

Katarzyna Wasilewska, Iwona Jakubowska

I Oddział Chorób Wewnętrznych Endokrynologii i Diabetologii, SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku

Wpływ długodziałającego analogu insuliny detemir na wyrównanie metaboliczne u chorych na cukrzycę. Badanie obserwacyjne

The influence of detemir — a long acting analogue of insulin — on the metabolic homeostasis of diabetic patients. Observational study

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem niniejszej pracy była ocena wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2, leczonych intensywną insulinoterapią, z zastosowaniem długodziałającego analogu insuliny detemir.

MATERIAŁ I METODY. Do badania zakwalifikowano 17 chorych na cukrzycę typu 1 i 11 chorych na cukrzycę typu 2, u których podstawowym leczeniem była dotychczas intensywna insulinoterapia, oparta głównie na insulynie NPH w skojarzeniu z szybko działającymi analogami insuliny (86%). W ramach intensyfikacji leczenia insulinę podstawową zastąpiono insuliną detemir. Po obserwacji trwającej 3–6 miesięcy oceniano wpływ zmiany terapii na glikemię na czczo, glikemię poposiłkową, stężenie HbA_{1c}, incydenty hipoglikemii, masę ciała. Do oceny statystycznej używano testu McNemary (p*) oraz testu T dla prób powiązanych (p**).

WYNIKI. Oceniając glikemię na czczo w całej badanej grupie chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2, u 36% uzyskano znamienne statystycznie (p* < 0,013) znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo. Wiązało się to z 25-procentowym (p* < 0,039) zwiększeniem stabilności glikemii na czczo. Zastosowanie analogu długodziałającego detemir jako insuliny stanowiącej bazę łącznie z analogami szybko działającymi

(86%) w ramach intensywnej insulinoterapii przyczyniło się do wzrostu o 32% (p* < 0,039) liczby chorych z prawidłową glikemią poposiłkową. Skutkiem lepszego wyrównania metabolicznego cukrzycy w całej badanej grupie było znamienne statystycznie obniżenie o 1,7% (p** < 0,001) stężenia HbA_{1c}. Zastosowanie insuliny detemir doprowadziło do 17-procentowej redukcji odsetka chorych z incydentami hipoglikemii, w tym również epizodami hipoglikemii nocnych. U prawie 1/3 pacjentów zarówno z cukrzycą typu 1, jak i typu 2 doszło do zmniejszenia masy ciała.

WNIOSKI. W wyniku zastosowania długodziałającego analogu insuliny detemir uzyskano poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy wyrażającą się: obniżeniem glikemii na czczo i normalizacją glikemii poposiłkowych, obniżeniem stężenia HbA_{1c}, zmniejszeniem częstości incydentów hipoglikemii, a także redukcją masy ciała

Słowa kluczowe: długodziałający analog insuliny detemir, stężenie glukozy na czczo, glikemia poposiłkowa, HbA_{1c}

ABSTRACT

BACKGROUND. The aim of this work is to estimate the metabolic homeostasis in cases of type 1 and type 2 diabetes, treated with intensive insulinotherapy, with the use of detemir — a long acting analogue of insulin.

MATERIAL AND METHODS. The research included 17 patients with type 1 diabetes and 11 patients with type 2 diabetes. These patients were so far treated

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Wasilewska
I Oddział Chorób Wewnętrznych Endokrynologii i Diabetologii
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego
ul. M. Curie-Skłodowskiej 25, 15–950 Białystok
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 7, 249–260
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 16.07.2007 Przyjęto do druku: 23.07.2007

with intensive insulinotherapy, using NPH insulin and short acting analogues of insulin (86%). In order to intensify the treatment basic insulin was supplanted with detemir insulin. After 3–6 months of observation the influence of the change in therapy was evaluated. The evaluation included fasting plasma glucose concentration, post-prandial glucose concentration, HbA_{1c} concentration, number of hypoglycemia incidences, body weight. The statistic assessment was performed with the use of the McNemara test (p*) and the T test for associated samples (p**).

RESULTS. In the group, 36% of case showed a statistically significant (p* < 0.013) decrease in FPG followed by a 25% (p < 0.039) improvement in FPG stability. Using detemir as the basic insulin together with short acting analogues (86%) in intensive insulinotherapy, caused a 32% (p* < 0.039) increase in the number of patients with normal post-prandial glucose concentration. Resulting from better metabolic homeostasis in the whole research group, there was a statistically significant decrease of HbA_{1c} by 1.7% (p** < 0.001). The use of detemir led to a 17% reduction in the number of hypoglycemia incidences, including night hypoglycemia. One third of patients in the whole group reduced body weight.

CONCLUSIONS. The use of detemir led to an improvement in metabolic homeostasis, manifesting in: decrease in FPG and regulation of post-prandial glycemia, lower HbA_{1c} concentration, lower of hypoglycemia incidences and decrease in body weight.

Key words: long-acting insulin analogue detemir, fasting plasma glucose concentration, post-prandial glucose concentration, HbA_{1c}

Wstęp

Obserwowany w ostatnich latach na świecie wzrost zapadalności na cukrzycę ma charakter epidemiczny. W 2030 roku liczba chorych na cukrzycę wzrośnie do 366 mln [1]. Cukrzyca typu 1 stanowi jedynie 10% zaburzeń metabolizmu węglowodanów, przy czym zwiększa się przede wszystkim zapadalność i chorobowość z powodu cukrzycy typu 2, którą uznano za jedną z chorób cywilizacyjnych. Wzrost liczby zachorowań na cukrzycę typu 2 obserwuje się głównie w krajach uprzemysłowionych i rozwijających się. Zmiana stylu życia, wynikająca ze zwiększenia kaloryczności diety i zmniejszenia aktywności fizycznej, prowadzi do rozwoju otyłości. Proporcjonalnie do wzrostu liczby chorych na cukrzycę zwiększa się liczba pacjentów leczonych insuliną. W mo-

mentie rozpoznania cukrzycy typu 2 zachowane jest mniej niż 50% czynności wydzielniczej trzustki, natomiast po upływie 6 lat od rozpoznania — jedynie około 25% [2]. W wyniku postępującego ubytku czynności komórek β wysp trzustkowych w cukrzycy typu 2 dochodzi do wtórnej nieskuteczności pochodnych sulfonilomocznika. Zastosowanie insuliny pozwala na przywrócenie prawidłowego metabolizmu glukozy. Hiperglikemia przyczynia się do rozwoju powikłań mikronaczyniowych w postaci retinopatii, nefropatii czy neuropatii. W badaniu *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) udowodniono redukcję ryzyka powikłań mikroangiopatycznych u chorych na cukrzycę typu 1, uzyskując lepsze wyrównanie cukrzycy u pacjentów stosujących intensywną insulinoterapię [3]. Stężenie HbA_{1c} u tych chorych obniżyło się z 8,9% do 7,2%. Natomiast w grupie leczonej konwencjonalnie odnotowano wzrost stężenia HbA_{1c} do 9,1%. Skuteczność intensywnej insulinoterapii była tym wyższa, im wcześniej przed rozwojem powikłań ją rozpoczynano. Przewlekła hiperglikemia, wyrażająca się zwiększeniem stężenia HbA_{1c}, przyczynia się do wzrostu ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań. Aby terapia przynosiła długoterminowe korzyści, należy dążyć do osiągnięcia normoglikemii zarówno na czczo, jak i poposiłkowej. Są one wyznacznikiem wyrównania metabolicznego cukrzycy, wpływają na stężenie HbA_{1c}. Lepsza kontrola cukrzycy u chorych poddanych intensywnej insulinoterapii, sprzyjająca redukcji powikłań naczyniowych w porównaniu z tradycyjnym leczeniem, utrzymywała się również w trakcie dalszej obserwacji w badaniu *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), będącym kontynuacją próby DCCT [4].

