

# 2-es típusú cukorbetegség szénhidrát-anyagcseréjének, cardiovascularis és alkati paramétereinek változása bifázisos humán inzulinról analóg premix inzulinra történt terápiaváltás után

GERŐ LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup> ■ GYIMESI ANDRÁS DR.<sup>2</sup>  
HIDVÉGI TIBOR DR.<sup>3</sup> ■ JÁNOSI ISTVÁN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Réthy Pál Kórház, II. Belgyógyászat, Békéscsaba

<sup>3</sup>Petz Aladár Megyei Kórház, Belgyógyászat, Győr

<sup>4</sup>Planiméter Kft., Budapest

A nagyszámú 2-es típusú diabeteses beteg bevonásával végzett, hosszú távú vizsgálatok eredményei egyértelműen bizonyították, hogy a tartósan jó anyagcserehelyezettel megelőzhető a késői (micro- és macrovascularis) szövődmények. Jelen felmérésben a szerzők beavatkozással nem járó, úgynevezett obszervációs vizsgálat során Magyarország 50 cukorbeteg-szakellátó helyén 2007–2008-ban humán premix készítményről analóg premix inzulinra [bifázisos aszpart inzulin (BIAsp) – NovoMix® 30] átállított betegek adatait elemzik retrospektív módon. Az analízisbe bevont 2898 beteg átlagéletkora  $66,20 \pm 10,10$  év, a diagnózistól eltelt idő az esetek 43%-ában több mint 10 év volt. A NovoMix® 30-kezelés hatodik hónapjának végén a HbA<sub>1c</sub> jelentős, statisztikailag szignifikáns javulását észlelték: a kiinduláskor mért  $9,10 \pm 1,44\%$ -os szint  $7,62 \pm 1,00\%$ -ra csökkent ( $p < 0,001$ ). A lipidprofil is előnyösen változott (bár a célértéket az esetek többségében nem sikerült elérni). A szisztolés és diasztolés vérnyomás átlaga alacsonyabb lett, a testsúly  $84,2 \pm 14,9$  kg-ról  $82,6 \pm 13,9$  kg-ra ( $p < 0,01$ ) csökkent. Mindez a kiinduláshoz képest alacsonyabb napi inzulinadag ( $49,0 \pm 17,4$  IE *versus*  $48,4 \pm 17,6$  IE,  $p < 0,001$ ) és a hypoglykaemiás epizódok előfordulásának szignifikáns csökkenése mellett alakult ki. Az eredmények igazolták, hogy NovoMix® 30-kezeléssel a szénhidrát-anyagcsere jelentősen javul, ami részben az alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-szintben és a célértéket elérők szignifikánsan magasabb számában, másrészt a ritkábban előforduló hypoglykaemiás reakciókban nyilvánult meg. Az egyéb cardiovascularis tényezők szignifikáns javulása szintén fontos eredmény, de ennek magyarázata egyelőre hiányzik, és kontrollált, prospektív tanulmányok elvégzését igényli.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, bifázisos humán inzulin, bifázisos aszpart inzulin, HbA<sub>1c</sub>, cardiovascularis kockázati tényezők

## Improvement in glycaemic control, cardiovascular risk factors and anthropometric data in type 2 diabetic patients after the switch from biphasic human insulin to biphasic premix analog insulin aspart

Long-term studies involving large number of type 2 diabetic patients supplied evidence that constant adequate metabolic control may prevent the late (micro- and macrovascular) diabetic complications. In the present non-interventional, retrospective study, authors performed an analysis of type 2 diabetic patients who had been previously treated with biphasic human insulin (BHI) and their therapy was changed to biphasic analog insulin aspart 30/70 (BIAsp = NovoMix 30®). The switch of the insulin therapy was carried out in years 2007 and 2008 with the cooperation of 50 accredited diabetes centers. Data were obtained at the time of therapeutical change and six months later. The number of suitable patients was 2898 with an age of  $66.20 \pm 10.10$  year, and the duration of diabetes was >10 years in 43% of the patients. After the six-month therapy with NovoMix® 30, the mean HbA<sub>1c</sub> level decreased statistically significantly from the initial value of  $9.10 \pm 1.44\%$  to  $7.62 \pm 1.00\%$  ( $p < 0.001$ ). The lipid profile also improved although target values were not always attained. A reduction was also observed in both systolic and diastolic blood pressure. Mean body weight decreased from  $84.2 \pm 14.9$  kg to  $82.6 \pm 13.9$  kg ( $p < 0.01$ ). All these changes occurred in spite of a significantly reduced daily insulin dose ( $48.4 \pm 17.6$  IU) as compared with the initial value ( $49.0 \pm 17.4$  IU,  $p < 0.001$ ). A marked decrement was also

observed in the frequency of hypoglycemic reactions. These results confirm that treatment with NovoMix® 30 insulin leads to a significant amelioration of glycaemic control as reflected by the decreased level of HbA<sub>1c</sub> and the higher proportion of patients attaining the target value, as well as the lower frequency of hypoglycemic episodes. The significant improvements in cardiovascular risk factors are also important, but the explanation is still missing and would require the accomplishment of prospective, controlled studies.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, biphasic human insulin, biphasic aspart insulin, HbA<sub>1c</sub>, cardiovascular risk factors

(Beérkezett: 2009. június 29.; elfogadva: 2009. július 14.)

**Rövidítések**

BHI = bifázisos humán inzulin; BIAsp = bifázisos aszpart inzulin; WHO = (World Health Organisation) Világ-egészségügyi Szervezet; PPH = postprandialis hyperglykaemia; NE = nemzetközi egység (IU = international unit); IMT = intensive mixture therapy; PPT = prandialis premix terápia; BMI = (body mass index) testtömegindex

Közismert, hogy a világ lakosságának körében az elhízás és a mozgásszegény életmód járványszerű terjedése a cukorbetegség számának jelentős növekedését eredményezte. A WHO előrejelzése szerint 2007-ben 246 millió, míg 2025-ben 380 millió diabeteses személlyel kell számolnunk [1]. A cukorbetegséghez vezető kórfolyamattal terhelt lakosok számát még megjósolni sem lehet. A betegek 90%-át kitevő 2-es típusú cukorbetegség érszövődményeinek egészségügyi ellátása évente több mint 200 milliárd dollárba kerül a világon. Másrészt, a betegség szövődményei a várható élettartamot 7–8 évvel megrövidítik. A fentiek miatt a 2-es típusú diabetes korai felismerése, a korrekt anyagcsere-vezetés és -gondozás jelentős megtakarítást eredményezhet az ellátást finanszírozó hatóság és végső soron a társadalom számára. Ezenkívül a cukorbetegség megelőzésével vagy a kialakult betegség optimális kezelésével több száz millió

ember korai halála vagy rokkanttá válása is megelőzhető lenne.

A mérőföldkőnek tekintett Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) az 1-es, a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) eredményei pedig a 2-es típusú diabeteses személyek hosszú távú követése során bizonyították, hogy a tartósan jó anyagcserehelyezettel megelőzhetőek a késői szövődmények [2, 3]. Más vizsgálatok azt is igazolták, hogy a szénhidrát-háztartás hosszabb távú markerének tekintett glikált-hemoglobin-érték (HbA<sub>1c</sub>) magasabb szintje mellett a postprandialis hyperglykaemia (PPH) a macrovascularis kórképek kialakulásának szintén önálló facilitáló tényezője lehet.

A postprandialis hyperglykaemia és a szív- és érrendszeri kockázat összefüggését számos tanulmány bizonyította, a legfontosabb tanulmányok adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A PPH, amely a 2-es típusú diabetes egyik jellemző tünete, nemcsak a cardiovascularis szövődmények kialakulásának kockázatát fokozza. Számos tanulmány igazolta, hogy túlzottan magas postprandialis vércukorszint mellett a diabeteses microvascularis szövődmények kialakulásának és progressziójának, a myocardialis vérellátás romlásának, bizonyos tumorok kialakulásának és a

1. táblázat | Az emelkedett postprandialis vércukorszint és az érszövődmények, illetve a halálozás összefüggése az egyes tanulmányokban

A tanulmány neve	Jellemzők	Eredmények
DECODE (metaanalízis)	18 408 férfi, 7316 nő, 13 európai centrum, 28 éves követés	A bármely ok miatt bekövetkezett halálozás nem az éhomi, hanem a 2 órás postprandialis vércukorértékkel függ össze
Whitehall, Paris Prospective, Helsinki Policeman vizsgálatok	17 285, 44–55 éves férfi, 20 éves követés	Kétszeres halálozási ráta a normális vércukorértékű csoporthoz képest a magasabb postprandialis vércukorral rendelkező csoportban
Hoorn vizsgálat	2363, 50–70 éves személy, 8 éves követés	A 2 órás postprandialis vércukor szintje a HbA <sub>1c</sub> -értéknél jobban utalt a cardiovascularis kockázatra
Diabetes Intervention Study	1139, 30–35 éves, 2-es típusú diabeteses személy, 11 éves követés	A reggeli utáni 1 órás vércukorérték szorosabb összefüggést mutatott a myocardialis infarctus és halálozás kockázatával, mint az éhomi vércukor értéke
Honolulu Heart Program	6005, 45–70 éves férfi, 12 éves követés	A szív- és érrendszeri betegség és halálozás szorosan összefüggött az 1 órás postprandialis vércukorszint értékével

mentális funkció hanyatlásának kockázata is fokozódik. A PPH mérséklésének kedvező hatását is bizonyították [4, 5, 6].

