

Elżbieta Kozek¹, Władysław Grzeszczak², Janusz Gumprecht², Bogna Wierusz-Wysocka³, Judyta Schlaffke³, Magdalena Trepieńska³, Teresa Koblik¹, Katarzyna Cyganek¹, Barbara Kutra¹, Jacek Sieradzki¹, Monika Bogiel⁴

¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze

³Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, ZOZ Poznań Jerzyce, Szpital im. Franciszka Raszei w Poznaniu

⁴Instytut Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie

Wieloośrodkowe badanie otwarte oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny ludzkiej Gensulin u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 — założenia badania i wyniki wstępne po 28 tygodniach

An open multicentre trial to study the efficacy and safety of human insulin Gensulin in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus — assumptions and preliminary results at 28 weeks

STRESZCZENIE

WSTĘP. Wieloletnie badania prospektywne dostarczyły dowodów na znaczenie dobrego wyrównania cukrzycy w zapobieganiu przewlekłym powikłaniom i hamowaniu ich progresji. Dobre wyrównanie cukrzycy można uzyskać dzięki insulinom ludzkim syntetyzowanym na podstawie techniki rekombinacji DNA. Gensulin jest pierwszym polskim preparatem rekombinowanej insuliny ludzkiej.

CELE. 1. Ocena skuteczności insuliny Gensulin na podstawie badania wpływu leczenia na wyrównanie cukrzycy określane na podstawie dobowego profilu glikemii i stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). 2. Ocena bezpieczeństwa leku na podstawie badania wpływu terapii na epizody hipoglikemii, weryfikacji parametrów funkcji układu krążenia, wątroby i nerek oraz oceny immunogenności insuliny. 3. Ocena wpływu leczenia na jakość życia dokonana na podstawie wypełnianego przez chorych kwestionariusza.

MATERIAŁ I METODY. Badanie otwarte IV fazy docelowo obejmie 60 chorych na cukrzycę typu 1 (DMT1, *type 1 diabetes mellitus*) i na cukrzycę typu 2 (DMT2, *type 2 diabetes mellitus*) w okresie 52 tygodni. Obecna wstępna analiza dotyczy 25 chorych — 13 chorych na DMT1 i 12 chorych z DMT2, którzy odbyli wizytę W8, to znaczy przez 28 tygodni otrzymywali Gensulin. Pacjenci z DMT1 otrzymywali Gensulin R i N w modelu 4–5 wstrzyknięć (IT, *intensive therapy*), chorych z DMT2 leczono modelem IT lub 2 wstrzyknięciami mieszanek Gensulin R i N.

WYNIKI I WNIOSKI. W ciągu 28 tygodni stosowania insuliny Gensulin u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 nie stwierdzono istotnych różnic w wyrównaniu cukrzycy, które oceniano na podstawie stężenia HbA_{1c} (odpowiednio: wizyta 1 — 7,6 ± 0,7%/wizyta 8 — 7,5 ± 0,9% w DMT1 i 6,9 ± 0,8%/7,0 ± 0,8% w DMT2). Zarówno u chorych na DMT1, jak i DMT2 stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie do-

Adres do korespondencji: Dr med. Elżbieta Kozek
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
tel.: (0 12) 421 39 72, faks: (0 12) 421 97 86
e-mail: ela_kozek@yahoo.com

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 4, 287–293

Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 12.08.03 Przyjęto do druku: 31.10.03

bowych wahań glikemii mierzonych odchyleniem standardowym od średniej glikemii (odpowiednio DMT1: wizyta 1 — $46,3 \pm 20,4$ mg/dl/wizyta 7 — $34,4 \pm 12,8$ mg/dl i DMT2: wizyta 1 — $34,9 \pm 14,2$ mg/dl/wizyta 8 — $20,3 \pm 6,6$ mg/dl). W obu typach cukrzycy stwierdzono poprawę kontroli glikemii mierzoną wskaźnikiem J. Częstość hipoglikemii podczas leczenia preparatem Gensulin odpowiadała częstości podczas stosowania innych preparatów insuliny (DMT1 — 1,19/osobomiesiąc, DMT2 — 0,13/osobomiesiąc). Insulina Gensulin wykazuje zbliżone cechy kliniczne do innych preparatów insuliny ludzkich.

Słowa kluczowe: cukrzyca, insulinoterapia, Gensulin

ABSTRACT

INTRODUCTION. Long-term multicentre prospective studies provided evidence for the value of good diabetes control in the prevention of complications and inhibition of their progression. Adequate diabetes control can be achieved with human insulin synthesised by DNA recombination technique. Gensulin is the first Polish recombinant human insulin.

