

Humán inzulinról glargininzulin-alapú bázis-bolus kezelésre váltott betegek glykaemiás állapotának javulása a váltás után

Nagy Erzsébet dr.¹ ■ Kovács Gábor dr.²

¹Zuglói Egészségügyi Szolgálat, Budapest

²Medico-Eco Egészségügyi Szolgáltató, Budapest

Bevezetés: A humán inzulinok és az inzulinanalógok hatékonysága hasonló, de az utóbbiaknak kedvezőbb a farmakokinetikájuk, amivel kevesebb hypoglykaemia és az élettanihoz hasonlóbb inzulinprofil érhető el.

Célkitűzés: Annak igazolása, hogy a humán bázis-bolus inzulinkezelésről glargininzulin-alapú bázis-bolus kezelésre váltva jobb glykaemiás kontroll biztosítható.

Módszer: A 12 hónapos retrospektív adatgyűjtéssel kiegészített 3 hónapos prospektív, beavatkozással nem járó vizsgálatba olyan betegek kerültek, akiket a bevételekor váltottak glargininzulin- – 100 E/ml – alapú bázis-bolus inzulinkezelésre, nem volt megfelelő a vércukorháztartásuk, és a bevonást megelőző 12 hónapból legalább további egy HbA_{1c}-eredménnyel rendelkeztek. Az 1513 bevont beteg közül 1181 betegnek álltak rendelkezésre a hatásossági elemzéshez szükséges adatai.

Eredmények: A bevonáskor átlagosan 58,3 éves betegek 48,1%-a volt férfi. Az analóg inzulinra váltást megelőző évben a betegek átlagos HbA_{1c}-szintje lényegében stagnált: a váltás előtt 12 hónappal $8,8 \pm 1,4\%$, a váltáskor $8,8 \pm 1,2\%$ volt, a váltás után 3 hónappal viszont szignifikánsan csökkent $7,7 \pm 1,0\%$ értékre ($p < 0,001$). A váltás és a 3. hónap között szignifikánsan csökkent az éhomi vércukorszint ($10,0 \pm 3,2$ mmol/l-ről $7,4 \pm 1,9$ mmol/l-re, $p < 0,001$) és a postprandialis vércukorszint is ($11,1 \pm 2,8$ mmol/l-ről $8,8 \pm 1,7$ mmol/l-re, $p < 0,001$). Az inzulinok dózisát a váltást megelőzően és azt követően is növelték.

Következtetések: A glargininzulin-alapú bázis-bolus kezelés szignifikáns javulást tudott elérni olyan betegek glykaemiás állapotában, akik nem voltak megfelelően beállítva a váltást megelőzően.

Orv Hetil. 2018; 159(29): 1201–1207.

Kulcsszavak: 2-es típusú cukorbetegség, hosszú hatású inzulinok, glargin inzulin

Improvement in the glycaemic control of patients after switching from human insulin to insulin glargine-based basal-bolus regimen

Introduction: The effectiveness of human and analogue insulins is similar but the latter have more advantageous pharmacokinetic features, leading to an improvement in hypoglycaemia and come closer to achieving the physiologic insulin profile.

Aim: To demonstrate that switching from a human basal-bolus insulin treatment to an insulin glargine-based basal-bolus regimen can achieve a better glycaemic control.

Method: This 3-month prospective, non-interventional study, including a 12-month retrospective data collection phase, enrolled patients who were switched to the insulin glargine- – 100 U/mL – based basal-bolus treatment at the time of enrolment if they were inadequately controlled and had at least one additional HbA_{1c} result in the 12 months before the switch. Of 1513 patients 1181 had the data that were needed for the efficacy analysis.

Results: The mean age of the efficacy population was 58.3 years and 48.1% were male. Their mean HbA_{1c} levels remained unchanged in the year before the switch: it was $8.8 \pm 1.4\%$ at 12 months prior to the switch and $8.8 \pm 1.2\%$ at the switch, but decreased significantly to $7.7 \pm 1.0\%$ ($p < 0.001$) after 3 months. Between the baseline and 3 months, the fasting blood glucose and the postprandial blood glucose improved significantly (from 10.0 ± 3.2 mmol/L to 7.4 ± 1.9 mmol/L, $p < 0.001$ and from 11.1 ± 2.8 mmol/L to 8.8 ± 1.7 mmol/L, $p < 0.001$, respectively). Insulin doses were increased both before and after the switch.

Conclusions: Switch to an insulin glargine-based basal-bolus regimen could achieve a significant improvement in the glycaemic control in patients who were inadequately controlled prior to the switch.

Keywords: diabetes mellitus type 2, long acting insulin, insulin glargine

Nagy E, Kovács G. [Improvement in the glycaemic control of patients after switching from human insulin to insulin glargine-based basal-bolus regimen]. *Orv Hetil.* 2018; 159(29): 1201–1207.

