

Strokovni prispevek/Professional article

INSULIN DETEMIR IZBOLJŠA GLIKEMIČNO UREJENOST IN IMA NEUTRALEN UČINEK NA TELESNO MASO V SLOVENSKI KOHORTI RAZISKAVE PREDICTIVE™ – KLINIČNE IZKUŠNJE V SLOVENIJI

INSULIN DETEMIR IMPROVES GLYCEMIC CONTROL AND IS WEIGHT NEUTRAL IN THE SLOVENIAN COHORT OF THE PREDICTIVE™ STUDY – CLINICAL EXPERIENCE IN SLOVENIA

Franc Mrevlje¹, Milivoj Piletič², Petra Senčar Božič³

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto

³ Novo Nordisk d.o.o., Šmartinska 140, 1000 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Raziskava PREDICTIVE™ je velika mednarodna, multicentrična opazovalna raziskava za oceno varnosti in učinkovitosti insulina detemir v vsakodnevni praksi.*
- Bolniki in metode** *Slovenska kohorta je zajela 303 bolnike, od katerih jih je bilo za končno analizo primernih 268 (78 s sladkorno boleznijo tipa 1 [SB 1], 181 s sladkorno boleznijo tipa 2 [SB 2]). Analiza 12 tednov po prehodu na detemir je zajela značilnosti antidiabetičnega zdravljenja (vključno s peroralnimi antidiabetiki (PAD) in številom injiciranj), varnost (vse, hude in nočne hipoglikemije), učinkovitost (HbA_{1c} , glukoza v krvi na tešče [GKT], variabilnost GKT) ter vpliv na telesno maso.*
- Rezultati** *V zdravljenju je bil glavni premik opazen od režimov z mešanimi insulini k režimom z zahtevnejšo insulinsko shemo in od režimov s PAD k insulinskemu zdravljenju. Hipoglikemije so se statistično značilno zmanjšale v obeh skupinah. Pri tipu 1 vse od 4,4 % pred začetkom na 1,8 % pred koncem, hude od 0,38 % na 0,01 % in nočne od 1,11 % na 0,24 %. Pri tipu 2 vse od 2,3 % na 0,7 %, hude od 0,2 % na 0,03 % in nočne od 0,89 % na 0,2 %; vse vrednosti $p < 0,001$. Vrednosti HbA_{1c} so se pri tipu 1 znižale od 8,11 % na 7,63 % in pri tipu 2 od 8,72 % na 8,06 % (pri obeh tipih $p < 0,001$). Znižanje GKT je bilo pri tipu 1 od 8,9 mmol/l na 7,4 mmol/l in pri tipu 2 od 9,4 mmol/l na 8,0 mmol/l (pri obeh tipih $p < 0,001$). Variabilnost GKT, merjena s povprečnim standardnim odklonom, se je pri tipu 1 znižala od 2,33 mmol/l na 1,86 mmol/l in pri tipu 2 od 1,58 mmol/l na 1,32 mmol/l (pri obeh tipih $p < 0,05$). Zaznali smo težnjo k zmanjšanju telesne mase po 12 tednih (tip 1: -0,3 kg, ni značilno, tip 2: -0,4 kg, $p < 0,05$).*
- Zaključki** *Podatki slovenske kohorte bolnikov potrjujejo varnost in učinkovitost insulina detemirja v vsakodnevni praksi ter se tako skladajo z izsledki iz kontroliranih kliničnih preskušanj, vključno z odsotnostjo vpliva na povečanje telesne mase.*
- Ključne besede** *insulin detemir; sladkorna bolezen tipa 1; sladkorna bolezen tipa 2; telesna masa; hipoglikemija; opazovalna raziskava*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Prim. Franc Mrevlje, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Abstract