A gyors hatású inzulinanalóg készítmények étkezési hyperglykaemiára gyakorolt kedvező hatásai jól dokumentáltak. Ugyanakkor a gyors hatású analógoknak a PPH csökkentésére irányuló alkalmazása nem növelte a hypoglykaemiás epizódok előfordulását. Ezek a készítmények az étkezés utáni inzulinválasztás élettani körülmények között kialakuló hatását pontosabban utánozzák. A rövid hatástartam miatt a hypoglykaemiás epizódok gyakorisága kisebb, mint a hagyományos humán készítmények használata esetén. Ugyanilyen megfontolással a bifázisos analóg mix készítmények – különösen a napi több alkalommal adott inzulin (intenzív mix terápia – IMT, újabb terminológiával: prandialis premix terápia – PPT) esetén – szintén előnyösek a postprandialis hyperglykaemia kezelésére [7, 8, 9].

Az igazolt alacsonyabb hypoglykaemia-ráta potenciálisan jobb glykaemiás kontroll lehetőségét nyújtja, ennek egyértelmű bizonyítása azonban további randomizált kontrollált vizsgálatokat igényel. A mindennapi gondozás során kezelt betegek adatait feldolgozó obszervációs vizsgálatokban gyakran meggyőzőbb eredményeket sikerül elérni, ezért ez a módszer – ismert korlátai ellenére – fontos üzeneteket hordoz a napi gyakorlat számára.

Ebben a retrospektív obszervációs vizsgálatban a korábban bifázisos humán inzulinval kezeltek, majd analóg premix inzulin terápia átállított 2-es típusú cukorbeteg glykaemiás státuszának, valamint az anyagcserehelyzetet és a globális egészségi állapotot befolyásoló paraméterek alakulásának elemzését végeztük el, összevetve a 6 hónappal a terápia váltás után nyert eredményeket az átállításkor mért adatokkal.

## A vizsgálat körülményei, módszerek

Az obszervációs vizsgálat végzésekor a diabetológiai szakrendelés szakorvosa kiemelt támogatással (Eü. tér. köt.) rendelkezett a NovoMix® 30 készítményt humán előkevert inzulinkezelés alatt álló cukorbeteg részére akkor, ha:

- a postprandialis vércukorszint túl magas (meghaladja a 10 mmol/l értéket),
- vagy dokumentáltan ismétlődő hypoglykaemiás állapotok jelentkeztek,
- vagy a korábban alkalmazott inzulinkezelés jelentős testsúlynövekedést eredményezett [10].

E retrospektív analízis beavatkozással nem járó obszervációként vizsgálta a humán előkevert inzulinról – a fenti indikációk alapján – analóg premix inzulinra átállított 2-es típusú betegek adatait. A vizsgálat elvégzését az ETT-TUKEB engedélyezte [engedélyszám: 22-209/2007-1018EK4 (339/PI/07.)].

Egy adatlap kitöltésének segítségével – kizárólag orvosi forrásdokumentáció alapján – statisztikailag értékel-

tük a betegek állapotát, ellátásuk minőségét és a kezeléssel összefüggő jellegzetes anyagcsere-paraméterek változását 6 hónappal az átállítás után, a bifázisos aszpart (BIAsp) inzulin kezelés bevezetése előtti állapothoz képest.

Célkitűzés volt, hogy információkat nyerjünk a standard ellátás (real life) körülményei között végzett kezelés minőségéről, az átállítás okairól, eredményességéről és biztonságosságáról. Ki kell emelni, hogy az átállítást követően valamennyi beteg a szakellátás gondozásába került.

*Elsődleges célunk* volt az analóg premix kezelés és a megelőzően alkalmazott bifázisos humán inzulininterápia (BHI) hatékonyságának összehasonlítása (elsősorban a HbA<sub>1c</sub>-értékek, de egyéb cardiovascularis paraméterek változása alapján is).

*Másodlagos célkitűzés* volt a kezeléssel összefüggő általános megfontolások (az átállítás oka, az ellátás minőségi színvonala) és további hatások (BMI, laboratóriumi és biztonságossági paraméterek) vizsgálata, amelyek a humán premix és a bifázisos analóg kezelés kapcsán összevethetőek.

Az obszerváció a betegek általános kezelési gyakorlat szerint végzett ellátása alapján, klinikai vizsgálati beavatkozás nélkül történt, az alábbi szempontok figyelembevételével:

- a kezelőorvos a standard orvosi gyakorlat alapján szabadon döntött a kezelési módról (egyéb kiegészítő diagnosztikus/terápiás eljárás igénybevétele nélkül);
- a bevont populáció nem randomizált;
- a beválasztási/kizárási kritériumok összhangban álltak a készítmények engedélyezett törzskönyvi adataival.

## Statisztikai analízis

A vizsgálat önkontrollos volt, a BIAsp-kezelés elkezdése előtt regisztrált és a 6 hónapos kezelés végén mért adatokat hasonlítottuk össze. A folytonos változókat átlagukkal, szórásukkal, minimum-maximum értékükkel jellemeztük, a kategorikus változók esetén a gyakoriságot és a százaléktörtet származtattuk. A folytonos értékekben bekövetkezett változás (HbA<sub>1c</sub>, inzulin dózis, testsúly stb.) vizsgálata általánosított lineáris modell (generalised linear model) alkalmazásával történt. A gyakoriságokban bekövetkezett változás (például a célértéket elérők aránya) mérésére a McNemar-próbát alkalmaztuk. A statisztikai próba eredményét statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, amennyiben a származtatott *p*-érték nem haladta meg a 0,05-öt.

## Betegek és módszerek

A vizsgálat Magyarország 50 cukorbeteg-szakellátó helyén 2007–2008-ban humán premix készítményről analóg premix inzulinra (NovoMix® 30) átállított betegek adatainak retrospektív feldolgozásával történt. A retros-

pektív adatfeldolgozásba az alábbi kritériumok alapján kerültek be a betegek adatai:

*Bevonási kritériumok:*

- 2-es típusú,  $\geq 12$  hónapja diagnosztizált cukorbetegség, megelőzően alkalmazott humán előkevert (premix) inzulin kezeléssel.
- Analóg premix inzulin (NovoMix® 30) alkalmazása az elmúlt 6 hónapban.
- Életkor  $>18$  év.

*Kizárási kritériumok:*

- Frissen diagnosztizált cukorbetegség.
- Ismert vagy feltételezett aszpartinzulin-allergia.

A fenti szempontok alapján összesen 3172 beteg adatait gyűjtöttük össze. Közülük 274 beteg adatai nem kerültek biometria elemzésre a következő hiányosságok miatt: 17 esetben az életkor, 31-ben a nem, 82-ben az inzulinváltás oka ismeretlen maradt, 36 adatlapon nem szerepelt a gondozás helye, 131-ben pedig a HbA<sub>1c</sub> értéke nem állt rendelkezésre. Végül 2898 beteg adata került feldolgozásra, az összes elemszám 91,4%-a.

A betegek klinikai adatait a 2. táblázat mutatja be.

Korcsoport és nem szerinti kategorizálás alapján a betegek egyharmada mindkét nemben 60–70 életév közötti volt. Ötven évnél fiatalabb csak a nők 11,7%-a, a férfiak 5%-a volt. A *diagnózistól eltelt idő* a bevont betegek 26–27%-ában 5 évnél kevesebb, 30%-uk esetén 5–10 év, 43%-uknál több mint 10 év volt. Az *alapellátásból érkezett és a szakellátásban kezelt* betegek diabetes-tartamának megoszlása nem különbözött. A feldolgozásban külön szempont volt, hogy a megelőzően humán premix inzulinnal kezelték gondozása az alapellátásban vagy a szakellátás keretein belül történt-e. Az egyéb kategóriába a belgyógyászatban vagy más szakrendelésen követett betegek kerültek. A premix analógra átállítás, majd a 6 hónapos követés valamennyi beteg esetében a szakellátó helyek irányításával valósult meg.

