

Bogumił Wolnik, Monika Łukaszewicz

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Intensyfikacja leczenia z wprowadzaniem insulin analogowych u chorych na cukrzycę typu 2

Treatment intensification with insulin analogs in type 2 diabetics

STRESZCZENIE

W ostatnich latach stale wzrasta liczba chorych na cukrzycę. Mimo wprowadzania nowych grup leków hipoglikemizujących, a także nowych preparatów insuliny, kontrola metaboliczna cukrzycy się nie poprawiła. Wynika to między innymi ze zbyt późnego wdrażania insuliny do leczenia cukrzycy oraz nieefektywnej intensyfikacji insulinoterapii. W niniejszej pracy przedstawiono skuteczność i profil bezpieczeństwa insulin analogowych zarówno w inicjowaniu, jak i intensyfikacji leczenia insuliną u 1492 chorych na cukrzycę typu 2. Dane zebrano na podstawie ankietowego badania obserwacyjnego obejmującego dwie wizyty w odstępie 3 miesięcy. Średni czas trwania choroby wynosił 9,77 roku, średnie stężenie HbA_{1c} na początku obserwacji wynosiło 8,86%, glikemia na czczo 160 mg/dl, a glikemia poposiłkowa 216 mg/dl. Najczęstszą przyczyną intensyfikacji leczenia były nieprawidłowe wartości glikemii poposiłkowych (88,5%), glikemii na czczo (73,8%) oraz wzrost odsetka HbA_{1c} (38,6%). Zmiany dotychczas stosowanej terapii wprowadzano odrębnie dla każdego pacjenta. Stosowano insulinę NovoRapid w połączeniu z Insulatard lub NovoMix 30 w monoterapii bądź w skojarzeniu z NovoRapid. Zmiana terapii spowodowała obniżenie HbA_{1c} do 7,77%, glikemii na czczo do 123,46 mg/dl, a glikemii poposiłkowej do 155,32 mg/dl. Obserwo-

wane różnice były statystycznie znamienne. Spośród badanych 76,9% osób oceniło leczenie jako wygodniejsze. Częstość przypadków hipoglikemii także się zmniejszyła. Jednym z istotnych czynników wpływających na skuteczność nowej terapii jest lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich związanych z czasem wstrzyknięcia insuliny — bezpośrednio przed posiłkiem. (Diabet. Prakt. 2008, 9, 5: 209–219)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, insulina aspart, analogi insuliny

ABSTRACT

Nowadays we can observe the increasing prevalence of diabetes all over the world. Despite new hypoglycaemic drugs implementation, including modern insulin products the metabolic control of diabetes does not improve. Generally it results from too late introducing insulinotherapy or noneffective treatment intensification. In this paper we present insulin analogues efficiency and safety profile in beginning or advancement in 1492 patients with diabetes type 2. Data were collected from observative questionnaire research of two visits with 3 months interval. The mean time of diabetes duration was 9.77 years. Mean HbA_{1c} level — 8.86%, fasting blood glucose 160 mg/dl, postprandial glucose 216 mg/dl. The commonest cause of treatment intensification was abnormal postprandial glucose (88.5%), fasting glucose (73.8%) and HbA_{1c} (38.6%). Modification of insulinotherapy was personalized. NovoRapid and Insulatard or NovoMix30 in monotherapy or together with NovoRapid were used. Treatment change caused decrease of HbA_{1c} level to 7.7%, fasting glycaemia to 123.46 mg/dl and post-

Adres do korespondencji: dr med. Bogumił Wolnik
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AMG
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel.: (058) 349 25 03

Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 5, 209–219

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 9.10.2008 Przyjęto do druku: 24.10.2008

prandial glucose to 155.32 mg/dl. Differences were statistically significant. 76.9% of patients considered the treatment more comfortable. Number of hypoglycaemia was lower. One of the most important factors influencing the new treatment efficiency is better patient compliance depending on time of insulin injection — immediately before a meal. (Diabet. Prakt. 2008, 9, 5: 209–219)

Key words: type 2 diabetes, aspart insulin, insulin analogues

Wstęp

W ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat zwiększyła się na świecie zachorowalność na cukrzycę; wzrost ten jest spowodowany przede wszystkim narastającą liczbą przypadków cukrzycy typu 2. W 1994 roku liczba chorych na cukrzycę na świecie wynosiła około 110 milionów, a prognozy na 2030 rok przewidują jej wzrost do 366 milionów (6,5% populacji) [1]. W Polsce w 2000 roku stwierdzono cukrzycę u 1 352 000 osób, a według prognoz w 2010 roku chorych na cukrzycę ma być już 1 792 000 [1].

Największym problemem we współczesnej diabetologii jest wzrastająca częstość przewlekłych powikłań tej choroby. Wynika to między innymi z faktu, że chorzy na cukrzycę są coraz lepiej leczeni i żyją dłużej. Jedną z głównych przyczyn powstawania powikłań naczyniowych jest hiperglikemia. Jak wynika z analizy badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), poprawa kontroli glikemii i obniżenie stężenia HbA_{1c} o 1% wiąże się z 21-procentowym zmniejszeniem ryzyka dla każdego punktu końcowego związanego z cukrzycą i 21-procentową redukcją ryzyka zgonów związanych z cukrzycą [2]. Spośród zdiagnozowanych chorych na cukrzycę co najmniej połowa nie osiąga dobrej kontroli glikemii. Średnie stężenie HbA_{1c} w Stanach Zjednoczonych wynosi 7,9% [3] przy pożądanej wartości poniżej 6,5%, zgodnie ze standardami Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [4, 5]. W Polsce sytuacja wygląda podobnie.

