

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Intézetei, II. Belgyógyászat-Diabetológia, az SE ÁOK oktató- és gyakorlóosztálya, Budapest,¹ Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Miskolc, Elméleti Egészségtudományi Intézet²

A bázisinzulin-kezelés „intenzifikálásának” hagyományos oldala – a napszakos inzulinkezelés lépcsőzetes bevezetési lehetőségei 2-es típusú diabetesben

Winkler Gábor dr.^(1,2)

Összefoglalás

Számos megfigyelés támasztja alá, hogy ha a kívánt anyagcserekontroll orális antidiabetikus kezeléssel már nem biztosítható, bázisinzulin, bázisinzulin mellé adott prandialis inzulin szekvenciális (lépcsőzetes) bevezetése („bázis plusz” kezelés), vagy ezek alternatívájaként, előkevert inzulinanalóg napi egy vagy két alkalommal történő adása is elegendő lehet 2-es típusú diabetesben. A közlemény az e kezelésekkel kapcsolatos irodalmi adatokat tekinti át. A vizsgálatok azt igazolják, hogy e kezelésformák hatékonyak, biztonságosak, a beállítás ambulanter is elvégezhető. Hazai alkalmazásukat ez idő szerint finanszírozási korlátok nehezítik, ezek módosulásával azonban bevezetésük – az azonnali hagyományos, teljes bázis-bólus kezelési rendszerre való áttérés alternatív lehetőségeként – bővítheti az egyénre adaptált vércukorcsökkentő kezelés eszköztárát.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, bázis plusz kezelés, előkevert inzulinanalóg napi egy-háromszori adása

Strategies for stepwise initiation of insulin in type 2 diabetes – the „traditional” mode of insulinisation after failure with oral antidiabetics

Summary: Numerous observations support, that in failure of glycemic control with oral antidiabetics in type 2 diabetes, the stepwise initiation of insulin (basal insulin, basal plus therapy or as an alternative route, initiation of analogue premix insulins) is an effective choice for improving metabolic state. Many patients do not need daytime insulin already at the beginning, one or two injections may be sufficiently efficient for shorter-longer time. The article overviews experiences of these therapies. The studies and metaanalyses confirm, that stepwise initiation of insulin is effective, safe and can be performed in outpatient setting. Their application in the present Hungarian practice are restricted because of financial barriers, however, with the modification of these hurdles, as an alternative of the traditional basis-bolus therapy, they offer further possibilities to individually tailored antidiabetic therapy.

■ **Keywords:** type 2 diabetes, basal plus therapy, analogue premix insulin daily once-two times

DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 (Nº2) 101–113. 2017. március

DOI: 10.24121/dh.2017.3

Rövidítések

AACE: Amerikai Klinikai Endokrinológiai Szövetség (American Association of Clinical Endocrinologists); **ACE:** Amerikai Endokrinológiai Kollégium (American College of Endocrinology); **ADA:** Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **BBT:** bázis-bólus kezelés (basal-bolus treatment); **BMI:** testtömegindex (body mass index); **BOT:** bázisinzulinnal kiegészített orális kezelés (basal [insulin] supplemented oral therapy); **CDA:** Kanadai Diabetes Társaság (Canadian Diabetes Association); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **DPP-4:** dipeptidil-peptidáz-4; **E:** egység; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **GLP-1:** glukagonszerű peptid (glucagon-like peptide)-1; **IDF:** Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Fed-

eration); **PM**: premix [inzulin]; **PM25, PM50**: 25/75, illetve 50/50 keverékarányú premix inzulin; **pp**: postprandialis; **PPT**: prandialis premix kezelés (prandial premix treatment); **SGLT-2**: nátrium-glukóz kotranszporter (sodium-glucose cotransporter)-2; **SMBG**: vércukor-önellenőrzés (self-monitoring of blood glucose); **T2DM**: 2-es típusú cukorbetegség (type 2 diabetes mellitus); **TZD**: tiazolidindion

A 2-es típusú diabetes (T2DM) progresszív betegség. A kívánt glykaemiás kontroll elérése és fenntartása – a genetikailag determinált inzulinszekréciós kapacitás és az inzulin-rezisztencia mértéke függvényében – egyénenként változó időtartamot követően az esetek túlnyomó többségében inzulin adását (is) igényli.^{1,2}

A napközbeni vércukorértékek emelkedése nem-inzulintermesztű készítményekkel általában jól kezelhető, a célérték fölötti éhomi vércukorszint azonban így módon nem minden esetben rendezhető. Ez a magyarázata, hogy az inzulin bevezetése e kórformában leggyakrabban az orális kezelés kiegészítéseként adagolt bázisinzulin formájában történik (BOT). Ha azután a nap során mért értékek – újra – emelkednek, a kezelés „intenzifikálásának” hagyományos útját a napszakos inzulinadás valamely formájára való áttérés jelentheti,³ míg a kezelés alternatív lehetőségeként bázisinzulin mellé adott dipeptidilpeptidáz (DPP)-4-gátló, glukagonszerű peptid (GLP)-1-mimetikum vagy nátrium-glukóz kotranszporter (SGLT)-2-gátló bevezetése, esetleg a felsoroltak kombinálása jöhet szóba.⁴

A jelen munkánkban nem tárgya a két kezelési út előnyeinek/korlátainak vagy a választásukat alátámasztó lehetséges szempontoknak számbavé-

tele. A napszakos inzulinadás bevezetésének szekenciális lehetőségeit, a „bázis plusz” koncepciót, illetve a lépcsőzetesen adagolt premix inzulinanalóg-kezeléssel kapcsolatos adatokat tekintjük át.

A (napszakos) inzulinadás korlátai

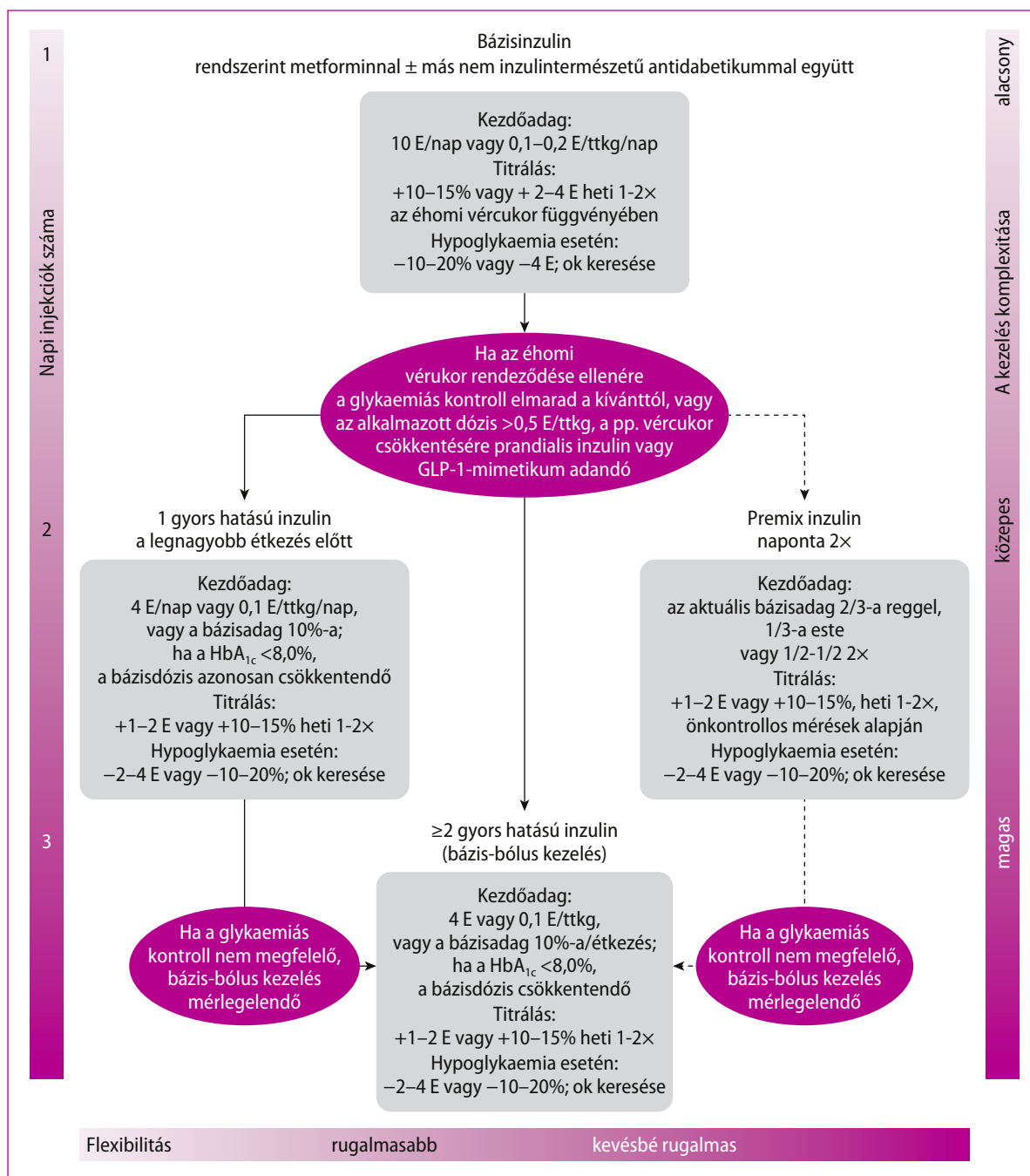
Számos megfigyelés támasztja alá, hogy a kívánt glykaemiás kontrollt biztosító kezelésváltás a T2DM egész tartama alatt késik.⁵ Különösen igaz ez a bázisinzulin-adás „intenzifikálását” igénylő időszakra: az Egyesült Államokból származó, 14457 személy adatait feldolgozó elemzés szerint két évvel a BOT (a hazai terminológiában meghonosodott, helytelen szóhasználat: BOT kezelés) bevezetése után mindössze az érintettek 29%-ának HbA_{1c}-értéke <7,0%,⁶ s nem jobb a helyzet Európában sem. Az Egyesült Királyságban 3185 T2DM-es személy átlagosan 2,9 éves követésének feldolgozásakor azt találták, hogy az e kezelésre állítottak 60%-ának anyagszere-állapota érdemben nem változott, e csoport átlagos HbA_{1c}-értéke a feldolgozás lezárásakor 8,1% volt.⁷ A 2005-ben közzétett Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) vizsgálat is azt erősítette meg, hogy a cukorbetegekkel foglalkozó orvosok 50–55%-a a

