

Philip Raskin, Leslie Klaff, Richard Bergenstal, Jean-Pierre Hallé, David Donley, Thomas Mecca

Glargina, nowy analog insuliny (HOE 901), a ludzka insulina NPH stosowana z insuliną lispro u chorych na cukrzycę typu 1 — 16-tygodniowe badanie porównawcze

A 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

STRESZCZENIE

WSTĘP. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności glarginy, długodziałającego analogu insuliny ludzkiej, jako składnika insulinoterapii opartej na wielokrotnych wstrzyknięciach u chorych na cukrzycę typu 1. **MATERIAŁ I METODY.** Chorych na cukrzycę typu 1 leczonych wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny (ludzka insulina NPH oraz bolusy insuliny lispro) randomizowano do grupy leczonej glarginą (HOE 901), długodziałającym analogiem insuliny, podawaną raz dziennie (n = 310) albo do grupy leczonej insuliną NPH (n = 309) jako insuliną podstawową i kontynuowano podawanie bolusów insuliny lispro. Badanie trwało 16 tygodni i było badaniem otwartym. Chorzy otrzymywali insulinę NPH według dotychczasowego schematu, to znaczy 1 lub 2 razy dziennie, natomiast chorzy randomizowani do grupy leczonej glarginą otrzymywali ją raz dziennie wieczorem.

WYNIKI. U chorych otrzymujących glarginę glikemia na czczo według pomiarów domowych była znamienne niższa niż u wszystkich osób leczonych insuliną NPH (średnio: $-42,0 \pm 4,7$ i $-12,4 \pm 4,7$ mg/dl [$-2,33 \pm 0,26$ i $-0,69 \pm 0,26$ mmol/l]; p = 0,0001). Te różnice pojawiały się dość wcześnie i utrzymywały się do końca badania. Założoną glikemię 119 mg/dl (< 6,6 mmol/l)

uzyskało więcej chorych leczonych glarginą (29,6%) niż insuliną NPH (16,8%). Nie stwierdzono jednak różnic dotyczących stężenia hemoglobiny glikowanej. Leczenie glarginą wiązało się również z wyraźnie mniejszymi wahaniami glikemii na czczo (p = 0,0124). Nie obserwowano różnic w częstości objawowej hipoglikemii, także nocnej. Również objawy niepożądane były podobne w obu grupach, z wyjątkiem większej bolesności w miejscu wstrzyknięcia w grupie chorych otrzymujących glarginę (6,1 vs 0,3% dla osób otrzymujących insulinę NPH). Masa ciała zwiększyła się o 0,12 kg u pacjentów leczonych glarginą i o 0,54 kg u pacjentów leczonych insuliną NPH (p = 0,034).

WNIOSKI. Stosowanie glarginy raz dziennie jako insuliny podstawowej wydaje się leczeniem bezpiecznym i co najmniej tak samo efektywnym jak leczenie insuliną NPH stosowaną 1 lub 2 razy dziennie u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych bolusami insuliny lispro.

Słowa kluczowe: glargina, insulina NPH, bezpieczeństwo, skuteczność

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine the safety and efficacy of the long-acting insulin analog, insulin glargine, as a component of basal bolus therapy in patients with type 1 diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. Patients with type 1 diabetes receiving basal-bolus insulin treatment with NPH human insulin and insulin lispro were randomized to receive insulin glargine (HOE 901), a long-acting basal

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2000, 23; 11, 1666-1671
Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 2, 133-142
Tłumaczenie: dr med. Marek Przeździecki
Wydanie polskie: Via Medica

insulin analog, once a day ($n = 310$) or NPH human insulin ($n = 309$) as basal treatment with continued bolus insulin lispro for 16 weeks in an open-label study. NPH insulin patients maintained their prior schedule of administration once or twice a day, whereas insulin glargine patients received basal insulin once a day at bedtime.

RESULTS. Compared with all NPH insulin patients, insulin glargine patients had significant decreases in fasting blood glucose measured at home (means \pm SEM, 42.0 ± 4.7 vs. 12.4 ± 4.7 mg/dl [-2.33 ± 0.26 vs. 0.69 ± 0.26 mmol/l]; $P = 0.0001$). These differences were evident early and persisted throughout the study. More patients in the insulin glargine group (29.6%) than in the NPH group (16.8%) reached a target fasting blood glucose of 119 mg/dl (6.6 mmol/l). However, there were no differences between the groups with respect to change in GHb. Insulin glargine treatment was also associated with a significant decrease in the variability of fasting blood glucose values ($P = 0.0124$). No differences in the occurrence of symptomatic hypoglycemia, including nocturnal hypoglycemia, were observed. Overall, adverse events were similar in the two treatment groups with the exception of injection site pain, which was more common in the insulin glargine group (6.1%) than in the NPH group (0.3%). Weight gain was 0.12 kg in insulin glargine patients and 0.54 kg in NPH insulin patients ($P = 0.034$).

CONCLUSIONS. Basal insulin therapy with insulin glargine once a day appears to be as safe and at least as effective as using NPH insulin once or twice a day in maintaining glycemic control in patients with type 1 diabetes receiving basal-bolus insulin treatment with insulin lispro.

