

Dwufazowe mieszanki insuliny i analogów insuliny u chorych na cukrzycę typu 2

Biphasic premixed insulins and insulin analogues in patients with type 2 diabetes mellitus

Grzegorz Dzida¹, Łukasz Hak², Edward Franek^{3, 4}

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

³Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala MSWiA w Warszawie

⁴Zakład Epigenetyki Człowieka Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

STRESZCZENIE

Wzrasta liczba pacjentów z cukrzycą typu 2. Dane dotyczące szacowanej liczby pacjentów w przyszłości są bardzo alarmujące — około 500 milionów pacjentów w 2030 roku. Tak duża liczba pacjentów wzbudza niepokój z powodu trudności z zapewnieniem im opieki i terapii. Insulinoterapia może stanowić szczególne wyzwanie — istnieje duża potrzeba wprowadzenia prostych metod rozpoczynania i prowadzenia insulinoterapii także przez lekarzy niebędących specjalistami z dziedziny diabetologii. Odpowiedź na to wyzwanie mogą stanowić mieszanki insuliny analogowej, które nie tylko są wygodniejsze w użyciu, ale też mogą umożliwić lepsze wyrównanie glikemii poposiłkowej niż mieszanki insuliny ludzkiej, przy niższym ryzyku hipoglikemii, co może ograniczyć rozwój powikłań cukrzycy. Mieszanki insuliny analogowej zapewniają także prosty algorytm rozpoczynania oraz intensyfikacji insulinoterapii.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (3), 137–142

Słowa kluczowe: insulina, analog insuliny, mieszanka, cukrzyca

ABSTRACT

The number of patients with type 2 diabetes is growing rapidly and the estimated number of DM2 patients in year 2030 reaches 500 mln. Such a big group of patients requires special medical care as well as appropriate therapy. There is a need for easy to apply methods of initiating and intensifying insulin therapy also acceptable by physicians, who are not specialists in diabetes care. The usage of premixed insulin analogues could be a solution of this challenge because of very simple treatment algorithms when compared to premixed human insulins, but also because of better postprandial glycemic control with lower risk of hypoglycemia, that may result in better protection from diabetic complications. What is more, premixed insulin analogues offer easy-to-use initiation and titration algorithms.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (3), 137–142

Key words: insulin, insulin analogues, premixed, diabetes

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Edward Franek
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii
Centralny Szpital MSWiA
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
e-mail: edward.franek@cskmswia.pl

WPROWADZENIE

Szacuje się, że odsetek chorych na cukrzycę wynosi obecnie w skali globalnej około 2,8%. Do niedawna szacowano, że w 2030 roku odsetek ten może wzrosnąć do 4,4%, co odpowiadałoby prawie 400 mln osób [1]. Kolejne opublikowane szacunki są jeszcze bardziej alarmujące. Na przykład w nowej publikacji Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF, *International Diabetes Federation*) szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych na cukrzycę na świecie przekroczy 500 mln osób, z których większość chorych będzie cierpieć na cukrzycę typu 2 [2]. W Polsce na cukrzycę choruje obecnie 5% osób dorosłych (dane niepublikowane NATPOL 2011), co stanowi prawie 2 mln chorych. Coraz częściej ujawniają się problemy dotyczące tej grupy chorych, a jednym z nich jest problem insulinoaterapii, która okazuje się niezbędna na takim etapie historii naturalnej schorzenia, kiedy utrzymanie stężeń glukozy okazuje się niemożliwe przy stosowaniu innych leków. Ta metoda leczenia cukrzycy jest dla wielu pacjentów trudna i kłopotliwa. Dotyczy to przede wszystkim osób starszych, z zaburzeniami poznawczymi, o ograniczonych funkcjach motorycznych, nie tak sprawnych umysłowo, osób niezdolnych z różnych względów do modyfikacji dawki insuliny i dostosowania jej do czasu i rodzaju spożywanych posiłków, a także do stopnia aktywności fizycznej. U takich osób istnieje potrzeba stosowania takich schematów insulinoaterapii, które byłyby proste i możliwe do powszechnego zastosowania, a także pozwalających na ich wprowadzenie bez długotrwałych porad edukacyjnych, zatem mogących znaleźć zastosowanie przez lekarzy zarówno podstawowej opieki zdrowotnej, jak i kardiologów czy angiologów, ponieważ cukrzyca coraz częściej jest rozpoznawana dopiero w momencie wystąpienia jej przewlekłych powikłań sercowo-naczyniowych. Dogodne do tego wydają się dwufazowe mieszanki insuliny ludzkiej oraz analogów insuliny.