Korzyści wynikające ze stosowania intensywnej insulinoterapii w cukrzycy typu 2, prowadzące do opóźnienia wystąpienia i zahamowania progresji retinopatii i nefropatii, udowodniono w badaniu *Kumamoto* [5].

U chorych na cukrzycę stwierdza się również wzrost zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego. W wielu przeprowadzonych badaniach wykazano zależność między hiperglikemią a rozwojem choroby niedokrwiennej serca. Niezależny czynnik ryzyka choroby wieńcowej stanowi głównie hiperglikemia poposiłkowa [6]. Jednym z takich badań było *Framingham Study*, gdzie wykazano 2–3-krotnie częstsze występowanie incydentów sercowych u chorych na cukrzycę [7]. Cukrzyca prowadzi do zwiększonego ryzyka rozwoju chorób i zgonów z przyczyn kardiologicznych [8]. W tej grupie chorych obserwuje się wzrost częstości zawałów serca i wyższą śmiertelność w jego ostrej fazie [9].

Hiperglikemia potęguje stres oksydacyjny, przyczynia się do zmniejszenia produkcji tlenu azotu (NO), działającego wazodylatacyjnie. Do przyspieszonej aterogenezy prowadzi również nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych oraz zaburzenia krzepnięcia, stwierdzone głównie w cukrzycy typu 2 [10].

Hiperglikemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zależnym od glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*), glikemii po doustnym obciążeniu glukozą i średnich glikemii, określanych za pomocą stężenia HbA_{1c} [11, 12]. Zarówno wartość glikemii na czczo, jak i 2 godziny po posiłku w okresie 3 miesięcy stanowi wyznacznik średniego stężenia glukozy, które określa hemoglobina glikowana [13]. Celem intensyfikacji leczenia jest normalizacja glikemii oraz stężenia HbA_{1c}. Według stanowiska Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2007 roku za kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej przyjmuje się stężenie glukozy na czczo w osoczu żylnym mniejsze lub równe 110 mg/dl, glikemię na czczo podczas samokontroli na poziomie 70–90 mg/dl, glikemię po posiłku podczas samokontroli na poziomie 70–135 mg/dl, zakres HbA_{1c} od wartości mniejszej lub równej 6,1% do wartości mniejszej lub równej 6,5% [14]. Zastosowanie intensywnej insulinoterapii, realizowanej za pomocą wielokrotnych (3–5) wstrzyknięć insuliny w ciągu doby, może najskuteczniej doprowadzić do osiągnięcia zaleceń rekomendowanych przez PTD. Nawet nieznaczne obniżenie stężenia HbA_{1c} może dawać niewspółmierne korzyści wynikające z lepszego wyrównania cukrzycy, a w związku z tym — redukcji ryzyka powikłań naczyniowych. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) stwierdzono, że obniżenie stężenia HbA_{1c} o 1% korelowało ze zmniejszeniem ryzyka każdego punktu końcowego związanego z cukrzycą o 21%, jak również z 21-procentową redukcją ryzyka zgonów u chorych na cukrzycę. W badaniu tym wykazano także redukcję zagrożenia zawału serca o 14% i ryzyka wystąpienia mikroangiopatii o 37% [12].

Priorytetem każdego lekarza opiekującego się chorymi na cukrzycę jest dążenie do jak najlepszego wyrównania metabolicznego pacjentów. Należy stosować najskuteczniejsze metody terapii, które zapewnią normoglikemię, chroniąc przed rozwojem powikłań. W cukrzycy typu 1 insulinoterapia jest leczeniem z wyboru. U niektórych chorych na cukrzycę typu 2 w wyniku postępującego „wyczerpania się” czynności komórek β trzustki lub rozwoju powikłań narządowych dochodzi do konieczności leczenia insuliną [15]. Intensywna insulinoterapia umożliwia jak najlepsze wyrównanie cukrzycy ze względu na elas-

tyczność dawkowania insuliny, zwłaszcza u pacjentów aktywnych lub nieregularnie spożywających posiłki. Konwencjonalne preparaty insuliny nie są w stanie naśladować prawidłowego, fizjologicznego wydzielania tego hormonu. Niefizjologiczny profil działania insuliny może stanowić przeszkodę w osiągnięciu docelowych wartości glikemii. Zastosowanie szybko działających analogów insuliny do posiłków, jak również analogu długodziałającego jako insuliny podstawowej, naśladuje fizjologiczny profil insulinemii lepiej niż insuliny konwencjonalne [16]. Terapia powinna być tak zindywidualizowana, by była akceptowana przez chorego, dawała satysfakcję z leczenia. Krótko działająca insulina ludzka, ze względu na opóźniony szczyt działania, występujący po około 2–3 godzinach od wstrzyknięcia, podawana jest 30 minut przed posiłkiem. Większość pacjentów nie przestrzega właściwego czasu wstrzyknięcia, co prowadzi do hiperglikemii poposiłkowej. Wydłużony do około 6–8 godzin czas działania insuliny może być przyczyną hipoglikemii międzyposiłkowej lub w godzinach porannych. Szybko działające analogi insuliny podawane przed posiłkami skutecznie obniżają glikemię po posiłkach, są wygodne do podawania przed nieplanowanymi przekąskami. Niektórzy pacjenci ze względu na większą swobodę terapii decydują się na taki model leczenia, mimo że ogólna kontrola glikemii może być porównywalna ze stosowaniem insuliny neutralnej [17].

Insulina izofanowa (NPH) o średnio długim okresie oddziaływania cechuje się opóźnionym początkiem działania, wyraźnym występowaniem szczytowego stężenia po 4 godzinach, które, stopniowo malejąc, przyczynia się do słabszego efektu, mimo około 20-godzinnego czasu działania. Następstwem jest duża zmienność stężenia glukozy we krwi. Ze względu na taki profil działania insulina NPH, stosowana jako insulina podstawowa, prowadzi do mniej przewidywalnych skutków terapii. Często nie zabezpiecza chorych przed hiperglikemią poranną, określaną mianem „zjawiska brzasku”, występującą między godziną 5.00 a 8.00, gdy zmniejsza się wrażliwość na insulinę i stężenie hormonu wzrostu jest wysokie [18]. Analogi insuliny podstawowej o długim okresie działania (glargina, detemir) mają bardziej stabilny profil farmakokinetyczny, a także wykazują mniejszą zmienność w porównaniu z insuliną izofanową [19–21].

