

MEDYCYNA METABOLICZNA ^m_m cukrzyca – otyłość – miażdżyca

**Zastosowanie insulin Gensulin N
oraz Gensulin R u chorych
na cukrzycę typu 2 z wtórną
nieskutecznością doustnych
leków przeciwcukrzycowych.
Badanie „Progens-first-step”
– wieloośrodkowe badanie
obserwacyjne, prowadzone
w warunkach ambulatoryjnych**

Towarzystwo Edukacji Terapeutycznej
Warszawsko-Mazowiecki Oddział Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

RADA NAUKOWA I PROGRAMOWA

prof. dr hab. Aldona DEMBIŃSKA-KIEĆ (Kraków)
prof. dr hab. med. Barbara CYBULSKA (Warszawa)
dr Robert PACHOCKI (Warszawa)
prof. dr hab. med. Daniel POMETTA (Genewa)
prof. dr hab. med. Jarosław KOLANOWSKI (Bruksela)
prof. dr hab. med. Ida KINALSKA (Białystok)
prof. dr hab. med. Franciszek KOKOT (Katowice)
prof. dr hab. med. Kazimierz OSTROWSKI (Warszawa)
prof. dr hab. med. Andrzej STECIWKO (Wrocław)
prof. dr Ingrid MÜLHAUSER (Niemcy)
doc. dr Rudolf CHLUP (Czechy)
prof. dr med. Markolf HANEFELD (Niemcy)
prof. dr med. Jean-Philippe ASSAL (Szwajcaria)
prof. dr med. Arne MELANDER (Szwecja)
prof. dr med. John DAY (Anglia)
prof. dr med. Jerzy ŁOPATYŃSKI (Lublin)
prof. dr med. Marek GRZYWA (Rzeszów)
prof. dr med. Jan SKRHA (Czechy)
prof. dr hab. med. Jörn Nerup (Dania)

REDAKCJA

Redaktor Naczelny:
Zastępcy Redaktora Naczelnego:
Sekretarz Redakcji:

prof. dr hab. med. Jan TATOŃ
prof. dr hab. med. Anna CZECH
mgr Renata Dyka
tel. 861 41 58, fax 638 41 06
e-mail: biuro@twojezdrowie.com.pl

**ADRES REDAKCJI
WYDAWCA**

Twoje Zdrowie Sp. z o.o.
ul. Podmiejska 12
01-498 Warszawa
www.twojezdrowie.com.pl

Prezes:

Adam Wojciechowski

SKŁAD I ŁAMANIE

Twoje Zdrowie Sp. z o.o.

WARUNKI PRENUMERATY

Prenumerata roczna od numeru bieżącego wynosi 48 zł,
a cena pojedynczego numeru archiwalnego – 10 zł.
Koszty wysyłki pisma do prenumeratora ponosi Wydawca.

Wpłaty na prenumeratę należy dokonywać na konto
PKO SA XV O/Wa-wa 03124028871111000033896942

Czasopismo w bazie
Index Copernicus – punktacja 3,97
KBN – punktacja 2
Za publikację artykułu – 20 punktów
Za prenumeratę – 5 punktów edukacyjnych

**Zastosowanie insulin Gensulin N
oraz Gensulin R u chorych
na cukrzycę typu 2 z wtórną
nieskutecznością doustnych
leków przeciwcukrzycowych.
Badanie „Progens-first-step”
– wieloośrodkowe badanie
obserwacyjne, prowadzone
w warunkach ambulatoryjnych**

DOROTA PISARCZYK-WIZA¹, BOGNA WIERUSZ-WYSOCKA¹, MARIUSZ BORKOWSKI²,
PAWEŁ BIJOŚ, ANNA CZECH³, W IMIENIU GRUPY BADACZY „PROGENS-FIRST-STEP”⁴

ZASTOSOWANIE INSULIN GENSULIN N ORAZ GENSULIN R U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2 Z WTÓRNĄ NIESKUTECZNOŚCIĄ DOUSTNYCH LEKÓW PRZECIWCUKRZYCOWYCH. BADANIE „PROGENS-FIRST- STEP” – WIELOŚRODKOWE BADANIE OBSERWACYJNE, PROWADZONE W WARUNKACH AMBULATORYJNYCH

GENSULIN N AND GENSULIN R IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLI- TUS AND SECONDARY FAILURE OF ORAL ANTIDIABETIC DRUGS. THE PRO- GENS-FIRST-STEP STUDY: A MULTICENTRE OBSERVATIONAL STUDY IN THE OUTPATIENT SETTING

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Firma Bioton SA Macierzysz

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Nazwiska badaczy podano w załączniku 1