Az adatlapok szerint a humán előkevert inzulinról premix analóg készítményre átállítás legfőbb oka a postprandialis vércukor 10 mmol/l-nél magasabb értéke volt, ez szerepelt a betegek 91,5%-ában. A hagyományos

humán bifázisos inzulin terápia során észlelt testsúlynövekedés 39,8%-ban, míg az ismétlődő hypoglykaemiás roszszullétek 20,1%-ban fordultak elő. A vizsgált betegek esetében az egyes bevonási kritériumokat kombinációként is figyelembe véve a következő értékek adódtak: postprandialis vércukor  $>10$  mmol/l: 56,6%; postprandialis vércukor  $>10$  mmol/l és súlynövekedés: 20,4%; postprandialis vércukor  $>10$  mmol/l és ismétlődő hypoglykaemiás események: 8,7%; egyéb kombinációk: 14,4%.

A napi kétszer alkalmazott humán premix készítményről reggel-este alkalmazott analóg premix inzulinra váltás történt (napi 3 étkezés mellett), de a követés során a kezelőorvos a szakmai irányelvek figyelembevételével szabadon dönthetett a készítmény napi háromszori (reggel, délben és este) alkalmazása mellett. A követés végén a betegek többsége naponta 2-szer, 614 beteg (21%) pedig naponta 3-szor adott magának inzulin.

**Eredmények**

*A HbA<sub>1c</sub>-szint változása a BIAsp inzulin kezelés során*

A bifázisos aszpart (BIAsp) inzulinnal végzett kezelés hatékonyságának megítélésekor a legfontosabb szempont a glikált hemoglobin értékének változása volt. A vizsgálat szerint a NovoMix® 30-kezelés hatodik hónapjának végén a HbA<sub>1c</sub> jelentős, statisztikailag szignifikáns javulását észleltük: a kiinduláskor mért  $9,10 \pm 1,44\%$ -os szint  $7,62 \pm 1,00\%$ -ra csökkent ( $p < 0,001$ ).

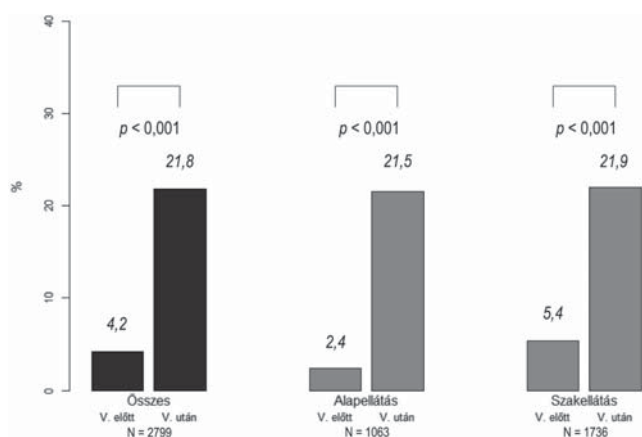
Az átlagérték fent leírt változása a teljes betegszámra ( $n=2898$ ) vonatkozott. Különbség mutatkozott viszont a korábban alapellátásban gondozott, illetve a már korábban is szakellátó helyen kezelt betegek átlagértékei között. Az előbbi csoportban a kiindulási HbA<sub>1c</sub>  $9,24 \pm 1,45\%$ , a váltás után hat hónappal  $7,67 \pm 1,05\%$  volt ( $p < 0,001$ ). A szakellátásban kezelték értéke a váltáskor  $8,98 \pm 1,42\%$  volt, ami a 6 hónapos BIAsp inzulin kezelés után  $7,57 \pm 0,99\%$ -ra csökkent ( $p < 0,001$ ). Ezek szerint tehát a korábban alapellátásban kezelt betegek HbA<sub>1c</sub>-szintje szignifikánsan magasabb volt a kiinduláskor, mint a szakellátásban kezelt betegeké ( $9,24 \pm 1,45\%$ , vs.  $8,98 \pm 1,42\%$ ,  $p < 0,001$ ), ennek megfelelően azonban a csökkenés mértéke is nagyobb volt: 1,57%, szemben a szakellátásban kezelték 1,41%-os HbA<sub>1c</sub>-szint-csökkenésével (a két érték között az eltérés szignifikáns:  $p = 0,015$ ). A terápiaváltás után 6 hónappal a HbA<sub>1c</sub>-szintekben már nem mutatkozott statisztikailag értékelhető különbség.

A célértéket (HbA<sub>1c</sub>  $<7\%$ ) elérő betegek aránya a teljes beteganyagban 4,2% volt az átállítás előtt, s ez az arány 21,8%-ra emelkedett a 6 hónapos BIAsp-kezelés után ( $p < 0,001$ ). A 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-szintet elérők aránya azonban eltérő volt az alapellátásban és a diabetescentrumokban gondozott betegcsoportok között. Kiindu-

2. táblázat | A vizsgálatban részt vevő betegek alapadatai

Nő	1788 (61,7%)
Férfi	1110 (38,3%)
Az életkor átlaga (év)	66,2 $\pm$ 10,1
A diabetes tartama (év)	Lásd a szövegben a megoszlást!
A gondozás helye:	
alapellátásból érkezett	1063 (36,7%)
szakgondozás alatt állt	1736 (59,9%)
egyéb	99 (3,42%)
Testsúly (kg)	84,2 $\pm$ 14,9
Testmagasság (cm)	166,9 $\pm$ 8,1
Testtömegindex (kg/m <sup>2</sup> )	30,2 $\pm$ 4,7





1. ábra A HbA<sub>1c</sub>-célértéket (<7,0%) elérők aránya a BIAsp-kezelés előtt és után

laskor az alapellátásban kezelt betegek 2,4%-ában, a szakellátásban kezelt betegek pedig az 5,4%-ában volt a HbA<sub>1c</sub> szintje 7,0% alatt ( $p < 0,001$ ). A 6 hónapos BIAsp-kezelés után ez az arány 21,5%, illetve 21,9% lett, a két érték között már nem volt szignifikáns különbség (1. ábra).

A HbA<sub>1c</sub>-szint átlagértéke és annak változása független volt a betegek korától, a BMI-től és a napi inzulininjekciók számától (a napi kétszeri, illetve háromszori inzulinadástól).

### Egyéb laboratóriumi eredmények

Az adatlapok retrospektív elemzése során nem álltak rendelkezésre a vércukor-önellenőrzés adatai, így a postprandialis vércukorszint változását nem értékelhettük.

A szérumlipidprofil, a vérnyomás, a testsúly és a kezelés adatait szintén az analóg premix inzulinra átállítás előtt és a kezelés 6. hónapjának eredményei alapján értékeltük. A változás statisztikai minősítésén túli szempont volt, hogy megelőzően az alapellátásban vagy a szakellátásban gondozták-e a betegeket.

Az *összkoleszterin* a teljes mintában a váltás után statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a bevonáskor ( $5,33 \pm 1,11$  vs.  $5,89 \pm 1,31$  mmol/l,  $p < 0,001$ ). Különbség volt az összkoleszterinszintekben a váltást megelőzően az ellátás helye szerint: 5,99 mmol/l volt az alapellátásból és 5,81 mmol/l a szakellátásból bevont esetek átlagértéke ( $p = 0,005$ ).

A *HDL-koleszterin* kiindulási értéke ( $1,17 \pm 0,37$ ) a 6. hónap végére enyhén, de szignifikánsan emelkedett,  $1,20 \pm 0,36$  mmol/l szintre ( $p = 0,009$ ).

Az *LDL-koleszterin* szintje a terápiaváltáskor a teljes beteganyagban  $3,35 \pm 1,12$  mmol/l volt, s ennek szignifikáns csökkenését észleltük a 6 hónapos BIAsp-kezelés során ( $2,91 \pm 0,97$  mmol/l,  $p < 0,001$ ). A kiinduláskor a betegek mintegy 50%-ának LDL-koleszterin-szintje magasabb volt, mint 2,5 mmol/l (azaz a célérték felett volt mind a nemzetközi, mind a hazai ajánlás szerint). Ezenkívül, a korábban alapellátásban kezelt betegek

kiinduláskor mért átlagértéke magasabb volt, mint a szakellátásban kezelt betegeké ( $3,52$  vs.  $3,29$  mmol/l,  $p = 0,003$ ).

