

Philippe Vague¹, Jean-Louis Selam², Svein Skeie³, Ivo De Leeuw⁴, Jan W.F. Elte⁵, Hanne Haahr⁶, Allan Kristensen⁶, Eberhard Draeger⁶

¹Hôpital de la Timone, Service Nutrition Endocrinologie et Maladies Métabolique, Marseilles, Francja

²Hotel Dieu, Service de Diabétologie, Paryż, Francja

³Hjertelaget Research Foundation, Stavanger, Norwegia

⁴Department of Endocrinology, University of Antwerp, Belgia

⁵St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam, Holandia

⁶Novo Nordisk A/S, Glaxo, Dania

Stosowanie insuliny detemir — lepsza kontrola glikemii i mniejsze ryzyko niedocukrzenia niż w czasie leczenia insuliną NPH: badanie chorych na cukrzycę typu 1 poddanych terapii w schemacie *basal-bolus* z użyciem insuliny aspart przed posiłkami

Insulin detemir is associated with more predictable glycemetic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003, 26, 590–596

STRESZCZENIE

WSTĘP. Insulina detemir jest rozpuszczalnym, długodziałającym analogiem insuliny. Cechuje się wyjątkowym, wydłużonym profilem działania, pozwalającym na zmniejszenie zmienności glikemii, związanej ze sto-

sowaniem konwencjonalnych insulin długodziałających. W badaniu porównano insulinę detemir i insulinę NPH pod względem uzyskanej kontroli glikemii, ryzyka hipoglikemii oraz wpływu na masę ciała u chorych na cukrzycę typu 1, otrzymujących przedposiłkowe wstrzyknięcia insuliny krótkodziałającej aspart.

MATERIAŁ I METODY. Do badania zakwalifikowano metodą randomizacji 448 chorych na cukrzycę typu 1, którym podawano insulinę detemir lub NPH w stosunku 2:1. Badanie typu otwartego, w którym porównywano równolegle obie grupy pacjentów, trwało 6 miesięcy i było prowadzone w 46 ośrodkach, w 5 krajach.

WYNIKI. Po 6 miesiącach badania wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w obu grupach były porównywalne. Glikemia na czczo była nieco niższa u chorych leczonych insuliną detemir, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (–0,76 mmol/l; p = 0,097). Zmienność glikemii na czczo określana na podstawie

Adres do korespondencji: Prof. Philippe Vague
Hôpital de la Timone
Service Nutrition Endocrinologie et Maladies Métabolique
264 Rue Saint Pierre, 13385 Marseilles Cedex 05, France
e-mail: pvague@mail.ap-hm.fr

Copyright © 2003 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 2, 169–177

Tłumaczenie: lek. Anna Pazdyga

Wydanie polskie: Via Medica

I.D.L. jest konsultantem finansowanym przez Novo Nordisk, Belgia; otrzymał także od Novo Nordisk fundusze na badania laboratoryjne. H.H., A.K. i E.D. otrzymali granty od Novo Nordisk; E.D. otrzymał grant od firmy Aventis.

samokontroli u poszczególnych pacjentów była mniejsza przy stosowaniu insuliny detemir niż insuliny NPH (SD 3,37 vs. 3,78 mmol/l; $p < 0,001$). Ryzyko niedocukrzenia było o 22% niższe w grupie leczonej insuliną detemir niż w grupie przyjmującej insulinę NPH ($p < 0,05$); a ryzyko nocnych niedocukrzeń (23.00–06.00) — o 34% niższe ($p < 0,005$). Profil glikemii w porze nocnej był bardziej stabilny i stały podczas stosowania insuliny detemir ($p = 0,05$). Na końcu badania u pacjentów leczonych insuliną detemir zaobserwowano istotnie niższą masę ciała ($p < 0,001$).

WNIOSKI. Leczenie insuliną detemir wiąże się z bardziej przewidywalną kontrolą glikemii, z mniejszymi wahaniami glikemii w ciągu doby oraz istotnym zmniejszeniem ryzyka niedocukrzeń w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH. Zmniejszenie masy ciała podczas terapii insuliną detemir jest dodatkowym, potencjalnie korzystnym efektem. Schematy leczenia oparte na insulinie detemir mogą umożliwić lepszą kontrolę glikemii niż schematy oparte na insulinie NPH.

Słowa kluczowe: insulinoterapia, insulina detemir, cukrzyca typu 1

ABSTRACT

INTRODUCTION. Insulin detemir is a soluble basal insulin analog with a unique mechanism of protracted action designed to reduce the variability associated with conventional basal insulins. This trial compared the glycemic control, risk of hypoglycemia, and effect on body weight of insulin detemir and NPH insulin in patients with type 1 diabetes treated with rapid-acting insulin aspart at meals.

MATERIAL AND METHODS. This study was a 6-month multinational open parallel-group comparison conducted at 46 centers in five countries and included 448 patients with type 1 diabetes randomized 2:1 to insulin detemir or NPH insulin, respectively.

RESULTS. After 6 months, comparable HbA_{1c} levels were found between the two treatment groups. Fasting plasma glucose tended to be lower in patients treated with insulin detemir, but this difference was not statistically significant (-0.76 mmol/l, $P = 0.097$). Within-subject variation in self-measured fasting blood glucose was lower with insulin detemir than with NPH insulin (SD 3.37 vs. 3.78 mmol/l, $P < 0.001$). Risk of hypoglycemia was 22% lower with insulin detemir than with NPH insulin ($P < 0.05$) and 34% lower for nocturnal (2300–0600) hypoglycemia ($P < 0.005$). Nightly plasma glucose profiles were smoother and more stable with insulin detemir

($P < 0.05$). Body weight was significantly lower with insulin detemir at the end of the trial ($P < 0.001$).

