

# Insulinoterapia w cukrzycy typu 2 – wybór optymalnego modelu leczenia

Leszek Czupryniak,<sup>1</sup> Irina Kowalska,<sup>2</sup> Adam Stefański,<sup>3</sup> Małgorzata Szelachowska,<sup>2</sup>  
Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz<sup>4</sup>

## Miejsce insulinoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2

W 1976 roku na kongresie International Diabetes Federation (IDF) w New Delhi padło stwierdzenie, że: „Cukrzyca jest chorobą z niedoboru insuliny, a więc należy jak najszybciej uzupełnić jej niedobór”. Trzydzieści dwa lata później, 7 czerwca 2008 roku, na kongresie American Diabetes Association (ADA), Rury R. Holman powiedział: „Leczenie insuliną powinno się rozpoczynać we wczesnym okresie rozwoju cukrzycy typu 2”. W zaleceniach wszystkich towarzystw diabetologicznych, w tym również Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, kryterium rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2 są objawy wtórnej nieskuteczności leków doustnych i/lub wartość  $HbA_{1c} > 7\%$ .<sup>1</sup> Rzeczywistość wygląda jednak inaczej. Leczenie insuliną w cukrzycy typu 2 rozpoczyna się dopiero po około 5 latach u chorych z  $HbA_{1c} > 8\%$ , a po 10 latach przy wartościach  $HbA_{1c}$  7-8%.<sup>2</sup> W Wielkiej Brytanii spośród 2501 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i z wartością  $HbA_{1c} > 8\%$  zaledwie u 25% rozpoczęto insulinoterapię po 1,8 roku, a u 50% dopiero po 5 latach.<sup>3</sup> Potwierdzają to badania PRESENT<sup>4</sup> i IMPROVE,<sup>5</sup> w których insulinoterapię dołączono do leków doustnych przy wartościach  $HbA_{1c}$  odpowiednio 9,3-9,9 i 9,2%. W badanej grupie populacji polskiej, w ramach badania IMPROVE, średnia wartość  $HbA_{1c}$  wynosiła  $9,0 \pm 1,7\%$ ,<sup>6</sup> a w momencie rozpoczęcia insulinoterapii u 53% chorych stwierdzono jedno powikłanie o typie makroangiopatii i u 43% przynajmniej jedno o typie mikroangiopatii.<sup>5,6</sup>

Wiadomo, że w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 prawidłowo funkcjonuje tylko 50% komórek  $\beta$  wysp trzustkowych.<sup>7</sup> W badaniu UKPDS wykazano, że dla naturalnego przebiegu cukrzycy typu 2 typowa jest postępująca utrata funkcji komórek  $\beta$  niezależna od stylu życia i interwencji farmakologicznej.<sup>8</sup> Pomimo wielu badań pa-

tofizjologiczna przyczyna stopniowego pogorszenia funkcji komórek  $\beta$ , połączonego z utratą ich masy, pozostaje nadal niewyjaśniona. Dysfunkcja komórek  $\beta$  prowadzi do gorszego wyrównania metabolicznego cukrzycy, a związana z tym hiperglikemia potęguje to zaburzenie. Wydaje się, że wczesne zastosowanie insuliny w cukrzycy typu 2 zapewnia „odpoczynek” komórkom  $\beta$  i zmniejsza nasilone wydzielanie insuliny.<sup>9</sup> Wczesne intensywne leczenie insuliną u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 ma korzystny wpływ na regenerację i zachowanie funkcji komórek  $\beta$ , skraca okres toksycznego wpływu hiperglikemii i chroni przed nieodwracalnym uszkodzeniem komórek  $\beta$ . Weng i wsp.<sup>9</sup> po zastosowaniu ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) lub intensywnej insulinoterapii przez 2-5 tygodni uzyskali roczną remisję mierzoną przywróceniem pierwszej fazy wydzielania insuliny po dożylnym podaniu glukozy, większą w grupie leczonej insuliną (CSII – 51,1%, intensywna insulinoterapia – 44,9%) w porównaniu z osobami leczonymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi (26,7%). Zarówno insulina, jak i doustne leki hipoglikemizujące obniżają stężenie glukozy, jednak korzystny wpływ intensywnego leczenia insuliną na utrzymanie pierwszej fazy wydzielania insuliny sugeruje, że inne czynniki, oprócz zniesienia glukotoksyczności, mogą mieć tu istotne znaczenie.

Zarówno z piśmiennictwa, jak i obserwacji klinicznej wynika, że cukrzyca typu 2 rozpoznawana jest zbyt późno. Często pierwszym jej objawem jest zawał serca, udar mózgu czy zespół stopy cukrzycowej. Zbyt późno wdrażana jest również insulinoterapia. Najczęściej insulina zalecana jest wtedy, gdy niemożliwe jest utrzymanie względnego wyrównania cukrzycy skojarzoną terapią doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Niestety, przed rozpoczęciem insulinoterapii często bronią się pacjenci, co jeszcze można zrozumieć, ale wielokrotnie nieuzasadnione obawy mają rów-

nież lekarze. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2009 roku<sup>1</sup> insulinę bazową powinno się podawać już w drugim etapie leczenia, po zmianie stylu życia połączonej z zastosowaniem metforminy.

Jak najwcześniejsze rozpoznanie cukrzycy, a następnie wczesna i stała intensyfikacja terapii lekami doustnymi oraz insuliną, prowadzonej już od momentu ustalenia rozpoznania, są właściwym podejściem do leczenia cukrzycy typu 2.

