

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Inicjacja i intensyfikacja leczenia insulinami ludzkimi w cukrzycy typu 2 — podejście praktyczne

Initiation and intensification of the type 2 diabetes therapy with human insulins — practical approach

STRESZCZENIE

Mieszanki insulinowe odgrywają ważną rolę w leczeniu cukrzycy typu 2 po wystąpieniu nieskuteczności leków doustnych. Przy rozpoczynaniu leczenia insuliną, po krótkim okresie postępowania skojarzonego lekami doustnymi i insuliną NPH, często konieczne jest przejście do stosowania mieszanek. Akceptowane jest także rozpoczynanie insulinoterapii od stosowania mieszanek dwa razy dziennie. Nie wykazano istotnych różnic w efektach leczenia między mieszankami insulin ludzkich i analogowych. Przy wprowadzeniu mieszanek insulin ludzkich obserwowano poprawę jakości życia. W niektórych sytuacjach bardziej przydatne są mieszanki insulin ludzkich niż analogowych, na przykład przy gastroparezie albo u chorych preferujących dodatkowe przekąski między posiłkami. (*Diabet. Klin.* 2012; 1, 1: 33–37)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, rozpoczynanie terapii insuliną, mieszanki insulin ludzkich, mieszanki analogowe, jakość życia

ABSTRACT

Premixed insulins have a very important role in the therapy of type 2 diabetes after fail of the oral treat-

ment. In initiation of insulin therapy, after short period of combined therapy with oral drugs and NPH insulin, introduction of premixed insulins is necessary. Often the initiation of insulin therapy with two daily injections of premixed insulins is also accepted. There are no serious differences in effects of therapy between human and analog premixed insulins. After introduction of human premixed insulins the improvement in quality of life was observed. In some circumstances there is superiority of human premixed insulins in comparison to analog premixed insulins, eg. in gastroparesis or in patients preferring snacks between main meals. (*Diabet. Klin.* 2012; 1, 1: 33–37)

Key words: type 2 diabetes, initiation of insulin therapy, premixed human insulins, premixed analog insulins, quality of life

Wprowadzenie

Jak to wynika z określenia cukrzycy typu 2 w klasyfikacji cukrzycy według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), choroba ta rozwija się od przeważającej insulinooporności do coraz bardziej zaawansowanego upośledzenia i wyczerpania funkcji komórki beta [1]. Ten stan wyczerpania rezerw komórek beta jest wykazywany nawet w postaci 50-procentowego obniżenia funkcji już w momencie wykrycia cukrzycy typu 2 [2]. W związku z tym wszystkie algorytmy leczenia cukrzycy typu 2 przewidują konieczność przejścia w różnym czasie z leczenia wyłącznie doustnego do leczenia insuliną [3, 4]. Ponieważ jest to poważny moment decyzyjny

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
e-mail: mmsierad@cyf-kr.edu.pl
Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 1, 33–37
Copyright © 2012 Via Medica
Nadesłano: 14.02.2012 Przyjęto do druku: 28.02.2012

o aspektach zarówno metabolicznych, psychologicznych, jak i organizacyjnych, nie bez znaczenia jest wybór momentu wdrożenia insulinoterapii, sposobu i preparatu realizacji tej inicjacji oraz osoby przeprowadzającej ten ważny krok w historii leczenia poszczególnych chorych na cukrzycę typu 2. Jeśli chodzi o stronę organizacyjną, to ze względu na dużą liczbę chorych wymagających w odpowiednim czasie tego kroku, w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) wdrażanie insulinoterapii i prowadzenie leczenia skojarzonego insuliną oraz lekami doustnymi może być realizowane w gabinecie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej [4]. Dokładnie sposób przechodzenia do leczenia insuliną opisują „Zasady postępowania w cukrzycy” skierowane do lekarzy rodzinnych, precyzując nie tylko wskazania do wprowadzenia insulinoterapii, ale także algorytm tego postępowania oraz wskazując granice wspomnianego działania do momentu wprowadzenia intensywnej insulinoterapii, która powinna być prowadzona przez diabetologa [5]. Fakt, że zagadnienie to uwzględniono w zaleceniach PTD i Kolegium Lekarzy Rodzinnych wskazuje na ważne znaczenie tego problemu i na ciągłą aktualność dyskusji nad tym ważnym etapem terapii cukrzycy typu 2.

