

Grzegorz Dzida<sup>1</sup>, Iwona Tarnowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Novo Nordisk Pharma, Warszawa

# Rozpoczynanie insulinoterapii w cukrzycy typu 2 — długodziałający analog insuliny czy dwufazowy analog insuliny?

Starting insulinotherapy in diabetes mellitus type 2 — long acting insulin analog or biphasic insulin analog?

## STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 ma charakter postępujący i w pewnym momencie jej trwania konieczne jest rozpoczęcie leczenia insuliną w celu uzyskania właściwej kontroli glikemii. Rozpoczęcie insulinoterapii niemal zawsze wiąże się z pytaniem, od jakiego rodzaju insuliny powinno się zaczynać leczenie cukrzycy typu 2, tak aby było ono najskuteczniejsze dla pacjenta, a jednocześnie wiązało się z małym ryzykiem działań niepożądanych. Z punktu widzenia i lekarza, i pacjenta równie ważna jest wygoda stosowania insuliny. W niniejszym artykule poruszono kwestie wytycznych leczenia cukrzycy 2 oraz podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, od którego z preparatów insuliny należy rozpocząć terapię: długodziałającego analogu insuliny czy analogu dwufazowego. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 2: 65–71)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, insulinoterapia, analogi insuliny

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is a progressive disease requiring multiple treatment regimens. To secure good glycae-

mic control insulin needs to be introduced when oral antidiabetic drugs fail. When starting insulinotherapy there are several questions to be answered: what kind of insulin is optimal for the patient and which one is the most effective and safe. Another important aspect is quality of life meaning convenient insulinotherapy assuring high compliance. In the following article we attempt to assess which of the following insulin treatment regimens: long acting insulin analogue or biphasic insulin analogue is optimal for starting insulinotherapy in type 2 diabetes mellitus. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 2: 65–71)

Key words: diabetes mellitus type 2, insulinotherapy, insulin analogs

## Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o postępującym charakterze, która w swoim naturalnym przebiegu osiąga stan wymagający wdrożenia insulinoterapii. Najczęściej moment ten pojawia się po około 5 latach trwania choroby, gdy dochodzi do rozwoju zaawansowanej dysfunkcji komórek beta w zakresie wydzielania insuliny [1]. Czas ten zależy od kilku czynników, między innymi skutecznymi interwencji behawioralnych, utrzymywania prawidłowej masy ciała, właściwego doboru leków doustnych oraz indywidualnej dynamiki postępu choroby.

Pojawia się coraz więcej danych wskazujących na korzyści wynikające z wcześniejszego zastosowania insuliny w cukrzycy typu 2, ze względu na jej właściwości protekcyjne w stosunku do komórek

Adres do korespondencji: dr hab. n med. Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego

ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

tel.: (081) 532 77 17

Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 2, 65–71

Copyright © 2009 Via Medica

Nadesłano: 05.04.2009

Przyjęto do druku: 27.04.2009

beta. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) leczenie insuliną należy rozpocząć, gdy przy stosowaniu maksymalnych możliwych dawek leków doustnych odsetek HbA<sub>1c</sub> przekracza 7% (jeśli wykluczono usuwalne przyczyny hiperglikemii i oczywiście nie ma innych wskazań do wcześniejszego zastosowania insuliny) [2]. Podobne stanowisko zajmują Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) i Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association Study of Diabetes*) w wydanym w 2008 roku konsensie dotyczącym algorytmu leczenia cukrzycy typu 2 [3].

### Rozpoczynanie insulinoterapii od długodziałających analogów

Tradycyjnie, zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych, insulinoterapię w cukrzycy typu 2 rozpoczyna się od 1 wstrzyknięcia insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania (NPH) lub długodziałającego analogu w godzinach wieczornych, w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi [2, 3]. Patofizjologicznym uzasadnieniem takiego działania jest zahamowanie procesu glukoneogenyzy wątrobowej, a tym samym — utrzymanie podstawowego stężenia insuliny, gwarantującego właściwe wartości glikemii w nocy i na czczo.

