

Maciej T. Małecki<sup>1</sup>, Teresa Koblik<sup>1</sup>, Bogumił Wolnik<sup>2</sup>, Jacek Sieradzki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

# Praktyczne podejście do intensyfikacji leczenia mieszankami insuliny ludzkiej za pomocą dwufazowych analogów insuliny aspart w cukrzycy typu 2

Practical approach to the intensification of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus — the algorithm of switch from biphasic human insulin to biphasic aspart insulin

## STRESZCZENIE

W ostatnich latach coraz więcej mówi się o potrzebie intensyfikacji leczenia cukrzycy typu 2. U większości chorych na cukrzycę typu 2 insulinoterapia za pomocą gotowych mieszanek insuliny ludzkiej w wielu przypadkach nie jest wystarczająca, szczególnie w kontekście zapobiegania powikłaniom makronaczyniowym wynikającym z niewystarczającej kontroli glikemii po posiłkach. Analogi dwufazowe stanowią dobre narzędzie do intensyfikacji leczenia u chorych z niedostatecznie wyrównaną glikemią przy zastosowaniu tradycyjnych mieszanek insulinowych; są łatwe w podawaniu i pozwalają dobrze kontrolować glikemię po posiłkach, nie narażając przy tym pacjentów na zwiększone ryzyko hipoglikemii. Niniejszy artykuł zawiera wskazówki praktyczne oparte na doświadczeniu klinicznym autorów, pomocne przy zmianie leczenia z tradycyjnych mieszanek insulinowych na dwufazowe analogi insuliny aspart.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, insulina ludzka, insulina aspart, mieszanki insulinowe

Adres do korespondencji: dr hab. med. Maciej Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

*Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

tel. 0 12 421 37 94

e-mail: mmałecki@cm-uj.krakow.pl;

malecki\_malecki@yahoo.com

Diabetologia Praktyczna 2006, tom 7, 5, 295-299

Copyright © 2006 Via Medica

Nadesłano: 05.09.2006 Przyjęto do druku: 02.10.2006

## ABSTRACT

In recent years, the need of intensifying and improving metabolic control in type 2 diabetes is becoming more and more important. The majority of insulin treated type 2 patients in Poland receives human insulin premixes that in many cases are not sufficient to prevent diabetes complications, particularly macroangiopathy as a consequence of inadequate postprandial glycaemic control. Biphasic insulin analogues seem to be a good tool to improve diabetes control in those patients, they are convenient to administer and provide appropriate control the postprandial glycaemia peaks without compromising hypoglycaemia risk. This paper contains practical considerations and guidelines based on authors clinical experience that could be helpful in safe switching type 2 patients from human insulin premixes to biphasic insulin aspart preparations.

**Key words:** type 2 diabetes, human insulin, aspart insulin, premixed insulins

## Wstęp

W ostatnich dwóch dekadach międzynarodowe i krajowe naukowe towarzystwa diabetologiczne określiły ścisłe wytyczne dotyczące leczenia chorych na cukrzycę typu 2, które ujęto nie tylko w kontekście glikemii, ale również wartości hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) [1, 2]. Jednak, mimo tych zaleceń, nie

obserwuje się poprawy stężenia HbA<sub>1c</sub> w populacji chorych na cukrzycę typu 2 [3–5], co można tłumaczyć starzeniem się społeczeństw oraz epidemią otyłości związaną głównie z dietą wysokoenergetyczną i siedzącym trybem życia. Innym prawdopodobnym źródłem niepowodzenia leczenia w skali całego kraju czy kontynentu jest konserwatywne podejście do chorych na cukrzycę typu 2, wynikające z postrzegania pacjenta jako osoby w starszym wieku, czyli niechętnie poddającej się intensywnemu leczeniu. Ponadto bierze się pod uwagę choroby współistniejące i związane z nimi stosowanie wielu leków oraz krótszą oczekiwaną długość życia. Wszystko to ma stanowić argumenty za mniej intensywną kontrolą glikemii. Należy jednak pamiętać, że odległe powikłania cukrzycy występują u wielu chorych już w momencie rozpoznania, a choroba niedokrwienna serca jako objaw makroangiopatii cukrzycowej często rozpoczyna się wiele lat przed wykrywalnymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów. Zatem wydaje się celowe, aby chorych na cukrzycę typu 2 leczyć tak, by od początku osiągnęli oni stan prawie normoglikemii. Wprowadzenie przed 5 laty dwufazowych analogów insuliny ludzkiej spowodowało zmianę myślenia o terapii chorych na cukrzycę typu 2.