1. táblázat. Inzulinkezelés bevezetésének és „intenzifikálásának” az érintett személy (és környezete), illetve a kezelést folytatók oldaláról felmerülő lehetséges korlátai

Az érintett személyek oldaláról	A kezelésben részt vevők oldaláról
A kezelés bevezetését hátráltató attitűd	
<ul style="list-style-type: none"> • az inzulinkezelés szükségessége személyes kudarc, az orvosi utasítások nem megfelelő követésének eredménye • az inzulinadás elkezdése az addigi életvezetés teljes megváltoztatását igényli 	<ul style="list-style-type: none"> • sikerül-e az adott személy számára legmegfelelőbb kezelési rendszer megtalálása • kellően járatos-e a beteg addigi ellenőrzését végző team a választandó kezelésben
A kezelés „intenzifikálásával” kapcsolatos korlátok	
<ul style="list-style-type: none"> • félelem a nem kívánt vércukoresésektől • félelem a hízástól • félelem a gyakoribb vércukor-önellenőrzés kényelmetlenségeitől • félelem az ellenőrzést végző teamtől való szorosabb kapcsolattól, „függőségtől” 	<ul style="list-style-type: none"> • a kezelés elsajátításához szükséges betegoktatás időigényesebb volta • gyakoribb kontroll szükségessége

szükségesnél később kezdi/kezdené el az inzulin adagolását.⁸

Az inzulinkezeléssel, valamint a már megkezdett inzulinadás „intenzifikálásával” kapcsolatos



1. ábra. Az inzulinkezelés bevezetési lehetőségei 2-es típusú diabetesben az ADA-EASD 2015. évi ajánlása szerint (Inzucchi SE et al.¹² – a kiadó engedélyével)

félelmek és korlátok mára jól körvonalazottak (*1. táblázat*). E gátak leküzdésére kínál alternatívát a napszakos inzulinadás fokozatos bevezetése. A bázisinzulinhoz adott napi egy, majd szükség szerint bővítve további prandialis inzulinanalóg, vagy helyettük analóg premix készítmény fokozatos bevezetése és szükség szerinti gyakoriságú (napi 1–3 alkalommal) adagolása kisebb inzulinadagot jelent, mint ha az áttérés egy lépésben történik. Ritkábbá válhat ezáltal a hypoglykaemia előfordulása és a súlygyarapodás is jobban kontrollálható. A kezelési rendszerek egy része lehetővé teszi a beteg általi dózisfelépítést is, megerősítve benne a kezelés/ellenőrzését végzőktől való függetlenség érzetét és az önmenedzselés képességét.^{1,2,3,8,9}

A „bázis plusz” kezelési koncepció

A szekvenciális inzulinadás eredményességéről,^{1,2,10} biztonságáról^{1,2,3} és a betegek oldaláról mutató kedvezőbb elfogadásáról^{9,10} 2008-tól kezdve jelentek meg közlemények. Módszertani ajánlásban az inzulin bevezetésének lehetséges alternatívájaként először az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaságnak (EASD) a T2DM vércukorcsökkentő kezelésével foglalkozó, 2012. évi közös útmutatásában jelent meg,¹¹ a 2015-ben megújított irányelv azután részletes metodikai útmutatással is szolgált (*1. ábra*).¹² Ennek nyomán vált általánosan elfogadottá a „bázis plusz”, illetve további lépéseként a „bázis két plusz” elnevezés is.

A „bázis plusz” koncepció azt jelenti, hogy az éhomi és preprandialis vércukorszint kezelési célértékének bázisinzulin-analóggal való biztosítását követően az egyes étkezések – nem-inzulintermesztű antidiabetikumokkal kellően nem befolyásolható – vércukoremelő hatásának ellensúlyozására prandialis inzulinanalógot vezetnek be. Az esetek egy részében – kezdetben – elegendő lehet a legnagyobb vércukor-emelkedést okozó étkezés előtti inzulinadás, ezt követheti szükség szerint egy második étkezéshez adagolt gyors hatású inzulin bevezetése („bázis két plusz” kezelés), majd a hagyományos bázis-bólus elvű rendszerre való áttérés. E koncepció lehetővé teszi, hogy a napszakos inzulinadás is a T2DM vércukorcsökkentő kezelését általában jellemző szekvenciális módon történjen, elkerülhetővé váljon a szükségesnél gya-

koribb és nagyobb adagú inzulinbevitel, javuljon a betegek együttműködési készsége és kezelés iránti elfogadása. Gyakorlati alkalmazását a humán inzulinokétól eltérő hatásdinamikájú, korszerű inzulinok széles választékának hozzáférhetővé válása tette lehetővé (*2. táblázat*).

A „bázis-plusz” koncepció további előnye, hogy flexibilitást biztosít különböző életvezetésű, étkezési-szociális kultúrájú csoportoknak az első prandialis inzulin bevezetése tekintetében. Nem kétséges, hogy a legkifejezettebb postprandialis (pp.) vércukor-emelkedés a legnagyobb szénhidrát-tartalmú étkezés után várható. Jól ismert azonban, hogy a hyperglykaemia mértékét befolyásolja az étkezés időpontja (az inzulinérzékenység napszakos változása), tartama, valamint a fogyasztott táplálék összetétele. A mediterrán országokban – ahol a reggeli és az ebéd szénhidrát-tartalma általában kisebb – az esti, egyben családi-társasági esemény szerepét is betöltő, gyakran késői kezdetű és időben elhúzódó vacsora a fő étkezés. Az angolszász országokban viszont igen hangsúlyos a nap első étkezése, a reggeli („English breakfast”), ráadásul szokásos időpontjában, reggel 7.00 óra után már az inzulinérzékenység is alacsonyabb, aminek eredményeként kisebb szénhidrát-mennyiség is nagy pp. vércukor-emelkedést okozhat. A cukorbeteg egy csoportja – a nem cukorbetegekkel egyezően – a reggelit változó időben fogyasztja vagy kihagyja,³ esetenként a kimaradt étkezés szénhidrát-tartalmát – a dietoterápiás ajánlásokkal dacolva – egy későbbi főétkezésnél pótolja. A napszakos inzulinkezelés hatékonyságát tehát számos beteg-függő és -független tényező befolyásolja, amit a kezelési rendszer megtervezésekor figyelembe kell venni.