STRESZCZENIE. Cukrzyca typu 2 jest przewlekłą chorobą metaboliczną, która może doprowadzić do rozwoju wielu zagrażających życiu powikłań. Istotą leczenia cukrzycy jest wielokierunkowa interwencja, obejmująca wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz normalizację wartości ciśnienia tętniczego. Ze względu na postępujący charakter choroby w celu osiągnięcia optymalnego wyrównania metabolicznego konieczna jest okresowa modyfikacja oraz intensyfikacja terapii. Aktualne zalecenia diabetologicznych towarzystw naukowych podkreślają skuteczność wczesnego dołączenia insuliny do doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz częściej intensyfikacji insulinoterapii. Prezentowane badanie „Progens-first-step” jest wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym w warunkach ambulatoryjnych. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa intensyfikacji terapii cukrzycy w wyniku zastosowania preparatów insuliny Gensulin N i Gensulin R. W badaniu trwającym 26 tygodni udział wzięło 228 chorych na cukrzycę typu 2, w wieku $59,32 \pm 10,54$ lat, z BMI $29,56 \pm 4,34$ kg/m², średni czas trwania cukrzycy wynosił $62,71 \pm 55,44$ miesiące. U wszystkich pacjentów zastosowano insuliny Gensulin N oraz Gensulin R. U badanych oceniano wyrównanie glikemii (4-punktowy profil samokontroli, HbA1c), masę ciała, epizody hipoglikemii oraz jakość życia (kwestionariusz) przed, po 13 i 26 tygodniach. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c zarówno po 13, jak i po 26 tygodniach obserwacji ($8,84 \pm 1,58\%$ vs $7,54 \pm 1,06\%$ vs $7,08 \pm 0,81\%$; $p < 0,001$) oraz obniżenie stężeń glikemii na czczo i po posiłku, rejestrowanych przez pacjentów w czasie samokontroli. W trakcie badania nie zaobserwowano incydentów ciężkiej hipoglikemii. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie zmian w zakresie masy ciała u chorych na cukrzycę. Natomiast zastosowanie insulinoterapii wiązało się z poprawą jakości życia pacjentów oraz ze wzrostem satysfakcji z leczenia. Wnioski: badanie wykazało, że zastosowanie insuliny Gensulin N i Gensulin R u chorych na cukrzycę typu 2 z wtórną nieskutecznością doustnych leków przeciwcukrzycowych wpływa istotnie na skuteczność leczenia poprzez poprawę parametrów wyrównania metabolicznego (obniżenie HbA1c oraz glikemii w profilu dobowym). Ponadto, ten sposób leczenia nie powoduje istotnego przyrostu masy ciała ani ciężkich hipoglikemii, poprawia jakość życia i zmniejsza poczucie uciążliwości związanej z terapią.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, wyrównanie metaboliczne, jakość życia, Gensulin N, Gensulin R

SUMMARY. Type 2 diabetes is a chronic, metabolic disease which can lead to many severe, life-threatening late complications. Management of type 2 diabetes involves normalization of hyperglycaemia, dyslipidaemia and hypertension. Because of the progressive nature of the disease, in order to obtain and maintain the optimal metabolic control, there is a need for regular modification and intensification of the therapy. Diabetic associations recommend an early addition of insulin to oral antidiabetic agents as well as often intensification of insulin therapy. "Progens-first-step" is a multicentre, open-label, observational study performed in the outpatient setting. The aim of the presented study was to assess of the efficacy and safety of insulin Gensulin N and Gensulin R in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral antidiabetic drugs. This 26 weeks study was entered by 228 type 2 diabetic patients, aged 59.32 ± 10.54 years, mean BMI 29.56 ± 4.34 kg/m², with the mean diabetes duration of 62.71 ± 55.44 months. All patients used insulin Gensulin N and Gensulin R. We evaluated glycaemic control (4-point self-blood-glucose-monitoring profile, HbA1c), body mass, episodes of hypoglycaemia and quality of life (questionnaire) at baseline and after 13 and 26 weeks. The implemented treatment resulted in statistically significant HbA1 decrease ($8.84 \pm 1.58\%$ at baseline, $7.54 \pm 1.06\%$ after 13 and $7.08 \pm 0.81\%$ after 26 weeks) and reduction in self-recorded both fasting and postprandial glucose levels. No episodes of severe hypoglycaemia were observed. No significant increase of body mass was noted. The use of insulin resulted in improvement of the quality of life and treatment satisfaction. Conclusion: Gensulin N and Gensulin R in patients with type 2 diabetes mellitus with secondary failure of oral antidiabetic drugs affect the treatment efficacy by improving glycaemic control (reduction in HbA1c and glucose levels in the 24-hour glucose profile). This treatment model does not induce any significant increase of body mass or prevalence of severe hypoglycaemia, but improves the quality of life and reduces the perceived inconvenience of therapy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metabolic control, quality of life, Gensulin N, Gensulin R

WSTĘP

Cukrzyca typu 2, nazywana epidemią XXI wieku, nadal stanowi duże wyzwanie medyczne, społeczne i ekonomiczne. Liczba chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej zwiększa się systematycznie, a problem ten dotyczy coraz młodszych grup wiekowych [1]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) w 2030 roku liczba osób z cukrzycą wzrośnie ze 176 do 366 mln [2]. Szacuje się, że cukrzyca typu 2 jest rozpoznawana średnio o 10 lat za późno, a u znacznej części chorych już w momencie rozpoznania choroby występują ciężkie powikłania o charakterze mikro- i/lub makroangiopatii [3]. Obecność przewlekłych powikłań cukrzycy wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia oraz większą śmiertelnością w tej grupie pacjentów. Główną przyczyną zgonów chorych na cukrzycę są choroby układu sercowo-naczyniowego. Powikłania o charakterze mikroangiopatii prowadzą do ślepoty, amputacji kończyn oraz niewydolności nerek. Dlatego tak istotne jest wczesne wykrywanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz intensywne ich leczenie.