Dla lekarzy diabetologów i pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczęcie insulinoterapii stanowi ważny i trudny moment. Przyjęło się, że w tym przypadku insulinoterapię należy rozpoczynać od jednego wstrzyknięcia insuliny o długim lub przedłużonym działaniu i kontynuować terapię lekami doustnymi. Takie podejście pozwala na wyrównanie glikemii w zadowalającym stopniu u wielu chorych, jednak — ze względu na postępujący charakter choroby — pojawia się nieunikniona konieczność rozłożenia dawki na dwa wstrzyknięcia. Do niedawna następnym krokiem było wprowadzenie mieszanki insuliny ludzkiej, najczęściej 30/70 (BHI 30), której dawkę zwiększano w zależności od potrzeb pacjenta [6, 7]. Dostępne na rynku mieszanki o innych proporcjach insuliny ludzkiej i insuliny NPH (BHI 10, 20, 40, 50) stosowano rzadziej. Na przykład mieszanki o mniejszej zawartości rozpuszczalnej insuliny ludzkiej (10% i 20%) stosowano w leczeniu osób o szczególnie małym zapotrzebowaniu okołoposiłkowym — tych, u których rezydualna funkcja komórek  $\beta$  była stosunkowo duża w porównaniu z insulinopornością lub których dieta zawierała niewiele łatwo przyswajalnych węglowodanów. Mieszanki o większej zawartości rozpuszczalnej insuliny ludzkiej stosowano u osób, u których zapotrzebowanie okołoposiłkowe było większe. Obecnie gotowymi mieszankami insuliny ludzkiej leczy się w Polsce około 240 000 (IMS)

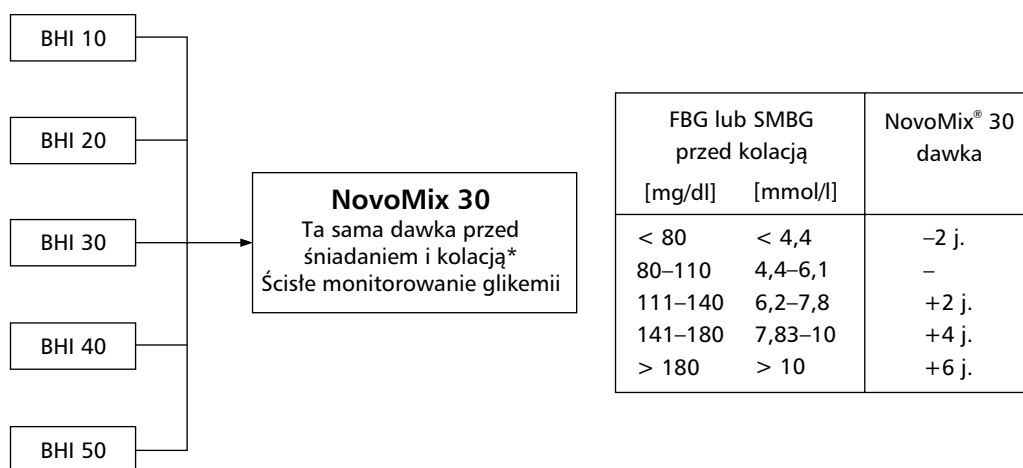
osób, a więc około 2/3 wszystkich chorych na cukrzycę leczonych insuliną.

W ostatnich latach pojawiło się stosunkowo dużo danych pozwalających przypuszczać, że analogi dwufazowe mogą stanowić istotną pomoc w terapii chorych na cukrzycę typu 2. Wynika to z kilku faktów. Przede wszystkim, ich właściwości farmakokinetyczne pozwalają wstrzykiwać analog insuliny bezpośrednio przed posiłkiem [8, 9]. Wiadomo, że duży odsetek pacjentów nie przestrzega 30-minutowego odstępu między wstrzyknięciem a posiłkiem. Odstęp ten jest konieczny w przypadku insuliny ludzkiej, by właściwie zsynchronizować maksymalne działanie komponenty szybko działającej mieszanki z maksymalnym stężeniem glukozy w osoczu po posiłku [10, 11]. Ponadto, w porównaniu z tradycyjnymi mieszankami, analogi dwufazowe charakteryzują się lepszą kontrolą glikemii po posiłkach i mniejszym ryzykiem hipoglikemii związanej z przedłużonym działaniem insuliny ludzkiej [12–14]. Z profilu działania tych preparatów wynika także brak konieczności „dojadania” przekąsek w okresie międzyposiłkowym. Ułatwia to osiągnięcie zalecanej masy ciała.