A *trigliceridszint* a 6 hónapos követés végére összességében jelentősen csökkent,  $2,74 \pm 2,10$ -ról  $2,14 \pm$  mmol/l-re ( $p < 0,001$ ).

### A vérnyomás, a testsúly és a napi inzulinigény változása

A *vérnyomás* átlaga bevonáskor  $149 \pm 17,3/88,4 \pm 10,8$  Hgmm volt. A szisztolés értékben nem volt különbség a gondozás helye szerint. Mind az alap-, mind a szakellátásban kezelt betegek körülbelül 50%-ának szisztolés vérnyomása meghaladta a 140 Hgmm-es szintet. A hat hónapos kezelés végére a vérnyomás szignifikánsan csökkent a terápiaváltáskor mért értékhez képest:  $149 \pm 17,3$  Hgmm-ről  $136,3 \pm 12,4$  Hgmm-re ( $p < 0,001$ ).

A diasztolés vérnyomás a kiinduláskor magasabbnak bizonyult az alapellátásban kezelt betegeken:  $89,4$  vs.  $87,4$  Hgmm ( $p < 0,001$ ). A teljes vizsgált populációra vonatkozó átlagos diasztolés érték szignifikánsan csökkent 6 hónappal az átállítás után,  $88,4 \pm 10,8$  Hgmm-ről  $82,3 \pm 7,9$  Hgmm-re ( $p < 0,001$ ).

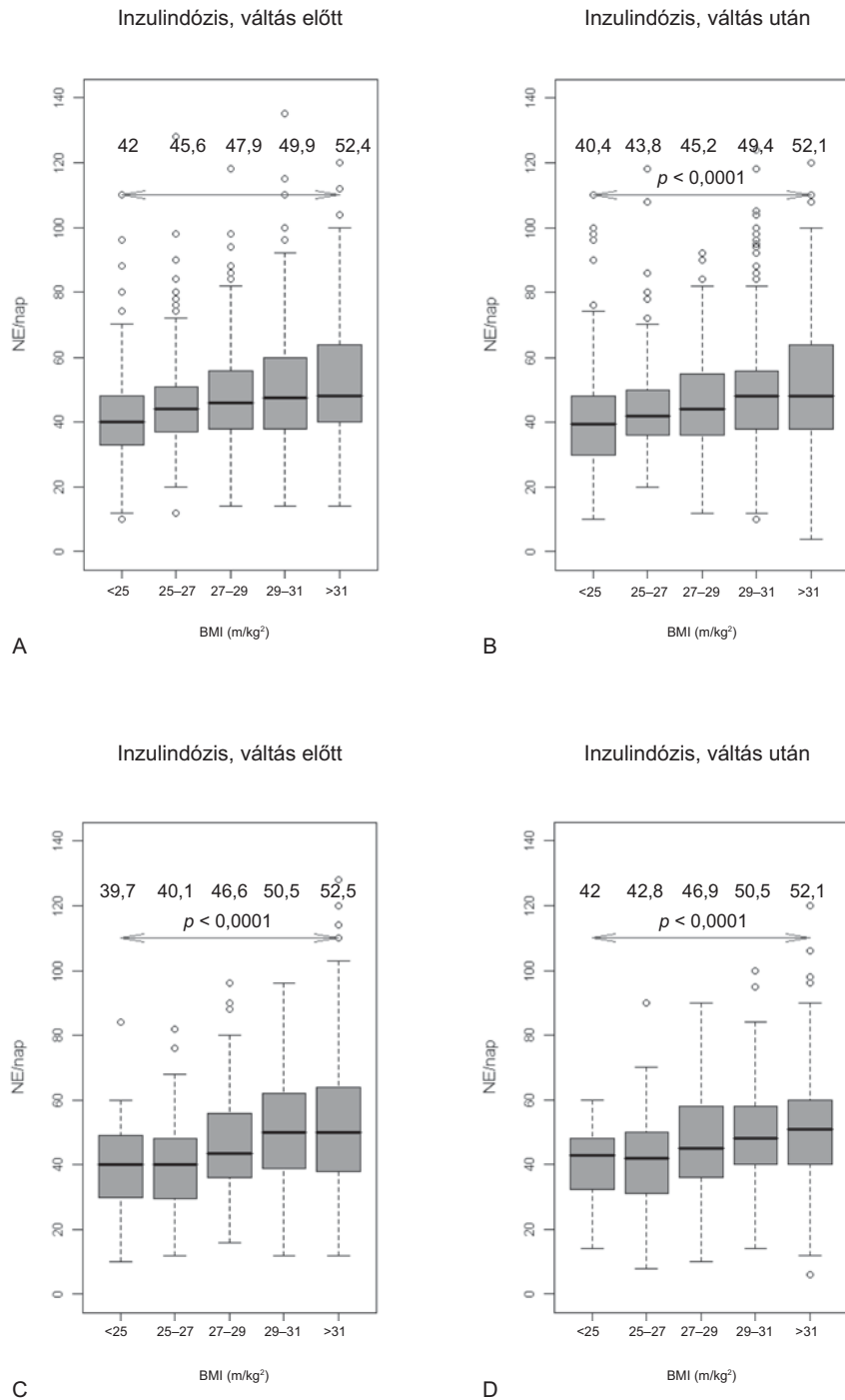
A betegek *testsúlya* az átállításkor átlagosan  $84,2 \pm 14,9$  kg volt (BMI  $30,2 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>) és nem különbözött a gondozás helye szerint. A hat hónapos BIAsp-kezelés végére a testsúly enyhén, de szignifikáns mértékben csökkent,  $82,6 \pm 13,9$  kg-ra ( $p < 0,001$ ).

Azoknak a betegeknek ( $n = 863$ ), akiken a terápiaváltás a súlynövekedés miatt történt, magasabb volt a kiindulási testsúlyuk, de a csökkenés mértéke is nagyobb volt:  $91,6 \pm 14,3$  kg a váltáskor és  $88,2 \pm 13,7$  kg a hatodik hónap végén ( $p < 0,001$ ). Érdemes kiemelni, hogy a BIAsp-kezelés mellett tehát azoknak a betegeknek is szignifikánsan csökkent a súlyuk, akiknek a humán premix inzulin kezelés során jelentősen nőtt.

A *napi inzulinigény* a BHI-kezelés alatt  $49,0 \pm 17,4$  IE volt, ami a hat hónapos BIAsp-terápiával enyhén, de szignifikáns mértékben csökkent, napi  $48,4 \pm 17,6$  IE-re ( $p < 0,001$ ).

Bevonáskor 822 beteg (28,4%) az inzulin mellett metformint is kapott, míg 1969 esetben (67,9%) „csak inzulinkezelés” történt. A szakellátó helyen az inzulinváltás mellett több további esetben is sor került kiegészítő metforminkezelésre, így a vizsgálat végén a betegek mintegy 30%-a szedett orális antidiabetikumot (OAD-t). Ezért az alkalmazott inzulinadagok elemzésekor külön értékeltük a csupán inzulint kapó, valamint a metformint is szedő betegek adatait.

A két csoport között enyhe, nem szignifikáns különbség mutatkozott az eredetileg igényelt inzulin dózis tekintetében: a „csak inzulint” alkalmazók napi igénye  $49,1 \pm 16,7$  IE volt, szemben a tablettát is kapó betegek  $48,9 \pm 19,3$  IE napi igényével. A hat hónapos BIAsp-kezelés végére az előző kategóriában az inzulinigény enyhén csökkent ( $47,8 \pm 17,9$  IE,  $p = 0,016$ ), a tablettát



2. ábra

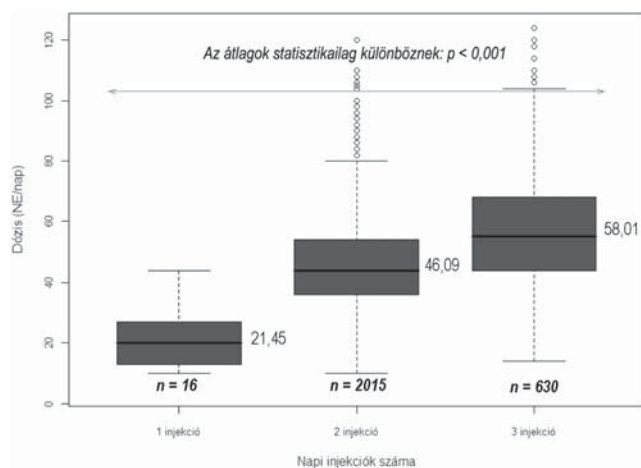
A napi inzulinigény változása a BMI függvényében  
 A–B (fent): Önmagában alkalmazott inzulin dózisa a terápiaváltás előtt és után  
 C–D (lent): Orális antidiabetikum (metformin) mellett adott inzulin dózisa a terápiaváltás előtt és után

is szedő betegek inzulinigénye nem változott (49,5 ± 16,9 IE, NS).