Rozpoczynanie leczenia insuliną

W algorytmie terapii cukrzycy typu 2 po okresie monoterapii metforminą lub innymi lekami doustnymi można wprowadzić dodatkowo, raczej w małej liczbie przypadków, insulinę bazową, a następnie przejść, co jest najczęstszą formą terapii, do leczenia dwoma dawkami insuliny (z reguły w skojarzeniu z metforminą). Kolejnym etapem może być intensywna insulinoterapia — zarezerwowana dla osób niedających się wyrównać metabolicznie mieszankami insulinowymi lub prowadzących aktywny tryb życia. Metoda ta może być zresztą wprowadzona wcześniej. Wskazaniami do wprowadzenia insulinoterapii w cukrzycy typu 2 będzie, poza sytuacjami przejściowego jej stosowania w stanach nagłych, przede wszystkim wtórna nieskuteczność leków doustnych. Poza tym mogą to być konieczność wynikająca z nietolerancji leków doustnych, stany chorobowe będące przeciwwskazaniem do terapii doustnej (np. niewydolność nerek), ciąża w cukrzycy typu 2 i, co jest raczej rzadsze, uzasadnione życzenie chorego [6]. Należy stwierdzić, że wdrażanie leczenia insuliną odbywa się zarówno w Polsce, jak i na świecie zdecydowanie zbyt późno, gdy wartości HbA_{1c} osiągają poziom powyżej 9%, podczas gdy zalecenia wskazują na konieczność wprowadzenia

insulinoterapii w cukrzycy typu 2, gdy HbA_{1c} przez dłuższy czas przekracza 7,0% [7, 8]. Wprowadzenie insulinoterapii starają się odłożyć pacjenci, ale także często lekarze, wskutek zjawiska „psychologicznej insulinooporności” [9].

W modelu stosowania leków doustnych i jednego wstrzyknięcia insuliny podstawowym działaniem jest dodanie w godzinach wieczornych insuliny NPH, w tym modelu bowiem jest to postępowanie z wyboru. Dawka początkowa insuliny NPH powinna wynosić 0,2 j./kg mc. lub 10 j. W przypadku niezadowolającej glikemii należy dawkę zwiększać o 2–6 j., aż do uzyskania wyrównania metabolicznego. Ponieważ wskazaniem w tej sytuacji jest głównie obniżenie nocnej i porannej hiperglikemii, trudnej do kontroli lekami doustnymi, czas działania NPH — wynoszący 10, do maksymalnie 16 godzin, z początkiem działania około 2–4 godzin i ze szczytem działania około 5 godzin — w praktyce dobrze nadaje się do tej sytuacji. Przy jednym wstrzyknięciu insuliny w godzinach wieczornych można również wykorzystać preparaty dwufazowe, czyli mieszanki insuliny krótkodziałającej i NPH. Do dyspozycji są tutaj mieszanki z analogiem szybko działającym lub klasyczną insuliną ludzką. Wobec braku skuteczności jednego wstrzyknięcia lub zwiększenia zapotrzebowania na insulinę powyżej 40 j. rozwiązaniem są dwa wstrzyknięcia mieszanek insulinowych. Również w modelu dwóch wstrzyknięć mieszanki można stosować oba typy preparatów, w zasadzie o identycznych wskazaniach i efektywności działania. Warto dodać, że przy jednym wstrzyknięciu mieszanek często trudno jest uzyskać zadowalający efekt metaboliczny. Na większą skuteczność mieszanek insulinowych — zarówno insuliny ludzkiej, jak i analogowych — w porównaniu z jednym wstrzyknięciem, także analogów długodziałających, wskazano w wielu publikacjach [10, 11]. Jak stwierdzono, znacznie skuteczniejsze są mieszanki insulinowe w dwóch wstrzyknięciach, chociaż w odniesieniu do mieszanek analogowych konieczne jest czasem jednak zastosowanie trzech wstrzyknięć takiego preparatu [12]. Jest to już jednak model, który można nazwać intensyfikowaną insulinoterapią, i lepiej go realizować poprzez południowe dostrzyknięcie krótkodziałającej składowej mieszanki — analogowej czy, przy terapii mieszankami insuliny ludzkiej, krótkodziałającej insuliny ludzkiej [6].

