

Mariusz Dąbrowski<sup>1</sup>, Andrzej Nowakowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Poradnia Diabetologiczna, Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Beta-Med” w Rzeszowie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii Akademii Medycznej w Lublinie

# Skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancja glarginy — długodziałającego analogu insuliny u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 w codziennej praktyce klinicznej

Efficacy, safety and tolerability of glargine — long acting insulin analogue in adult patients with type 1 diabetes mellitus in everyday clinical practice

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Zapadalność na cukrzycę typu 1 oraz liczba osób z tym schorzeniem w Polsce stale się zwiększają. Sposób leczenia i osiągnięte wyrównanie metaboliczne w bardzo istotny sposób wpływają na rokowanie w tej chorobie. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję leczenia długodziałającym analogiem insuliny, glarginą, w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

**MATERIAŁ I METODY.** Obserwacją objęto 68 chorych na cukrzycę typu 1. Głównymi wskazaniami do zastosowania glarginy były: poranna hiperglikemia, nocne niedocukrzenia oraz duża dobowa chwiejność glikemii. W trakcie badania oceniano wpływ glarginy na wyrównanie metaboliczne, częstość hipoglikemii, masę ciała, wartość ciśnienia tętniczego i satysfakcję pacjentów z terapii. Oceniano też zmiany dawek stosowanych insuliny.

**WYNIKI.** W czasie obserwacji trwającej średnio 22,0 ± 12,2 miesiąca uzyskano istotne statystycznie obniżenie wartości stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,53% (z 8,56% na 8,03%; p = 0,00014), znaczne zmniejszenie częstości hipoglikemii przy neutralnym wpływie leku na masę ciała (66,5 kg przed leczeniem, 67,2 kg pod koniec obserwacji) i wartości ciśnienia tętniczego (131,4/79,4 mm Hg vs. 132,1/79,3 mm Hg). Wysoce znamienne zmniejszyło się zapotrzebowanie na insulinę bazalną (z 22,1 j. na 17,4 j.; p < 0,00001), jak również insulinę ogółem (z 49,2 j. na 45,9 j.; p = 0,005).

**WNIOSKI.** Długodziałający analog insuliny, glargina, charakteryzował się dobrą skutecznością, bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa i znacznie lepszą tolerancją w porównaniu z dotychczasowym sposobem leczenia. Jednocześnie nie stwierdzono negatywnego wpływu leku na masę ciała i wartości ciśnienia tętniczego.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 1, insulina glargina, wyrównanie metaboliczne, hipoglikemia

Adres do korespondencji: lek. Mariusz Dąbrowski  
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Beta-Med”  
Plac Wolności 17, 35-073 Rzeszów  
tel. (0 17) 859 15 60, tel./faks (0 17) 859 15 61, 604 211 824  
e-mail: mariusz.5922177@pharmanet.com.pl  
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 4, 113-121  
Copyright © 2007 Via Medica  
Nadesłano: 12.03.2007 Przyjęto do druku: 30.03.2007

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Incidence and prevalence of type 1 diabetes in Poland are still increasing. Methods of treatment and achieved metabolic control have

a great impact on prognosis in this disease. In this retrospective observational study efficacy, safety and tolerability of long-acting insulin analogue, glargine in everyday clinical practice were evaluated. **MATERIAL AND METHODS.** 68 persons with type 1 diabetes were observed. Main indications for treatment with glargine were morning hyperglycemia, nocturnal hypoglycemia and large fluctuations of glucose level during 24 hours. During the study impact of treatment with glargine on metabolic control, frequency of hypoglycemia, body mass, blood pressure and treatment satisfaction was evaluated. Also changes in insulin doses were calculated. **RESULTS.** During the observation lasting  $22.0 \pm 12.2$  months, 0.53% significant decrease of HbA<sub>1C</sub> (from 8.56% to 8.03%) ( $p = 0.00014$ ) was achieved. Frequency of hypoglycemia also decreased. Impact on body mass was neutral (66.5 kg before treatment and 67.2 kg at the end of observation) and blood pressure values didn't change significantly (131.4/79.4 mm Hg vs. 132.1/79.3 mm Hg). Requirement for basal insulin dose has lowered significantly at the end of the observation (from 22.1 units to 17.4 units) ( $p < 0.00001$ ), also total insulin dose decreased significantly from 49.2 to 45.9 units ( $p = 0.005$ ). **CONCLUSIONS.** In this study long-acting insulin analogue-glargine, was characterized by good efficacy, very good safety profile and was much better tolerated as compared with previous treatment. Moreover it didn't has negative impact on body mass and blood pressure.

**Key words:** type 1 diabetes, insulin glargine, metabolic control, hypoglycemia

## Wstęp

Zapadalność na cukrzycę typu 1 różni się w zależności od regionu geograficznego. W Europie jest ona szczególnie wysoka w krajach skandynawskich oraz na Sardynii [1]. Obserwacje z ostatnich lat wskazują także na jej powolny, lecz stały wzrost [2]. W Polsce, według danych *International Diabetes Federation* (IDF), zapadalność na cukrzycę typu 1 w 2003 roku wyniosła 6,7 nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie [3]. Jednak w ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zapadalności zarówno w grupie wiekowej 0–14 lat, jak też 15–29 lat. Można przy tym stwierdzić dość znaczne różnice regionalne [4–10]. Zjawisko to, w połączeniu z coraz nowocześniejszym leczeniem, spadkiem częstości powikłań [11] i wydłużeniem życia w cukrzycy

typu 1, powoduje też wzrost całkowitej liczby osób z tą chorobą (choć jest to liczba trudna do oszacowania) [12].