A „bázis plusz” koncepció jegyében fogant tanulmányok egy része a lépcsőzetes bevezetésű és a kezdetől fogva teljes dózisu napszakos inzulinadás hatékonyságát veti össze, más része különböző – orvos- illetve beteg irányította, vagy betegek által végzett eltérő rendszerű – titrálási algoritmusok megbízhatóságát és hatékonyságát elemzi.

A 7 ország 150 vizsgálóhelyének részvételével folytatott 32 hetes, IV. fázisú, párhuzamos karú, aktív kontrollcsoportos, treat-to-target felépítésű, nyílt követésű FullSTEP vizsgálatot a „bázis plusz” kezelés „bázis-bólus” rendszerhez viszonyított non-inferior voltának igazolására indították.¹³

Az 1:1 randomizációjú vizsgálatba olyan bázisinzulin ± orális antidiabetikus kezelés alatt álló személyeket vontak be, akik HbA_{1c}-értéke 7,0–9,0% közötti volt. A randomizált 401, 59,8±9,3 éves korú, 12,6±8,0 év ismert diabetestartamú sze-

mély közül 200 került a „bázis-bólus”, 201 a „bázis plusz” kezelési ágra. Ez utóbbiban a prandialis bólust kezdetben a legnagyobb napi étkezés előtt adták. A vizsgálat 8 hetes bevezető (run-in) fázisa a bázisinzulin (detemir) szolgált, a bázisinzulint lefekvéskor adagolták. A titrálást a TITRATE vizsgálatban leírtak szerint végezték.¹⁴ Ezt követően, a bázis plusz csoportban a legnagyobb napi étkezés előtt 4 E prandialis inzulint (aspart) indítottak, míg a bázis-bólus ágon minden étkezés előtt 2-2 E gyors hatású inzulint adagoltak. Az aspart inzulint titrálása mindkét kezelési csoportban a következő étkezés vagy a lefekvés előtti vércukorszint alapján történt. A bázis plusz karon a 11. héttől kezdve egy további prandialis inzulint is bevezetésre került (a második legnagyobb napi étkezés előtt adva), ha a HbA_{1c} -érték $\geq 7,0\%$ maradt. A dózistitrálás folytatódott, s ha a HbA_{1c} -érték a 22. hétre sem csökkent célértékre, a bázis plusz kezelést folytatónál egy harmadik étkezési inzulint hozzáadására is sor került.

A követés lezárásakor a lépcsőzetes inzulindagolást folytatók HbA_{1c} -értéke $-0,98\%$ -kal csökkent (95%-os megbízhatósági határ [confidence interval: CI] $-1,09$ – $-0,87$), ugyanez a másik ágon $-1,12\%$ ($-1,23$ – $-1,0$) volt. A két kar között

$0,14\%$ -os különbség mutatkozott ($-0,02$ – $0,30$), az eltérés nem szignifikáns ($p=0,0876$), a non-inferioritás kritériuma teljesült. A lépcsőzetes adagolási ágon kevesebb hypoglykaemia fordult elő (a gyakoriság kockázata $0,58$ [95%-os CI $0,45$ – $0,75$, $p<0,0001$]) és valamivel alacsonyabb volt a napi inzulin dózis is (aspart $0,5$ E/kg, detemir $0,6$ E/kg), bár e különbség nem volt szignifikáns. E karon 28 beteg döntött a kezelés abbahagyása mellett, míg a másik ágon 52 személy fejezte be a vizsgálatot idő előtt.¹³

Több tanulmány vizsgálta célértékre (éhomi vércukor $\leq 5,5$ mmol/l) titrált dózisú bázisinzulin (glargin) mellé naponta egyszer adott prandialis bólus inzulint (glulisin) glykaemiás hatásának tartósságát. Az elemzések azt támasztották alá, hogy tekintet nélkül a vizsgálatba vontak életkorára és tápláltsági állapotára, e kezelés tartós anyagcsere-javulást biztosít, alacsony hypoglykaemia-kockázat és csak minimális súlygyarapodás mellett. E tanulmányok ugyanakkor a „bázis plusz” kezelés intenzifikálásának további lépéseit nem vizsgálták.^{6,15,16}

2. táblázat. A ma rendelkezésre álló humán, illetve inzulinanalóg-készítmények (Cahn et al.² nyomán)

		Hatáskezdet	Csúcs hatás	Hatástartam
Humán gyors hatású inzulint	Humán gyors hatású inzulint	30–60 perc	2–4 óra	5–8 óra
Prandialis inzulinanalógok	aspart	12–18 perc ^{*1}	30–90 perc	3–5 óra
	lispro	15–30 perc ^{*1}	30–90 perc	3–5 óra
	glulisin	12–30 perc ^{*1}	30–90 perc	3–5 óra
Intermediér hatású inzulinok ^{*2}	humán NPH	60–120 perc	4–12 óra	12–16 óra
	protaminizált gyors hatású inzulinanalóg ^{*3}	30–60 perc	4–12 óra	12–16 óra
Bázisinzulin-analógok	detemir	60–120 perc	6–8 óra	–24 óra
	glargin U100	60–120 perc	nincs	20–26 óra
	glargin U300	60–120 perc	nincs	–36 óra
	degludek	30–90 perc	nincs	>42 óra
Humán premix inzulinok ^{*4}	15/85 keverék ^{*5}	30–60 perc	2–4 óra	11–20 óra
	25/75 keverék	30–60 perc	2–4 óra	12–19 óra
	30/70 keverék	30–60 perc	2–4 óra	10–16 óra
	50/50 keverék ^{*5}	30–60 perc	2–5 óra	10–16 óra
Premix inzulinanalógok ^{*4}	25/75 keverék	10–15 perc	1–12 óra	10–16 óra
	30/70 keverék	15–30 perc	1–12 óra	10–16 óra
	50/50 keverék	15–30 perc	1–4 óra	10–16 óra
	70/30 keverék ^{*5}	5–15 perc	1–4 óra	10–16 óra

^{*1} bár a táblázat az egyes prandialis analóg készítmények hatáskezdetében minimális eltérést jelöl, a gyakorlatban ennek nincs jelentősége. Éppen ezért, a 30/70, illetve 50/50 keverékarányú készítményeknél az eredeti táblázatban jelzett néhány percnyi – nem konzekvens – különbséget nem tüntettük fel

^{*2} bázis hatás céljával adagolt, de nem valódi bázisinzulinok

^{*3} önállóan nincs forgalomban, keverék inzulinanalóg-készítmények elhúzódozó hatású komponense

^{*4} az európai törzskönyvekben a gyors hatású komponens aránya szerepel elől (a tengerentúli jelölés fordított)

^{*5} ez idő szerint nincs hazai forgalomban

Csak a „bázis plusz” lépés eredményességét és biztonságát elemezte a Kanada 47 háziorvosi praxisában folytatott nyílt, randomizált, párhuzamos csoportú START (Self-Titration with Apidra to Reach Target) tanulmány. Újdonságát két, a kezelőorvos, illetve az érintett személy irányította (önmenedzselte) titrálási algoritmus eredményességének összehasonlítása jelentette.⁹