CONCLUSIONS. Treatment with insulin detemir resulted in more predictable glycemic control, with smoother plasma glucose profiles than NPH insulin and a significant reduction in the risk of hypoglycemia. The reduction in body weight with insulin detemir is a potential additional advantage. Regimens optimized for insulin detemir may be able to improve glycemic control beyond that possible with NPH insulin.

Key words: basal-bolus insulin regimen, insulin detemir, type 1 diabetes mellitus

Zarówno w badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [1, 2], jak i *Stockholm Trial* [3] wykazano, że intensywne insulinoterapie oraz osiągnięta dzięki niej ścisła kontrola glikemii zmniejszają częstość, a także opóźniają pojawianie się przewlekłych powikłań cukrzycy. Niekorzystnym zjawiskiem, towarzyszącym temu schematowi leczenia, jest istotne zwiększenie częstości niedocukrzeń [4–6].

Tradycyjne preparaty insuliny długodziałającej, jak NPH i ultralente, nie odtwarzają fizjologicznych profili stężeń insuliny w surowicy krwi. Ich użycie wiąże się z występowaniem szczytów stężeń, co może być przyczyną niedocukrzenia w nocy [7]. Różnice w wielkości kryształów insuliny w roztworze oraz różny stopień wymieszania zawiesiny powodują dużą zmienność kinetyki wchłaniania i precyzji dawkowania, czego efektem są nieprzewidywalne wartości glikemii [8, 9].

Wprowadzone w ostatnim czasie nowe analogi insuliny długodziałającej — glargina i detemir — stworzono specjalnie w celu zapewnienia bardziej stabilnych i przewidywalnych profili glikemii u chorych na cukrzycę. Zmiany w farmakokinetyce tych leków mają prowadzić do zmniejszenia wahań glikemii w ciągu doby. W porównaniu z insuliną NPH, stosowanie glarginy w schemacie intensywnym wiązało się z podobną kontrolą glikemii z bardziej płaskim profilem farmakokinetycznym oraz z mniejszym ryzykiem niedocukrzeń [10–13]. Pewną wadą glarginy jest kwaśny odczyn roztworu, który ogranicza możliwości mieszania jej z innymi preparatami, a także zwiększa bolesność iniekcji [14]. Detemir to insulina rozpuszczalna, która cechuje się obojętnym pH. Jest to acylowana pochodna insuliny ludzkiej [z resztą Lys^{B29}(N^ε-teradekanolo) des(B30)] o wydłużonym działaniu [15]. Po podaniu podskórnym ulega ona związaniu z albu-

minami przez łańcuch kwasu tłuszczowego, co prowadzi do znacznego zmniejszenia stężenia jej wolnej postaci. W stanie równowagi jedynie niewielka frakcja insuliny detemir pozostaje w formie wolnej niezwiązanej [16].

Połączenie długodziałającej rozpuszczalnej insuliny detemir z szybko działającym analogiem aspart (IAsp, *insulin aspart*) w schemacie leczenia intensywnego umożliwia uzyskanie zbliżonego do fizjologicznego profilu insulinemii. Efekt dotyczący kontroli glikemii jest zdecydowanie lepszy niż w czasie terapii konwencjonalnymi rodzajami insuliny [17].

Celem niniejszej pracy jest ocena kontroli metabolicznej, ryzyka niedocukrzeń oraz innych potencjalnych efektów leczenia insuliną detemir u chorych na cukrzycę typu 1, leczonych według schematu intensywnego.

Materiał i metody

Opis badania

Badaniem objęto 46 ośrodków w Europie. Miało ono charakter próby otwartej z grupami równoległymi. Okres badania przesiewowego trwał 3 tygodnie, okres leczenia — 26 tygodni. Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy leczonej odpowiednio insuliną detemir lub insuliną NPH, 2 razy na dobę — przed śniadaniem i przed snem. Przed posiłkami wszystkim pacjentom podawano krótkodziałającą insulinę IAsp. Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem telefonicznego systemu randomizacyjnego (IVRS, *Interactive Voice Response System*).

Grupa badana

Do badania kwalifikowano chorych na cukrzycę typu 1 trwającą ponad rok, leczonych wyjściowo przynajmniej przez 2 ostatnie miesiące według schematu intensywnego (insulina długodziałająca podawana raz lub kilka razy na dobę). Inne kryteria włączenia obejmowały: stężenie $HbA_{1c} \leq 12\%$, $BMI \leq 35 \text{ kg/m}^2$, całkowitą dobową dawkę insuliny długodziałającej $\leq 100 \text{ j./d}$. Kryteriami wykluczającymi były: retinopatia proliferacyjna, uszkodzenie funkcji wątroby lub nerek, poważne choroby serca, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, powtarzające się, ciężkie niedocukrzenia, uczulenie na insulinę. Wyłączano również kobiety w ciąży i kobiety karmiące. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską [18] oraz zostało ono zaakceptowane przez lokalne Komisje Etyczne i organy administracyjne, zależnie od miejscowych przepisów. Każdy chory przed przystąpieniem do badania otrzymał wyczerpujące

informacje o projekcie i podpisał świadomą zgodę na udział w nim.