KIEDY NALEŻY ROZPOCZĄĆ INSULINOTERAPIĘ?

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2011 roku w cukrzycy typu 2 należy rozpocząć insulinoaterapię (na stałe) w następujących sytuacjach:

- niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu leczenia cukrzycy typu 2);
- glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;
- wtórna nieskuteczność leków doustnych ($HbA_{1c} > 7\%$ mimo terapii behawioralnej oraz usunięcia ewentualnych przyczyn złego wyrównania metabolicznego).

Wprowadzić zalecaną metodą rozpoczynania insulinoaterapii jest jedno wstrzyknięcie insuliny bazowej, ale warto podkreślić, że zalecania PTD pozwalają także na inicjowanie insulinoaterapii od dwufazowej mieszanki insuliny: „W wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta wystąpiła nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA_{1c} znacznie przekroczył cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanek insuliny lub intensywnej insulinoaterapii” [3].

Należy także zauważyć, że wytyczne IDF (*International Diabetes Federation*) wskazują, że insulinoaterapię można rozpoczynać od analogowej insuliny długodziałającej (detemir, glargina) lub od insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania (NPH) [4].

CZY WARTO ROZPOCZĄĆ INSULINOTERAPIĘ OD MIESZANKI INSULINY?

Komórki beta trzustki u zdrowej osoby wydzielają insulinę nie tylko w odpowiedzi na posiłek, ale także między posiłkami, pokrywając w ten sposób podstawowe zapotrzebowanie na ten hormon. Zadaniem egzogennej insulinoaterapii jest naśladowanie endogennego wydzielania insuliny, wydaje się więc, że najbardziej odpowiednim modelem terapii jest intensywna funkcjonalna insulinoaterapia, która polega na podawaniu insuliny bazowej (pokrywającej zapotrzebowanie na insulinę w nocy i między posiłkami) oraz szybko działającej insuliny, podawanej przed posiłkami i pokrywającej zapotrzebowanie na insulinę po posiłku. Taki sposób terapii jest preferowany szczególnie w cukrzycy typu 1, w której komórki beta wysp trzustkowych ulegają całkowitemu lub prawie całkowitemu zniszczeniu i insulina egzogenna jest jedyną insuliną dostarczaną do krwiobiegu. W zaawansowanej cukrzycy typu 2, kiedy to po długim okresie trwania choroby wydzielanie endogennej insuliny jest już także niewielkie, ten schemat terapii mógłby teoretycznie być preferowany. Jednak należy pamiętać, że osoby z cukrzycą typu 2 są osobami starszymi, często charakteryzującymi się upośledzonymi funkcjami motorycznymi i zaburzeniami poznawczymi. Stosowanie intensywnego schematu insulinoaterapii, z dużą liczbą wstrzyknięć insuliny, dostosowaniem dawki do posiłku i wysiłku fizycznego, może być ze względu na te zaburzenia bardzo utrudnione, a u wielu chorych wręcz niemożliwe. Innymi powodami takich utrudnień mogą być nieprzygotowanie personelu medycznego poza ośrodkami diabetologicznymi

do szkolenia chorych w celu wdrożenia intensywnej insulinoterapii, a także brak możliwości logistycznych na prowadzenie takiej edukacji terapeutycznej.