Materiał i metody

Do badania włączono 28 chorych na cukrzycę, leczonych w Wojewódzkiej Poradni Diabetologicznej w Białymstoku. Badanych podzielono na dwie grupy:

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

	Cukrzyca typu 1		Cukrzyca typu 2	
Wiek	19–59 lat		42–74 lata	
Średni wiek	36,7 lat		57 lat	
Kobiety	n = 11 (65%)		n = 6 (55%)	
Mężczyźni	n = 6 (35%)		n = 5 (45%)	
Średni czas trwania cukrzycy	14 lat		14 lat	
Leczenie	Przed zmianą terapii	Po zmianie terapii	Przed zmianą terapii	Po zmianie terapii
intensywna insulinoterapia:				
— NPH	n = 16 (94%)	–	n = 10 (91%)	–
— detemir	–	n = 17 (100%)	–	n = 11 (100%)
w skojarzeniu z:				
krótkodziałającą insuliną ludzką	n = 2 (12%)	n = 1 (6%)	–	–
analogiem szybko działającym:	n = 14 (82%)	n = 16 (94%)	n = 11 (100%)	n = 11 (100%)
— lispro	n = 2 (12%)	n = 1 (6%)	n = 3 (30%)	n = 2 (18%)
— aspart	n = 12 (70%)	n = 15 (88%)	n = 7 (70%)	n = 9 (82%)
mieszanka analogowa:				
— lispro 25/75 (w skojarzeniu z lispro)	n = 1 (6%)	–	–	–
— aspart 30/70 (w skojarzeniu z aspart)	–	–	n = 1 (9%)	–
tylko insulinoterapia	n = 17 (100%)	n = 17 (100%)	n = 7 (64%)	n = 7 (64%)
insulinoterapia w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika	–	–	n = 2 (18%)	n = 2 (18%)
insulinoterapia w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i biguanidem	–	–	n = 1 (9%)	n = 1 (9%)
insulinoterapia w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i akarbozą	–	–	n = 1 (9%)	n = 1 (9%)

- I grupa — chorzy na cukrzycę typu 1 (n = 17; 61%);
- II grupa — chorzy na cukrzycę typu 2 (n = 11; 39%).

Charakterystykę grup oraz stosowanego leczenia przedstawiono w tabeli 1.

Aby poprawić wyrównanie cukrzycy u chorych objętych obserwacją (n = 28) ze średnim stężeniem HbA_{1c} równym 9,1%, z obecnością zjawiska hiperglikemii „o brzasku” (n = 27; 96%) i z incydentami hipoglikemii (n = 13; 46%), do terapii włączono insulinę detemir (Levemir, Novo Nordisk). Badanie rozpoczęto w lutym 2006 roku. Podczas wstępnej wizyty przeanalizowano wyniki dotychczasowego leczenia, oceniając: glikemię na czczo, glikemię poposiłkową, stężenie HbA_{1c}, obecność hipoglikemii, masę ciała.

Analiza glikemii na czczo (średnia z 3 ostatnich pomiarów stężenia glukozy na czczo wykonywanych przez pacjentów przed wizytą wstępną w ramach samokontroli)

Na podstawie najniższej i najwyższej średniej z 3 ostatnich pomiarów w grupie chorych ustalono 3 przedziały glikemii na czczo:

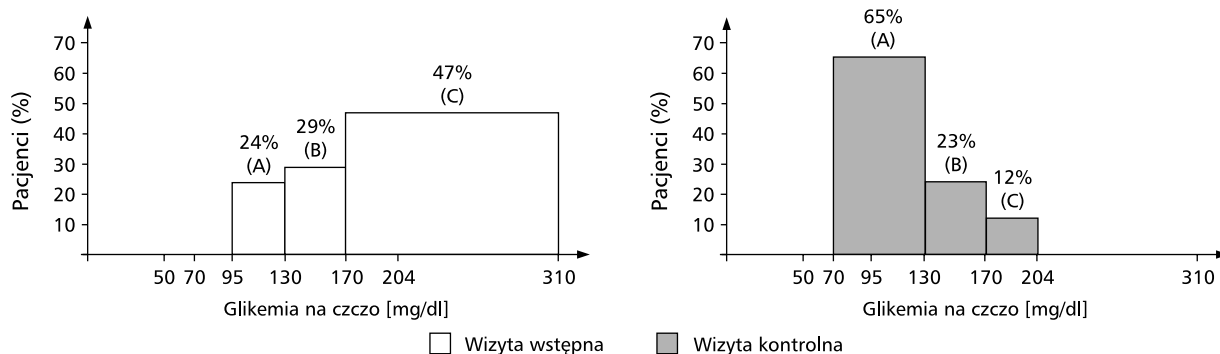
- I grupa — chorzy na cukrzycę typu 1 (n = 17; 61%), (ryc. 1):

- przedział A — glikemia na czczo w zakresie 95–130 mg/dl u 4 chorych (24%),
- przedział B — glikemia na czczo w zakresie 131–170 mg/dl u 5 chorych (29%);
- przedział C — glikemia na czczo w zakresie 171–310 mg/dl u 8 chorych (47%);
- II grupa — chorzy na cukrzycę typu 2 (n = 11, 39%) (ryc. 2):
- przedział A — glikemia na czczo w zakresie 127–130 mg/dl u 2 chorych (18%),
- przedział B — glikemia na czczo w zakresie 131–170 mg/dl u 3 chorych (27%),
- przedział C — glikemia na czczo w zakresie 171–282 mg/dl u 6 chorych (55%).

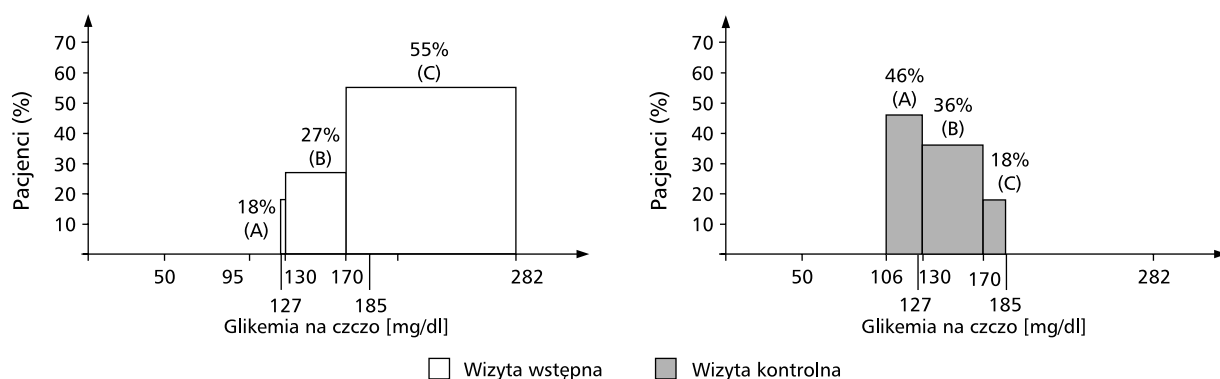
U żadnego z objętych analizą pacjentów zarówno z cukrzycą typu 1, jak i typu 2 nie stwierdzono prawidłowej glikemii na czczo spełniającej kryteria PTD [14].