Problem wyboru preparatu insuliny

Odnośnie do porównania obu rodzajów mieszanek w wykorzystaniu ich do inicjowania leczenia cukrzycy typu 2 wykonano wiele badań. Takim ba-

Tabela 1. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mieszanek analogowych i ludzkich (wg [13])

Badana cecha	Mieszanki insuliny ludzkiej	Mieszanki analogowe
Glikemia na czczo	Skuteczniejsze	Mniej skuteczne
Glikemia poposiłkowa	Mniej skuteczne	Skuteczniejsze
HbA _{1c}	Brak różnic	
Przyrost masy ciała	Brak różnic	
Hipoglikemie	Brak różnic	
	w odniesieniu do liczby ogólnej i łagodnych	

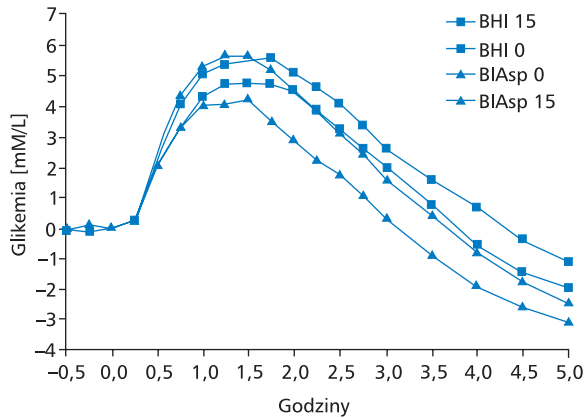
daniem była metaanaliza Quayyuma i wsp. Obejmuje ona porównanie skuteczności i bezpieczeństwa mieszanek analogowych, mieszanek insulin ludzkich, analogów długodziałających i leczenia ni insulinowego w cukrzycy typu 2 [13]. W niniejszym przeglądzie systematycznym wykazano, że w odniesieniu do obniżania glikemii na czczo przeważały insuliny ludzkie zarówno w odniesieniu do ogólnej oceny preparatów analogowych, jak i w porównaniu z poszczególnymi preparatami. Nie stwierdzono różnic w skuteczności obniżania stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) między mieszankami insuliny ludzkiej a mieszankami analogowymi. Z kolei w odniesieniu do występowania hipoglikemii wykazano, że ogólnie opisywane hipoglikemie rzadziej występowały po zastosowaniu insulin ludzkich, zdefiniowane łagodne występowały równie często, jedynie ciężkie hipoglikemie, wprawdzie rzadkie, ale też rzadziej miały miejsce przy stosowaniu mieszanek analogowych. W tabeli 1 przedstawiono łącznie wnioski z przeglądu systematycznego Quayyuma i wsp.

Redukcja glikemii poposiłkowej była skuteczniejsza w przypadku mieszanek analogowych. Trzeba jednak powiedzieć, że ciągle pozostaje pytanie, będące przedmiotem aktualnej dyskusji, na temat roli i znaczeniu wzrostów glikemii poposiłkowej. Ciekawe dane patofizjologiczne o generowaniu powikłań naczyniowych wskutek hiperglikemii poposiłkowej [14] nie znalazły jednak potwierdzenia w prospektywnych badaniach klinicznych oceniających interwencje ukierunkowaną na usuwanie glikemii poposiłkowej [15]. Wracając do przeglądu wg Quayyuma i wsp., ogólny wniosek autorów tego przeglądu systematycznego stwierdza w odniesieniu do porównania insulin ludzkich i analogowych, że ich parametry kontroli są podobne, natomiast obie grupy są skuteczniejsze w ścisłej kontroli glikemii w porównaniu z analogami długodziałającymi i nie-