Jak wykazano w badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) oraz będącą jego kontynuacją próbie *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1 zmniejsza ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań, zarówno o typie mikro-, jak też makroangiopatii [13–15]. Jednak wraz z poprawą wyrównania mierzoną wartością hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) obserwowano też wzrost częstości ciężkich niedocukrzeń [13], zwłaszcza w godzinach nocnych [16]. Zjawisko to jest główną przeszkodą w uzyskaniu dobrej kontroli metabolicznej w cukrzycy typu 1 [17]. Oprócz częstszych hipoglikemii pacjenci intensywnie leczeni cechowali się także większym przyrostem masy ciała w porównaniu z grupą poddawaną konwencjonalnej insulinoterapii [13]. W ciągu ostatnich 10 lat, wraz z dostępnością analogów insuliny (zarówno szybko-, jak też długodziałających), pojawiły się nowe możliwości terapeutyczne, pozwalające na ograniczenie tych niekorzystnych zjawisk.

Insulinę glarginę, pierwszy długodziałający analog insuliny, zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych w kwietniu, a w Europie w czerwcu 2000 roku. Charakteryzuje się ona 24-godzinnym, bezszczytowym profilem działania, pozwalającym na 1-krotne wstrzyknięcie w ciągu doby w celu odtworzenia podstawowego wydzielania insuliny [18–20]. Dotychczasowe obserwacje u chorych na cukrzycę typu 1 wskazują na zmniejszenie ryzyka hipoglikemii, zwłaszcza w godzinach nocnych, w porównaniu z leczeniem insuliną NPH podawaną 1- lub 2-krotnie w ciągu doby [21–31] bądź *ultralente* stosowaną raz na dobę [32], choć w części badań nie wykazano różnic w częstości niedocukrzeń [33–37] bądź też nawet wykazano ich wzrost [38]. Niemniej metaanaliza badań interwencyjnych wykazała, że epizody hipoglikemii u pacjentów stosujących glarginę są rzadsze w porównaniu z chorymi przyjmującymi insulinę NPH, zwłaszcza w nocy [39]. Kontrola metaboliczna mierzona wartością HbA<sub>1c</sub> w trakcie stosowania glarginy była porównywalna [21, 25, 28, 31, 33, 35, 36], a w większości badań lepsza niż w czasie podawania insuliny NPH [22, 26, 27, 29, 30, 32, 34, 37], nawet stosowanej 4 razy dziennie [23]. Wyrównanie cukrzycy było także lepsze niż podczas podawania insuliny *ultralente* [32]. Glikemia na czczo była niższa we wszystkich badaniach oceniających ten parametr, poza jednym [35].

Mimo kilkuletniej już dostępności glarginy na polskim rynku brakuje doniesień na temat jej skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji w codziennej

praktyce klinicznej. Może się to wiązać, przynajmniej częściowo, ze stosunkowo niewielką liczebnością populacji leczonej tą insuliną w związku z jej wysoką ceną i brakiem refundacji przez płatnika — Narodowy Fundusz Zdrowia.

We wspomnianym badaniu przedstawiono wyniki retrospektywnej obserwacji grupy dorosłych chorych na cukrzycę typu 1, stosujących długodziałający analog, glarginę, jako insulinę bazalną w połączeniu z podawaniem szybko działającego analogu insuliny lub też krótko działającej insuliny ludzkiej przed posiłkami.

### Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 68 dorosłych pacjentów w wieku 18–74 lata (śr. 35,7 roku), chorujących na cukrzycę typu 1 od 2–45 lat (śr. 16,4 roku), leczonych w poradni diabetologicznej NZOZ „Beta-Med” w Rzeszowie oraz poradni diabetologicznej przy Klinice Endokrynologii Akademii Medycznej w Lublinie. Do obserwacji nie zakwalifikowano osób poniżej 18. roku życia, aby przyrost masy ciała związany z okresem wzrastania nie wpływał na ocenę tego parametru. W ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia glarginą 58 osób poddano badaniu dna oka, mikroalbuminurię oznaczono u 48 chorych. Nadciśnienie stwierdzono u 37 pacjentów, a rozpoznanie ustalano, gdy zmierzona 2-krotnie w czasie 3 poprzedzających wizyt wartość ciśnienia wynosiła 130/80 mm Hg lub więcej. Leki hipotensyjne otrzymywało 35 osób, w tym wszystkie z nefropatią, niezależnie od stadium zaawansowania. Dwóch pacjentów leczono niefarmakologicznie. Wyjściową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 1.

Pacjenci przed wdrożeniem terapii glarginą stosowali intensywną insulinoterapię metodą 4 lub 5 wstrzyknięć: 3-krotnie przed głównymi posiłkami szybko działający analog bądź insulina krótko działająca oraz 1 lub 2 razy insulina NPH (przed snem i ewentualnie rano). U części pacjentów (25 osób), z podobnym zapotrzebowaniem na insulinę bazalną i przedposiłkową w godzinach porannych, w celu ograniczenia liczby iniekcji stosowano gotową mieszankę analogową lispro 50/50 przed śniadaniem. Długodziałający analog insuliny podawano przed snem, z wyjątkiem 1 pacjenta, u którego glarginę stosowano rano ze względu na nasilony lęk przed hipoglikemią w godzinach nocnych (w jednym z badań poranne podawanie glarginy było skojarzone z mniejszą liczbą nocnych niedocukrzeń) [40].