Istotą leczenia cukrzycy jest wielokierunkowa interwencja terapeutyczna, obejmująca zarówno wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej, jak i normalizację wartości ciśnienia tętniczego. Wykazano, że właśnie taka strategia przynosi chorym na cukrzycę wymierne korzyści i przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności całkowitej oraz liczby zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych, jak również ograniczenia ryzyka rozwoju powikłań o charakterze mikroangiopatii [4]. Ze względu na postępujący charakter choroby, w celu osiągnięcia długotrwałego, optymalnego wyrównania metabolicznego konieczna jest okresowa modyfikacja oraz inten-

syfikacja terapii [5]. Aktualne wytyczne ADA, EASD oraz IDF wskazują na możliwość wczesnej intensyfikacji leczenia cukrzycy m.in. przez dodanie do doustnych leków przeciwcukrzycowych insuliny NPH w jednym wstrzyknięciu wieczorem [6, 7]. Jeżeli brak poprawy parametrów wyrównania metabolicznego, konieczna jest częsta modyfikacja zarówno algorytmów, jak i wielkości dawek insuliny. U chorych na cukrzycę typu 2 stosuje się różne modele insulinoterapii: od jednego wstrzyknięcia insuliny NPH w terapii skojarzonej z lekami doustnymi, przez podawanie dwa razy dziennie mieszanki insuliny ludzkich (coraz częściej zalecane są wielokrotne wstrzyknięcia insuliny krótko i długo działających), aż po intensywną czynnościową insulinoterapię. Decyzję o rodzaju zastosowanego algorytmu lekarz podejmuje na podstawie indywidualnej analizy potrzeb i możliwości pacjenta. Niestety, nawet przy złej kontroli metabolicznej podawanie insuliny chorym na cukrzycę typu 2 budzi opór zarówno lekarzy pierwszego kontaktu, jak i samych pacjentów [8, 9]. Ponadto leczenie insuliną nadal kojarzone jest z progresją choroby.

Rozpoczęcie leczenia insuliną jest przełomowym momentem w życiu każdego chorego na cukrzycę. Wykazano jednak, że ponad połowa chorych na cukrzycę typu 2 leczonych lekami doustnymi obawia się rozpoczęcia insulinoterapii. Co drugi pacjent uważa konieczność zastosowania podskórnych iniekcji insuliny za osobistą porażkę, a co czwarty jest przekonany, że insulinoterapia będzie miała niekorzystny wpływ na przebieg jego choroby. W badaniu DAWN wykazano, że jedynie jeden pacjent na pięciu wierzy w poprawę stanu swego zdrowia po zastosowaniu insuliny. Poza tym 2/5 polskich lekarzy odwołuje zastosowanie insulinoterapii u swoich pacjentów tak długo, jak to jest możliwe [10]. Prezentowane wieloośrodkowe, otwarte, obserwacyjne badanie „Progens-first-step” miało na celu oce-

ność bezpieczeństwa i skuteczności intensyfikacji leczenia chorych na cukrzycę typu 2 w wyniku zastosowania w codziennej praktyce klinicznej biosyntetycznej insuliny ludzkiej produkowanej przez firmę Bioton (Gensulin).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności intensyfikacji leczenia chorych na cukrzycę typu 2 z wtórną nieskutecznością doustnych leków przeciwcukrzycowych po zastosowaniu insuliny Gensulin N oraz Gensulin R.

Ocenę przeprowadzono, analizując następujące elementy:

- wpływ na parametry wyrównania metabolicznego (stężenie glukozy na czczo oraz po posiłkach, HbA1c);
- częstość występowania hipoglikemii;
- jakość życia na podstawie uproszczonego kwestionariusza jakości życia.

MATERIAŁ

W badaniu „Progens-first-step” wzięło udział 79 lekarzy POZ i specjalistów, którzy włączyli do analizy 1384 chorych. Liczbę lekarzy uczestniczących w badaniu podano w załączniku 1.

Kryteria włączenia:

- rozpoznana cukrzyca typu 2 leczona dotychczas za pomocą diety oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych, jeśli lekarz prowadzący stwierdził konieczność zastosowania insulinoterapii;
- BMI < 38 kg/m²;
- psychofizyczny stan zdrowia pacjentów rokujący przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

Kryteria wyłączenia:

- ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego (ciężkie nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca);
- przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy zawał serca lub udar mózgu;
- schyłkowa niewydolność nerek;
- ciężkie uszkodzenie wątroby;
- kortykoterapia (z wyłączeniem kortykosteroidów wziewnych);
- uczulenie na insulinę lub którykolwiek składnik preparatu;
- uzależnienie od alkoholu i/lub narkotyków;
- ciąża i okres laktacji;
- uczestnictwo w ciągu ostatnich 3 miesięcy w innym badaniu klinicznym.

W trakcie badania lekarz prowadzący mógł zdecydować o wcześniejszym zakończeniu obserwacji. Badanie mogło być również przerwane, jeżeli pacjent nie zgłosił się na wizytę kontrolną, w sposób rażący nie przestrzegał zaleceń terapeutycznych lub zaistniało jakies niepożądane zdarzenie, które uniemożliwiało dalszą obserwację pacjenta.