Rozpoczynanie insulinoterapii od podawania NPH ma pewne ograniczenia; należą do nich: duża zmienność działania tej insuliny [4], zwiększone ryzyko hipoglikemii nocnych, z czym wiąże się konieczność spożywania dodatkowych posiłków, a w konsekwencji — przyrost masy ciała. Lepszą opcją rozpoczynania insulinoterapii w tym modelu wydaje się zastosowanie długodziałających analogów insuliny. W kilku badaniach wykazano, że w porównaniu z insuliną NPH charakteryzują się one przede wszystkim mniejszym ryzykiem hipoglikemii nocnych oraz wszystkich epizodów hipoglikemii, jednocześnie wpływając na lepszą kontrolę glikemii, mierzoną za pomocą stężenia glukozy na czczo i odsetkiem HbA<sub>1c</sub>, oraz mniejszym przyrostem masy ciała [5–14]. W badaniu porównującym rozpoczynanie insulinoterapii od insuliny NPH podawanej wieczorem oraz insuliny detemir stosowanej raz dziennie rano lub wieczorem w cukrzycy typu 2 uzyskano 65-procentową redukcję epizodów hipoglikemii nocnych oraz zmniejszenie liczby epizodów w ciągu całej doby w grupie insuliny detemir o 53% [13]. Jednocześnie obserwowano mniejszy przyrost masy ciała w grupie leczonej insuliną detemir podawaną wieczorem niż w grupie stosującej insulinę NPH w godzinach wieczornych (0,7 kg vs. 1,6 kg;  $p = 0,005$ ). Podobne

wyniki uzyskali Hermansen i wsp. w swoim 26-tygodniowym badaniu prowadzonym w grupie chorych na cukrzycę typu 2, dotychczas nieleczonych insuliną. W grupie leczonej detemirem uzyskano podobną redukcję odsetka HbA<sub>1c</sub> (–1,8%) jak w grupie stosującej insulinę NPH, z tym że większy odsetek pacjentów (26% vs. 16%;  $p = 0,008$ ) leczonych insuliną detemir uzyskał pożądaną wartość HbA<sub>1c</sub> ( $\leq 7\%$ ) bez towarzyszących epizodów hipoglikemii. W porównaniu z insuliną NPH ryzyko wszystkich epizodów hipoglikemii w grupie insuliny detemir było niższe aż o 46%, a ryzyko hipoglikemii nocnych — o 55% ( $p < 0,001$ ). W tym przypadku także obserwowano mniejszy przyrost masy ciała w grupie stosującej insulinę detemir niż w grupie otrzymującej insulinę NPH (1,2 kg vs. 2,8 kg;  $p < 0,001$ ) [12]. Warto zwrócić uwagę, że insulina detemir wyróżnia się w grupie długodziałających analogów, ze względu na korzystny wpływ na zmniejszenie przyrostu masy ciała. Ma to niebagatelne znaczenie, ponieważ aż 80% chorych na cukrzycę typu 2 to osoby otyłe. W badaniu, w którym porównywano bezpośrednio 2 dostępne na rynku długodziałające analogi (detemir i glargina), uzyskano mniejszy przyrost masy ciała w grupie otrzymującej insulinę detemir stosowanej raz dziennie niż w grupie przyjmującej insulinę glarginę z tą samą częstością (2,25 kg vs. 3,9 kg;  $p < 0,01$ ) [15].

W inicjacji insulinoterapii istotna jest możliwość jej rozpoczęcia od 1 wstrzyknięcia insuliny dziennie, dodanego do dotychczas stosowanych leków doustnych. W kontekście tego problemu należy zauważyć, że oba dostępne na rynku długodziałające analogi mogą być podawane raz dziennie, co wynika z ich profili — farmakodynamicznego i farmakokinetycznego. W badaniu Kleina i wsp. — pierwszym, w którym bezpośrednio porównano 2 długodziałające analogi w różnych dawkach (0,4–1,4 j./kg), przeprowadzonym metodą klamry euglikemicznej — stwierdzono, że czas działania obu insulin wynosi około 24 godzin i zależy od dawki [16]. W badaniu tym dowiedziono także, że insulina detemir charakteryzuje się mniejszą wewnątrzsobniczą zmiennością działania niż insulina glargina. Takie cechy insuliny detemir warunkują możliwość stosowania jej raz dziennie oraz pozwalają uzyskać bardziej przewidywalny profil glikemii.