Wskazaniami do zmiany dotychczasowego leczenia insuliną NPH na długodziałający analog były:

- poranna hiperglikemia, związana najczęściej z tak zwanym zjawiskiem brzasku;
- nocne hipoglikemie związane ze szczytem działania insuliny NPH, najczęściej w godzinach między 1:00 a 4:00 w nocy;
- duże dobowe wahania glikemii, najczęściej w połączeniu z niewyrównaniem metabolicznym;
- w 1 przypadku terapię zmieniono na życzenie pacjenta.

W trakcie badania oceniano następujące parametry:

- hemoglobinę glikowaną;
- dawki insuliny;
- częstość ciężkich hipoglikemii (wymagających asysty innych osób bądź kwalifikowanej pomocy medycznej);
- masę ciała;
- ciśnienie tętnicze;
- tolerancję leczenia i częstość hipoglikemii w subiektywnym odczuciu pacjentów.

Hemoglobinę glikowaną oznaczano za pomocą analizatora DCA 2000+ firmy Bayer, przy użyciu metody wykorzystującej przeciwciała monoklonalne,

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa badanej populacji

Parametr	Wartość ± SD
<b>Płeć (n)</b>	
kobiety	40 (58,8%)
mężczyźni	28 (41,2%)
<b>Wiek (lata)</b>	<b>35,7 ± 13,1</b>
<b>Czas trwania cukrzycy (lata)</b>	<b>16,4 ± 11,1</b>
<b>Retinopatia (n)</b>	
prawidłowe dno oczu	35
retinopatia prosta	13
retinopatia proliferacyjna/fotokoagulacja	9
ślepotą	1
<b>Nefropatia (n)</b>	
normoalbuminuria	38
mikroalbuminuria	5
proteinuria	4
leczenie nerkozastępcze/przeszczepienie nerki	1
<b>Masa ciała [kg]</b>	<b>66,5 ± 11,2</b>
<b>Dobowa dawka insuliny (j.)</b>	<b>49,2 ± 16,8</b>
insulina szybko-/krótko działająca	27,1 ± 11,4
insulina NPH/NPL	22,1 ± 8,2
<b>Hemoglobina glikowana (%)</b>	<b>8,56 ± 1,55</b>
<b>Nadciśnienie tętnicze (n)</b>	<b>37 (54,4%)</b>
<b>Ciężenie tętnicze [mm Hg]</b>	
skurczowe	131,4 ± 14,1
rozkurczowe	79,4 ± 8,7

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

posiadającej certyfikat *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), zgodnie z zaleceniami *American Diabetes Association* (ADA), oraz certyfikat *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC).

Dawki insuliny obliczano na podstawie prowadzonych przez pacjentów dzienniczek samokontroli, w których odnotowywano stosowane dawki zarówno insuliny przedposiłkowej, jak też glarginy. Przed zmianą leczenia pacjentom udzielono informacji o zasadach dostosowywania dawki długodziałającego analogu według protokołu podobnego do badania *Treat-to-Target*, aż do osiągnięcia glikemii na czczo w granicach 80–120 mg/dl lub wystąpienia objawów hipoglikemii w nocy [41]. Dane o ciężkich niedocukrzeniach pochodziły z wywiadu od pacjentów.

Masę ciała oznaczano z zastosowaniem legalizowanej elektronicznej wagi lekarskiej ze wzrostomierzem, o symbolu WPT 150.0 produkcji Radweg (Polska), z zaokrągleniem do 0,5 kg.

Ciśnienie tętnicze mierzono w pozycji siedzącej, po co najmniej 5 minutach odpoczynku, przy użyciu ciśnieniomierza elektronicznego produkcji firmy Omron o symbolu 705 IT, posiadającego atest do profesjonalnego użytku medycznego, bądź standardowego ciśnieniomierza rtęciowego. W ocenie wpływu leczenia glarginą na ciśnienie tętnicze wykorzystywano uśrednione wartości ciśnienia z 3 kolejnych wizyt.

Tolerancję i satysfakcję z leczenia glarginą w porównaniu z dotychczasowym sposobem terapii określano przy użyciu ankiety składającej się z pytań oceniających:

- częstość hipoglikemii (objawowych — odczuwanych przez pacjenta bądź też stwierdzonych jedynie w samokontroli) ogółem oraz w godzinach nocnych (5 — znacznie rzadziej/brak, 4 — rzadziej, 3 — taka sama częstość, 2 — większa częstość, 1 — znacznie większa częstość);
- ogólne samopoczucie i satysfakcję z leczenia (5 — znacznie lepsze, 4 — lepsze, 3 — takie samo, 2 — gorsze, 1 — znacznie gorsze).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Wartości analizowanych parametrów mierzonych w skali ilorazowej scharakteryzowano za pomocą wartości średniej i odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*), natomiast mierzone w skali nominalnej — za pomocą liczebności i odsetka. W celu porównania wyników przed rozpoczęciem leczenia glarginą i pod koniec obserwacji użyto testu *t*-Studenta dla zmiennych zależnych, po wcześniejszym sprawdzeniu normalności rozkładu z użyciem testu *W* Shapiro-Wilka i jednorodności wariancji z użyciem testu *F*-Fischera. Przy-

jęto 5-procentowy błąd wnioskowania. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania STATISTICA v.7.1 (StatSoft Polska).