A testsúly-kategóriák (BMI <25, 25–27, 27–29, 29–31 és >31 kg/m<sup>2</sup>) szerinti bontás azt igazolta, hogy a magasabb testsúly nagyobb inzulinigénnyel járt. Ez mind a váltáskor, mind a 6 hónapos kezelés után megfigyelhető volt, és egyaránt vonatkozott az önmagában vagy a tablettával kombinált inzulinkezelésre (2. ábra).

A naponta 3-szori inzulinadás mellett a napi inzulin-dózis nagyobb volt, mint az egyszeri vagy kétszeri adás mellett. A 3. ábra a napi inzulinigény megoszlását mutatja az injekciók számának függvényében.

A HbA<sub>1c</sub>, a lipidszintek, a vérnyomás, valamint a testsúly és az inzulinigény változását a 3. táblázatban foglaltuk össze.



3. ábra | A BIAsp inzulिन napi adagja az injekciók számának függvényében

### Hypoglykaemia, adverz események

A hypoglykaemiás eseményre vonatkozó kérdés az adatlapon arra vonatkozott, hogy volt-e ilyen esemény, gyakorisága változott-e a korábbi humán inzulinkezeléshez képest. A válaszok alapján 360 beteg említett hypoglykaemiát (11,7%), súlyos fokú, külső segítséget igénylő rosszullét azonban egyetlen esetben sem fordult elő. A betegek 2,3%-a gyakoribbnak, 9,4%-a változatlan gyakoriságúnak, döntő többségük (310 beteg, 88,2%) azonban lényegesen ritkábbnak ítélte meg a hypoglykaemiás reakció előfordulását a BIAsp inzulिन, mint humán premix inzulिन kezelés mellett.

Külön értékeltük a napi kétszeri és háromszori inzulinadás melletti eseményeket. Statisztikailag szignifikánsan gyakoribb volt a hypoglykaemia előfordulása a naponta 3-szor, mint a naponta kétszer injekciózók körében (13,9% vs. 10,9%,  $p = 0,04$ ).

Egyéb adverz eseményt a vizsgálok 22 esetben jelentettek, amelyek megfeleltek az inzulinok alkalmazási előíratában jelzeteknek, gyakoriságuk kisebb volt, mint a megelőző humán készítmény alkalmazásával. Súlyos

vagy jelentési kötelezettséggel bíró mellékhatás a retrospektív obszervációban nem fordult elő.

### Megbeszélés

A 2-es típusú cukorbetegéken a fix inzulinkeverékek adásának gyakorlati előnye az egyszerű és pontos alkalmazhatóság. A bifázisos humán készítményekhez képest az analóg premix inzulिन a nagy esetszámmal végzett randomizált kontrollált tanulmányok eredményei szerint szignifikánsan javítja a postprandialis vércukorértékeket a hypoglykaemia veszélyének növelése nélkül. A súlyos hypoglykaemiák száma feleannyi NovoMix® 30 mellett, mint humán előkevert inzulिन (BHI 30/70) terápia során [7, 8, 9]. Az étkezéskor adagolt előkevert analóg inzulिन kedvezőbb postprandialis profil eredményez, mint a humán premix inzulिन bármely időzítéssel (étkezéskor vagy 15 perccel étkezést megelőzően) alkalmazva [11].

A BIAsp inzulिन kezelés hatását a szénhidrát-anyagcserére több tanulmányban is vizsgálták. Egy korai, 12 hetes nyílt vizsgálatban Boehm és mtsai 294, napi kétszeri inzulinkezelésben lévő cukorbeteg randomszerűen vagy napi kétszeri BIAsp vagy napi kétszeri bifázisos humán inzulिन (BHI) kezelési csoportba soroltak. A három főétkezést követő postprandialis vércukorszint-emelkedés szignifikánsan ( $p < 0,02$ ) kisebb mértékű volt a BIAsp-kezelés mellett. A súlyos hypoglykaemiás események száma körülbelül feleannyi volt a BIAsp-, mint a BHI-terápián. Az összes hypoglykaemia gyakorisága, a HbA<sub>1c</sub>-szintek és a BMI változása nem különbözött a két csoportban a 12 hetes kezelés végén [12].

Egy 24 hónapos, randomizált, multinacionális tanulmányban 125, 2-es típusú cukorbeteg hasonlították össze a BIAsp- és a BHI-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát. A HbA<sub>1c</sub>-szintek hasonlóak voltak a két csoportban. A súlyos hypoglykaemiás események száma is hasonló volt az első év végén, de szignifikánsan kevesebb ( $p = 0,04$ ) a BIAsp-csoportban a második év végén. A testsúly lényegében változatlan maradt a BIAsp-, de

3. táblázat | A laboratóriumi paraméterek, a vérnyomás, a testsúly és a napi inzulinigény változása 6 hónappal a BIAsp-kezelés megkezdését követően

Esetszám: 2898	Átállítás előtt	Átállítás után	P-érték
HbA <sub>1c</sub> (%)	9,10 ± 1,44	7,62 ± 1,00	$p < 0,001$
HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	4,2%	21,8%	$p < 0,001$
Összkoleszterin (mmol/l)	5,89 ± 1,31	5,33 ± 1,11	$p < 0,001$
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,17 ± 0,37	1,20 ± 0,36	$p < 0,001$
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,35 ± 1,12	2,91 ± 0,98	$p < 0,001$
Triglicerid (mmol/l)	2,74 ± 2,14	2,14 ± 1,24	$p < 0,001$
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	149 ± 17,3	136,3 ± 12,4	$p < 0,001$
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	88,4 ± 10,8	82,3 ± 7,9	$p < 0,001$
Testsúly (kg)	84,2 ± 14,9	82,6 ± 13,9	$p < 0,001$
Napi inzulinadag (NE/nap)	49,0 ± 17,4	48,4 ± 17,6	$p < 0,001$

átlagosan 2 kg-mal nőtt a BHI-kezelés mellett ( $p = 0,07$ ) [13].

A fenti vizsgálatok szerint tehát a BIAsp megbízható készítmény, amely mellett a súlyos hypoglykaemiás események száma szignifikánsan alacsonyabb, mint a BHI-kezelés mellett. Ezenkívül a postprandialis vércukorszint-emelkedés is szignifikánsan kisebb mértékű – miközben nincs szükség „kivárára” az inzulininjekció és az étkezés között. Ugyanakkor, ezekben a korai vizsgálatokban a HbA<sub>1c</sub> értéke nem különbözött a BHI- és a BIAsp-kezelés mellett.

Az ACTION tanulmányban 81 betegen, akik metformin + pioglitazon kombinációval már nem voltak egyensúlyban tarthatók (HbA<sub>1c</sub> >8%), a kombinált OAD-kezelést a betegek egyik csoportján ( $n = 42$ ) napi 2-szeri NovoMix® 30-kezeléssel egészítették ki. Ezen utóbbi csoportban 28 beteg (67%) érte el a HbA<sub>1c</sub> <7%, és 21 (50%) a HbA<sub>1c</sub> <6,5% szintet 26 héttel a kezelés kiegészítése után. A tablettás csoportban a HbA<sub>1c</sub> szintje 8,0% felett maradt [14].

Garber és mtsai összesen 100 T2DM betegen tanulmányozták a BIAsp-kezelés hatékonyságát. A betegek előzőleg kombinált OAD vagy OAD + bedtime inzulinkezelésen voltak, HbA<sub>1c</sub>-szintjük 7,5–10% között volt. Az OAD-dal kezelt csoportban a betegek kezelését NovoMix® 30 inzulinnal egészítették ki, az OAD + bedtime rendszerben pedig a bazális inzulint NovoMix® 30-ra cserélték. Később, a vércukorszint és a HbA<sub>1c</sub>-szint alapján az egyszeri inzulint kétszeri, esetleg napi háromszori injekciós rezsimre változtatták. Az összesen 48 hetes kezelés végére a HbA<sub>1c</sub> <6,5%, illetve <7,0%-ot elérők aránya 21% és 41%, 52% és 70%, illetve 60% és 77% lett a napi 1-szeri, 2-szeri, illetve 3-szori BIAsp-kezelés mellett [15].

A fenti két vizsgálat tehát azt igazolta, hogy a BIAsp-kezelés csökkenteni képes a HbA<sub>1c</sub>-szintet olyan betegekben, akik esetében kombinált OAD-terápiával vagy OAD + bedtime inzulin kezeléssel már nem megfelelő a szénhidrát-anyagcsere, illetve az azt jelző HbA<sub>1c</sub>-szint.