### Rozpoczynanie insulinoterapii od dwufazowych analogów insuliny

Mimo wszelkich zalet długodziałających analogów trzeba pamiętać, że wywierają one mały wpływ na stężenie glukozy po posiłku oraz charak-

teryzują się mniejszą skutecznością kontroli HbA<sub>1c</sub> niż dwufazowe analogi insuliny [17]. Zwłaszcza problem hiperglikemii poposiłkowych ostatnio jest tematem dość powszechnych dyskusji. W opublikowanych w 2007 roku wytycznych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) wskazano na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między hiperglikemią poposiłkową a znanymi wykładnikami choroby układu sercowo-naczyniowego, takimi jak stres oksydacyjny, grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych oraz dysfunkcja śródbłonna [18]. W zaleceniach podkreślono głównie udział hiperglikemii poposiłkowej w zwiększonym ryzyku powikłań makronaczyniowych oraz wielu innych, czyli zwiększonego ryzyka nowotworów, zaburzeń funkcji poznawczych czy powikłań mikroangiopatycznych (retinopatia).

W odniesieniu do tych zaleceń dużą wagę przykłada się nie tylko do osiągania prawidłowych stężeń glukozy na czczo, ale także w ciągu dnia, ze szczególnym uwzględnieniem glikemii poposiłkowych. Wykazano bowiem, że na odsetek HbA<sub>1c</sub> składa się nie tylko stężenie glukozy na czczo, ale w dużej mierze za jej prawidłową wartość odpowiada także stężenie glukozy po posiłku. Okazuje się, że im niższy odsetek HbA<sub>1c</sub>, tym większą rolę w jej wartości odgrywa glikemia poposiłkowa [19].

Uwzględniając te doniesienia, można przyjąć, że bardziej właściwy i wygodny jest model rozpoczynania insulinoterapii oparty na podawaniu dwufazowego analogu, jakim jest insulina aspart i insulina aspart krystalizowana protaminą w stosunku 30/70 (BiAsp 30). Podobnie jak w przypadku insulin bazalnych, terapia w tym modelu może się zaczynać od 1 wstrzyknięcia [22]. Taki sposób postępowania ma wiele zalet, bowiem upraszcza wdrożenie insulinoterapii u pacjentów, którzy dotychczas stosowali wyłącznie leki doustne, ułatwia nawiązanie właściwej współpracy między lekarzem i chorym, a przede wszystkim pozwala osiągnąć w wielu przypadkach optymalne wyrównanie cukrzycy [20–22]. Dobrym potwierdzeniem tej tezy są wyniki 2 badań obserwacyjnych prowadzonych z dwufazowym analogiem BiAsp 30 [23, 24]. Zarówno w badaniu PRESENT, jak i ostatnio opublikowanym badaniu IMPROVE u pacjentów rozpoczynających terapię od dwufazowego analogu BiAsp 30 obserwowano redukcję średniej glikemii po posiłku (o 6,8 mmol/l — PRESENT i o 6,1; 4,8; 4,6 mmol/l — IMPROVE, odpowiednio: po śniadaniu, obiedzie i kolacji). Stwierdzono również poprawę długotrwałej kontroli glikemii mierzonej za pomocą HbA<sub>1c</sub> (–2,15% — PRESENT; –2,2% — IMPROVE) [23, 24].

Rozpoczynanie insulinoterapii w cukrzycy typu 2 od dwufazowego analogu insuliny pozwala także na łatwą intensyfikację leczenia insulinami, bez konieczności zmiany preparatu czy wstrzykiwacza. Wykazano, że dodanie 2. wstrzyknięcia insuliny BiAsp 30 powoduje większą redukcję HbA<sub>1c</sub>, a także sprawia, że większy odsetek pacjentów osiąga zamierzone cele leczenia [25]. W tym badaniu, z użyciem insuliny BiAsp 30, dodanie każdego kolejnego wstrzyknięcia insuliny wiązało się z redukcją HbA<sub>1c</sub>. I tak, spośród pacjentów rozpoczynających leczenie 21% osiągało cele terapeutyczne (HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%), włączenie 2. wstrzyknięcia wiązało się z osiągnięciem celów leczenia przez 52% badanych, a 3. wstrzyknięcie prowadziło do zredukowania odsetka HbA<sub>1c</sub> do wartości nieprzekraczającej 6,5% u 60% pacjentów [25].