Key words: glargine, NPH human insulin, safety, efficacy

Dostępne obecnie preparaty o pośrednim lub długim czasie działania, stosowane jako insulina podstawowa w intensywnym modelu leczenia cukrzycy, cechują się albo wyraźnie zaznaczonym szczytem działania, albo zbyt krótkim czasem działania, aby utrzymać dobrą kontrolę glikemii w okresie pomiędzy przyjmowaniem poszczególnych dawek, albo też znaczną zmiennością działania w różnych dniach [1, 2]. Analogi insuliny, które mają lepiej naśladować wydzielanie podstawowe insuliny endogennej, są wytwarzane metodą rekombinacji DNA [3–6]. Nowy analog insuliny, 21^A-Gly- 30^{Ba}-L-Arg-30^{Bb}-L-Arg-ludzka insulina (HOE 901 lub glargina), posiada zmodyfikowany punkt izoelektryczny, co powoduje precypitację w obojętnym środowisku tkankowym i opóźnione wchłanianie z tkanki podskórnej [7–10]. Krótkoterminowe badania wczesnej fazy u chorych na

cukrzycę typu 1 wskazują, że stosowanie glarginy w pojedynczej dawce dobowej pozwala na uzyskanie kontroli metabolicznej równoważnej lub lepszej niż przy stosowaniu insuliny NPH 1 lub 2 razy na dobę [11–13]. W jednym z badań wykazano rzadsze występowanie nocnej hipoglikemii w trakcie leczenia glarginą [13].

W badaniu autorów porównano efekty działania glarginy podawanej w pojedynczej dawce dobowej wieczorem z działaniem insuliny NPH podawanej 1 lub 2 razy na dobę jako insuliny podstawowej przez 16 tygodni chorym na cukrzycę typu 1, otrzymującym dotychczas insulinę NPH oraz przed posiłkami insulinę lispro, w celu kontroli glikemii poposiłkowej. Analizowano efekty działania obu leków w odniesieniu do glikemii na czczo, zmienności glikemii na czczo, stężenia hemoglobiny glikowanej i występowania hipoglikemii.

Materiał i metody

Protokół

W wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy porównano działanie glarginy i insuliny NPH jako insuliny podstawowych w leczeniu cukrzycy typu 1 u chorych otrzymujących wcześniej insulinę NPH i przed posiłkami insulinę lispro. Badanie trwało od października 1997 roku do lipca 1998 roku. Do próby włączono chorych na cukrzycę typu 1 z 60 ośrodków, w wieku 18–80 lat, którzy otrzymywali insulinę NPH od co najmniej roku i insulinę lispro od co najmniej 3 miesięcy. Stężenie C-peptydu u badanych osób musiało być mniejsze lub równe 9 mg/dl (0,5 mmol/l) przy stężeniu glukozy we krwi większym lub równym 99,0 mg/dl (5,5 mmol/l), a stężenie hemoglobiny glikowanej było mniejsze lub równe 12%. Z badania wyłączone chorych z niewydolnością wątroby lub nerek, kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz chorych, u których stosowano inne niż insulina leki obniżające glikemię w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. Wszyscy pacjenci świadomie podpisali zgodę na udział w badaniu.

W ciągu fazy przesiewowej, trwającej 1–4 tygodni, kontynuowano dotychczasowe leczenie insuliną NPH i insuliną lispro oraz instruowano pacjentów w kwestii prowadzenia domowych pomiarów glikemii przy użyciu glukometru. Wykonywano pomiary glikemii w ciągu kolejnych 7 dni poprzedzających wizytę 0. Po zakończeniu fazy przesiewowej chorych podzielono na podstawie dotychczasowego sposobu leczenia na grupę otrzymującą insulinę NPH raz dziennie i grupę otrzymującą insulinę NPH częściej niż raz dziennie. Następnie chorych rando-

mizowano przez centrum telefoniczne do grupy otrzymującej glarginę w sposób jawny raz dziennie wieczorem lub do grupy otrzymującej insulinę NPH raz dziennie wieczorem lub 2 razy dziennie: przed śniadaniem i wieczorem przed snem, przez 16 tygodni. Ponieważ glargina jest roztworem przezroczystym, wizualnie łatwym do odróżnienia od insuliny NPH, zastosowano model otwarty badania. Wszyscy pacjenci kontynuowali indywidualnie dostosowywane leczenie insuliną lispro przed posiłkami.

Glargina (Hoechst Marion Roussel, Frankfurt, Niemcy) była dostępna w fiolkach zawierających 5 ml roztworu (1 ml — 100 j. insuliny), insulinę NPH (Eli Lilly, Indianapolis, Stany Zjednoczone) i insulinę lispro (Eli Lilly, Indianapolis, Stany Zjednoczone) dostarczano w fiolkach zawierających 10 ml zawiesiny (1 ml — 100 j. insuliny). Dawki początkowe glarginy i insuliny NPH określano na podstawie dotychczasowych dawek insuliny NPH, pozostawiając ostateczną decyzję badaczowi. Badacze byli poinformowani o wynikach badań porównawczych II fazy, sugerujących obniżenie o 10% dawki glarginy w stosunku do dawki insuliny NPH podawanej 2 razy dziennie [12–14]. Następnie dawki glarginy i insuliny NPH dostosowywano indywidualnie, aby uzyskać glikemię na czczo poniżej 120,6 mg/dl (6,7 mmol/l).

W trakcie badania zaplanowano 7 wizyt: wizytę przesiewową, wizytę 0 oraz wizyty w tygodniu 1, 4, 8, 12 i 16. Kryterium oceny był ostatni dostępny pomiar glikemii w trakcie leczenia. Dane dotyczące skuteczności działania obejmowały zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej w okresie od wizyty 0 do ostatniej oraz w tygodniach 8 i 16, stężenie glikemii w osoczu na czczo w czasie każdej kolejnej wizyty, stężenie glukozy we krwi na czczo na podstawie domowych pomiarów w ciągu 7 dni przed wizytą 0 oraz przed wizytą w 8 i 16 tygodniu, a także występowanie hipoglikemii. Stężenie hemoglobiny glikowanej mierzono we krwi pełnej metodą chromatograficzną w *Diabetes Diagnostic Laboratory* (Uniwersytet Missouri, Columbia, MO). Wyznaczona górna granica dla osób bez cukrzycy wynosiła 6,05%. Metoda oznaczania hemoglobiny glikowanej posiadała certyfikat zgodności ze standardami badania DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), w którym określono ryzyko powikłań naczyniowych cukrzycy w zależności od średniego stężenia glukozy we krwi. Procedury uzyskania certyfikatu określono w Narodowym Programie Standaryzacji Hemoglobiny Glikowanej. Stężenie glukozy w osoczu na czczo mierzono metodami standardowymi w centralnych laboratoriach Covance (Indianapolis, IN). Pomiary domowe stężenie glukozy we krwi wykonywano przy

użyciu glukometru *One Touch Profile* (LifeScan, Milpitas, CA).