A „4 T” vizsgálatban 708, 2-es típusú cukorbeteg, akiknek szénhidrát-anyagcseréje a maximális tolerált adagú orális antidiabetikummal már nem volt megfelelően rendezett (HbA<sub>1c</sub> 7,0–10,0% között), a tablettás kezelést napi kétszeri BIAsp inzulinnal, napi háromszori (a főétkezésekhez adott) aszpart inzulinnal (NovoRapid) vagy napi egyszeri (szükség szerint kétszeri) detemir inzulinnal (Levemir) egészítették ki. A betegek besorolása a három terápiás csoport valamelyikébe randomszerűen történt. Az 1 éves kezelés után a detemir inzulin kiegészítés mellett szignifikánsan magasabb volt a HbA<sub>1c</sub>-szint, mint a BIAsp vagy a háromszori aszpart inzulinnal mellett (7,6% vs. 7,3%, illetve 7,2%,  $p < 0,001$ ). Azon betegek aránya, akik elérték a HbA<sub>1c</sub> <6,5% szintet, 17%, 23,9%, illetve 8,1% volt a BIAsp, a 3-szori aszpart-, illetve a detemircsoportban. Ugyanakkor a hypoglykaemiás események száma az aszpartkezelés mellett volt a legnagyobb, és a detemirkezelés mellett a legkisebb. Ha-

sonlóan, a testsúly is a napi háromszori aszpartkezelés mellett nőtt a legjobban és a detemir mellett a legkevésbé [16].

A BIAsp inzulin kezelés eredményei a másik két kezelési csoport között helyezkedtek el: a készítmény naponta kétszer adva jobban csökkentette a HbA<sub>1c</sub> szintjét és a PPH mértékét, mint a detemir bázisinzulin, ugyanakkor kevesebb hypoglykaemiát és kisebb mértékű súlynövekedést okozott, mint a napi háromszori aszpart inzulinnal. Mindez természetesen nem jelent (egyik készítményre nézve sem) „szuperioritást”, de jól mutatja, hogy a 2-es típusú cukorbetegség jelentős hányadának optimális kezelést jelenthet az analóg premix inzulin mint kezdeti inzulinkezelés.

Az idézett vizsgálatok előre tervezett, *randomizált, prospektív tanulmányok* voltak. Bár ezek a tanulmányok precíz adatokat szolgáltatnak az előre kitűzött „végpontok” gyakoriságáról, azok kialakulásának okairól, hátrányuk mégis, hogy a vizsgálat speciális szempontok alapján preszelektált betegcsoportokon, előre kialakított („preparált”) körülmények között történik. Ezen okok miatt a vizsgálatból gyakran kizárják a betegek jelentős részét, akik azonos betegségben szenvednek és hasonló terápiát igényelnének. Mindezek miatt a kapott eredmények átvitele a mindennapi gyakorlatba sokszor csak bizonyos fenntartásokkal és korrekciókkal lehetséges. Nem elhanyagolható szempont az sem, hogy a randomizált-kontrollált vizsgálatok meglehetősen drágák.

Az úgynevezett *obszervációs, retrospektív vizsgálatok* utólag dolgoznak fel olyan eredményeket, amelyeket nem randomizált betegcsoportokon nyertek. Bár emiatt az adatok néha hiányosak, és a kontrollcsoport hiánya miatt a „study effect” mértéke nem ítéhető meg pontosan, a vizsgálatok a szokásos rutin orvosi ellátás körülményei szerint történnek, és a kapott eredmények jól alkalmazhatók a mindennapi terápiás gyakorlatban [17].

A leírtak miatt az obszervációs vizsgálatok az utóbbi években felértékelődtek. Amint *Lighthelm és mtsai* kiemelték, a randomizált, prospektív vizsgálatok ugyan továbbra is magasabb szintű evidenciát képviselnek, de az így kapott eredményeket jól kiegészítik (és adott esetben megerősítik) az obszervációs vizsgálatokkal nyert adatok [18]. Mindezek mellett az obszervációs vizsgálatok költsége kisebb, mint a randomizált-prospektív vizsgálatoké.

A BIAsp-kezelés eredményeivel kapcsolatban a közelmúltban két nagyszabású obszervációs tanulmány eredményeit közölték. A PRESENT (Physicians’ Routine Evaluation of Safety and Efficacy of NovoMix® 30 Therapy) tanulmányban több mint 33 000, BIAsp inzulinnal kezelt beteg adatait dolgozták fel. A kapott eredményekből több publikáció is született, az első 3 hónapos, majd a 6 hónapos kezelés részeredményeit külön-külön is publikálták. A legfontosabb eredmények az alábbiakban foglalhatók össze:

*Shestakova és mtsai* tárgyalták a bevont betegek alapadatait. Eszerint a betegek HbA<sub>1c</sub>-szintje 9,3–9,4%,



vércukorszintjük éhgyomorral átlagosan 11,3–11,6, postprandialisan 16,0 mmol/l volt – az anyagcserehelyzet tehát meglehetősen rossz volt a BIAsp-kezelés bevezetése előtt. A betegek 13%-a semmiféle terápiában nem részesült, 38%-uk kapott antidiabetikus tablettát, 28%-uk inzulint, és 19% részesült kombinált (tabletta + inzulin) kezelésben. A betegek közel 50%-án mutattak ki retinopathiát, illetve neuropathiát [19].

*Gao és mtsai* a kínai centrumok eredményeit önállóan is feldolgozták. A közlemény összesen 11 660 beteg 3 hónapos BIAsp-kezelésének eredményeit tartalmazza. Eszerint – az előzetes glükózstátustól és kezeléstől függően – a HbA<sub>1c</sub>-szint 1,86–2,29%-kal csökkent (a legnagyobb mértékben azokban a betegekben, akik korábban nem részesültek kezelésben). Az éhomi vércukorszint 2,8–4,0, a postprandialis vércukorszint 5,2–7,2 mmol/l-rel csökkent a harmadik hónap végére. Hypoglykaemiás reakció ritkán fordult elő és általában enyhe volt (nem járt súlyos tudatzavarral, minden esetben a betegek maguk rendezték a hypoglykaemiás állapotot). Az egyéb adverz reakciók gyakorisága 1% alatt volt (lipodystrophia, inzulinallergia és oedema megjelenése fordult elő, elsősorban a 65 év feletti betegcsoportban) [20]. Hasonló megfigyelésekről számoltak be koreai és indiai munkacsoportok is.

A hat hónapos BIAsp-kezelés eredményeit összesítve közölték *Khutsoane és mtsai*. A közleményben 13 országból összesen 21 977 beteg adatai szerepelnek. A HbA<sub>1c</sub> szintje 1,33–1,81%-kal csökkent, és a hatodik hónap végére a betegek 27,7%-a érte el a <7,0%-os szintet (a kiindulási 4,8%-kal szemben,  $p < 0,001$ ). A hypoglykaemiás és egyéb adverz események ritkák és általában enyhék voltak [21].

A másik nagy tanulmány, amelyik a BIAsp-kezelés eredményeit dolgozta fel, az IMPROVE vizsgálat volt, amely méltán tartható a diabetes területén az eddig végzett legnagyobb obszervációs tanulmánynak. Összesen 52 419, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegen értékelték a BIAsp (NovoMix® 30)-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát. A vizsgálatban 11 ország vett részt. A besorolt betegek között – a PRESENT vizsgálat betegeihez hasonlóan – egyaránt voltak nem kezelt („drug-naive”), valamint OAD-dal vagy humán inzulin, illetve a kettő kombinációjával kezelt betegek. A besoroláskor a betegek 27,5%-án volt igazolható macrovascularis, és 42,1%-ukon microvascularis szövődmény.

A vizsgálatban a BIAsp-kezelés 26. hete után kapott eredményeket hasonlították össze a kiindulási adatokkal. E közlemény írásakor a teljes anyag feldolgozása még folyamatban van, de a kezelés hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó előzetes eredményeket már publikálták. Eszerint a szénhidrát-anyagcserét tükröző paraméterek változása országonként jelentősen különbözött. A HbA<sub>1c</sub> szintje a BIAsp-kezelés bevezetése előtti értékhez képest szignifikánsan ( $p < 0,001$ ), 0,4–2,8%-kal csökkent, a legnagyobb csökkenést a kínai, a legkisebbet a görögországi betegeken észlelték.