Bevonásra olyan ≥ 30 éves T2DM-es személyek kerültek, akik önmagában vagy orális antidiabetikummal kombináltan alkalmazott bázisinzulinnal (glargin, napi 1-2-szer adagolt NPH, illetve detemir), illetve 2 vagy 3 orális antidiabetikummal a kívánttól elmaradó anyagszere-állapotúak voltak ($HbA_{1c} > 7,0$ [bázisinzulin csoport], illetve $\geq 7,8\%$ [inzulinnaív csoport]). A bázisinzulint is kapók a vizsgálatba vonáskor egységesen glargin inzulint kaptak, a korábban 1-szer NPH vagy detemir inzulint kapók azzal azonos dózisban, a 2-szer NPH-t adagoló az addigi napi összadag 80, a 2-szer detemirt injiciálók a korábbi napi összadózis 70%-ában. Ezt követően, a run in szakasz 2 hetében az INSIGHT vizsgálat¹⁷ protokollja szerint naponként 1 E dózisémelésre került sor a $\leq 5,5$ mmol/l éhomi vércukor eléréséig. Az inzulint nem kapó személyek bázisinzulin-adagolása 10 E-gel indult, a dózisémelés azonos módon történt. Vizsgálóhelyenkénti 1:1 randomizációra azon személyek kerültek, akik HbA_{1c} -értéke a run in szakasz végén $> 7,0\%$ maradt és az utolsó héten legalább 1 igazolt éjszakai hypoglykaemiájuk (vércukor $< 4,0$ mmol/l) volt, vagy a mért éhomi vércukorszint ≥ 2 alkalommal $\leq 6,0$ mmol/l volt. A beteg irányította titrálás során a kezdő prandialis inzulin (glulisin) adagja 2 E volt, amelyet reggeli előtt kellett adagolni. Ezt követően 1 E/nap dózisémelésre került sor a reggeli után 2 órával mért 5,0–8,0 mmol/l vércukorszint eléréséig. A követés további szakaszában rendszeres pp. vércukormérést végeztek, dóziszváltoztatásra csak akkor került sor, ha az értékek \pm irányban ismételtelen eltértek a célértéktől. Az orvos vezette titrálás ugyancsak 2 E-gel kezdődött, a dóziszváltoztatás mértékét azonban a kezelőorvos határozta meg. Elsődleges végpontként a 24. héten a csoportonként $< 7,0\%$ HbA_{1c} -értéket jelentős vércukoresések nélkül elérők arányát értékelték, másodlagos végpontként a hetenként mért 7 pontos vércukorprofil és a HbA_{1c} -szint változásának adatait vizsgálták.

Azt találták, hogy a két titrálási ágon lévők között sem az anyagszerekontroll, sem a vércukoresések gyakorisága tekintetében nem volt különbség. Az öntitrálást folytatók 28,4, az orvos vezette dózisémelést alkalmazók 21,2%-a érte el a $< 7,0\%$ HbA_{1c} -értéket jelentős vércukoresés nélkül. A két

titrálási algoritmus egymáshoz viszonyított egyenértékű (non-inferior) természete igazolható volt. A szerzők vizsgálatuk korlátjaként értékelik az egységesen reggel és nem a legnagyobb napi étkezéshez igazított prandialis inzulinadást, amit az egyszerűség és az egységesítés könnyebbé tétele céljából alkalmaztak. Nem vizsgálták, hogy hogyan változhat az anyagszerehelyzet, ha további prandialis inzulinok adagolására is sor kerül.⁹

A lépcsőzetes inzulinadás különböző változatainak („bázis plusz”, „bázis két plusz”, bázis-bólus kezelés) hatékonyságát vetette össze *Davidson és munkatársai* 6 hónapos nyílt, párhuzamos karú tanulmánya. Követésükbe „inzulinnaív” (inzulint korábban nem kapó), 2-3 orális antidiabetikummal a kívánttól elmaradó anyagszere-állapotú ($HbA_{1c} > 8,0\%$) T2DM-es betegeket vontak be.¹⁸

A vizsgálatban részt vevő 18–79 éves személyek a követés megkezdése előtt metformint, sulfanylurea-típusú szert, illetve tiazolidindion (TZD) származékot szedtek kettes vagy hármas kombinációban, egyenként legalább a szokásos napi terápiás adag felét elérő dózisban. Kizárási feltételek (megelőző inzulinkezelés, metabolikus acidosis a kórelőzményben, károsodott veseműködés, TZD-t szedők esetében klinikailag szignifikáns perifériás oedema, infarktus vagy stroke a megelőző 12 hónapban, gyógyszeres kezelést igénylő keringési elégtelenség) hiányában a résztvevők napi 10 E kezdő dózisban glargin inzulint kaptak. Az adagot azután a két-kétnapi éhomi vércukorszint függvényében másodnaponta 0–2 E-gel emelték a megjelölt célértékig (3,9–5,5 mmol/l). E bevezető szakasz 14 hétig tartott. Ezt követően azon betegek esetében, akik HbA_{1c} -értéke $> 7,0\%$ maradt, 1:1:1 arányú randomizáció szerint napi 1, 2 vagy 3 glulisin bólus adását kezdték. (Ez utóbbi csoport lényegében bázis-bólus elvű kezelést jelentett, s e tekintetben a másik két csoport kontrolljaként szolgált.) A prandialis inzulin adagja minden esetben a randomizáció előtti glarginadózis 1/10-e volt. A napi 1-szer glulisin kapók az inzulint a legnagyobb, a 2-szer injekciózók a két legnagyobb étkezés előtt 15–15 perccel adták. A prandialis inzulin hatékonyságát az inzulinadás utáni következő étkezés (tehát reggeli inzulinadás esetén az ebéd előtt), illetve – vacsora előtti inzulinadás esetén – a lefekvés előtt mért vércukorértékekkel ellenőrizték, s ezen vércukorértékek szolgáltak a hetenkénti dóziskorrektciókhoz is. Preprandialis kezelési célértékként a 3,9–6,1, lefekvéskor elérendő értékként a 3,9–7,1 mmol/l közötti tartományt határozták meg. Ez alatti esetben az aktuális adagot csökkentették, ellenkező esetben emelték (3. táblázat). Metformin és/vagy TZD-típusú szert a vizsgálatba vontak vé-

gig szedhettek, inzulin secretagóg készítmény azonban a bevezető szakaszt követően elhagyásra került. Az 1232 tesztelt személy közül 785 felelt meg a beválasztási feltételeknek, közülük 343 került randomizációra (115, 113, illetve 115 fő a prandialis inzulint 1, 2, illetve 3 alkalommal kapó csoportba). Az első két csoportból 19, illetve 21 résztvevőt ki kellett zárni, a „kezelni tervezett” (intention-to-treat) csoportba így 101, 102, illetve 100 személy került. Közülük 16, 14, illetve 15 fő döntött a kezelés idő előtti abbahagyása mellett, így végül 85, 88, illetve 85 személy adatait értékelték. A vizsgálat kimeneti végpontjaként a 24. héten elért anyagszerekontrollt, az egyes csoportokon belül a $<7,0\%$ HbA_{1c}-értékre kerülők arányát, a kezelés alatti hypoglykaemiák gyakoriságát és a testsúly változását értékelték.