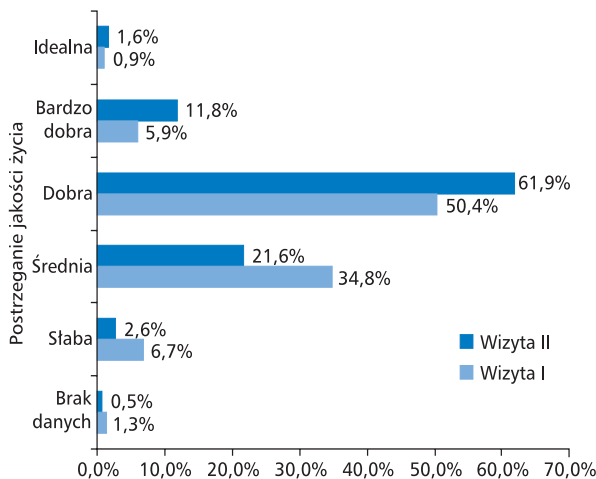
insulinowymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 [13]. Podobny przegląd systematyczny przeprowadzili Ryś i wsp., porównując insuliny ludzkie i analogowe [16]. W przeglądzie tym, w odniesieniu do cukrzycy typu 2 zestawiono 11 badań, spośród których 5 dotyczyło mieszanek dwufazowych, a 6 — wielokrotnych wstrzyknięć z zastosowaniem NPH. Z przeglądu tego wynika, że średnie wyrównanie metaboliczne w cukrzycy typu 2 było podobne przy zastosowaniu insulin ludzkich i analogów szybko działających. Podobnie nie odnotowano różnic w łącznych wynikach dotyczących glikemii na czczo, chociaż w dwóch z badań odnotowano przewagę insuliny ludzkiej nad insuliną aspart. Nie wykazano w tej analizie różnic w stopniu ryzyka występowania hipoglikemii, w tym także ciężkich. Dotyczyło to także cytowanych z jednego badania hipoglikemii nocnych. Niejednoznaczne wyniki stwierdzono odnośnie do przyrostu masy ciała, podobnie jak w odniesieniu do glikemii poposiłkowej. W żadnym spośród branych pod uwagę badań tego przeglądu systematycznego nie było porównań dotyczących jakości życia u chorych na cukrzycę typu 2. Porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia cukrzycy typu 2 za pomocą mieszanki insuliny ludzkiej i analogowej poświęcono badanie Grzeszczaka i wsp. [17]. W badaniu tym nie wykazano, żeby po co najmniej pół roku stosowania obu rodzajów preparatów dwufazowych grupy chorych różniły się pod względem odsetka HbA_{1c} oraz glikemii na czczo i po posiłku czy częstością hipoglikemii [17].

Jeśli chodzi o przebieg redukcji glikemii, to w obu typach mieszanek jest on równomierny, bez specjalnych wahań i właściwie równoległy niezależnie, niezależnie od tego, czy były stosowane bezpośrednio przed posiłkiem, czy na 15 minut przed posiłkiem, jak to przedstawiono na rycinie 1 [18]. Analiza tych danych potwierdza opinie o równej skuteczności mieszanek insulin ludzkich i analogowych [19].

Ważnym aspektem w wyborze sposobu leczenia i doborze preparatu jest zagadnienie oceny jakości życia przy stosowaniu poszczególnych rodzajów insulin. W przytoczonych badaniach dotyczących porównania mieszanek dwufazowych insulinowych, jak wspomniano, brakuje takich porównań. Oceny jakości życia przedstawiono na rycinie 2, wskazując zmianę postrzegania jakości życia przed włączeniem i po włączeniu mieszanki insuliny ludzkiej 30/70 dodanej do doustnych leków hipoglikemizujących u średnio około 63-letnich pacjentów z cukrzycą typu 2. Jak wynika z ryciny, w toku leczenia poprawiła się ocena dobra i bardzo dobra kosztem ocen gorszych, przy równoczesnym znamiennym



Rycina 1. Przebieg stężeń glukozy po zastosowaniu czterech reżimów mieszanek insulinowych (wg [18], zmodyf.)



Rycina 2. Poprawa oceny jakości życia po leczeniu mieszanekami insuliny ludzkiej (wg [20] za zgodą autorów)

obniżeniu glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej, jak i znamienym obniżeniu HbA_{1c} — z 8,5% do 7,6% [20].

Ponieważ w zasadzie, jak wynika z przedstawionych metaanaliz, mieszanek insuliny ludzkiej i analogowych są równorzędne, warto przytoczyć zalecenia amerykańskie o możliwości wzajemnego przestawiania chorych z mieszanek analogowych na mieszanek insuliny ludzkiej, jak i z mieszanek insuliny ludzkiej na mieszanek analogowe. Przystawienie takie może się odbyć w stosunku 1:1 jednostek insuliny w obu kierunkach modyfikacji [21], z uwzględnieniem nieco wcześniejszej podaży przed posiłkiem przy wprowadzaniu insuliny ludzkiej lub wdrożenia w tym przypadku diety z większą zawartością węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym.