Wraz ze zwiększającą się liczbą dowodów na to, że nawet krótkotrwałe okresy hiperglikemii po posiłkach mogą się przyczyniać do rozwoju późnych powikłań o typie makroangiopatii, wzrasta rola poposiłkowej kontroli stężenia glukozy [15]. Hiperglikemia po posiłkach może przy tym nie wpływać znacząco na stężenie HbA<sub>1c</sub>, co w przypadku braku rutynowo wykonywanych pomiarów może dawać fałszywe poczucie satysfakcji z dobrze dobranej terapii [16]. Udział glikemii po posiłkach w ogólnym wyrównaniu metabolicznym wydaje się tym większy, im niższa jest wartość HbA<sub>1c</sub>. Wynosi on ponad 70% u pacjentów z prawidłowym wyrównaniem cukrzycy, którym prawie udaje się osiągać wartości zalecane w wytycznych. Jak dotąd, zjawisko to uwzględniła tylko jedna organizacja — *American Association for Clinical Endocrinology* (AACE), która w swoich zaleceniach dotyczących terapii cukrzycy typu 2 praktycznie wyeliminowała udział insuliny ludzkiej, zalecając stosowanie albo analogów dwufazowych, albo intensywnej insulinoterapii wykorzystującej analogi szybko działające [17].

### **Wprowadzenie mieszanek analogowych u chorych na cukrzycę typu 2**

U chorych na cukrzycę typu 2 zamiana klasycznych dwufazowych mieszanek insuliny ludzkiej na dwufazowe analogi insuliny wymaga wzięcia pod uwagę podstawowych różnic w farmakokinetyce i farmakodynamice tych preparatów. Z badań dotyczących tych aspektów insuliny aspart, która stano-



\*Uwaga: przy dawkach przekraczających 30 j. dawkę dwufazowego analogu zmniejszyć o 20%

Rycina 1. Propozycja algorytmu inicjacji leczenia dwufazowymi analogami insuliny aspart w cukrzycy typu 2

wi wolną frakcję preparatu dwufazowego, takiego jak BiAsp 30 (NovoMix 30) czy BiAsp 50 (NovoMix50), wynika, że jej początek działania jest 2-krotnie szybszy, działanie maksymalne — 2-krotnie większe, a czas działania — 2-krotnie krótszy niż odpowiadającej jej krótkodziałającej insuliny ludzkiej (insuliny rozpuszczalnej) [18–21]. Biorąc to pod uwagę, od dwufazowego analogu należy oczekiwać:

- znacznie silniejszego działania okołoposiłkowego niż od odpowiadającej mu mieszanki insuliny ludzkiej;
- krótszego działania frakcji wolnej;
- podobnego efektu frakcji związanej z protaminą.

Autorzy proponują zatem, aby pacjenta, u którego w miejsce którejkolwiek insuliny ludzkiej dwufazowej wprowadza się analogi insuliny, traktować tak, jak każdego pacjenta leczonego insuliną z nieadekwatnie wyrównaną cukrzycą, czyli bez względu na proporcje mieszanki (lub dwóch różnych mieszanek) dotychczas stosowanej oraz na porę wstrzyknięć. Wprowadzane leczenie to dwa wstrzyknięcia dwufazowej insuliny analogowej, na przykład NovoMix 30 w dawce odpowiadającej liczbie jednostek mieszanki insuliny ludzkiej przed śniadaniem i przed kolacją [22, 23]. Takie postępowanie wymaga:

- ścisłego monitorowania glikemii;
- dostosowania diety, to znaczy rozłożenia posiłków na trzy główne, przy czym te zawierające najwięcej węglowodanów powinny być spożywane rano i wieczorem;
- dostosowania dawki analogowych mieszanek insulinowych.

