

Piotr Fichna¹, Edward Franek², Grzegorz Gajos³, Janusz Gumprecht⁴, Teresa Koblik⁵, Adam Krętowski⁶, Maciej Małecki⁵, Ewa Wender-Ożegowska⁷, Bogumił Wolnik⁸, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz⁹

¹Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 61-573 Poznań

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

³Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków; Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze

⁵Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

⁶Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok

⁷Katedra Położnictwa i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-533 Poznań

⁸Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7c, 80-952 Gdańsk

⁹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań

Autorzy są członkami Komitetu Doradczego Novo Nordisk; nazwiska autorów zamieszczono w porządku alfabetycznym.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insulin analogowych Novo Nordisk z preparatami insuliny ludzkiej na podstawie dowodów Evidence Based Medicine (EBM)

Comparison of efficacy and safety of insulin analog Novo Nordisk vs. human insulin based on the proofs from Evidence Based Medicine (EBM)

Pojęcie „medycyny opartej na faktach” (EBM, *evidence-based medicine*) obejmuje postępowanie, którego celem jest wiarygodne i obiektywne wnioskowanie kliniczne, ocenianie wyników najlepszych dostępnych dowodów naukowych dotyczących efektywności oraz bezpieczeństwa stosowanych terapii. Medycyna oparta na faktach pomaga przekładać dowody naukowe, uzyskane za pomocą różnych metod badawczych i uszeregowane pod względem poziomu istotności, na obowiązujące zalecenia te-

rapeutyczne. Uznaje się powszechnie, że „złotym standardem” oceny, lokalizowanym na szczycie piramid hierarchii dowodów naukowych, pozostają wielośrodkiowe randomizowane badania kliniczne (RCT, *randomised clinical trial*), z medycznie istotnymi punktami końcowej obserwacji, zwłaszcza metaanalizy oparte na przeglądach systematycznych. Badania RCT odgrywają i w dającej się przewidzieć przyszłości będą odgrywać kluczową rolę w postępie naukowym, w zakresie medycyny klinicznej. Należy jednak mieć świadomość, że w codziennej praktyce EBM nie ogranicza się tylko do RCT, w przypadku których badane grupy nie zawsze są reprezentatywne w stosunku do spotykanych w codziennej praktyce. Dopuszcza się także wnioskowanie wynikające z niżej klasyfikowanych doniesień naukowych, takich jak dobrze zaprojektowane, znaczące liczebnie badania obserwacyjne oraz opisy

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Janusz Gumprecht

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii

Śląski Uniwersytet Medyczny

ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 3, 121-125

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 06.03.2012

Przyjęto do druku: 20.03.2012

Tabela 1. Porównanie insuliny aspart oraz rozpuszczalnej insuliny ludzkiej

Parametr kliniczny	Cukrzyca typu 1		Cukrzyca typu 2	
	Porównanie	Siła dowodów	Porównanie	Siła dowodów
Hemoglobina glikowana (HbA _{1c})	Na korzyść insuliny aspart	A B C	Na korzyść insuliny aspart	C
Glikemia poposiłkowa (PPG)	Na korzyść insuliny aspart	A B C	Na korzyść insuliny aspart	A B C
Glikemia na czczo (FPG)	Nie dotyczy		Nie dotyczy	
Epizody hipoglikemii	Na korzyść insuliny aspart (hipoglikemie nocne)	A B C	Na korzyść insuliny aspart (hipoglikemie łagodne)	A B C
Jakość życia	Na korzyść insuliny aspart	B C	Brak danych	
Masa ciała	Brak różnic		Brak różnic	

Cukrzyca typu 1

Dowody klasy A

Rys P., Pankiewicz O., Łach K. i wsp. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet. Met.* 2011; 37: 190–200.

Dowody klasy B

Heller S.R., Colagiuri S., Vaaler S. i wsp. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2004; 21: 769–775.

Home P.D., Lindholm A., Riis A., European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet. Med.* 2000; 17: 762–770.

Raskin P., Guthrie R.A., Leiter L., Riis A., Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 583–588.

Dowody klasy C

Krzymień J., Koblik T., Nazar M. Multicenter, open-label, nonrandomized, observational safety study in subjects using insulin aspart in basal-bolus regimen for the treatment of diabetes. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 444–450.

Cukrzyca typu 2

Dowody klasy A

Rys P., Pankiewicz O., Łach K., Kwaskowski A., Skrzekowska-Baran I., Malecki M.T. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet. Met.* 2011; 37: 190–200.

Dowody klasy B

Perriello G., Pampanelli S., Porcellati F. i wsp. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet. Med.* 2005; 22: 606–611.