Incydenty hipoglikemii podzielono na objawowe, objawowe nocne i ciężkie. Hipoglikemię określano jako ciężką, jeśli poza obecnością typowych objawów, chory wymagał pomocy innej osoby, a stężenie glukozy we krwi wynosiło mniej niż 36 mg/dl (2,0 mmol/l) lub następowała szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu. Hipoglikemią nocną określano hipoglikemię występującą w czasie snu, między wieczornym podaniem insuliny a obudzeniem się następnego dnia rano (tzn. przed porannym oznaczeniem glukozy we krwi na czczo i porannym wstrzyknięciem insuliny). Określono częstość każdego typu hipoglikemii, jak również częstość poszczególnych typów hipoglikemii w skojarzeniu z glikemią poniżej 36 mg/dl (2,0 mmol/l).

Ocena bezpieczeństwa obejmowała kontrolowanie działań niepożądanych, badania biochemiczne i hematologiczne, oznaczenie stężenia glarginy, insuliny ludzkiej, przeciwciał przeciwko białkom *Escherichia coli*, badania okulistyczne oceniające zaawansowanie retinopatii cukrzycowej, ocenę podstawowych funkcji życiowych i elektrokardiografię.

Różnice stężenia hemoglobiny glikowanej między poszczególnymi grupami określano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA), gdzie zmienną zależną była zmiana wartości od wyjściowych końcowych przy uwzględnieniu różnic między ośrodkami oraz wartości wyjściowych. Średnią zmianę wartości wyjściowych w poszczególnych grupach pacjentów obliczano przy użyciu skorygowanych średnich oraz odpowiednich SEM i 95-procentowego przedziału ufności z modelu ANCOVA. Zmienność stężenia glukozy na czczo (zmienność wartości z 7 dni poprzedzających wizytę) obliczano za pomocą modelu ANCOVA i analizy rang zmian od wartości wyjściowych. Liczbę chorych z przynajmniej jednym incydem hipoglikemii porównywano za pomocą analizy rang. Zmienne podstawowe porównywano za pomocą analizy wariancji i testu Cochran-Mantela-Haenszela. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne przy założeniu poziomu znamienności $\alpha = 5\%$, chyba że określono inaczej.

Wyniki

Chorzy

Do badania randomizowano 619 osób. Podstawową charakterystykę kliniczną chorych przedstawia tabela 1. Większość pacjentów (75,9%) i podobny odsetek w grupach otrzymywała wcześniej insulinę podstawową przynajmniej 2 razy dziennie. Bada-

Tabela 1. Dane demograficzne i podstawowa charakterystyka badanych

	Glargina	Insulina NPH
n	310	309
M/K	151 (48,7)/159 (49,4)	162 (52,4)/147 (47,6)
Wiek (lata)	38,9 ± 12,2	39,5 ± 12,2
BMI [kg/m ²]	25,5 ± 3,4	25,7 ± 3,9
Przynależność etniczna		
Biali	299 (96,5)	301 (97,4)
Czarni	10 (3,2)	6 (1,9)
Latynosi	3 (1,0)	6 (1,9)
Inni	1 (0,3)	2 (0,6)
Schemat podawania insuliny podstawowej przed włączeniem do badania		
1 raz na dobę	77 (24,8)	72 (23,3)
2 razy na dobę	255 (72,5)	230 (74,4)
> 2 razy na dobę	8 (2,5)	7 (2,2)
Wywiad cukrzycowy		
Czas trwania cukrzycy (lata)	18,7 ± 11,5	18,4 ± 11,8
Wiek w momencie zachorowania (lata)	20,9 ± 12,5	21,8 ± 12,7
Leczenie insuliną (lata)	18,4 ± 11,6	17,9 ± 11,7
Kontrola metaboliczna		
HbA _{1c} (%)	7,6 ± 1,2	7,7 ± 1,2
Stężenie glukozy na czczo w surowicy [mg/dl; mmol/l]	214,4 ± 99,1 [11,9 ± 5,5]	218,0 ± 91,9 [12,1 ± 5,1]
Stężenie glukozy na czczo we krwi [mg/dl; mmol/l]	174,7 ± 59,4 [9,7 ± 3,3]	172,9 ± 46,8 [9,6 ± 2,6]
Objawowa hipoglikemia podczas badań przesiewowych		
Wszystkie	211 (68,1)	200 (64,7)
Przy 1 wstrzyknięciu insuliny	55 (75,3)	37 (53,6)*
Przy więcej niż 1 wstrzyknięciu insuliny	156 (65,8)	163 (67,9)

Dane to n, n (%) lub średnie ± SD; *p = 0,0034; BMI — wskaźnik masy ciała

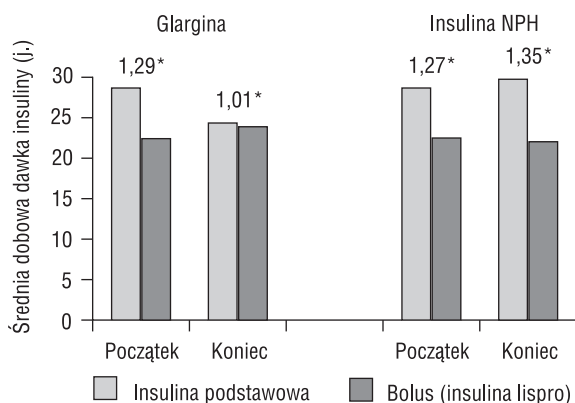
nia nie ukończyło 31 chorych: 15 w grupie leczonej glarginą i 16 w grupie leczonej insuliną NPH, większość z nich albo odmówiła dalszego udziału w badaniu, albo utracono z nimi kontakt. Żaden z chorych otrzymujących glarginę nie zgłaszał objawów niepożądanych, natomiast objawy takie zgłaszały 2 osoby leczone insuliną NPH, co spowodowało wycofanie się z badania.