A bevezető szakasz végén az átlagos glargindózis 0,55 E/kg volt. A randomizációt követő átlagos HbA_{1c}-változás az egyes csoportokban érdemben nem különbözött egymástól (Δ HbA_{1c} 7,93→7,44; 7,87→7,40, illetve 7,89→7,29%). A naponta 3-szor prandialis inzulint kapók között nagyobb volt a $<7,0\%$ -ot elérők aránya (46 vs. 30 [„bázis plusz” csoport]), illetve 33% [a bázisinzulin mellett 2 glulisininjekciót kapó csoport]). A 24. hét végén a csoportonkénti átlagos glargindózis 88, 88, illetve 85 E, a glulisin adagja 28, 51, illetve 70 E volt. Az eredmények azt mutatják, hogy mind a „bázis plusz”, mind a „bázis két plusz” kezelés egyszerű, biztonságos terápiás lehetőség. A tanulmánynak nem volt tárgya az egyes kezelési ágakból a másikba való átmenet vizsgálata. Annak bizonyítását szolgálta, hogy bázisinzulinhoz adott napi egy vagy két prandialis inzulinnal is jelentősen javítható az anyagszere-állapot. A szerzők véleménye szerint az alkalmazott algoritmus jól segítheti az egyszeri prandialis inzulin napi 2 vagy 3 inzulinadásra való módosítását.¹⁷

Bázisinzulin kiegészítéseként adagolt prandialis inzulin két, beteg által irányított titrálási algoritmus eredményességét vizsgálta a multinacionális, multicentrikus, nyílt, párhuzamos csoportú, treat-to-target elvű AUTONOMY vizsgálat. (Az elnevezés ezúttal nem betűszó, a titrálással kapcsolatos önállóság/függetlenség kifejezésére utal.) E program tulajdonképpen két önálló vizsgálatot foglal magában: mind az A, mind a B jelű tanulmányban célértékre titrált glargin inzulinhoz szekvenciálisan bevezetett napi 1, 2 vagy 3 alkalommal adagolt prandialis (lispro) inzulin anyagszere-javí-

3. táblázat. A prandialis inzulin adagjának hetenkénti változtatása célértéken lévő éhomi vércukorszintet ($<5,1$ mmol/l) biztosító bázisinzulin adagolás mellett Davidson és mtsai vizsgálatában¹⁸

Prandialis adag (U)	Alacsony prandialis érték esetén követendő dóziscsökkentés (SMBG ≥ 2 alkalommal $<3,8$ mmol/l)	Magas preprandialis érték esetén követendő dózisemelés (SMBG ≥ 4 alkalommal $>5,5$ mmol/l)
≤ 10	-1 E	+1 E
11–20	-2 E	+2 E
>20	-3 E	+3 E

tó hatását elemezték, naponkénti (Q1 vizsgálat), illetve 3 naponkénti titrálási algoritmust (Q3 vizsgálat) összehasonlítva. Az A jelű tanulmányba 528, a B jelűbe 578 T2DM-es személy került.¹⁹

E vizsgálat sorozatba olyan 18–80 év közötti, $>7,0 - \leq 12,0\%$ közötti HbA_{1c}-értékkel rendelkező személyeket vontak be, akik addig ≥ 20 E bázisinzulint (glargin, detemir, protamini-zált lispro, NPH) és ≥ 3 hónapja tablettás vércukorcsoökkentőt kaptak (metformin, meglitinid-, sulfanylurea-csoportú szert, pioglitazont, sitagliptint vagy ezek kombinációját). Kizárási feltételként szerepelt gyors hatású humán inzulin vagy inzulinanalóg korábbi alkalmazása, jelentős mértékű inzulinrezisztencia (inzulinigény >2 E/kg), morbid elhízás (BMI >45 kg/m²), tervezett vagy fennálló terhesség, daganatos megbetegedés, kórelőzményben szereplő súlyos hypoglykaemia, mérsékelt/súlyos keringési/máj/vese/hematológiai megbetegedés. Nem kerülhettek a vizsgálatba azok sem, akik a bevonás előtti 3 hónapban GLP-1-receptor-agonista, alfa-glukozidáz-gátló, a sitagliptinen kívül más dipeptidilpeptidáz (DPP)-4-gátló vagy rosiglitazonkezelésben, 2 héten belül glucocorticoidterápiában részesültek. Azon személyek, akik a vizsgálatba vonást megelőzően is glargin kaptak és HbA_{1c}-értékük $>7,0\%$, éhomi vércukorszintjük $\leq 6,7$ mmol/l volt, azonnal a Q1 vagy Q3 vizsgálat prandialis titrálási szakaszába kerültek. Azoknál, akik korábban más bázisinzulint adagoltak, glargin bevezetésére került sor, és az első 6 hétben orvos irányította a dózistitrálást az éhomi vércukorcélérték ($\leq 5,5$ mmol/l) eléréséig. (Ugyanilyen hathetes glarginoptimalizáció történt azoknál is, akiknél az előzetes glarginkezelés mellett a HbA_{1c} $>7,0\%$, az éhomi vércukor $>6,7$ mmol/l volt). Ezt követően kerülhetett a beteg a Q1 vagy Q3 szerinti titrálási csoportba. A lispro inzulin kezdőadagja a napi glargindózis 10%-a volt. Azon sze-

mélyek esetében, akik reggelit is fogyasztottak, az előtt került sor az első lispro inzulin beadására. Akiénél a reggeli kimaradt, az első napi étkezés előtt kezdték el a prandialis inzulin adását. A prandialis inzulin titrálási szakasza mindkét vizsgálati ágban 24 héten keresztül tartott. Azon esetekben, amikor egy prandialis inzulin adásával a következő étkezés preprandialis értékét dózistitrálást követően sem sikerült biztosítani, második, majd ha szükséges volt, egy harmadik étkezési bólus is alkalmazásra került. (A második és a harmadik prandialis bólus bevezetése előre nem volt pontosan meghatározva, azt minden esetben a kezelőorvos döntésére bízta: akkor kerülhetett rá sor, ha a preprandialis célértéket elérték ugyan, de a vércukorprofil nem volt kielégítő.)

Mindkét (A és B jelű) vizsgálat azt igazolta, hogy a naponkénti, illetve a háromnaponkénti önmenedzselts bólustitrálás közel azonosan hatékony. Az A vizsgálatban 3 naponkénti titrálással $-0,96\%$, naponkénti titrálással $-1,0\%$ -os, a B jelű vizsgálatban $-0,92$, illetve $-0,98\%$ -os HbA_{1c} -csökkenés volt elérhető. A betegek mintegy 61% -ában ≤ 2 prandialis injekcióval biztosítható volt az előre meghatározott glykaemiás cél (azaz nem volt szükség a teljes bázis-bólus kezelés kezdeménye-

zésére). A súlyos hypoglykaemia előfordulása alacsony és mindkét titrálási algoritmusban közel azonos volt.¹⁹

Az áttekintett adatok meggyőzően igazolják, hogy a „bázis plusz” kezelési koncepció a napszakos inzulinadásra áttérés hatékony bevezető fázisa. A bázisinzulin-titrálás nemzeti és nemzetközi ajánlásokban szereplő módoszatait a 4. táblázatban, különböző vizsgálatokban igazolt eredményességgű és biztonságu változatait az 5. táblázatban mutatjuk be.²⁰ E változatok valamelyikének segítségével, kellően edukált személyeken a bázisinzulin bevezetése és a titrálás egyszerűen és biztonságosan elvégezhető, célértéken lévő éhomi vércukor esetében pedig az étkezési inzulin(ok) hozzáadása is könnyen, akár önmenedzseléssel is megvalósítható (ennek egy lehetséges változatát szemlélteti a 3. táblázat).

Premix inzulin lépcsőzetes bevezetése

Az inzulinkezelés szekvenciális felépítésének másik lehetősége előkevert (premix: PM) inzulinana-

4. táblázat. Nemzeti és nemzetközi ajánlások a T2DM bázisinzulin-analóggal történő BOT kezelésének indítására és titrálására²⁰

	Ajánlott algoritmus			
	Kezdőadag	Titrálás	HbA _{1c} -célérték (%)	Éhomi vércukor (mmol/l)
ADA/EASD	10 E/nap	2 E/3 naponta	<7,0	3,9–6,0
AACE/ACE	10 E/nap	1–3 E/2–3 naponta	$\leq 6,5$	<5,5
IDF	nincs meghatározva	2 E/3 naponta	$\leq 6,5$	<5,5
CDA	10 E/nap	1 E naponta	$\leq 7,0$	4,0–7,0

5. táblázat. Bázisinzulin bevezetése és titrálása különböző tanulmányokban²¹

	Titrálás menete		
	Kezdőadag	Titrálás	Éhomi vércukor (mmol/l)
INITIATE	10 E	2–4 E/3 naponta	4,0–5,5
Treat-to-target vizsgálat	10 E	2–8 E/hét	$\leq 5,5$
INSIGHT	10 E	1 E/nap	<5,5
LANMET	10–20 E	2–4 E/3 naponta	4,0–5,5
TITRATE	10 E	*	3,9–5,0 / 4,4–6,1
Rosenstock és mtsai**	12 E	–4–+12 E/hét	$\leq 6,0$

* Két éhomi célértéket határoztak meg: 3,9–5,0 mmol/l-t kitűzve, ha az éhomi érték <3,9 mmol/l volt a dózist 3 E-gel csökkentették, >5,0 mmol/l mérésekor viszont 3 E-gel emelték. Ugyanez 4,4–6,1 mmol/l célérték esetén <4,4, illetve >6,1 mmol/l esetén volt alkalmazandó, minden esetben 3–3 napi értéket figyelembe véve.