Intensyfikacja i indywidualizacja leczenia insuliny w cukrzycy typu 2

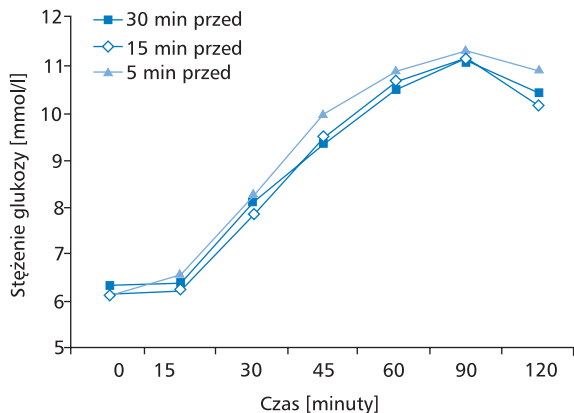
Intensyfikacja leczenia w wypadku niezadowolających parametrów metabolicznych polegać może na: — eliminacji błędów w istniejącym modelu leczenia; — zmianie modelu insulinoterapii; — rozważeniu indywidualnego dobrania rodzaju insuliny do sytuacji klinicznej.

Eliminacja błędów w modelu jednego wstrzyknięcia dotyczy może zbyt wczesnej iniekcji w godzinach wieczornych lub zbyt dużej dawki insuliny. Jak powiedziano, w sytuacji dawki powyżej 40 j. konieczne jest przejście na dwa wstrzyknięcia mieszanek insulinowych. Jest to już zmiana modelu insulinoterapii. Model dwóch iniekcji mieszanek można intensyfikować trzecią iniekcją, raczej przy zastosowaniu składowej krótkodziałającej mieszanki w godzinach przed posiłkiem południowym, co jest czasem przydatne przy obfitych posiłkach o tej porze. Przedłużona glikemia przy takim posiłku, zwłaszcza zawierającym pokarmy o niskim indeksie glikemicznym, dające niższą, ale dłuższą hiperglikemię poposiłkową, są wskazaniem do dostrzyknięcia normalnej insuliny ludzkiej.

Według schematów leczenia cukrzycy typu 2 modelem po stosowaniu mieszanek insulinowych może być próba wprowadzenia intensywnej insulinoterapii. Model ten, chętnie stosowany u osób aktywnych ze zmiennym planem żywienia, nie zawsze spełnia swoją funkcję, bo przy niektórych modelach żywienia, zwłaszcza przy stosowaniu analogów szybko działających, może stwarzać ryzyko hipoglikemii i następowej hiperglikemii [22]. W takich sytuacjach czasem celowy może być powrót stosowania mieszanek insuliny ludzkiej z ewentualną „intensyfikacją” insuliny krótkodziałającą w porze posiłku południowego [23].

Zastosowanie mieszanek insuliny ludzkiej w indywidualizacji terapii ma znaczenie przy przedłużonym lub opóźnionym wchłanianiu substratów pokarmowych, co przesuwają na późniejszy okres szczyt wartości glikemii. Taka sytuacja ma miejsce na przykład w neuropatii przewodu pokarmowego, kiedy skutek gastroparezy, a także samej hiperglikemii, dochodzi do opóźnienia szczytu glikemii [24]. Dłuższe działanie insuliny ludzkiej może korygować bardzo skutecznie taką sytuację. Wprawdzie można by tę trudność korygować w warunkach terapii preparatami z szybko działającym analogiem, niemniej wymaga to wtedy korygujących jeszcze dodatkowych dostrzyknięć analogu [25].

Ważnym problemem jest także indywidualizacja czasu oddzielającego iniekcję od posiłku. W przy-



Rycina 3. Profile glikemii po stosowaniu mieszanki insuliny ludzkiej 30/70 w 30, 15 i 5 minut przed posiłkiem testowym (wg [26] za zgodą wydawcy)

padku mieszanek insuliny ludzkiej można ten czas skrócić, zwłaszcza u osób rozkładających spożywaną posiłek na dłuższy czas, a nie spożywających go w pośpiechu, kiedy rzeczywiście szczyt wchłaniania substratów pokarmowych jest bliski rozpoczęciu posiłku, szczególnie gdy w tym posiłku zawarte są produkty o wysokim indeksie glikemicznym. W badaniach Strojka i wsp. [26] nie wykazano, aby iniekcje mieszanki insuliny ludzkiej na 30, 15 i 5 minut przed posiłkiem indukowały różnice w wartościach glikemii poposiłkowej czy istotne zmiany w profilu dobowym glikemii (ryc. 3). Mieszanki insuliny ludzkiej lepiej nadają się także dla osób, które przedkładają, przy regularnym żywieniu, posiłki dodatkowe. Oczywiście, analogi można także stosować w przypadku dodatkowego posiłku, jednak jeśli zawierałby on ponad dwa wymienniki węglowodanowe, konieczne byłoby wtedy znowu wprowadzenie dodatkowej iniekcji [25], co niewątpliwie odbiłoby się na jakości życia pacjentów. W epoce indywidualizacji, a nawet personalizacji terapii celowe jest posiadanie dużych możliwości stosowania preparatów insulinowych. Dopasowanie wtedy rodzaju insuliny do trybu życia i sposobu żywienia chorego, zwłaszcza z cukrzycą typu 2, mającego swoje przyzwyczajenia i trudno adaptującego się do rygorów wielu wstrzyknięć czy intensywnej insulinoterapii, może mieć znaczenie w poprawie wyrównania metabolicznego, ale także jakości życia.