## Wyniki

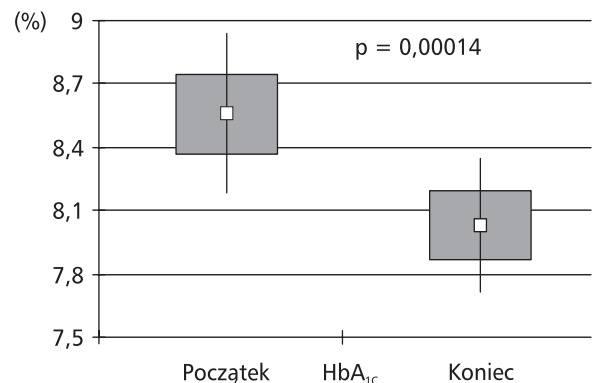
### Wyrównanie metaboliczne

W trakcie leczenia insulinią glarginą trwającego średnio  $22,0 \pm 12,2$  miesiąca średnia wartość hemoglobiny glikowanej obniżyła się o 0,53% z  $8,56\% \pm 1,55\%$  do  $8,03\% \pm 1,33\%$  i był to spadek wysoce znamieny statystycznie ( $p = 0,00014$ ) (ryc. 1).

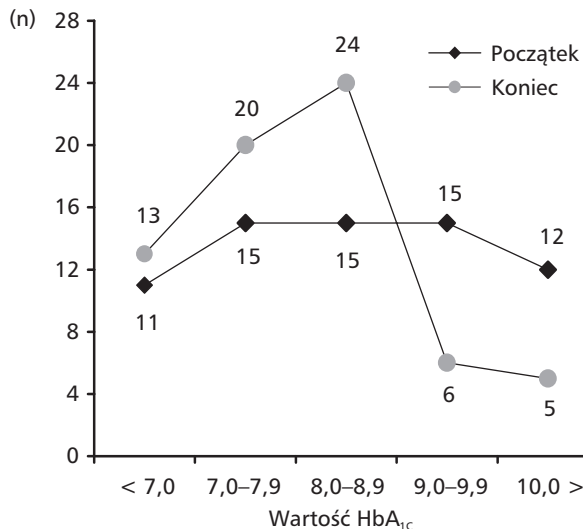
Najlepsze rezultaty osiągnięto u pacjentów ze złą kontrolą metaboliczną, z początkowymi wartościami HbA<sub>1c</sub> 9,0% lub wyższymi. Obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej w tej grupie wyniosło  $1,37\% \pm 0,86\%$  i była to zmiana wysoce znamienna statystycznie ( $p < 0,000001$ ). Pod koniec obserwacji zmniejszyła się liczba osób ze stężeniem HbA<sub>1c</sub> 9,0% lub wyższym, a wzrosła liczba pacjentów z niższymi wartościami HbA<sub>1c</sub> (ryc. 2). Odsetek pacjentów ze stężeniem HbA<sub>1c</sub> wynoszącym 6,5% lub mniej zwiększył się z 5,9% do 8,8%, natomiast liczba osób z HbA<sub>1c</sub> poniżej 7,0% wzrosła z 16,1% do 19,1%.

Korzystny efekt leczenia długodziałającym analogiem utrzymywał się przez długi czas. W grupie osób stosujących glarginę przez 30 miesięcy lub dłużej wartości HbA<sub>1c</sub> w dalszym ciągu były wyraźnie niższe w porównaniu z wyjściowymi (ryc. 3).

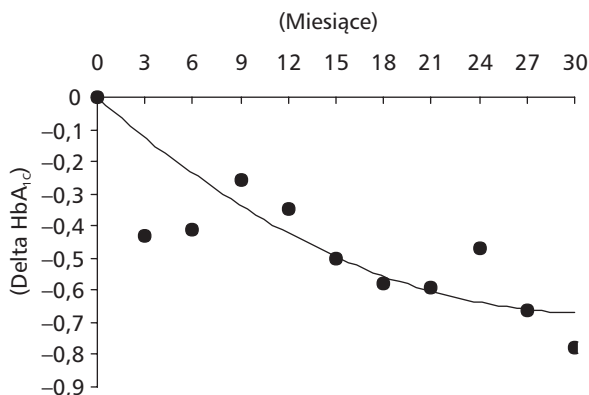
Oceniając postęp powikłań mikronaczyniowych w trakcie leczenia glarginą, u 1 osoby stwierdzono rozwój jawnej nefropatii połączony ze znacznym wzrostem ciśnienia tętniczego. Pacjentka ta już wcześniej (jeszcze przed rozpoczęciem leczenia glarginą) straciła wzrok z powodu uszkodzenia nerwu wzrokowego w przebiegu ostrej jaskry spowodowanej rubeozą tętniczkową; miała ona też wysokie wartości HbA<sub>1c</sub>. U pozostałych osób w czasie obserwacji nie stwierdzono



Rycina 1. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w trakcie obserwacji (średnia ± błąd standardowy ± 95-procentowy przedział ufności)



Rycina 2. Liczba pacjentów w poszczególnych zakresach HbA<sub>1c</sub> na początku i pod koniec obserwacji



Rycina 3. Delta HbA<sub>1c</sub> w czasie 30 miesięcy obserwacji (wartości + linia trendu)