Prezentowana analiza dotyczy grupy pacjentów, u których lekarz prowadzący zdecydował się rozpocząć insulinoterapię od insuliny Gensulin N i Gensulin R. W ocenianej grupie znalazło się 228 chorych na cukrzycę typu 2 (49,6% kobiet i 50,4% mężczyzn) w wieku $59,32 \pm 10,54$ lat; średni czas trwania cukrzycy wynosił $62,71 \pm 55,44$ miesięcy; BMI $29,56 \pm 4,34$ kg/m². Znaczny odsetek badanych wykazywał obecność późnych powikłań cukrzycy (28,5% – retinopatia cukrzycowa, 2,2% – nefropatia cukrzycowa, 28,1% – neuropatia cukrzycowa, 30,7% – choroba wieńcowa, 9,6% – choroba naczyń mózgowych, 12,7% – układniki niedokrwienia kończyn dolnych).

Na pierwszej wizycie zastosowano insulinę Gensulin N i Gensulin R u 228 pacjentów. W czasie drugiej wizyty uzyskano pełne dane od 200 pacjentów stosujących insulinę Gensulin N + Gensulin R. Podczas trzeciej wizyty uzyskano pełne dane od 183 pacjentów stosujących Gensulin N + Gensulin R. Wszystkie obliczenia w opracowaniu uwzględniają liczbę respondentów.

PRZEBIEG BADANIA

Badanie miało charakter obserwacyjny. Dla każdego pacjenta były przewidziane trzy wizyty lekarskie (wizyta wyjściowa, II wizyta – po 13 tygodniach obserwacji oraz III wizyta – po 26 tygodniach obserwacji). Podczas pierwszej wizyty zbierano podstawowe dane pacjenta (wiek, płeć, wzrost, masa ciała) oraz najważniejsze dane dotyczące historii jego choroby (czas trwania cukrzycy, dotychczasowe leczenie, częstość występowania hipoglikemii oraz obecność powikłań mikro- i makronaczyniowych). Ponadto badacz odnotowywał masę ciała pacjenta w dniu wizyty, stężenia glukozy we krwi włosniczkowej na czczo oraz po posiłkach (wykonane przez pacjenta w ramach samokontroli w tygodniu poprzedzającym wizytę) oraz wartość HbA1c ocenianej w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed wizytą. W czasie pierwszej wizyty pacjent otrzymywał również zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania insuliny Gensulin N i Gensulin R w schemacie ustalonym przez lekarza prowadzącego. Ponadto choremu przekazywano informacje na temat obsługi penów, techniki podawania insuliny, zasad samokontroli oraz samoopieki. W celu ujednolicenia oceny skuteczności zastosowanego leczenia zobowiązywano badaną osobę do samodzielnego oznaczania stężenia glukozy we krwi włosniczkowej za pomocą glukometru co najmniej 4 razy w ciągu doby, 1–2 razy w tygodniu oraz odnotowywania wszystkich incydentów hipoglikemii.

Wyróżniono cztery stopnie nasilenia się hipoglikemii:

- łagodna hipoglikemia (I stopień) – objawy pobudzenia układu adrenergicznego ustępują po spożyciu planowego posiłku;
- umiarkowana hipoglikemia (II stopień) – do ustąpienia objawów konieczne jest dodatkowe spożycie węglowodanów prostych;

- średnociężka hipoglikemia (III stopień) – występują objawy ze strony centralnego układu nerwowego (zaburzenia pamięci i widzenia, dezorientacja, pobudzenie psychiczne), pacjent przytomny, ale zwykle wymaga pomocy drugiej osoby; objawy ustępują po doustnym podaniu węglowodanów prostych;
- ciężka hipoglikemia (IV stopień) – występują znacznie nasilone zaburzenia lub utrata świadomości, mogą wystąpić drgawki, a do ustąpienia objawów konieczne jest podanie glukozy dożylnie; każda ciężka hipoglikemia powinna być potwierdzana oznaczeniem stężenia glukozy we krwi włosniczkowej (wartości poniżej 55 mg/dl (3 mmol/L) należy uznać za hipoglikemię).

Na drugiej wizycie (po 13 tygodniach \pm 5 dni) oraz w czasie wizyty trzeciej (po 26 tygodniach \pm 5 dni) przeprowadzono wywiad chorobowy, ze szczególnym uwzględnieniem występowania incydentów hipoglikemii oraz innych objawów niepożądanych. Lekarz prowadzący odnotowywał aktualną masę ciała pacjenta oraz wartości glikemii we krwi włosniczkowej na czczo oraz dwie godziny po głównych posiłkach, zarejestrowane przez pacjenta w tygodniu poprzedzającym wizytę, a także wynik pomiaru HbA_{1c} wykonanego trzy tygodnie przed terminem wizyty. Lekarz prowadzący odnotowywał również wszystkie incydenty hipoglikemii oraz ewentualne zdarzenia niepożądane, następnie na podstawie wyników samokontroli oraz stanu ogólnego pacjenta dokonywał modyfikacji dawek oraz algorytmu insulinoterapii.

W czasie każdej z trzech wizyt chorzy na cukrzycę uczestniczący w badaniu wypełniali uproszczony kwestionariusz jakości życia, zawierający następujące pytania:

- 1) Jak ogólnie oceniliby Pan/Pani aktualny stan swojego zdrowia?
- 2) Jaki wpływ, w Pana/Pani ocenie, ma cukrzyca na Pana/Pani aktywność zawodową?
- 3) Jaki wpływ, w Pana/Pani ocenie, ma cukrzyca na Pana/Pani relacje społeczne (w gronie rodziny, przyjaciół)?
- 4) Jaki wpływ, w Pana/Pani ocenie, ma cukrzyca na Pana/Pani stan emocjonalny?
- 5) Jak Pani/Pan ocenia swój obecny stan wiedzy o cukrzycy?
- 6) Jaki wpływ, w Pana/Pani ocenie, ma cukrzyca na Pana/Pani styl życia? (Skala ocen od 1 do 5, a 1 jest najniższą oceną).