Przynajmniej częściowym rozwiązaniem tych problemów może być zastosowanie mieszanek insuliny. Mieszanka zawiera insulinę rozpuszczalną (krótko-działającą) oraz insulinę powiązaną z protaminą, która pokrywa podstawowe zapotrzebowanie na insulinę (w nocy i między posiłkami). Mieszanki insulinowe mogą być podawane raz lub 2 razy dziennie, u wielu chorych można je także zastosować 3 razy w ciągu doby (przed śniadaniem, obiadem i kolacją). Mieszanki nie tylko pozwalają na inicjację insulinoterapii, ale także swobodną intensyfikację. Najczęściej stosowany algorytm podawania mieszanki insuliny to wstrzyknięcia przed śniadaniem oraz przed kolacją. Algorytm ten pozwala na dobrą kontrolę glikemii po posiłkach oraz między posiłkami. Taki sposób podawania insuliny jest łatwy do zastosowania i zaakceptowania przez chorych na cukrzycę typu 2. Zastosowanie mieszanki analogowej (np. z insuliną aspart) pozwala na podawanie insuliny w momencie rozpoczynania posiłku (w przeciwieństwie do mieszanki insuliny ludzkiej, która powinna być podawana 30 minut przed posiłkiem). W wielu przypadkach w codziennej praktyce mieszanki analogowe podaje się również po posiłku bez negatywnego wpływu na glikemię. Taki sposób podawania jest bardzo praktyczny, pozwalając u starszych chorych z nieprzewidywalnym apetytem na dostosowanie insulinoterapii do ilości i jakości rzeczywiście skonsumowanych posiłków.

Przy inicjacji insulinoterapii lekarz często stoi przed dylematem, czy rozpocząć podawanie insuliny od pojedynczego wstrzyknięcia mieszanki, czy też od pojedynczego wstrzyknięcia insuliny bazowej? Nowy algorytm leczenia cukrzycy przedstawiony przez IDF w 2011 roku stawia na równi rozpoczęcie leczenia mieszanką i insuliną bazową, nie precyzując, czy rozpoczynać insulinoterapię od jednego czy dwóch wstrzyknięć dwufazowej insuliny. Według autorów wybór algorytmu leczenia przy rozpoczęciu insulinoterapii powinien być indywidualny i zależny od wartości glikemii. Praktyczne kryteria wyboru przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki badań klinicznych wykazują, że pojedyncze wstrzyknięcie mieszanki insuliny może być skuteczniejsze w kontroli glikemii niż pojedyncze wstrzyknięcie insuliny bazowej, należy jednak pamiętać, że przy zastosowaniu mieszanki rośnie nieznacznie liczba hipoglikemii [5].

Tabela 1. Kryteria rozpoczęcia insulinoterapii — insulina bazowa czy mieszanka?

Jeśli występuje hiperglikemia na czczo (przed śniadaniem), a przyrost glikemii po posiłkach nie jest zbyt duży — należy rozpocząć od pojedynczego wstrzyknięcia insuliny długodziałającej w porze kolacji

Jeśli występuje hiperglikemia na czczo i duży przyrost glikemii po śniadaniu, a mniejszy po kolacji — można rozpocząć od podawania pojedynczego wstrzyknięcia mieszanki insulinowej przed śniadaniem

Jeśli hiperglikemia na czczo nie jest duża, ale występuje przyrost glikemii po kolacji — można rozpocząć od podawania pojedynczego wstrzyknięcia insuliny przed kolacją (**ten schemat może być szczególnie preferowany ze względu na zmianę zwyczajów żywieniowych w Polsce — spożywanie kolacji połączonej z obiadem**)

Jeżeli hiperglikemia i stężenie HbA_{1c} są wysokie, a zapotrzebowanie na insulinę przekracza 40 j./dobę — można rozpocząć insulinoterapię od dwóch dawek mieszanki insulinowej (przed śniadaniem i kolacją)