Dawka insuliny

Dawki insuliny modyfikowano, aby uzyskać wartości docelowe glikemii w zakresie 79,2–120,6 mg/dl (4,4–6,7 mmol/l). Ogólnie, średnie ± SD dawki insuliny podstawowej na końcu badania zmniejszyły się o 4,5 j. w stosunku do wcześniejszej dawki insuliny NPH w grupie otrzymującej glarginę (z 28,4 ± 13,3 j. do 23,9 ± 10,9 j.) ze spadkiem wyraźnie zaznaczonym po 1 tygodniu, co utrzymywało się przez cały okres badania (ryc. 1). W grupie chorych otrzymujących insulinę NPH do końca badania dawka wzrosła o 0,9 j. (z 28,3 ± 14,4 j. do 29,2 ± 15,0 j.). Całkowi-

te zmniejszenie dawki insuliny u pacjentów leczonych glarginą zależało od spadku o 6,2 j. w grupie chorych, którzy wcześniej otrzymywali NPH co najmniej 2 razy dziennie (z 31,5 ± 13,2 j. do 25,3 ± 11,4 j.); w grupie pacjentów otrzymujących wcześniej NPH raz dziennie dawka wzrosła o 1,8 j. (z 19,6 ± 9,0 j. do 21,4 ± 9,9 j.). W grupie chorych leczonych insuliną NPH średnia dawka wzrosła do końca badania o 1,8 j. u chorych wcześniej otrzymujących pojedyncze wstrzyknięcie oraz o 0,7 j. u pacjentów otrzymujących wcześniej więcej niż jedno wstrzyknięcie NPH.

Ogólnie, średnia dawka dobową insuliny lispro wzrosła o 1,5 j. w grupie chorych leczonych glarginą przy spadku o 3,6 j. u pacjentów wcześniej leczonych jednym wstrzyknięciem insuliny podstawowej i o 3,1 j. u osób wcześniej otrzymujących więcej niż jedno wstrzyknięcie. W grupie chorych otrzymujących insulinę NPH średnia dobową dawka insuliny lispro spadła o 0,5 j. przy spadku o 1,0 j. u pacjentów wcześniej otrzymujących jedno wstrzyknięcie NPH i o 0,3 j. u osób



Rycina 1. Średnie dawki dobowe insuliny podstawowej i bolusów oraz ich stosunek na początku i na końcu badania dla glarginy i insuliny NPH. *Współczynnik insulina podstawowa/insulina bolus

wcześniej otrzymujących NPH 2 razy na dobę. Żadna z tych zmian nie osiągnęła znaczącości statystycznej.

Hemoglobina glikowana

W czasie badania glargina i insulina NPH wpływały podobnie, nieznacznie na hemoglobinę glikowaną ($p = 0,8409$, ANCOVA). Zmiana w okresie obserwacji wyrażona jako średnie \pm SD wynosiła

z $7,59 \pm 1,19\%$ do $7,53 \pm 1,19\%$ w grupie chorych leczonych glarginą i z $7,71 \pm 1,2\%$ do $7,6 \pm 1,14\%$ u chorych leczonych insuliną NPH (tab. 2).

Zazwyczaj u chorych z wyższym stężeniem wyjściowym hemoglobiny glikowanej spadek HbA_{1c} podczas badania był statystycznie większy, ale względny wpływ glarginy i NPH na hemoglobinę glikowaną nie był znaczący w stosunku do wartości wyjściowych.

Stężenie glukozy we krwi i w osoczu na czczo

Zmiany samodzielnie oznaczanego w domu stężenia glukozy na czczo we krwi oraz zmiany stężenia glukozy na czczo w osoczu w przewidzianych programem odstępach czasu przedstawiono jako średnie \pm SD w tabeli 2. Leczenie glarginą wiązało się ze znacząco większym spadkiem stężenia glukozy we krwi niż leczenie insuliną NPH. Na końcu badania docelową wartość stężenia glukozy we krwi $< 120,7$ mg/dl (6,7 mmol/l) uzyskało więcej chorych leczonych glarginą (29,6%) niż insuliną NPH (16,8%). Zmiany stężenia glukozy na czczo w osoczu korelowały ze zmianami stężenia glukozy we krwi na czczo, oznaczanego przez chorego w domu. Zmiany samodzielnie oznaczanego stężenia glukozy na czczo we krwi i na czczo w osoczu w określonych przedzia-

Tabela 2. Zmiana wartości stężenia hemoglobiny glikowanej, glukozy w osoczu na czczo i we krwi w czasie badania