(Beérkezett: 2017. november 27.; elfogadva: 2018. március 27.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; E = egység; HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c; IGF1 = (insulin-like growth factor) inzulin-szerű növekedési faktor-1; NE = nemzetközi egység; NPH = neutrális protamin Hagedorn (inzulin); OAD = orális antidiabetikum; SD = (standard deviation) standard szórás

A Magyar Diabetes Társaság – a nemzetközi társaságok ajánlásaival összhangban – célértékeket, terápiás javaslatokat fogalmazott meg a 2-es típusú cukorbetegség kezelésével kapcsolatban [1, 2]. A célértékek meghatározása azért nagyon fontos, mert az emelkedett éhomi vércukorértékek a mortalitás nagyobb rizikójához vezethetnek, valamint a postprandialis vércukorértékek szoros összefüggést mutatnak a szövődmények kialakulásával és progressziójával [3]. A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők kezelése esetén a betegség progresszív jellegéből adódóan gyakran inzulinkezeléssel lehet megfelelő anyagcsere-állapotot biztosítani. A terápia megtervezésekor nagyon fontos, hogy az egyénre szabott legyen, s a lehető legjobb anyagcsere-állapotot biztosítsa [4, 5]. Figyelembe kell még venni a beteg életkorát, testsúlyát, a diabetes fennállásának idejét, a betegség stádiumát, a kísérő betegségeket, a diabetesszel összefüggő esetleges szövődményeket, a hypoglykaemiás előzményeket és hajlamot is. A monokomponensű inzulinoktól az inzulinanalógok megjelenéséig eltelt évek, évtizedek során különböző inzulinkezelési formák alakultak ki, de még mindig nem egyértelmű, hogy melyik az ideális kezelési forma. Az inzulinkezelés alapját napjainkban a humán inzulinok alkotják, és különböző hatáskezdeti, hatástartamú, eltérő felszívódású inzulinok kombinációjával törekszünk az ideális állapot elérésére [6]. Érdeemes felhívni a figyelmet arra, hogy a 2-es típusú diabetes kezelése során indokolt a korábbi metforminkezelés megtartása – amennyiben ellenjavallat nem áll fenn –, bármelyik terápiás rezsimet választjuk is (legyen az kombinált orális vagy kombinált inzulinkezelés) [1]. A napi gyakorlatban a humáninzulin-kezelés során nehézséget jelenthet az étkezéseknek és az inzulinadagolásnak az összehangolása a beteg életformájával, valamint a hypoglykaemia kialakulásának és a testsúlynövekedésnek a kockázata. Az inzulinanalógok kifejlesztésének egyik célja éppen a humáninzulin-kezelésből adódó problémák megszüntetése, a flexibilisebb életformával javuló anyagcsere-állapot eléré-

se volt. A humán inzulinok és az inzulinanalógok hatékonysága hasonló, de az utóbbiak kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek, s így alkalmazásukkal a fiziológias inzulinprofil jobban elérhető. Ennek eredménye hosszú távon a diabeteszövődmények gyakoriságának és/vagy súlyosságának a csökkenése lehet, amit több vizsgálat eredménye is alátámasztott mind 1-es típusú, mind kevert (1-es és 2-es típusú) cukorbeteg-populációban [7–9].

Az ismételt éjszakai hypoglykaemia a bázisinzulin-analóg adásának abszolút indikációját jelenti. A humán bázisinzulinnal nem befolyásolható, jelentős mértékű „dawn-phenomenon” („hajnali jelenség”) is a bázisinzulin-analógra történő változtatást indokolja [10].

A glargin inzulin a humán inzulin kémiai szerkezetének módosításával létrehozott hosszú hatású inzulinanalóg. Az A-lánc a 21-es pozíciójában aszparagin helyett glicint tartalmaz, míg a B-lánc C-terminális végén kialakított oldalláncban további két arginin kapott helyet [11].

A glargin inzulin az inzulinreceptorhoz való kötődési kinetikája a humán inzulinéval megegyező, az IGF1-receptorhoz viszont – *in vitro* vizsgálatok szerint – nagyobb affinitással kötődik. Hatásgörbéje nagyon hasonló az élettani bázisinzulin-elválasztáshoz, ezért lehet ideális bázisinzulin [12].

A glargin inzulin relatív csúcshatásmentes az NPH-inzulinokkal összehasonlítva, ami lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást, s ezáltal kiválthatja a naponta többször alkalmazott NPH-kat [13, 14]. A glükózanyagcserére kifejtett teljes napi aktivitása nem függ attól, hogy a nap folyamán mikor alkalmazzák, és a Lantus jelenlegi alkalmazási előírása is csak azt javasolja, hogy a beadás időpontja minden nap azonos legyen [14–16]. A naponta egyszer adott glargin inzulin legalább olyan hatásos a glykaemiás állapot fenntartásában, mint a naponta egyszer vagy kétszer alkalmazott NPH-inzulin [17–19], viszont kisebb a hypoglykaemaincidencia [20]. Az AT-LANTUS vizsgálat eredményei arra utaltak, hogy a glargin inzulint lefekvéskor alkalmazva úgy javul a korábbi anyagcserehelyzet, hogy a súlyos hypoglykaemiák száma alacsony, és a testsúlynövekedés sem jelentős (az esetek nagy részében megtartott orális antidiabetikus kezelés mellett) [21]. További előnyt jelent még, hogy glargin inzulin mellett a postprandialis vércukorértékek

is jobb anyagcserekontrollra utaltak, mint az NPH-inzulin mellett [22].