## Algorytmy wprowadzania insulinoterapii w cukrzycy typu 2 według zaleceń towarzystw diabetologicznych

Rozpoczęcie terapii insuliną w cukrzycy typu 2 jest zawsze trudną decyzją zarówno dla chorego, jak i lekarza. Obawy chorych wiążą się głównie z koniecznością wstrzyknięć, które dla chorych na cukrzycę typu 2 mogą być kłopotliwe, a nawet trudne.<sup>10</sup> Lekarz diabetolog, choć jest przekonany, iż rozpoczęcie insulinoterapii jest często jedynym sposobem utrzymania normoglikemii, zwykle wyczuwa obawy i niechęć pacjenta, ma też świadomość większego ryzyka hipoglikemii przy stosowaniu insuliny czy też wzrostu masy ciała u niektórych chorych.<sup>10</sup> Pomocne w podejmowaniu decyzji przez lekarzy są zalecenia towarzystw diabetologicznych, które w sposób usystematyzowany przedstawiają algorytmy wprowadzania insulinoterapii.<sup>11,12</sup>

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) terapię insuliną możemy rozpocząć już na drugim etapie leczenia cukrzycy, kiedy do stosowanej dotychczas terapii behawioralnej w połączeniu z metforminą możemy dołączyć insulinę bazową. Etap 3 leczenia cukrzycy typu 2 polega na intensyfikacji insulinoterapii z kontynuacją metforminy.<sup>11</sup>

Jeśli insulinoterapię rozpoczynamy na drugim etapie leczenia cukrzycy typu 2,

wówczas podajemy insulinę o przedłużonym czasie działania, zwykle wieczorem, rozpoczynając od dawki 0,2 j./kg m.c. Jeżeli problemem nie jest hiperglikemia poranna, natomiast utrzymują się podwyższone wartości glikemii w ciągu dnia, wówczas insulinę o przedłużonym czasie działania możemy zalecić w godzinach rannych. Ten rodzaj terapii insuliną zwykle stosujemy w połączeniu z doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Weryfikacja wyrównania glikemii powinna odbywać się co około 2 tygodnie i w przypadku utrzymującej się hiperglikemii należy stopniowo zwiększać dawkę o 4-8 j. Jeśli dawka insuliny przekroczy 40 j./24 h, wówczas należy dodać drugie wstrzyknięcie insuliny. Ważne, aby zmniejszyć dawkę lub ewentualnie odstawić doustne leki hipoglikemizujące stymulujące wydzielanie insuliny. Terapię insuliną podawaną w dwóch wstrzyknięciach można prowadzić za pomocą insuliny o przedłużonym czasie działania, bądź też mieszanek insulinowych. Według zaleceń PTD, jeśli dobową dawkę przekroczy 60 j. – wskazane jest dodatkowo podanie insuliny szybko-/krótkodziałającej przed obiadem lub też rozważenie przejścia na intensywną insulinoterapię za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny. Algorytm wielokrotnych wstrzyknięć, analogicznie jak w cukrzycy typu 1, obejmuje podawanie insuliny szybko-/krótkodziałającej przed posiłkami i insuliny o przedłużonym działaniu przed snem lub w godzinach porannych. Kryterium rozpoczęcia insulinoterapii w cukrzycy typu 2 według zaleceń PTD jest wtórna nieskuteczność leków doustnych oraz  $HbA_{1c} > 7\%$ .<sup>11</sup>

Według zaleceń sformułowanych we wspólnym stanowisku towarzystw diabetologicznych, europejskiego (European Association for the Study of Diabetes, EASD) oraz amerykańskiego (American Diabetes Association, ADA), leczenie insuliną możemy rozpoczynać także już w drugim etapie terapii cukrzycy, jeśli modyfikacja stylu życia w połączeniu z metforminą nie przyniosła spodziewanego rezultatu terapeutycznego. Miarą oceny efektywności terapii jest wartość  $HbA_{1c}$ . Przy wartościach  $HbA_{1c} \geq 7\%$  należy rozważyć intensyfikację leczenia cukrzycy, a jedną z możliwych opcji jest dołączenie insuliny.<sup>12</sup> Sposób rozpoczynania insulinoterapii zalecany w konsensusie na drugim etapie leczenia cukrzycy jest zbliżony do zaleceń PTD. Autorzy proponują podanie wieczorem (przed snem) insuliny o pośrednim czasie działania lub długodziałającej wieczorem lub rano w dawce 10 j., lub też dobierając dawkę indywidualnie, począwszy od 0,2 j./kg m.c. Następnie zalecana jest korekta dawki

oparta na pomiarach glukozy na czczo i zwiększanie o 2 j. co 3 dni, jeśli nie osiągnąmy celów terapeutycznych (70-130 mg/dl) lub o 4 j., jeśli stężenie glukozy na czczo przekracza 180 mg/dl. Jeśli stężenie glukozy na czczo wynosi  $< 70$  mg/dl, należy zmniejszyć dawkę insuliny przed snem. Jeśli po 2-3 miesiącach leczenia utrzymuje się wartość  $HbA_{1c} \geq 7\%$  i prawidłowe są wartości glikemii na czczo, to kolejny etap intensyfikowania terapii zależy od wartości glikemii przed posiłkami. I tak, według przedstawionego schematu, jeśli stężenie glukozy przed obiadem i przed snem jest powyżej normy, zaleca się stosowanie insuliny krótkodziałającej do śniadania i/lub do kolacji. Należy rozpoczynać od dawki 4 j. i stopniowo zwiększać o 2 j. co 3 dni, aż do uzyskania prawidłowych wartości glikemii. Przy podwyższonym stężeniu glukozy przed kolacją należy rozważyć podanie insuliny o pośrednim czasie działania rano lub krótkodziałającej przed obiadem. Jeśli przy stosowaniu tego typu insulinoterapii nadal  $HbA_{1c} \geq 7\%$ , należy oznaczyć stężenie glukozy 2 h po posiłku i w przypadku wartości powyżej normy przed posiłkami należy skorygować dawkę insuliny doposiłkowych (krótkodziałających). Według tych zaleceń nie powinno się stosować gotowych mieszanek podczas dobierania dawki insuliny. Mogą one być zastosowane wtedy, gdy znane jest zapotrzebowanie na insulinę i proporcje insuliny w mieszanekach są odpowiednie.<sup>2</sup> W podsumowaniu autorzy konsensusu zwracają uwagę, że w przypadku trudności z uzyskaniem normoglikemii ważne jest wczesne włączenie insuliny.

### **Stosowanie insuliny o przedłużonym działaniu w jednej dawce a intensywna insulinoterapia – wady i zalety**

W leczeniu cukrzycy typu 2 przy nieskuteczności doustnych leków przeciwhiperglikemicznych zachodzi konieczność terapii insuliną. W takiej sytuacji rekomendowane jest zastosowanie 1 wstrzyknięcia insuliny o przedłużonym działaniu typu NPH (neutral-protamine-hagedorn) lub długodziałającego analogu insuliny. Choć takie rozwiązanie zostało zaproponowane na podstawie wielu badań klinicznych i opowiadają się za nim światowe autorytety z dziedziny diabetologii, istnieje wiele wątpliwości dotyczących takiego modelu leczenia. Coraz częściej podkreśla się, aby indywidualizować leczenie przeciwhiperglikemiczne i przy podjęciu decyzji o wyborze modelu insulinoterapii uwzględnić naturalną historię cukrzycy typu 2 i stopień dysfunkcji komórek  $\beta$  wysp

trzustki. W rekomendacjach towarzystw diabetologicznych intensyfikacja insulinoterapii polega na zwielokrotnieniu liczby wstrzyknięć insuliny w modelu basal-bolus (preparat o przedłużonym działaniu [insulina NPH lub analog insuliny długo-działający] + przed posiłkami preparat insuliny ludzkiej krótkodziałającej lub analog szybko-działający<sup>13,14</sup>). Ten algorytm w sposób zbliżony do fizjologii zapewnia podstawowe stężenie insuliny oraz odzwierciedla okołoposiłkowe przyrosty insulinemii. Niezależnie od wyboru modelu insulinoterapii można znaleźć w nich zarówno wady, jak i zalety.

### **Insuliny o przedłużonym działaniu w dawce raz na dobę**

Zaletą takiego rozwiązania terapeutycznego jest prostota leczenia, komfort dla chorego i większa akceptacja konieczności wykonywania wstrzyknięć. Wieczorne wstrzyknięcie insuliny o przedłużonym czasie działania hamuje wątrobowe wytwarzanie glukozy, którego nasilenie jest charakterystyczne dla cukrzycy typu 2. Insulinoterapię rozpoczyna się od podania wieczorem insuliny NPH. Farmakokinetyka insuliny NPH, a mianowicie duża zmienność międzyosobnicza i osobnicza wchłaniania preparatu oraz jej szczytowy profil, w niektórych sytuacjach klinicznych ograniczają skuteczność terapii. Alternatywą dla insuliny NPH w modelu jednego wstrzyknięcia są bezszczytowe, długodziałające analogi insuliny. Metaanaliza 6 randomizowanych badań wykazała, że u chorych na cukrzycę typu 2, u których rozpoczęcie leczenia insuliną pozwoliło uzyskać  $HbA_{1c} < 7\%$ , liczba objawowych epizodów hipoglikemii, potwierdzonych pomiarem glikemii ( $< 65$  mg/dl) była nieznacznie większa w przypadku stosowania insuliny NPH niż glarginy.<sup>15</sup> W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii detemirem z leczeniem insuliną NPH i glarginą w jednym wstrzyknięciu wykazano, że detemir może być alternatywą dla insuliny NPH lub glarginy.<sup>16,17</sup>

Model leczenia jednym wstrzyknięciem insuliny ma w cukrzycy typu 2 ograniczenia wynikające z naturalnej historii choroby. W miarę postępu choroby obserwuje się wzrost glikemii poposiłkowej, a zwiększanie dawki insuliny o przedłużonym działaniu nie niweluje tego zjawiska. Ponadto duże dawki tego preparatu zwiększają ryzyko hipoglikemii i przyczyniają się do hiperinsulinemii w godzinach, w których fizjologicznie obserwuje się niższe stężenia insuliny we krwi.

Istotne znaczenie w terapii cukrzycy ma redukcja masy ciała. Rozpoczęcie leczenia insuliną prowadzi z reguły do jej

przyrostu. Wykazano, że to niepożądane zjawisko ma mniejszy wymiar w modelu 1 wstrzyknięcia insuliny bazowej niż innych opcji terapeutycznych.<sup>18</sup> Przy stosowaniu detemiru odnotowano nawet niewielką redukcję masy ciała, najbardziej zaznaczoną w grupie najbardziej otyłych.<sup>19</sup> Należy jednak podkreślić, że ze względu na powszechnie występujący przyrost masy ciała u chorych rozpoczynających leczenie insuliną wskazane jest kojarzenie insulinoterapii ze stosowaniem metforminy, która pozwala ograniczyć lub zahamować to niekorzystne zjawisko.

### **Intensywna insulinoterapia w cukrzycy typu 2**

Intensywna insulinoterapia jest algorytmem leczenia cukrzycy najbardziej zbliżonym do fizjologii. Jest ona leczeniem z wyboru w cukrzycy typu 1. U chorych na cukrzycę typu 2 zalecana jest jako opcja intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego, przy nieskuteczności terapii skojarzonej (doustne leki przeciwhiperglykemiczne i insulina o przedłużonym działaniu).<sup>14</sup>

W badaniu 4-T (Treating To Target in Type 2 Diabetes) porównano rozpoczęcie leczenia analogiem długodziałającym (detemir) w 1 wstrzyknięciu, mieszkanką analogową w dwóch wstrzyknięciach (insulina aspart dwufazowa 30/70) i szybko działającym analogiem insuliny (aspart) podawanym przed posiłkami. Modele oparte na zwielokrotnionych wstrzyknięciach pozwalały osiągnąć lepsze wartości HbA<sub>1c</sub>, ale wiązały się z większym ryzykiem hipoglikemii i znacznym przyrostem masy ciała.<sup>16</sup> W prospektywnym wieloośrodkowym randomizowanym badaniu APOLLO pojedyncze wstrzyknięcie glarginy było równie skuteczne hipoglikemizująco jak okołosiłkowe wstrzyknięcie lispro, ale znacznie bezpieczniejsze pod względem ryzyka hipoglikemii. Ponadto według chorych jedno wstrzyknięcie zapewniało lepszy komfort życia.<sup>20</sup>

Intensyfikacja leczenia hipoglikemizującego oparta na modelu wielokrotnych wstrzyknięć ma zarówno zalety, jak i wady. Zaletą z pewnością jest zbliżony do fizjologicznego profilu insulinemii, a mianowicie niższe stężenia we krwi insuliny między posiłkami i znaczny ich wzrost okołosiłkowy. U dobrze wyedukowanych i zmotywowanych pacjentów taki model leczenia nie tylko przyczyni się do poprawy kontroli glikemii, szczególnie poposiłkowej, ale także uczyni terapię bezpieczniejszą. Intensywna funkcjonalna insulinoterapia, tzn. metoda intensywnej insulinoterapii polegająca na stosowaniu zmiennych dawek insuliny szybko działającej wyliczanych przed posiłkiem na podstawie aktualnej

glikemii, ilości węglowodanów, białka i tłuszczu w posiłku oraz planowanej po posiłku aktywności fizycznej, poprawia komfort życia. Z doświadczeń własnych wynika, że u zdyscyplinowanych i dobrze wyedukowanych pacjentów taki sposób leczenia pozwala na lepszą kontrolę masy ciała. Umożliwia on także stosowanie mniej restrykcyjnej diety i u wielu chorych sprzyja wzrostowi masy ciała. Efektywność intensywnej insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 często obniża ograniczona zdolność poznawcza pacjentów.<sup>21</sup> Jest to element, który powinien być uwzględniany przy wyborze metody leczenia insuliną i rodzaju stosowanych preparatów.