Leczenie chorego na cukrzycę typu 2 jest dynamicznym procesem. W początkowej fazie terapii udaje się osiągnąć cele leczenia poprzez stosowanie diety, aktywności fizycznej oraz doustnych leków hipoglikemizujących w monoterapii bądź w terapii skojarzonej [6]. Wyniki badania UKPDS wykazały, że w czasie trwania cukrzycy dochodzi do upośledzenia funkcji komórek beta wysp trzustkowych zarówno w grupie leczonej samą dietą, jak i pochodnymi sulfonilomocznika lub metforminą. Fakt ten sugeruje, że żadna z tych

metod leczenia nie umożliwi spowolnienia procesu destrukcji aparatu wyspowego trzustki [7]. W innym badaniu wykazano, że 30% pacjentów leczonych początkowo pochodnymi sulfonilomocznika nie odpowiadało w wystarczający sposób na te leki. U pozostałych 70% chorych obserwowano stopniowy spadek funkcji wydzielniczej komórek beta, oceniany na 4–5% rocznie. Zdaniem autorów badania należy zakładać, że zdecydowana większość chorych na cukrzycę typu 2 ostatecznie będzie wymagała terapii insulinowej. W badaniu UKPDS wykazano, że tylko 33% pacjentów leczonych metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika osiągnęło po 3 latach leczenia stężenie HbA_{1c} poniżej 7% [8]. Według obowiązujących wytycznych insulinę powinno się wdrożyć do leczenia przy stężeniu HbA_{1c} powyżej 7%, po wykluczeniu błędów dietetycznych oraz innych przyczyn pogarszających glikemię (np. infekcji) [5]. Lekarze często zbyt długo zwlekają z włączeniem terapii insuliną [9, 10]. Moment włączenia insuliny do leczenia jest trudny dla chorego i lekarza. Zarówno w Polsce, jak i większości krajów na świecie zwykle następuje on zbyt późno [9, 10]. Pacjent obawia się głównie konieczności wstrzyknięć, a także hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała [11, 12]. Dla lekarza natomiast szczególnie stresująca jest możliwość wystąpienia jatrogennej hipoglikemii. Konsekwencją takiej sytuacji jest swoiste porozumienie między lekarzem i chorym, które oddala leczenie insuliną w bliżej nieokreślonej przyszłości [12]. Prowadzi to oczywiście do dalszego pogarszania się stanu pacjenta. Intensyfikacja leczenia insuliną także, niestety, jest odsuwana w czasie zarówno przez chorych, jak i przez lekarzy [12]. Wiąże się ona z koniecznością poświęcenia pacjentowi znacznie więcej czasu, dodatkową edukacją, a także z intensyfikacją samokontroli. Nie bez znaczenia jest również fakt, że intensywne schematy leczenia insuliną często są zbyt skomplikowane dla wielu chorych na cukrzycę typu 2, zwłaszcza w starszym wieku.

W tej sytuacji wprowadzenie do leczenia preparatów insuliny analogowej wydaje się znaczącym postępem w inicjowaniu i intensyfikowaniu insulinoterapii. Zaletą preparatów insuliny jest duży profil bezpieczeństwa oraz bezpieczne i sprawdzone w badaniach klinicznych proste schematy dawkowania, możliwe do zastosowania zarówno w warunkach poradni diabetologicznych, jak i podstawowej opieki zdrowotnej [13–15].

Materiał i metody

Dane zebrano na podstawie ankietowego badania obserwacyjnego obejmującego dwie wizyty odbywane w odstępie 3 miesięcy ± 2 tygodnie. Do

obserwacji włączano chorych, u których zastosowano leczenie insuliną NovoMix 30 lub NovoRapid, bez względu na rodzaj cukrzycy i dotychczasowe leczenie. W niniejszej pracy zebrano dane dotyczące intensyfikacji leczenia w cukrzycy typu 2. Dane w badaniu pochodzą z dokumentacji pacjentów lub były uzyskiwane na podstawie standardowego wywiadu medycznego. Procedura badania nie obejmowała żadnej interwencji, a pacjentów włączano do obserwacji po podaniu insuliny NovoMix 30 lub NovoRapid. Lekarz prowadzący stosował terapię wyłącznie według swojej wiedzy i doświadczenia.

Badana grupa

Grupę poddaną badaniu stanowiło 1492 chorych na cukrzycę typu 2 (K: 829; 55,6%, M: 663; 44,4%). Średnia masa ciała pacjenta wynosiła 83 kg. Średni czas trwania choroby wynosił 9,77 roku. Średnia glikemia na czczo podczas pierwszej wizyty wynosiła 160 mg/100 ml, średnia glikemia poposiłkowa — 216 mg/100 ml, a HbA_{1c} — 8,86%. Metody leczenia przed rozpoczęciem terapii insuliną analogową przedstawiono w tabeli 1.

Po analizie wartości glikemii lekarz prowadzący podejmował decyzję o zmianie dotychczasowej terapii na leczenie insuliną analogową w schemacie najwłaściwszym dla danego pacjenta. Często zalecanym schematem była metoda wielokrotnych wstrzyknięć z zastosowaniem insuliny NovoRapid i Insulatard. U większości chorych zastosowano dwufazowy analog NovoMix 30 1 lub 2 razy na dobę, z ewentualnym dołączeniem insuliny NovoMix 30 lub NovoRapid w porze obiadu lub schematy zindywidualizowane.

Około 300 chorych otrzymywało NovoRapid w 3 wstrzyknięciach na dobę, w połączeniu z insuliną Insulatard w dawce wieczornej; około 40 pacjentom zalecono przyjmowanie insuliny Insulatard także

rano. Preparat NovoMix 30 otrzymało 1130 chorych, w tym około 140 osobom podano go w połączeniu z dawką obiadową insuliny NovoRapid. Średnie dawki insuliny NovoRapid przed posiłkami wynosiły: przed śniadaniem — 14,31 j., przed obiadem — 11,02 j., przed kolacją — 10,99 j. Średnia dawka insuliny NovoMix 30 przed śniadaniem wyniosła 22,8 j., przed obiadem — 12,16 j., a przed kolacją — 15,72 j. Średnie dawki insuliny Insulatard wynosiły: przed śniadaniem — 13,29 j., przed obiadem — 14 j., przed kolacją 19,69 j., a przed snem — 18,12 j.