A humán bázis-bolus kezeléssel analóg bázis-bolus kezelésre történő váltás a magyar finanszírozási rendszer következménye, az erre vonatkozó adat igen csekély az irodalomban [23]. A jelen vizsgálattal azt kívántuk igazolni, hogy a humáninzulin-kezelésről glargin inzulin 100 E/ml és gyors hatású inzulin kombinációjára való váltás jobb glykaemiás kontrollt biztosít, mint a megelőző humáninzulin-kezelés.

Módszer

A vizsgálati cél elérése érdekében prospektív, beavatkozással nem járó vizsgálatot végeztünk olyan betegek bevonásával, akik 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedtek, betöltötték a 18. életévüket, a glargin inzulin 100/ml (Lantus) és gyors hatású inzulin kombinációjára váltáskor mért HbA_{1c} -értékük legalább 7% volt, és a terápiaváltást megelőző 12 hónapban legalább még egy HbA_{1c} -mérési eredménnyel rendelkeztek. A glykaemiás és a terápiás adatok rögzítésére a terápiaváltás időpontjával megegyező bevonáskor (1. vizit), valamint 3 hónappal később (2. vizit) került sor, emellett a bevonáskor rögzítésre kerültek a beválasztást megelőző 12 hónapból rendelkezésre álló HbA_{1c} -értékek és inzulin dózisok is. A vizsgálat obszervációs jellegéből adódóan kötelező kivizsgálás és kezelés nem volt előírva, ezekről a vizsgáló az érvényes szakmai ajánlások, valamint a gyógyszerek alkalmazási előírása szerint döntött.

Az elemzés biztonságossági és hatásossági elemzésből tevődött össze. A biztonságossági elemzés a nemkívánatos és a hypoglykaemiás eseményekre vonatkozott, és azon betegek adatai alapján készült, akiknek az 1. viziten mért adatai rendelkezésre álltak ($n = 1513$). A hatásossági elemzés a glykaemiás értékek, a testtömegindex és a gyógyszeres kezelés változását tárta fel, és a biztonságossági populáció azon betegeinek adatai alapján készült, akiknek rendelkezésre állt a HbA_{1c} -szintjük a bevonáskor, a bevonás után 3 hónappal és a megelőző 12 hónapban legalább egy alkalommal ($n = 1181$). A glargin inzulinra történt váltást követően a betegek kaphattak humán és analóg gyors hatású inzulint. Két alcsoportot képeztünk aszerint, hogy a betegek mindkét viziten humán inzulint ($n = 53$) vagy mindkét viziten inzulinanalógot kaptak ($n = 1081$): kizártuk ebből az alcsoportelemzésből azokat, akiknek a két viziten eltérő típusú gyors hatású inzulint írtak fel ($n = 15$), vagy a gyors hatású inzulin típusa nem volt ismert mindkét viziten ($n = 32$).

A folytonos változók bemutatására esetszámot, átlagot és standard szórást, a kategoriális változókra esetszámot és gyakoriságot használtunk. A változók időbeli és csoportok közötti összehasonlítására használt statisztikai próbákat az egyes elemzéseknél a táblázatokban adtuk meg. A változók normális eloszlását Q-Q plotok segítségével vizsgáltuk. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél mondtuk ki. A glargin inzulin mellé a humán vagy ana-

lóg gyors hatású inzulint használó betegek számának igen nagy, közel húszszoros különbsége miatt e két csoport összehasonlításában csak leíró statisztikai eredményeket adtunk meg, statisztikai összehasonlítást nem végeztünk.

A vizsgálatot („Solar”) az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (az engedélyező határozat száma: 12361-0/2011-EKU).

Eredmények

Kiindulási és kórelőzményi adatok

A hatásossági populáció 48,1%-a volt férfi. A bevonáskor átlagosan 58,3 éves betegek cukorbetegségét átlagosan mintegy 10 évvel korábban ismerték fel; ők a diagnosztizálás után 3,6 évvel kezdtek el valamilyen OAD-t szedni, illetve 5,9 évvel utána bázisinzulint, 6,1 évvel utána pedig humán gyors hatású inzulint alkalmazni (1. táblázat). A bevonáskor a betegek mintegy felének (50,8%) volt már micro- vagy macrovascularis szövődménye.