Analiza glikemii poposiłkowej (średnia z 3 ostatnich pomiarów glikemii po 3 głównych posiłkach, wykonanych przed wizytą wstępną)

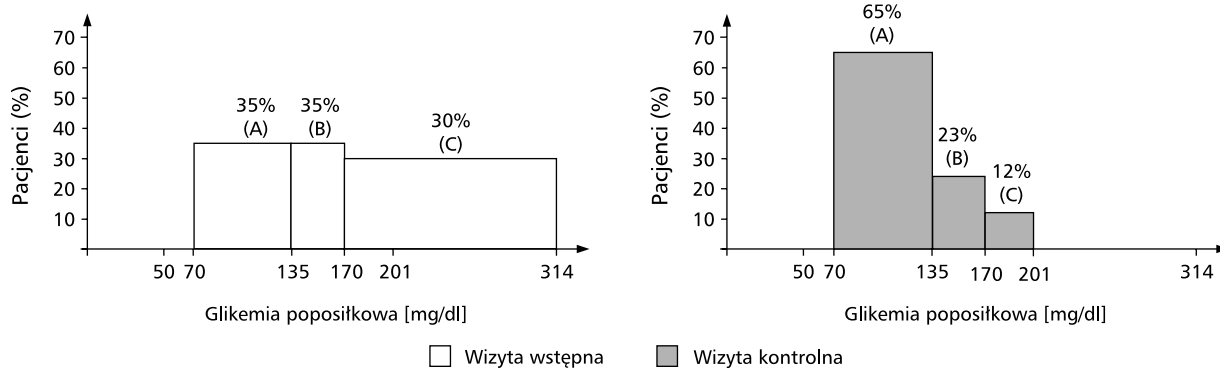
Na podstawie najniższej i najwyższej średniej z 3 ostatnich pomiarów stanowiących samokontro-



Rycina 1. Analiza glikemii na czczo; I grupa — chorzy na cukrzycę typu 1 (n = 17; 61%)



Rycina 2. Analiza glikemii na czczo; II grupa — chorzy na cukrzycę typu 2 (n = 11; 39%)

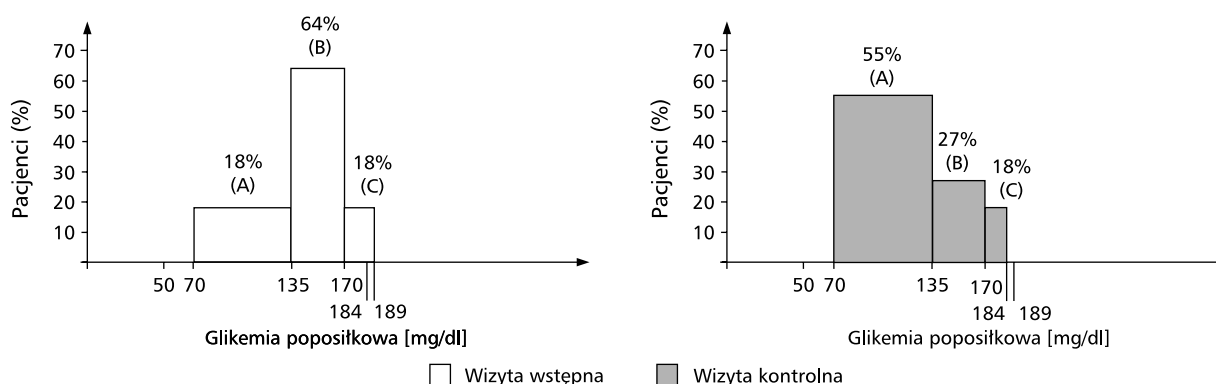


Rycina 3. Analiza glikemii poposiłkowej; I grupa — chorzy na cukrzycę typu 1 (n = 17; 61%)

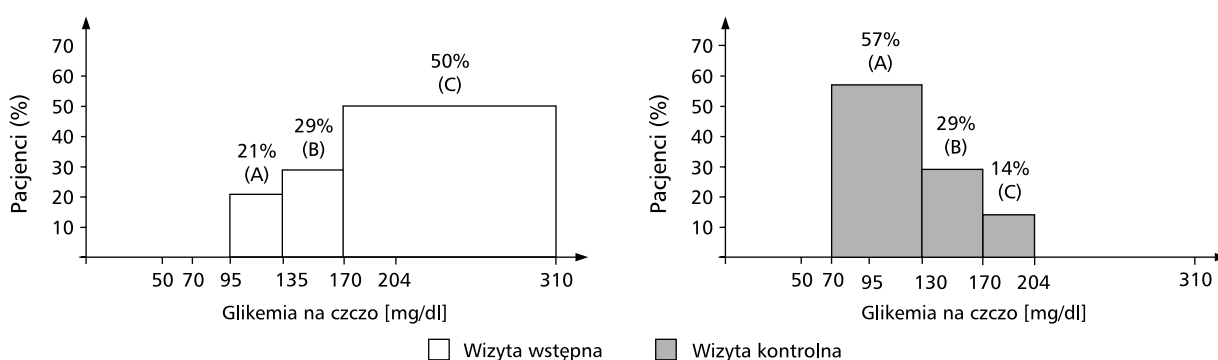
Ię pacjentów wyodrębniono 3 przedziały glikemii poposiłkowych:

- I grupa — chorzy na cukrzycę typu 1 (n = 17; 61%) (ryc. 3):
 - przedział A — glikemia poposiłkowa w zakresie 70–135 mg/dl u 6 chorych (35%),
 - przedział B — glikemia poposiłkowa w zakresie 136–170 mg/dl u 6 chorych (35%),

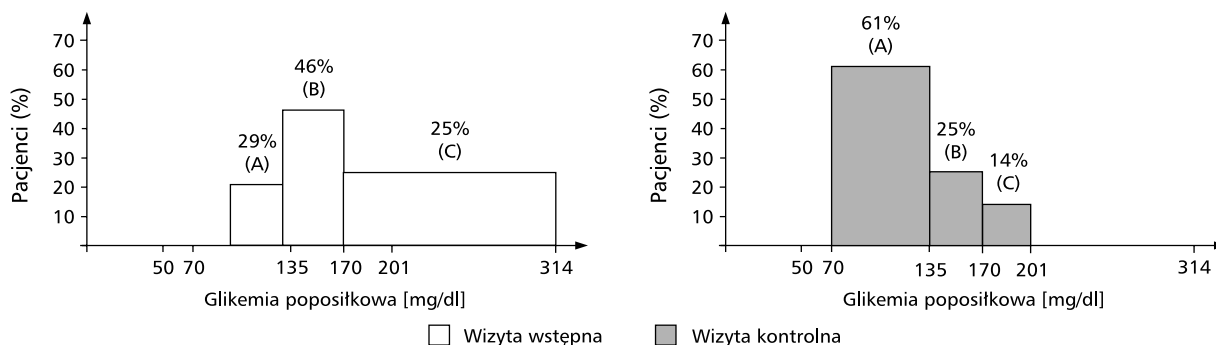
- przedział C — glikemia poposiłkowa w zakresie 171–314 mg/dl u 5 chorych (30%);
- II grupa — chorzy na cukrzycę typu 2 (n = 11; 39%) (ryc. 4):
 - przedział A — glikemia poposiłkowa w zakresie 70–135 mg/dl u 2 chorych (18%),
 - przedział B- glikemia poposiłkowa w zakresie 136–170 mg/dl u 7 chorych (64%),



Rycina 4. Analiza glikemii poposiłkowej; II grupa — chorzy na cukrzycę typu 2 (n = 11; 39%)



Rycina 5. Analiza glikemii na czczo w obu grupach chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 (n = 28)



Rycina 6. Analiza glikemii poposiłkowej w obu grupach chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 (n = 28)