Zdecydowana większość (89,8%) pacjentów została poddana edukacji dotyczącej sposobów podawania insuliny, prewencji niedocukrzeń oraz samokontroli.

Badane parametry

W badaniu porównywano parametry rejestrowane podczas pierwszej wizyty (pochodzące z wywiadu lub dokumentacji pacjenta) z rejestrowanymi po 3 miesiącach obserwacji. Ponadto w badaniu odnotowywano dotychczasowe leczenie oraz przyczyny rozpoczęcia terapii szybko działającym lub dwufazowym analogiem insuliny.

Do parametrów wyrównania glikemii zaliczają się: glikemia na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*), średnia glikemia po posiłku (PPG, *postprandial glucose*), stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Wyniki przedstawiono w zależności od dotychczasowego leczenia. Parametry bezpieczeństwa obejmowały jedynie orientacyjną ocenę częstości hipoglikemii na podstawie własnych odczuć pacjenta. Chorzy oceniali również wygodę leczenia.

Statystyka

W badaniu do opisu wyników zastosowano standardowe statystyki opisowe. Do porównań pomiędzy pierwszą i drugą wizytą stosowano sparowany test t-Studenta dla zmiennych parametrycznych oraz test χ^2 dla zmiennych nieparametrycznych.

Wyniki

Przyczyny intensyfikacji leczenia

Przyczynami intensyfikacji terapii w ocenie lekarza były (wg częstości): nieprawidłowe wartości glikemii poposiłkowych (88,5%), niewłaściwa wartość glikemii na czczo (73,8%), nieprawidłowe stężenie HbA_{1c} (38,6%), nieprzestrzeganie zaleconego odstępu czasowego między podaniem insuliny a rozpoczęciem posiłku (35,5%), występowanie hipoglikemii (12,5%), otyłość (1,4%), wystąpienie zespo-

Tabela 1. Rodzaj dotychczasowego leczenia

| Rodzaj leczenia przed włączeniem insuliny aspart | Liczba pacjentów (n) | Odsetek pacjentów |
|--|----------------------|-------------------|
| Dotychczas nieleczeni farmakologicznie | 49 | 3,3% |
| Tylko leki doustne | 1350 | 23,3% |
| Leczenie skojarzone (leki doustne + insulina) | 173 | 11,6% |
| Insulina ludzka | 865 | 58% |
| Analog insuliny | 54 | 3,6% |

tu stopy cukrzycowej (0,3%), koszty dotychczasowego leczenia (0,1%).

Dawki insuliny pod koniec obserwacji

Średnie dawki insuliny NovoRapid przed posiłkami wynosiły: przed śniadaniem — 15,04 j., przed obiadem — 11,2 j., przed kolacją — 11,44 j. Średnia dawka insuliny NovoMix 30 przed śniadaniem wyniosła 23,34 j., przed obiadem — 9,31 j., a przed kolacją — 16,54 j. Średnie dawki insuliny Insulatard wynosiły: przed śniadaniem — 13,11 j., przed kolacją 15,35 j., a przed snem — 19,25 j.

Glikemia na czczo

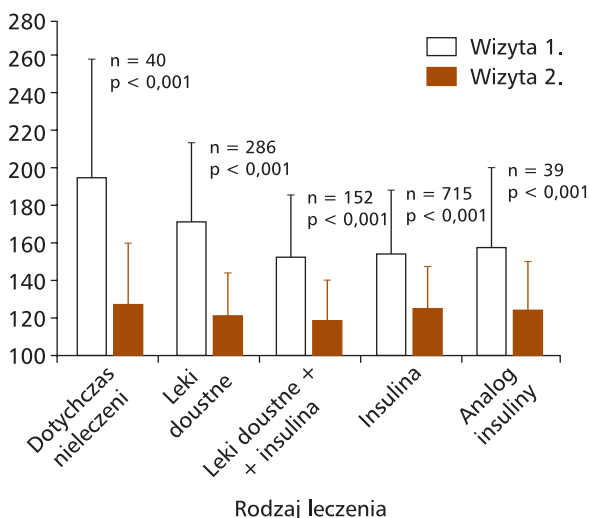
Glikemia na czczo w całej badanej populacji znacząco się zmniejszyła — ze średniej 160 mg/dl do 123,46 mg/dl.

Na rycinie 1 przedstawiono zmianę stężenia glukozy na czczo w zależności od leczenia poprzedzającego włączenie insuliny NovoRapid lub NovoMix 30. Wyniki pokazano jako średnie i odchylenia standardowe (SD, *standard deviation*). Na rycinie zaznaczono także liczebności poszczególnych grup. Dane z początku i końca obserwacji porównywano za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych sparowanych. We wszystkich przypadkach zmniejszenie było istotnie statystycznie ($p < 0,001$) i klinicznie.

Glikemia po posiłku

Glikemia po posiłku w całej badanej populacji zmniejszyła się znacząco z 216 mg/dl do 155,32 mg/dl.