AIM. 1. To evaluate the efficacy of Gensulin based upon the effect of treatment on diabetes control measured by 24 hr glycemia and HbA_{1c} levels. 2. To evaluate the safety of Gensulin based upon the effect of treatment on the occurrence of hypoglycemia, cardiovascular function, liver and kidney function and insulin immunogenicity. 3. To evaluate the effect of Gensulin on the quality of life based upon a questionnaire.

MATERIAL AND METHODS. It is an open phase IV study designed to recruit 60 patients with DMT1 and DMT2 within 52 weeks. The present preliminary analysis was carried out in 25 patients — 13 with DMT1 and 12 with DMT2, who completed visit 8 i.e. had been receiving Gensulin for 28 weeks. Patients with DMT1 were receiving Gensulin R and N in 4–5 injections (IT), patients with DMT2 were given the IT model or 2 injections of Gensulin R and N.

RESULTS AND CONCLUSIONS. Within the first 28 weeks on Gensulin treatment there were no significant differences in diabetes control measured by HbA_{1c} (visit 1 — $7.6 \pm 0.7\%$ /visit 8 — $7.5 \pm 0.9\%$ in DMT1 and $6.9 \pm 0.8\%$ / $7.0 \pm 0.8\%$ in DMT2). In both groups daily variations in glycemia measured by standard deviation of the mean glycemia were significantly lower (DMT1: visit 1 — 46.3 ± 20.4 mg/dl/visit 7 — 34.4 ± 12.8 mg/dl and DMT2: visit 1 — 34.9 ± 14.2 mg/dl/visit 8 — 20.3 ± 6.6 mg/dl). In

both types of diabetes glycemia control measured by J index was improved. The frequency of hypoglycemia corresponded to that during treatment with other insulin preparations (DMT1 — 1.19/person-month, DMT2 — 0.13/person-month). Gensulin has similar clinical properties to other human insulin preparations.

Key words: diabetes, insulin therapy, Gensulin

Wstęp

Przewlekłe powikłania cukrzycy są najpoważniejszym problemem współczesnej diabetologii. Najskuteczniejszym sposobem ich ograniczania, obok wczesnego wykrywania cukrzycy, jest precyzyjne wyrównanie metaboliczne. Wieloletnie badania prospektywne dostarczyły dowodów na znaczenie dobrego wyrównania cukrzycy w zapobieganiu przewlekłym powikłaniom i hamowaniu ich progresji [1–4]. Przełomowym badaniem dotyczącym cukrzycy typu 1 było badanie *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), w którym wykazano, że osiągnięcie wyrównania metabolicznego przez zastosowanie intensywnej insulinoterapii może zapobiegać i zahamować progresję retinopatii cukrzycowej, nefropatii cukrzycowej i neuropatii cukrzycowej [1]. Także badanie *Stockholm Diabetes Intervention Study* dostarczyło podobnych dowodów u mniejszej liczby chorych [2]. W przypadku cukrzycy typu 2 wpływ wyrównania metabolicznego na hamowanie rozwoju i postępu powikłań wykazano w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [3, 4]. Skuteczność intensywnej insulinoterapii w zapobieganiu powikłaniom cukrzycy typu 2 potwierdzono w badaniu *Kumamoto Study* [5]. Z kolei w badaniu *DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction)* wykazano, że wdrożenie dożylniej insulinoterapii w ostrym okresie zawału serca, a następnie kontynuacja leczenia według schematu kilku wstrzyknięć podskórnie zmniejsza wczesną i odległą śmiertelność [6, 7].

Dobre wyrównanie cukrzycy można uzyskać dzięki insulinom ludzkim syntetyzowanym na podstawie techniki rekombinacji DNA [8]. Polega ona na wprowadzeniu plazmidu zawierającego fragmenty DNA kodujące łańcuchy A i B białka do bakterii *Escherichia coli*, z późniejszym oczyszczeniem i odtworzeniem dwuczłonowej cząsteczki aktywnego hormonu lub na wprowadzeniu genu kodującego prohormon do bakterii albo drożdży z późniejszą obróbką enzymatyczną. Insulinę Gensulin wytwarza się za pomocą drugiej z wyżej wymienionych metod z użyciem bakterii. Jest ona pierwszym polskim prepara-

tem rekombinowanej insuliny ludzkiej, o takiej samej budowie cząsteczki jak insulina ludzka. Jest to insulina wysokocyszczona i wykazuje tylko niewielkie działanie antygenowe.

Cele pracy

1. Ocena skuteczności insuliny Gensulin na podstawie badania wpływu leczenia na wyrównanie cukruzy określone na podstawie dobowego profilu glikemii i stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).
2. Ocena bezpieczeństwa leku na podstawie badania wpływu terapii na epizody hipoglikemii, weryfikacji parametrów funkcji układu krążenia, wątroby i nerek oraz oceny immunogenności insuliny.
3. Ocena wpływu leczenia na jakość życia, dokonana na podstawie wypełnianego przez chorych kwestionariusza.

Materiał i metody

Jest to badanie otwarte IV fazy. Docelowo obejmie ono 60 chorych obserwowanych przez 52 tygodnie. Do końca kwietnia 2003 roku włączono do badania 31 chorych. Z powodu niespełnienia kryteriów nie włączono 3 chorych, przedwcześnie zakończyło badanie 2 chorych, przy czym żaden z pacjentów nie zakończył badania z powodu działań niepożądanych terapii.

Obecna analiza obejmuje 25 chorych: 13 chorych na cukrzycę typu 1 (DMT1, *type 1 diabetes mellitus*) i 12 chorych na cukrzycę typu 2 (DMT2, *type 2 diabetes mellitus*), którzy odbyli wizytę W8, to znaczy przez 28 tygodni otrzymywali Gensulin firmy *Bioton*. Badanie odbywa się zgodnie z zasadami prawidłowego prowadzenia badań klinicznych, określonymi przez Komisję Wspólnot Europejskich GCL/GLP (*ICH Guideline for Good Clinical Practice*, 1997) i Deklarację Helsińską. Protokół badania wraz z wymaganymi załącznikami przedstawiono do aprobaty członkom wszystkich niezależnych komisji etycznych, właściwych dla poszczególnych ośrodków, oraz członkom Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych.

Kryteria włączenia do badania były następujące: podpisana przez chorego zgoda na badanie, wiek 18–65 lat (włącznie), cukrzyca typu 1 rozpoznana co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub cukrzyca typu 2 z wtórną nieskutecznością leków doustnych, u kobiet — ujemny wynik testu ciążowego, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ≤ 32 kg/m², umiejętność samokontroli (glukometr). Z badania wyłączono pacjentów, u których występowały: uszkodzenie wątroby (transaminazy i/lub fosfataza alkaliczna > 2 -krotna norma), uszkodzenie nerek (kreatynina ≥ 140 mmol/l), zapotrzebowanie na insulinę większe niż 1,4 j.m./kg na dobę,

schorzenia kardiologiczne: niestabilna choroba wieńcowa, zawał serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy, niewydolność krążenia (III, IV NYHA), przebyte niedokrwienie mózgu, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥ 180 mm Hg, DBP ≥ 100 mm Hg). Do czynników powodujących wykluczenie z badania należały również: uczulenie na insulinę lub składniki preparatów insuliny, chwiejna cukrzyca: ponad 2 niedocukrzenia wymagające hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy, stężenie HbA_{1c} powyżej 8,5%, nadużywanie alkoholu lub leków (narkotyków), brak zgody na stosowanie się do zaleceń lekarza i schematu badania, leczenie glikokortykosteroidami, ciąża i okres karmienia, brak zgody na stosowanie skutecznej antykoncepcji przez cały okres badania, retinopatia proliferacyjna oraz bardzo zaawansowana postać retinopatii nieproliferacyjnej, udział w innym badaniu. Możliwe było wyłączenie pacjenta z badania w każdym momencie na własne życzenie, wyłączenie przez badacza, wyłączenie w wypadku ciąży bądź w razie konieczności leczenia glikokortykosteroidami lub innym preparatem insuliny.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie pomiaru stężenia HbA_{1c} oznaczanego wysokociśnieniową chromatografią cieczową (HPLC, *high-performance liquid chromatography*) za pomocą aparatu Variant, BioRad oraz 9-punktowych profili glikemii wykonywanych przy zastosowaniu glukometru Esprit. Pacjenci otrzymywali dzienniczki, w których notowali profile glikemii, a także epizody hipoglikemii i zdarzenia niepożądane. U chorych przeprowadzano badanie kliniczne oraz wykonywano badania laboratoryjne: morfologię krwi, transaminazy, stężenie kreatyniny, lipidów, badanie moczu oraz EKG. Badania te wykonywano w lokalnych laboratoriach. Stężenie HbA_{1c} oznaczano w centralnym laboratorium, podobnie jak oznaczanie miana przeciwciał przeciwiinsulinowych, mające na celu ocenę immunogenności Gensuliny. U kobiet w wieku rozrodczym podczas każdej wizyty wykonywano próbę ciążową. Stopień zaawansowania retinopatii ocenia się w ośrodku nadzorującym badanie na podstawie fotografii dna oka. W celu diagnostyki nefropatii cukrzycowej wykonywano badanie wskaźnika albumina/kreatynina w moczu, zaś w celu oceny jakości życia chorzy wypełniali standardowy kwestionariusz.

U chorych na cukrzycę 1 typu stosowano model intensywnej insulinoterapii: 4–5 wstrzyknięć insuliny (Gensulin R przed głównymi posiłkami, natomiast jako podstawa Gensulin N w 1 lub 2 wstrzyknięciach). U chorych na cukrzycę typu 2 stosowano model intensywnej insulinoterapii lub model 2 wstrzyknięć mieszanek Gensulin R i N. U tych pacjentów było możliwe leczenie skojarzone insuliną i doustny-

mi lekami przeciwcukrzycowymi z wyłączeniem pochodnych sulfonilomocznika i repaglinidu, przy utrzymaniu dotychczasowej terapii i dawek leków przeciwhiperglikemicznych. Badanie obejmuje okres 52 tygodni, podczas których odbywa się 11 wizyt. Celem leczenia jest utrzymywanie glikemii o wartości 90–126 mg/dl przed posiłkami oraz 90–160 mg/dl 90–120 minut po posiłkach. Obecne podsumowanie obejmuje okres 28 tygodni, podczas których przeprowadzono 8 wizyt.

W analizie statystycznej wykorzystano test *t*-Studenta oraz test U Manna-Whitneya. Do oceny kontroli glikemii stosowano następujące wskaźniki matematyczne: średnia dobowa glikemia (MBG, *mean blood glucose*), pojedyncze odchylenie standardowe od średniej glikemii wyznaczone ze zbioru wszystkich wartości w profilu glikemii (SD, *standard deviation*), liczba epizodów hiperglikemii przekraczającej 180 mg/dl w profilu dobowym, wskaźnik *J* dla oceny glikemii i jej wahań w ciągu doby. Wskaźnik *J* wyliczono z wzoru:

$$J = 0,001 \times (\text{MBG} + \text{SD})^2 \text{ [11].}$$

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę badanych chorych z DMT1 i DMT2 podczas wizyty 1. Chorzy z DMT2 cechowali się starszym wiekiem, wyższym BMI, wyższym wskaźnikiem talia:biodra (WHR, *waist:hip ratio*) i ciśnieniem tętniczym, częstszym występowaniem stabilnej choroby niedokrwiennej serca i nałogu palenia tytoniu.

W tabeli 2 przedstawiono wyniki kontroli glikemii podczas wizyt 1–8 na podstawie profili dobowych oraz podczas wizyt W1, W6, W7, W8 na pod-

stawie stężenia HbA_{1c}, a także wskaźniki BMI, WHR i dobowe zapotrzebowanie na insulinę u chorych na DMT1. Nie stwierdzono istotnych różnic stężeń MBG i HbA_{1c}, natomiast stwierdzono istotne statystycznie różnice dobowych wahań glikemii ocenionych na podstawie SD między wizytami W1 i W2 a większością pozostałych wizyt. U chorych na cukrzycę typu 1 częstość epizodów hiperglikemii zmniejszyła się istotnie statystycznie między wizytami W1 i W2 a większością pozostałych wizyt. Obniżeniu ulegał także wskaźnik *J*, przy czym różnice osiągały poziom istotności dla wizyty W6 w porównaniu z W1 i W2. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości BMI i WHR między wizytami.

W tabeli 3 przedstawiono wyniki kontroli glikemii oraz BMI i WHR, a także dobowe zapotrzebowanie na insulinę u chorych na cukrzycę typu 2. Nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie stężeń HbA_{1c} oraz MBG. Odchylenie standardowe od średniej glikemii było statystycznie istotnie niższe podczas wizyt W4–W8 niż podczas trzech pierwszych wizyt. Częstość hiperglikemii ≥ 180 mg/dl była statystycznie istotnie niższa od W4 i osiągała najniższą wartość podczas W7. Podobnie wskaźnik *J* obniżał się od W4 i osiągał najniższą wartość podczas W7. U chorych na cukrzycę typu 2 obserwowano statystycznie znamieny wzrost BMI, którego wartość była najwyższa podczas wizyt W7 i W8. Podwyższył się również wskaźnik WHR, jego wartość była najwyższa podczas W7 i W8 i różniła się znamienie od wartości podczas W6, a także, przy poziomie istotności $p = 0,06$, od W1. U chorych na cukrzycę typu 2 wzrosło zapotrzebowanie na insulinę, osiągając naj-

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy — wizyta 1

	Cukrzyca typu 1 (n = 13)	Cukrzyca typu 2 (n = 12)
Wiek (lata)	36,1 ± 9,9	54,1 ± 7,4
Płeć	10 K, 3 M	5 K, 7 M
Czas trwania cukrzycy (lata)	7,1 ± 8,1	7,5 ± 5,3
Dotychczasowe leczenie	Intensywna insulinoterapia	Leki doustne — 5, insulina — 7
HbA _{1c} (%)	7,6 ± 0,7	6,9 ± 0,8
BMI [kg/m ²]	23,9 ± 3,8	29,3 ± 2,8
WHR	0,82 ± 0,05	0,90 ± 0,09
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	113,8 ± 16,2	135,5 ± 11,4
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	76,9 ± 7,5	83,8 ± 5,9
Akcja serca (liczba/min)	76,4 ± 9,2	78,1 ± 14,9
Retinopatia (n)	3	2
Nefropatia (n)	3	2
Choroba wieńcowa (n)	0	8
Palenie tytoniu (n)	3	7

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist:hip ratio*) — wskaźnik talia:biodra

Tabela 2. Wskaźniki wyrównania cukrzycy, wskaźniki BMI i WHR oraz dobowe zapotrzebowanie na insulinę u chorych na cukrzycę typu 1 podczas kolejnych wizyt (W1–W8)

	W1, T0	W2, T2	W3, T4	W4, T6	W5, T8	W6, T12	W7, T16	W8, T28
MBG [mg/dl]	145,5 ± 38,9	141,5 ± 35,6	126,1 ± 21,7	135,5 ± 30,9	129,4 ± 26,0	126,8 ± 17,1	135,4 ± 27,8	142,4 ± 26,0
SD [mg/dl]	46,3 ± 20,4 ^a	48,5 ± 25,0 ^b	34,6 ± 16,1 ^{ab}	37,3 ± 17,7 ^a	34,2 ± 14,5 ^{ab}	36,2 ± 13,3 ^{ab}	34,4 ± 12,8 ^{ab}	41,3 ± 15,9
Liczba glikemii ≥ 180 mg/dl	1,9 ± 2,1 ^c	2,4 ± 2,1 ^d	0,9 ± 1,1 ^d	1,3 ± 1,6	0,8 ± 1,2 ^{cde}	1,0 ± 1,1 ^{ce}	1,6 ± 1,7	1,8 ± 1,7 ^e
Wskaźnik J	39,7 ± 25,5 ^f	39,0 ± 21,6 ^g	27,0 ± 12,0 ^g	31,5 ± 15,1	28,0 ± 12,6	27,2 ± 8,8 ^{gh}	29,8 ± 11,1	34,9 ± 13,1 ^h
HbA _{1c} (%)	7,6 ± 0,7					7,3 ± 0,7	7,2 ± 0,6	7,5 ± 0,9
BMI [kg/m ²]	23,9 ± 3,8					23,9 ± 3,8	24,7 ± 3,7	24,7 ± 3,8
WHR	0,82 ± 0,05					0,81 ± 0,04	0,82 ± 0,06	0,81 ± 0,06
Podaż insuliny j./d.	33,5 ± 13,6	34,8 ± 13,7	33,1 ± 15,6 ⁱ	35,0 ± 14,5 ⁱ	33,6 ± 12,7 ⁱ	33,5 ± 12,5 ⁱ	33,3 ± 13,3	32,6 ± 13,0 ⁱ

T — tydzień badania; W — wizyta; HbA_{1c}, BMI, WHR — podano wartości w czasie W1, W6, W7, W8
 SD: a — istotne różnice między W1 a W3, W4, W5, W6, W7; b — istotne różnice między W2 a W3, W5, W6, W7;
 Liczba glikemii ≥ 180 mg/dl: c — istotne różnice między W1 a W5, W6; d — istotne różnice między W2 a W3, W5; e — istotne różnice między W5, W6 a W8
 Wskaźnik J: f — istotne różnice między W1 a W6; g — istotne różnice między W2 a W3, W6; h — istotne różnice między W6 a W8
 Podaż insuliny: i — istotna różnica między W3 a W4; j — istotna różnica między W5 i W6 a W8
 MBG (mean blood glucose) — średnia dobowa glikemia; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; WHR (waist:hip ratio) — wskaźnik talia: biodra