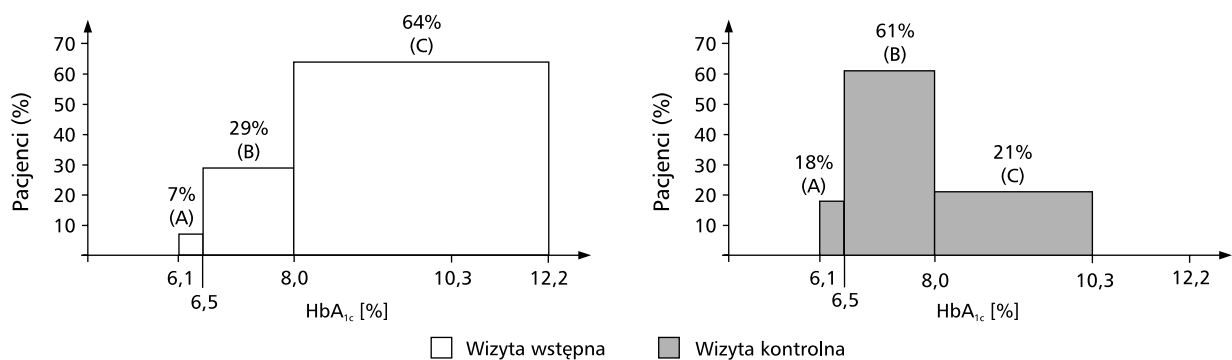
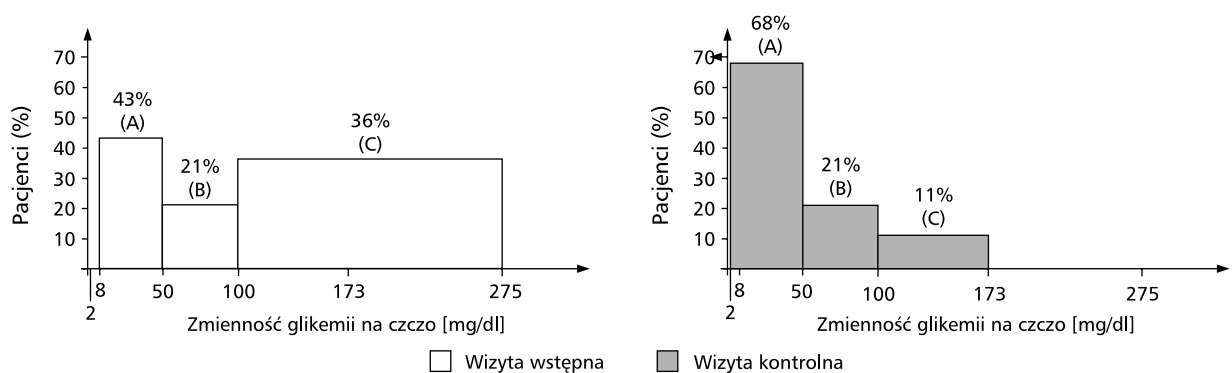
— przedział C — glikemia poposiłkowa w zakresie 171–189 mg/dl u 2 chorych (18%).

Oceniając średnie wartości glikemii w całej grupie chorych (n = 28), z cukrzycą typu 1 i z cukrzycą typu 2, nie stwierdzano prawidłowych glikemii na czczo (ryc. 5). Najwięcej chorych, bo aż 14 (50%), znalazło się w przedziale C, z najwyższym stężeniem glukozy na czczo. Prawidłową glikemię poposiłkową, zalecaną przez PTD [14], zaklasyfikowaną do przedziału A, stwierdzono jedynie 8 pacjentów (29%) (ryc. 6).

Ocena stężenia HbA_{1c} (ryc. 7)

Uwzględniano stężenie hemoglobiny glikowanej oznaczane w czasie 3 ostatnich miesięcy przed wizytą wstępną.

Analizując obie grupy chorych (n = 28), tylko u 2 pacjentów (7%) stwierdzano stężenie hemoglobiny glikowanej świadczące o prawidłowym wyrównaniu gospodarki węglowodanowej, mieszczące się w zakresie 6,1–6,5%. U 8 chorych (29%) odnotowano stężenie HbA_{1c} w ustalonym przedziale 6,6–8,0%.

Rycina 7. Ocena stężenia HbA_{1c} w badanej grupie chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 (n = 28)

Rycina 8. Analiza zmienności glikemii na czczo w badanej grupie chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2

Najliczniejszą, 18-osobową grupę (64%) stanowili chorzy z najwyższymi wartościami HbA_{1c} w granicach 8,1–12,2%.

Występowanie hipoglikemii określanej we własnych pomiarach stężenia glukozy, wykonywanych glukometrem, jako wartości mniejsze lub równe 63 mg/dl (ryc. 8)

Pośród badanych 13 pacjentów (46%) zgłosiło występowanie incydentów hipoglikemii w ciągu 3 ostatnich miesięcy poprzedzających wizytę. Łagodne stany hipoglikemii nocnej (niewymagające pomocy osób drugich) odnotowano u 6 z tych chorych (21%).

Aby lepiej wyrównać cukrzycę, u wszystkich pacjentów zastosowano intensywną insulinoterapię. Uzyskano zgodę na zmianę terapii, gdyż wiązało się to ze zwiększeniem kosztów leczenia. Insulinę NPH zastąpiono analogiem długodziałającym detemir (Levemir — insulina nierefundowana), podawanym raz dziennie o godzinie 22.00. Przed posiłkami chorzy stosowali krótkodziałającą insulinę ludzką lub analog szybko działającej insuliny. W II grupie chorych na cukrzycę typu 2 utrzymano dotychczasowe dawki doustnych leków hipoglikemizujących (tab. 1). Cho-

rych objętych obserwacją ponownie przeszkolono z zakresu diety, zasad samokontroli i korekty dawek insuliny, w zależności od ilości i rodzaju spożywanych posiłków oraz aktywności fizycznej. Dawkę insuliny detemir pacjenci mieli regulować zależnie od glikemii porannej, zgodnie z zaleceniami producenta (Novo Nordisk). Obserwacja trwała 3–6 miesięcy. W tym okresie podczas wizyt kontrolnych na podstawie dzienniczków samokontroli analizowano efekty zmiany leczenia. Z 3 ostatnich dokonanych przed wizytą pomiarów stężenia glukozy na czczo i po 3 głównych posiłkach wyliczono średnią glikemii na czczo i średnią glikemii poposiłkowych. W laboratorium z krwi żyłnej metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej oznaczano stężenie HbA_{1c}. Zbierano wywiad dotyczący występowania incydentów hipoglikemii potwierdzonych w samokontroli, w tym również w godzinach nocnych. Analizowano zmianę masy ciała w stosunku do wizyty wyjściowej.

Wyniki

Po obserwacji trwającej 3–6 miesięcy dotyczącej badanej grupy chorych (n = 28) na cukrzycę typu 1 i typu 2 od czasu włączenia do terapii insuliny dłu-

godziającej detemir uzyskano przedstawione poniżej wyniki.