- 7) W jakim stopniu w Pani/Pana ocenie dotychczasowy sposób leczenia jest dla Pani/Pana uciążliwy? (Skala ocen 1–4; ocena 1 oznacza najmniejszą uciążliwość).

WYNIKI

Analizie poddano trzy grupy parametrów. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie zmian wartości HbA_{1c} oraz zmian stężenia glikemii na czczo, dwie godziny po śniadaniu, dwie godziny po obiedzie oraz dwie godziny po kolacji. W wyniku zastosowanego leczenia insulinami Gensulin N i Gensulin R u badanych chorych na cukrzycę typu 2 zaobserwowano istotną poprawę w zakresie wyrównania gospodarki węglowodanowej (tab. 1 i rycina 1). W porównaniu z wartościami wyjściowymi istotnie obniżyła się HbA_{1c} zarówno po 13, jak i po 26 tygodniach insulinoterapii (I wizyta 8,84 \pm 1,58% vs II wizyta 7,54 \pm 1,06% i vs III wizyta 7,08 \pm 0,81%, $p < 0,001$ dla obydwu porównań). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali HbA_{1c} $<$ 7%, wyniósł w czasie pierwszej wizyty 4,5%, drugiej – 27,3%, trzeciej – 45,3%. Natomiast HbA_{1c} $<$ 6,5% stwierdzono odpowiednio podczas pierwszej wizyty u 1,4% pacjentów, drugiej wizyty – 7,5% oraz trzeciej wizyty – 18,2%. Zastosowanie insulin Gensulin N oraz Gensulin R spowodowało również istotną poprawę wartości glikemii na czczo oraz glikemii poposiłkowych. Uzyskano statystycznie obniżenie stężenia glukozy na czczo: I wizyta 176,89 \pm 50,77 mg/dl vs II wizyta 127,71 \pm 29,15 mg/dl i vs III wizyta 115,20 \pm 23,32 mg/dl, $p < 0,001$ dla obydwu porównań. Podobnie istotny był spadek wartości glikemii rejestrowanych dwie godziny po śniadaniu (I wizyta 201,98 \pm 55,92 mg/dl vs II wizyta 150,28 \pm 33,17 mg/dl i vs III wizyta 140,46 \pm 27,08 mg/dl, $p < 0,001$ dla obu porównań), dwie godziny po obiedzie (I wizyta 195,04 \pm 34,48 mg/dl vs II wizyta 156,18 \pm 34,48 mg/dl i vs III wizyta 144,26 \pm 26,35 mg/dl, $p < 0,001$ dla obu porównań) oraz dwie godziny po kolacji (I wizyta 190,22 \pm 55,31 mg/dl vs II wizyta 149 \pm 34,59 mg/dl i vs III wizyta 140,68 \pm 27,3 mg/dl, $p < 0,001$ dla obu porównań). W analizie skuteczności leczenia oceniano również zmianę masy ciała pacjentów po rozpoczęciu insulinoterapii. Po zastosowaniu Gensulin N i Gensulin R nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 (I wizyta 83,61 \pm 13,22 kg vs II wizyta 84,04 \pm 14,33 kg i vs III wizyta 83,41 \pm 12,91 kg, $p > 0,5$).

Tab. 1. Parametry wyrównania gospodarki węglowodanowej (HbA_{1c}, glikemia na czczo) oraz masa ciała oceniane u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 na wizytach I, II oraz III.

	Wizyta I n = 228	Wizyta II (po 13 tyg.) n = 200	Wizyta III (po 26 tyg.) n = 183
HbA _{1c} (%)	8,84 \pm 1,58	7,54 \pm 1,06**	+++7,08 \pm 0,81**
Glikemia na czczo	176,89 \pm 50,77	127,71 \pm 29,15**	+++115,20 \pm 23,32**
Masa ciała (kg)	83,61 \pm 13,22	84,04 \pm 14,33	83,41 \pm 12,91

** $p < 0,001$ vs wizyta I; +++ – $p < 0,001$ vs wizyta II.

Bezpieczeństwo terapii analizowano na podstawie zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem hipoglikemii oraz oceny jej ciężkości. W trakcie leczenia chorych na cukrzycę typu 2 insulinami Gensulin N i Gensulin R u żadnego pacjenta w książeczce badań nie odnotowano dożyłnej iniekcji glukozy ani hospitalizacji z powodu niedocukrzenia. Liczba hipoglikemii średnio ciężkich (konieczna pomoc drugiej osoby) między pierwszą a drugą wizytą wyniosła 4 epizody, które zaobserwowano u 3 pacjentów. W trakcie terapii liczba odnotowanych przypadków hipoglikemii zmniejszyła się do jednego epizodu pomiędzy wizytą drugą a wizytą trzecią. Natomiast podczas obserwacji występowały u pacjentów epizody lekkiej hipoglikemii (konieczność samodzielnego spożycia dodatkowego posiłku): po 13 tygodniach insulinoterapii preparatami Gensulin N i Gensulin R (wizyta II) zanotowano 76 epizodów lekkiej hipoglikemii, a po kolejnych 13 tygodniach (wizyta III) – 100 epizodów.