A HbA<sub>1c</sub> <7,0% szintet a betegek 16,7–71%-a érte el. A napi inzulinadag enyhén (0,05–0,20 IU/ttkg), de szignifikáns mértékben ( $p < 0,05–0,001$ ) nőtt. A testsúly nem változott. Az életminőséget felmérő kérdőívek szerint a terápiával megelégedett betegek aránya 10,0%-ról 59,2%-ra emelkedett.

Az enyhe hypoglykaemiás reakciók gyakorisága azonos volt a BIAsp bevezetésekor és 26 héttel később (2,77 vs. 2,62 esemény/betegév). A súlyos hypoglykaemiás reakciók száma azonban a kiinduláshoz képest 94%-kal csökkent. Az egyéb adverz reakciók gyakorisága igen alacsony, 0,01% alatti volt, elsősorban inzulinnal szembeni hiperszenzitivitás fordult elő [22, 23].

Saját retrospektív tanulmányunkban összesen 2898 beteg adatait dolgoztuk fel. Az általunk vizsgált populáció különbözött a PRESENT és az IMPROVE tanulmány betegeitől, mivel a BIAsp-kezelésre történő váltás minden esetben előzetes BHI-kezelésről történt (a hazai OEP-rendelkezéseknek megfelelően). Anyagunkban tehát nem szerepeltek „drug-naive” vagy csak OAD-dal kezelt betegek. Előnye tehát a hazai felmérésnek, hogy a váltás előtti terápia szempontjából a betegcsoport nem volt olyan heterogén, mint a PRESENT és az IMPROVE vizsgálatban. Ezenkívül geográfiai és etnikai különbségekkel sem kellett számolnunk. Ugyanakkor, mivel a betegek a váltás előtt is kivétel nélkül premix inzulint kaptak, kisebb mértékű HbA<sub>1c</sub>-szint-csökkenés, és általában az anyagcsere és a vascularis kockázati tényezők csekélyebb mértékű javulása volt várható, mint a fenti két obszervációs vizsgálatban.

A leírtak ellenére a 6 hónapos BIAsp-kezelés végére a HbA<sub>1c</sub>-szint jelentős, statisztikailag erősen szignifikáns csökkenését észleltük. Az átlagos csökkenés (1,48%) megközelítette a PRESENT és az IMPROVE tanulmányokban észlelt átlagos HbA<sub>1c</sub>-szint-változást, illetve azonos volt azzal, amit a PRESENT tanulmányban az előzőleg is inzulinnal kezelt betegeken észleltek (1,45 ± 1,76%). Különbséget találtunk viszont a HbA<sub>1c</sub> változásában az előzetes kezelés helye szerint: az alapellátásban a kiindulási HbA<sub>1c</sub>-szint magasabb, és ennek megfelelően a csökkenés is nagyobb mértékű volt, mint a szakellátásban kezelt betegekben: 1,57% vs. 1,41%. Ugyanakkor a kezdettől a szakellátásban kezelt betegeken észlelt 1,41%-os csökkenés mutatja, hogy az átállítás utáni HbA<sub>1c</sub>-szint-csökkenés nem azért alakult ki, mert a betegek az alapellátásból a szakellátásba kerültek, hanem az elsősorban a BIAsp hatékonyságának tudható be.

A testsúly mérsékelt fokú, de statisztikailag szignifikáns csökkenése a kezelésváltást követő 6 hónapban hasonlóan alakult a pusztán inzulinnal kezelt és az inzulin mellett orális antidiabetikumot (jellemzően metformint) kapók között. A csökkenés mértéke a magasabb kiindulási testsúlyúak körében volt a legjelentősebb (több mint 3 kg). Érdemes újra megemlíteni, hogy a BIAsp-kezeléssel azoknak a betegeknek is csökkent a testsúlya, akik esetében az átállítás indoka éppen a BHI-kezelés mellett megfigyelt jelentős súlynövekedés volt.

A felsorolt – prospektív és retrospektív – tanulmányokban az egyéb cardiovascularis kockázati tényezők változását nem követték. Magunk vizsgáltuk a lipidszintek, valamint a vérnyomás változását is, összehasonlítva a paramétereket a terápiaváltás és a 6 hónapos kezelés végén. Azt találtuk, hogy mind a lipidszintek, mind a vérnyomásértékek szignifikánsan javultak a BIAsp-kezeléssel. E kedvező hatás oka nem teljesen világos. Egyes paraméterek (például a trigliceridszint) a vércukorszint változását követik, így a javulás érthető. Más kockázati tényezőkre ez nem vonatkozik. A felmérés retrospektív jellege miatt nincs információnk arról, hogy az antihipertenzív vagy a lipidcsökkentő gyógyszerek dózisát növelték-e a 6 hónapos kezelés idején. A testsúly csökkenése hozzájárulhatott a vérnyomásértékek és a lipidszintek javulásához. Nem zárható ki azonban, hogy az úgynevezett „study effect” a fenti paraméterek javulásában – legáltalában részben – szintén szerepet játszott.

A terápiaváltáskor a szakellátásban kezelt betegek számos paramétere jobb volt, mint az alapellátásban kezelt betegeké. Ez egyrészt nem meglepő, hiszen a szakellátásban dolgozó orvosok általában az adott területre vonatkozóan speciális képzettséggel rendelkeznek. Elgondolkodtató viszont, hogy a vizsgált paraméterek egy részének szintje (LDL-koleszterin, szisztolés és diasztolés vérnyomás) még a 6 hónapos kezelés melletti szignifikáns csökkenés után is a jelenleg elfogadott célértékek felett maradt. Ez az eredmény sajnálatos módon összecseng más hazai felmérések eredményeivel (például REALITY, CÉL-program stb.) [24, 25].

## Következtetés

Összefoglalva a leírtakat: az eredmények egyértelműen igazolták, hogy a BIAsp-kezelés mellett a szénhidrátanyagcsere jelentősen javul, ami részben az alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-szintben és a célértéket elérők szignifikánsan magasabb számában, másrészt a ritkábban előforduló hypoglykaemiás reakciókban nyilvánult meg. A javulás nem magyarázható study efféktussal vagy a betegek szakellátásba való átvételével, az ok maga a BIAsp inzulin. Az egyéb cardiovascularis tényezők szignifikáns javulása szintén fontos eredmény, de magyarázata egyelőre hiányzik, és kontrollált, prospektív tanulmányok elvégzését igényli.

Fontos még felhívni a figyelmet arra a tényre, hogy a BIAsp-kezelés mellett a napirend lényegesen egyszerűbb és flexibilisebb, mint a BHI-kezelés mellett. Így az idősebb, 2-es típusú cukorbeteg számára a BIAsp-kezelés egyszerű, de az anyagcsere szempontjából igen hatékony, optimális terápiát jelenthet.

## A tanulmányban részt vevő orvosok

Dr. Ábrám Csilla, dr. Ádám Ildikó, dr. Adorjáni Endre, dr. Ambrusics Anna, dr. Bagosi Zoltán, dr. Bakó Barnabás, dr. Balogh Zoltán, dr. Baranyi Éva, dr. Bárdos János, dr. Barta György, dr. Báthory Mária, dr.