PIŚMIENNICTWO

1. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva 1999.

2. Butler P.C., Meier J.J., Butler A.E., Bhushan A. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metabol.* 2007; 3: 758–768.
3. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
4. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z chorym na cukrzycę 2011. *Diabet. Prakt.* 2011, 12 (supl. A).
5. Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zasady postępowania w cukrzycy. *Aktis, Łódź* 2011.
6. Sieradzki J. Leczenie insuliną. W: Sieradzki J. red. *Cukrzyca. Kompendium. Via Medica, Gdańsk* 2009: 190–237.
7. Sieradzki J., Nazar M. Intensyfikacja leczenia insuliną w Polsce. Wyniki badania podstawowych parametrów wyrównania cukrzycy i satysfakcji z leczenia w dużej populacji chorych na cukrzycę typu 2. *Diabet. Prakt.* 2004; 5: 173–182
8. Brown J.B., Nichols G.A. Slow response to loss of glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Manag. Care* 2003; 9: 213–217.
9. Polonsky W.H., Fisher L., Guzman S. i wsp. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care* 2005; 28: 2543–2545.
10. Raskin P., Allen E., Hollander P. i wsp. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 260–265.
11. Henske J.A., Griffith M.L., Fowler M.J. Initiating and titrating insulin in patients with type 2 diabetes. *Clin. Diabetes* 2009; 27: 72–76.
12. Garber A.J., Wahlen J., Wahl T. i wsp. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obesity Metabol.* 2008; 8: 58–66.
13. Qayyum R., Bolen S., Maruthur N. i wsp. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann. Int. Med.* 2008; 149: 1–15.
14. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1–7.
15. Raz I., Wilson P.W., Strojek K. i wsp. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 381–386.
16. Ryś P., Pankiewicz O., Łach K. i wsp. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metabol.* 2011; 37: 190–200.
17. Grzeszczak W., Bijoś P., Borkowski M., Manikowski A. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa życia chorych na cukrzycę typu 2 leczonych mieszanką insuliny ludzkiej 30/70 (Gensulin M30) lub mieszanką insuliny analogowej aspart 30/70 (Novo-Mix 30). *Diabet. Dośw. Klin.* 2010; 10: 15–20.
18. Kapitzka C., Rave K., Ostrowski K. i wsp. Reduced postprandial glycaemic excursion with biphasic insulin Aspart 30 injected immediately before a meal. *Diabetic Med.* 2004; 21: 500–501.
19. Hollman F., Gale E.A.M. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia* 2007; 50: 1783–1790.
20. Mąder P., Czupryniak L., Papis R., Bijoś P. Is there still a place for human pre-mixed insulin in modern type 2 diabetes therapeutics? *Diabetologia* 2011; 54 (supl. 1): S53–S54.
21. How to switch between insulin products. *Pharmacist Letter/Prescribers Letter* 2009; 25: nr 251005.
22. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. i wsp. 4-T Study Group: Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1716–1730.
23. Ziółkowski R., Sieradzki J. Modyfikacja leczenia hipoglikemicznego w oparciu o autentyczne przypadki kliniczne. *Clinical Focus Diabetol.* 2011; 14: 9–12.
24. Sieradzki J. Neuropatia przewodu pokarmowego a rodzaj insuliny. *Diabet. Prakt.* 2010; 11: 35–38.
25. Koblik T., Grzeszczak W. Stosowanie analogów insuliny — najczęściej zadawane pytania. *Diabet. Prakt.* 2010; 11 (supl. B): B1–B7.
26. Strojek K., Psurek A., Górska J. i wsp. The timing of injection of premixed insulin 30/70 and glucose profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Dośw. Klin.* 2009; 9: 12–16.