Trzecią grupę analizowanych parametrów stanowiły wyniki badań ankietowych dotyczących wpływu cukrzycy i sposobu leczenia na aktualny stan zdrowia, styl życia, pracę zawodową, życie prywatne i społeczne, wiedzę na temat cukrzycy, a także uciążliwości dotyczące sposobu leczenia (ryc. 1 i 2). Po zastosowaniu Gensulin N i Gensulin R stwierdzono istotną poprawę jakości życia we wszystkich badanych domenach już po 13 tygodniach terapii ($p < 0,001$ dla wszystkich badanych domen). Po kolejnych 13 tygodniach (wizyta III) obserwowano dalszą poprawę jakości życia ($p < 0,001$, $p < 0,01$ lub $p < 0,05$ w porównaniu z wizytą II dla wszystkich badanych domen). W trakcie badania „Progens-first-step” zaobserwowano więc istotną poprawę stanu zdrowia pacjentów, wzrost ich aktywności zawodowej, poprawę aktywności w życiu społecznym, poprawę ich stanu emocjonalnego, korzystny wpływ na styl życia i pogłębienie wiedzy o cukrzycy. Dodatkowym elementem oceny jakości życia była samoocena uciążliwości leczenia insuliną w porównaniu z lekami doustnymi (ryc. 3). Średnia ocena uciążliwości leczenia (w skali 1–4) wynosiła przy I wizycie $2,25 \pm 0,82$; w czasie II wizyty $2,29 \pm 0,71$ oraz $2,16 \pm 0,72$ podczas wizyty III ($p < 0,01$ w porównaniu z wizytą II). Badanie „Progens-first-step” wykazało, że leczenie insuliną nie jest bardziej uciążliwe niż terapia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Prezentowane wielośrodkowe, otwarte, obserwacyjne badanie „Progens-first-step”, prowadzone w warunkach ambulatoryjnych z udziałem zarówno lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i diabetologów, miało na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia cukrzycy typu 2. Leczenie obejmowało zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej biosyntetycznej insuliny ludzkiej produkowanej przez firmę Bioton (Gensulin N i Gensulin R). Charakterystyka ocenianych pacjentów, dotycząca wieku, czasu trwania choroby, BMI oraz częstości występowania przewlekłych powikłań, wykazała, że badana grupa była reprezentatywna dla całej populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wtórną nieskutecznością leków doustnych. W badaniu „Progens-first-step” na podstawie 26-tygodniowej obserwacji wykazano, że intensyfikacja terapii cukrzycy typu 2 przez dodanie insuliny Gensulin N i Gensulin R w modelu wielokrotnych wstrzyknięć jest skuteczna, bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.

Obecnie obowiązujące wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego zalecają rozpoczęcie insulinoterapii u tych chorych na cukrzycę typu 2, u których leczenie doustnymi lekami hipoglikemizującymi jest nieskuteczne, a HbA1c przekracza 7% [11]. Zalecenia ADA, EASD oraz IDF podkreślają możliwość intensyfikacji leczenia cukrzycy u pacjentów z HbA1c $> 7\%$ poprzez wczesne dodanie do metforminy insuliny NPH, stosowanej w jednym wstrzyknięciu przed snem [6, 7]. Badanie „Progens-first-step” wykazało, że jedną z metod leczenia chorych, u których stwierdzono nieskuteczność doustnych leków przeciwcukrzycowych, może być zastosowanie insuliny Gensulin N i Gensulin R w algorytmie wielokrotnych wstrzyknięć. Do badania zakwalifikowano 228 chorych na cukrzycę typu 2, niewyrównanych metabolicznie, ze średnią HbA1c $8,84 \pm 1,58\%$, hiperglikemią na czczo oraz po posiłku, czyli spełniających kryteria zastosowania insulinoterapii. Po 26 tygodniach leczenia insulinami Gensulin N i Gensulin R uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie zarówno wartości HbA1c, jak i glikemii na czczo oraz glikemii posiłkowych. Skuteczność metaboliczną tej terapii podkreśla fakt, że średnia wartość HbA1c pod koniec badania wynosiła $7,08 \pm 0,81\%$. U 45,3% pacjentów uzyskano wynik HbA1c poniżej 7%, a u 18,2% poniżej 6,5%. Istnieje

Tab. 2. Stężenie glikemii na czczo oraz po posiłkach, oceniane przez chorych na cukrzycę typu 2 w 4-punktowej samokontroli na wizycie I, II oraz III.

	Wizyta I	Wizyta II (po 13 tyg.)	Wizyta III (po 26 tyg.)
Glikemia na czczo	176,89 \pm 50,77	127,71 \pm 29,15**	+++115,20 \pm 23,32**
Glikemia 2 h po śniadaniu	201,98 \pm 55,92	150,28 \pm 33,17**	+++140,46 \pm 27,08**
Glikemia 2 h po obiedzie	195,04 \pm 52,29	156,18 \pm 34,48**	+++144,26 \pm 26,35**
Glikemia 2 h po kolacji	190,22 \pm 55,31	149,87 \pm 34,59**	+++140,68 \pm 27,30**