Procedury

Pacjentów poddano szkoleniu dotyczącemu podawania insuliny detemir (1200 nmol/ml) lub NPH (600 nmol/ml insuliny izofanowej ludzkiej; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dania) przed śniadaniem i przed snem oraz insuliny IAsp (NovoRapid; Novo Nordisk) przed każdym głównym posiłkiem. Insulinę podawano w iniekcjach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza NovoPen 3 (Novo Nordisk). Podczas pierwszych 2 tygodni chorzy dokonywali optymalizacji dawek insulin długodziałających według instrukcji badaczy, na podstawie wyników samokontroli glikemii (SMBG, *self-measured blood glucose*). W kolejnych tygodniach dokonywano dalszych zmian w dawkowaniu zarówno insuliny długodziałającej, jak i krótkodziałającej. Pierwszy miesiąc badania był fazą miareczkowania dawek, kolejne 5 miesięcy — fazą utrzymania dawkowania.

Chorych poinformowano o konieczności dążenia do docelowych wartości glikemii: na czczo i przed posiłkami glikemia miała się mieścić w przedziale 4–7 mmol/l (72–126 mg%); po posiłkach miała nie przekraczać 10 mmol/l (180 mg%); w godzinach nocnych (2.00–4.00) miała ponownie wynosić 4–7 mmol/l. Uczestnicy badania prowadzili dzienniczki, w których zapisywali podawane dawki insuliny, inne przyjmowane leki oraz epizody niedocukrzenia. Zachęcano ich do badania stężenia glukozy glukometrem w wypadku wystąpienia objawów niedocukrzenia. Epizody hipoglikemii określano jako ciężkie, jeżeli wymagały pomocy drugiej osoby, jako lekkie, gdy glikemia była niższa niż 2,8 mmol/l (50,4 mg%) i nie wymagała interwencji innej osoby. Niedocukrzenie kwalifikowano jako objawowe, jeżeli nie wykonano oznaczenia glikemii.

Na początku badania oraz po 13 i 26 tygodniach oznaczano u chorych stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) i glikemię na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*). Chorzy zapisywali profile dobowe glikemii. Ponadto, w czasie ostatnich 7 dni leczenia oznaczali glikemię na czczo glukometrem. W ostatnim dniu leczenia wszystkich badanych (88 przyjmujących detemir i 41 insulinę NPH) z wybranych ośrodków (wg możliwości przeprowadzenia takiej procedury) hospitalizowano w celu oznaczenia 8-godzinnego profilu glikemii w godzinach 23.00–07.00. Od godziny 23.00 chorzy nie przyjmowali posiłków. Pobieranie krwi do badania odbywało się podczas snu przez założony cewnik żylny. Epizody niedocukrzenia w kontrolowanym okresie leczono standardowo. Charakte-

rystyka demograficzna tej podgrupy chorych nie różni się istotnie od całości badanej populacji.

Metody analiz laboratoryjnych

Stężenie HbA_{1c} (zakres referencyjny 4,0–6,0%) oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej, za pomocą aparatu Bio-Rad Diamat, zaś glikemię na czczo — metodą enzymatyczną (heksokinazy). Badania laboratoryjne, także dotyczące parametrów bezpieczeństwa — badania hematologiczne, biochemiczne i lipidogram — wykonywano w *Clinical Research Laboratories*, Zaventem w Belgii. Wszyscy badani prowadzili samodzielne pomiary glikemii, używając glukometrów One-Touch Profile firmy LifeScan.

Analiza statystyczna

Podstawowym kryterium oceny badania było stężenie HbA_{1c} po 6 miesiącach leczenia, które wraz z FPG poddano po tym czasie analizie przy użyciu modelu ANOVA. Kraj i rodzaj terapii były punktami stałymi; dla wartości wyjściowych przeprowadzono dostosowanie kowariancyjne. W obu grupach porównano zmienność dobową glikemii na czczo u poszczególnych pacjentów, oznaczaną metodą samokontroli w czasie ostatnich 7 dni leczenia. Użyto do tego modelu z komponentą wariancji. Nocne, 8-godzinne profile w 6. miesiącu badania porównano, stosując model ANOVA dla powtarzanych pomiarów z korektą wartości wyjściowych. W celu oceny wzglę-

nego ryzyka hipoglikemii analizowano wszystkie epizody niedocukrzeń w okresie ustabilizowanego leczenia jako zdarzenia powtarzające się, z zastosowaniem modelu słabości γ . Epizody niedocukrzeń w godzinach nocnych (23.00–6.00) poddano odrębnej analizie. Masę ciała w 6. miesiącu leczenia oceniono, stosując analizę ANOVA, przyjmując wartość w grupie leczonej jako stałą, a wyjściową masę ciała jako współzmienną.

Wyniki

W badaniu poddano randomizacji 448 chorych, 447 osób objęto leczeniem. Wyniki dotyczyły populacji *intention-to-treat* (ITT), obejmującej wszystkich leczonych. Spośród 301 osób przydzielonych metodą randomizacji do grupy otrzymującej insulinę detemir 284 (94,4%) ukończyło badanie; w grupie leczonej insuliną NPH badanie ukończyło 141 (96,6%) spośród 146 osób. Z grupy leczonej insuliną detemir wyłączone 5 osób: 3 z powodu braku efektów leczenia, nieprzestrzegania zaleceń oraz innych przyczyn; 2 z powodu działań niepożądanych. Z grupy leczonej insuliną NPH wykluczono także 5 osób: 2 osoby z powodu nieskuteczności leczenia oraz 3 osoby z innych przyczyn. Charakterystyka wartości wyjściowych obu grup była zbliżona (tab. 1). Chorzy stosowali różne preparaty insuliny i schematy jej podawania. Średnie dobowe dawki insuliny były przed rozpoczęciem badania podobne w obu grupach (tab. 1).