Analiza glikemii na czczo (średnie stężenie glukozy wyliczone z 3 ostatnich pomiarów glikemii na czczo, wykonywanych przez pacjentów przed wizytą kontrolną — w ramach samokontroli w wyodrębnionych przedziałach glikemii)

- I grupa — chorzy na cukrzycę typu 1 (n = 17; 61%) (ryc. 1):
 - przedział A — glikemię na czczo w przedziale 70–130 mg/dl stwierdzono u 11 pacjentów (65%). A zatem u 41% badanych nastąpiła najskuteczniejsza poprawa stężenia glukozy na czczo. W tym przedziale obniżył się również dolny zakres glikemii — do 70 mg/dl,
 - przedział B — glikemię na czczo w przedziale 131–170 mg/dl stwierdzono u 4 pacjentów (23%),
 - przedział C — w najwyższym przedziale glikemii na czczo, 171–204 mg/dl, pozostało jedynie 2 chorych (12%). Uzyskano więc zmniejszenie o 35% ($p^* < 0,031$) liczby chorych cechujących się najniższym poziomem wyrównania glikemii. W III przedziale obniżyło się również maksymalne średnie stężenie glukozy na czczo — z 310 mg/dl do 204 mg/dl;
- II grupa — chorzy na cukrzycę typu 2 (n = 11; 39%) (ryc. 2):
 - przedział A — najniższą glikemię na czczo w przedziale 106–130 mg/dl stwierdzono u 5 chorych (46%). U 28% badanych nastąpiła poprawa glikemii na czczo,
 - przedział B — z glikemią na czczo w przedziale 131–170 mg/dl zwiększył się z 27% do 36% (n = 4),
 - przedział C — z najwyższym stężeniem glukozy na czczo w przedziale 171–185 mg/dl uległ redukcji z 55% do 18% (n = 2). Grupa chorych cechujących się najniższym poziomem wyrównania glikemii zmniejszyła więc swą liczebność o 37%. Obniżyła się również maksymalna wartość glikemii w tym przedziale z 282 mg/dl do 185 mg/dl.

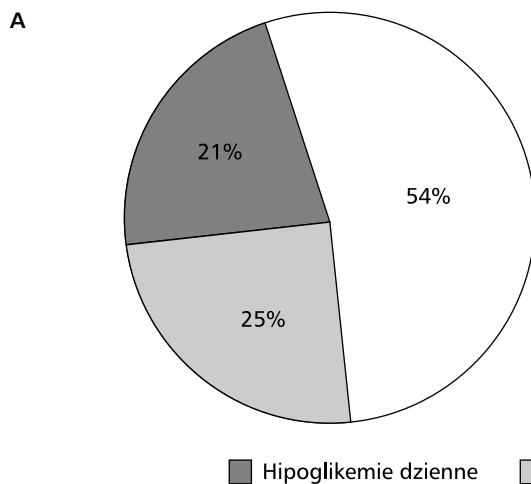
Analizując łącznie całą badaną grupę chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 (n = 28), po włączeniu do terapii insuliny detemir uzyskano zwiększenie liczby pacjentów z najniższym stężeniem glukozy na czczo (przedział A, ryc. 5) z 6 (21%) do 16 (57%). Grupa pacjentów o najwyższym poziomie wyrównania zwiększyła zatem swą liczebność o 36% ($p^* < 0,013$). Redukcji o 36% ($p^* < 0,002$) uległa rów-

nież liczebność przedziału C — badanych z najwyższym stężeniem glukozy na czczo. Liczebność przedziału B pozostała niezmienną.

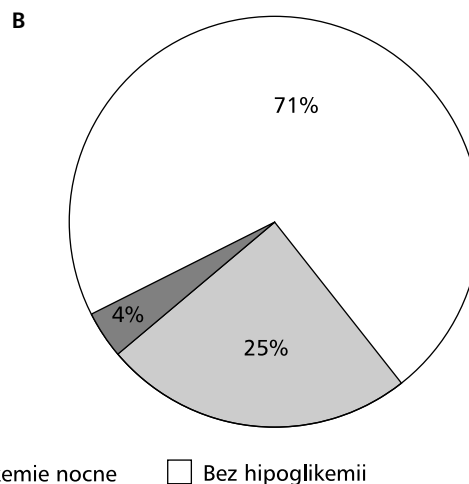
Analiza glikemii poposiłkowej (średnie stężenie glukozy wyliczone z 3 ostatnich pomiarów glikemii, po 3 głównych posiłkach, wykonywanych przez pacjentów przed wizytą kontrolną — w ramach samokontroli)

- I grupa — chorzy na cukrzycę typu 1 (n = 17; 61%) (ryc. 3):
 - przedział A — prawidłowe glikemie po posiłkach w zakresie 70–135 mg/dl stwierdzono aż u 11 chorych (65%). Po włączeniu do leczenia analogami szybkodziałającymi (82%) analogu długodziałającego (insuliny detemir) uzyskano zwiększenie o 30% odsetka pacjentów z glikemią poposiłkową, mieszczącą się w zakresie normy zalecanej przez PTD [14],
 - przedział B — z glikemią poposiłkową w zakresie 136–170 mg/dl zmniejszył się z 35% do 23% (n = 4),
 - przedział C — najwyższą glikemię poposiłkową w zakresie 171–201 mg/dl stwierdzono po zmianie terapii jedynie u 2 pacjentów (12%). Przedział ten uległ redukcji o 18%. Zmniejszyło się również maksymalne stężenie glukozy poposiłkowej z 314 mg/dl do 201 mg/dl;
- II grupa — chorzy na cukrzycę typu 2 (n = 11; 39%) (ryc. 4):
 - przedział A — po zastosowaniu insuliny detemir zwiększył się o 37% (z 18% do 55%) odsetek pacjentów z prawidłową glikemią poposiłkową mieszczącą się w granicach 70–135 mg/dl,
 - przedział B — znacząca poprawa wyrównania metabolicznego nastąpiła również w przedziale glikemii poposiłkowej w zakresie 136–170 mg/dl. Po zmianie leczenia odsetek chorych w tym przedziale zmniejszył się z 64% do 27%,
 - przedział C — odsetek pacjentów z glikemią poposiłkową mieszczącą się w granicach 171–184 mg/dl nie uległ zmianie (18%).

Łączna analiza glikemii poposiłkowej obu grup pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 podczas wizyty kontrolnej po zmianie insuliny NPH na długodziałający analog doprowadziła do zwiększenia z 29% do 61% (n = 17) odsetka chorych z prawidłową glikemią poposiłkową (ryc. 6). Liczba badanych z normoglikemią poposiłkową wzrosła o 32% ($p^* < 0,039$). Znacznie zmniejszyła się [z 13 (46%) do 7 (25%)] liczba chorych z II przedziału glikemii (136–170 mg/dl) (przedział B). Jedenaście procent pacjentów z najwyższymi wartościami glikemii poposiłkowej zakwalifikowany-



Rycina 9A. Odsetek chorych z incydentami hipoglikemii (n = 28) — podczas wizyty wstępnej



Rycina 9B. Odsetek chorych z incydentami hipoglikemii (n = 28) — podczas wizyty kontrolnej

mi do przedziału C zwiększyło swój stopień wyrównania glikemii. Ostatecznie ta grupa chorych zmniejszyła się z 7 (25%) do 4 (14%) osób. Z 314 mg/dl do 201 mg/dl spadło w tym przedziale maksymalne średnie stężenie glukozy poposiłkowej.

Stężenie HbA_{1c}

Oceniając wskaźnik wyrównania metabolicznego cukrzycy, jakim jest HbA_{1c}, podczas wizyty wstępnej jedynie 2 osoby (7%) z badanej grupy chorych (n = 28) miały prawidłowe stężenie hemoglobiny glikowanej (ryc. 7). Poprawa glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej po zastosowaniu insuliny detemir znacząco wpływała na obniżenie stężenia HbA_{1c}. Z 7% do 18% (n = 5) zwiększył się odsetek pacjentów z prawidłowym stężeniem HbA_{1c}, mieszczącym się w granicach 6,1–6,5%. U 11% chorych osiągnięto więc po włączeniu do leczenia analogu długodziałającego normalizację stężenia hemoglobiny glikowanej, zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTD [14]. Z 29% do 61% (n = 17) (p* < 0,035) zwiększył się procent badanych, u których stężenie HbA_{1c} mieściło się w zakresie 6,6–8,0%. Aż o 40% zmniejszył się odsetek chorych z najwyższym stężeniem HbA_{1c} w granicach 8,1–10,3%. Wspomniana powyżej grupa pacjentów o najniższym stopniu wyrównania metabolicznego uległa redukcji z 64% do 21% (n = 6) (p* < 0,001). Zmniejszyło się również maksymalne stężenie HbA_{1c} z 12,2% podczas wizyty wstępnej do 10,3% podczas wizyty kontrolnej po zmianie terapii.