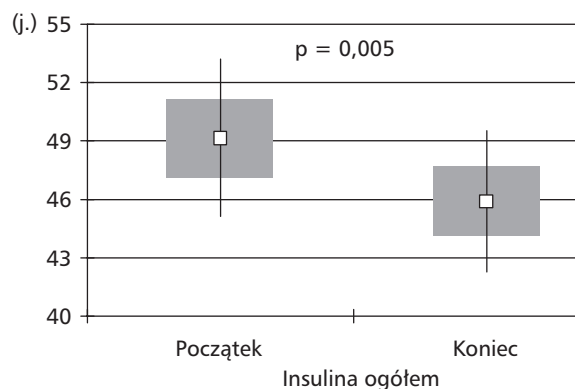
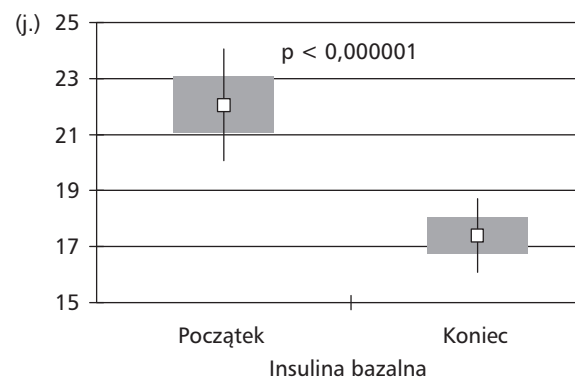
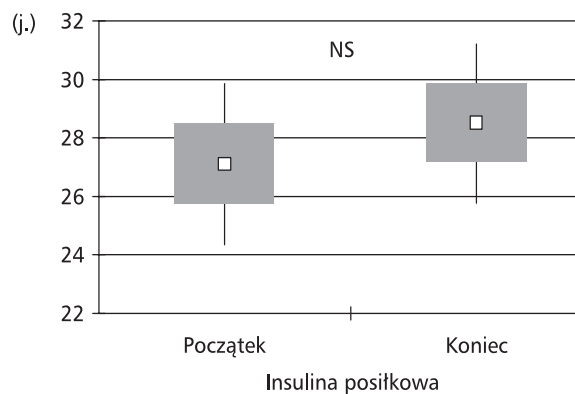
progresji istniejących powikłań, a nawet uzyskano poprawę; u 1 pacjentki nastąpiła regresja zmian o typie retinopatii prostej do normy, natomiast u kolejnej — regresja mikro- do normoalbuminurii (pacjentkę leczono także inhibitorem konwertazy angiotensyny).

### Dawki insuliny

Przed rozpoczęciem leczenia długodziałającym analogiem insuliny całkowita dawka insuliny stosowana przez pacjentów wynosiła  $49,2 \pm 16,8$  j., z czego  $27,1 \pm 11,4$  j. stanowił szybko działający analog bądź insulina krótkodziałająca, a  $22,1 \pm 8,2$  j. — insulina bazalna. W trakcie terapii glarginą dawka insuliny bazalnej zmniejszyła się wysoce znacząco statystycznie do  $17,4$  j.  $\pm 5,4$  j. ( $p < 0,000001$ ); również łączna dawka insuliny zmniejszyła się istotnie do  $45,9$  j.  $\pm 15,0$  j. ( $p = 0,005$ ). Zapotrzebowanie na insulinę posiłkową zwiększyło się nieznacznie o  $1,4$  j. ( $p = 0,13$ ) (ryc. 4).

### Hipoglikemie

W trakcie obserwacji trwającej średnio 22,0 miesiące, co w przeliczeniu na liczbę pacjentów daje 124,7 osobolat, wystąpiły tylko 4 przypadki ciężkiej hipoglikemii wymagającej pomocy osób trzecich, co daje 3,2 epizodu na 100 osobolat. Liczba odczuwanych przez pacjentów przypadków objawowych niedocukrzeń zmniejszyła się w porównaniu z wcześniejszym sposobem leczenia. Spośród 54 osób, które odpowiedziały na ankietę, 48 oceniło, że hipoglikemie w nocy występowały rzadziej lub znacznie rzadziej, natomiast całkowitą liczbę hipoglikemii jako mniejszą oceniło 41 badanych.



Rycina 4. Dawki insuliny w trakcie obserwacji (średnia  $\pm$  błąd standardowy  $\pm$  95-procentowy przedział ufności); NS — nieistotnie statystycznie



### Masa ciała

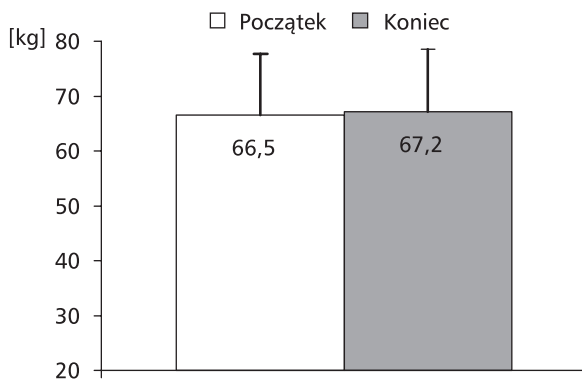
Masa ciała w grupie pacjentów poddanych obserwacji zwiększyła się średnio o 0,7 kg, ale wzrost ten nie osiągnął granicy istotności statystycznej ( $p = 0,084$ ) (ryc. 5).