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów przyjmujących badane insuliny

	Insulina detemir	Insulina NPH
n	301	146
Wiek (lata)	38,9 ± 13,3	41,8 ± 14,2
Płeć		
M	162 (53,8)	74 (50,7)
K	139 (46,2)	72 (49,3)
Masa ciała [kg]	71,5 ± 11,9	71,2 ± 11,5
BMI [kg/m ²]	24,5 ± 3,2	24,6 ± 3,4
Czas trwania cukrzycy (lata)	17,1 ± 9,9	17,4 ± 11,0
Glikemia na czczo [mmol/l]	11,6 ± 5,21	11,6 ± 5,27
HbA _{1c} (%)	8,18 ± 1,14	8,11 ± 1,12
Całkowita dobową dawkę insuliny (jednostki*)		
Długodziałająca (basal)	27,4 ± 12,5	25,2 ± 13,7
Krótkodziałająca (bolus)	30,9 ± 15,5	29,6 ± 15,8

Dane przedstawiono jako średnie ± SD lub n (%); *Nie dotyczy pacjentów stosujących mieszanki insulinowe w momencie rozpoczęcia badania: w grupie leczonej insuliną detemir 27 IU/U (n = 1); w grupie leczonej insuliną NPH 40 IU/U (n = 1)

Tabela 2. Wybrane dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa po 6 miesiącach leczenia insuliną detemir lub insuliną NPH

	Insulina detemir	Insulina NPH	Różnica (detemir-NPH)	Względne ryzyko (detemir/NPH)	p
Kontrola glikemii					
HbA _{1c} (%)* (n = 280 i 139)	7,60 ± 0,09	7,64 ± 0,10	-0,04 (-0,218-0,128)		0,61
FPG [mmol/l]* (u wszystkich pacjentów; n = 274 i 138)	9,19 ± 0,44	9,94 ± 0,52	-0,76 (-1,65-0,14)		0,09
Dobowa dawka insuliny [nmol (U/IU)] [†]					
Długodziałającej	710 (59,2 U)	190 (31,7 IU)			
Krótkodziałającej	184 (30,7 U)	156 (26,0 U)			
Zmienność (glikemia na czczo mierzona metodą samokontroli)					
Średnia glikemia na czczo [mmol/l] (n = 271 i 137)	8,80	9,23			
Zmienność wewnątrzsobnicza (SD) (n = 271 i 137)	3,37	3,78			< 0,001
Masa ciała					
Końcowa masa ciała [kg] [‡] (n = 282 i 138)	70,9 ± 0,28	71,8 ± 0,33	-0,98		0,001
Niedocukrzenia (liczba epizodów w czasie ostatnich 5 miesięcy; uwzględniono chorych z przynajmniej 1 epizodem hipoglikemii)					
Wszystkie zdarzenia	7522; 271; 5,18 [§]	4820; 138; 6,70		0,78 (0,62-0,97)	0,029
Ciężkie niedocukrzenia	56; 24; 0,04	41; 21; 0,06		0,65 (0,28-1,50)	0,312
Lekkie niedocukrzenia	3184; 259; 2,19	2180; 129; 3,03		0,72 (0,56-0,93)	0,011
Wyłącznie objawy niedocukrzenia					
Niedocukrzenia w godzinach nocnych	4271; 236; 2,94	2595; 121; 3,61		0,83 (0,62-1,11)	0,213
	923; 198; 0,64	689; 110; 0,96		0,66 (0,50-0,87)	< 0,005

Dane przedstawiono jako średnie poza zaznaczonymi; Różnice między grupami określono z 95-procentowym przedziałem ufności;

*Oszacowane średnie z korektą względem wartości wyjściowych; [†]Insulina detemir: 1 jednostka (U) = 12 nmol, insulina NPH: 1 jednostka (IU) = 6 nmol, IAsp: 1 jednostka (U) = 6 nmol; [‡]Analizę przeprowadzono z użyciem modelu ANOVA, gdzie rodzaj leczenia był punktem stałym, a wyjściowa masa ciała — współzmienną; W tabeli ujęto jedynie dane pacjentów, którzy udostępnili informację na temat masy ciała; [§]Dane odpowiadają liczbie epizodów; liczbie pacjentów, którzy przebyli przynajmniej 1 epizod niedocukrzenia; liczbie epizodów niedocukrzenia występujących u 1 pacjenta miesięcznie