	Glargina	Insulina NPH	Wartość p dla efektu leczenia (glargina vs NPH)
Hb_{A1c} (%)			
Na początku	7,6 \pm 1,19	7,7 \pm 1,2	
Tydzień 8	7,4 \pm 1,1	7,5 \pm 1,03	NS
Na końcu	7,5 \pm 1,19	7,60 \pm 1,14	NS
Stężenie glukozy na czczo we krwi [mg/dl; mmol/l]			
Na początku	174,7 \pm 56,0 (9,7 \pm 3,1)	172,9 \pm 47,7 (9,6 \pm 2,7)	
Tydzień 8	147,7 \pm 43,1 (8,2 \pm 2,4)	163,9 \pm 43,4 (9,1 \pm 2,4)	0,0001
Na końcu	144,1 \pm 42,2 (8,0 \pm 2,3)	162,1 \pm 43,7 (9,0 \pm 2,4)	0,0001
Stężenie glukozy na czczo w osoczu [mg/dl; mmol/l]			
Na początku	214,4 \pm 99,4 (11,9 \pm 5,5)	218,0 \pm 99,4 (12,1 \pm 5,5)	
Tydzień 1	192,8 \pm 97,2 (10,7 \pm 5,4)	212,6 \pm 90,4 (11,8 \pm 5,0)	0,0165
Tydzień 4	185,6 \pm 79,1 (10,3 \pm 4,4)	216,2 \pm 88,6 (12,0 \pm 4,9)	0,0001
Tydzień 8	180,1 \pm 82,1 (10,0 \pm 4,6)	198,2 \pm 76,6 (11,0 \pm 4,3)	0,0019
Tydzień 12	180,0 \pm 81,1 (10,0 \pm 4,5)	209,0 \pm 88,3 (11,6 \pm 4,7)	0,0001
Na końcu	174,7 \pm 74,9 (9,7 \pm 4,16)	205,4 \pm 87,3 (11,4 \pm 4,9)	0,0001

Dane przedstawiono jako średnie \pm SD; dotyczą one zakwalifikowanych do badania pacjentów, u których były dostępne we wszystkich przedziałach czasowych. Wartości p wynikają ze skorygowanych średnich zmian wg modelu ANCOVA. Kryterium końcowe zdefiniowano jako ostatni dostępny pomiar wykonany w trakcie trwania badania

łach czasowych, wyrażone jako średnie \pm SD w trakcie badania przedstawia tabela 2. Różnicę zmienności stężenia glukozy na czczo we krwi analizowano testem ANCOVA.

Na początku badania obie grupy wykazywały podobny stopień zmienności stężenia glukozy na czczo we krwi ($p = 0,4591$). Jednak w 16. tygodniu obserwacji mediana różnicy zmienności pomiędzy grupą leczoną glarginą a grupą pacjentów otrzymujących NPH osiągnęła znamienność statystyczną ($p = 0,0427$). Ta znamienność utrzymywała się do zakończenia badania, ze średnim zmniejszeniem zmienności 61,9 mg/dl (3,44 mmol/l) w grupie chorych leczonych glarginą i 14,2 mg/dl (0,79 mmol/l) w grupie chorych leczonych insuliną NPH ($p = 0,0124$).

Hipoglikemia

Incydenty hipoglikemii objawowej przedstawiano i oceniano w trzech określonych wcześniej kategoriach: objawowej, nocnej i ciężkiej. Chorych proszono o zapisywanie wysokości stężenia glukozy we krwi w czasie każdego incydentu hipoglikemii (oczywiście, po odzyskaniu sprawności pozwalającej na dokonanie pomiaru). Stężenie glukozy we krwi przedstawiono w zakresach poniżej 50,4 mg/dl (2,8 mmol/l) i poniżej 36 mg/dl (2,0 mmol/l). Liczbę chorych i zarejestrowaną liczbę epizodów hipoglikemii, w czasie których oznaczono stężenie glukozy we krwi, przedstawia tabela 3 z osobnym uwzględnieniem potwierdzających niedocukrzenie wartości glukozy poniżej 36 mg/dl (2,0 mmol/l) dla każdej kategorii hipoglikemii.

Podobne występowanie zarówno hipoglikemii objawowej, jak i bezobjawowej obserwowano w poszczególnych grupach w 1. miesiącu leczenia i od 2. miesiąca do końca badania. W okresie dostosowywania dawki liczba nocnych hipoglikemii była bliska znamienności statystycznej, z częstszym występowaniem w grupie chorych otrzymujących glarginę niż insulinę NPH (44,5% w stosunku do 38,8%; $p = 0,09$). Od 2. miesiąca do końca badania częstość hipoglikemii w obu grupach nie różniła się znamienne (59,3 vs 59,0%; $p = 0,65$). Częstość nocnej hipoglikemii potwierdzona stężeniem glukozy poniżej 36 mg/dl (2,0 mmol/l) w grupie leczonej glarginą i insuliną NPH była podobna w 1. miesiącu i podczas całego leczenia (12,3 vs 12,0%). Nie stwierdzono różnic między badanymi grupami również po uwzględnieniu wcześniejszego schematu podawania insuliny podstawowej.

Częstość incydentów ciężkiej hipoglikemii była podobna w obu grupach podczas 1. miesiąca leczenia (2,6 vs 1,3%; $p = 0,23$) i podczas 2. miesiąca leczenia aż do końca badania (5,2 vs 4,6%; $p = 0,67$). Incydenty ciężkiej hipoglikemii potwierdzone niskim stężeniem glukozy we krwi (< 36 mg/dl; 2,0 mmol/l) wystąpiły u 4 pacjentów (1,3%) w każdej grupie.