Na rycinie 2 przedstawiono zmianę stężenia glukozy na czczo w zależności od leczenia poprze-



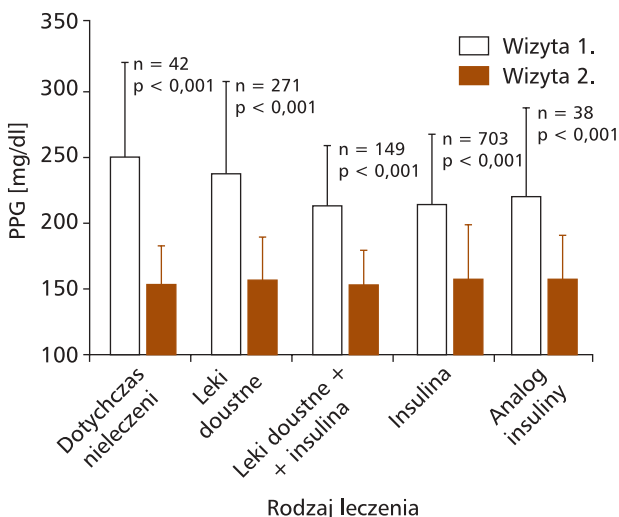
Rycina 1. Glikemia na czczo podczas pierwszej i drugiej wizyty w zależności od dotychczasowego leczenia (średnie i SD)

dzającego włączenie insuliny NovoRapid lub NovoMix 30. Wyniki pokazano jako średnie i odchylenia standardowe. Na rycinie zaznaczono także liczebności poszczególnych grup. Dane z początku i końca obserwacji porównywano za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych sparowanych. We wszystkich przypadkach zmniejszenie było istotnie statystycznie ($p < 0,001$).

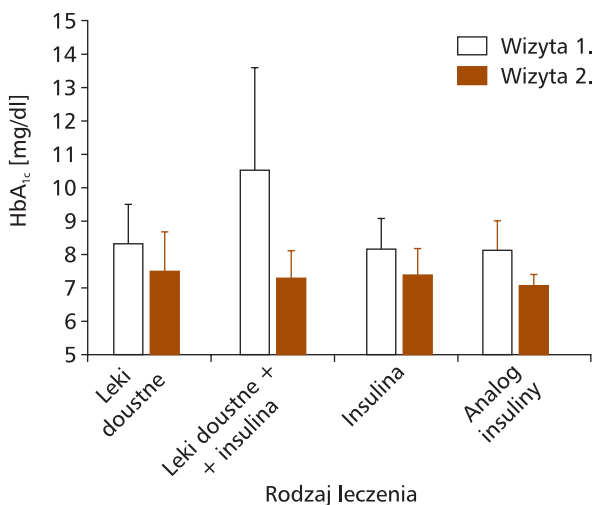
Odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})

Odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w całej badanej populacji znacząco się zmniejszył ze średniej 8,8% do 7,8% pod koniec badania.

Na rycinie 3 przedstawiono zmianę HbA_{1c} w zależności od leczenia poprzedzającego włączenie insuliny NovoRapid lub NovoMix 30. Wyniki pokazano



Rycina 2. Glikemia po posiłku podczas pierwszej i drugiej wizyty w zależności od dotychczasowego leczenia (średnie i SD)



Rycina 3. HbA_{1c} podczas pierwszej i drugiej wizyty w zależności od dotychczasowego leczenia (średnie i SD)

no jako średnie i odchylenia standardowe. Na rycinie zaznaczono także liczebności poszczególnych grup.

Dane z początku i końca obserwacji porównywano za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych sparowanych. Nie uzyskano danych dotyczących odsetka HbA_{1c} u osób dotąd nieleczonych farmakologicznie. W grupie chorych dotychczas leczonych lekami doustnymi w połączeniu z insuliną nie uzyskano zamienności statystycznej ze względu na niewielką liczebność grupy i bardzo duże odchylenie standardowe. W pozostałych grupach zmniejszenie było znamienne statystycznie ($p < 0,001$)

Częstość występowania ciężkich hipoglikemii

Pacjenci oceniali częstość występowania ciężkich epizodów hipoglikemii w okresie ostatnich 3 miesięcy przed pierwszą wizytą i w czasie 3 miesięcy leczenia preparatami NovoMix30 i NovoRapid, określając ich liczbę na podstawie notatek w dziennikach lub zapamiętanych informacji. Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Ocena wygody leczenia u pacjentów leczonych insuliną ludzką

Dotychczasową wygodę leczenia insuliną (łącznie 1054 chorych leczono pierwotnie insuliną) pacjenci ocenili średnio na 2,4 w skali 1–4.

Jako niewygodne oceniło takie leczenie 11,2% chorych, jako umiarkowanie wygodne — 40,7%, jako wygodne — 44,2%, a jako bardzo wygodne — 3,9% pacjentów. Podczas wizyty końcowej ponad 76% chorych oceniło, że wygoda leczenia poprawiła się w stosunku do okresu poprzedzającego intensyfikację leczenia przy zastosowaniu preparatów NovoMix 30 i NovoRapid (tab. 3).

Zachowywanie odstępu między wstrzyknięciem insuliny a posiłkiem podczas leczenia insuliną ludzką

Pośród 1071 chorych na cukrzycę typu 2 dotychczas leczonych insuliną ludzką tylko 312 (29,1%) przestrzegało zaleceń zachowywania 20–30-minutowego odstępu między podaniem insuliny a posiłkiem.

Tabela 2. Częstość występowania ciężkich hipoglikemii w okresie ostatnich 3 miesięcy przed wizytą

| | Pierwsza wizyta | | Druga wizyta | |
|---------|-----------------|---------|--------------|---------|
| | n | Odsetek | n | Odsetek |
| 0 | 1151 | 83,4% | 1356 | 96,0% |
| 1–5 | 213 | 15,4% | 57 | 4,0% |
| ponad 5 | 16 | 1,2% | 0 | 0% |

Odstęp ten wydłużało do powyżej 30 minut 7,9% pacjentów, a 18,4% rozpoczynało posiłek do 10 minut po podaniu insuliny. Odpowiednio 22,7% i 21,8% pacjentów rozpoczynało posiłek w czasie 10–15 minut i 15–20 minut po wstrzyknięciu insuliny.