### Dwufazowy analog insuliny czy analog długodziałający?

Różnice w kontroli glikemii między długodziałającym analogiem, jakim jest insulina glargina, a dwufazowym analogiem insuliny NovoMix 30 były analizowane w badaniach prowadzonych metodą klamry metabolicznej oraz w kilku randomizowanych próbach klinicznych. W pierwszym wspomnianym badaniu [26] wykazano, że podczas stosowania insuliny BiAsp 30 2 razy dziennie uzyskano lepszą kontrolę glikemii niż w przypadku insuliny glarginy. Obserwacja ta została następnie potwierdzona w 2 randomizowanych badaniach klinicznych. W jednym z nich, przeprowadzonym w grupie 233 pacjentów dotychczas nieotrzymujących insuliny, insulina BiAsp 30 stosowana 2 razy dziennie w skojarzeniu z metforminą (u niektórych pacjentów — dodatkowo z pioglitazonem), w porównaniu z insuliną glarginą podawaną w takim samym skojarzeniu, cechowała się lepszą kontrolą glikemii poposiłkowych, z podobną lub lepszą kontrolą glikemii na czczo. Co istotne, większy odsetek pacjentów osiągał cele terapeutyczne w grupie BiAsp 30, w porównaniu z insuliną glarginą (HbA<sub>1c</sub> < 7%; 66% vs. 40%; HbA<sub>1c</sub> < 6,5%; 42% vs. 28%) [20]. Obserwowano także większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie, w której odsetek HbA<sub>1c</sub> wynosił powyżej 8,5%. Grupa badana otrzymująca dwufazowy analog cechowała się częstszym występowaniem epizodów hipoglikemii niż osoby leczone analogiem długodziałającym. Potwierdza to fakt, że im bardziej intensywne leczenie cukrzycy, tym większe ryzyko hipoglikemii. Należy zwrócić uwagę, że dotyczy to tylko lekkich epizodów niedocukrzenia, z którymi pacjent jest w stanie sam się uporać. Natomiast liczba ciężkich epizodów

była stosunkowo niska i podobna w obu grupach. Osiąganie przez pacjentów celów leczenia często jest ograniczone ze względu na trudność w doborze właściwej, dobrze tolerowanej dawki insuliny; często zwiększenie dawki wiąże się z wyższym ryzykiem hipoglikemii. W cytowanym badaniu średnia całkowita dawka dwufazowego analogu była wyższa pod koniec próby klinicznej (28 tygodni) (0,55 vs. 0,82 j./kg), czym tłumaczono gorsze wyrównanie metaboliczne ( $HbA_{1c}$ ) uzyskane w grupie stosującej glarginę. Jednak w badaniu tym dawkę insuliny glarginy zwiększano w takim samym stopniu jak BiAsp 30, aż do uzyskania określonych wartości stężenia glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) (80–110 mg/dl), co potwierdzają podobne wartości glikemii na czczo w obu badanych grupach. Różnice w dawce można przypisywać 2. wstrzyknięciu insuliny NovoMix 30, kiedy to dawkę insuliny dostosowywano do wartości glikemii przed posiłkiem wieczornym. Takie postępowanie potwierdza, że 1 wstrzyknięcie insuliny podstawowej może nie być wystarczające w uzyskaniu prawidłowych stężeń glukozy w ciągu dnia, co przekłada się na gorszą kontrolę glikemii. W drugim z tych badań dwufazowy analog insuliny BiAsp 30 dodano do dotychczasowego leczenia doustnego (metformina) i porównywano z wcześniej opisanym modelem rozpoczęcia terapii (insulina podstawowa + lek doustny — glargina + glimepiryd) [21]. Wyniki tego badania wykazały lepszą kontrolę metaboliczną w grupie przyjmującej dwufazowy analog (redukcja  $HbA_{1c}$ ; różnica między grupami  $-0,5\%$ ;  $p = 0,0002$ , mniejszy poposiłkowy\_wzrost glikemii w grupie dwufazowego analogu  $-1,4 \pm 1,4$  mmol/l vs.  $2,2 \pm 1,8$  mmol/l;  $p = 0,0002$ ). W badaniu tym dawki analogów były podobne, a mimo wszystko lepsze wyrównanie metaboliczne uzyskano w grupie stosującej insulinę NovoMix 30. Nie było to badanie *treat-to-target* [21]. W podobnym badaniu, ale dotyczącym porównania insuliny lispro mix 25/75 z insuliną glarginą stosowaną raz dziennie w skojarzeniu z metforminą, również uzyskano większą redukcję odsetka  $HbA_{1c}$  w grupie leczonej dwufazowym analogiem niż w grupie przyjmującej glarginę, więcej pacjentów osiągnęło też założony cel terapeutyczny, czyli odsetek  $HbA_{1c}$  niższy niż  $7\%$  ( $41\%$  vs.  $22\%$ ;  $p < 0,001$ ) [27].