Dowody klasy C

Krzymień J., Koblik T., Nazar M. Multicenter, open-label, nonrandomized, observational safety study in subjects using insulin aspart in basal-bolus regimen for the treatment of diabetes. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 444–450.

przypadków, a nawet opinie ekspertów, o ile nie są w danym momencie dostępne bardziej wiarygodne dane naukowe. Badania obserwacyjne stanowią szczególnie wartościowe narzędzie uzupełniające informacje uzyskane z badań RCT. Odgrywają one ważną rolę w schorzeniach przewlekłych, takich jak cukrzyca, gdzie dostarczają istotnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii w odniesieniu do dużych populacji pozostających w rutynowej praktyce klinicznej. Badania obserwacyjne, nie stanowiąc konkurencji dla badań RCT, są i pozostaną cennym elementem technik EBM, a istniejące ograniczenia w możliwościach zastosowania powyższych technik w procesie podejmowania właściwych decyzji terapeutycznych stanowią o ich wzajemnym uzupełnianiu, z korzyścią dla pacjenta.

Celem prezentowanego opracowania jest porównanie, na podstawie dowodów pochodzących z medycyny opartej na faktach, istotnych w codziennej praktyce parametrów skuteczności i bezpieczeństwa insuliny analogowych firmy Novo Nordisk z cechami prezentowanymi przez insuliny ludzkie. Przyjęta metodologia klasyfikacji dowodów EBM, uwzględniająca jedynie badania prezentujące istotne różnice statystyczne w analizowanych podgrupach, obejmowała:

- **A** — przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych wraz z metaanalizą;
- **B** — RCT;
- **C** — obserwacyjne badania kohortowe, w których oceniano prospektywnie wystąpienie określonego punktu końcowego w grupach osób ekspozowanych lub nie na daną interwencję.

Tabela 2. Porównanie dwufazowego analogu insuliny aspart oraz mieszanki insuliny ludzkiej

Parametr kliniczny	Cukrzyca typu 1		Cukrzyca typu 2	
	Porównanie	Siła dowodów	Porównanie	Siła dowodów
Hemoglobina glikowana (HbA _{1c})	Niestosowane		Na korzyść dwufazowej insuliny aspart	C
Glikemia poposiłkowa (PPG)	Niestosowane		Na korzyść dwufazowej insuliny aspart	A B C
Glikemia na czczo (FPG)	Niestosowane		Na korzyść mieszanki insuliny ludzkiej	A
Epizody hipoglikemii	Niestosowane		Na korzyść dwufazowej insuliny aspart (hipoglikemie ciężkie, nocne)	A B C
Jakość życia	Niestosowane		Brak danych	
Masa ciała	Niestosowane		Brak różnic	

Cukrzyca typu 2

Dowody klasy A

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.

Dowody klasy B

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. *Diabet. Med.* 2002; 19: 393–399.

Hermansen K., Colombo M., Storgaard H., Østergaard A., Kølendorf 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. *Diabetes Care* 2002; 25: 883–888.

Dowody klasy C

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.

Dane uzyskane na podstawie dostępnych publikacji zestawiono w formie tabelarycznej, przypisując siłę dowodów do każdej z porównywanych cech klinicznych.

Porównanie insuliny aspart oraz rozpuszczalnej insuliny ludzkiej

Porównanie insuliny aspart oraz rozpuszczalnej insuliny ludzkiej u pacjentów z cukrzycą typu 1 wskazało na przewagę insuliny aspart w kontroli glikemii poposiłkowej, skuteczniejszej redukcji odsetka hemoglobiny glikowanej oraz mniejszej liczbie epizodów hipoglikemii. Stwierdzenia te są poparte dowodami o najwyższej sile według przyjętej w opracowaniu klasyfikacji. Ponadto w badaniach klinicznych oraz obserwacyjnych wykazano lepszą jakość życia u osób leczonych insuliną aspart w porównaniu z insuliną ludzką (tab. 1).

Podobne porównanie przeprowadzone u chorych na cukrzycę typu 2 wskazało na przewagę insuliny aspart w kontroli glikemii poposiłkowej, w zestawieniu z insuliną ludzką (dowody o sile A). W badaniach obserwacyjnych wskazano

na przewagę insuliny aspart w redukcji odsetka hemoglobiny glikowanej oraz liczby łagodnych epizodów hipoglikemii, w porównaniu z insuliną ludzką (tab. 1).

W zestawieniu nie uwzględniono glikemii na czczo. Zarówno insulina aspart, jak i rozpuszczalna insulina ludzka są insulinami podawanymi okołoposiłkowo i choć mają one wpływ na glikemię na czczo, to pozostaje ona głównie pod wpływem insuliny bazowej. Te zaś różniły się między badaniami, utrudniając wnioskowanie, czy wpływ na glikemię na czczo jest wywierany przez insulinę okołoposiłkową, czy też insulinę bazową (tab. 1).