Statystyki opisowe

Porównano poziomy kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą dla grupy chorych na cukrzycę typu 2, z uwzględnieniem dotychczasowego leczenia.

Grupa osób dotychczas nieleczonych

W celu sprawdzenia, czy występują istotne statystycznie różnice w poziomie kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród dotychczas nieleczonych chorych na cukrzycę typu 2, przeprowadzono analizę za pomocą testu *t*-Studenta dla grup zależnych (tab. 4).

Przeprowadzona analiza wykazała występowanie istotnych statystycznie (przy $p < 0,05$) różnic poziomów kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród dotychczas nieleczonych chorych na cukrzycę typu 2. We wszystkich przypadkach uzyskano istotne różnice. Poziom wszystkich wskaźników w drugim pomiarze był statystycznie niższy w porównaniu z pierwszą wizytą.

Grupa osób dotychczas stosujących tylko leki doustne

W celu sprawdzenia, czy występują istotne statystycznie różnice w poziomie kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących tylko leki doustne, przeprowadzono analizę za pomocą testu *t*-Studenta dla grup zależnych (tab. 5).

Przeprowadzona analiza wykazała występowanie istotnych statystycznie (przy $p < 0,05$) różnic poziomów kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących tylko leki doustne. We wszystkich przy-

Tabela 3. Wygoda leczenia w subiektywnej ocenie pacjenta. Pacjenci oceniali wygodę leczenia, odnosząc ją do odczuć sprzed okresu leczenia insulinami Novorapid lub NovoMix 30

| Wygoda leczenia (ocena) | Liczebność (n) | Odsetek |
|-------------------------|----------------|---------|
| Pogorszyła się | 55 | 3,7% |
| Nie uległa zmianie | 211 | 14,0% |
| Poprawiła się | 1158 | 76,9% |
| Razem | 1424 | 94,6% |
| Brak danych | 82 | 5,4% |

Tabela 4. Kontrola metaboliczna u osób dotychczas nieleczonych

| Porównywane pary pomiarów | Średnia | n | Odchylenie standardowe | Wartość t-Studenta | Istotność statystyczna |
|---|---------|----|------------------------|--------------------|------------------------|
| Para 1 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 1. | 196,65 | 40 | 63,40 | 8,041 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 2. | 127,88 | 40 | 32,81 | | |
| Para 2 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 1. | 246,45 | 42 | 68,92 | 9,254 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 2. | 152,95 | 42 | 27,41 | | |

*W przypadku pozostałych par liczebność grup była zbyt mała, aby dokonać porównań

Tabela 5. Kontrola metaboliczna u osób stosujących dotychczas tylko lenki doustne

| Porównywane pary pomiarów | Średnia | n | Odchylenie standardowe | Wartość t-Studenta | Istotność statystyczna |
|--|---------|-----|------------------------|--------------------|------------------------|
| Para 1 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 1. | 172,74 | 286 | 42,11 | 21,602 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 2. | 121,78 | 286 | 24,69 | | |
| Para 2 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 1. | 232,30 | 277 | 67,90 | 18,621 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 2. | 155,05 | 277 | 30,13 | | |
| Para 3 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} — wizyta 1. | 8,880 | 69 | 1,354 | 4,636 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} — wizyta 2. | 7,925 | 69 | 1,423 | | |

padkach uzyskano istotne różnice. Poziom wszystkich wskaźników w drugim pomiarze był statystycznie niższy w porównaniu z pierwszą wizytą.

Grupa osób dotychczas stosujących terapię skojarzoną

W celu sprawdzenia, czy występują istotne statystycznie różnice w poziomie kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących terapię skojarzoną, przeprowadzono analizę za pomocą testu t-Studenta dla grup zależnych (tab. 6).

Przeprowadzona analiza wykazała występowanie istotnych statystycznie (przy $p < 0,05$) różnic poziomów kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących terapię skojarzoną. W 2 przypadkach uzyskano istotne różnice. Wartość glikemii na czczo [mg/dl] i po posiłku w drugim po-

miarze była statystycznie niższa w porównaniu z pierwszą wizytą.

Grupa osób dotychczas stosujących insulinę ludzką

W celu sprawdzenia, czy występują istotne statystycznie różnice w poziomie kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących insulinę ludzką, przeprowadzono analizę za pomocą testu t-Studenta dla grup zależnych (tab. 7).

Przeprowadzona analiza wykazała występowanie istotnych statystycznie (przy $p < 0,05$) różnic poziomów kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących insulinę ludzką. We wszystkich przypadkach uzyskano istotne różnice. Poziom wszystkich wskaźników w drugim pomiarze był statystycznie niższy w porównaniu z pierwszą wizytą.

Tabela 6. Kontrola metaboliczna u osób stosujących dotychczas trapię skojarzoną

| Porównywane pary pomiarów | Średnia | n | Odchylenie standardowe | Wartość t-Studenta | Istotność statystyczna |
|--|---------|-----|------------------------|--------------------|------------------------|
| Para 1 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 1. | 152,82 | 152 | 34,17 | 12,502 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 2. | 118,65 | 152 | 22,80 | | |
| Para 2 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 1. | 210,21 | 148 | 43,30 | 15,886 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 2. | 151,29 | 148 | 26,65 | | |
| Para 3 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} — wizyta 1. | 11,529 | 31 | 12,777 | 1,667 | 0,106 |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} — wizyta 2. | 7,700 | 31 | 0,989 | | |

Tabela 7. Kontrola metaboliczna u osób dotychczas stosujących insulinę ludzką

| Porównywane pary pomiarów | Średnia | n | Odchylenie standardowe | Wartość t-Studenta | Istotność statystyczna |
|--|---------|-----|------------------------|--------------------|------------------------|
| Para 1 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 1. | 154,74 | 715 | 35,65 | 23,517 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 2. | 124,67 | 715 | 26,57 | | |
| Para 2 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 1. | 210,61 | 703 | 49,84 | 27,226 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 2. | 156,72 | 703 | 37,40 | | |
| Para 3 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} — wizyta 1. | 8,678 | 97 | 1,096 | 10,367 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} — wizyta 2. | 7,815 | 97 | 0,925 | | |

Grupa osób dotychczas stosujących analog insuliny ludzkiej

W celu sprawdzenia, czy występują istotne statystycznie różnice w poziomie kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród chorych na cukrzycę typu 1 stosujących analog insuliny ludzkiej, przeprowadzono analizę za pomocą testu t-Studenta dla grup zależnych (tab. 8).