W odniesieniu do ostatniego z wyżej wymienionych problemów przy zamianie preparatu na

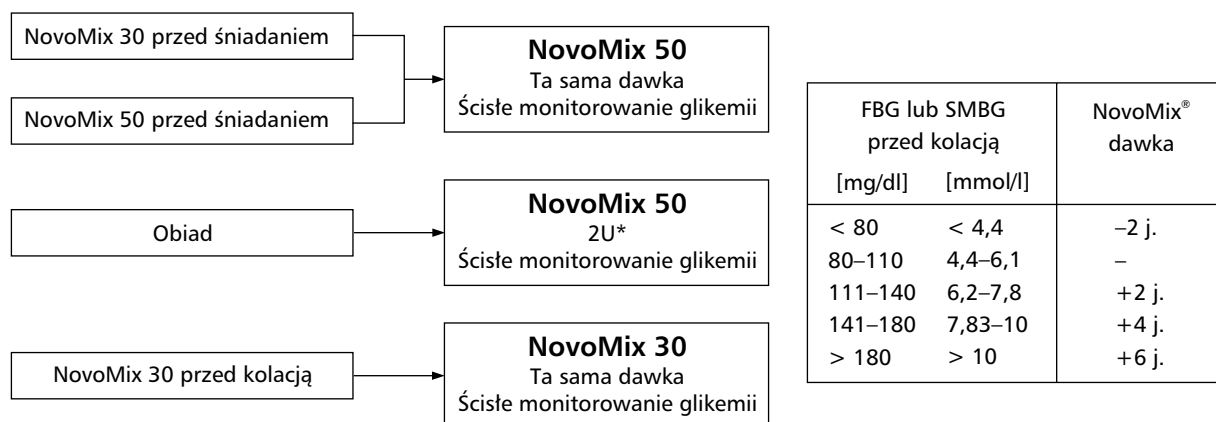
NovoMix 30 autorzy proponują algorytm przedstawiony na rycinie 1 [23]. U pacjentów wprowadza się leczenie za pomocą insuliny NovoMix 30 w miejsce mieszanek insuliny ludzkiej 10/90, 20/80, 40/60 i 50/50, ze względu na nieco inne rozłożenie proporcji komponenty szybko i wolnodziałającej, sugeruje się zmniejszenie dawki o 20% w przypadku, gdy jednorazowo wstrzykiwana dawka jest większa niż 30 j.

### Dalsza intensyfikacja leczenia

Jeśli w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia insuliną NovoMix 30 nie udaje się uzyskać znaczącego spadku stężenia HbA<sub>1c</sub>, przy zachowaniu akceptowalnego marginesu bezpieczeństwa w zakresie hipoglikemii, autorzy proponują wprowadzenie leczenia trzema wstrzyknięciami dziennie dwufazowych analogów insuliny. W wielu krajach świata przed śniadaniem i przed obiadem wstrzykuje się preparat NovoMix 50 lub, a u pacjentów ze szczególnie dużym zapotrzebowaniem okołoposiłkowym — NovoMix 70. Oba preparaty są zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej i już wkrótce powinny być dostępne na polskim rynku. Wstrzyknięcie wieczorem, ze względu na większą składową długo-działającą, autorzy proponują pozostawić bez zmian (NovoMix 30). Trzecie wstrzyknięcie, przed obiadem, autorzy proponują rozpocząć od 2 j. i stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia glikemii po obiedzie poniżej 130–140 mg/dl (ryc. 2).

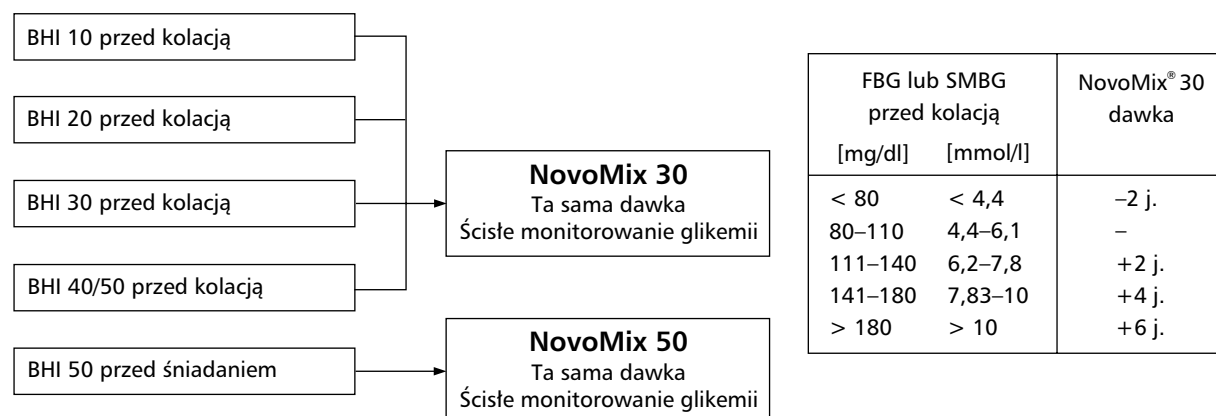
### Sytuacje szczególne

Pacjenci leczeni dwufazowymi mieszankami insuliny ludzkiej w wysokiej proporcji frakcji wolnej (BHI 50) oraz niskiej (BHI 10).