1. táblázat | A diabeteses betegek kórelőzménye

Mért változók	n	Átlag \pm SD
<i>Életkor (év)</i>		
A vizsgálatba való beválasztás idején	1181	58,3 \pm 11,4
A diabetes mellitus diagnózis felállítása idején	1164	48,4 \pm 11,3
<i>A diabetes mellitus fennállásának időtartama (év)</i>		
A bevonás időpontjában	1164	10,0 \pm 7,2
Az OAD-kezelés kezdetekor	836	3,6 \pm 5,1
A bázisinzulin-kezelés kezdetekor	981	5,9 \pm 5,7
A humán gyors hatású inzulinkezelés kezdetekor	994	6,1 \pm 5,8

OAD = orális antidiabetikum; SD = standard szórás

A vércukorháztartás értékei

A HbA_{1c} -szint változása. A bevonást megelőző 12 hónapban a HbA_{1c} -érték lényegében változatlan maradt: a megelőző 12. hónaptól a megelőző 3. hónapig 8,8 \pm 1,4%-ról 8,7 \pm 1,3%-ra módosult ($p = 0,018$), majd a bevonáskor ismét 8,8 \pm 1,2% lett (2. táblázat). A bevonás utáni 3. hónapra viszont szignifikáns mértékben, 7,7 \pm 1,0%-ra csökkent (3. táblázat). Az átlagos HbA_{1c} -szint szignifikánsan csökkent a glargin inzulin mellé gyors hatású humán inzulint alkalmazók (8,7 \pm 1,1%-ról 8,0 \pm 1,2%-ra, $p < 0,001$) és a gyors hatású inzulinanalógot alkalmazók körében is (8,8 \pm 1,2%-ról 7,6 \pm 1,0%-ra, $p < 0,001$). A gyors hatású inzulinanalógot alkalmazó betegek alcsoportjában átlagosan nagyobb mértékű HbA_{1c} -csökkenés volt megfigyelhető. A bevonáskor mért

HbA_{1c}-szint sem a diabetes mellitus fennállásának időtartamával, sem a megelőző humáninzulin-kezelés hosszával nem mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést.

Éhomi vércukorszint

A betegek éhomi vércukorszintje a bevonás, majd az azt követő 3. hónap között szignifikánsan csökkent: 10,0 ± 3,2 mmol/l-ről (2. táblázat) 7,4 ± 1,9 mmol/l-re (p<0,001) (3. táblázat). Az éhomi vércukorszint szignifikánsan csökkent a glargin inzulin mellett gyors hatású humán inzulint (10,8 ± 3,4 mmol/l-ről 7,9 ± 2,9 mmol/l-re, p<0,001) és a gyors hatású inzulinalógót alkalmazók körében is (9,9 ± 3,2 mmol/l-ről 7,4 ± 1,8 mmol/l-re, p<0,001). A gyors hatású humán inzulint alkalmazó betegek alcsoportjában átlagosan nagyobb mértékű éhomi vércukorszint-csökkenés volt megfigyelhető.

Postprandialis vércukorszint

A betegek postprandialis vércukorszintje a bevonás, majd az azt követő 3. hónap között szignifikánsan csökkent: 11,1 ± 2,8 mmol/l-ről (2. táblázat) 8,8 ± 1,7 mmol/l-re (p<0,001) (3. táblázat). Az átlagos postprandialis vércukorszint szignifikánsan csökkent a glargin inzulin mellett gyors hatású humán inzulint (11,6 ± 2,8 mmol/l-ről 9,5 ± 2,1 mmol/l-re, p<0,001) és a gyors hatású inzulinalógót alkalmazók körében is (11,1 ± 2,8 mmol/l-ről 8,7 ± 1,6 mmol/l-re, p<0,001). A gyors hatású analóg inzulint alkalmazó betegek alcsoportjában átlagosan nagyobb mértékű postprandialis vércukorszint-csökkenés volt megfigyelhető.

Testtömegindex (BMI)

A betegek BMI-je szignifikánsan, 31,1 ± 5,3 kg/m²-ről (2. táblázat) 30,8 ± 5,2 kg/m²-re (3. táblázat) csökkent a bevonás és a 3. hónap között (p<0,001).

2. táblázat | A bevont betegeknek a bevonáskor, valamint a HbA_{1c}-nek, a humán bázis- és a humán gyors hatású inzulinok a bevonás előtti 12 hónapban mért értékei és a bevonás előtti változások statisztikai értékelése