- Background** *The PREDICTIVE™ study is a large, multinational, multi-centre, observational study assessing the safety and efficacy of insulin detemir in everyday clinical practice.*
- Patients and methods** *The Slovenian cohort included 303 patients, with 268 (78 Type 1, 181 Type 2) patients eligible for the final analysis. The analysis was performed 12 weeks after switching the patients to insulin detemir, and evaluated: characteristics of the antidiabetic therapy (ATH; including OAD and number of daily injections), safety (total, severe and nocturnal hypoglycaemic events), efficacy (HbA1c and FBG levels, FBG variability), and effect on body weight.*
- Results** *As for the ATH, the main shift was observed from pre-mix regimens to more complex insulin regimens, and from OAD regimens to insulin therapy. Statistically significant reductions of total, severe and nocturnal hypoglycaemic events were observed in both groups (Type 1: from 4.4 %, 0.38 % and 1.11 % at the baseline to 1.8 %, 0.01 % and 0.24 % at the end; Type 2: from 2.3 %, 0.2 % and 0.89 % at the baseline to 0.7 %, 0.03 % and 0.2 % at the end, respectively; all p values < 0.001). Statistically significant reductions of HbA1c and FBG levels were also observed (Type 1: HbA1c from 8.11 % to 7.63 %, FBG from 8.9 mmol/L to 7.4 mmol/L; Type 2: HbA1c from 8.72 % to 8.06 %, FBG from 9.4 mmol/L to 8.0 mmol/L; all p values < 0.001). FBG variability (as measured by the average standard deviation) decreased from 2.33 mmol/L and 1.58 mmol/L to 1.86 mmol/L and 1.32 mmol/L in Type 1 and Type 2, respectively; both p values < 0.05). An overall trend toward weight loss was noted at week 12 (Type 1: -0.3 kg, NS; Type 2: -0.4 kg, p < 0.05).*
- Conclusions** *The Slovenian cohort data thus support the short-term safety and efficacy of insulin detemir in daily clinical practice. These results are consistent with the findings of controlled clinical trials, including essentially no effect on body weight gain.*
- Key words** *insulin detemir; type 1 diabetes; type 2 diabetes; body weight; hypoglycaemia; observational study*

Izhodišča

Cilj zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo (SB) je doseči čim bolj normalno raven glikemije in s tem zmanjšati tveganje mikro- in makrovaskularnih zapletov. Strokovne smernice priporočajo stroge cilje za HbA_{1c} (< 6,5 %), ki pa jih precej bolnikov ne dosega.^{1,2} Med bolniki s SB tipa 2, ki predstavljajo večino populacije s SB, je to deloma mogoče pojasniti z odlašanjem pri uvedbi insulina, ko PAD ne zadoščajo več, za kar je več razlogov. Med njimi je pomembna bojažen pred hipoglikemijami in porastom telesne mase, ki spremlja vsako insulinsko zdravljenje. Pri konvencionalnih bazalnih insulinih (NPH) je tveganje za hipoglikemije pomembno večje kot pri insulinskih analogih. Razlog za to je izrazit vrh v delovanju insulina NPH, ki se pojavi pet do sedem ur po injiciranju, in v variabilnosti kinetike njegove absorpcije.³ Insulinski analogi se bolj kot klasični humani insulini približajo dinamiki fiziološke sekrecije insulina. Insulin detemir (Levemir®, Novo Nordisk) je dolgodelujoč insulinski analog, ki ga v Sloveniji uporabljamo od začetka leta 2006. Več kontroliranih kliničnih preskušanj je pokazalo, da insulin detemir učinkovito obvlada glikemijo tako pri SB tipa 1 v bazalno-bolusnem zdravljenju (kombinacija bazalnega in prandialnega insulina),⁴⁻⁸ kot pri SB tipa 2 kot dodatek PAD ali v bazalno-bolusnem zdravljenju.⁹⁻¹³ Po učinkovitosti je podoben insulinu NPH in glarginu, vendar je tvega-

nje za hipoglikemije, zlasti nočne, pomembno manjše kot pri insulinu NPH. Zaradi stabilnejše farmakodinamike je intraindividualna variabilnost glukoze v krvi manjša kot pri insulinih NPH in glarginu.^{14,15} Detemir je povezan tudi z manjšim porastom telesne mase, kot sta insulina NPH ali glargin.^{9-11,16-18} Kot dodatek k programu randomiziranih kliničnih preskušanj insulina detemir so zasnovali veliko mednarodno raziskavo PREDICTIVE™ (*Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: An International Variability Evaluation*). To je multicentrična, odprta, neintervencijska opazovalna raziskava bolnikov s SB tipa 1 in tipa 2, ki so po zdravnikovi presoji začeli uporabljati oz. so prešli na insulin detemir. Z več kot 40.000 vključenimi sladkornimi bolniki (tipa 1 in tipa 2) iz več kot 20 držav iz različnih celin je PREDICTIVE™ med največjimi opazovalnimi raziskavami zdravljenja sladkorne bolezni doslej. Osnovni cilj je bil raziskati varnost in učinkovitost insulina detemir v klinični praksi, spremljali pa so tudi kazalce, kot so načini zdravljenja in glikemična urejenost bolnikov v posameznih državah.