\*Rozpocząć od 2 j. i stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia glikemii po obiedzie na poziomie poniżej 130-140 mg/dl

Rycina 2. Proponowany algorytm intensyfikacji leczenia dwufazowymi analogami insuliny



\*Uwaga: przy dawkach przekraczających 30 j. dawkę dwufazowego analogu zmniejszyć o 20%

Rycina 3. Proponowany model intensyfikacji terapii u pacjentów leczonych pierwotnie insuliną BHI 50 w jednym wstrzyknięciu

## BHI 50

Spory odsetek pacjentów stosuje insulinę BHI 50 tylko w jednym wstrzyknięciu dziennie, często rano. Drugie wstrzyknięcie wykonuje się z użyciem insuliny o innej proporcji (najczęściej 30/70) [24]. Zastosowanie mieszanki o wysokiej proporcji rano może być uzasadnione szczególnie dużym zapotrzebowaniem okołoposiłkowym oraz większą o tej porze dnia insulinoopornością. U pacjentów ze szczególnie dużym zapotrzebowaniem okołoposiłkowym rano autorzy zalecają wprowadzenie, zamiast dawki BHI 50, insuliny NovoMix 50 w tej samej dawce. Ze względu na farmakodynamikę wolnej frakcji preparatów NovoMix 50 i 70 proponuje się zmniejszenie dawki dobowej o 20% w przypadku, gdy dawka jest większa niż 30 j.

Wieczorne wstrzyknięcie powinno się wykonać z użyciem insuliny NovoMix 30 (również w tej samej dawce, co insulina dotychczas stosowana o tej porze) (ryc. 3).

## BHI 10

Najczęściej BHI 10 stosuje się ze względu na bardzo małe zapotrzebowanie okołoposiłkowe. W tych okolicznościach można rozważyć zamianę tej insuliny na nowoczesną insulinę o długim działaniu, na przykład detemir (Levemir), charakteryzującą się dużą przewidywalnością działania i zdecydowanym zmniejszeniem ryzyka hipoglikemii [25]. Badania wskazują jednak, że ogólnie stosowanie insulin bazykowych jest mniej skuteczne niż dwufazowych preparatów analogowych, przede wszystkim w zakresie wyrównania glikemii poposiłkowych, ale również

osiąganych wartości HbA<sub>1c</sub> [23, 26]. Jeśli więc kontrola glikemii nie jest wystarczająca przy stosowaniu mieszanki 10/90, sensownym rozwiązaniem jest intensyfikacja leczenia za pomocą dwufazowego analogu 30/70.

### Uwagi końcowe

Obecnie bardzo wielu chorych na cukrzycę typu 2, szczególnie leczonych insulinami starszej generacji, nie osiąga docelowego wyrównania metabolicznego. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego odsetek HbA<sub>1c</sub> powinien wynosić mniej niż 6,5%. Dlatego konieczność modyfikacji leczenia insulinami starszej generacji stanowi dobrą okazję do weryfikacji dotychczas osiągniętej jakości leczenia i jego intensyfikacji w celu osiągnięcia docelowych wartości HbA<sub>1c</sub>.

Nowsze dane wskazują, że w wyrównaniu metabolicznym ważną rolę odgrywa regulacja glikemii po posiłkach. Rola ta zwiększa się wraz ze zmniejszeniem się stężenia HbA<sub>1c</sub>. Analogi dwufazowe BIAsp 30 i BIAsp 50 pozwalają na znacznie skuteczniejszą kontrolę poposiłkowych zwyczajów stężenia glukozy. Zastępowanie insulin starszej generacji nowoczesnymi insulinami dwufazowymi ma głęboki sens terapeutyczny. Warto przypomnieć, że badania kliniczne wskazują, że leczenie takie jest mniej obciążające dla pacjenta w zakresie ryzyka hipoglikemii, szczególnie nocnej, oraz wygodniejsze.