** Rosenstock és mtsai hivatkozott tanulmánya detemir és glargin alkalmazását összevető 52 hetes treat-to-target tanulmány volt (Diabetologia 2008; 51: 408–416.)

lóg bevezetése és az anyagcsere-állapothoz igazodó, napi 1–3 alkalommal történő adagolása. E kezelésmódot bázis-bólus inzulinadással egyenértékű voltának igazolására korábban is voltak kísérletek, s noha az anyagcserekontroll jelentősen javult, a non-inferioritás tényét nem sikerült igazolni.

Rosenstock és mtsai ≥ 30 E/nap glargin és orális antidiabetikus kezelés mellett a kívánttól elmaradó anyagcsere-állapotú T2DM-es személyeken 24 hetes, nyílt, multicentrikus vizsgálatban 50:50 keverékarányú lispro mix napi háromszori adását (prandialis premix kezelés: PPT), illetve bázis-bólus kezelést (BBT) indítottak fokozatos dóziszfelépítéssel, a $<6,0$ mmol/l éhomi vércukorszintet célértékként meghatározva. Mindkét ágon intenzívebb (alkalmanként 4–20 E dózisemelés), illetve kevésbé intenzív titrálást (dózisemelés alkalmanként 2–10 E) alkalmaztak annak függvényében, hogy a napszakos inzulinadás előtti inzulinigény 100 E-nél nagyobb vagy kisebb volt. A kezelésváltást eredetileg 1:1 randomizációban tervezték, de a két-két titrálási alcsoportra tekintettel végül 1:1:1 arányban végezték. A PPT ágon mód volt a vacsora előtti 50:50 keverékarányú készítmény 25:75 arányúval való felváltására, ha a vércukormérések ezt indokolták. Az anyagcsere mindkét ágon jelentősen javult (ΔHbA_{1c} PPT ág: $8,8 \rightarrow 6,95\%$, BBT kezelési ág: $8,9 \rightarrow 6,78\%$), a non-inferioritás előre meghatározott mértékét (0,3%) azonban PPT kezeléssel nem sikerült igazolni (a $<7,0\%$ HbA_{1c} -értéket elérők aránya a PPT csoportban 54, a BBT ágon 69% volt).²¹

A várt eredmény elmaradásának lehetséges okait vizsgálva felmerült, hogy a PPT részeként magas

keverékarányú készítményeket, esetleg nem megfelelő titrálást vagy túl rövid követési időt alkalmaztak.²² Ezen előzmények ismeretében került sor újabb prospektív tanulmányok indítására.

PM25 fokozatos bevezetésének, illetve a kontroll ágon glargin + lispro inzulin „bázis plusz” rendszerű felépítésének eredményességét és biztonságát vizsgálta a 48 hetes, multinacionális, multicentrikus, nyílt, 1:1 randomizációjú PARADIGM vizsgálat.

A vizsgálatba olyan 30–80 éves, inzulinnaiv T2DM-es személyeket vontak be, akiknél a HbA_{1c} -érték 7,0 és 11,0% közötti, a BMI $\leq 35,0$ kg/m² volt. Azon országokban, ahol pioglitazon inzulinval együttdadása nem volt engedélyezett, adását a randomizáció előtt két héttel leállították. A premix ágon a kezelést vacsora előtt adott 10 E PM25-tel (low mixture: lispro mix 25/75), a kontroll ágon lefekvéskor adagolt 10 E glarginnal kezdték. Mindkét ágon 3–4 naponkénti dózistitrálást végeztek a $\leq 6,1$ mmol/l-es éhomi (illetve a későbbiekben az étkezések előtti) vércukorszint elérése céljából. A követés 12 hetes bevezető szakasszal indult (a glargin, illetve az első PM25-adag feltitrálása), ezt követően 6 hetente kerülhetett sor második, illetve harmadik injekció hozzáadására, ha a $\text{HbA}_{1c} > 7,0$ és a következő étkezés előtti vércukorszint célérték feletti maradt. A második PM25 inzultint reggel, a harmadikat – ha szükséges volt – a déli étkezés előtt adták. Amennyiben a glargin + lispro ágon a 24. héten is emelkedett maradt a harmadik étkezés (vacsora) előtti vércukorszint, a harmadik prandialis gyors hatású inzulin hozzáadására is sor került. Ezt követően további 24 héten keresztül követték a résztvevőket. A dózistitrálás a 6 hetes periódusokban az in-

6. táblázat. A 25/75 gyors/intermedier keverékarányú inzulin napi 1-2 vagy 3 alkalommal történő adagolása során alkalmazott algoritmus a PARADIGM vizsgálatban²²

PM25 1×		PM25 2×*		PM 25 3×**	
Éhomi vércukor (mmol/l)	Következő nap vacsora előtti inzulin dózisa (E)	Vacsora előtti/é hmi vércukor (mmol/l)	Következő nap reggeli és esti inzulin dózisa (E)	Vacsora előtti vércukor (mmol/l)	Következőnap déli inzulin dózisa (E)
$<2,8$	–4	$<2,8$	–4	$<2,8$	–3
2,8–4,4	–2	2,8–4,4	–2	2,8–4,4	–2
4,5–6,0	nincs változás	4,5–6,0	nincs változás	4,5–6,0	–1
6,1–7,7	+2	6,1–7,7	+2	6,1–7,7	nincs változás
7,8–11,0	+4	7,8–11,0	+4	$\geq 7,8$	+2
$>11,0$	+6				

Az első premix inzulin kezdődóza 10 E volt. A dózistitrálás 3–4 naponta történt, a $\leq 6,1$ mmol/l éhomi, illetve preprandialis vércukorszintet kezelési célként meghatározva.

* amennyiben 12 hét elteltével a $\text{HbA}_{1c} > 7,0\%$ volt, reggeli előtt 15 perccel adagolva, második inzulin adását kezdték

** amennyiben további 8 hét elteltével a $\text{HbA}_{1c} > 7,0\%$ volt, délből harmadik inzulin adását indították

zulinadást követő étkezés előtti vércukorszint alapján, előre megadott algoritmus szerint történt. A PM25 titrálási algoritmusát a 6. táblázat szemlélteti (a „bázis plusz” kar titrálási menetének elve a már bemutatottaktól érdemben nem különbözött). A titrálást a kezelőorvos ellenőrzése mellett a résztvevők végezték: az első nyolc héten hetenkénti személyes, ezt követően kéthetenkénti telefonos konzultációk történtek.