Bezpieczeństwo

Ogólnie, objawy niepożądane były podobne w obu leczonych grupach, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia. Zdarzenia wymagające natychmiastowej interwencji, niezależnie od związku z badanym lekiem, wystąpiły u 250 z 310 (80,6%) cho-

Tabela 3. Częstość epizodów hipoglikemii, w których uzyskano pomiar stężenia glukozy we krwi

	Glargina		Insulina NPH		p*
	n (%)	Liczba epizodów	n (%)	Liczba epizodów	
Hipoglikemia objawowa					
Miesiąc 1.	257/310 (82,9)	1768	244/309 (79,0)	1557	0,15
Miesiąc 2. do końca badania	254/305 (83,3)	3719	263/307 (85,7)	3788	0,60
Całe badanie	281/310 (90,6)	5487	280/309 (90,6)	5345	0,84
Hipoglikemia nocna					
Miesiąc 1.	138/310 (44,5)	340	120/309 (38,8)	289	0,09
Miesiąc 2. do końca badania	181/305 (59,3)	774	181/307 (59,0)	703	0,65
Całe badanie	214/310 (69,0)	1114	195/309 (63,1)	992	0,06
Hipoglikemia ciężka					
Miesiąc 1.	8/310 (2,6)	9	4/309 (1,3)	4	0,23
Miesiąc 2. do końca badania	16/305 (5,2)	20	14/307 (4,6)	16	0,67
Całe badanie	20/310 (6,5)	29	60/309 (5,2)	20	0,44

* Wartości p określano na podstawie testu Cochran-Mantela-Haenszela, porównując glarginę i insulinę NPH

rych otrzymujących glarginę i u 236 z 309 (71,4%) chorych otrzymujących insulinę NPH. Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi, które mogły mieć związek ze stosowaniem badanego leku, były dolegliwości występujące w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból, zgłaszany częściej w przypadku podawania glarginy niż insuliny NPH (6,1 vs 0,3%). Objawy niepożądane, które mogły mieć związek ze stosowanym leczeniem i były zgłaszane przez przynajmniej 2% chorych, przedstawiono w tabeli 4. Badania nie przerwano z powodu objawów niepożądanych w przypadku żadnego z chorych otrzymujących glarginę, dwóch chorych otrzymujących insulinę NPH przerwało badanie, w tym jeden z powodu raka trzustki, co nie miało związku z leczeniem. Drugiego pacjenta wycofano po ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką. W trakcie badania nie wystąpiły przypadki śmierci.

Zastosowanie radioznaczników dla przeciwciał glarginy i insuliny ludzkiej, wyrażonych jako skorygowany średni \pm SEM odsetek przeciwciał związanych/całkowitych, wykazało brak klinicznie istotnego, zależnego od leczenia wpływu na stężenie przeciwciał. Ze względu na krzyżową reaktywność pomiędzy przeciwciałami insuliny ludzkiej a znacznikiem glarginy i pomiędzy przeciwciałami glarginy a znacznikiem insuliny ludzkiej, wszystkie badania wykonywano z obydwoma znacznikami. W grupie chorych otrzymujących glarginę stwierdzono znamienne spadki (skorygowana średnia \pm SEM odsetka związanych/całkowitych przeciwciał) zarówno przeciwciał przeciwko glarginie ($-1,35 \pm 0,42\%$ vs $0,83 \pm 0,42\%$ związanych/całkowitych; $p = 0,0002$), jak i przeciwciał przeciwko insulinie ludzkiej ($-2,56 \pm 0,43\%$ vs $-0,08 \pm 0,43\%$ związanych/całkowitych przeciwciał; $p = 0,0001$) w stosunku do grupy chorych leczonej insuliną NPH.

Liczba powikłań siatkówki była podobna w obu grupach: 2,9% w przypadku stosowania glarginy i 2,3% w przypadku stosowania insuliny NPH. Najczęściej występującym powikłaniem były nieprawidłowości naczyniowe siatkówki, które stwierdzano, odpowiednio, u 1,9% i 1,0% chorych. Charakter tych objawów niepożądanych obserwowanych w badaniu autorów był oczekiwany dla takiej populacji [15].

Pomiędzy grupami nie obserwowano różnic dotyczących wyników laboratoryjnych i parametrów życiowych, jak również związanych z leczeniem zmian stwierdzonych w badaniu elektrokardiograficznym. Średni przyrost masy ciała był znamienno statystycznie, mniejszy wśród pacjentów leczonych glarginą niż insuliną NPH (0,12 vs 0,54 kg; $p = 0,034$). Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest do końca określone.

Wnioski

Wyniki trwającego 16 tygodni, randomizowanego, otwartego badania wskazują na porównywalną skuteczność glarginy stosowanej w 1 dawce dobowej i insuliny NPH stosowanej w 1 lub 2 dawkach dobowych w utrzymaniu dobrej kontroli glikemii na podstawie oznaczeń hemoglobiny glikowanej u chorych na cukrzycę typu 1, leczonych wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny podstawowej i insuliny lispro przed posiłkami. Między badanymi grupami nie obserwowano znamiennej statystycznie różnicy dotyczącej zmiany hemoglobiny glikowanej od wartości wyjściowych do wartości uzyskanych na końcu badania, z przeciętnym stężeniem w granicach 7,6% w obu grupach w momencie zakończenia badania. Ten niewielki spadek nie był niespodzianką, uwzględniając dobrą kontrolę metaboliczną w obu grupach przed rozpoczęciem badania, z wartością HbA_{1c} około 7,7%. W badaniu DCCT, w którym porównywano leczenie intensywne i konwencjonalne

Tabela 4. Związane z leczeniem objawy niepożądane, które występowały u 2% lub więcej chorych

	Glargina	Insulina NPH
n	310	309
Całkowita liczba chorych zgłaszających objawy niepożądane	68 (21,9)	35 (11,3)
Ciężka hipoglikemia	19 (6,1)	14 (4,5)
Objawy w miejscu wstrzyknięcia		
Ból	19 (6,1)	1 (0,3)
Krwawienie	10 (3,2)	13 (4,2)
Obrzęk	7 (2,3)	7 (2,3)
Ból głowy	7 (2,3)	0 (0,0)

n (%)

u chorych na cukrzycę typu 1, wyjściowe stężenie Hb_{A1c} wynosiło około 8,9%, natomiast w grupie leczonej intensywnie po 6 miesiącach leczenia uzyskano spadek do 7,2% [16]. W obecnym badaniu stosowano tę samą metodę oznaczania HbA_{1c}, co w badaniu DCCT.

