinací vybraných antidiabetik, např. SGLT2 inhibitory či GLP-1 agonisty s bazálním inzulínem, je však možné nárůst hmotnosti minimalizovat a dosáhnout cílených hodnot HbA_{1c} (17).

Ačkoliv je terapie inzulínem glarginem spojena s mírnými hmotnostními přírůstky, vede prokazatelně ke zlepšení kontroly glykemie a je spojena s klinickými benefity. Pečlivé zhodnocení vstupního stavu pacienta za účelem stanovení individuálních terapeutických cílů inzulínoterapie může přispět k minimalizaci rizika nárůstu hmotnosti (18). Zároveň by součástí léčby měla být také příprava individualizovaného dietního plánu a nutriční poradenství (19).

Incidence hypoglykemií a závažných hypoglykemií vyžadujících hospitalizaci byla v průběhu studie srovnatelná s počty případů před zahájením léčby biosimilárním inzulínem glarginem (Semglee). Výskyt ketoacidózy byl v průběhu sledování stejně jako před začátkem studie vzácný. Z výsledků metaanalýz klinických studií vyplývá, že počty hypoglykemických příhod při terapii inzulínem glarginem jsou nižší ve srovnání s NPH inzulínem a že terapie bazálními inzulínovými analogy snižuje riziko hypoglykemií, včetně nočních hypoglykemií (20). Výskyt hypoglykemie může být rovněž omezen edukací pacientů

INZERCE

o správném načasování dávkování, což zároveň přispívá k lepší adherenci pacientů (21).

Závěr

Terapie biosimilárním inzulínem glarginem (Semglee) v reálné klinické praxi vedla v průběhu šesti měsíců sledování v rámci multicentrické observační studie BIGGER k významnému snížení hodnot HbA_{1c}. K poklesu HbA_{1c} došlo nejen u inzulín-naivních nemocných (zde byl

pokles největší), ale i u těch, kteří byli léčeni předchozí terapií bazálním inzulínem. Režim bazál plus PAD je velmi dobrou antidiabetickou kombinací pokrývajícím základní patofyziologické abnormality vedoucí k hyperglykemii. Jednoduchost a nenáročnost tohoto režimu by měla pomoci včasné iniciaci inzulínové léčby. Výsledky studie rovněž potvrdily nezbytnost titrace dávek inzulínu pro dosažení kompenzace stavu pacienta. Pro optimální adherenci pacienta má zásadní význam jeho pečlivá edukace a pravidelné ambulantní návštěvy.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):337-355.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98.
3. Račická ME. Novinky v inzulínoterapii. *Intern Med.* 2017;19(2):66-71.
4. Griffin S. Insulin treatment of type 2 diabetes: Considerations when converting from human insulin to insulin analogs. *Ann Med.* 2013;45(2):129-140.
5. Wallia A, Molitch ME. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA.* 2014;311(22):2315-2325.
6. Khunti K. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):401-409.
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753-2786.
8. McGill JB, Hirsch IB, Parkin CG, et al. The Current and Future Role of Insulin Therapy in the Management of Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2024;15(5):1085-1098.
9. Cheng AY, et al. Differentiating basal insulin preparations: understanding how they work explains why they are different. *Adv Ther.* 2019;36:1018-1030.
10. Škrha J. Proč není bazální inzulín obsolentní terapií. *Acta Med.* 2024;2:14-16.
11. Semglee (insulin glargine-yfgn) Uses, Dosage, Side Effects [Internet]. [cited 2025-07-08]. Available from: <http://www.drugs.com/semglee.html>
12. SEMGLEE - (insulin glargine-yfgn) injection Homepage [Internet].??? [cited 2025-07-08]. Available from: <http://www.semglee.com>
13. Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing clinical inertia in type 2 diabetes mellitus: a review. *Adv Ther.* 2018;35(11):1735-1745.
14. Owens DR. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(9):776-785.
15. Haluzík M. Dlouhodobě působící inzuliny v léčbě diabetu 2. typu a jejich postavení v rámci současného léčebného algoritmu. *Vnitř Lek.* 2017;63(2):87-92.
16. Chun J, Strong J, Urquhart S. Insulin Initiation and Titration in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2019;32(2):104-111.
17. Lovre D, Fonseca V. Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2015;29(2):295-301.
18. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther.* 2020;11:1645-1666. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00855-5>
19. Naeem N, Basit A, Shiraz A, et al. Insulin-associated weight gain in type 2 diabetes and its relation with caloric intake. *Cureus.* 2019;11(7):e5275. <https://doi.org/10.7759/cureus.5275>
20. Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(Suppl 1):S-53-S-64.
21. Sorli C, Heile MK. Identifying and meeting the challenges of insulin therapy in type 2 diabetes. *J Multidisc Healthc.* 2014;7:267-282. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S64084>