Przeprowadzona analiza wykazała występowanie istotnych statystycznie (przy $p < 0,05$) różnic poziomów kontroli metabolicznej między pierwszą a drugą wizytą wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących analog insuliny ludzkiej. We wszystkich przypadkach uzyskano istotne różnice. Poziom wszystkich wskaźników w pomiarze dru-

gim był statystycznie niższy w porównaniu z pierwszą wizytą.

Porównanie częstości występowania ciężkich hipoglikemii między pierwszą a drugą wizytą

W celu sprawdzenia, czy występują istotne różnice w częstości występowania hipoglikemii między pierwszą a drugą wizytą wśród chorych na cukrzycę typu 2 przeprowadzono analizę za pomocą testu Wilcozona. Wartość Z wyniosła $-10,79$ (przy $p < 0,05$). Podczas drugiej wizyty odnotowano mniejszą częstość występowania hipoglikemii, w porównaniu z pierwszą wizytą (tab. 9).

W tabelach 10–14 przedstawiono charakterystykę badanej grupy

Tabela 8. Kontrola metaboliczna u osób stosujących dotychczas analog insuliny ludzkiej

| Porównywane pary pomiarów | Średnia | n | Odczylenie standardowe | Wartość t-Studenta | Istotność statystyczna |
|--|---------|----|------------------------|--------------------|------------------------|
| Para 1 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 1. | 158,54 | 39 | 43,31 | 5,707 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] — wizyta 2. | 125,10 | 39 | 25,32 | | |
| Para 2 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 1. | 216,18 | 38 | 64,34 | 6,320 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] — wizyta 2. | 156,92 | 38 | 28,16 | | |
| Para 3 | | | | | |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} — wizyta 1. | 8,627 | 11 | 1,143 | 4,262 | 0,000 |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} — wizyta 2. | 7,427 | 11 | 0,443 | | |

Tabela 9. Częstość występowania ciężkich hipoglikemii w okresie ostatnich 3 miesięcy — cukrzyca typu 2

| | Wizyta pierwsza | | Wizyta druga | |
|---------|-----------------|---------|--------------|---------|
| | Liczebność | Odsetek | Liczebność | Odsetek |
| 0 | 1151 | 83,4% | 1356 | 96,0% |
| 1–5 | 213 | 15,4% | 57 | 4,0% |
| ponad 5 | 16 | 1,2% | 0 | 0% |

Dyskusja

Wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 2 oceniane na podstawie odsetka hemoglobiny glikowanej w badanej populacji na początku obserwacji wynosiło 8,8% (dane dostępne dla 44,96% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu) i jest ono porównywalne do wyników osiągniętych w Europie oraz na świecie u pacjentów rozpoczynających leczenie insuliną. Glikemia na czczo wynosiła średnio 160 mg/dl, a glikemia poposiłkowa — 216 mg/dl. W grupie tej ponad 25% chorych dotychczas nie było leczonych insuliną. Pozostali pacjenci byli do tej pory leczeni insuliną ludzką w różnych schematach, najczęściej w 2 wstrzyknięciach gotowych mieszanek insuliny ludzkiej. Głównymi przyczynami intensyfikacji leczenia insuliną były hiperglikemia na czczo, hiperglikemia poposiłkowa oraz zbyt wysokie stężenie hemoglobiny glikowanej. Większość obserwowanych pacjentów została poddana terapii insuliną NovoMix 30 w 2 wstrzyknięciach przed śniadaniem oraz przed kolacją (79% wszystkich chorych). W części przypadków leczenie to modyfikowano poprzez

dołączenie dodatkowej iniekcji insuliny NovoRapid lub NovoMix 30 przed obiadem. Metodę wielokrotnych wstrzyknięć przy zastosowaniu insuliny NovoRapid i Insulatard zaproponowano 21% chorych. Lekarze posługiwali się prostymi schematami doboru dawek insuliny, w zależności od wartości glikemii. Podczas drugiej wizyty po 13 tygodniach obserwacji HbA_{1c} obniżyła się z 8,8% do 7,8% (dane dostępne dla 218 chorych, co stanowi 14,6% wszystkich pacjentów). Glikemia na czczo obniżyła się ze 160 mg/dl do 123 mg/dl, natomiast glikemia po posiłku zmniejszyła się z 216 mg/dl do 155 mg/dl. Obniżenie glikemii poposiłkowej jest bardzo istotne. Dostępne dane sugerują, że hiperglikemia poposiłkowa wiąże się ze zwiększeniem ryzyka makroangiopatii. Wyniki badania *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe* (DECODE) dowodzą, że makroangiopatia wykazuje silniejszą korelację z hiperglikemią poposiłkową niż z hiperglikemią na czczo [16]. Istotne znaczenie ma fakt, że poprawę kontroli cukrzycy obserwowano we wszystkich podgrupach chorych, poddanych wcześniej zarówno terapii za pomocą leków doustnych, jak i insulinoterapii klasycznymi insulinami ludzkimi, a także preparatami analogowymi. Na pewno istotną rolę w tak znaczącej poprawie kontroli cukrzycy odegrały dodatkowa edukacja chorych i indywidualnie dobrany schemat leczenia dla każdego pacjenta. Intensyfikacji leczenia insuliną i obniżeniu glikemii oraz stężenia HbA_{1c} towarzyszyło zmniejszenie ryzyka ciężkich hipoglikemii po 3 miesiącach terapii. Dane uzyskane w prezentowanym