Od kilku lat trwa dyskusja nad wyborem rodzaju insuliny stosowanej w intensywnej insulinoterapii. W przeglądzie systematycznym nie wykazano przewagi szybko działających analogów insuliny nad insuliną ludzką w cukrzycy typu 2 w odniesieniu do wartości HbA<sub>1c</sub> i występowania epizodów hipoglikemii. Główna przewaga szybko działających analogów insuliny nad preparatami krótkodziałającej insuliny ludzkiej dotyczyła stopnia wyrównania glikemii poposiłkowej.<sup>22</sup>

Podsumowując, w każdej opcji terapeutycznej można znaleźć jej zalety i wady. Wiele możliwości insulinoterapii sprawia, że możemy indywidualizować wybór opcji terapeutycznej. W wyborze modelu insulinoterapii powinniśmy kierować się bilansem zysków i strat dla danego pacjenta, zalecając leczenie skuteczne, ale przede wszystkim maksymalnie bezpieczne.

### **Wady i zalety stosowania mieszanek insulinowych – jaka? kiedy? komu?**

Mieszanki insulinowe powstały w czasach, gdy wstrzykiwanie insuliny było zadaniem dużo bardziej skomplikowanym niż obecnie. Wiązało się ono z koniecznością sterylizacji strzykawek i igieł do podawania insuliny. Wstrzyknięcia były bardziej bolesne, więc możliwość ograniczenia ich liczby była postrzegana jako istotna zaleta.

Algorytmem umożliwiającym uzyskanie stężeń insuliny w ustroju najbardziej zbliżonych do fizjologicznych jest leczenie basal-bolus, w którym oddzielnie podaje się insulinę krótkodziałającą i o przedłużonym działaniu. Wymaga to jednak zgody na wielokrotne, co najmniej 4-krotne, wstrzyknięcia insuliny w ciągu doby, duże zaangażowanie i motywacji chorego oraz częstych pomiarów glikemii. Chorzy leczeni w tym algorytmie powinni również być w stanie aktywnie korygować dawki insuliny doposiłkowej. Nie bez znaczenia

jest także większy koszt leczenia związany z większym zużyciem igieł i pasków do glukometru.

Mieszanki insulinowe umożliwiają podanie insuliny krótkodziałającej (dla kontroli glikemii poposiłkowej) i długodziałającej (dla wytworzenia podstawowego stężenia insuliny w surowicy) w jednym wstrzyknięciu. Dzięki temu chory nie musi mieszać samodzielnie dwóch rodzajów insuliny przed wstrzyknięciem, co jest istotnym problemem dla osób niedowidzących, o osłabionych zdolnościach manualnych lub w jakkolwiek inny sposób niedołącznych.

Podstawowe zalety mieszanek insulinowych to: 1) działanie zarówno na glikemię przed- jak i poposiłkową, 2) łatwe rozpoczęcie i prowadzenie leczenia, 3) możliwość intensyfikacji leczenia przy użyciu tej samej insuliny przez dodanie dodatkowego wstrzyknięcia, 4) skuteczna kontrola glikemii u wielu chorych.

Wadą jest przede wszystkim mała elastyczność w leczeniu wynikająca ze stałej proporcji komponenty krótko- i długo działającej. W ten sposób, gdy chory planuje zwiększoną aktywność fizyczną lub zmianę wielkości posiłku, nie ma możliwości dostosowania dawki insuliny krótkodziałającej bez jednoczesnej zmiany dawki insuliny o przedłużonym działaniu. Ponadto w przypadku konieczności dostrzyknięcia insuliny krótkodziałającej ze względu na hiperglykemię podanie mieszanek insulinowych jest gorszym rozwiązaniem niż użycie samej insuliny krótkodziałającej.

Ocenia się, że na świecie blisko 40% wszystkich chorych na cukrzycę leczonych insuliną otrzymuje mieszanki insulinowe.<sup>23</sup> W Niemczech mieszanki insulinowe stanowią nawet 2/3 wszystkich stosowanych insuliny.<sup>24</sup> Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród reprezentatywnej grupy francuskich diabetologów stwierdzono, że mieszanki insulinowe są stosowane u 45,5% chorych na cukrzycę typu 2, ale także u 39,5% chorych na cukrzycę typu 1.<sup>25</sup> Należy jednak mocno podkreślić, że według zaleceń większości towarzystw naukowych, w tym także Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, u chorych na cukrzycę typu 1 właściwym sposobem leczenia jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny lub ciągłego jej podskórnego wlewu.<sup>11</sup>

### **Kiedy?**

Trwają badania nad tym, jaki sposób rozpoczęcia leczenia insuliną jest optymalny u chorych na cukrzycę typu 2, i choć niewiele argumentów przemawia za dołączeniem insuliny długodziałającej do leków doustnych jako metody z wyboru, to moż-

liwość rozpoczęcia insulinoterapii przez włączenie mieszanki insulinowej jest również brana pod uwagę.<sup>29</sup> Niezależnie od tego, w miarę progresji cukrzycy, konieczne będzie stopniowe zwiększanie dawki insuliny i zmniejszanie dawek lub ewentualnie odstawianie leków doustnych stymulujących wydzielanie tego hormonu. Według aktualnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u wszystkich chorych po przekroczeniu dobowej dawki 40 jednostek insuliny zaleca się rozważenie podania mieszanek insulinowych.<sup>11</sup>

### Komu?

Ogólnie mieszanki insulinowe są zalecane u chorych, którzy wymagają prostego algorytmu podawania insuliny. Są to przede wszystkim chorzy na cukrzycę typu 2 w starszym wieku, którzy mają bardziej przewidywalną i stałą porę spożywania posiłków i wykazują mniejszą aktywność zarówno zawodową, jak i fizyczną. Ponadto niedowidzenie i mniejsza sprawność manualna sprawiają, że mieszanki są lepszym rozwiązaniem niż wielokrotne wstrzyknięcia insuliny w ciągu doby. W cukrzycy typu 1 stosuje się je wyjątkowo u tych chorych, u których z różnych względów nie jest możliwa intensywna insulinoterapia.