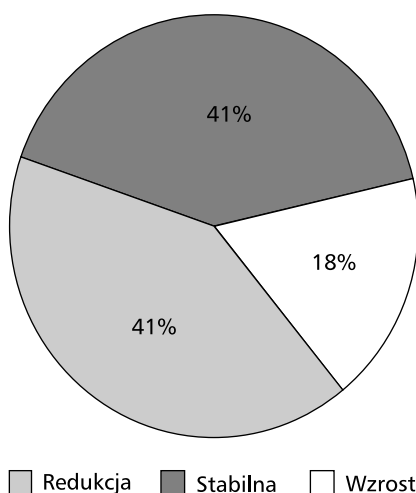
Zmienność glikemii na czczo

Zmienność glikemii na czczo w całej badanej grupie chorych oceniano, uwzględniając różnicę między

dużym najwyższym a najniższym stężeniem glukozy na czczo z 3–6 ostatnio dokonanych pomiarów (ryc. 8). Aby ocenić zmienność glikemii na czczo przed zastosowaniem insuliny detemir i po nim, wydzielono 3 zakresy wartości glikemii określające różnicę „maksymalne stężenie glukozy – minimalne stężenie glukozy” i odzwierciedlającą problem hiperglikemii „o brzasku”. Z rezultatów z wizyt kontrolnych, podczas których analizowano skuteczność zmiany leczenia, wynikało, że grupa pacjentów, u których różnice w glikemii na czczo były największe i wahały się od 101 mg/dl do 275 mg/dl, zmniejszyła się z 10 (36%) do 3 (11%) (p* < 0,039). Z 12 (43%) do 19 (68%) zwiększyła się grupa chorych z najmniejszą, choć znaczącą zmiennością glikemii na czczo (do ok. 50 mg/dl). Wynikało z tego, że po zastosowaniu analogu długodziałającego detemir o 25% (p* < 0,039) wzrosła liczba badanych, u których uzyskano znacznie lepszą stabilność stężenia glukozy na czczo.

Hipoglikemie (wartości glikemii ≤ 63 mg/dl odnotowane w dzienniczkach samokontroli w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wizytę kontrolną) (ryc. 9A, B)

Po zakończeniu okresu obserwacji w badanej grupie liczba chorych ze stwierdzanymi incydentami hipoglikemii zmniejszyła się z 13 (46%) do 8 (29%), w tym również z hipoglikemiami nocnymi — z 6 (21%) do 1 (4%). W tej analizie stwierdzono 17-procentową redukcję odsetka chorych z incydentami hipoglikemii oraz zmniejszenie o 17% odsetka pacjentów z epizodami hipoglikemii w godzinach nocnych.



Rycina 10. Analiza masy ciała w I grupie chorych na cukrzycę typu 1 (n = 17) — podczas wizyty kontrolnej

Masa ciała

I grupa — chorzy na cukrzycę typu 1 (ryc. 10).

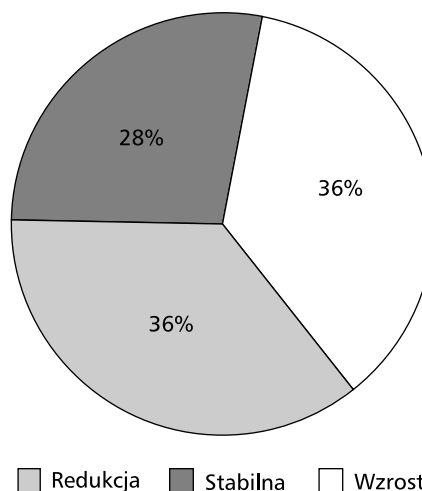
Na podstawie pomiarów masy ciała dokonanych podczas wizyty wstępnej, a następnie w trakcie wizyt kontrolnych, u 7 pacjentów uzyskano (41%) redukcję masy ciała w granicach 0,3–4,0 kg. U 3 badanych (18%) nastąpiło zwiększenie masy ciała o 1,0–2,0 kg, a 7 chorych (41%) zachowało stabilną masę ciała.

II grupa — chorzy na cukrzycę typu 2 (ryc. 11).

Po uzyskaniu lepszego wyrównania cukrzycy u 4 chorych (36%) odnotowano zmniejszenie masy ciała w zakresie 1,5–2,0 kg. U 4 badanych (36%) nastąpiło zwiększenie masy ciała w granicach 0,2–4,0 kg, a 3 pacjentów (28%) miało stabilną masę ciała.

Dyskusja

W przeprowadzonej obserwacji grupy chorych zarówno na cukrzycę typu 1, jak i typu 2, ze względu na złe wyrównanie metaboliczne, o którym świadczyły wysokie stężenie HbA_{1c} (średnio = 9,1%), występowanie u 27 (96%) badanych porannych hiperglikemii, jak również duży odsetek (46%) pacjentów z hipoglikemią, do leczenia włączono insulinę detemir. Analog ten działa około 20 godzin, charakteryzuje się bardziej płaską krzywą czasu działania w porównaniu z insuliną NPH [22, 23]. Zmniejszenie aktywności obserwuje się dopiero po upływie 10–12 godzin od wstrzyknięcia. Wystarczająco długi okres działania tej insuliny, wyraźnie zaznaczony w godzinach porannych, zabezpiecza utrzymanie prawidłowego stężenia insuliny w godzinach rannych, przyczyniając się do obniżenia poziomu glikemii na czczo. Insulina detemir zapewnia stabilne stę-



Rycina 11. Analiza masy ciała w II grupie chorych na cukrzycę typu 2 (n = 11) — podczas wizyty kontrolnej

żenie glukozy w osoczu dzięki budowie swoje cząsteczki. Po podaniu podskórnym detemir jest wiązany z albuminą, a następnie stopniowo uwalniany z tego połączenia, co zapewnia długotrwały efekt działania [23].

W przeprowadzonej analizie udowodniono, że insulina detemir podawana o godzinie 22.00 znacząco poprawia glikemię na czczo u pacjentów z cukrzycą typu 1; grupa z najniższym uzyskanym przedziałem glikemii na czczo (70–130 mg/dl) zwiększyła się o 41%, w porównaniu z poprzednim modelem terapii opartej głównie na insulinie NPH. U 28% badanych z cukrzycą typu 2 znacząco poprawiło się również stężenie glukozy na czczo. W obu grupach w sumie o 36% zmniejszyła się liczba pacjentów z najniższym poziomem wyrównania metabolicznego (ryc. 5). O 25% wzrosła liczba chorych, u których uzyskano większą stabilność glikemii na czczo po zastosowaniu analogu długodziałającego (ryc. 8). W badaniu prowadzonym w kilku krajach europejskich analizowano kontrolę glikemii przy zastosowaniu insuliny detemir, w porównaniu z pacjentami leczonymi insuliną NPH [20]. Po 6 miesiącach obserwacji uzyskano niższą glikemię na czczo u chorych leczonych insuliną detemir. Choć różnica ta nie była istotna statystycznie, to znacząco wpłynęła na zmniejszenie zmienności stężenia glukozy na czczo ($p < 0,001$).