Mért változók a bevonáskor és az azt megelőző 12 hónapban	n	Átlag ± SD	Összehasonlítás (Wilcoxon-teszt)
<i>HbA_{1c} (%)</i>			
A bevonás előtt 12 hónappal	691	8,8 ± 1,4	
A bevonás előtt 9 hónappal	592	8,6 ± 1,3	
A bevonás előtt 6 hónappal	693	8,6 ± 1,2	
A bevonás előtt 3 hónappal	915	8,7 ± 1,3	A bevonás előtt 12 hónappal mért értékkel összehasonlítva: p = 0,018
A bevonáskor	1181	8,8 ± 1,2	
<i>Éhomi vércukorszint (mmol/l) a bevonáskor</i>			
	1178	10,0 ± 3,2	
<i>Postprandialis vércukorszint (mmol/l) a bevonáskor</i>			
	1079	11,1 ± 2,8	
<i>BMI (kg/m²) a bevonáskor</i>			
	1140	31,1 ± 5,3	
<i>Humán bázisinzulinok napi dózisa (NE)</i>			
A bevonás előtt 12 hónappal	655	23,2 ± 14,0	
A bevonás előtt 9 hónappal	611	24,7 ± 14,0	
A bevonás előtt 6 hónappal	709	26,1 ± 13,9	
A bevonás előtt 3 hónappal	902	27,7 ± 15,2	A bevonás előtt 12 hónappal alkalmazott dózissal összehasonlítva: p<0,001
<i>Humán gyors hatású inzulinok napi dózisa (NE)</i>			
A bevonás előtt 12 hónappal	641	33,9 ± 16,1	
A bevonás előtt 9 hónappal	602	34,9 ± 16,2	
A bevonás előtt 6 hónappal	710	37,2 ± 19,1	
A bevonás előtt 3 hónappal	919	38,2 ± 16,7	A bevonás előtt 12 hónappal alkalmazott dózissal összehasonlítva: p<0,001
<i>A glargin inzulin dózisa (E) a bevonáskor</i>			
	1181	29,0 ± 16,8	
<i>Analóg gyors hatású inzulinok napi dózisa (E) a bevonáskor</i>			
	1081	35,4 ± 16,6	
<i>Humán gyors hatású inzulinok napi dózisa (E) a bevonáskor</i>			
	53	35,9 ± 14,8	

BMI = testtömegindex; HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c; SD = standard szórás

Antidiabetikus kezelés

Bázisinzulin-kezelés. A vizsgálatot megelőző 12 hónapban a humán bázisinzulin napi dózisát $23,2 \pm 14,0$ NE-ről egyenletesen $27,7 \pm 15,2$ NE-re emelték (a bevonás előtti 12. és 3. hónapot összehasonlítva a növekedés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, $p < 0,001$) (2. táblázat). A glargin inzulinra történt váltáskor rendelt $29,0 \pm 16,8$ E dózist a 3. hónapig szignifikáns mértékben, $31,9 \pm 16,6$ E-re növelték ($p < 0,001$) (3. táblázat). A betegek 79,2%-a alkalmazta este 20:00 és 22:00 között a glargin inzulint.

A glargin inzulin dózisa a betegek alcsoportjaiban

A bevonáskor szignifikánsan nagyobb dózisban rendeltek a glargin inzulint azoknak, akiknek a bevonáskor mért HbA_{1c} -szintje meghaladta a 10%-ot, szemben azokkal, akiknek nem haladta meg ($33,3 \pm 19,4$ E/nap *versus* $29,2 \pm 16,7$ E/nap, $p < 0,015$). Ugyancsak szignifikáns különbség mutatkozott a bevonáskor elrendelt glargin inzulin dózisában a 30 kg/m^2 értéket meghaladó és az azt nem meghaladó testtömegindexű betegek között ($33,0 \pm 20,0$ E/nap *versus* $25,5 \pm 11,6$ E/nap, $p < 0,001$) (4. táblázat).

Gyors hatású inzulinkezelés

A vizsgálatot megelőző 12 hónapban a gyors hatású humán inzulin napi dózisát is folyamatosan emelték ($33,9 \pm 16,1$ NE-ről $38,2 \pm 16,7$ NE-re, $p < 0,001$) (2. táblázat). A glargin inzulinra történt váltást követő 3 hónapban mind a humáninzulin-kezelésben, mind a gyors hatású analóginzulin-kezelésben részesülők napi dózisát szignifikánsan emelték (az előbbieket $35,9 \pm 14,8$ E/napról $37,4 \pm 15,8$ E/napra, az utóbbiakét $35,4 \pm 16,6$ E/napról $37,2 \pm 18,1$ E/napra, mindkét alcsoportban $p < 0,001$) (3. táblázat).

A bázisinzulin aránya

A bázisinzulin aránya a napi inzulindózison belül a terápiaváltás előtti 12 hónapban alig változott: 40,1%-ról 41,2%-ra növekedett. Azoknak a betegeknek, akiknek a glargin inzulinra váltáskor gyors hatású inzulinanalógot rendeltek, a bázisinzulin aránya a bevonáskor 45%, az azt követő 3. hónapban 46,5% volt. Akiknek viszont a glargin inzulin mellé humán gyors hatású inzulint írtak fel, a bázisinzulin aránya a bevonáskor csak 38,2% volt, és a 3. hónapban is csak 40,1% lett.