Tabela 10. Podstawowe statystyki opisowe badanej grupy — chorych na cukrzycę typu 2

| Parametr | n | Minimum | Maksimum | Średnia | Odchylenie standardowe |
|--|------|---------|----------|---------|------------------------|
| Wiek (lata) | 1486 | 8 | 88 | 61,16 | 9,71 |
| Wzrost [cm] | 1484 | 100 | 197 | 166,91 | 8,83 |
| Masa ciała [kg] | 1475 | 10,5 | 160,0 | 83,060 | 14,400 |
| Czas trwania cukrzycy (lata) | 1415 | 1 | 76 | 9,77 | 6,08 |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] | 1350 | 73 | 377 | 160,46 | 40,18 |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mmol/l] | 140 | 3,1 | 16,2 | 8,826 | 2,135 |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] | 1335 | 55 | 856 | 216,48 | 56,33 |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mmol/l] | 144 | 5,0 | 23,2 | 12,004 | 3,000 |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} | 668 | 3,4 | 80,0 | 8,816 | 3,048 |
| Jeśli pacjent był leczony insuliną ludzką — jak ocenia wygodę leczenia | 1054 | 1 | 4 | 2,41 | 0,74 |
| Zalecona terapia — NovoRapid przed śniadaniem | 308 | 3 | 40 | 14,31 | 6,04 |
| Zalecona terapia — NovoRapid przed obiadem | 437 | 3 | 30 | 11,02 | 4,98 |
| Zalecona terapia — NovoRapid przed kolacją | 291 | 2 | 30 | 10,99 | 4,85 |
| Zalecona terapia — NovoRapid przed snem | 3 | 2 | 8 | 4,33 | 3,21 |
| Zalecona terapia — NovoMix 30 przed śniadaniem | 1139 | 5 | 46 | 22,80 | 7,43 |
| Zalecona terapia — NovoMix 30 przed obiadem | 31 | 4 | 24 | 12,16 | 4,89 |
| Zalecona terapia — NovoMix 30 przed kolacją | 1130 | 2 | 62 | 15,72 | 6,17 |
| Zalecona terapia — NovoMix 30 przed snem | 33 | 6 | 34 | 16,30 | 6,69 |
| Zalecona terapia — Insulatard przed śniadaniem | 42 | 5 | 42 | 13,29 | 7,72 |
| Zalecona terapia — Insulatard przed obiadem | 1 | 14 | 14 | 14,00 | 0 |
| Zalecona terapia — Insulatard przed kolacją | 13 | 12 | 30 | 19,69 | 5,47 |
| Zalecona terapia — Insulatard przed snem | 265 | 4 | 44 | 18,12 | 7,86 |
| Obecne leczenie — NovoRapid przed śniadaniem | 294 | 1 | 73 | 15,04 | 7,42 |
| Obecne leczenie — NovoRapid przed obiadem | 432 | 2 | 30 | 11,12 | 5,14 |
| Obecne leczenie — NovoRapid przed kolacją | 279 | 3 | 30 | 11,44 | 5,46 |
| Obecne leczenie — NovoRapid przed snem | 0 | | | | |
| Obecne leczenie — NovoMix 30 przed śniadaniem | 1091 | 3 | 46 | 23,34 | 7,23 |
| Obecne leczenie — NovoMix 30 przed obiadem | 45 | 4 | 20 | 9,31 | 4,51 |
| Obecne leczenie — NovoMix 30 przed kolacją | 1087 | 3 | 44 | 16,54 | 6,06 |
| Obecne leczenie — NovoMix 30 przed snem | 20 | 8 | 28 | 17,50 | 5,54 |
| Obecne leczenie — Insulatard przed śniadaniem | 46 | 6 | 30 | 13,11 | 6,32 |
| Obecne leczenie — Insulatard przed kolacją | 17 | 1 | 30 | 15,35 | 6,60 |
| Obecne leczenie — Insulatard przed snem | 256 | 2 | 44 | 19,25 | 8,19 |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mg/dl] | 1261 | 15 | 305 | 123,46 | 26,04 |
| Kontrola metaboliczna — glikemia na czczo [mmol/l] | 143 | 3,9 | 16,2 | 7,032 | 1,396 |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mg/dl] | 1248 | 10 | 750 | 155,32 | 33,82 |
| Kontrola metaboliczna — po posiłku [mmol/l] | 143 | 5,4 | 15,2 | 8,927 | 1,713 |
| Kontrola metaboliczna — stężenie HbA _{1c} | 271 | 5,9 | 17,8 | 7,774 | 1,092 |
| Wygodność leczenia w ocenie pacjenta | 1424 | 1 | 3 | 2,77 | 0,50 |

projekcie potwierdzają wysoki stopień bezpieczeństwa terapii przy zastosowaniu insulin analogowych. Kolejnym ważnym aspektem, bezpośrednio związanym z kontrolą glikemii po posiłku, jest czas wstrzyknięcia insuliny. Jak wynika z profilu farmakokinetycznego klasycznych insulin ludzkich, powinno się je podawać około 30 minut przed posiłkami. Nie jest to wygodne i wielu pacjentów nie przestrzega tego zalecenia [17, 18]. Wyniki omawianej pracy także to potwierdzają. Zaledwie 29,1% chorych przestrzegało zaleceń lekarskich dotyczących 20–30-minutowego odstępu między wstrzyknięciem a posiłkiem [19]. Analogi szybko działające

i mieszanki dwufazowe można podawać bezpośrednio przed posiłkami i większość chorych pytała o najważniejsze zalety insulin analogowych wymieniała ten aspekt jako pierwszy. Zapewne jest to jedna z przyczyn poprawy wyгоды leczenia podanej przez badanych chorych.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że inicjowanie i intensyfikowanie leczenia przy użyciu insulin analogowych bądź w formie preparatów szybko działających lub mieszanek dwufazowych jest skuteczne, ale także bezpieczne oraz możliwe do zastosowania zarówno w poradniach specjalistycznych, jak i podstawowej opieki zdrowotnej.