Podstawowym elementem udanej intensyfikacji leczenia jest dostosowanie diety do terapii analogami oraz ustalenie dawki docelowej w procesie ciągłym, a także monitorowanie glikemii ze szczególnym uwzględnieniem jej poposiłkowych wartości.

### PIŚMIENNICTWO

- Alberti K.G., Gries F.A.: Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: a consensus view. *Diabetic Medicine* 1988; 5: 275–281.
- Alberti K.G., Gries F.A., Jervell J., Krans H.M.: A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): an update. European NIDDM Policy Group See Comments COMMENT. (Komentarz *Diabet. Med.* 1995; 12 (8): 724). *Diabet. Med.* 1994; 11: 899–909.
- Fan T., Koro C.E., Bowlin S.J., Fedder D.O.: Treatment patterns and glycemic control changes between NHANES III (1988–1994) and NHANES 1999–2002 among US adults diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 1): A244.
- Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C.: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291 (3): 335–342.
- Kristensen J.K., Bro F., Sandbaek A., Dahler-Eriksen K., Lassen J.F., Lauritzen T.: HbA<sub>1c</sub> in an unselected population of 4438 people with type 2 diabetes in a Danish county. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2001; 19 (4): 241–246.
- Owens D.R., Zinman B., Bolli G.B.: Insulins today and beyond. *Lancet* 2001; 358 (9283): 739–746.
- Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Nikkila K., Tulokas T., Vanamo R., Heikkilä M.: Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 389–396.
- Warren M.L.A.U., Klaff L.J., Rosenstock J., Allen E.: Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004; 66: 23–29.
- Kapitza C.A.U., Ostrowski K., Heise T., Heinemann L.: Reduced postprandial glycaemic excursion with biphasic insulin Aspart 30 injected immediately before a meal. *Diabet. Med.* 2004; 21: 500–501.
- Heinemann L., Overmann H., Muhlhauser I.: How do patients with diabetes-mellitus type-1 handle the injection-meal interval in daily-life. *Diabetes* 1997; 46: 1290.
- Roach P., Trautmann M., Arora V., Sun B., Anderson J.H.: Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, Insulin Lispro Mix25 and Insulin Lispro Mix50. Mix50 Study Group. *Clinical Therapeutics* 1999; 21 (3): 523–534.
- Boehm B.O.A.U., Brondsted L., Home P.D.: Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Eur. J. of Internal Med.* 2004; 15: 496–502.
- Hermansen K.A.U., Storgaard H., Ostergaard A., Kolendorf K., Madsbad S.: Improved postprandial glycaemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 883–888.
- Weyer C.A.U., Heinemann L.: Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation: pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997; 20: 1612–1614.
- Monnier L.: Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur. J. of Clin. Invest.* 2000; 30 (supl. 2): 3–11.
- Woerle H.J., Pimenta W.P., Meyer C. i wsp.: Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin A1c values. *Arch. of Intern. Med.* 2004; 164 (15): 1627–1632.
- Davidson J.A., Blonde L., Jellinger P.S., Lebovitz H.E., Parkin C.G.: Road map for the prevention and treatment of type 2 diabetes. Internet Communication 2006.
- Heinemann L.A.U., Starke A.A.R., Heise T.: Duration of action of the insulin analogue B28Asp in comparison to regular insulin. *Diabetes* 1996; 45: 139A.
- Home P.D.A.U., Lindholm A.: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur. J. of Clin. Pharmacol.* 1999; 55: 199–203.
- Jacobsen L.V.A.U., Riis A.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur. J. of Clin. Pharmacol.* 2000; 56: 399–403.
- Lindholm A., Jacobsen L.V.: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clinical Pharmacokinetics* 2001; 40: 641–659.
- Garber A.J.A.U., Wahl T., Bressler P., Braceras R., Allen E., Jain R.: Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1–2–3 Study). *Diabet. Obes. and Metab.* 2006; 8: 58–66.
- Raskin P.A.U., Hollander P., Lewin A., Gabbay R.A., Hu P., Bode B., Garber A.; for the INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260–265.
- Heise T., Weyer C., Serwas A. i wsp.: Time action profile of novel premixed preparations of insulin lispro and NPL insulin. *Diabetes Care* 1998; 21: 800–803.
- Heise T., Nosek L., Ronn B.B., Endahl L., Heinemann L., Kapitza C., Draeger E.: Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614–1620.
- Luzio S., Dunseath G., Peter R., Pauvaday V., Owens D.R.: Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of biphasic insulin aspart and insulin glargine in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49 (6): 1163–1168.