Biztonságossági eredmények

A vizsgálat ideje alatt nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

A biztonságossági elemzésben figyelembe vett 1513 beteg közül 197 betegben regisztráltak összesen 671

3. táblázat | A HbA_{1c} -nek, az éhomi vércukornak, a postprandialis vércukornak és a BMI-nek a bevonást követő 3. hónapban mért értékei, az alkalmazott glargin, humán és analóg gyors hatású inzulindózisok, valamint ezek változásainak statisztikai értékelése

Mért változók a bevonást követő 3. hónapban	n	Átlag \pm SD	Változás a bevonáskor mért értékkel összehasonlítva (Wilcoxon-teszt)
HbA_{1c} (%)	1181	$7,7 \pm 1,0$	$p < 0,001$
Éhomi vércukorszint (mmol/l)	1178	$7,4 \pm 1,9$	$p < 0,001$
Postprandialis vércukorszint (mmol/l)	1052	$8,8 \pm 1,7$	$p < 0,001$
BMI (kg/m^2)	1099	$30,8 \pm 5,2$	$p < 0,001$
A glargin inzulin dózisa (E)	1177	$31,9 \pm 16,6$	$p < 0,001$
Gyors hatású inzulinanalógok napi dózisa (E)	1081	$37,2 \pm 18,1$	$p < 0,001$
Gyors hatású humán inzulinok napi dózisa (E)	53	$37,4 \pm 15,8$	$p < 0,001$

BMI = testtömegindex; HbA_{1c} = hemogloblin-A-1c; SD = standard szórás

4. táblázat | A bevonáskor alkalmazott glargin inzulin dózisa a bevonáskor mért HbA_{1c} és BMI alapján képezett alcsoportokban

Alcsoportok	n	Átlag \pm SD	Az alcsoportok közötti összehasonlítás (Mann-Whitney-féle U-teszt)
<i>A glargin inzulin dózisa (E) a bevonáskor mért HbA_{1c} szerint képezett alcsoportokban</i>			
$HbA_{1c} \leq 10\%$	947	$29,2 \pm 16,7$	$p < 0,015$
$HbA_{1c} > 10\%$	134	$33,3 \pm 19,4$	
<i>A glargin inzulin dózisa (E) a bevonáskor mért BMI értéke szerint képezett alcsoportokban</i>			
$BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$	463	$25,5 \pm 11,6$	$p < 0,001$
$BMI > 30 \text{ kg/m}^2$	577	$33,0 \pm 20,0$	

BMI = testtömegindex; HbA_{1c} = hemogloblin-A-1c; SD = standard szórás

5. táblázat | A nem súlyos és a súlyos hypoglykaemiás események incidenciasűrűsége a gyors hatású humán és a gyors hatású analóg inzulint használók körében

A gyors hatású inzulin típusa	Nem súlyos hypoglykaemia (esemény/betegév)	Súlyos hypoglykaemia (esemény/betegév)
Analóg	1,88	0,06
Humán	1,74	0,21

nem súlyos, 11 betegben pedig összesen 24 súlyos hypoglykaemiás eseményt. A nem súlyos és a súlyos hypoglykaemiás események incidenciasűrűségét a humán gyors hatású inzulin és a gyors hatású inzulinalógot alkalmazók körében az 5. táblázat foglalja össze. A nem súlyos hypoglykaemiás események értékei csak kismértékben, a súlyos hypoglykaemiás események értékei viszont jelentősen különböztek egymástól – az előbbi esetben a humán, az utóbbiban az analóg gyors hatású inzulin javára. Az alcsoportok betegszámainak nagymértékű eltérése, valamint a súlyos hypoglykaemiás események összességében is kis száma miatt a csoportok statisztikai összehasonlításának nem volt értelme.

Megbeszélés

A jelen, beavatkozással nem járó vizsgálat („Solar”) célja az volt, hogy igazolja: a humáninzulin-kezelésről a glargin inzulin és gyors hatású inzulin kombinációjára való váltás jobb glykaemiás kontrollt biztosít, mint a megelőző humáninzulin-kezelés. A vizsgálat olyan betegek bevonásával készült, akiknek a bevonáskor 7,0% vagy a feletti volt a HbA_{1c}-értékük, és a bevonást megelőző 12 hónapból legalább egy HbA_{1c}-mérési értékük rendelkezésre állt.

A bevonáskor a betegek átlagosan 58,3 évesek voltak, és átlagosan 10 éve diagnosztizáltak náluk a 2-es típusú cukorbetegséget. A bevonáskor a betegek mintegy fele szenvedett már micro- és/vagy macrovascularis szövődményben.