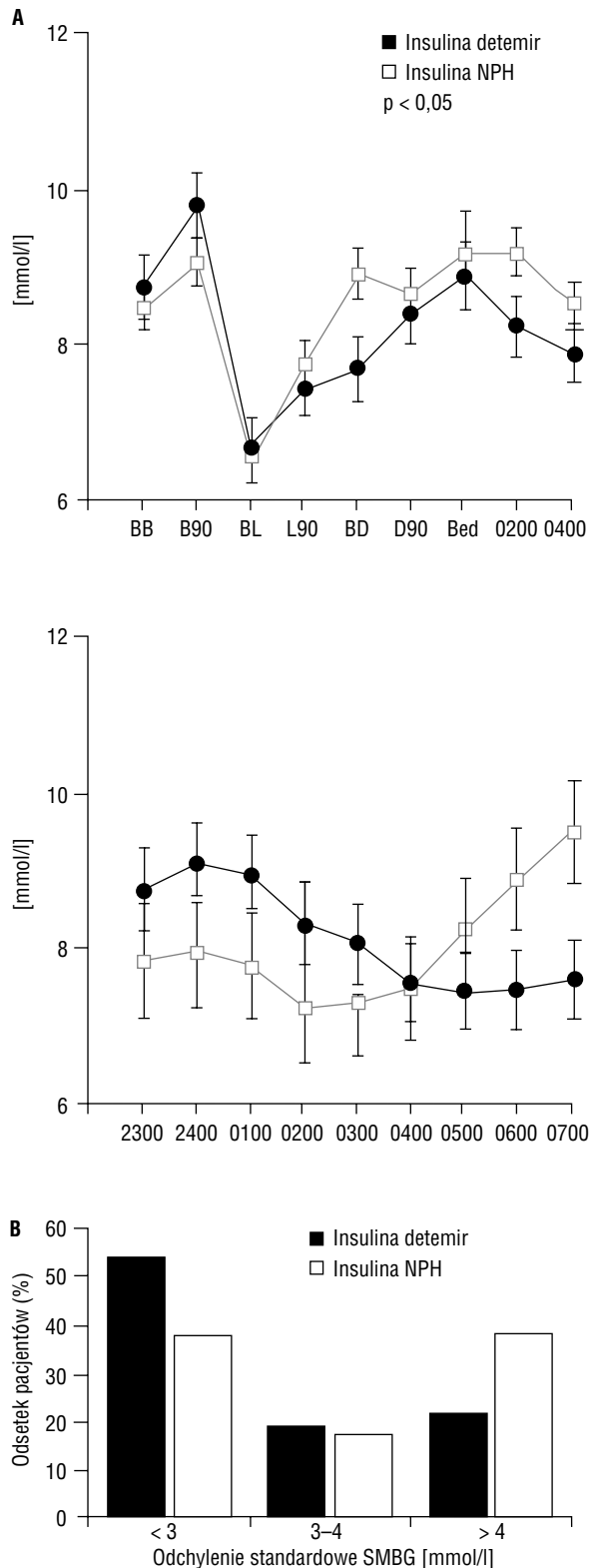
Hemoglobina glikowana i kontrola glikemii

Średnie stężenie HbA_{1c} zmniejszyło się nieco w obu badanych grupach (0,55%) i było porównywalne po 6 miesiącach (tab. 2). Średnia glikemia na czczo po 6 miesiącach miała tendencję do obniżania się u chorych leczonych insuliną detemir, ale różnica między obiema grupami nie była istotna statystycznie (-0,76 mmol/l; p = 0,097) (tab. 2). W grupie leczonej insuliną detemir glikemie były niższe rano i przed południem, w grupie otrzymującej insulinę NPH — po południu, wieczorem oraz w pierwszej połowie nocy (ryc. 1A).

Zmienność glikemii na czczo u poszczególnych pacjentów, określona na podstawie SMBG wykonywanych przez ostatnie 7 dni leczenia, była istotnie

statystycznie niższa w grupie leczonej insuliną detemir niż w grupie przyjmującej insulinę NPH (p < 0,001) (ryc. 1B i tab. 2).

Ośmiogodzinne, nocne profile stężeń glukozy różniły się istotnie w obu grupach (p = 0,05). W grupie leczonej insuliną detemir profile te były bardziej płaskie i stabilne (ryc. 1A). Pole pod krzywą glikemii było podobne w obu typach leczenia; stosunek pól detemir/NPH wynosił 1,02 (95% CI 0,86-1,21; p = 0,8). Działanie insuliny detemir okazało się dłuższe niż insuliny NPH; było nadal obecne o godzinie 7.00, kiedy stężenia glukozy u chorych leczonych insuliną detemir były istotnie niższe (7,6 vs. 9,5 mmol/l; p < 0,05). Działanie insuliny NPH zmniejszało się wyraźnie po godzinie 4.00.



Rycina 1A. Profile dzienne i 8-godzinne profile nocne glikemii; **B.** Rozkład indywidualnych odchyłań standardowych glikemii na czczo [mmol/l]; BB — przed śniadaniem; B90 — 90 minut po śniadaniu; BL — przed obiadem; L90 — 90 minut po obiedzie; BD — przed kolacją; D90 — 90 minut po kolacji; SMBG (*self — measured blood glucose*) — samokontrola glikemii

Masa ciała

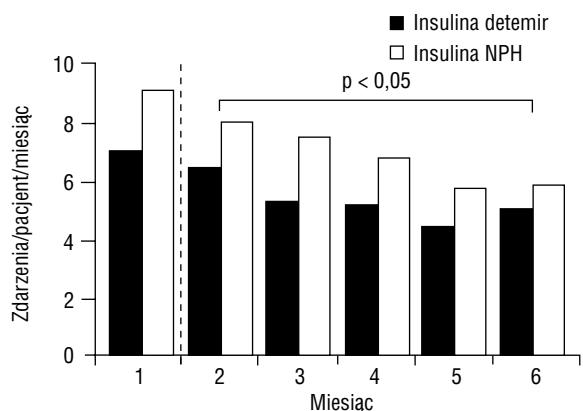
Po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano istotną statystycznie różnicę średniej masy ciała między chorymi z obu grup ($p < 0,001$) (tab. 2). Po analizie danych wyjściowych i po 6 miesiącach leczenia okazało się, że u osób leczonych insuliną detemir podczas badania masa ciała zmniejszyła się o średnio 0,2 kg. U chorych stosujących insulinę NPH masa ciała wzrosła średnio 0,7 kg.