Mindkét kezelési mód a glykaemiás kontroll hasonló mértékű, szignifikáns javulását eredményezte. A HbA_{1c} a vizsgálat végpontjában a premix csoportban 8,98%-ról 7,1%-ra, a „bázis plusz” csoportban 9,03%-ról 7,3%-ra változott. A PM25 (lispro mix 25) ágon az inzulinadag $0,71 \pm 0,45$ (átlag \pm SD), a másik ágon $0,71 \pm 0,47$ E/kg volt. Nem volt eltérés a napi injekciók számában sem ($2,14 \pm 0,45$ vs. $2,25 \pm 1,2$). Nem találtak eltérést sem az összes, sem az éjszakai, sem a súlyos hypoglykaemiák gyakoriságában. A két kezelés hatékonyságának és biztonságának non-inferioritása teljesült.²²

Növekvő gyakoriságban, napi egyszer, illetve kétszer adagolt 25:75 vagy 30:70 keverékarányú előkevert inzulinanalóg és „bázis plusz” rendszerben adagolt glargin \pm glulisin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatását elemezte az Insulin Glargine And gluLisine strAtegy vs. Premixed insulin strAteGy: a CComparative Study (GALAPAGOS tanulmány).²³

A 27 hetes nyílt, párhuzamos karú, több kontinensen zajló, multicentrikus, randomizált vizsgálatba ≥ 35 éves, < 40 kg/m² BMI-vel rendelkező inzulinnaiv T2DM-es személyeket vontak be, akik ismert diabetestartama egy évnél nagyobb, HbA_{1c} -értéke 7,0–10,0% közötti volt. A vizsgálat értékelt szakasza az orális kezelés optimális adagjának meghatározására szolgáló kéthetes bevezető periódus után kezdődött és 24 héten keresztül tartott, lezárását követően a résztvevőket további egy héten keresztül követték. A második inzulininjekció bevezetéseig valamennyi addigi orális antidiabetikum a kezelés része maradt, azt követően az inzulin secretagog készítményeket leállították. A „bázis plusz” karon ($n=462$) az inzulinadagolást 0,2 E/kg (maximum 12 E) este adott glarginnal kezdték, amit 3 naponta dózistitrálással emeltek a $< 5,6$ mmol/l-es éhomi vércukorszint eléréséig. Ha a 12. héten a $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ és/vagy az éhomi vércukor $\geq 7,0$ mmol/l maradt, a napi főétkezés előtt 4 E kezdődőzissal prandialis inzult (glulisin) vezettek be, amelyet a háromnapi 2 órás pp. vércukorszint függvényében (célérték $< 7,8$ mmol/l) titráltak. A premix ágon

($n=461$) a kezelést vezetők döntése szerint napi egy vagy két inzulininjekciót adagoltak. Napi egy injekció választása esetén este 12 E-gel kezdték a kezelést, kétszeri adagolás esetén reggel és vacsora előtt 6–6 E-et adtak. Háromnaponkénti dózistitrálást alkalmaztak a 4,4–5,5 mmol/l éhomi, illetve étkezés előtti vércukorszint elérésére. Azon betegek esetében, akik kezelését napi egy előkevert inzulinnal kezdték, a 24 hét során bármikor mód volt második premix inzulininjekció hozzáadására (a gyors:intermediér komponens arány azért változhatott 25:75, illetve 30:70 arányban, mert a résztvevő országok egy részében az eredetileg meghatározott összetételű készítmény nem állt rendelkezésre).

A két ág anyagcsereértékei a 24. hét végén azonos mértékű javulást mutattak. A premix csoportban valamivel többen érték el a $< 7,0\%$ HbA_{1c} -értéket (52,6 vs. 43,2%, $p=0,005$), klinikai panaszt okozó hypoglykaemia viszont a „bázis plusz” karon volt ritkább (1,17 vs. 2,93 esemény/betegév).²³

Hasonló következtetésre jutottak egy másik, 48 hetes, nyílt, párhuzamos karú vizsgálatban is, amely az előzőektől abban különbözött, hogy a premix ág ($n=171$) a magasabb pp. vércukorszint függvényében délben adott 50/50, illetve vacsora előtt alkalmazott 25/75 keverékarányú inzulin adagolásával is indulhatott. (A premix karon akkor is megengedett volt vacsora előtti inzulin elsőként való adása, ha az ebéd utáni pp. vércukorszint magasabb volt a vacsora utáninál, de az éhomi vércukor $\geq 8,0$ mmol/l volt.)

Második PM50 (délben) vagy PM25 inzulin (vacsora előtt) bevezetésére került sor, ha 16/32 hét elteltével megfelelő dózistitrálással sem sikerült a $< 7,0\%$ HbA_{1c} -érték és/vagy a $< 8,0$ mmol/l 2 órás pp. vércukorszintet elérni. Ha ezt követően sem sikerült megfelelő dóziszváltoztatással a célértékeket biztosítani, reggeli előtt harmadik premix inzulininjekciót adtak, 25/75 vagy 50/50 keverékarányban az ebéd előtti vércukorszint függvényében. A másik ágon ($n=173$) a „bázis plusz” elv szerint folytatták az inzulinadagolást, a prandialis inzulinadagok számát szükség szerint napi háromig emelve (bázis-bólus kezelés).

Az anyagcsere mindkét karon jelentősen javult, a bevonási átlagosan 9,0, illetve 9,2%-os értékről a premix ágon a HbA_{1c} átlagosan 7,40, a másik karon 7,55%-ra csökkent. A premix ágon a $< 7,0\%$ értéket elérők aránya nagyobb volt (48,2 vs. 36,2; $p=0,024$). A premix ágon lévők többsége csak két,

déli és esti injekciót adagolt, mivel reggelire csak minimális szénhidrátmennyiséget fogyasztottak. Az önkontrollosan mért vércukorprofil-átlagok, a testsúlyváltozás, a napi inzulin dózis és a hypoglykaemia gyakorisága a két csoportban közel azonos volt, kivéve az éjszakai vércukoresések előfordulását, amely a premix karon volt magasabb (34,3 vs. 23,7; $p=0,018$).²⁴

Az irodalmi adatokból levonható következtetések, a hazai alkalmazás lehetőségei

A „bázis plusz” kezeléssel és annak bővítésével, illetve az előkevert inzulinanalógok fokozatos bevezetésével ez idő szerint kevés a hazai tapasztalat, aminek magyarázata döntő részben finanszírozási korlátokban keresendő. S noha kétségtelen, hogy egyik,^{1,3,7,9,10,13,14,15,16,17} illetve másik kezelési forma^{22,23,24,25,26,27} fokozatos felépítéséről korábbról is rendelkezésre állnak közlések, a két alternatíva glykaemiás hatékonyságát, biztonságát összevető nemzetközi tapasztalatok is csak mostanában váltak szélesebb körben ismertté.

Az ismertetett vizsgálatokban orális antidiabetikus kezelést alkalmaztak bevonás előtt, GLP-1-receptor-agonista nem szerepelt a kombinációkban. Ez jól magyarázható, hiszen akkor bázisinzulin hozzáadása – és nem a napszakos inzulinadás valamelyik formájának kezdeményezése – lett volna a legvalószínűbb terápiás lépés. Az alkalmazott vércukorcsökkentők között SGLT-2-gátló is csak elvétve szerepelt, ami ugyancsak nem meglepő, mivel e készítménycsoport csak a legutóbbi időben vált a terápiás eszköztár részévé. Az eredmények meggyőzően bizonyítják, hogy a jól felépített és a tolerált maximális dózisú orális kezelés ellenére a kívánttól elmaradó anyagcsere-állapotú T2DM-es személyeken a BOT prandialis inzulin hozzáadásával való lépcsőzetes kiegészítése vagy napi egy-két előkevert inzulinanalóg-injekció bevezetése jelentős javulást eredményez. A terápia bevezetése nem igényel kórházi elhelyezést, megfelelő dóziszválasztás esetén a hypoglykaemiák kockázata alacsony, az esetek egy részében nincs szükség teljes dózisú napszakos inzulinadásra, rövidebb-hosszabb időre egy-két inzulininjekció is elfogadható glykaemiás kontrollt biztosíthat. A

napjaink egészségügyi ellátásában egyre nagyobb jelentőségű költséghatékonyság elve tehát maximálisan teljesül.

E kezelési formák ugyanakkor kérdéseket is felvetnek. Egyfelől, a kezelést irányító teamnek kellő jártassággal kell rendelkeznie a titrálási folyamatban: még a beteg irányította dózisadaptáció esetén is elengedhetetlen a szoros ellenőrzés, elsősorban a titrálás korai szakaszában. Másfelől, nem látható előre, elegendő lesz-e egy vagy két injekció adása, vagy rövid időn belül át kell térni a teljes dózisú inzulinadagolásra. Ennek eldöntése a szokásosnál korábbi ellenőrzéseket, továbbá jól edukált, vércukor-önellenőrzést rendszeresen és kellő gyakorisággal végző, együttműködő betegeket igényel. Figyelembe kell venni azt is, hogy bár ismertek 48,²² illetve 52 hetes²⁶ vizsgálatok is, a tanulmányok nagyobb része 24–28 hetes követésű volt.