Za razliko od strogo nadzorovanih randomiziranih preskušanj opazovalne raziskave omogočajo spremljanje v čim bolj stvarnih okoliščinah. Raziskava ne vpliva na terapevtove odločitve, spremlja le kazalce iz redne prakse in obsega zelo omejen »monitoring« ali poznejše poizvedovanje. Z opazovalnimi raziska-

vami želimo potrditi izsledke kliničnih randomiziranih preskušanj^{19, 20} in ugotoviti, ali podatki o učinkovitosti, pridobljeni pod strogo nadzorovanimi pogoji in na izbranih bolnikih, pomenijo tudi učinkovito zdravljenje s tem zdravilom v klinični praksi.²¹ Ker je v te raziskave vključeno veliko večje število bolnikov kot v randomizirane, lahko zaznamo tudi neželene učinke zdravil, ki bi jih na manjši in izbrani skupini preiskovancev lahko spregledali.²² Zato tudi Evropska agencija za vrednotenje zdravil (EMA) priznava pomen opazovalnih raziskav pri spremljanju varnosti zdravil med njihovo klinično uporabo.²³ S temi raziskavami lahko pridobimo tudi podatke o učinkovitosti in varnosti zdravila pri skupinah bolnikov, ki sicer niso vključeni v randomizirane raziskave (starostniki, osebe z več boleznimi, odvisniki...).

V prispevku prikazujemo pregled in analizo 12-tedenskih podatkov raziskave PREDICTIVE™ v kohorti slovenskih bolnikov, ki jo je spremljalo 48 zdravnikov v slovenskih diabetoloških ambulantah.

Namen raziskave

Želeli smo preveriti, ali se rezultati randomiziranih kliničnih raziskav z insulinom detemir odražajo tudi v vsakdanji praksi, dobiti vpogled v rutinsko zdravljenje z njim, zlasti kar zadeva varnost, učinkovitost in vpliv na telesno maso, obenem pa tudi razširiti znanje o insulinu detemir in omogočiti izmenjavo izkušenj o njem.

Analizirali smo značilnosti antidiabetičnega zdravljenja (vključno s PAD in odmerki insulina), oceno varnosti (število vseh, hudih in nočnih hipoglikemij), oceno učinkovitosti (raven HbA_{1c}, koncentracijo glukoze v krvi na tešče in variabilnost glukoze v krvi na tešče) in vpliv na telesno maso.

Bolniki in metode

Vključili smo bolnike s SB tipa 1 ali 2, ki so po presoji lečečega zdravnika potrebovali zdravljenje z bazalnim insulinom detemir. To so bili lahko z zdravili še nezdravljeni bolniki ali tisti, ki so se že zdravili z insulinom oziroma PAD. Bolnike smo vključili ne glede na starost ali urejenost SB. Nismo jih vključili, če smo ocenili, da ne bi sodelovali ali če so že uporabljali detemir.

Razlogi za uvedbo zdravljenja z detemirjem, način prehoda iz obstoječih shem zdravljenja, število dnevnih odmerkov, njihovo titiranje in ciljne vrednosti glikemij so bile prepuščene presoji lečečega zdravnika.

Slovenska kohorta je zajela 303 bolnike, od katerih jih je bilo v končno analizo učinkovitosti vključenih 268 (88 %). Od preostalih 35 (12 %) se jih je 15 (5 %) izgubilo spremljanju, 20 (7 %) jih je imelo čas spremljanja, ki je bil krajši od 8 ali daljši od 18 tednov. V analizo so bili vključeni vsi, ki so imeli vsaj eno meritev glukoze v plazmi na tešče, HbA_{1c}, telesne mase oz. hipoglikemije na izhodišču in eno ob spremljevalnem pregledu. 78 (29 %) preiskovancev je imelo SB tipa 1 in 189 (71 %) SB tipa 2, za 1 osebo ni podatka. Osnovne splošne podatke prikazuje Razpredelnica 1.

Razpr. 1. Osnovni splošni podatki slovenske kohorte bolnikov v raziskavi PREDICTIVE.

Table 1. Demographic and general information on the Slovenian cohort in the PREDICTIVE study.

	SB tip 1 Type 1 diabetes	SB tip 2 Type 2 diabetes
Število Number	78	181
Spol (% moških) Gender (% male)	60	43
Povprečna starost v letih (± SD) Mean age (years; ± SD)	42 (± 14,5)	59 (± 10,1)
Povprečno trajanje SB v letih (± SD) Mean duration of diabetes (years; ± SD)	18 (± 13,2)	14 (± 8,1)
Povprečni ITM v kg/m ² (± SD)	M 25,8 (± 3,8), Ž 24,2 (± 3,8)	M 29,6 (± 4,8), Ž 30,5 (± 5,8)
Mean BMI (kg/m ² ; ± SD)	M 25,8 (± 3,8) F 24,2 (± 3,8)	M 29,6 (± 4,8), F 30,5 (± 5,8)

Razloge za uvedbo insulina detemir prikazuje Razpredelnica 2.

Razpr. 2. Razlogi za uvedbo insulina detemir (odstotki bolnikov po tipu SB); možnih je bilo več odgovorov.

Table 2. Reasons for initiating insulin detemir therapy (percentage of patients by type of diabetes); multiple answers possible.

	SB tip 1 Type 1 diabetes	SB tip 2 Type 2 diabetes
Izboljšanje glikemije Improvement of glycaemia	63	79
Zmanjšanje števila hipoglikemij Decreased frequency of hypoglycaemic episodes	59	50
Nov insulin New insulin	28	27
Nadzor telesne mase Weight control	17	38
Zmanjšanje variabilnosti glukoze v krvi Reduced blood glucose variability	62	50
Zdravilo je v injekcijskem peresniku Insulin is in injection pen	12	4
Nezadovoljstvo z dosedanja terapijo Dissatisfaction with the previous therapy	17	18
Nestabilna SB Unstable diabetes	24	15
Stranski učinki dosedanje terapije Adverse effects of the previous therapy	0	1

Rezultati

Značilnosti antidiabetičnega zdravljenja

Vrste uporabljane zdravljenja pred raziskavo in po 12. tednih glede na tip SB prikazujeta Razpredelnica 3 in Slika 1 (le SB tipa 2).

PAD je pred začetkom raziskave uporabljalo 100 bolnikov, po 12 tednih pa 78 bolnikov. Delež bolnikov, ki so uporabljali sulfonilsečnine, se je med raziskavo zmanjšal od 42 % na 29,5 %, delež bolnikov, ki so uporabljali metformin, pa se ni bistveno spremenil (od 77 % na 75,6 %).

Razpr. 3. Vrste uporabljane terapije pred začetkom raziskave in po 12. tednih raziskave glede na tip SB (število bolnikov).

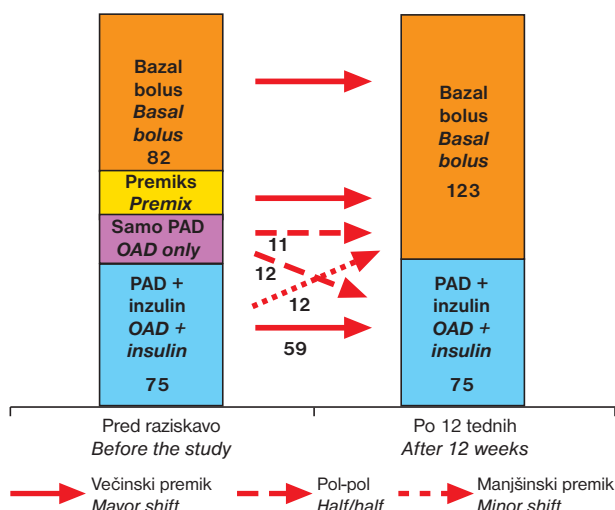
Table 3. Types of therapy used before the beginning of the study and after 12 weeks of study, by diabetes type (number of patients).

	SB tip 1 Type 1 diabetes		SB tip2 Type 2 diabetes	
	Pred raziskavo Before the study	12. teden Week 12	Pred raziskavo Before the study	12. teden Week 12
Bazalni + bolusni insulin / Basal bolus insulin	76	82	82	123
Mešani insulin / Mixed insulin	7	-	26	1
Samo bolusni insulin / Bolus insulin only	1	-	2	-
Samo bazalni insulin / Basal insulin only	3	2	-	2
PAD + insulin / OAD + insulin	2	2	75	75
Samo PAD / OAD only	-	-	23	-
Brez terapije / No therapy	2	-	1	-
Ni podatka/drugo / Not available/other	-	5	-	8

Razpr. 4. Povprečni odmerki insulina (i. e.) pred raziskavo in po 12. tednu zdravljenja pri bolnikih s SB tipa 2, zdravljenih s PAD + insulinom (n = 36) in po bazalno-bolusni shemi (n = 76).

Table 4. Mean insulin dosage (IU) before the study and after 12 weeks of therapy in patients with Type 2 diabetes, treated with OAD + insulin (N = 36) and with basal-bolus regimen (N = 75).

	Celotni dnevni odmerek Total daily dose		Bazalni odmerek Basal dose	
	PAD + insulin OAD + insulin	bazalno-bolusno basal-bolus	PAD + insulin OAD + insulin	bazalno-bolusno basal-bolus
Pred raziskavo / Before the study	45,5	60,1	28,5	30,2
Po 12. tednih zdravljenja / After 12 weeks of therapy	51,9	65,1	31,0	31,2



Sl. 1. Vrste uporabljenega zdravljenja pred začetkom raziskave in glavni premiki po 12. tednih zdravljenja pri sladkornih bolnikih tipa 2.

Figure 1. Types of therapy used before the beginning of the study and main therapy shifts after 12 weeks of treatment in patients with Type 2 diabetes.

52 % bolnikov s SB tipa 1 si je pred preiskavo bazalni insulin injiciral 1-krat na dan, 44 % 2-krat na dan in 4 % več kot 2-krat. Insulin detemir 1-krat na dan je uvedlo 54 %, 2-krat na dan pa 46 % bolnikov. Med bolniki s SB tipa 2 so bili ustrezni deleži dajanja bazalnega insulina pred uvedbo 60 %, 39 % in 1 %. Insulin detemir 1-krat na dan je uvedlo 62 % in 2-krat na dan 38 % bolnikov tipa 2.

Povprečni celotni dnevni odmerek insulinov pred raziskavo pri 72 bolnikih s SB tipa 1 na bazalno-bolusni shemi je bil 52,9 enote in je med opazovanjem ostal nespremenjen. Podobno velja za povprečni odmerek bazalnega insulina: začetni odmerek je bil 25,9, končni pa 26,1 enote. Med bolniki s SB tipa 2 so bili odmerki evidentirani glede na režim zdravljenja (PAD + insulin ali bazalno-bolusna shema) kot prikazuje Razpredelnica 4.

Ocena varnosti

Pri dveh bolnikih smo zabeležili šest hudih neželenih pojavov. V petih primerih je šlo za hipoglikemično komo, v enem pa za medikamentni izpuščaj. Povezanost dogodkov z zdravilom je bila v petih primerih ovrednotena kot verjetna in v enem kot možna. Bolnika sta po vseh okrevala.

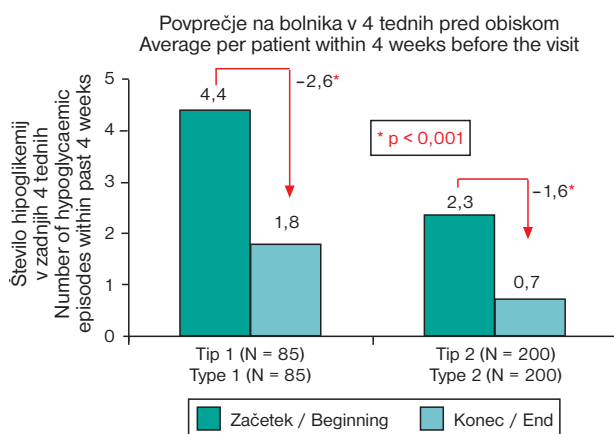
Razen hipoglikemij smo zabeležili še štiri neželene pojave. V treh primerih je šlo za »splošne težave in drugo«, v enem primeru za »spremembe kože in podkožja«. Povezanost z zdravilom je bila v vseh primerih ovrednotena kot verjetna. V treh primerih so bolniki okrevali, v enem izid ni znan.

Pojavljanje hipoglikemij smo od bolnikov pridobili za obdobje štirih tednov pred pričetkom raziskave in za obdobje štirih tednov pred koncem. Analizirali smo število vseh hipoglikemij, hudih hipoglikemij in nočnih hipoglikemij. Povprečno število hipoglikemij na bolnika se je od obdobja pred začetkom do obdobja pred koncem raziskave statistično značilno znižalo pri obeh tipih bolezni in vseh evidentiranih skupinah hipoglikemij. Podrobnosti prikazujejo Razpredelnica 5 ter Slike 2, 3 in 4.

Razpr. 5. Delež bolnikov (v odstotkih) s hipoglikemijami (vsemi, hudimi, nočnimi) po tipu sladkorne bolezni v 4 tednih pred začetkom in 4 tednih pred koncem raziskave.

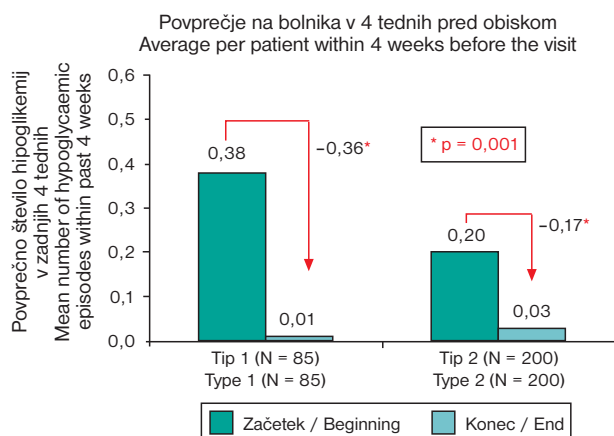
Table 5. The proportion of patients (percent) with hypoglycaemic episodes (all, severe, nocturnal) by type of diabetes within 4 weeks before the beginning of the study and within 4 weeks before its end.

Bolniki s hipoglikemijami (v %) Patients with hypoglycaemic episodes (%)	SB tip 1 Type 1 diabetes		SB tip 2 Type 2 diabetes	
	pred začetkom before the beginning	pred koncem before the end	pred začetkom before the beginning	pred koncem before the end
Vse / All	64	44	42	23
Hude / Severe	17	1	9	1
Nočne / Nocturnal	32	11	28	10



Sl. 2. Povprečno število vseh hipoglikemij na bolnika v 4 tednih pred začetkom in 4 tednih pred koncem raziskave glede na tip SB.

Figure 2. Mean number of all hypoglycaemic episodes per patient within 4 weeks before the beginning of the study and within 4 weeks before its end.

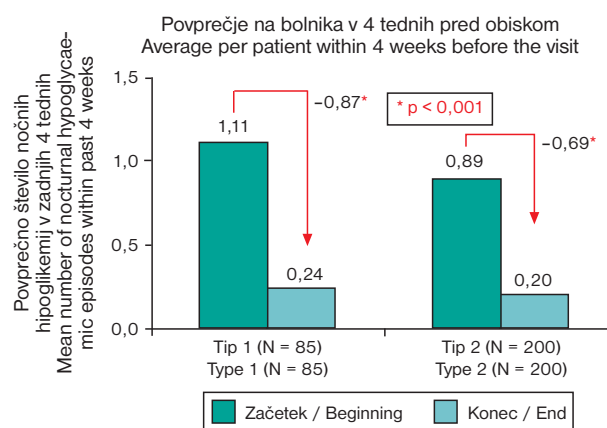


Sl. 3. Povprečno število hudih hipoglikemij na bolnika v 4 tednih pred začetkom in 4 tednih pred koncem raziskave glede na tip SB.

Figure 3. Mean number of severe hypoglycaemic episodes per patient within 4 weeks before the beginning of the study and within 4 weeks before its end.

Ocena učinkovitosti (urejenost glikemije)

Povprečna vrednost HbA_{1c} se je med bolniki s SB tipa 1 (n = 78) znižala z 8,11 % na 7,63 %, med bolniki s SB tipa 2 (n = 186) pa z 8,72 % na 8,06 %. Obe znižanji sta



Sl. 4. Povprečno število nočnih hipoglikemij na bolnika v 4 tednih pred začetkom in 4 tednih pred koncem raziskave glede na tip SB.

Figure 4. Mean number of nocturnal hypoglycaemic episodes per patient within 4 weeks before the beginning of the study and within 4 weeks before its end.

statistično značilni (p < 0,001). Med bolniki s SB tipa 1 je pred začetkom raziskave ciljno vrednost HbA_{1c} po ADA (< 7,0 %) dosegalo 22 % bolnikov, na koncu pa 31 %; med bolniki s SB tipa 2 sta bila ta deleža 5 % in 15 %.

Povprečna koncentracija glukoze v krvi na tešče se je med bolniki s SB tipa 1 (n = 72) znižala z 8,9 na 7,4 mmol/l, med bolniki s SB tipa 2 (n = 161) pa z 9,4 na 8,0 mmol/l; obe znižanji sta statistično značilni (p < 0,001). Značilno manjša (p < 0,05) je bila tudi variabilnost glukoze v krvi, izražena kot povprečni standardni odklon te vrednosti pri posameznem bolniku (bolniki so imeli opravljenih od 2 do 6 samomeritev): pri tipu 1 se je zmanjšala z 2,33 na 1,86 mmol/l in pri tipu 2 z 1,58 na 1,32 mmol/l.

Vpliv na telesno maso

Med bolniki s SB tipa 1 (n = 74) je bila povprečna telesna masa izhodiščno 76,0 kg in po 12 tednih 75,6 kg (razlika ni značilna), med bolniki s SB tipa 2 (n = 189) pa je bila izhodiščno 84,9 kg in po 12 tednih 84,5 kg (p < 0,05).

Razpravljanje

Rezultati slovenske kohorte opazovalne raziskave PREDICTIVE™ so primerljivi z rezultati evropske ko-

horte, kjer je bilo v analizo vključenih več kot 20.000 bolnikov.³ Zdravljenje z insulinom detemir je bilo učinkovito, saj se je HbA_{1c} klinično pomembno znižal: pri SB 2 z 8,7 % na 8,1 %, $p < 0,001$ (v SLO) oziroma z 8,5 % na 7,6 %, $p < 0,0001$ (v EU), pri SB 1 pa z 8,1 % na 7,6 %, $p < 0,001$ (v SLO) oziroma z 8,3 % na 7,8 %, $p < 0,0001$ (v EU). Randomizirana preskušanja so pri različnih skupinah bolnikov in različnih shemah zdravljenja pri obeh tipih SB pokazala podobno ali večjo učinkovitost insulina detemir.^{4, 5, 7, 9-13}

Tudi zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi na tešče po 3 mesecih je bilo v slovenski kohorti klinično pomembno in podobno kot v drugih državah EU: pri SB 2 z 9,4 na 8,0 mmol/l, $p < 0,001$ (v SLO) oziroma z 10,4 na 7,8 mmol/l, $p < 0,0001$ (v EU). Pri oceni uspešnosti moramo poleg same vrste insulina upoštevati tudi učinek raziskave, kakor tudi dejstvo, da majhen del bolnikov pred tem še ni prejel insulina in je pri njih takšno izboljšanje seveda pričakovano.

Pogostnost hipoglikemij (vseh, hudih in nočnih) in delež bolnikov s hipoglikemijami sta se med zdravljenjem bolnikov z insulinom detemir pomembno zmanjšala, in sicer bolnikov s SB 1 in 2. V 4 tednih pred začetkom zdravljenja je o hipoglikemijah poročalo 42 % bolnikov, po 3 mesecih zdravljenja z insulinom detemir pa je bilo takih bolnikov s SB 2 le še 23 %. Zmanjšanje povprečnega števila hipoglikemij na bolnika v zadnjih 4 tednih je bilo po 3 mesecih pri bolnikih s SB 2 statistično in klinično pomembno: z 2,3 na 0,7 ($p < 0,001$). Takšno izboljšanje varnostnega vidika insulinskega zdravljenja je pomembno, saj bolniku zmanjša strah pred hipoglikemijami in s tem zveča verjetnost pogumnejše titracije odmerkov insulina, kakor tudi izboljša kakovost bolnikovega življenja in njegovo zadovoljstvo z zdravljenjem.

V približno 80 bolnik-letih zdravljenja z insulinom detemir v Sloveniji smo opazili le 5 neželenih reakcij pri 5 bolnikih, kar potrjuje ugoden varnostni profil opazovanega insulina.

Velika večina slovenskih bolnikov s SB 1 v raziskavi PREDICTIVE™ (84 %) se je v skladu s sodobno klinično prakso pred vključitvijo v raziskavo že zdravila po bazalno-bolusni insulinski shemi in je takšno zdravljenje tudi nadaljevalo. Tudi med sladkornimi bolniki tipa 2 se jih je večina (razen 24) pred vključitvijo že zdravila z insulinom.

Ob prehodu na insulin detemir je kar 46 % bolnikov s SB 1 injiciralo bazalni insulin 2-krat dnevno, med bolniki s SB 2 pa je bilo takih 38 %. Takšna praksa je bila v času izvajanja naše raziskave skladna s priporočili, temelječimi na izsledkih kliničnih raziskav, ki so preskušale uvesti insulin detemir 2-krat dnevno.^{4, 5, 7, 19} Kasnejše študije so raziskovale uvedbo insulina detemir 1-krat dnevno⁹ in skupaj z raziskavami trajanja delovanja tega insulina^{15, 24} potrdile umestnost dajanja insulina detemir 1-krat dnevno. Uspešnost in smiselnost uvajanja detemirja 1-krat na dan v klinični praksi potrjujejo tudi rezultati evropske kohorte PREDICTIVE™^{3, 25} in ameriškega dela te raziskave.²⁶ Na osnovi vseh objavljenih podatkov se zdi upravičeno in smiselno uvajati insulin detemir 1-krat dnevno, kar navaja tudi uradno priporočilo v povzetku glavnih značilnosti (SmPC) zdravila.