Stężenie glukozy na czczo zarówno według samokontroli we krwi, jak i oznaczeń w osoczu było znamienne niższe w trakcie leczenia glarginą niż insuliną NPH. Ponadto założone stężenie glukozy na czczo poniżej 120,6 mg/dl (6,7 mmol/l) osiągnęło więcej chorych otrzymujących glarginę niż insulinę NPH. Po skorygowaniu średnich wartości, pacjenci leczeni glarginą uzyskali spadek stężenia glukozy na czczo we krwi o 29,3 mg% (1,63 mmol/l), a pacjenci leczeni insuliną NPH — o 11,9 mg/dl (0,66 mmol/l). Znamienne spadek glikemii na czczo w osoczu w grupie otrzymującej glarginę był widoczny już w 1. tygodniu leczenia, a skorygowany średni spadek glikemii o 41,9 mg/dl (2,33 mmol/l) obserwowano do końca badania. W grupie otrzymującej insulinę NPH ten spadek wyniósł 12,4 mg/dl (0,69 mmol/l).

Takie wyniki uzyskano pomimo stosowania mniejszej dawki dobowej insuliny podstawowej i całkowitej w grupie chorych otrzymujących glarginę. Brak obniżenia stężenia hemoglobiny glikowanej pomimo obniżenia stężenia glukozy na czczo wynika prawdopodobnie z wyższych stężeń glukozy w innych porach dnia. Te wyniki sugerują, że stosowania insuliny lispro i glarginy nie optymalizowano podczas badania i że dawek lispro nie zwiększono odpowiednio przed posiłkami. Jednak z drugiej strony obserwowano mniejszą zmienność glikemii na czczo w poszczególnych dniach w grupie leczonej glarginą niż w grupie leczonej NPH.

Pomimo stwierdzenia podobnej lub lepszej kontroli glikemii w przypadku leczenia glarginą nie obserwowano znamienych różnic w występowaniu hipoglikemii. We wcześniejszym badaniu chorych na cukrzycę typu 1, w którym porównywano skuteczność jednorazowej dawki wieczornej glarginy ze skutecznością jednej lub dwóch dawek insuliny NPH, stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości epizodów nocnej i ciężkiej hipoglikemii w trakcie leczenia glarginą [17]. W badaniu autorów podawanie glarginy wiązało się ze znamienne większym obniżeniem stężenia glukozy we krwi na czczo niż po zastosowaniu insuliny NPH, chociaż nie obserwowano obniżenia stężenia hemoglobiny glikowanej. Wydaje się więc, że stosowanie glarginy ma pewną przewagę nad stosowaniem insuliny NPH, przynajmniej w odniesieniu do incydentów hipoglikemii.

Bezpieczeństwo leczenia glarginą jest takie samo jak w przypadku stosowania insuliny NPH. Jediną róż-

nicą w profilu bezpieczeństwa glarginy była nieproporcjonalnie większa (19) niż w przypadku NPH (1) liczba chorych zgłaszających ból w miejscu wstrzyknięcia. Ten efekt, odnotowany również we wcześniejszych badaniach, może się wiązać z bardziej kwaśnym odczynem glarginy lub też może wynikać z tendencji do zgłaszania takich objawów spowodowanej otwartą formułą badania. We wszystkich przypadkach ból w miejscu wstrzyknięcia określano jako łagodny i nie był on przyczyną przerwania leczenia u żadnego z pacjentów. Ogólnie występowanie dolegliwości w miejscu wstrzyknięcia było podobne u chorych leczonych insuliną glarginą i NPH (13,2 vs 10,4%). Żadnego ze związanych z terapią objawów niepożądanych, poza hipoglikemią, nie uznano za istotny, żaden z nich nie był przyczyną wcześniejszego zakończenia badania, zarówno wśród pacjentów otrzymujących glarginę, jak i insulinę NPH. Nie było żadnych dowodów większej immunogenności lub ogólnej nadreaktywności na glarginę. Pojawiła się nawet sugestia zmniejszonej immunogenności ze względu na znamienne zmniejszenie miana przeciwciał przeciwiinsulinowych u chorych leczonych glarginą.

Stwierdzenie mniejszych wahań stężenia glukozy na czczo zarówno w samodzielnych oznaczeniach we krwi, jak i w badaniach laboratoryjnych w osoczu wymaga komentarza. Zmienność efektu hipoglikemizującego insuliny wynika prawdopodobnie z nieprzewidywalnego tempa wchłaniania insuliny z tkanki podskórnej po wstrzyknięciu [18]. Wykazanie mniejszej zmienności glikemii na czczo wskazuje, że glarginę cechuje bardziej stabilny sposób wchłaniania niż insulinę NPH.

Podsumowując, glargina przyjmowana raz na dobę okazała się co najmniej tak samo bezpieczna i efektywna w kontroli stężenia glukozy we krwi, jak NPH przyjmowana 1 lub 2 razy na dobę przez chorych na cukrzycę typu 1, leczonych metodą wielokrotnych wstrzyknięć. Szczególnie wyniki samodzielnych oznaczeń stężenia glukozy we krwi i glukozy w osoczu sugerują, że glargina może wpływać na lepszą kontrolę metaboliczną przy jednoczesnym właściwym dostosowywaniu bolusów przedposiłkowych przy podobnym ryzyku niedocukrzenia jak w przypadku insuliny NPH.