A bevonást megelőző 12 hónapban a bázis- és a gyors hatású humán inzulin folyamatosan növelt adagja ellenére lényegében stagnált a betegek HbA_{1c}-szintje. A bevonást követő 3 hónap glargin inzulinra alapozott bázis-bolus inzulinkezelése mellett viszont – akár humán akár analóg gyors hatású inzulint kaptak – statisztikailag szignifikánsan és orvosilag is releváns mértékben csökkent körükben a HbA_{1c}, az éhomi vércukor és a postprandialis vércukor szintje. Bár a glargin inzulin mellett humán és analóg gyors hatású inzulint alkalmazó betegek számának jelentős eltérése miatt e két csoport statisztikai összehasonlítását nem végeztük el, annyi megállapítható volt, hogy a HbA_{1c} és a postprandialis vércukor esetében az analóg, az éhomi vércukor esetében pedig a humán gyors hatású inzulint alkalmazó betegek körében volt nagyobb a csökkenés. A glykaemiás értékeken kívül a betegek testtömegindexe is szignifikáns mértékben, bár a rövid követési idő miatt csak kismértékben csökkent. A bevonáskor mért HbA_{1c}-szint ($\leq 10\%$ versus $>10\%$) és a BMI értéke (≤ 30 kg/m² versus >30 kg/m²) alapján képzett alcsoportokat vizsgálva kiderült, hogy a rosszabb vércukor-háztartású és a nagyobb súlyú betegek nagyobb kezdeti napi glargininzulin-dózist kaptak. A bázisinzulin aránya a bevonást megelőző 12 hónapban lényegében 40% körül stagnált, az arány a glargin inzulin és analóg gyors hatású inzulin kombinációjára váltást követően 45%-ra emelkedett, ugyanakkor a glargin inzulin és humán gyors hatású inzulin kombinációjára váltás után

38%-ra esett vissza. A terápia biztonságossága mellett szól, hogy a súlyos, tehát az elhárításához külső segítséget igénylő hypoglykaemiás esemény a betegek kevesebb, mint 1%-át érintette. A hypoglykaemiás események incidenciasűrűségét összehasonlítva a nem súlyos eseményekben a humán, a súlyos eseményekben az analóg gyors hatású inzulin teljesített jobban.

A jelen obszervációs vizsgálat célja – hogy tudniillik a teljes humán bázis-bolus kezelésről a teljes analóg bázis-bolus kezelésre való váltás vércukorháztartásra kifejtett hatását vizsgálja – a sajátos magyar finanszírozási rendszerre vezethető vissza, mely rendszer az analóg inzulinok magas arányú ártámogatása feltételeként előírja bizonyos időtartamú humán bázis-bolus kezelés alkalmazását.

A eredmények értékelésének korlátját elsősorban a határossági elemzésből kimaradt betegek viszonylag nagy aránya, valamint a teljesen analóg és az analóg-humán inzulinkezelésben részesülők számának nagy különbsége és az ebből adódó elemzési korlátok jelentették.

A vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy a glargin inzulinra alapozott bázis-bolus kezelés – akár analóg, akár humán inzulin a gyors hatású komponens – már az első három hónapban a vércukorháztartás javulásához vezetett, összehasonlítva a váltást megelőző 12 hónapban tapasztalt, a folyamatosan emelt inzulin dózisok ellenére észlelt stagnálással. Az elért kedvező eredmény interpretálása, elsősorban a nemzetközi tapasztalatokkal való összehasonlításban, nehéz feladat. A minimum 3 hónapig tartó humán bázis-bolus kezelés utáni analóg bázis-bolus kezelésre váltás az évek óta érvényes magyar finanszírozási rendszer következménye. Az így ’átváltott’ betegek sajátos terápiás utat járnak be, a vércukorháztartásukban bekövetkezett változásokat azonban a nemzetközi gyakorlattal alig lehet érdemben összehasonlítani.

A humán inzulinon töltött időszak alatt regisztrált HbA_{1c}-értékek egyértelműen felhívják a figyelmet a klinikai késlekedés problémájára [24]. Annak ellenére, hogy az alkalmazott inzulinok dózisának emelése nem javította a betegek anyagcserehelyzetét, a szakmai irányelvekben megfogalmazott terápia intenzifikálása jelentős készséggel történt meg [1]. Az inzulin dózisnak a váltást követő emelése klinikailag is szignifikáns anyagcserejavulást eredményezett. Érdemes kiemelni, hogy a klinikai szempontból komoly jelentőséggel bíró súlyos hypoglykaemiás események incidenciasűrűsége kisebb volt a teljes analóginzulin-kezelésben részesülők körében azokhoz képest, akik gyors hatásúként humán inzulint kaptak – ez a teljes analóginzulin-kezelés alkalmazásának biztonságosságát tükrözi. Ugyancsak az analóginzulin-kezelés gyakorlati előnyét mutatja az a tény, hogy a több, mint 1 százalékponttal javuló HbA_{1c}-értékek és az inzulin dózisok emelése ellenére a betegek testsúlya nem nőtt a váltást követő időszakban. Bár gyakorlati tapasztalataink alapján elmondható, hogy a bázis-bolus inzulináranyok a humáninzulin-rendszerrel az analóginzulin-rendszerre történő átállás során változnak, az ezzel kapcsolatos

ajánlások elérhetősége nagyon korlátozott. Vizsgálatunk jellegéből adódóan ebből a szempontból gyakorlati ajánlást mi sem fogalmazhatunk meg, de a megfigyelés, hogy a bázisinzulin aránya a bolusinzulinhoz képest analóginzulin-kezelés mellett emelkedik, megerősíti az egyetlen elérhető gyakorlati útmutatóban megfogalmazott elveket [25].