Ponadto warto zwrócić uwagę na fakt, że w obu badaniach, tj. w badaniu Raskina i wsp. [20] porównującym dwufazowy analog BiAsp 30 z insuliną glarginą oraz w badaniu Roach i Malone [27] zestawiającym insulinę lispro 25/75 z insuliną glarginą (w obu badaniach preparaty insulinowe skojarzone z metforminą), odnotowano większą reduk-

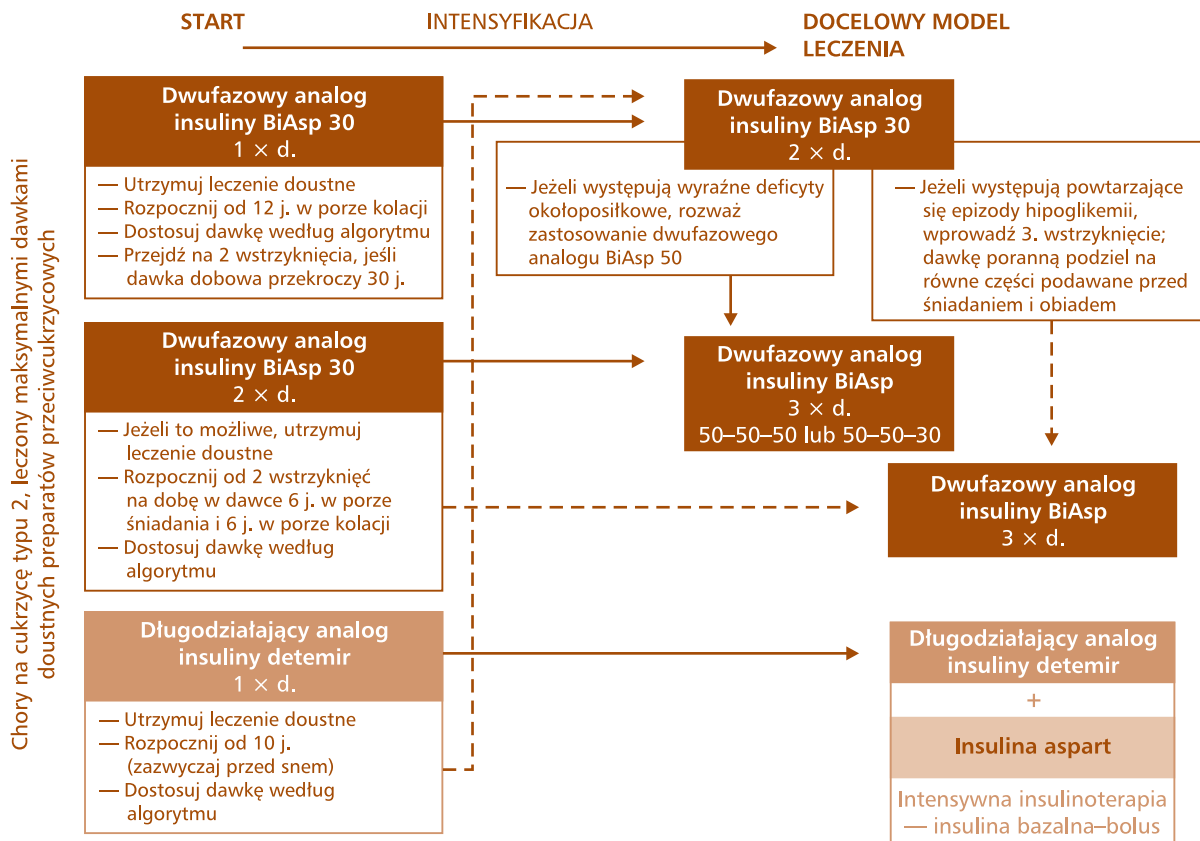
cję  $HbA_{1c}$  w grupach pacjentów, gdzie jej odsetek był wyższy niż  $8,5\%$ . Fakt ten może wskazywać, że lepszym sposobem rozpoczęcia insulinoterapii u pacjentów ze złym wyrównaniem metabolicznym ( $HbA_{1c} > 8,5\%$ ) oraz z postępującą dysfunkcją komórek beta są dwufazowe analogi insuliny.