Wydaje się także, że wczesna kontrola glikemii poposiłkowej, a nie glikemii na czczo, może mieć duże znaczenie dla obniżenia stężenia HbA_{1c} [6]. Dlatego często stosuje się algorytm dwóch wstrzyknięć mieszanki (przed śniadaniem i kolacją), zamiast pojedynczego wstrzyknięcia insuliny bazowej? Obie metody mają swoje zalety i wady, na co wskazują wyniki badania 4-T [7]. Badanie to objęło 708 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych maksymalnymi dawkami metforminy i pochodnych sulfonilomocznika. Pacjenci ci zostali przydzieleni losowo do trzech grup: rozpoczynających terapię od insuliny bazowej, 3 wstrzyknięć analogu insuliny doposiłkowo lub 2 wstrzyknięć dwufazowej insuliny aspart. Odsetek HbA_{1c} po roku terapii był niższy w grupach, w których stosowano mieszankę insuliny lub insulinę doposiłkową, w porównaniu z grupą leczoną insuliną bazową. Glikemia na czczo jednak była lepiej kontrolowana za pomocą insuliny bazowej niż za pomocą insuliny doposiłkowej oraz dwufazowej. Z kolei glikemia poposiłkowa była lepiej kontrolowana za pomocą insuliny doposiłkowej w porównaniu z insuliną dwufazową oraz insuliną bazową. Wreszcie, mieszanka insuliny obniżała bardziej wartość glikemii poposiłkowej niż insulina bazowa. Warto także zauważyć, że terapia insuliną bazową powodowała najmniej epizodów hipoglikemii, podczas gdy u chorych leczonych jedynie krótko-działającą insuliną doposiłkową notowano ich najwięcej [7].

Wyniki badania 4-T wykazały, że najskuteczniejszą insulinoterapią początkową jest podanie krótko-działającej insuliny do posiłków, jednak wiąże się ona także z największym ryzykiem hipoglikemii. Rozpoczęcie leczenia

jedną dawką insuliny bazowej było najbezpieczniejszą (najmniej hipoglikemii), ale także najmniej skuteczną formą terapii. Z kolei mieszanka insuliny dwufazowej podawana 2 razy dziennie stanowi istotny kompromis między skutecznością a bezpieczeństwem terapii.

Przewaga dwufazowej mieszanki w kontroli HbA_{1c} oraz glikemii poposiłkowej może mieć znaczenie dla dalszych losów pacjenta. Odsetek HbA_{1c} jest niezależnym predyktorem powikłań sercowo-naczyniowych [8], a jego obniżenie skuteczną terapią powoduje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykazano to na przykład w badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) przeprowadzonym w 23 ośrodkach w Wielkiej Brytanii u ponad 5000 chorych ze świeżo rozpoznana cukrzycą typu 2. Obniżenie HbA_{1c} o 1% u tych chorych powodowało redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca o 14%, a udaru mózgu o 12% [9].

Warto podkreślić, że również glikemia poposiłkowa stanowi niekwestionowany czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria In Europe*) wykazano, że glikemia poposiłkowa stanowi niezależny czynnik ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej [10]. W wytycznych IDF z 2011 roku podkreśla się, że poposiłkowa hiperglikemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób dużych naczyń, a także wiąże się ona ze zwiększonym ryzykiem retinopatii, pogrubieniem kompleksu błona środkowa/błona wewnętrzna (IMT, *intima-media thickness*), nasileniem stresu oksydacyjnego, przewlekłego stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna oraz ze zmniejszoną perfuzją mięśnia sercowego [11].

Prawidłowa kontrola glikemii, rozumiana zarówno jako obniżenie odsetka HbA_{1c}, jak i stężenia glukozy na czczo i 2 godziny po posiłku, jest niezbędna, aby chronić pacjenta z cukrzycą typu 2 przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

Podawanie mieszanek insulinowych wydaje się prostą i skuteczną formą rozpoczynania insulinoterapii ze względu na swoją przystępność zarówno dla pacjenta, jak i dla lekarza, a także małe ryzyko działań ubocznych (hipoglikemia), co jest szczególnie korzystne u ludzi starszych. Ponadto ta metoda oferuje również proste możliwości intensyfikacji insulinoterapii z użyciem jednego preparatu insuliny i tego samego wstrzykiwacza.