Dodatek

Badacze i ośrodki biorące udział w badaniu

Stephen Bookin, Portland, OR; Nancy J. Bohannon i Ilyas Iliya, San Francisco, CA; Raymond Fink, San Diego, CA; Satish K. Garg, Denver, CO; Richard

A. Guthrie i Belinda Childs, Wichita, KS; Kenneth Hershon, New Hyde Park, NY; Irl B. Hirsch i Timothy Evans, Seattle, WA; Lois Jovanovic i Nancy Rikalo, Santa Barbara, CA; David Kayne, Encino, CA; Leslie Klaff, Renton, WA; Philip Raskin and Dan Lender, Dallas, TX; Julio Rosenstock, Dallas, TX; Sherwyn Schwartz, San Antonio, TX; Paul Tung, Dover, NH; Thomas C. Blevins, Austin, TX; Richard M. Bergental, Minneapolis, MN; Marshall B. Block, Phoenix, AZ; Cynthia Clinkingbeard i R. Christenson, Boise, ID; Ehud Ur, Halifax, Nova Scotia; Irving S. Gottesman, Mississauga, Ontario; Vasti L. Broadstone, Louisville, KY; Ronald Goldberg i Luigi F. Meneghini, Miami, FL; John I. Malone, Tampa, FL; Charles Clark i S. Edwin Fineberg, Indianapolis, IN; Andrew J. Drexler, New York, NY; Hertz C. Gerstein, Hamilton, Ontario; Sheldon Berger, Chicago, IL; Martin Conway, Albuquerque, NM; John Ch'ng, Nashville, TN; Sergio Mather, Fort Myers, FL; Ronald K. Mayfield i Angela Taylor, Charleston, SC; Leann Olansky, Oklahoma City, OK; John B. Buse i Joseph Largay, Chapel Hill, NC; John Sheehan, Westlake, OH; David S.H. Bell, Birmingham, AL; John Stokes, Palm Harbor, FL; Richard O. Kamrath i Richard L. Weinstein, Walnut Creek, CA; Jackie See i M. Arthur Charles, Tustin, CA; Peter A. Lodewick, Birmingham, AL; Andre Belanger, Laval, Quebec; Steven Kulback, Birmingham, AL

PIŚMIENICTWO

- Barnett A.H., Owens D.R.: Insulin analogues. *Lancet* 1997; 349: 47–51.
- Galloway J.A., Chance R.B.: Improving insulin therapy: achievements and challenges. *Horm. Metab. Res.* 1994; 26: 591–598.
- Grau U.: Insulin-Arg2, a new retardation principle based on a natural proinsulin-derived processing intermediate (Abstrakt). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1985; 1: 204.
- Jorgensen S., Vaag A., Langkjaer L., Hougaard P., Markussen J.: NovoSol Basal: pharmacokinetics of a novel soluble long-acting insulin analogue. *BMJ* 1989; 299: 415–419.
- Zeuzem S., Stahl E., Jungmann E., Zoltbrocki M., Schoffling K., Caspary W.F.: In vitro activity of biosynthetic human diarginylinsulin. *Diabetologia* 1990; 33: 65–71.
- Monti L.D., Poma R., Caumo A., Stefani I., Picardi A., Sandoli E.P., Zoltbrocki M., Micossi P., Pozza G.: Intravenous infusion of diarginylinsulin, an insulin analogue: effects on glucose turnover and lipid levels in insulin-treated type II diabetic patients. *Metabolism* 1992; 41: 540–544.
- Hilgenfeld R., Dorschug M., Geisen K., Neubauer H., Obermeier R., Seipke G., Berchtold H.: Controlling insulin bioavailability by crystal contact engineering (streszczenie). *Diabetologia* 1992; 35 (supl. 1): A193.
- Seipke G., Geisen K., Neubauer H.-P., Pittius C., Roskamp R., Schwabe D.: New insulin preparations with prolonged action profiles: A21-modified arginine insulins (streszczenie). *Diabetologia* 1992; 35 (supl. 1): A4.
- Seipke G., Berchtold H., Geisen K., Hilgenfeld R., Roskamp R.: HOE 901: a new insulin with prolonged action (streszczenie). *Eur. J. Endocrinol.* 1995; 132 (supl. 1): 25.
- Lepore M., Kurzhals R., Pamjpanelli S., Fanelli C.G., Bolli G.B.: Pharmacokinetics and dynamics of s.c. injection of the long-acting insulin glargine (HOE 901) in T1DM (streszczenie). *Diabetes* 1999; 48 (supl. 1): A97.
- Talaulicar M., Willms B., Roskamp R.: Efficacy of HOE 901 following subcutaneous injection for four days in type I diabetic subjects (Abstrakt). *Diabetologia* 1995; 37 (supl. 1): A169.
- Rosenstock J., Park G., Zimmernan J., the U.S. Study Group of HOE 901 in Type I DM: Efficacy and safety of HOE 901 in patients with type I DM: a four-week randomized, NPH insulin-controlled trial (Abstrakt). *Diabetes* 1998; 47 (supl. 1): A92.
- Pieber T., Eugene-Jolchine I., Derobert E.: Efficacy and safety of HOE 901 in patients with type 1 diabetes: a four-week randomized, NPH insulin-controlled trial (streszczenie). *Diabetes* 1998; 47 (supl. 1): A62.
- Raskin P., Park G., Zimmerman J., dla the U.S. Study Group of HOE 901 in Type 2 Diabetes Mellitus: The effect of HOE 901 on glycemic control in Type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 47 (supl. 1): A103.
- Aiello L.M., Cavallerano J.: Diabetic retinopathy. *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.* 1994; 5: 436–446.
- 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.
- Ratner R.E., Hirsch I.B., Neifing J.L., Garg S.K., Mecca T.E., Wilson C.A., the U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type I Diabetes: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639–643.
- Binder C., Lauritzen T., Faber O., Pramming S.: Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1984; 7: 188–199.