### Jaka?

Obecnie stosowane są w Polsce dwa rodzaje mieszanek insulinowych: mieszanki insuliny ludzkiej i analogowych. W pierwszym przypadku jest to mieszanina ludzkiej rekombinowanej insuliny krótkodziałającej z tym samym rodzajem insuliny, ale umieszczonym w zawieszynie, którego podstawowy składnik stanowi białko protamina. Insulina związana z cząsteczkami białka powoli wchłania się przez większą część doby, natomiast insulina niezwiązana wchłania się szybko i zapewnia kontrolę glikemii poposiłkowej. Zasada wytwarzania mieszanek analogowych opiera się na identycznym założeniu przy wykorzystaniu szybko działających analogów insuliny lispro i aspart, które występują w mieszanekach w postaci niezwiązanej i związanej z protaminą. Podstawową różnicą między mieszanekami insuliny ludzkiej i analogowych jest szybszy i krótszy czas działania komponenty doposiłkowej w przypadku tych drugich. Powoduje to, że mieszanki analogowe zapewniają lepszą kontrolę glikemii poposiłkowej, mogą być podawane tuż przed posiłkiem i możliwa jest intensyfikacja insulinoterapii przez podanie trzeciego wstrzyknięcia mieszanki przed obiadem. Są jednak doniesienia wskazujące, że u chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących mieszankę insuliny ludzkiej 30/70 odstęp między po-

**Tabela. Mieszanki insuliny ludzkiej i analogowe dostępne w Polsce w 2009 roku**

Nazwa preparatu	Rodzaj insuliny	Zawartość komponenty krótkodziałającej (%)	Zawartość komponenty długodziałającej (%)
Gensulin M50	Insulina ludzka	50	50
Mixtard 50		50	50
Polhumin Mix-5		50	50
Gensulin M40		40	60
Mixtard 40		40	60
Polhumin Mix-4		40	60
Gensulin M30		30	70
Humulin M3		30	70
Mixtard 30		30	70
Polhumin Mix-3		30	70
Insuman Comb 25		25	75
Gensulin M20		20	80
Polhumin Mix-2		20	80
Humalog Mix 50	Analog insuliny lispro	50	50
NovoMix 50	Analog insuliny aspart	50	50
NovoMix 30	Analog insuliny aspart	30	70
Humalog Mix 25	Analog insuliny lispro	25	75

daniem insuliny a rozpoczęciem posiłku nie ma istotnego wpływu na profil glikemii.<sup>26</sup> Wydaje się, że mieszanki analogowe zapewniają podobny stopień obniżenia glikemii na czczo i wartości HbA<sub>1c</sub> przy porównywalnym ryzyku hipoglikemii, ale lepszą kontrolę glikemii poposiłkowej.<sup>27</sup>

Mieszanki insulinowe mogą zawierać różne proporcje komponenty doposiłkowej i długodziałającej. Najbardziej rozpowszechniona w leczeniu jest mieszanka zawierająca 30% insuliny krótkodziałającej i 70% długodziałającej. Dostępne są także mieszanki, w których te proporcje kształtują się odpowiednio 50:50, 40:60, 25:75, 20:80 i 10:90%. Umożliwia to dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb chorego (tabela).

Zwykle mieszanki insulinowe podawane są w dwóch wstrzyknięciach na dobę. Uważa się, że przy takim dawkowaniu przed śniadaniem podaje się zazwyczaj 2/3, a przed kolacją 1/3 dobowej dawki insuliny. W odniesieniu do mieszanek analogowych ten stosunek wydaje się nieco inny. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, przeprowadzonym u 68 chorych na cukrzycę typu 2, z których zdecydowana większość przyjmowała mieszankę analogową dwufazową aspart 30/70, stwierdzono, że stosunek dawki porannej do wieczor-

nej wynosi 50:50 i nie wykazano związku między tym wskaźnikiem a HbA<sub>1c</sub>.<sup>28</sup> Być może wynika to z nieco innej farmakokinetyki mieszanek analogowych niż mieszanek insuliny ludzkiej, jednak brakuje szerszych opracowań na ten temat. Zarówno mieszanki insuliny ludzkiej, jak i mieszanki analogowe podaje się w okolicy brzucha, ramienia oraz w uda.

### Mieszanka analogowa czy mieszanka insuliny ludzkiej?

Od około dziesięciu lat, oprócz klasycznych mieszanek insuliny ludzkiej, dostępne są mieszanki insuliny analogowych, zawierające 25-50% analogów szybko działających lispro lub aspart (tabela). Od kilku lat toczy się intensywna dyskusja na temat różnic między obydwoma rodzajami mieszanek i przewagi jednych nad drugimi. Lekarze praktycy muszą dokonywać wyboru między podaniem mieszanki insuliny ludzkiej np. 30/70 (np. Polhumin Mix-3) a dwufazowej insuliny aspart (NovoMix30) lub mieszanki zawierającej lispro (Humalog Mix25). Pomijając oczywisty walor nowości związany z mieszanekami analogowymi, należy wziąć pod uwagę różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice tych preparatów.