Epizody hipoglikemii

Ryzyko hipoglikemii w okresie stosowania ustalonych dawek (ostatnie 5 miesięcy badania) było o 22% niższe w grupie osób leczonych insuliną detemir niż w grupie otrzymującej insulinę NPH. Oszacowany współczynnik ryzyka (detemir/NPH) wyniósł 0,78 ($p < 0,05$) (tab. 2). Korekta względem stężenia HbA_{1c} nie zmieniła istotnie tych wyników. Zmniejszone ryzyko niedocukrzeń utrzymało się w grupie osób leczonych insuliną detemir przez cały okres badania (ryc. 2). Ryzyko nocnych epizodów hipoglikemii było o 34% niższe w grupie leczonej insuliną detemir, przy czym współczynnik ryzyka wyniósł 0,66 ($p < 0,005$; tab. 2).

Zapotrzebowanie na insulinę

Po 6 miesiącach leczenia średnie molowe zapotrzebowanie dobowe na insulinę długodziałającą było około 3,8 raza wyższe w grupie leczonej insuliną detemir niż insuliną NPH, co odpowiadało 29,6 jednostkom insuliny detemir w porównaniu z 31,7 jednostek insuliny NPH. Średnia dobowa dawka insuliny IAsp wyniosła w grupie otrzymującej insulinę detemir 30,7 jednostek, w grupie NPH — 26 jednostek.



Rycina 2. Epizody niedocukrzeń; zsumowano wszystkie epizody niedocukrzeń w ciągu całego okresu leczenia; miesiąc 1. jest fazą miareczkowania dawki; miesiące 2–6 są fazą dawki stałej

Działania niepożądane

Częstość oraz rodzaj działań niepożądanych w obu grupach badanych były podobne. Większość tych zdarzeń miała charakter łagodny i uznano je za niezwiązane z działaniem badanych preparatów. Z grupy przyjmującej insulinę detemir wykluczono 2 osoby z powodu działań niepożądanych (1 chora z powodu raka *endometrium*, w drugim wypadku przyczyną wyłączenia były bóle głowy, wymioty, złe samopoczucie). Żadnego ze zdarzeń niepożądanych nie określono jako związanego z przyjmowaniem badanych preparatów insuliny. U około 70% osób w obu grupach wystąpiły zdarzenia niepożądane. Większość z nich to bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje kataralne. Mniej niż 10% wszystkich zdarzeń określono jako związane z przyjmowaniem badanych preparatów insuliny. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u mniej niż 5% chorych z obu grup, w tym 2 przypadki ciężkiego niedocukrzenia: 1 w grupie chorych leczonych insuliną detemir, 1 w grupie osób przyjmujących insulinę NPH. U 3 pacjentów leczonych insuliną detemir i 1 osoby stosującej insulinę NPH wystąpiły zmiany skórne w miejscu podawania insuliny. Opisano je jako ból, ból mięśni, zaczerwienienie lub zanik tkanki tłuszczowej wokół miejsca iniekcji po wstrzyknięciach insuliny detemir oraz jako swędzenie po wstrzyknięciach insuliny NPH. Jedyną reakcją potencjalnie alergiczną (wysypka z umiarkowanym świądem) oceniono jako prawdopodobnie związaną z podawaniem insuliny detemir.

Wnioski

Kontrola glikemii

Zarówno u pacjentów leczonych insuliną detemir, jak i stosujących insulinę NPH w okresie 6 miesięcy badania zaobserwowano około 0,55-procentowy spadek stężenia HbA_{1c}. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu HbA_{1c} między grupami po zakończeniu badania. Spadek tej wartości tłumaczy częściowo fakt uczestnictwa w badaniu klinicznym, może on także wiązać się z wprowadzeniem insuliny IAsp na początku badania — korelowałoby to z wynikami badań prowadzonych wcześniej z zastosowaniem tego analogu [17]. W obu grupach obserwowano także obniżenie wartości glikemii na czczo, spadek ten był wyraźniejszy w grupie osób leczonych insuliną detemir.

W wynikach innego, opublikowanego już, podobnego projektu [19], porównującego insulinę detemir i NPH u chorych na cukrzycę typu 1, wykazano porównywalną kontrolę glikemii, przy czym do po-

siłków zastosowano krótkodziałającą insulinę ludzką. Podobnie jak w niniejszej pracy, takie wyniki uzyskano przy 3–4 razy wyższej molarnej dawce insuliny detemir w porównaniu z dawką NPH. Wynika to z mniejszego powinowactwa insuliny detemir do receptora, co wykazano we wczesnych badaniach przedklinicznych [20, 21]. Zastosowanie insuliny detemir może się przyczynić do optymalizacji insulinoemii podstawowej i umożliwić lepszą kontrolę metaboliczną.

Zmienność kontroli glikemii

Leczenie insuliną detemir umożliwia uzyskanie bardziej przewidywalnych profili glikemii, z istotnie mniejszą zmiennością stężenia glukozy na czczo u poszczególnych pacjentów, określanego metodą samokontroli, niż stosowanie insuliny NPH. Tego rodzaju efekt jest podobny do obserwowanego w innych próbach klinicznych z udziałem chorych na cukrzycę typu 1 [19, 22]. Mniejsza zmienność osobnicza glikemii może być uwarunkowana dobrą rozpuszczalnością preparatu oraz unikalnym, przedłużonym profilem działania insuliny detemir. Cechy te wpływają na bardziej stabilny sposób wchłaniania w porównaniu z innymi insulinami długodziałającymi, gdzie podstawą przedłużonego działania insuliny NPH [23] jest jednorodność zawiesiny i czas rozpuszczania kryształów insuliny [8, 9]. Chociaż wykazano, że insulina glargine powoduje ogólnie mniejszą zmienność glikemii niż insulina NPH, także u poszczególnych pacjentów insulina glargine cechuje się mniejszą zmiennością działania niż ultralente, ale podobną do insuliny NPH [25]. Przewidywalna i stabilna odpowiedź glikemiczna, którą zapewnia insulina detemir, ułatwia dobór dawek insuliny podstawowej. Dzięki temu, że chorzy mogą dokładniej przewidzieć reakcję na podaną dawkę insuliny, ustalenie ścisłych celów wyrównania metabolicznego nie powoduje wzrostu ryzyka hipoglikemii.