Wyniki ostatnio zakończonego, dużego badania DURABLE (2091 pacjentów), porównującego 2 sposoby rozpoczęcia insulinoterapii, czyli dodanie do 2–3 doustnych leków przeciw cukrzycowych insuliny glarginy lub insuliny lispro mix 25/75, wykazały, że drugi ze sposobów rozpoczęcia insulinoterapii charakteryzował się większą redukcją odsetka  $HbA_{1c}$  ( $-1,8$  vs.  $-1,7\%$ ;  $p = 0,005$ ), a więcej pacjentów uzyskało wartość  $HbA_{1c}$  poniżej  $7\%$  ( $47,5\%$  vs.  $40,3\%$ ;  $p < 0,001$ ) [28]. Stężenie glukozy 2 godziny po posiłkach porannym i wieczornym było znamienne niższe w grupie leczonej lispro mix 25/75 niż w grupie otrzymującej glarginę, natomiast nie odnotowano istotnych różnic między grupami po posiłku popołudniowym. W grupie analogu dwufazowego stwierdzono nieznacznie większą częstość epizodów hipoglikemii (28,0 vs. 23,1 epizodów/pacjenta/rok;  $p = 0,007$ ), chociaż liczba nocnych niedocukrzeń była niższa w grupie otrzymującej lispro mix 25/75 niż u osób leczonych długodziałającym analogiem (8,9 vs. 11,4 epizodów/pacjenta/rok;  $p = 0,009$ ). Leczeniu lispro mix 25/75 towarzyszył też nieznacznie większy przyrost masy ciała.

Wyniki wcześniej cytowanych badań wykazały, że stosowanie długodziałających analogów insuliny czy też insulin dwufazowych wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii niż w przypadku insulin ludzkich (NPH czy BHI 30/70). Istnieją też dane, że insulina glargina, w porównaniu z ludzką mieszkanką insuliny 30/70, jest bardziej efektywna w kontroli  $HbA_{1c}$ , a jej stosowanie wiąże się z mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii. Jednak interpretując wyniki tych badań, należy zwrócić uwagę na fakt, że w grupie insuliny glarginy pacjenci otrzymywali dodatkowo doustne leki przeciw cukrzycowe, natomiast insulinę BHI 30 stosowano w monoterapii [29].