Mieszanki zawierające analogi szybko działające zostały opracowane z myślą

o dokładniejszym odwzorowaniu metodami farmakologicznymi fizjologicznego profilu działania insuliny, gdyż czas działania klasycznych preparatów insuliny krótko-działającej (6-8 h) jest istotnie dłuższy od czasu posiłkowego wydzielania insuliny (3-4, maksymalnie 6 h). Obecne na rynku trzy analogi szybko-działające (aspart, glulizyna, lispro) podawane w czystej postaci bezpośrednio przed posiłkami stały się w praktyce insuliniami z wyboru do stosowania w ramach intensywnej insulinoterapii w cukrzycy typu 1, ponieważ są najbardziej zbliżoną do fizjologii i dostępną metodą suplementacji insuliny w tej grupie chorych. Kolejnym krokiem było wyprodukowanie mieszanek zawierających te analogi z myślą, że ich stosowanie umożliwi dostęp do nowoczesnych insuliny także chorym na cukrzycę typu 2. I rzeczywiście, w warunkach badań klinicznych stosowanie mieszanek analogowych w cukrzycy typu 2 może prowadzić do poprawy kontroli metabolicznej choroby przy zmniejszonej częstości hipoglikemii nocnych w porównaniu do klasycznych mieszanek insuliny ludzkiej,<sup>30-32</sup> ale zwiększonym ryzyku hipoglikemii w ciągu dnia.<sup>33</sup> Warto zauważyć, że nie wykazano istotnej przewagi jednych mieszanek analogowych o podobnej zawartości analogu szybko-działającego nad drugimi.<sup>34</sup> Charakterystyczną cechą mieszanek analogowych jest ich większa – od klasycznych mieszanek insuliny ludzkiej – zdolność do redukcji glikemii poposiłkowej.<sup>27</sup> Jako dodatkową zaletę podkreśla się możliwość ich podania bezpośrednio przed, a nawet po spożyciu posiłku.

Czy jest więc jeszcze miejsce na stosowanie mieszanek insuliny ludzkiej? Mieszanki analogowe ze swojej natury charakteryzują się szybszym początkiem działania i prowadzą do bardziej dynamicznej zmiany stężenia insuliny w osoczu.<sup>35</sup> Ten profil działania jest na pewno odpowiedniejszy dla osób o zmiennym trybie życia, nieregularnych porach posiłków oraz urozmaiconym składzie i objętości posiłków. Ponadto uwzględniając czas działania analogów szybko-działających, są one szczególnie przydatne przy spożywaniu pokarmów ulegających szybkiemu wchłonięciu, czyli przede wszystkim bogatym w węglowodany. Taka charakterystyka chorego, dla którego najodpowiedniejsze byłoby insuliny analogowe, nie zawsze odpowiada sytuacji klinicznej, w jakiej znajduje się chory na cukrzycę typu 2, będący zazwyczaj w starszym wieku, u którego przemiany metaboliczne przebiegają wolniej, prowadzący monotony tryb życia, chorujący na cukrzycę od dłuższego czasu. W tej grupie chorych bardzo często

dobre wyrównanie cukrzycy udaje się osiągnąć, stosując mieszanki klasyczne zawierające insulinę krótko-działającą o mniejszej dynamice działania.<sup>27</sup> Ponadto u starszych osób większe znaczenie zyskuje zmniejszenie ryzyka hipoglikemii, a mniejszą wagę przywiązuje się do osiągnięcia niskiej wartości hemoglobiny glikowanej HbA<sub>1c</sub>. Znaną zasadą insulinoterapii jest także wprostproporcjonalna zależność ryzyka hipoglikemii od zawartości w terapii insuliny szybko-działającej.<sup>29,36,37</sup> Z tego między innymi powodu rzadziej stosuje się mieszanki o dużej zawartości insuliny krótko-działającej (40-50%). Są one (np. Polhumin Mix-4 i Mix-5) zazwyczaj przepisywane pacjentom spożywającym jeden-dwa razy dziennie obfite i bogate w węglowodany posiłki główne. Z kolei mieszanki o małej zawartości insuliny krótko-działającej (np. Polhumin Mix-2) zalecane są pacjentom, u których posiłkowe wydzielanie insuliny jest częściowo zachowane (w związku z tym nie wymagają dużych dawek insuliny w celu redukcji hiperglikemii poposiłkowej) lub spożywają niewielkie posiłki składające się proporcjonalnie z mniejszej ilości węglowodanów.

Częstość hipoglikemii w przypadku stosowania mieszanek analogowych będzie tym większa, im częściej będą one stosowane u chorych bez uwzględniania ich trybu życia, częstości i rodzaju spożywanych posiłków itd. Nie powinny być one jednak traktowane jako prosty zamiennik dotychczasowych mieszanek insuliny ludzkiej. Mieszanki analogowe wzbogacają arsenal leków przeciw cukrzycowych, ale – co oczywiste – nie są identyczne z insuliniami ludzkimi. Zatem kluczem do właściwego doboru preparatu jest indywidualizacja terapii, co oczywiście wiąże się z koniecznością poświęcenia choremu większej ilości czasu i uwagi przy doborze insuliny właściwego modelu insulinoterapii. Racjonalne podejście do stosowania mieszanek insuliny, bazujące na kierowaniu się potrzebami chorego, jest w praktyce jedyną metodą umożliwiającą bezpieczne osiągnięcie celu leczenia u zdecydowanej większości chorych.

### **Analogi insuliny a ryzyko rozwoju raka**

W dniu 26 czerwca 2009 r. wszyscy członkowie Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (European Association for the Study of Diabetes, EASD) otrzymali e-mail z wiadomością, że w *Diabetologii*, oficjalnym miesięczniku Towarzystwa, ukazuje się właśnie seria artykułów prezentująca wyniki analiz przeprowadzonych w celu oceny związku stosowania analogów

insuliny ludzkiej glarginy z ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych. Od tego momentu ocena ryzyka powstania nowotworów, a zwłaszcza raka piersi, w przebiegu leczenia glarginą stała się wiodącym tematem dyskutowanym na konferencjach diabetologicznych i spotkaniach ogólnolekarskich. Dyskusja wokół zagadnienia „rak i glargina” jest intensywna między innymi dlatego, że dotychczas przedstawione dane nie pozwalają na sformułowanie jednoznaczного stanowiska, a dokładna analiza opublikowanych prac oraz doniesień prezentowanych na zjazdach staje się źródłem coraz większych wątpliwości na temat domniemanego niekorzystnego związku glarginy z onkogenezą.

Grupa badaczy niemieckich oceniła dostępne w bazie danych firmy ubezpieczeniowej parametry związane z insulinoterapią (m. in. rodzaj stosowanej insuliny – insuliny ludzka czy analog insuliny – oraz jej dawkę) i te dane porównano z częstością występowania chorób nowotworowych. Odnotowana częstość występowania chorób nowotworowych wynosiła w grupie leczonej insuliną ludzką 2,5, podczas gdy w grupie otrzymującej glarginę – 2,14, insulinę aspart – 2,16, a lispro – 2,13 na 100 tysięcy chorych rocznie. Odpowiednio liczba zgonów w tych grupach chorych wynosiła 9,24, 6,3, 5,75 i 6,91. Te liczby nie wskazują na zwiększoną częstość występowania nowotworów wśród chorych leczonych glarginą. Autorzy omawianej pracy odnotowali jednak różną częstość występowania nowotworów w podgrupach chorych przyjmujących niższe lub wyższe dawki insuliny ludzkiej i glarginy. W grupie chorych przyjmujących mniej niż 20 j. insuliny ludzkiej częstość nowotworów na 100 tysięcy chorych rocznie wynosiła 8,83, a w grupie leczonej glarginą – 5,81. Odpowiednie wartości w podgrupach chorych leczonych dawką od 20 do 40 j. insuliny na dobę wyniosły 9,67 i 5,58, a w grupie chorych przyjmujących ponad 40 j. na dobę – 9,17 i 14,8.<sup>38</sup> I właśnie te wyniki stały się bezpośrednią przyczyną pojawienia się pytań o ryzyko rozwoju nowotworu w przypadku stosowania glarginy.

Faktycznie jednak dane z badania niemieckiego nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Autorzy sami przyznali, że nie dysponują istotnymi danymi, które powinny być brane pod uwagę w ocenie konsekwencji insulinoterapii. Nie było bowiem możliwe uzyskanie z bazy danych informacji na temat masy ciała pacjentów, statusu społecznego, palenia tytoniu czy czasu trwania cukrzycy. Nie można więc tak naprawdę wykluczyć, że leczenie glarginą lub inną insuliną nie jest czynnikiem sprawczym jakiegokolwiek

analizowanego zjawiska, ale jedynie pewnym markerem stanu ogólnego chorego.

Wraz z pracą niemiecką ukazały się trzy inne dotyczące problemu stosowania insuliny i ryzyka rozwoju nowotworów. Badanie szwedzkie – także oparte na analizowanej retrospektywnie bazie danych chorych w wieku 35-84 lat, którzy zrealizowali przynajmniej 1 receptę na glarginę od 1 lipca do 31 grudnia 2005 roku (Szwedzi). Analiza danych dotyczących występowania nowotworów dotyczyła okresu od 1 stycznia 2006 do 31 grudnia 2007 r. Stwierdzono, że częstość występowania nowotworów złośliwych o charakterze guzów litych wynosi w grupie leczonych glarginą 14,4, a wśród leczonych innymi insulinami niż glargina – 14,8 na 100 tys. pacjentów rocznie. Te wartości nie różniły się istotnie statystycznie. Odnotowano jednak istotne statystycznie częstsze występowanie raka piersi w grupie leczonych glarginą (5,0) niż innymi insulinami (2,6). Jednocześnie zaobserwowano, że wśród chorych leczonych glarginą w monoterapii częstość zawałów serca i liczba zgonów była mniejsza niż odnotowana wśród stosujących inne insuliny.<sup>39</sup>

Pozostałe dwa badania pochodziły z Wielkiej Brytanii. Nie odnotowano w nich różnic w ryzyku wystąpienia choroby nowotworowej między grupami chorych leczonych insuliną ludzką lub glarginą, nie stwierdzono też, aby przyjmowanie danej insuliny było związane ze wzrostem ryzyka rozwoju raka piersi.<sup>40,41</sup>

Fakt zwiększonego ryzyka występowania raka w cukrzycy był dobrze znany od wielu lat,<sup>42</sup> nie stanowił jednak przedmiotu intensywnej badań diabetologów, chociaż mechanizmy prowadzące do nasilenia onkogenezy w warunkach insulinooporności już dość dobrze opisano.<sup>43</sup> Oceniano także działanie mitogenne analogów insuliny w warunkach *in vitro*,<sup>44,45</sup> jednak dotychczas nie przeprowadzono takich badań prospektywnych z udziałem chorych, które odpowiedziałyby na pytanie o kliniczne znaczenie odkryć *in vitro*.

Na pytanie, czy analogi insuliny wywołają raka, starają się odpowiedzieć grupy badawcze, towarzystwa naukowe i krajowe oraz międzynarodowe organy rejestrujące leki. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 7 lipca 2009 r. opublikowało na swojej witrynie internetowej oświadczenie, w którym stwierdzono m.in.:<sup>46</sup>

*„W cukrzycy typu 2, zazwyczaj związanej z otyłością i insulinoopornością, częstość występowania chorób nowotworowych jest większa niż w populacji ogólnej. Oznacza to, że wszelkie badania nad wpływem danej metody leczenia przeciwcukrzycowego na ryzyko wystą-*

*wienia nowotworów powinny być starannie zaplanowane i spełniać wysokie wymagania stawiane badaniom klinicznym. Opublikowane analizy nie mają charakteru badań prospektywnych, przedstawiają one w większości dane z rejestrów firm ubezpieczeniowych. Tęgo typu badania z założenia nie pozwalają na określenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy analizowanymi zjawiskami. [...] Problem omawiany w tych pracach jest oczywiście bardzo istotny, ale jego rozstrzygnięcie wymaga przeprowadzenia dalszych, właściwie zaprojektowanych badań, które powinny rozwiązać wszelkie wątpliwości.*

*W świetle przedstawionych danych PTD nie widzi podstaw, aby rekomendować zmianę dotychczasowych wskazań do stosowania insulinoterapii, w szczególności insuliny glarginy czy innych insulin analogowych. Tym bardziej PTD nie widzi uzasadnienia dla zalecenia przerywania leczenia insuliną glarginą, zwłaszcza w sytuacji, gdy dzięki jej stosowaniu uzyskano dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Pogląd ten jest zbieżny ze stanowiskiem Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą, Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (American Diabetes Association, ADA), a także Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA). Dalsze rekomendacje będą możliwe po uzyskaniu dostępu do nowych danych i analiz, których publikację zapowiedziano na najbliższe miesiące.”*

Obecnie przeważają opinie sceptyczne wobec podejrzeń wobec glarginy o nasilanie onkogenezy. W tygodniku *Lancet* ukazał się artykuł redakcyjny zatytułowany „Glargina i nowotwory złośliwe – nieuzasadniony alarm”,<sup>47</sup> w jednym z pism diabetologicznych można było znaleźć komentarz pt. „Glargina i rak – bezpodstawne zarzuty”.<sup>48</sup> W *Diabetologii* z grudnia 2009 r. ukazały się dwie metaanalizy poświęcone glarginie i detemirowi, żadna z tych prac nie potwierdziła zwiększonego ryzyka rozwoju raka u chorych leczonych tymi preparatami.<sup>49,50</sup>

Wszyscy wypowiadający się na temat ryzyka rozwoju raka związanego ze stosowaniem insuliny czy glarginy zgodnie podkreślają jedno – niezbędne jest przeprowadzenie właściwie zaprojektowanych badań prospektywnych, których wyniki ostatecznie rozstrzygnęłyby kwestię ryzyka nowotworowego związanego z insulinoterapią.

## **Piśmiennictwo**

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę – 2009. Stanowisko PTD. *Diabetol Prakt.* 2009;10 (supl. A).

2. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1535-1540.
3. Rubino A, McQuay IJ, Gough SC, et al. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. *Diabet Med.* 2007;24:1412-1418.
4. Güler S, Sharma SK, Almustafa M, et al. Improved glycemic control with biphasic insulin Aspart 30 in type 2 diabetes patients failing oral antidiabetic drugs: PRESENT Study Results. *Arch Drug Info.* 2009;2:23-33.
5. Wenyng Y, Benroubi M, Borzi V, et al. Improved glycemic control with BIAsp 30 in insulin-naïve type 2 diabetes patients inadequately controlled on oral antidiabetics: subgroup analysis from IMPROVE study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2643-2654.
6. Gumprecht J, Żurawska G, Wolnik B, i wsp. The IMPROVE Study – a multinational, observational study in type 2 diabetes: data from the Polish cohort. *Endokrynol Pol.* 2008;59:460-466.
7. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabet Res Clin Pract.* 1998;40 Suppl: S21-25.
8. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.
9. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2008;371:1753-1760.
10. Vinik A. Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early comprehensive progression from oral agents to insulin therapy. *Clin Ther.* 2007;29:1236-1253.
11. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2009. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt.* 2009;10(Supl. A): A9.
12. Natan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.
13. American Diabetes Association: Standards of Medical care in diabetes: 2009. *Diabetes Care.* 2009;32:S13-S61.
14. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2009. *Diabetol Prakt.* 2009;10 (supl. A): A8
15. Mullins P, Sharplin P, Yki-Järvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycaemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2007;29:1607-1619.
16. Hermansen K, Davies M, Dereziński T, et al. Levemir Treat-to-Target Study Group. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1269-1274.
17. Rosenstock J, Davies M, Home P, et al. A randomized, 52-week, treat-to target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51:408-416.
18. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:758-767.
19. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357:17-1730.
20. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes

- on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1073-1084.
21. Kurzawa J, Zozulińska D, Wierusz-Wysocka B. Ocena funkcji poznawczych u chorych na cukrzycę. *Diabet Prakt*. 2004;5:255-260.
22. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003287.
23. Koivisto V, Tuominen J, Ebeling P. Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:459-462.
24. Turner HE, Matthews DR. The use of fixed-mixture insulins in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:19-25.
25. Charbonnel B, Balarac N, Cazeneuve B, et al. Schema survey. Which are the insulin treatment regimens used in France? The „Schema survey”. *Diabetes Metab*. 2001;27(5 Pt 1):591-597.
26. Strojek K, Psurek A, Górska J, et al. The timing of injection of premixed insulin 30/70 and glucose profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Dośw Klin*. 2009;9:12-16.
27. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2008;149:549-559.
28. Bhargava A, Johnson JF, Weir JP. Case Series: Premixed Insulin Dosing in Actual Practice: Two-Thirds in AM, One-Third in PM, or Half and Half? *Clinical Diabetes*. 2009;27:91-95.
29. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1736-1747.
30. Garber AJ, Ligthelm R, Christiansen JS, et al. Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: analogue or human? *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:630-639.
31. Velojic-Golubovic M, Mikic D, Pesic M et al. Biphasic insulin aspart 30: better glycemic control than with premixed human insulin 30 in obese patients with Type 2 diabetes. *Endocrinol Invest*. 2009;32:23-27.
32. Cucinotta D, Russo GT. Biphasic insulin aspart in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2905-2911.
33. Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31:1641-1651.
34. Niskanen L, Jensen LE, Råstam J, et al. Randomized, multinational, open-label, 2-period, crossover comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin lispro 25 and pen devices in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26:531-540.
35. Heise T, Heinemann L, Hövelmann U, et al. Biphasic Insulin Aspart 30/70: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Compared With Once-Daily Biphasic Human Insulin and Basal-Bolus Therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:1431-1433.
36. Cucinotta D, Smirnova O, Christiansen JS, et al. Three different premixed combinations of biphasic insulin aspart – comparison of the efficacy and safety in a randomized controlled clinical trial in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:700-708.
37. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009;52:1990-2000.
38. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52:1732-1744.
39. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009;52:1745-1754.
40. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1766-1777.
41. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009;52:1755-1765.
42. Hsu IR, Kim SP, Kabir M, et al. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:867S-871S.
43. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, et al. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev*. 2007;28:20-47.
44. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49:999-1005.
45. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, et al. Insulin analogues display IGF-1-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;25:41-49.
46. <http://www.cukrzyca.info.pl/pt/komunikaty/news/1212.html>
47. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet*. 2009;374: 511-513.
48. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS. Insulin glargine and cancer—an unsubstantiated allegation. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11:473-476.
49. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia*. 2009;52:2499-2506.
50. Dejgaard A, Lynggaard H, Rastam J, et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2009;52:2506-2512.

---

*<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, UM w Łodzi, <sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, UM w Białymstoku, <sup>3</sup>Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych PAM w Szczecinie, <sup>4</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu*

*Wszyscy autorzy – w porządku alfabetycznym – w równym stopniu brali udział w opracowaniu niniejszego artykułu*