### Ciążenie tętnicze

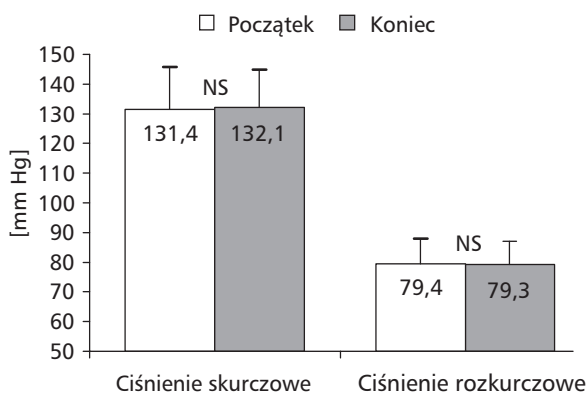
Skurczowe ciśnienie tętnicze nieznacznie wzrosło (o 0,7 mm Hg), ale był to wzrost nieznamienisty statystycznie ( $p = 0,66$ ); ciśnienie rozkurczowe praktycznie nie zmieniło się w porównaniu z wartościami wyjściowymi (79,4 mm Hg vs. 79,3 mm Hg) (ryc. 6).

### Tolerancja leczenia

Pośród 54 pacjentów, którzy odpowiedzieli na przeprowadzaną ankietę, 16 osób oceniło swoje samopoczucie jako znacznie lepsze, a 30 jako lepsze w porównaniu z wcześniejszym sposobem leczenia. Cztery osoby nie stwierdziły różnicy, a 4 pacjentów oceniło swoje samopoczucie jako gorsze niż poprzed-



Rycina 5. Masa ciała (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe)



Rycina 6. Zmiany wartości ciśnienia tętniczego w trakcie badania (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe); NS — nieistotne statystycznie

nio. Łącznie satysfakcję z terapii odnotowano u 46 osób, co stanowi 85,2% respondentów.

### Dyskusja

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu leczenia długodziałającym analogiem insuliny, glarginą, na wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz częstość hipoglikemii w grupie dorosłych chorych na cukrzycę typu 1, w warunkach codziennej opieki ambulatoryjnej. Wskazaniami do zastosowania glarginy były: poranna hiperglikemia, nocne niedocukrzenia oraz chwiejny przebieg glikemii dobowej w połączeniu z niewyrównaniem metabolicznym.

Przeanalizowano także wpływ leczenia glarginą na masę ciała oraz wartość ciśnienia tętniczego. Oceniono również zmiany zapotrzebowania na insulinę bazalną i przedposiłkową w trakcie leczenia długodziałającym analogiem insuliny. Na koniec poproszono pacjentów o ocenę satysfakcji z leczenia glarginą i częstości hipoglikemii w porównaniu z wcześniej stosowaną terapią.

Wcześniejsze obserwacje u chorych na cukrzycę typu 1 wskazywały, że w trakcie leczenia glarginą udawało się poprawić wyrównanie metaboliczne cukrzycy [22, 23, 26, 27, 29, 30, 32, 34, 37] przy mniejszej częstości hipoglikemii, zwłaszcza w godzinach nocnych, ale też ogółem [21–32]. Mniejsze były też dobowe wahania glikemii [23, 33]. Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki potwierdzają te obserwacje, gdyż wyrównanie metaboliczne poprawiło się znamienne statystycznie, natomiast częstość hipoglikemii, zarówno objawowych, jak też bezobjawowych, odnotowanych jedynie w trakcie samokontroli glikemii, znacząco się zmniejszyła. W badaniu *A Trial comparing Lantus® Algorithms to achieve Normal blood glucose Targets in patients with Uncontrolled blood Sugar* (AT.LANTUS) [30] częstość ciężkich niedocukrzeń u chorych na cukrzycę typu 1, u których wdrożono terapię glarginą, wynosiła 16,6 i 14,4 epizodu na 100 osobolat, w zależności od metody dostosowania dawki glarginy. Wśród pacjentów objętych obserwacją przez autorów wystąpiły tylko 4 epizody ciężkiego niedocukrzenia wymagającego pomocy innych osób, co w przeliczeniu daje 3,2 epizodu na 100 osobolat. Uwagę zwraca jednak fakt niezadowolającego wyrównania metabolicznego w badanej populacji (wyjściowa  $HbA_{1c}$  8,56%). Można to tłumaczyć stosunkowo młodym wiekiem pacjentów, ich aktywnością zawodową bądź też nauką (uczniowie i studenci), a w związku z tym — częstym brakiem warunków do prowadzenia samokontroli, nieregularnym spożywaniem posiłków i brakiem czasu na właściwą aktywność fizyczną. Niemniej,

mimo tych uwarunkowań, glargina spowodowała znamienne poprawę wyrównania metabolicznego, choć odległą jeszcze od aktualnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2007 roku [42]. Było to szczególnie zauważalne u osób z wysokimi wyjściowymi wartościami HbA<sub>1c</sub>. Nie stwierdzono negatywnego wpływu na powikłania mikronaczyniowe (rozwój jawnej nefropatii u 1 z pacjentek był poprzedzony długotrwałym okresem niewyrównania metabolicznego, które doprowadziło do powikłań ocznych i utraty wzroku jeszcze przed rozpoczęciem leczenia glarginą).