Porównanie dwufazowego analogu insuliny aspart oraz mieszanki insuliny ludzkiej

Porównanie dwufazowej insuliny aspart oraz mieszanki insuliny ludzkiej przeprowadzono jedynie u chorych na cukrzycę typu 2. Co prawda, istnieją badania analizujące stosowanie tego schematu insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 1, jednak w opinii autorów niniejszego zestawienia jedyną

Tabela 3. Porównanie insuliny detemir oraz insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania (NPH)

Parametr kliniczny	Cukrzyca typu 1		Cukrzyca typu 2	
	Porównanie	Siła dowodów	Porównanie	Siła dowodów
Hemoglobina glikowana (HbA _{1c})	Na korzyść insuliny detemir	A B C	Na korzyść insuliny NPH	A B
Glikemia poposiłkowa (PPG)	Nie dotyczy		Nie dotyczy	
Glikemia na czczo (FPG)	Na korzyść insuliny detemir	A B C	Na korzyść insuliny detemir	C
Epizody hipoglikemii	Na korzyść insuliny detemir (hipoglikemie łagodne, nocne, ciężkie)	A B C	Na korzyść insuliny detemir (hipoglikemie łagodne, nocne)	A B C
Jakość życia	Brak danych	Brak danych		
Masa ciała	Na korzyść insuliny detemir	A B C	Na korzyść insuliny detemir	A B C

Cukrzyca typu 1

Dowody klasy A

Szypowska A., Golicki D., Groele L., Pańkowska E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121: 237–246.

Dowody klasy B

Bartley P.C., Bogoev M., Larsen J., Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet. Med.* 2008; 25: 442–449.

Hermansen K., Fontaine P., Kukuljica K.K., Peterkova V., Leth G., Gall M.A. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–629.

Home P., Bartley P., Russell-Jones D. i wsp. Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1081–1087.

Russell-Jones D., Simpson R., Hylleberg B., Draeger E., Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin. Ther.* 2004; 26: 724–736.

Dowody klasy C

Hermansen K., Dornhorst A., Sreenan S. Observational, open-label study of type 1 and type 2 diabetes patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PREDICTIVE study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 2601–2608.

Cukrzyca typu 2

Dowody klasy A

Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 81: 184–189.

Dowody klasy B

Phillis-Tsimikas A., Charpentier G., Clauson P., Ravn G.M., Roberts V.L., Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1569–1581.

Hermansen K., Davies M., Derezinski T., Martinez Ravn G., Clauson P., Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–1274.

Dowody klasy C

Dornhorst A., Lüddecke H.J., Koenen C. i wsp. PREDICTIVE Study Group. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 75–81.

formą insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 1 powinna być funkcjonalna intensywna insulinoterapia (tab. 2).

Porównanie dwufazowej insuliny aspart oraz mieszanki insuliny ludzkiej u pacjentów z cukrzycą typu 2 wskazało na przewagę dwufazowej insuliny aspart w kontroli glikemii poposiłkowej oraz w mniejszej liczbie epizodów hipoglikemii ciężkiej i nocnej. Mieszanka insuliny ludzkiej skuteczniej ob-

niżała wartość glikemii na czczo. Stwierdzenia te są poparte metaanalizą randomizowanych badań klinicznych (dowody o sile A; tab. 2).

Analiza wyników badań obserwacyjnych potwierdziła dane uzyskane w randomizowanych badaniach klinicznych i wskazała na dodatkową przewagę dwufazowej insuliny aspart w redukcji odsetka hemoglobiny glikowanej, w porównaniu z mieszanką insuliny ludzkiej (tab. 2).

Porównanie insuliny detemir oraz insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania (NPH)

Porównanie insuliny detemir oraz insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania (NPH) u pacjentów z cukrzycą typu 1 wskazało na przewagę insuliny detemir we wszystkich badanych parametrach: redukcji odsetka hemoglobiny glikowanej, obniżeniu glikemii na czczo, mniejszej liczbie epizodów hipoglikemii oraz w mniejszym przyroście masy ciała. Stwierdzenia te potwierdza metaanaliza danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych (tab. 3).

Porównanie przeprowadzone u chorych na cukrzycę typu 2 wskazało na mniejszy przyrost masy ciała oraz na mniejszą liczbę epizodów hipoglikemii

podczas stosowania insuliny detemir, w porównaniu z insuliną ludzką. Insulina ludzka o pośrednim czasie działania skuteczniej redukowała odsetek hemoglobiny glikowanej. Dane te pochodzą z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych (tab. 3).

Analiza danych pochodzących z badań obserwacyjnych dodatkowo ujawniła wartość glikemii na czczo bliższą docelowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosującym insulinę detemir w porównaniu z insuliną ludzką (tab. 3).

Podsumowanie

Istnieje wiele dowodów naukowych opartych na EBM, które wskazują na większą efektywność i bezpieczeństwo analogów insuliny w porównaniu z insuliną ludzką u chorych na cukrzycę typu 1 i 2.