Becher Péter, dr. Beke Nóra, dr. Benke Károly, dr. Benkő Katalin, dr. Beranek László, dr. Bikov Oleg, dr. Birkus Zita, dr. Bíró Enikő, dr. Boldizsár Ágnes, dr. Borda Ferenc, dr. Borsos Sándor, dr. Bóta László, dr. Bősze Tibor, dr. Bujdos Etelka, dr. Bujtor Zoltán, dr. Czigány Tamás, dr. Csapó Ibolya, dr. Császár Tímea, dr. Csecsei Gyöngyi, dr. Csitneki Szilvia, dr. Csoszor Mária, dr. Csuka László, dr. Deák László, dr. Dezső Enikő, dr. Dezső László, dr. Dobó Edit, dr. Dobó István, dr. Domboróczi Zsolt, dr. Domonkos Zsolt, dr. Dósa Magdolna, dr. Dömötör Erzsébet, dr. Ésik Katalin, dr. Fazekas Gyula, dr. Fehér Mária, dr. Fehér Zsuzsa, dr. Fehérvári Mária, dr. Fekete Gyula, dr. Fekete Ágnes, dr. Felföldi Éva, dr. Ferenczi Judit, dr. Ferenczi Péter, dr. Filó Andrea, dr. Fodor István, dr. Fövényi József, dr. Frittman Valéria, dr. Fulcz Ágnes, dr. Fülöp Tibor, dr. Gaál Zsolt, dr. Gazdag Andrea, dr. Gerő László, dr. Grósz Andrea, dr. Gyimesi András, dr. Hajdú Csaba, dr. Hajdú László, dr. Halmos Tamás, dr. Halmos Zsuzsanna, dr. Harcsa Eleonóra, dr. Hegedűs Melinda, dr. Hernandez Edina, dr. Herr Gyula, dr. Holzinger Gábor, dr. Horthy Richárd, dr. Jaros Eleonóra, dr. Juhász Elek, dr. Juhász Márta, dr. Kajetan Miklós, dr. Káplár Miklós, dr. Kapui Márton, dr. Károlyi Hortenzia, dr. Katona Éva, dr. Kazi Zsuzsanna, dr. Kékesi Gábor, dr. Késmárky Nóra, dr. Király Ibolya, dr. Kis-Gombos Piroska, dr. Kiss Éva, dr. Kiss Julianna, dr. Klein Katalin, dr. Kocsis Ildikó, dr. Kocsis Ildikó, dr. Kovács Éva, dr. Kovács Irén, dr. Kovács István, dr. Kovács Zoltán, dr. Kovalik Rita, dr. Kozák Erna, dr. Kozma Tamás, dr. Könyves László, dr. Kvasznicska Ilona, dr. Laczkó Andrea, dr. Lászlóczky Ágnes, dr. Lehotkai Lajos, dr. Lelkesi Anita, dr. Lovász Etel, dr. Lőrincz Ildikó, dr. Lukács Miklós, dr. Mácsai Emília, dr. Maros Éva, dr. Marton Zoltán, dr. Miléder Margit, dr. Mitró János, dr. Molnár Zsuzsa, dr. Móricz József, dr. Murányi Anikó, dr. Muth Lajos, dr. Münster Zsuzsa, dr. Nádas Judit, dr. Nagy Bertalan, dr. Nagy György, dr. Neuwirth Gyula, dr. Noll Éva, dr. Nyirati Csaba, dr. Oláh Ilona, dr. Ónosí Csilla, dr. Oroszlán Tamás, dr. Papp Zsuzsanna, dr. Parrag József, dr. Petró Gizella, dr. Polyák Annamária, dr. Poór Ferenc, dr. Rakk Erika, dr. Rákossy Csaba, dr. Regényi Jakab, dr. Révész Katalin, dr. Rippl Ilona, dr. Sal István, dr. Sallai Tamás, dr. Sánta Ilona, dr. Sántha Klára, dr. Schandl László, dr. Sebestyén Júlia, dr. Simon János, dr. Simon Kornél, dr. Sipos Ildikó, dr. Somogyi Anikó, dr. Spróber Zita, dr. Strényer Ferenc, dr. Sudár Zsolt, dr. Szabó Attila, dr. Szabó Judit, dr. Szabó Melinda, dr. Szabó Sándor, dr. Szabó Sándor, dr. Szajbert Terézia, dr. Szántó Péter, dr. Szauter Csaba, dr. Székely Alice, dr. Szelestei Tamás, dr. Szepesvári Szabolcs, dr. Szí Vince, dr. Szigligeti Péter, dr. Szilágyi Erzsébet, dr. Szücs Mónika, dr. Tábor Ilona, dr. Takács József, dr. Tarkó Mihály, dr. Thaisz Erzsébet, dr. Tihanyi Mária, dr. Tornoczkó János, dr. Tóth Ildikó, dr. Tóth János, dr. Tóth Mária, dr. Tóth Mária, dr. Tóth Tibor, dr. Tóth Zsuzsanna, dr. Török Kálmán, dr. Ulrich Gabriella, dr. Ürögi Éva, dr. Vangel Sándor, dr. Varga István, dr. Varga Richárd, dr. Vén Gabriella, dr. Vida Klára, dr. Vidróczki Erzsébet, dr. Wagner Gyula, dr. Wudi Krisztina, dr. Yusef Abubakar.

## Irodalom

- [1] Wild, S., Roglic, G., Green, A. és mtsai: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabet. Care*, 2004, 27, 1047–1053.
- [2] *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.
- [3] *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, 352, 837–853.
- [4] *Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R. és mtsai*: For The STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *JAMA*, 2003, 290, 486–494.
- [5] *Hanefeld, M., Cagatay, M., Petrowitsch, T. és mtsai*: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic pa-

- tients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur. Heart J.*, 2004, 25, 10–16.
- [6] *Ceriello, A.*: Post-prandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*, 2005, 54, 1–7.
- [7] *Jacobsen, L. V., Sogaard, B., Riis, A.*: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of a soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 56, 399–403.
- [8] *Gough, S. C. L., Tibaldi, J.*: Biphasic insulin aspart in type 2 diabetes mellitus. An evidence-based medicine review. *Clin. Drug. Invest.*, 2007, 27, 299–324.
- [9] *Lammert, M., Palmer, A., Roze, S. és mtsai*: Decreased rates of major hypoglycaemic events lead to improved long term cost effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 versus biphasic human insulin 30 in type 2 diabetic subjects in Danish, Finnish, German, Norwegian, Spanish, Swedish and UK settings. *Value Health*, 2004, 7, 649.
- [10] 38/2007. (VII. 25.) EüM-rendelettel módosított 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM-rendelet 2. melléklet 3. b) Magyar Közlöny 2007/98. szám.
- [11] *Kapitza, C., Rave, K., Ostrowski, K. és mtsai*: Reduced postprandial glycaemic excursion with biphasic insulin Aspart 30 injected immediately before a meal. *Diab. Med.*, 2004, 21, 500–501.
- [12] *Boehm, B., Home, P., Behrend, C. és mtsai*: Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diab. Med.*, 2002, 19, 393–399.
- [13] *Boehm, B. O., Vaz, J. A., Brondsted, L. és mtsai*: Long-term efficacy and safety of biphasic human insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Eur. J. Int. Med.*, 2004, 15, 496–502.
- [14] *Raskin, P., Chaykin, L., Bracer, R. és mtsai*: Biphasic insulin aspart 30 added to metformin/pioglitazone therapy enables 50% of type 2 diabetes subjects with HbA<sub>1c</sub> >8.0% to achieve the IDF goal of HbA<sub>1c</sub> <6.5%. Poster presentation at: 19th world congress of the International Diabetes Federation, Capetown, South Africa, December 3–7, 2006.
- [15] *Garber, A. J., Wahlen, J., Wahl, T. és mtsai*: Attainment of glycaemic goal in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diab. Obes. Metab.*, 2006, 8, 58–66.
- [16] *Holman, R. R., Thorne, K. I., Farmer, A. J. és mtsai for the 4-T Study Group*: Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 1–15.
- [17] *Editorial. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.* *Br. Med. J.*, 2007, 335, 806–808.
- [18] *Ligthelm, R. J., Borzi, V., Gumprecht, J. és mtsai*: Importance of observational studies in clinical practice. *Clin. Ther.*, 2007, 29, 1284–1292.
- [19] *Shestakova, M., Bech, O. M., Momani, M. S.*: Study design and baseline characteristics of patients in the PRESENT study. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 2008, 81S, S3–S9.
- [20] *Gao, J., Guo, X. H., Vaz, J. A. for the PRESENT Study Group*: Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: Chinese PRESENT Study. *Diab. Obes. Metab.*, 2009, 11, 33–40.
- [21] *Khutsoane, D., Sharma, S. K., Almustafa, M. és mtsai for the PRESENT Study Group*: Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. *Diab. Obes. Metab.*, 2008, 10, 212–222.
- [22] *Valensi, P., Benroubi, M., Borzi, V. és mtsai on behalf of the IMPROVE Study Group Expert Panel*: The IMPROVE study – a multinational, observational study in type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts. *Int. J. Clin. Pract.*, 2008, 62, 1809–1819.
- [23] *Valensi, P., Benroubi, M., Borzi, V. és mtsai on behalf of the IMPROVE Study Group Expert Panel*: Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix® 30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE observational study. *Int. J. Clin. Pract.*, 2009, 63, 522–531.
- [24] *Márk L., Zámolyi K., Pados Gy. és mtsai*: Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során – Magyarország 2004. *Orv. Hetil.*, 2005, 146, 147–152.
- [25] *Paragh Gy., Pados Gy., Karádi I. és mtsai*: Mennyiben valósulnak meg a terápiás konszenzus konferencia irányelvei? – CÉL program. *Metabolizmus*, 2005, 3, 1–6.

(Gerő László dr.,  
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083  
e-mail: gero@bell.sote.hu)

**Óbudai jól prosperáló mikrovállalkozás  
vezető munkatársat keres egészségügyi termékeinek fejlesztéséhez.**

Angolul beszélő és vezetési tapasztalattal rendelkező gyógyszerész, orvos, biológus előnyt élvez.  
dolhay@dolhay.hu