Kolejną interesującą obserwacją jest bardzo wysoce znamienne zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę podstawową. Fakt ten można tłumaczyć chęcią „oszczędzania” glarginy przez pacjentów ze względu na jej wysoką cenę, jednak podobny efekt zaobserwowano też w kilku innych pracach, w których również oceniano ten aspekt w trakcie leczenia glarginą [21, 22, 24, 25, 28, 33, 38]. Także całkowita dobową dawkę insuliny znamienne się zmniejszyła, podobnie jak w większości cytowanych prac. Zapotrzebowanie na insulinę prandialną w obserwacji autorów nieznacznie wzrosło, ale nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej. Obserwacje z innych badań są w tym zakresie niejednoznaczne; w niektórych stwierdzono wzrost [21, 24, 33], w innych spadek [23, 32], a w 2 dawka się nie zmieniła [30, 31]. Warto przy tym zauważyć, że wyrównanie metaboliczne poprawiło się mimo zastosowania mniejszej ogółem dawki insuliny.

W dotychczasowych badaniach oceniających wpływ leczenia glarginą na przyrost masy ciała wykazano zarówno jej spadek, jak też niewielki wzrost, jednak w większości obserwacji wpływ glarginy na masę ciała był neutralny [25, 28–31, 37]. W badaniu autorów masa ciała nieznacznie się zwiększyła, ale był to przyrost nieznamienisty statystycznie.

W żadnym z dotychczasowych badań nie oceniano wpływu leczenia glarginą na wartości ciśnienia tętniczego. W obserwacji autorów długodziałający analog powodował minimalny, nieznamienisty wzrost ciśnienia skurczowego, podczas gdy ciśnienie rozkurczowe się nie zmieniło.

Oceniana na podstawie ankiety satysfakcja z leczenia była znacznie większa przy stosowaniu glarginy w porównaniu z poprzednią metodą terapii. Podobne obserwacje odnotowano także w innych pracach z użyciem glarginy [29, 31, 34, 37, 43, 44].

Spśród 68 pacjentów objętych obserwacją do dziś glarginę stosuje 58 osób. Przyczyną jej odstąpienia był w 1 przypadku wzrost glikemii i pogorszenie samopoczucia, w kolejnym zwiększenie czę-

stości hipoglikemii (przy poprawie wyrównania metabolicznego), w 1 brak zauważalnej różnicy na korzyść długodziałającego analogu, natomiast w 7 pozostałych przypadkach — jego wysoka cena.

## Wnioski

W 22-miesięcznej obserwacji 68 dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 glargina — długodziałający analog insuliny — wykazała się dobrą skutecznością, obniżając wartość stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,53%. Efekt ten uzyskano mimo znamienego zmniejszenia dawki insuliny bazalnej oraz całkowitej dobowej dawki insuliny. Glargina wykazała się też bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, ponieważ, w odróżnieniu od badania *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), nie tylko nie spowodowała przy tym wzroście częstości niedocukrzeń, ale udało się osiągnąć znaczące zmniejszenie liczby epizodów hipoglikemii — zarówno nocnych, jak też ogółem. Także wpływ na masę ciała okazał się neutralny, podobnie jak oddziaływanie na ciśnienie tętnicze. Jakość życia mierzona satysfakcją z leczenia również była znacząco lepsza w czasie terapii glarginą niż przy leczeniu insuliną NPH oraz, w 1 przypadku, *ultralente*.

Podsumowując, w grupie dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 z poranną hiperglikemią, hipoglikemiami w nocy w trakcie leczenia insuliną NPH oraz chwiejną glikemią dobową połączoną z niewyrównaniem metabolicznym glargina może być bardzo korzystną alternatywą, pozwalającą na poprawę kontroli cukrzycy, zmniejszenie ryzyka niedocukrzeń i polepszenie jakości życia, przy braku negatywnego wpływu na inne parametry, takie jak masa ciała i wysokość ciśnienia tętniczego. W prezentowanym badaniu długodziałający analog insuliny, glargina, okazał się skuteczny, bezpieczny i bardzo dobrze tolerowany.

## Podziękowania

Autorzy pracy składają podziękowania Pani dr n. med. Agacie Smoleń z Zakładu Matematyki i Biostatystyki Medycznej Akademii Medycznej w Lublinie za opracowanie statystyczne danych przedstawionych w niniejszej publikacji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Levy-Marchal C., Patterson C.C., Green A.: on behalf of the EURODIAB ACE Study Group: Geographical variations of presentation at diagnosis of Type 1 diabetes in children: the EURODIAB Study. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 3): B75–B80.
2. Green A., Patterson C.C.; on behalf of the EURODIAB TIGER Study Group: Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989–1998. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 3): B3–B8.