Pojawia się także pytanie, czy wybrać do tego celu mieszankę insuliny ludzkiej czy mieszankę insuliny analogowej? Główną różnicą między tymi dwoma rodzajami mieszanek wydaje się czas podania insuliny. W przypad-

ku insuliny ludzkiej zaleca się podanie 30 minut przed posiłkiem, w przypadku mieszanki insuliny analogowej można to zrobić wraz z posiłkiem lub krótko po nim (do 15 min) [12]. Wynika to z różnic w farmakodynamice oraz farmakokinetyce między insuliną ludzką a szybko działającymi analogami insuliny. Podawanie insuliny wraz z posiłkiem jest cechą ważną zarówno z punktu widzenia pacjenta (daje możliwość dostosowania dawki, gdy posiłek jest już skomponowany), jak i lekarza, który wie wtedy, że nie dojdzie do sytuacji, w której zostanie podana insulina, a posiłek nie zostanie przyjęty.

Ponadto dodatkową zaletą mieszanek dwufazowych analogów jest lepsza kontrola glikemii poposiłkowej wykazana w randomizowanych badaniach klinicznych oraz metaanalizach tych badań [13–15]. Należy zadać pytanie, czy także stężenie HbA_{1c} jest lepiej obniżane podczas terapii analogami insuliny? Na podstawie badań klinicznych randomizowanych nie można wyciągnąć takich wniosków, gdyż są to badania *treat-to-target*. W badaniach tego typu w obu ramionach należy osiągnąć określone stężenie HbA_{1c}, a więc nie można się spodziewać różnic w tym parametrze na koniec badania [14, 15]. W badaniach obserwacyjnych, w których pacjenci byli obserwowani w rzeczywistych warunkach terapii, wskazały na znacząco niższe stężenia HbA_{1c} podczas terapii mieszanek analogowymi [16, 17]. W metaanalizie badań dotyczących mieszanki analogowej insuliny aspart wskazano, że w czasie stosowania tej insuliny jest niższe ryzyko wystąpienia nocnych oraz ciężkich epizodów hipoglikemii niż w czasie stosowania insuliny ludzkiej [13]. Dane te wskazują na dobrą skuteczność oraz bezpieczeństwo mieszanek insuliny analogowych.

JAK ROZPOCZĄĆ TERAPIĘ DWUFAZOWĄ MIESZANKĄ INSULINY ANALOGOWEJ I JAK DOSTOSOWAĆ JEJ DAWKI DO GLIKEMII (NA PRZYKŁADZIE DWUFAZOWEJ MIESZANKI INSULINY ASPART — NOVOMIX 30)?

Leczenie cukrzyicy mieszanką insuliny można rozpocząć od jednego lub dwóch wstrzyknięć. W pierwszym przypadku zaleca się rozpoczęcie od dawki 12 j. mieszanki (NovoMix30 — dwufazowa mieszanka insuliny analogowej — insuliny aspart — zawiera 4 j. insuliny krótko działającej i 8 j. insuliny protaminowej) tuż przed kolacją. Taka pora iniekcji jest porą standardową i może być zastosowana przede wszystkim u chorych z wysoką wartością glikemii porannej. Jednak u części chorych może dominować hiperglikemia poposiłkowa po śniadaniu lub po obiedzie. W takich wypadkach (mimo że ww. charakterystyka

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dostosowania dawki mieszanki insuliny* (źródło [12])

Glikemia przed posiłkiem		Zmiana dawki mieszanki
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	-2 j.
4,4–6,1 mmol/l	80–110 mg/dl	0
6,2–7,8 mmol/l	111–140 mg/dl	+ 2 j.
7,9–10 mmol/l	141–180 mg/dl	+ 4 j.
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 j.

*Dotyczy mieszanki NovoMix30. Należy pamiętać, by nie kierować się pojedynczą wartością glikemii, ale wartościami z przynajmniej 3 (lub więcej) dni, dla bezpieczeństwa wybierając najmniejszą wartość glikemii z tego okresu

produktu leczniczego o tym nie wspomina) korzystniejsze wydaje się zastosowanie mieszanki w jednej dawce tuż przed śniadaniem. Można także w takich wypadkach rozpocząć podawanie mieszanki w dwóch dawkach — przed śniadaniem i przed kolacją. Zalecana w takich wypadkach początkowa dawka preparatu NovoMix 30 wynosi 6 j. do śniadania i 6 j. do kolacji. Prosty algorytm zmian dawkowania w zależności od glikemii podano w tabeli 2.