Tabela 11. Udział w projekcie kobiet i mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2

| Płeć | Liczebność | Odsetek | Odsetek ważny | Odsetek skumulowany |
|-------------|------------|---------|---------------|---------------------|
| Kobiety | 829 | 55,0% | 55,6% | 55,6% |
| Mężczyźni | 663 | 44,0% | 44,4% | 100,0% |
| Razem | 1492 | 99,1% | 100,0% | |
| Brak danych | 14 | 0,9% | | |
| Razem | 1506 | 100,0% | | |

Tabela 12. Sposób leczenia chorych na cukrzycę typu 2 przed zmianą terapii podczas pierwszej wizyty

| Dotychczasowe leczenie | Liczebność | Odsetek | Odsetek ważny | Odsetek skumulowany |
|--------------------------|------------|---------|---------------|---------------------|
| Dotychczas nieleczony | 49 | 3,3% | 3,3% | 3,3% |
| Tylko leki doustne | 350 | 23,2% | 23,5% | 26,8% |
| Terapia skojarzona | 173 | 11,5% | 11,6% | 38,4% |
| Insulina ludzka | 865 | 57,4% | 58,0% | 96,4% |
| Analog insuliny ludzkiej | 54 | 3,6% | 3,6% | 100,0% |
| Razem | 1491 | 99,0% | 100,0% | |
| Brak danych | 15 | 1,0% | | |
| Razem | 1506 | 100,0% | | |

Tabela 13. Zachowywanie odstępu między podaniem insuliny a posiłkiem w przypadku leczenia insuliną ludzką

| Ostęp | Liczebność | Odsetek | Odsetek ważny | Odsetek skumulowany |
|-------------|------------|---------|---------------|---------------------|
| < 10 min | 197 | 13,1% | 18,4% | 18,4% |
| 10–15 min | 243 | 16,1% | 22,7% | 41,1% |
| 15–20 min | 234 | 15,5% | 21,8% | 62,9% |
| 20–30 min | 312 | 20,7% | 29,1% | 92,1% |
| > 30 min | 85 | 5,6% | 7,9% | 100,0% |
| Razem | 1071 | 71,1% | 100,0% | |
| Brak danych | 435 | 28,9% | | |
| Razem | 1506 | 100,0% | | |

Tabela 14. Wygoda leczenia w ocenie pacjenta podczas drugiej wizyty

| Wygoda | Liczebność | Odsetek | Odsetek ważny | Odsetek skumulowany |
|------------------|------------|---------|---------------|---------------------|
| Pogorszyła się | 55 | 3,7% | 3,9% | 3,9% |
| Nie zmieniła się | 211 | 14,0% | 14,8% | 18,7% |
| Poprawiła się | 1158 | 76,9% | 81,3% | 100,0% |
| Razem | 1424 | 94,6% | 100,0% | |
| Brak danych | 82 | 5,4% | | |
| Razem | 1506 | 100,0% | | |

PIŚMIENNICTWO

1. McCarty D., Zimmet P. Diabetes 1994 to 2010: Global Estimates and Projections. Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany, 1994. International Diabetes Institute, Melbourne, Australia.
2. UKPDS 35 Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. UKPDS Group. Br. Med. J. 2000; 321: 405–412.

3. Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N., Fedder D.O. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. Diabetes Care 2004; 27: 17–20.
4. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes. Eur. Heart J. 2007; 28: 88–136.

5. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Prakt.* 2007; 8: supl. A.
6. Hirsch B., Bergenstal R.M., Parkin C.G., Wright E. Jr, Buse J.B. A real-world approach to insulin therapy in primary care. *Pract. Clin. Diabet.* 2005; 23: 78-86.
7. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005–2012.
8. UKPDS Study Group: UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 87–92.
9. Nathan D.M. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1342–1349.
10. Hayward R.A., Manning W.G., Kaplan S.H., Wagner E.H., Greenfield S. Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. *JAMA* 1997; 278: 1663–1669.
11. Polonsky W. Psychological insulin resistance. The patient perspective. *Diabetes Educ.* 2007; 33: supl. 7.
12. Peyrot M., Rubin R.R., Lauritzen T. i wsp. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2673–2679.
13. Boehm B.O., Brondsted L., Home P.D. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Eur. J. Intern. Med.* 2004; 15: 496–502.
14. McNally P.G., Dean J.D., Morris A.D., Wilkinson P.D., Compion G., Heller S.R. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1044–1048.
15. Małecki M.T., Koblik T., Wolnik B., Sieradzki J. Praktyczne podejście do intensyfikacji leczenia mieszkankami insuliny ludzkiej za pomocą dwufazowych analogów insuliny aspart w cukrzycy typu 2. *Diabet. Prakt.* 2006; 5: 295–296.
16. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–621.
17. Kapitza C., Nosek L., Lindholm A., Leth G., Codony S.G., Heise T. Biphasic insulin aspart provides good metabolic control even when injected postprandially. *Diabetes* 2001; 50: A119.
18. Warren M.L.A.U., Klaff L.J., Rosenstock J., Allen E. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabet. Res.* 2004; 66: 23–29.
19. Heinemann L., Overmann H., Muhlhauser I. How do patients with diabetes-mellitus type-I handle the injection-meal interval in daily-life. *Diabetes* 1997; 46: 1290.