Uwzględniając fakt, że glikemia na czczo aż w 80% warunkuje stężenie HbA_{1c}, w prowadzonej obserwacji udowodniono powyższą zależność. W całej badanej grupie chorych uzyskano znamienne statystycznie zmniejszenie wartości hemoglobiny glikowanej o 1,7% ($p < 0,001$). O 11% zwiększyła się liczba pacjentów z prawidłowym stężeniem HbA_{1c}

(6,1–6,5%), świadczącym o właściwym wyrównaniu cukrzycy, zgodnie z aktualnymi kryteriami PTD. Poprawa wyrównania metabolicznego na pewno będzie miała odzwierciedlenie w redukcji ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych u tych pacjentów w przyszłości. Konieczność dopasowania dawki analogu detemir wiązała się również z częstszą kontrolą glikemii poposiłkowych, na podstawie których korygowano dawki insuliny krótkodziałającej. Dwudziestu czterech pacjentów (86%) stosowało przed posiłkami krótkodziałający analog. Szczególna skuteczność szybko działających analogów insuliny w redukcji hiperglikemii poposiłkowych [24, 25] oraz przedłużony profil farmakodynamiczny insuliny detemir jako insuliny podstawowej [26] przyczyniły się do zwiększenia (o 32%) liczby chorych z prawidłową glikemią poposiłkową (70–135 mg/dl). Stężenie glukozy po posiłku w mniejszym stopniu wpływa na stężenie HbA_{1c} (ok. 20%), w porównaniu z glikemią na czczo, stanowi jednak niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca [6, 27].

Mniejsza zmienność oraz bardziej płaski profil glikemii po podaniu insuliny detemir, jak również zmniejszenie szczytu działania charakterystycznego dla insuliny NPH [20, 28] przyczyniły się do 17-procentowej redukcji odsetka chorych z incydentami hipoglikemii. O 17% zmniejszyła się również grupa pacjentów z niebezpiecznymi, nocnymi epizodami hipoglikemii (ryc. 9A, B).

Wyniki przeprowadzonych w ostatnim czasie badań potwierdzają wpływ insuliny detemir na redukcję masy ciała [20, 29]. Do podobnego wniosku prowadzi także powyższa analiza. Zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 2 nastąpiła redukcja masy ciała w dość krótkim czasie obserwacji, średnio o 1,8 kg.

Mimo małej liczebności grupy pacjentów, u których można było zastąpić insulinę NPH analogiem detemir, w tej prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych obserwacji wykazano znaczącą poprawę metaboliczną u opisanych chorych w dość krótkim czasie. Dalsza kontrola tej grupy badanych pozwoli na ocenę długoterminowych rezultatów leczenia z zastosowaniem analogu długodziałającego. Być może refundacja insulin analogowych w Polsce pozwoliłaby na stosowanie ich u większej liczby chorych.

Wnioski

1. W wyniku prowadzenia intensywnej insulinoterapii, z zastosowaniem insuliny detemir jako insuliny podstawowej, uzyskano znaczną, istotną

statystycznie poprawę glikemii na czczo zarówno w grupie pacjentów charakteryzujących się dobrym poziomem wyrównania, jak również w grupie o niewystarczającym poziomie wyrównania glikemii.

2. Uzyskano znamienne statystycznie zmniejszenie zmienności glikemii na czczo w porównaniu z insuliną NPH zarówno w grupie pacjentów charakteryzujących się dobrym poziomem wyrównania, jak również w grupie o niewystarczającym poziomie wyrównania glikemii.
3. Insulina detemir stosowana jako insulina podstawowa, zwłaszcza w połączeniu z analogami szybko działającymi, przyczyniła się w znacznym stopniu (32%) do normalizacji glikemii poposiłkowych i zmniejszenia odsetka chorych z incydentami hipoglikemii (17%).
4. W wyniku zastosowania insuliny detemir w badanej grupie chorych uzyskano znamienne statystycznie zmniejszenie stężenia HbA_{1c} o 1,7%.
5. Stwierdzona redukcja masy ciała, mimo braku istotności statystycznej w ciągu krótkiego (3–6 miesięcy) czasu trwania obserwacji od włączenia do terapii insuliny detemir, potwierdza zasadność stosowania analogu długodziałającego nie tylko u chorych na cukrzycę typu 1, ale również u pacjentów z cukrzycą typu 2, często współistniejącą z otyłością.

PIŚMIENNICTWO

1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
4. The DCCT/EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 381–389.
5. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. i wsp. Intensive insulin therapy prevent the progression of diabetic microvascular complications Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective six-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
6. Tamas G., Marre M., Astorga R., Dedor I., Jacobsen J., Lindholm A. Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001; 54: 105–114.

7. Kannel W.B., McGee D.I. Diabetes and cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
8. Resnick H.E., Shorr R.I., Kuller L i wsp. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association — defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54: 869–876.
9. Mettinen H., Lehto S., Salomo V. i wsp. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69–75.
10. Beckman A., Creager M.A., Libby P. Cukrzyca a miażdżycę. *Epidemiologia, patofizjologia i leczenie. JAMA* 2002; 11: 769–782.
11. Donahue R.P., Abbot R.D., Reed D.M. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987; 36: 689–692.
12. Stratton I.M., Alder A.I., Neil A.W. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 403–412.
13. Sieradzki J., Grzeszczak W., Karnafel W. i wsp. Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetol. Prakt.* 2006; 7: 8–15.
14. Czech A., Grzeszczak W., Gumprecht J. i wsp. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Prakt.* 2007; 8: 6–7.
15. UK Prospective Diabetes Study. Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. UK prospective Diabetes Study Group. *Diabetes.* 1995; 44: 1249–1258.
16. Oiknine R., Bernbaum M., Mooradian A. D. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 325–340.
17. Plank J., Siebenhofer A., Berghold A. i wsp. Systemic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1337–1344.
18. Perriello G., De Feo P., Torlone E. i wsp. Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning. *Diabetologia* 1990; 33: 52–59.
19. Roskamp R.H., Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 2): B109–B113.
20. Vague P., Selam J.L., Skeie S. i wsp. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590–596.
21. Mc Keage K., Goa K., L.: Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61: 1599–1624.
22. Kurtzhals P., Haveland S., Jonassen J. i wsp. Albumin binding and time action of acylated insulins in various species. *J. Pharm. Sci.* 1996; 85: 304–308.
23. Heinemann L., Sinha K., Weyer C. i wsp. Time-action profile of the soluble, fatty and acylated, long-acting insulin analog NN 304. *Diabet. Med.* 1999; 16: 332–338.
24. Home P.D., Lindholm A., Hylleberg B. i wsp. Improved glycaemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1904–1909.
25. Anderson J.H. Jr, Brunelle R.L., Keohane P. i wsp. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1249–1255.
26. Plank J., Bodenlenz M., Sinner F. i wsp. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28: 1105–1112.
27. Stefański A., Grzeszczak W. Czy szybko działające analogi insuliny mają przewagę nad krótko działającą insuliną ludzką? *Diabetol. Dypl.* 2006; 3: 35–41.
28. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H., Kristsen A., Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetes subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 296–301.
29. Roberts A., Bayer T., Munksgaard E. i wsp. Efficacy and safety of 6-month treatment with insulin detemir in type 1 diabetic patients on a basal/bolus regimen (streszczenie). *Diabetes* 2001; 50 (supl. 2): A129.