U chorych, u których pojedyncza dawka mieszanki insulinowej przekracza 30 j., zaleca się podzielenie jej na dwie równe części i rozpoczęcie podawania 2 razy dziennie — do śniadania i do kolacji. Dodatkowo istnieje możliwość rozdzielenia porannej dawki na dwie części i podanie ich do śniadania i do obiadu. Taki sposób podawania (3 razy/d.) można zastosować u chorych z nawracającymi w ciągu dnia hipoglikemiami, które wynikają z jednorazowo zbyt dużej dawki insuliny. Niebezpieczeństwem podawania mieszanki 3 razy na dobę jest natomiast możliwość wystąpienia hipoglikemii po obiedzie lub po kolacji, wynikających z nakładania się działania insuliny krótkodziałającej i o pośrednim czasie działania podanej do poprzedniego posiłku. Rozwiązaniem problemu może być:

- zmiana godzin posiłku;
- zmiana na mieszankę zawierającą więcej insuliny krótkodziałającej (np. NovoMix 50); u chorych z hiperglikemią po śniadaniu i hipoglikemią po obiedzie można zmienić insulinę podawaną do śniadania (pozostawiając lub zmieniając liczbę podawanych jednostek zależnie od glikemii);
- czasem konieczne jest przejście do schematu intensywnej insulinoterapii.

Glikemię przed danym posiłkiem powinno się brać pod uwagę przy dostosowaniu dawki insuliny podawanej do tego posiłku. Należy się kierować najmniejszym stężen-

niem glukozy przed posiłkiem mierzonym w ciągu ostatnich 3 dni. Nie powinno się zwiększać dawki insuliny, jeśli w ciągu tych kilku dni obserwacji wystąpiła hipoglikemia. Dawkę insuliny w cukrzycy typu 2 należy zmieniać nie codziennie, ale co kilka dni, na przykład raz w tygodniu.

CZY STOSOWANIE DWUFAZOWEJ MIESZANKI INSULINY ANALOGOWEJ JEST OPŁACALNE Z PUNKTU WIDZENIA EKONOMICZNEGO?

Badania nad wpływem hiperglikemii na powikłania sercowo-naczyniowe były prowadzone od wielu lat, a ich wyniki początkowo nie były jednoznaczne. Wydaje się jednak, że parametry tak zwanej triady glikemicznej: glikemia poposiłkowa, glikemia na czczo oraz odsetek HbA_{1c} są niezależnymi czynnikami rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Pojawia się pytanie, czy lecząc pacjenta w sposób zalecany przez naukowe towarzystwa diabetologiczne można ograniczyć rozwój powikłań, a także ograniczyć koszty terapii? Próbę odpowiedzi na to pytanie może stanowić praca Szmurło i wsp. [18], w której porównano koszty terapii dwóch pacjentów: jednego leczonego zgodnie z obecną praktyką i jednego zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Wyniki analizy wskazują, że pacjent leczony zgodnie z wytycznymi PTD nie tylko żył dłużej w lepszym zdrowiu, ale dodatkowo całościowe koszty jego opieki były niższe ze względu na mniejsze występowanie powikłań. Dodatkowo przy założeniu progu opłacalności przyjętego w Polsce stwierdzono, że leczenie zgodnie z zaleceniami PTD będzie opłacalne nawet, kiedy dodatkowe koszty terapii na pacjenta wzrosłyby 4-krotnie w stosunku do obecnych kosztów [18]. Niektóre prace sugerują, że stosowanie mieszanki insuliny analogowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 pozwala na osiągnięcie celów glikemicznych proponowanych przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (HbA_{1c} < 7%) skuteczniej niż mieszanka insuliny ludzkiej [17]. Sugeruje to, że leczenie mieszanką insuliny może doprowadzić do bardziej istotnego ograniczenia powikłań sercowo-naczyniowych, a biorąc pod uwagę wnioski autorów badania Szmurło i wsp., terapia ta jest ekonomicznie uzasadniona [18].