Niniejsze badanie dostarczyło także dowodów dłuższego działania analogu insuliny detemir, z bardziej płaskim i stabilnym profilem glikemii w nocy, niż insuliny NPH. Potwierdza to wnioski z badań kinetyki insuliny detemir, dotyczące bardziej płaskiej krzywej czasu działania w porównaniu z insuliną NPH [26]. W krzywej tej szczyt działania insuliny detemir występował prawie 90 minut po szczycie działania insuliny NPH [26]. Jak wynika z opisywanych profili, czas działania insuliny detemir wydaje się wystarczająco długi, aby zapewnić podstawowe stężenie insuliny w godzinach nocnych. Działanie insuliny detemir jest najwyraźniejsze we wczesnych godzinach rannych, co znajduje odbicie w niższych glikemiach

na czczo przy stosowaniu tego preparatu w porównaniu z insuliną NPH. Optymalne działanie insuliny detemir zbiega się ze „zjawiskiem brzasku” w godzinach 5.00–8.00, kiedy stężenie glukozy we krwi ma tendencję do wzrostu z powodu zmniejszenia wrażliwości na insulinę i wydzielania hormonu wzrostu [27].

Hipoglikemia i masa ciała

W grupie osób leczonych insuliną detemir całkowite ryzyko hipoglikemii w okresie 5 miesięcy było o 22% niższe niż w grupie stosującej insulinę NPH. Ryzyko hipoglikemii w godzinach nocnych było aż o 34% niższe w grupie otrzymującej insulinę detemir. Rezultaty te są zbieżne z tendencją do rzadszego występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, obserwowaną w innym badaniu, dotyczącym insuliny detemir podawanej według schematu intensywnego, w porównaniu z insuliną NPH [19]. W dużym badaniu klinicznym DCCT, w grupie chorych poddanych intensywnej terapii wystąpiło 61 epizodów hipoglikemii, wymagających pomocy osób trzecich (na 100 pacjentolat) [1, 4, 5]. Używając tej terminologii, w niniejszym badaniu wystąpiło 46 epizodów niedocukrzenia w grupie osób leczonych insuliną detemir i 68 epizodów w grupie stosującej insulinę NPH. W badaniu DCCT średnie stężenie HbA_{1c} było nieco niższe (7,2%) w porównaniu z niniejszym badaniem, a przed posiłkami stosowano krótkodziałającą insulinę ludzką. Zmniejszenie ryzyka niedocukrzeń przy stosowaniu insuliny detemir można przypisać częściowo mniejszej zmienności wewnątrzsobniczej glikemii, przy której rzadziej występują spadki stężenia glukozy do zakresu hipoglikemii. Wyraźne zmniejszenie częstości niedocukrzeń w godzinach nocnych można również przypisać płaskiemu profilowi glikemii, obserwowanemu przy stosowaniu insuliny detemir z mniejszymi spadkami glikemii późno w nocy.

W niniejszym badaniu, porównującym insulinę detemir z insuliną NPH, wykazano zarówno zmniejszenie częstości niedocukrzeń, jak i istotną różnicę w masie ciała na korzyść grupy stosującej insulinę detemir. Znamienny spadek masy ciała po leczeniu insuliną detemir pokrywa się z wynikami równoległego prowadzonego badania klinicznego, poświęconego działaniu insuliny detemir w połączeniu z krótkodziałającą insuliną ludzką, stosowanym według schematu intensywnego [19]. Przyczyna spadku masy ciała przy stosowaniu insuliny detemir nie jest znana, ale jeżeli w kolejnych próbach klinicznych to działanie się potwierdzi, będzie można uznać tę cechę za kolejną korzyść kliniczną. Przyrost masy ciała jest problemem charakterystycznym dla intensywnej insulinoterapii [4].

Badacze i pacjenci uczestniczący w niniejszej próbie mieli niechętny stosunek do agresywnego zwiększania dawki nowej insuliny długodziałającej (detemir), z obawy przed hipoglikemią, mogącą wystąpić szczególnie w godzinach nocnych, podając w zamian dodatkowo insulinę krótkodziałającą późno wieczorem. W porównaniu z grupą leczoną NPH, w grupie otrzymującej detemir rzeczywiście doszło do powolnego wzrostu stosunku molarnego insuliny krótkodziałającej, częściowo z powodu jej nieprawidłowego dawkowania przed snem w okresie miareczkowania dawki. Wymagana dawka molarna insuliny detemir była 3–4-krotnie większa (objętościowo 2-krotnie większa w wypadku zastosowanego w badaniu roztworu). Takie ilości mogą zniechęcać do zwiększania dawki, a ten czynnik nie powinien wpływać na decyzje o dawkowaniu. Wskazuje to na konieczność zmiany formy preparatu insuliny detemir i wprowadzenia roztworu bardziej stężonego, biorównoważnego. W celu uzyskania przeliczenia jednostka-jednostka z insuliną NPH, stężenie molarne insuliny detemir powinno być 4-krotnie wyższe.