** $p < 0,001$ vs wizyta I; +++ – $p < 0,001$ vs wizyta II.

obawa, że tak intensywne leczenie cukrzycy mające na celu normalizację glikemii we krwi może się wiązać z ryzykiem wystąpienia incydentów ciężkich niedocukrzeń. W określonych warunkach mogą one stanowić przyczynę ostrych powikłań sercowo-naczyniowych, a nawet zgonu pacjenta [12, 13]. Co prawda, w przedstawianym badaniu epizody hipoglikemii były najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym insulinoterapii, jednak zazwyczaj kwalifikowano je jako lekkie niedocukrzenia, niewymagające interwencji innych osób. W trakcie 26-tygodniowej obserwacji odnotowano w sumie 176 incydentów lekkiej i 4 incydenty średnio ciężkiej hipoglikemii, co stanowi 0,78 incydentu na jednego pacjenta w ciągu 26 tygodni leczenia. Podkreślić również należy, że u żadnego z tych pacjentów nie powstała konieczność podania glukozy dożylnie czy hospitalizacji z powodu ciężkiego niedocukrzenia. Obserwacje te nie po-

Tab. 3. Ocena wpływu cukrzycy i sposobu jej leczenia na różne sfery życia chorych na cukrzycę oraz ocena jakości ich życia (na podstawie ankiet).

Średnia ocena aktualnego stanu zdrowia pacjentów

Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III
2,77 ± 0,76	3,32 ± 0,75*	+++3,64 ± 0,67*

Średnia ocena wpływu cukrzycy i jej leczenia na życie zawodowe badanych

Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III
2,58 ± 0,62	3,16 ± 0,61*	+++3,26 ± 0,56*

Średnia ocena wpływu cukrzycy i jej leczenia na życie społeczne badanych

Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III
2,70 ± 0,64	3,22 ± 0,70*	+++3,35 ± 0,70*

Średnia ocena wpływu cukrzycy i jej leczenia na stan emocjonalny badanych

Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III
2,44 ± 0,68	3,22 ± 0,71 *	+++3,36 ± 0,73*

Średnia ocena stanu wiedzy badanych na temat cukrzycy

Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III
2,82 ± 0,78	3,37 ± 0,75*	+++3,61 ± 0,69*

Średnia ocena wpływu cukrzycy i jej leczenia na styl życia badanych

Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III
2,57 ± 0,75	3,26 ± 0,72*	+3,36 ± 0,72*

* p < 0,001 vs wizyta I; + - p < 0,05 vs wizyta II; ++ - p < 0,01 vs wizyta II;

+++ - p < 0,001 vs wizyta II.

twierdzą w pełni wyników dwóch dużych badań klinicznych, opublikowanych w 2008 roku. W badaniu ADVANCE u 150 pacjentów (2,7%) z grupy intensywnej kontroli glikemii odnotowano co najmniej po jednym incydencie ciężkiej hipoglikemii więcej niż u 81 pacjentów (1,5%) z grupy standardowej kontroli glikemii. Wśród tych epizodów stwierdzono jeden śmiertelny incydent w grupie leczonej standardowo oraz w każdej grupie po jednym incydencie prowadzącym do trwałego inwalidztwa. Średnia częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii wynosiła 0,7 na 100 osobołat u osób z intensywną kontrolą glikemii oraz 0,4 na 100 osobołat w grupie standardowej kontroli. Hipoglikemia łagodna także częściej występowała u pacjentów z grupy intensywnej kontroli glikemii [14]. W badaniu ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) hipoglikemie również występowały znacznie częściej u osób leczonych intensywnie w porównaniu z pacjentami leczonymi w sposób standardowy. W grupie leczonej intensywnie hipoglikemie, które wymagały pomocy medycznej, wystąpiły u 10,5% badanych a hipoglikemie wymagające jakiegokolwiek pomocy u 16,2% badanych [15].

Kolejną obawą towarzyszącą insulinoterapii jest przyrost masy ciała. W badaniu UKPDS u pacjentów leczonych intensywnie największy przyrost masy ciała zaobserwowano w grupie stosującej insulinę [3]. Również Henry i współpracownicy wykazali, że intensyfikacja leczenia cukrzycy typu 2 insuliną w czasie 6-miesięcznej obserwacji wiązała się z istotnym statystycznie przyrostem masy ciała [16]. Zjawisko to najczęściej wiąże się ze znaczną poprawą wyrównania metabolicznego, charakteryzującego się ustąpieniem cukromoczu, występowaniem większej liczby epizodów hipoglikemii zmuszających pacjentów do spożywania dodatkowych porcji węglowodanów, a także z działaniem anabolicznym insuliny. W badaniu „Progens-first-step” nie wykazano istotnej statystycznie zmiany masy ciała w czasie 26 tygodni stosowania insuliny Gensulin N i Gensulin R. Być może przyczynił się do tego zbyt krótki okres obserwacji i/lub stosunkowo nieduża liczba epizodów hipoglikemii. Dla porównania w badaniu ACCORD szybkie i znaczne obniżenie HbA1C w grupie leczonej intensywnie łączyło się ze wzrostem masy ciała o ponad 10 kg w ciągu 3 lat u 27,8% badanych. Średni przyrost masy ciała dla całej grupy wyniósł w tym badaniu 3,5 kg/3 lata.

Tab. 4. Ocena uciążliwości sposobu leczenia (w skali 1–4) chorych z typem 2 cukrzycy (na podstawie ankiet).

Średnia ocena uciążliwości dotychczasowego sposobu leczenia

Wizyta I	Wizyta II	Wizyta III
2,25 ± 0,82	2,29 ± 0,71	++2,16 ± 0,72

++ - p < 0,01 vs wizyta II.

Dodatkowym celem badania „Progens-first-step” było poznanie wpływu cukrzycy jako choroby przewlekłej na jakość i różne aspekty życia pacjentów oraz sposobu jej leczenia. Wielu chorych na cukrzycę leczonych doustnymi lekami przeciwhiperlikemicznymi uważa, że insulinoterapia jest metodą bardzo uciążliwą i ograniczającą. Ponadto obawiają się oni bólu z powodu wstrzyknięć oraz wystąpienia hipoglikemii. Wielu również jest zdania, że ten sposób leczenia utrudnia spełnianie obowiązków wynikających z pracy zawodowej i życia w rodzinie. Natomiast analiza porównawcza danych uzyskanych w czasie poszczególnych wizyt wykazała znamienne poprawę stanu zdrowia chorych na cukrzycę, wzrost ich aktywności zawodowej, poprawę aktywności w życiu społecznym, a także poprawę stanu emocjonalnego. Intensyfikacja leczenia korzystnie wpływała na styl życia oraz wzrost wiedzy o cukrzycy w samoocenie pacjentów. Poza tym wykazano, że leczenie insulinami Gensulin N i Gensulin R, mimo konieczności wykonania wielu wstrzyknięć insuliny w ciągu dnia nie jest bardziej uciążliwe niż leczenie lekami doustnymi. Te zaskakująco dobre wyniki samooceny pacjentów wiążą się niewątpliwie z efektywną edukacją terapeutyczną, którą otrzymali oni w trakcie badania „Progens-first-step”. Ponadto stosowanie insulin Gensulin N i Gensulin R w formie wielokrotnych wstrzyknięć w ciągu dnia znacznie poprawiało wyrównanie metaboliczne, co z pewnością korzystnie wpływało na poprawę jakości życia. Bardzo ważnym klinicznie wnioskiem wypływającym z badania „Progens-first-step” jest możliwość zastosowania u chorych na cukrzycę typu 2 akceptujących ten model terapii metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii.

Badanie „Progens-first-step” potwierdziło, że insulinoterapia jest ważnym i bezpiecznym narzędziem w zwalczaniu hiperlikemii. Ponadto, zastosowanie insulin Gensulin N i Gensulin R w modelu wielokrotnych wstrzyknięć okazało się skuteczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów metodą leczenia.

Załącznik I. Grupa badawcza „Progens-first-step”

Badurek S., Bień M., Bołtryk A., Chojnowski J., Ciesielska A., Ciorka-Niżyńska J., Cylka D., Czarnek-Bruzgielewicz J., Dąbrowska-Milczarek M., Dunas-Tomaszewska E., Dziewit T., Fedor-Plenkowska G., Florczak T., Głodowska K., Gołuch Z., Górewicz-Lis D., Grochocińska M., Grzywacz J., Jankowski M., Jankowski P., Janowicz A., Jenner E., Kamińska A., Kąkol Z., Kłysiak A., Knast-Śliwińska B., Kobalczyk M., Kolcowa O., Korzon-Burakowska A., Kowalczyk E., Kozanecka-Muzyk B., Krzyczkowska-Bokwa E., Krzyżagórska E., Kucharczyk-Bauman I., Kudaj-Kurowska A., Kurzawa J., Kwasińska-Przychodzka K., Laskus H., Lorek P., Łazuka L., Makiela S., Mađer P., Mielczarek-Kropiwnicka J., Mirecka H., Mirocka J., Modzelewska M., Mykietyn A., Olejniczak H., Ołdakowska M., Papis R., Piskozub P., Plinta M., Polak W., Polaszewska-Muszyńska M., Przeździak M., Pychyńska-Jasińska K., Różańska-Balcerowska B., Ryś R.,

Sawer-Szewczyk J., Skokowska E., Stępień Z., Sumper R., Szperkowska B., Szykowna I., Trawińska-Dyrdał H., Urbańczyk T., Wcisło B., Wdowiak-Barton B., Wojciechowska M., Woszczak-Marcinkowska H., Zabielska-Pierchlewska J., Zdawska-Jatkiewicz E., Żmudzińska M.

Praca finansowana przez firmę Bioton SA.

PIŚMIENNICTWO

1. *Zimmet P, Alberti KG, Shaw J*: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001, 414; 782–7.
2. *Wils S, Rogalic G, Green A, Sicree R, King H*: Global prevalence of diabetes – Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27; 5, 1047–53.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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).
4. *Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O*: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358; 580–91.
5. *DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini*: Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992, 15; 318–68.
6. *Nathan DM, Buse JB, Davidson MB* i wsp.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006, 49; 1711–21.
7. *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J*: International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007, 24; 451–63.
8. *Geelhoed-Duijvestijn P* i wsp.: Physician resistance to prescribing insulin: an international study. *Diabetologia* 2003, .
9. *Peyrot M* i wsp.: An international study of psychological resistance to insulin use among persons with diabetes. *Diabetologia* 2003, .
10. *Alberti G*: The DOWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) study. *Practical Diabetes International* 2002, 19; 187–95.
11. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2008, 8, suppl. A; .
12. *Cryer PE, Davis SN, Shamon H*: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26; 1902–12.
13. *MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM*: Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 1993, 10; 238–45.
14. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008, 358; 2560–72.
15. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008, 358; 2545–59.
16. *Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS*: Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care* 1993 Jan, 16 (1); 21–31.