3. IDF: estimates of type 1 diabetes in children — European Region (<http://www.eatlas.idf.org/Incidence/index.cfm?data=table&tableid=148>).
4. Grzywa M.A., Sobel A.K.: Incidence of IDDM in the province of Rzeszow, Poland, 0- to 29-year-old group, 1980–1992. *Diabetes Care* 1995; 18: 542–544.
5. Krętowski A., Kowalska I., Peczyńska J., Urban M., Green A., Kinalska I.: The large increase in incidence of Type 1 diabetes mellitus in Poland. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 3): B48–B50.
6. Szybiński Z., Dziatkowiak H., Wąsikowa R. i wsp.: Polskie badanie wieloośrodkowe zapadalności na cukrzycę typu 1 w grupach wiekowych 0–14 pomiędzy 1998 i 1999. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 106: 759–764.
7. Szybiński Z., Karnafel W., Kinalska I. i wsp.: Polskie badanie wieloośrodkowe zapadalności na cukrzycę typu 1 w grupach wiekowych 15–29 pomiędzy 1998 i 1999. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 106: 765–770.
8. Jarosz-Chobot P., Polańska J.: Zapadalność na cukrzycę typu 1 u dzieci do 15 roku życia w populacji Górnego Śląska w latach 1989–2002. *Diabetol. Pol.* 2005; 12: 68.
9. Ciechanowska M., Dziatkowiak H., Nazim J., Starzyk J., Szybiński Z.: The incidence of childhood type 1 diabetes in the Cracow region during 1987–2003. *Diabetologia* 2005; 48 (supl. 1): A104 P5 273.
10. Sobel-Maruniak A., Grzywa M., Orłowska-Florek R., Staniszewski A.: Wzrastająca zapadalność na cukrzycę typu 1 w Polsce południowo-wschodniej. Badania populacji od 0 do 29 roku życia w latach 1980–1999. *Endokrynol. Pol.* 2006; 57: 127–130.
11. Hovind P., Tarnow L., Rossing K. i wsp.: Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1258–1264.
12. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC): (<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/references.htm>).
13. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 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.
14. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications 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.
15. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2643–2653.
16. The DCCT Research Group: epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am. J. Med.* 1991; 92: 339–340.
17. Dagogo-Jack S.: Hypoglycemia in Type 1 diabetes mellitus: pathophysiology and prevention. *Treatments in Endocrinology* 2004; 3: 91–103.
18. Owens D.R., Coates P.A., Luzio S.D., Tinbergen J.P., Kurzahls R.: Pharmacokinetics of <sup>125</sup>I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men. Comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000; 23: 813–819.
19. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142–2148.
20. Heinemann L., Linkeschowa R., Rave K., Hompesch B., Sedlak M., Heise T.: Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23: 644–649.
21. Ratner R.E., Hirsch I.B., Neifing J.L., Garg S.K., Mecca T.E., Wilson C.A.; for U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639–643.
22. Pieber T.R., Eugène-Jolchine I., Derobert E.; The European Study Group of HOE 901 in Type 1 Diabetes: Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 157–162.
23. Rosetti P., Pampanelli S., Fanelli C. i wsp.: Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime. A 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003; 26: 1490–1496.
24. Hershon K.S., Blevins T.C.: Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr. Pract.* 2004; 10: 10–17.
25. Garg S., Paul J., Karsten J., Menditto L., Gottlieb P.: Decreased severe hypoglycemic episodes despite reduction in insulin glargine dose in intensively treated subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (supl. 2): A125.
26. Fulcher G.R., Gilbert R.E., Yue D.K.: Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern. Med. J.* 2005; 35: 536–542.
27. Ashwell S.G., Amiel S.A., Bilous R.W. i wsp.: Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2006; 23: 285–292.
28. Schreiber S., Rumann A.: Evaluation of the long-term efficacy of insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in clinical practice. *Diabetes* 2003; 52 (supl. 1): A456.
29. Fischer J.S., McLaughlin T., Loza L. i wsp.: The impact of insulin glargine on clinical and humanistic outcomes in patients uncontrolled on other insulin and oral agents: An office-based naturalistic study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1703–1710.
30. Gomis R., Storms F., Conget I., Sinnassamy P., Davies M.; on behalf of the AT.LANTUS Study Group: Improving metabolic control in sub-optimally controlled subjects with Type 1 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diab. Res. Clin. Pract.* (2006); doi: 10.16/j.diabres.2006.10.002.
31. Distiller L.A., Joffe B.I.: From the coalface: does glargine insulin improve hypoglycaemic episodes, glycaemic control or affect body mass in type 1 diabetic subjects who are attending a 'routine' diabetes clinic? *Diabetologia* 2006; 49: 2793–2794.
32. Kudva Y.C., Basu A., Jenkins G.D. i wsp.: Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 10–14.
33. Raskin P, Klaff L., Bergenstal R., Hallé J-P., Donley D., Mecca T.: 16 week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1666–1671.
34. Gallen I.W., Carter C.: Prospective audit of the introduction of insulin glargine (Lantus) into clinical practice in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3352–3353 (list).
35. Home P.D., Rosskamp R., Forjanic-Klapproth J., Dressler A.; European Insulin Glargine Study Group: A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005; 21: 545–553.
36. Erickson T.N., Devine E.B., O'Young T.S., Hanson L.J., French B., Brennan C.: Effect of switching medically vulnerable patients with uncontrolled diabetes from isophane insulin human to insulin glargine. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2006; 63: 1862–1871.
37. Chatterjee S., Jarvis-Kay J., Rengarajan T., Lawrence I.G., McNally P.G., Davies M.J. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal-bolus regimen in type 1 diabetes — the glargine and aspart study (GLASS). *Diab. Res. Clin. Pract.* 2006; doi: 10.1016/j.diabres.2006.11.002.



38. Rosenstock J., Park G., Zimmerman J. for U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group: Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimen. *Diabetes Care* 2000; 23: 1137–1142.
39. Gough S.C.L.: A review of human and analogue insulin trials. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2006; doi: 10.1016/j.diabres.2006.10.015.
40. Hamann A., Matthaei S., Rosak C., Silvestre L.; for HOE901/4007 Study Group: A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1738–1744.
41. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J.; on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators: The Treat-to-Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–3086.
42. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8 (supl. A): A6.
43. Witthaus E., Stewart J., Bradley C.: Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2001; 18: 619–625.
44. Silvestre L., Bradley C., Witthaus E.: Improved treatment satisfaction and perceived metabolic control with insulin glargine, regardless of whether injected before breakfast, dinner or bedtime in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52 (supl. 1): A456–A457.