Cechy charakterystyczne insuliny detemir — niska zmienność wewnątrzsobnicza profili glikemii, płaski w czasie profil działania, zmniejszone ryzyko hipoglikemii — są bardzo obiecujące. Wyniki prezentowanego badania klinicznego sugerują, że schemat intensywny podawania insuliny, z zastosowaniem insuliny detemir jako insuliny długodziałającej, może pozwolić na lepszą kontrolę glikemii niż osiągnięta przy użyciu insuliny NPH, szczególnie w połączeniu z szybko działającym analogiem, takim jak IAsp, oraz zmniejszyć ryzyko niedocukrzeń.

Podziękowania

Badanie zostało sfinansowane przez Novo Nordisk A/S, Dania.

Autorzy dziękują wymienionym badaczom i ich współpracownikom za udział w badaniu: Francja: Prof. Philippe Vague, Prof. Jean Louis Selam, Prof. Michel Marre, Prof. François Berthezene, Dr. Alfred Penfornis, Prof. Bernard Charbonnel, Prof. Jacques Bringer, Dr. Béatrice Bouhanick, Dr. Hélène Hanaire-Broutin, Dr. Alice Benoit, Dr. Claude Le Devehat, Prof. Véronique Kerlan, Dr. Philippe Renou, Dr. Yannick Lorcy, Dr. Jean Pierre Courreges, Dr. Pierre Duvezin-Caubet, Dr. Dominique Huet, Dr. Michel Issa-Sayegh, Dr. Richard Alain Marechaud, Prof. Louis Monnier, Dr. Patricia Blanchard-Evin, Prof. Jean Jacques Altman, Dr. Michel Malinsky, Dr. Michel Rodier, Dr. Jean Philippe Ruiz, Prof. Paul Valensi i Dr. Bruno Estour. Belgia: Prof. Ivo De Leeuw, Prof. Bart Keymeulen, Prof. André Scheen, Prof. Martin Buysschaert,

Dr. Jozef Tits, Dr. Kristien Van Acker, Dr. George Krzentowski, Dr. A. Bodsén i Dr. Pascale Abrams. Luksemburg: Prof. Georges Michel. Holandia: Dr. J.W.F. Elte, Prof. J.A. Lutterman i Dr. M.C.W. Jebbink. Norwegia: Dr. Bjørn Gunnar Nedrebø, Dr. Johan Svartberg, Dr. Kristian J. Fougner, Dr. Christian Fossum, Prof. Kristian Folkvord Hanssen, Dr. Svein Skeie i Dr. Stefnir Svan Gudnason.

PIŚMIENICTWO

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes and the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289–1298.
3. Reichard O., Nilsson B.Y., Rosenqvist U.: The effect of long-term intensified insulin treatment in the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 304–309.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 1415–1427.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997; 46: 271–286.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am. J. Med.* 1991; 90: 450–459.
7. Starke A., Heinemann L., Hohlmann A., Berger M.: The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabet. Med.* 1989; 6: 239–244.
8. Kølendorf K., Bojsen J., Deckert T.: Clinical factors influencing the absorption of ¹²⁵I-NPH insulin in diabetic patients. *Horm. Metab. Res.* 1983; 15: 274–278.
9. Jehle P.M., Micheler C., Jehle D.R. i wsp.: Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999; 354: 307–335.
10. Ratner R.E., Hirsch I.B., Neifing J.L. i wsp.: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes: U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639–643.
11. Pieber T.R., Eugene-Jolchine I., Derobert E.: Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes: the European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 157–162.
12. Raskin P., Klaff L., Bergenstal R. i wsp.: A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine. *Diabetes Care* 2000; 23: 1666–1671.
13. Rosenstock J., Park G., Zimmerman J.: Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens: U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1137–1142.
14. Lindholm E.: New insulins in the treatment of diabetes mellitus. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002; 16: 475–492.
15. Kurtzhals P., Havelund S., Jonassen I. i wsp.: Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect *in vivo*. *Biochem. J.* 1995; 312: 725–731.
16. Markussen J., Havelund S., Kurtzhals P. i wsp.: Soluble, fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. *Diabetologia* 1996; 39: 281–288.
17. Home P., Lindholm A., Riis A.: Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet. Med.* 2000; 17: 762–771.
18. Declaration of Helsinki: Recommendations guiding medical physicians in biomedical research involving human patients. *JAMA* 1997; 277: 925–926.
19. 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.
20. Kurtzhals P., Schaffer L., Sorensen A. i wsp.: Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999–1005.
21. Brunner G.A., Hirschberger S., Sendlhofer G. i wsp.: Postprandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2000; 17: 371–375.
22. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H. i wsp.: Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24: 296–301.
23. Strange P., McGill J., Mazzeo M.: Reduced pharmacokinetic (PK) variability of a novel, long-acting insulin analog (Streszczenie). *Diabetes* 1999; 48 (supl. 1): A103.
24. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultra-lente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142–2148.
25. Scholtz H.E., van Niekerk, Meyer B.H., Rosenkranz B.: An assessment of the variability in the pharmacodynamics of HOE901 compared to NPH insulin and ultra-lente human insulins using the euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 1999; 42 (supl. 1): A235.
26. Heinemann L., Sinha K., Weyer C. i wsp.: Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analog NN304. *Diabet. Med.* 1999; 16: 332–338.
27. 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.