W badaniu tym wykorzystano do analizy ekonomicznej model CORE [18]. Model CORE jest narzędziem komputerowym symulującym przebieg cukrzycy, który pozwala określić długoterminowe wyniki zdrowotne i ekonomiczne konsekwencje ocenianej terapii [19]. Pojawiały się też doniesienia o wykorzystaniu tego modelu do analizy danych uzyskanych w badaniu IMPROVE™

[20]. Badanie IMPROVE™ to wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, w którym badano pacjentów z cukrzycą typu 2, u których rozpoczynano insulinoterapię za pomocą dwufazowej mieszanki insuliny aspart. Celem tej obserwacji było określenie skuteczności i bezpieczeństwa badanej insuliny [20]. Obserwacja trwała 6 miesięcy. Wyniki analizy za pomocą modelu CORE efektów zamiany leczenia z mieszanki insuliny ludzkiej na mieszankę insuliny aspart sugerują, że wprowadzenie dwufazowej mieszanki insuliny aspart może pozwalać na wydłużenie życia o 1,5 roku, a także na opóźnienie wystąpienia powikłań [21].

PODSUMOWANIE

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie prawidłowo prowadzić intensywnej insulinoterapii w cukrzycy typu 2 ze względu na przykład na wiek lub inne ograniczenia, warto rozważyć zastosowanie mieszanki insulinowej. Dodatkowe korzyści może oferować zastosowanie mieszanki analogowej insuliny, która nie tylko pozwala na wygodniejsze podawanie insuliny (wraz z posiłkiem lub bezpośrednio po nim), ale może także przynajmniej u części chorych zapewnić lepsze wyrównanie parametrów gospodarki węglowodanowej przy niższej liczbie epizodów hipoglikemii, co z kolei powinno sprzyjać ochronie pacjenta przed powikłaniami cukrzycy.

PIŚMIENICTWO

1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diab. Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Whitting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2011; 94: 311–321.
3. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetol. Prakt.* 2011 (supl. A): 12.
4. International Diabetes Federation IDF. Global guideline for type 2 diabetes. www.idf.org, 2005.
5. Strojek K., Bebakar W.M., Khutsoane D.T. i wsp. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 2887–2894.
6. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diab. Care* 2007; 30: 263–269.
7. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. i wsp.; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1716–1730.
8. Borg R., Kuenen J.C., Carstensen B. i wsp.; ADAG Study Group. HbA1(c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2011; 54: 69–72.
9. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
10. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–621.
11. International Diabetes Federation IDF. Guideline for management of post-meal glucose. www.idf.org, 2011.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego — NovoMix 30, luty 2011.
13. Davidson J.A., Liebl A., Christiansen J.S. i wsp. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin. Ther.* 2009; 31: 1641–1651.
14. Boehm B.O., Home P.D., Behrend C., Kamp N.M., Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diab. Med.* 2002; 19: 393–399.
15. Hermansen K., Colombo M., Storgaard H., Østergaard A., Køldorff K., Madsbad S. Improved postprandial glycaemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diab. Care* 2002; 25: 883–888.
16. Shah S., Benroubi M., Borzi V. i wsp.; IMPROVE Study Group Expert Panel. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) when switching from human premix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month IMPROVE observational study. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 574–582.
17. Velojic-Golubovic M., Mikic D., Pestic M., Dimic D., Radenkovic S., Antic S. Biphasic insulin aspart 30: better glycaemic control than with premixed human insulin 30 in obese patients with type 2 diabetes. *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32: 23–27.
18. Szmurlo D., Schubert A., Kostrzewska K., Ryś P., Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland: what increase in costs is justified by clinical results? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121: 345–351.
19. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J. i wsp. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (supl. 1): S5–26.
20. Valensi P., Benroubi M., Borzi V. i wsp.; IMPROVE Study Group Expert Panel. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE observational study. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 522–531.
21. Ligthelm R., Christensen T.E., Thomsen T.L., Yang W.Y. Long-term outcomes of switching patients with type 2 diabetes from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30/70: an IMPROVE™ Study Subgroup Analysis. *Value Health* 2009; 12: A402.