Problem rozpoczęcia insulinoterapii u cukrzyca typu 2 analizowali także Fonseca i wsp. [30]. Autorzy ci badali zależność podejmowanych decyzji od wieku pacjentów, czasu trwania cukrzyca, stężenia glukozy przed snem, na czczo, przed posiłkami,  $HbA_{1c}$ , a także wpływ analogów na wskaźniki prawidłowej kontroli glikemii. Po zestawieniu wyników badań *treat-to-target* dotyczących długodziałających i dwufazowych analogów stwierdzili, że osoby z niską glikemią przed snem i relatywnie krótko chorujące na cukrzyca typu 2 powinny rozpoczynać





Rycina 1. Algorytm rozpoczynania insulinoterapii w cukrzycy typu 2

leczenie od insuliny podstawowej, a pacjenci w starszym wieku z wyższymi stężeniami glukozy przed snem mogą osiągnąć lepsze wyniki  $HbA_{1c}$ , stosując dwufazowy analog BiAsp 30.

Natomiast w badaniu 4-T testowano 3 sposoby wdrażania insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 [17]. Do stosowanego leczenia doustnego dodawano szybko działający analog insuliny, dwufazowy lub analog długodziałający. Wykazano, że dodanie długodziałającego analogu insuliny do doustnych leków przeciwcukrzycowych (metformina, pochodne sulfonilomocznika) może obniżyć odsetek  $HbA_{1c}$  o 0,8–1,4% i utrzymywać go na tym poziomie przez rok. Terapia tym analogiem insuliny wiązała się dodatkowo z innymi korzyściami, a mianowicie niższą częstością epizodów hipoglikemii niż przy innych analizowanych sposobach rozpoczynania insulinoterapii oraz mniejszym przyrostem masy ciała. Rozpoczęcie terapii od analogu szybko działającego i dwufazowego analogu insuliny wiązało się z większą skutecznością, bowiem obniżały odsetek  $HbA_{1c}$  w większym stopniu niż analog długodziałający. Niestety, korelowało to z nieco większym ryzykiem hipoglikemii i większym przyrostem masy ciała (ryc. 1).

Wyniki powyższych badań wskazują na konieczność indywidualizacji rozpoczynania leczenia chorych na cukrzycę typu 2 i dopasowania sposobu terapii do ich potrzeb. Jest oczywiste, że rozpoczynanie insulinoterapii w cukrzycy typu 2 od długodziałającego analogu czy też dwufazowego analogu insuliny w połączeniu z metforminą będzie skutkowało poprawą wyników leczenia. Szukając jednak odpowiedzi na pytanie „od czego zacząć?”, a opierając się na wynikach prezentowanych badań, należałoby rekomendować rozpoczynanie insulinoterapii od długodziałającego analogu insuliny u pacjentów z krótkotrwałą cukrzycą, u których odsetek  $HbA_{1c}$  wynosi poniżej 8,5% [31], natomiast u chorych, u których przekracza on tę wartość, uzyskuje się lepsze efekty, rozpoczynając leczenie insuliną od dwufazowego analogu insuliny w połączeniu z metforminą [20, 27, 31].

### Podsumowanie

Postępujący charakter cukrzycy typu 2 wiąże się z koniecznością wdrożenia insulinoterapii. Według zaleceń PTD, ADA i EASD leczenie insuliną roz-

poczyna się przy odsetku HbA<sub>1c</sub> przekraczającym 7%, gdy wykorzystana jest możliwość stosowania doustnych leków przeciw cukrzycy oraz wykluczy inne przyczyny hiperglikemii. Według rekomendacji tych towarzystw pierwszy krok w rozpoczynaniu terapii insuliną powinna stanowić insulina NPH lub długodziałający analog. Analogi insuliny stanowią obecnie grupę leków, która dzięki swoim właściwościom pozwala na wygodniejsze, bardziej skuteczne i bezpieczne rozpoczynanie insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2. Jednak druga z przedstawionych opcji terapeutycznych, czyli rozpoczynanie insulinoterapii od dwufazowego analogu insuliny, może być bardziej ciekawa i wygodna zarówno dla pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i lekarzy, gdyż zapewnia im możliwość rozpoczęcia i kontynuacji leczenia tą samą insuliną, przy użyciu tego samego wstrzykiwacza. Natomiast intensyfikacja terapii chorych zaczynających leczenie od długodziałającego analogu insuliny wiąże się z koniecznością dodania drugiego rodzaju analogu (szybkodziałającego) w opcji raz dziennie przed głównym posiłkiem lub 3 dodatkowych wstrzyknięć przed głównymi posiłkami. Takie postępowanie wymaga ponownego przeszkolenia pacjenta, a także zmusza go do intensywnej, codziennej kontroli podawanych dawek insuliny. Podobnie jak w innych przypadkach, również w tym terapia cukrzycy wymaga od lekarza indywidualnego podejścia do pacjenta oraz jego problemów związanych z chorobą.