Anyagi támogatás: A vizsgálat a Sanofi-Aventis Zrt. anyagi támogatásával zajlott. Dr. Nagy Erzsébet a Sanofi-Aventis Zrt.-től díjazásban részesült a jelen vizsgálat szakmai előkészítéséért, az abban vezető vizsgálóként való részvételéért és a kézirat elkészítéséért. Dr. Kovács Gábor a Sanofi-Aventis Zrt.-től díjazásban részesült a jelen vizsgálat szakmai előkészítéséért, a statisztikai kiértékelésben és a kézirat elkészítésében való közreműködéséért.

Szerzői munkamegosztás: N. E.: A hipotézisek kidolgozása. N. E., K. G.: A vizsgálat lefolytatása, statisztikai elemzések, a kézirat megszüvegezése. A közlemény végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek egyéb szempontból nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a vizsgálatban részt vevő valamennyi orvost a betegek toborzásáért és a vizsgálat lebonyolításáért.

Irodalom

- [1] Diagnosis of diabetes mellitus, treatment and management of patients with diabetes. Guidelines of the Hungarian Diabetes Association, 2014. [A diabetes mellitus kóriszmézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014.] Diabetol Hung. 2014; 22(Suppl 1). [Hungarian]
- [2] American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1) 1–2.
- [3] Home P, Chacra A, Chan J, et al. Considerations on blood glucose management in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2002; 18: 273–285.
- [4] Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009; 361: 1736–1747.
- [5] Bethel MA, Feinglos MN. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. J Am Board Fam Pract. 2005; 18: 199–204.
- [6] Jermendy G. Insulin treatment in type 1 and type 2 diabetes mellitus – advantages of long acting insulin analogues compared to NPH insulins. [Inzulinterápia 1-es és 2-es típusú diabetesben, a hosszú hatástartamú inzulinalóg előnyei a hagyományos NPH-inzulinnal szemben.] Available from: www.webdoki.hu [accessed: November 26, 2015]. [Hungarian]
- [7] Hasslacher C, Lorenzo Bermejo J. Treatment with insulin analogs and prevalence of cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes. Ther Adv Endocrinol Metab. 2017; 8: 149–157.
- [8] Cammarota S, Falconio LM, Bruzzese D, et al. Lower rate of cardiovascular complications in patients on bolus insulin analogues: a retrospective population-based cohort study. PLoS ONE 2013; 8: e79762.
- [9] Cammarota S, Bruzzese D, Catapano AL, et al. Lower incidence of macrovascular complications in patients on insulin glargine versus those on basal human insulins: A population-based cohort study in Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014; 24: 10–17.
- [10] Gerő L. Insulin analogues in treatment of diabetes mellitus: advantages and disadvantages. [Inzulinalógok a diabétesz kezelésében: előnyök és hátrányok.] Magyar Orv. 2014; 22: 12–15. [Hungarian]
- [11] Campbell RK, White JR, Levien T, et al. Insulin glargine. Clin Ther. 2001; 23: 1938–1957.
- [12] Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. Clin Ther. 2003; 25: 1541–1577.
- [13] Barnett AH. A review of basal insulins. Diabet Med. 2003; 20: 873–885.
- [14] Lantus cartridge – Summary of Product Characteristics (last revised: 14th July 2017).
- [15] Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. Drugs 2003; 63: 1743–1778.
- [16] Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 503–512.
- [17] Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. 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.
- [18] Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr., et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. Diabetes Care 2001; 24: 631–636.
- [19] Pieber TR, 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.
- [20] Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2007; 29: 1607–1619.
- [21] Davies M, Storms F, Shutler S, et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. Diabetes Care 2005; 28: 1282–1288.
- [22] Abrahamian H, Ludvik B, Schernthaner G, et al. Improvement of glucose tolerance in type 2 diabetic patients: traditional vs. modern insulin regimens (results from the Austrian Biaspart Study). Horm Metab Res. 2005; 37: 684–689.
- [23] Hidvégi T, Kovács G. The effect of patient education on glycemic status and self-monitoring activity in type 2 diabetic patients recently switched to basal insulin analogue treatment. [Bázisinzulinanalóg-kezelés elkezdésével együtt végzett csoportos betegedukáció hatásának vizsgálata a glykaemiás értékekre és az önellenőrzési aktivitásra.] Orv Hetil. 2014; 155: 1713–1721. [Hungarian]
- [24] Khuntí K, Wolden ML., Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: A retrospective cohort study of more than 80,000 people. Diabetes Care 2013; 36: 3411–3417.
- [25] Deák L. Reflections of a clinician on the switch from human to analogue insulin treatment. [A klinikus gondolatai a humánanalóg inzulinkezelés váltása kapcsán.] Orv Hetil. 2012; 153: 1589–1593. [Hungarian]

(Nagy Erzsébet dr.,
Budapest, Örs vezér tere 23., 1148
e-mail: nagyzsoka1026@gmail.com)