Tabela 3. Wskaźniki wyrównania cukrzycy, wskaźniki BMI i WHR oraz dobowe zapotrzebowanie na insulinę u chorych na cukrzycę typu 2 podczas kolejnych wizyt (W1–W8)

	W1, T0	W2, T2	W3, T4	W4, T6	W5, T8	W6, T12	W7, T16	W8, T28
MBG [mg/dl]	139,7 ± 30,7	131,4 ± 26,1	139,5 ± 27,1	136,1 ± 27,4	139,4 ± 25,0	138,9 ± 20,5	134,7 ± 24,3	143,7 ± 25,0
SD [mg/dl]	34,9 ± 14,2 ^a	35,2 ± 14,3 ^b	35,2 ± 13,1 ^c	26,6 ± 8,9 ^{abcd}	29,5 ± 13,1 ^{ce}	29,5 ± 15,7 ^f	22,5 ± 6,1 ^{abcde}	20,3 ± 6,6 ^{abcdf}
Liczba glikemii ≥ 180 mg/dl	1,3 ± 1,5	1,4 ± 1,8	1,7 ± 1,6 ^g	1,4 ± 1,7 ^h	1,4 ± 1,5 ⁱ	1,2 ± 1,6 ⁱ	1,06 ± 1,1 ^{ghij}	1,5 ± 2,6
Wskaźnik J	32,1 ± 16,2 ^k	29,2 ± 13,2	31,7 ± 12,2 ^l	27,1 ± 8,3 ^{lm}	29,2 ± 9,7 ⁿ	29,1 ± 9,6	25,2 ± 7,4 ^{klmn}	27,3 ± 7,5
HbA _{1c} (%)	6,9 ± 0,8					6,9 ± 0,9	7,1 ± 0,7	7,0 ± 0,8
BMI [kg/m ²]	29,3 ± 2,8 ^o					29,3 ± 2,8 ^p	30,0 ± 3,2 ^{op}	30,1 ± 3,1 ^{op}
WHR	0,89 ± 0,09					0,89 ± 0,09 ^r	0,91 ± 0,06 ^{rs}	0,92 ± 0,06 ^{rs}
Podaż insuliny j./d.		41,0 ± 14,7 ^t	45,4 ± 19,5 ^u	45,4 ± 19,5 ^w	46,5 ± 21,7 ^y	48,5 ± 22,6 ^{uvwy}	49,1 ± 22,5 ^{uwyy}	45,4 ± 18,3 ^t

T — tydzień badania; W — wizyta; HbA_{1c}, BMI, WHR — podano wartości w czasie W1, W6, W7, W8
 SD: a — istotne różnice między W1 a W4, W7, W8; b — istotne różnice między W2 a W4, W7, W8; c — istotne różnice między W3 a W4, W5, W7, W8; d — istotne różnice między W4 a W7; e — istotne różnice między W5 a W7; f — istotne różnice między W6 i W7; g — istotne różnice między W6 a W8;

Liczba glikemii ≥ 180 mg/dl: g — istotne różnice między W3 a W7; h — istotne różnice między W4 a W7; i — istotna różnica między W5 a W7; j — istotna różnica między W6 i W7
 Wskaźnik J: k — istotne różnice między W3 a W7; l — istotne różnice między W3 a W4 i W7; m — istotne różnice między W4 a W7; n — istotne różnice między W5 a W7
 BMI: o — istotne różnice między W1 a W7 i W8; p — istotne różnice między W6 a W7 i W8
 WHR: r — istotne różnice między W6 a W7 i W8; s — istotne różnice między W7 a W8 Podaż insuliny: t — istotne różnice między W2 a W8; u — istotne różnice między W3 a W6 i W7; w — istotne różnice między W4 a W6 i W7; y — istotne różnice między W5 a W6 i W7

MBG (mean blood glucose) — średnia dobowa glikemia; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; WHR (waist:hip ratio) — wskaźnik talia: biodra

wyższe wartości podczas W6 i W7, różnica między W2 i W8 była istotna statystycznie.

U chorych na cukrzycę typu 1 w ciągu 28 tygodni zanotowano 18 epizodów hipoglikemii o dużym nasileniu, zaś 91 o małym nasileniu, przy czym około 1/3 epizodów dotyczyła jednego chorego. W sumie stanowi to 0,55 przypadków na dobę i 1,19 na osobomiesiąc. U chorych na cukrzycę typu 2 zaobserwowano 11 niedocukrzeń o małym nasileniu, co stanowi 0,09 na dobę i 0,13 na osobomiesiąc. U badanych pacjentów nie stwierdzono objawów alergii na Gensulin ani zdarzeń niepożądanych związanych z terapią. Analiza pozostałych parametrów klinicznych i biochemicznych, w tym przeciwciał przeciwinsulinowych, oraz ocena jakości życia dokonana na podstawie kwestionariusza będą przedmiotem opracowania po zakończeniu badania, po okresie 52 tygodni.

Dyskusja

Dotychczasowe wyniki badania wskazują, że podczas 28 tygodni leczenia insuliną Gensulin zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 nie stwierdzono istotnych różnic w kontroli metabolicznej cukrzycy ocenianej na podstawie stężenia HbA_{1c}. Wyniki te potwierdzają dotychczasowe doświadczenia zastosowania Gensulin u dzieci oraz u hospitalizowanych osób dorosłych [9–11]. Ocena dobowych wahań glikemii na podstawie odchylenia standardowego od średniej, a także liczby hiperglikemii powyżej 180 mg/dl wykazała stabilizację wyrównania metabolicznego cukrzycy. Uzyskano także poprawę wskaźnika *J*, który pozwala ocenić zarówno wartości, jak i wahania glikemii. Wyznaczono eksperymentalnie zakresy wartości wskaźnika *J*. Wynoszą one: dla idealnej kontroli glikemii 10–20, dla dobrej kontroli glikemii 20–30, zaś dla dostatecznej kontroli glikemii 30–40 [12]. W badanej grupie chorych na cukrzycę typu 2 wskaźnik ten osiągnął wartości mniejsze niż 30, u chorych na cukrzycę typu 1 w czasie wizyt W6 i W7 — poniżej 30. Zwraca uwagę fakt, iż wartości wskaźników wyrównania podczas wizyt W5, W6 i W7 są najkorzystniejsze, a następnie pogarszają się. Może to wynikać ze zmniejszenia częstości wizyt kontrolnych, począwszy od wizyty W5, co osłabia mobilizację i motywację pacjentów. U wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 stosowano intensywną insulinoterapię w modelu 4–5 wstrzyknięć. Leczenie takie zapewnia uzyskanie najbardziej zbliżonych do fizjologicznych stężeń insuliny w profilu dobowym. W wielośrodkowym, wieloletnim badaniu prospektywnym DCCT wykazano, że taki model pozwala osiągnąć lepsze wyrównanie me-

taboliczne niż konwencjonalna insulinoterapia, a także zapobiegać wystąpieniu i progresji przewlekłych powikłań cukrzycy. Efekt ten może się utrzymywać przez dalsze lata [1, 13]. Niepożądanym efektem modelu intensywnej insulinoterapii w badaniu DCCT był wzrost masy ciała [14]. Również w analizie wpływu intensywnej insulinoterapii przeprowadzonej u pacjentów kliniki autorów stwierdzono wzrost masy ciała, jednak nie towarzyszyły mu inne elementy zespołu metabolicznego [15]. W obecnej 28-tygodniowej obserwacji autorzy nie stwierdzili u chorych na cukrzycę typu 1 wzrostu BMI ani WHR. Fakt ten jest istotny ze względu na znany aterogenny wpływ związanego z otyłością wisceralną zespołu metabolicznych czynników ryzyka — zespołu metabolicznego. Istnieją także doniesienia o roli elementów zespołu insulinoooporności w patogenezie powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii u chorych na cukrzycę typu 1 [16, 17]. W obecnym badaniu, w okresie 28 tygodni nie stwierdzono częstszego występowania niedocukrzeń niż zazwyczaj podczas leczenia insuliną. Znany jest fakt, że ryzyko hipoglikemii w dużym stopniu zależy od poziomu edukacji chorych, dotyczącej stylu życia i zasad prowadzenia ścisłej samokontroli. W badaniu DCCT, w grupie leczonej intensywnie ryzyko ciężkich hipoglikemii było 3-krotnie wyższe niż w grupie leczonej standardowo, co wiązano z dążeniem do osiągnięcia lepszej kontroli glikemii w tej grupie chorych [1].

U chorych na cukrzycę typu 2 nie stwierdzono w ocenianym okresie istotnych różnic w wartościach stężenia HbA_{1c}, natomiast istotnie ustabilizowały się wahania glikemii oraz obniżył się wskaźnik *J*. Prawdopodobnie był to zbyt krótki okres, by zaobserwować poprawę stężenia HbA_{1c}. Znaczenia wyrównania metabolicznego w zapobieganiu przewlekłym powikłaniom cukrzycy dowiedziono w badaniach UKPDS oraz *Kumamoto Study* [3, 4]. U pacjentów otrzymujących insulinę, u których osiągnięto dobre wyrównanie cukrzycy, mniejsze było ryzyko powikłań o charakterze mikroangiopatii, zaś w badaniu *Kumamoto* — także o charakterze makroangiopatii.

W patogenezie cukrzycy typu 2 istotne znaczenie, poza zaburzeniami wydzielania insuliny, ma insulinoooporność związana głównie ze współistnieniem otyłości wisceralnej [18]. Dlatego wdrożenie insulinoterapii, zwłaszcza u chorych z nadwagą, stwarza ryzyko przyrostu masy ciała. Dowiedziono tego w badaniu UKPDS, w którym u chorych w grupie leczonej insuliną oraz w grupie otrzymującej stymulator wydzielania insuliny, pochodną sulfonylomocznika, zaobserwowano przyrost masy ciała [3, 4]. Równocześnie w grupie otrzymującej insulinę wy-

kazano wzrost zapotrzebowania na ten lek. W obecnej analizie u chorych na cukrzycę typu 2 również stwierdzono zwiększenie BMI, WHR oraz wzrost zapotrzebowania na insulinę, zatem w tej grupie chorych wskazana jest terapia skojarzona z lekami poprawiającymi wrażliwość na insulinę, co może zapobiec przyrostowi masy ciała. W tej analizie podgrupa chorych stosujących leczenie skojarzone była niewielka i taka ocena będzie możliwa w podsumowaniu całego badania.

Podsumowanie dotychczasowych wyników i wnioski

W ciągu 28 tygodni stosowania insuliny Gensulin u chorych na cukrzycę typu 1 nie stwierdzono istotnych różnic w kontroli metabolicznej cukrzycy określanej na podstawie stężenia HbA_{1c}. Zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie dobowych wahań glikemii określane na podstawie odchylenia standardowego od średniej glikemii. W obu typach cukrzycy stwierdzono poprawę kontroli glikemii mierzoną wskaźnikiem J. Częstość epizodów hipoglikemii podczas leczenia preparatem Gensulin odpowiadała częstości podczas stosowania innych preparatów insuliny. Insulina Gensulin wykazuje zbliżone cechy kliniczne do innych preparatów insuliny ludzkiej.

PIŚMIENNICTWO

1. The Diabetes Control and Complications Trial 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.
2. Reichard P., Pihl M., Rosenqvist U.: Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39: 1483–1488.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W., Matthews D.R. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
4. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
5. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N.: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 2): 821–829.
6. Malmberg K., Ryden L., Efendic S.: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 57–61.
7. Malmberg K.: Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512–1515.
8. Chance R.E., Kroef E.P., Hoffman J.A., Frank B.H.: Chemical, physical and biological properties of biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981; 4: 147–154.
9. Jarosz-Chobot P. i wsp.: Zastosowanie biotechnologicznych preparatów insuliny ludzkiej (Gensulin R i N BIOTON) u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Doniesienie wstępne. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2002; 8 (supl. 1): 24–28.
10. Turkie W.: Ocena biorównoważności i dostępności biologicznej nowej rekombinowanej insuliny (Gensulin-Bioton) w porównaniu z referencyjną rekombinowaną insuliną (Human Actrapid-NND) przy użyciu procedury *euglycaemic clamp*. *Terapia i Leki* 2001; 29: 55–60.
11. Tatoń J., Czech A., Jagielińska-Kalinowska E. i wsp.: Badanie dostępności biologicznej preparatu Gensulin M30 w porównaniu ze znanym odpowiednikiem leku badanego po podaniu podskórnym. *Terapia i Leki* 2001; 29: 67–77.
12. Wójcicki J.M.: 'J' index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic men. *Horm. Metab. Res.* 1995; 27: 41–42.
13. Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 381–387.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 894–903.
15. Kozek E., Citkowska A., Fross K., Górska A., Marcinowska A., Sieradzki J.: Wpływ intensywnej insulinoterapii na wskaźnik masy ciała oraz na stężenie lipidów u chorych na cukrzycę typu 1. *Diabetologia Praktyczna* 2001; 3: 203–208.
16. Chaturvedi N., Sjoelie A.K., Porta M. i wsp.: Markers of insulin resistance are strong risk factors for the incidence of retinopathy in type 1 diabetes: findings from the EURODIAB PCS. *Diabetes Care* 2001; 24: 284–289.
17. Orchard T.J., Chang Y.F., Ferrell R.E. i wsp.: Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int.* 2002; 62: 963–970.
18. DeFronzo R.A., Ferrannini E.: Insulin resistance: a multifactorial syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.