## PIŚMIENNICTWO

- Zonenberg A., Siewko K., Popławska-Kita A., Kinalska I. Insulinoterapia w cukrzycy z uwzględnieniem stosowania analogów. *Przegl. Kardiodiabetol.* 2007; 3: 189–196.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2008. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9 (supl. A).
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1–11.
- Chen J.W., Christiansen J.S., Lauritzen T. Limitations to subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes. *Diab. Obes. Metab.* 2003; 5: 223–233.
- Heise T., Nosek L., Ronn B.B. i wsp. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614–1620.
- Vague P., Skeie S., De L.I., Elte J.W., Haahr H., Kristensen A. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590–596.
- 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.
- Pieber T.R., Draeger E., Kristensen A., Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 850–857.
- Hermansen K., Fontaine P., Kukuljka 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.
- Raslova K., Tamer S.C., Clauson P., Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27: 279–285.
- Haak T., Tiengo A., Draeger E., Suntum M., Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diab. Obes. Metab.* 2005; 7: 56–64.
- Hermansen K., Davies M., Derezinski T., Martinez R.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-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–1274.
- Philis-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 anti-diabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1569–1581.
- Standl E., Lang H., Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2004; 6: 579–588.
- Rosenstock J., Davies M., Home P.D. i wsp. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–416.
- Klein O., Lynge J., Endahl L., Damholt B., Nosek L., Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diab. Obes. Metab.* 2007; 9: 290–299.
- Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1716–1730.
- IDF Steering Committee: Ceriello A., Colagiuri S., Gerich J., Tuomilehto J. Guideline for management of postmeal glucose ([www.idf.org](http://www.idf.org)).
- Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contribution of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.
- Raskin P., Allen E., Hollander P. i wsp. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260–265.
- Kann P.H., Wascher T., Zackova V. i wsp. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Exp. Clin. Endocr. Diab.* 2006; 114: 527–532.

22. Małeckie M.T., Koblak T., Wolnik B., Sieradzki J. Praktyczne podejście do intensyfikacji leczenia mieszankami insuliny ludzkiej za pomocą dwufazowych analogów insuliny aspart w cukrzycy typu 2. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7: 295–299.
23. Khutsoane D., Sharma S.K., Almstafa M. i wsp.; for the PRESENT Study group. Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. *Diab. Obes. Metab.* 2008; 10: 221–222.
24. Gumprecht J., Hansen J.B., Borzi V. Glycemic Control with NovoMix®30 (BIAsp 30) in insulin-naive patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the IMPROVE™ study. *Diabetes* 2008; 57 (supl. 1): A577.
25. Garber A.J., Wahl T., Bressler P. i wsp. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (the 1-2-3 study). *Diab. Obes. Metab.* 2006; 8: 58–66.
26. Luzio S., Dunseath G., Peter R., Pauvaday V., Owens D.R. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of biphasic insulin aspart and insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1163–1168.
27. Roach P., Malone J.K. Comparison of insulin lispro mixture 25/75 with insulin glargine during a 24-h standardized test-meal period in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2006; 23: 743–749.
28. Wolffenbuttel B.H.R., Buse J.B., Herman W.H., The DURABLE trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycaemic agents (OHAs) in patients with type 2 diabetes (T2D). *Diabetologia* 2008; 51 (supl. 1): S388.
29. Janka H.U., Plewe G., Riddle M.C., Kliebe-Frisch C., Schweitzer M.A., Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 254–259.
30. Fonseca V., Davidson J., Home P. i wsp. Patients characteristics as predictors of treatment efficacy: premix analogue versus basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51 (supl. 1): S402.
31. Page S. Insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1–27.