Podobno kot v evropski kohorti smo tudi pri naših preiskovancih ob vključitvi v raziskavo ugotovili nezadostno urejenost glikemije, kar je bil najpogostejši navedeni razlog za uvedbo insulina detemir.

Insulin detemir je bil pri naših bolnikih največkrat uporabljen za zamenjavo obstoječih insulinov. Kljub minimalni spremembi odmerka smo dosegli boljše učinkovitost ob hkratnem zmanjšanju števila hipoglikemij in brez porasta telesne mase. Ta lastnost detemirja dopušča agresivnejše titriranje odmerkov in s tem pričakovano boljše urejenost glikemije.

Pri bolnikih s SB 2 je bil nadzor nad telesno maso naveden kot 4. najpogostejši razlog za uvedbo detemirja. Porast telesne mase praviloma spremlja zdravljenje z insulinom in predstavlja velik klinični problem. V opazovanem obdobju zdravljenja so naši bolniki s SB 1 in 2 izgubili po 0,4 kg, kar je primerljivo z rezultati evropske kohorte. Specifična lastnost insulina detemir v primerjavi z drugimi bazalnimi insulini (NPH, glargin) je njegov nevtralen vpliv na spremembo telesne mase. To se dosledno kaže tako v randomiziranih kliničnih preskušanjih^{4-13, 27} kot med opazovanjem velikega števila bolnikov v klinični praksi.^{3, 25, 28} Ugoden klinični učinek insulina detemir na telesno maso je znan, njegov mehanizem pa še raziskujejo.^{16, 17}

Zaključki

Opazovanje slovenske kohorte v mednarodni raziskavi PREDICTIVE™ je pokazalo, da je zdravljenje z insulinom detemir varno in učinkovito ter da lahko odpravi nekatere ovire k učinkovitejšemu urejanju glikemije. Posebej pomemben je tudi nevtralen vpliv tega insulina na telesno maso. Pri vrednotenju rezultatov se je treba zavedati tako pozitivnega prispevka kot tudi omejitve opazovalnih raziskav. Potrebna je kritična presoja posameznega preskušanja in PREDICTIVE™ je pozitiven primer velike in kakovostne opazovalne raziskave, katere rezultati dopolnjujejo in potrjujejo izsledke randomiziranih preskušanj. Ta so pokazala, da lahko bolniki s SB 1 in 2 z zdravljenjem z insulinom detemir izboljšajo razmerje med glikemično urejenostjo in hipoglikemijami ob pomembno manjšem tveganju za porast telesne mase.

Zahvala

Zahvaljujemo se vsem 48 sodelujočim slovenskim raziskovalcem za izvajanje raziskave ter Jaru Lajovicu, dr. med., za dragoceno pomoč pri pripravi članka.

Literatura

- Mrevlje F. Nekateri kazalci zdravstvenega stanja bolnikov s sladkorno boleznijo v Sloveniji v letih 2005/2006. Zbornik 3. slovenskega endokrinološkega kongresa. Ljubljana: Združenje endokrinologov Slovenije; 2006.
- Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 17-20.
- Dornhorst A, Lüddecke HJ, Sreenan S, Koenen C, Hansen JB, Tsur A, et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 523-8.

4. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1081-7.
5. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja K, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622-9.
6. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther* 2004; 26: 724-36.
7. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JWF, Haahr H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590-6.
8. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diab Tech Ther* 2004; 6: 579-88.
9. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Martinez Ravn G, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28: 1569-81.
10. Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martinez G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269-74.
11. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherhaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-16.
12. Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: 193-201.
13. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56-64.
14. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614-20.
15. Klein O, Lyngé J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Insulin detemir and insulin glargine: similar timeaction profiles in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: A76.
16. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes-causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 799-812.
17. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab* 2006; 10: 1-9.
18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Levemir. Dosegljivo na: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/levemir/H-528-PI-sl.pdf>, dostop preverjen 28.05.2008.
19. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.
20. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-92.
21. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 2000; 342: 1907-9.
22. Vandenbroucke JP. What is the best evidence for determining harms of medical treatment? *CMAJ* 2006; 174: 645-6.
23. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Part I. EMEA 2007. Dosegljivo na: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/index.htm>, dostop preverjen 26.05.2008.
24. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 648-59.
25. Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Looij BJ, et al. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE™ study. *IJCP* 2008; 62: 659-65.
26. Selam JL, Koenen C, Weng W, Meneghini L. Improving glycemic control with insulin detemir using the 303 algorithm in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the US PREDICTIVE 303 study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 11-20.
27. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 73-82.
28. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Lüddecke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin-naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 418-27.

Prispelo 2008-05-27, sprejeto 2008-09-22