Kevés adat ismert arra vonatkozóan, hogy mennyi időre tolható ki lépcsőzetes bevezetéssel a teljes dózisú napszakos inzulinadás, s még nincsenek jól körvonalazott szempontok arra vonatkozóan, hogy mikor kerüljön sor premix, s mikor inkább a bázisinzulin, „bázis plusz” kezelés kezdeményezésére. Úgy tűnik, hogy két-háromszor adott premix inzulinanalóggal és „bázis plusz” kezeléssel azonosan jó glykaemiás kontroll biztosítható, premixek adása mellett azonban gyakoribb a hypoglykaemia előfordulása és valamivel nagyobb a súlygyarapodás.²² Nem elhanyagolható szempont a követendő titrálási algoritmusok egyszerűbb vagy összetettebb volta sem, ami a komponensek külön-külön dozírozható voltából adódóan a bázisinzulinra épített prandialis inzulinok esetében könnyebben elsajátíthatónak látszik. Számításba kell venni természetesen azt is, hogy mindegyik kezelési forma esetében csak a követésbe vontak egy részén tartható fenn hosszabb időn keresztül a napi egy-két injekció, nagyobb részükből később napszakos inzulinadásra kell áttérni.²⁸

E kezelési formák hazai gyakorlatunkban való megjelenése a finanszírozási előírások módosulása esetén várható. Előrelépést jelentene inzulinanalóggal végzett BOT után prandialis inzulinanalóg ugyancsak legalább 50%-os támogatással engedélyezett rendelkezése, illetve ha előkevert inzulinanalógok hasonló támogatással hozzáférhetővé válnának megelőző humán premix kezelés hiányában is. További lépésként jöhetne szóba a 100%-

os támogatás megadása, ha e kezelések legalább 6 hónapon keresztül kívánt glykaemiás kontrollt, <7,0%-os HbA_{1c}-értéket biztosítanak. A munkánkban bemutatott, igazolt hatékonyságú titrálási algoritmusok közreadása e kezelésmódok hazai meghonosításának szándékával történt.

A kézirat leadását követően váltak online változatban hozzáférhetővé az ADA 2017. évi kezelési irányelvei. Ebben minimális mértékben módosult a bázisinzulin bevezetését követő terápiás lehetőségek algoritmusábrája, egyidejűleg megállapításra került, hogy a rendelkezésre álló vizsgálati eredmények alapján a bázisinzulin + GLP-1-RA kombináció a bázisinzulin + prandialis inzulin kombinációval, illetve premix inzulin napi kétszeri adásával non-inferiornak véleményezhető.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény megjelenését a Lilly Hungária Kft. támogatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, ami eltérhet a Lilly Hungária Kft. álláspontjától.

A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Lezárás dátuma: 2017. február 27.

HUABA00033

Irodalom

- Owens DR: Stepwise intensification of insulin therapy in type 2 diabetes management – exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diabetic Med* 2013; 30: 276-288. doi:10.1111/dme.12019
- Cahn A, Miccoli R, Del Prato S: New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 638-652. doi:10.1016/S2213-8587(15)00097-2
- Rodbard HW, Karolicki B: Management of type 2 diabetes – methods for addition of prandial to basal insulin. *Eur Endocrinol* 2014; 10: 124-130. doi:10.17925/EE.2014.10.02.124
- Winkler G: Az antidiabetikus terápia lehetőségei BOT kezelés után 2-es típusú diabetes-ben. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 15-22.
- Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ: Clinical inertia in people with type 2 diabetes. A retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes care* 2013; 36: 3411-3417. doi:10.2337/dc13-0331
- Curtis B, Lage MJ: Glycemic control among patients with type 2 diabetes who initiate basal insulin: a retrospective cohort study. *J Med Econ* 2014; 17: 21-31. doi:10.3111/13696998.2013.862538
- Blak BT, Smith HT, Hards M, Curtis BH, Ivanyi T: Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: beyond basal insulin. *Diabet Med* 2012; 29: e13-e20. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03586.x
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR et al.: Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross national Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2673-2679. doi:10.2337/diacare.28.11.2673
- Harris SB, Yale J-F, Berard L, Stewart J, Abbaszadeh B, Webster S et al.: Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as physician-managed strategy? Results of the START (Self-Titration with Apidra to Reach target) Study. A randomized noninferiority trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 604-610. doi:10.2337/dc13-1636
- Lankisch MR, Ferlinz K, Leahy JL, Scherbaum WA for the Orals Plus Apidra and Lantus (OPAL) Study Group: Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1178-1185. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00967.x
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596. doi:10.1007/s00125-012-2534-0
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach, 2015. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149. doi:10.2337/dc14-2441
- Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DHW: Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 30-37. doi:10.1016/S2213-8587(13)70090-1
- Blonde L, Mersebach M, Karwe V, Raskin P, TITRATE Study Group: Patient-directed titration for achieving glycemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE Study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 623-631. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01060.x

15. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC: Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1020-1027. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01459.x
16. Lankisch MR, Del Prato S, Dain M-P, Mullins P, Owens DR: Use of basal-plus insulin regime in persons with type 2 diabetes stratified by age and body mass index: a pooled analysis of four clinical trial. *Primary Care Diabetes* 2016; 10: 51-59. doi:10.1016/j.pcd.2015.05.003
17. Harris S, Yale JF, Dempsey E, Gerstein H: Can family physician help patients initiate basal insulin successfully? Randomized trial of patient-titrated insulin glargine compared with standard oral therapy: lessons for family practice from the Canadian INSIGHT trial. *Can Fam Physician* 2008; 54: 550-558.
18. Davidson MB, Raskin P, Taneberg RJ, Vlainic A, Hollander P: A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011; 17: 395-403. doi:10.4158/EP10323.OR
19. Edelman SV, Liu R, Johnson J, Glass LC: AUTONOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 57: 2132-2140. doi:10.2337/dc13-2664
20. LaSalle JR, Berria R: Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a practical approach for primary care physicians and other health care professionals. *J Am Osteopath Assoc* 2013; 113: 152-162.
21. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jang H, Martin S: Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents. *Diabetes Care* 2008; 31: 20-25. doi:10.2337/dc07-1122
22. Bowering K, Reed VA, Felicio J, Landry J, Ji L, Oliveira J: A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro in patients with type 2 diabetes who have in-adequate glycemic control on oral antihyperglycaemic medication: results of the PARA-DIGM Study. *Diabetic Med* 2012; 29: e263-e272. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03722.x
23. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, Landgraf W, Loizeau V, Dain M-P et al.: Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naïve type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label randomized GA-LAPAGOS study. *J Diab Compl* 2015; 29: 838-845. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.04.003
24. Giugliano D, Tracz M, Shah S, Calle-Pascual A, Mistodie C, Duarte R et al.: Initiation and gradual intensification of premixed insulin lispro therapy vs. basal ± mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts. *Diabetes Care* 2014; 37: 372-380. doi:10.2337/dc12-2704
25. Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whaley-Smith C: Intensifying insulin regimen after basal insulin optimisation in adults with type 2 diabetes: a 24-week randomised, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine and biphasic insulin aspart (LanScape). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1133-1141. doi:10.1111/dom.12528
26. Riddle MC, Rosenstock J, Vlainic A, Gao L: Randomized 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(4): 396-402. doi:10.1111/dom.12225
27. Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, Cleall S, Rodriguez A: Insulin lispro low mixture twice daily vs. basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 963-970. doi:10.1111/dom.12303
28. Downie M, Kilov G, Wong J: Initiation and intensification strategies in type 2 diabetes management: a comparison of basal plus and premix regimen. *Diabetes Ther* 2016; sept. 22. on-line, Doi:10.1007/s13300-016-0199-2 doi:10.1007/s13300-016-0199-2
29. ADA: Standards of medical care in diabetes – 2017. Chapter 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1): S64-S74. doi:10.2337/dc17-S011

Közlésre érkezett: 2016. november 23.

Közlésre elfogadva: 2017. március 1.

A szerző levelezési címe:

Dr. Winkler Gábor

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített
Intézményei, II. Belgyógyászat-Diabetológia
1125 Budapest, Diós árok 1–3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu