

# Az analóg bázisinzulinok terápiás hatásának összevetése 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek napi egyszeri kezelésében

Dr. Nagy Bence, Lang Zsolt, Hegyi Ramóna

Healthware Kft., Budapest

86

*Az analóg bázisinzulinok összevethetősége érdekében szisztematikus irodalomkutatást végeztünk. Azokat a randomizált, kontrollált vizsgálatokat vettük figyelembe, ahol a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében napi egyszeri glargin vagy detemir adagolása szerepel. Az elemzésben 14 tanulmány eredményeit használtuk fel. A metaanalízisben vizsgált változók a HbA<sub>1c</sub>-szint, az éhomi vércukorszint (FPG), a testtömegváltozás, valamint az átlagos napi inzulinadag (E/nap és E/ttkg/nap) voltak. A testtömegváltozást illetően a detemir szignifikánsan előnyösebb (−1,37 kg, SE: 0,46, CI 95%: 0,48–2,26, p=0,05) volt a glarginnál. A többi paraméterben nem volt statisztikailag igazolható különbség egyik készítmény javára sem. Az eredmények alapján a detemir és a glargin inzulinnal azonos hatékonyságú terápiát lehet biztosítani, de a betegek testtömege kedvezőbben alakul detemir alkalmazása esetén. A 2-es típusú cukorbetegség kezelésében kulcsfontosságú tényező a testtömeg csökkentése, mert jelentős hatása van az inzulinterápiá sikerére, a betegség szövődésére és a kezelés költségeire.*

**A** diabetes mellitus a 21. század elejének egyik legjelentősebb népegészségügyi problémája, és előkelő helyet foglal el a nem fertőző, úgynevezett civilizációs betegségek sorában. Az esetek 90%-át kitevő, főként felnőtt korban manifesztálódó 2-es típusú diabetes a jelenlegi prevalenciaadatok és a várható incidencianövekedés alapján, illetve a társuló kardiovaszkuláris szövődmények folytán világméretű gondokat okoz.

Ha 2-es típusú cukorbetegségben az orális antidiabetikus terápiával nem sikerült elérni a glykaemiás célértékeket, úgy a bázisinzulin-terápiát késedelem nélkül el kell kezdeni az anyagcsere-háztartás rendezése, a korai és késői szövődmények megelőzése céljából minden olyan esetben, amikor az inzulinkezelés terápiás alternatívaként szóba kerül.

Elemzésünk célja, hogy szisztematikus irodalomkutatást végezzünk hasonlítsuk össze a Magyarországon jelenleg elérhető analóg bázisinzulinok hatásosságát napi egyszeri alkalmazás esetén.

## Szisztematikus irodalomkutatás

### Módszertan

Szisztematikus irodalomkutatásunk során olyan randomizált, kontrollált vizsgálatokat kerestünk, amelyekben glargin vagy detemir inzulin egyszeri adagolása szerepel 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek terápiájában. Két elektronikus könyvtár adatbázisában folytattunk keresést 2008 augusztusában (Medline, Cochrane: Cochrane Library 2008, Issue 3).

A kereséseket az utóbbi 10 év randomizált, kontrollált vizsgálataira és metaanalíziseire, azok közül is a felnőtteken végzett humán vizsgálatokra szűkítettük. Más specifikus kizáró kritériumot a keresésekkel kapcsolatban nem alkalmaztunk. Az irodalomkeresésekből azonosított tanulmányokat több lépésben vizsgáltuk meg. Először cím szerinti vizsgálatot végeztünk, hogy az irreleváns tanulmányokat elves-

sük. Ezt követően a kivonatokat néztük át, és azokat a vizsgálatokat tekintettük át részletesen, amelyek kivonatában releváns megjegyzés szerepelt a vizsgált populációra vonatkozóan. Ha a publikáció nem tartalmazott kivonatot, a teljes cikket megvizsgáltuk.

A metaanalízist a random hatásos és a fix hatásos módszerrel is elvégeztük. A fix hatásos metaanalízis módszere akkor használható, ha nincs jelentős eltérés az elemzett vizsgálatok eredményeit illetően. Mivel az elvégzett heterogenitási tesztek minden esetben erősen szignifikánsak voltak, a továbbiakban a random hatásos módszert alkalmaztuk.

Az irodalomkutatás során alkalmazott keresési stratégiánk a Pubmed és Cochrane adatbázis esetében a következő volt:

Pubmed:

- #1 Search diabetes mellitus disease
- #2 Search diabetes mellitus
- #3 Search (#1) OR (#2)
- #4 Search glargine or detemir
- #5 Search (#3) AND (#4)
- #6 Search (#3) AND (#4) Limits: published in the last 10 years, Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, All Adult: 19+ years

Cochrane:

- #1 Search diabetes mellitus disease
- #2 Search diabetes mellitus
- #3 Search (#1) OR (#2)
- #4 Search glargine or detemir
- #5 Search (#3) AND (#4)
- #6 Search (#3) AND (#4) Limits: published in the last 10 years

**1. táblázat.** A vizsgálatok típusa és a betegpopuláció tulajdonságai

Vizsgálat	Vizsgálat hossza és típusa	Országok	Komparátorok	Betegek száma	Visszalépés	Kor (év)	Férfiak százalékos aránya	Etnikum	Kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%)	A diabetes tartama (év)
Rosenstock et al, 2008 <sup>1</sup>	52 hét, nyílt párhuzamos	USA, Nagy-Britannia, Dánia és Ausztria	IDet	291	60	58,4±10,2	57	86% kaukázusi	8,64±0,78 (átlag±SD)	9,1±6,1
			IGlar	291	39	59,4±9,6	59	90% kaukázusi	8,62±0,77	9,1±6,4
Philis-Tsimikas et al, 2006 <sup>2</sup>	20 hét, nyílt, párhuzamos	6 európai ország és az USA	IDet+OAD (reggeli IDet)	165	185	58,3±10,4 (átlag±SD)	59	NK	9,08±0,97 (átlag±SD)	10,5±7,6 (átlag±SD)
			IDet+OAD (esti IDet)	169	16	58,7±10,2	54	NK	8,88±0,95	10,5±7,0
			NPH+OAD	164	17	58,4±11,0	57	NK		10,0±6,9
Tajima et al, 2006 <sup>3</sup>	36 hét, nyílt, párhuzamos	Japán	IDet+NPH	363	NK	NK	NK	Japán	NK	NK
Haak et al., 2005 <sup>4</sup>	26 hét, nyílt, párhuzamos	5 európai ország	IDet+IAsp	341	26	60,6±8,7 (átlag±SD)	48	99% kaukázusi	7,9±1,3 (átlag±SD)	12,9±7,4 (átlag±SD)
			NPH+IAsp	164	8	60,0±8,4	58	99,8% kaukázusi	7,8±1,3	13,7±8,0
Yki-Järvinen et al, 2000 <sup>5</sup>	52 hét, nyílt, párhuzamos	Európai országok	IGlar+OAD	214	NK	59±1 (átlag±SE)	55	NK	9,1±0,1 (átlag±SE)	10±1 (átlag±SE)
			NPH+OAD	208	NK	59±1	53	NK	8,9±0,1	10±1
Yki-Järvinen et al, 2006 <sup>6</sup>	36 hét, nyílt	Finnország és Nagy-Britannia	IGlar+metformin	61	2 (hasnyálmirigyrák miatt)	56±1 (átlag±SE)	62	NK	9,5±0,1 (átlag±SE)	9±1 (átlag±SE)
			NPH+metformin	49	1 (jóindulatúnak bizonyult tüdődaganat miatt)	57±1	65	NK	9,6±0,1	9±1
Wang et al., 2007 <sup>7</sup>	12 hét, nyílt, párhuzamos	Kína	IGlar+glipizid	16	NK	57±6 (átlag±SD)	56	NK	8,75±1,24 (átlag±SD)	10,4±4,3 (átlag±SD)
			NPH+glipizid	8	NK	56±8	50	NK		9,5±4,9
Pan et al., 2007 <sup>8</sup>	24 hét, nyílt, párhuzamos	10 ázsiai ország	IGlar+glimepirid	220	NK	55,6±8,4 (átlag±SD)	40	NK	9,02±0,88 (átlag±SD)	10,3±6,3 (átlag±SD)
			NPH+glimepirid	223	NK	56,6±8,7	44	NK	9,05±0,84	10,0±5,4
HOE 901/2004 munkacsoport, 2003 <sup>9</sup>	4 hét, nyílt, párhuzamos	Európa és Dél-Afrika	IGlar [30]+OAD	64	2	58,9 [29–75] (átlag [szélső értékek])	58	NK	9,79±1,5 (átlag±SD)	9,5
			IGlar [80]+OAD	72	0	60,0 [38–78]	64	NK	9,71±1,2	9,9
			NPH+OAD	68	0	59,2 [30–78]	57	NK	9,47±1,4	9,1
Fritsche et al, 2003 <sup>10</sup>	24 hét, nyílt, párhuzamos	13 európai ország	IGlar (reggel)+Glim	236	11	61±9 (átlag±SD)	52	NK	9,1±1,0 (átlag±SD)	9,0 (medián [interkvartilis szélső értékek] [0–38] (átlag [szélső értékek])
			IGlar (lefekvéskor)+glimepirid	227	17	60±9	58	NK	9,1±1,0	8,2 [1–51]
			NPH (lefekvéskor)+glimepirid	232	27	62±9	51	NK	9,1±1,1	9,3 [1–39]
Riddle et al, 2003 <sup>11</sup>	24 hét, nyílt, párhuzamos	USA és Kanada	IGlar+OAD	367	33	55±9,5 (átlag±SD)	55	84% kaukázusi	8,61±0,9 (átlag±SD)	8,4±5,55 (átlag±SD)
			NPH+OAD	389	32	56±8,9	56	83% kaukázusi	8,56±0,9 (átlag±SD)	9,0±5,57 (átlag±SD)
Eliaschewitz et al, 2006 <sup>12</sup>	24 hét, nyílt, párhuzamos	10 latin-amerikai ország	IGlar+glimepirid	231	13	56,1±9,9 (átlag±SD)	43	43,7% kaukázusi	9,1±1,0 (átlag±SD)	10,3±6,4 (átlag±SD)
			NPH+glimepirid	250	6	57,1±9,6	38	48,4% kaukázusi	9,2±0,9	10,8±6,4

**1. táblázat.** A vizsgálatok típusa és a betegpopuláció tulajdonságai (folytatás)

Vizsgálat	Vizsgálat hossza és típusa	Országok	Komparátorok	Betegek száma	Visszalépés	Kor (év)	Férfiak százalékos aránya	Etnikum	Kiindulási HbA <sub>1c</sub> (%)	A diabetes tartama (év)
Massi, Benedetti, 2003 <sup>13</sup>	52 hét, nyílt, párhuzamos	14 európai ország és Dél-Afrika	IGlar+OAD	289	12	59,6±9,3 (átlag±SD)	53	NK	9,0±1,2 (átlag±SD)	10,2±6,2 (átlag±SD)
			NPH+OAD	281	29	59,4±9,1	54	NK	8,9±1,1	10,5±6,0
Rosenstock et al, 2001 <sup>14</sup>	28 hét, nyílt, párhuzamos	USA	IGlar	259	28	59,5±69,7 (átlag±SD)	57,9	80% kaukázusi	8,6±1,2 (átlag±SD)	13,4±8,3 (átlag±SD)
			NPH	259	21	59,2±69,9	62,2	81% kaukázusi	8,5±1,2	14,1±9,0

IASp: Aspart inzulin; IDet: Detemir inzulin; IGlar: Glargin inzulin; NK: nem közölték; NPH: NPH inzulin; OAD: orális antidiabetikum

### Az irodalomkutatás eredménye

Az elektronikus irodalomkeresés 133, potenciálisan releváns cikket azonosított a Pubmedből. Ezek közül 49 cikket a címvizsgálatnál és 44 cikket a kivonatvizsgálatnál vetettünk el. A kétlépcsős vizsgálat nyomán 40 tanulmány maradt, közülük kettőt a teljes tanulmány áttekintése után zártunk ki. A Cochrane-könyvtárban való elektronikus keresés során 171 cikket azonosítottunk. Ebből 75-öt cím alapján, az összes többit pedig kivonat alapján zártuk ki. Hat olyan tanulmány akadt, amit a Pubmed-keresés alapján már beavogattunk. A látszólag megfelelő cikkek kizárásának legfőbb oka az volt, hogy nem, vagy nem megfelelően tartalmazták az általunk vizsgált változókra vonatkozó eredményeket (mintaelemzés, átlag, szórás vagy standard hiba).

A tanulmányok a következő összehasonlításokat tartalmazzák:

- Detemir vs. glargin: 1 db
- Detemir vs. NPH: 3 db
- Detemir: 4 db

- Glargin vs. NPH: 10 db
- Glargin: 5 db
- Glargin vs. lispro: 5 db
- Detemir vs. HI: 1 db
- Detemir vs. Biasp: 1 db
- Glargin vs. exanatide: 1 db
- Glargin vs. rozigitazon: 2 db
- Glargin vs. placebo: 1 db
- Glargin vs. OAD: 2 db
- Glargin vs. Biasp: 2 db

A felsorolásból látható, hogy egy közvetlen összehasonlító vizsgálat történt a két hosszú hatástartamú inzulin klinikai eredményeinek összevetésére, ezért az összehasonlításhoz azokat a cikkeket használtuk, amelyekben a detemirt és a glargin-t ugyanahhoz a komparátorhoz hasonlították.

Az egészséges komparátor választásával a betegmintákat próbáltuk homogenizálni. Azt feltételezzük, hogy ugyanabban a kezelésben

**2. táblázat.** Eredmények random hatásos metaanalízis alkalmazásával

	GLARGIN			DETEMIR			Eltérésátlag (SE)	95%-os CI az eltérésre	
	Átlag (SE)	Cikkek száma	Betegek száma	Átlag (SE)	Cikkek száma	Betegek száma			
HbA <sub>1c</sub>	7,83 (0,22)	10	1964	7,5 (0,14)	4	741	0,33 (0,26)	-0,17	0,84
Éhomi vércukorszint	6,8 (0,28)	6	1177	7,95 (0,56)	4	739	-1,14 (0,62)	-2,37	0,08
Testtömegváltozás	2,45 (0,32)	9	1749	1,08 (0,32)	3	453	1,37 (0,46)	0,48	2,26
Adag/hnap	37,71 (6,08)	8	1584	40,81 (2,78)	3	569	-3,09 (6,69)	-16,2	10,01
Adag/hnap/ttkg	0,48 (0,09)	3	642	0,45 (0,01)	1	334	0,03 (0,09)	-0,14	0,2

CI: konfidenciaintervallum

általában a közel azonos egészségi állapotú betegek részesülnek. A legtöbbször alkalmazott komparátor az NPH inzulin, így mi is az ezzel foglalkozó cikkeket válogattuk be.

Összesen 13 cikk foglalkozott a glargin vagy a detemir és az NPH összehasonlításával (detemir vs. NPH: 3 db, glargin vs. NPH: 10 db), míg egy tanulmányban közvetlenül hasonlították össze a két hatóanyagot. A metaanalízishez ilyenformán 14 cikk megfelelő értékeit használtuk fel.<sup>1-14</sup>

A metaanalízisben szereplő vizsgálatok részletes adatait az 1. táblázat mutatja be.

## Metaanalízis

### Mérési módszerek

Indirekt összehasonlítások esetén a vizsgálatok eredményeinek összesített átlagaiból és standard hibáiból számoltunk átlagos eltérést a két hatóanyag között. Az eltérésre konfidenciaintervallumot készítettünk, és ennek alapján állapítottuk meg a két terápia közti különbséget. A glargin és a detemir indirekt összehasonlítását random hatásos metaanalízissel végeztük. Random hatásos metaanalízist olyankor alkalmazunk, ha az egyes publikációk által jellemzett

**3. táblázat.** A vizsgálatok testtömegre és testtömegindexre vonatkozó eredményei

Vizsgálat	Komparátorok	Kiindulási testtömeg (kg)	Testtömegváltozás a kiindulási állapothoz képest (kg)	Testtömeg $p$ -értéke a kezelések között
Rosenstock et al, 2008	IDet IGlar	87,4 ± 16,6 (átlag ± SD) 87,4 ± 17,4	3 ± 0,4 (átlag ± SE) 3,9 ± 0,4	NK NK
Phillis-Tsimikas et al, 2006	IDet+OAD (reggeli IDet)	NK	1,2	NS; IDet (reggeli) vs. IDet (este) vagy NPH $p=0,005$ IDet vs. NPH
	IDet+OAD (este IDet) NPH+OAD	NK NK	0,7 1,6	
Tajima et al, 2006	IDet+NPH NPH+OAD	NK NK	NK NK	$p=0,04$
Haak et al, 2004	IDet NPH	85,7 ± 14,9 (átlag ± SD) 89,3 ± 17,5	NK NK	$p=0,020$
Yki-Järvinen et al, 2000	IGlar+OAD NPH+OAD	NK NK	2,57 ± 0,23 (átlag ± SE) 2,34 ± 0,23	A csoportok között hasonló
Yki-Järvinen et al, 2006	IGlar+metformin NPH+metformin	92,0 ± 2,4 (átlag ± SE) 94,4 ± 2,6	2,6 ± 0,6 (átlag ± SE) 3,5 ± 0,7	NS
Wang et al, 2007	IGlar+glipezid NPH+glipezid	NK NK	1,47 ± 1,04 (átlag ± SD) 1,20 ± 1,17	$p>0,05$ ; NS
Pan et al, 2007	IGlar+glimepirid NPH+glimepirid	NK NK	NK NK	NK
HOE 901/2004 munkacsoport, 2003	IGlar [30]+OAD IGlar [80]+OAD NPH+OAD	NK NK NK	0,31 0,64 0,68	NK
Fritsche et al, 2003	IGlar (reggel) +glimepirid	80,7 ± 15,8 (átlag ± SD)	3,9 ± 4,5	$p>0,2$ a csoportok között
	IGlar (lefekvéskor) +glimepirid	82,1 ± 13,6	2,9 ± 4,3	
	NPH (lefekvéskor) +glimepirid	81,0 ± 14,9	3,7 ± 3,6	
Riddle et al, 2003	IGlar+OAD NPH+OAD	NK NK	3,0 ± 0,2 (átlag ± SD) 2,8 ± 0,2	$p=NS$
Massi, Benedetti, 2003	IGlar+OAD NPH+OAD	NK NK	2,01 1,88	$p=0,58$
Rosenstock et al, 2001	IGlar NPH	89,76 ± 17,4 (átlag ± SD) 90,76 ± 17,8	0,4 1,4	$p=0,0007$

IDet: Detemir inzulin; IGlar: Glargin inzulin; NK: nem közölték; NPH: NPH inzulin; OAD: orális antidiabetikum

betegpopulációk és/vagy kezelési módok nem esnek teljesen egybe. A random hatások figyelembevétele valamelyest növeli a becslőt átlagokhoz tartozó standard hibát, viszont a kapott eredmények, kimutatott átlagos eltérések általánosan érvényesek lesznek a metaanalízisben szereplő publikációk mögött álló összes betegpopulációra. A random hatásos metaanalízis homogénebb súlyozással jár, mint a fix hatásos metaanalízis, ezért a cikkek nem a bevont létszámnak és nem is a standard hibák reciproknégyzetének megfelelően kapnak súlyokat.

A klinikai vizsgálatok eredményeiből a következő hatásossági mutatókat vettük figyelembe:

- HbA<sub>1c</sub>
- FPG
- Testtömegváltozás
- Adag/n – napi inzulinadag
- Adag/ttkg/n – a testtömeg 1 kg-jára jutó napi inzulinadag

Statisztikailag értékelhető szubanalízist (inzulinnaiv-e a beteg, milyen kiegészítő terápiában részesül) a számos alcsoportozás miatt nem tudtunk végezni. Az alcsoportelemzést tovább nehezítették a nem kellően dokumentált egyéb szempontok, például a kiegészítő terápiákra vonatkozó részletek (orális vagy egyéb inzulinkészítmények, dózizásuk, komedikációk) ismertetésének hiánya, valamint az alcsoportokra vonatkozó eredmények nem elég részletes bemutatása.

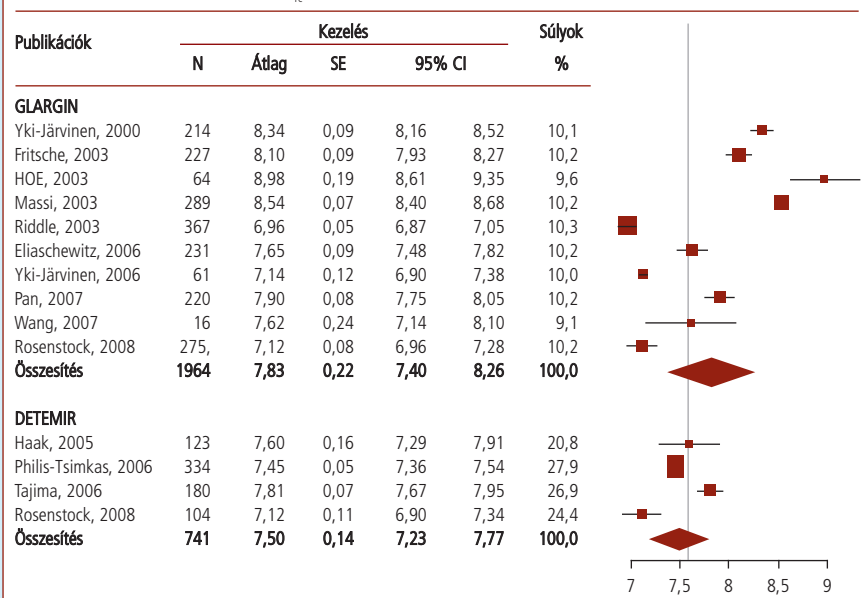
Az összehasonlítás alapját a vizsgálatok végpontján mért eredmények/változások jelentették, és eltekintettünk az NPH-tól való eltéréstől. Ha ugyanis nem lenne különbség a glargin- és detemir-kezelések hatása között, de különbség mutatkozna az NPH-kezelések hatása között, akkor ez látszólagos eltérést mutatna, ami torzítaná az eredményeket. Az azonos komparátorra tehát csak a betegek homogenizálása miatt volt szükség.

A klinikai vizsgálatok eredményeit metaanalízissel összesítettük külön-külön a detemirre

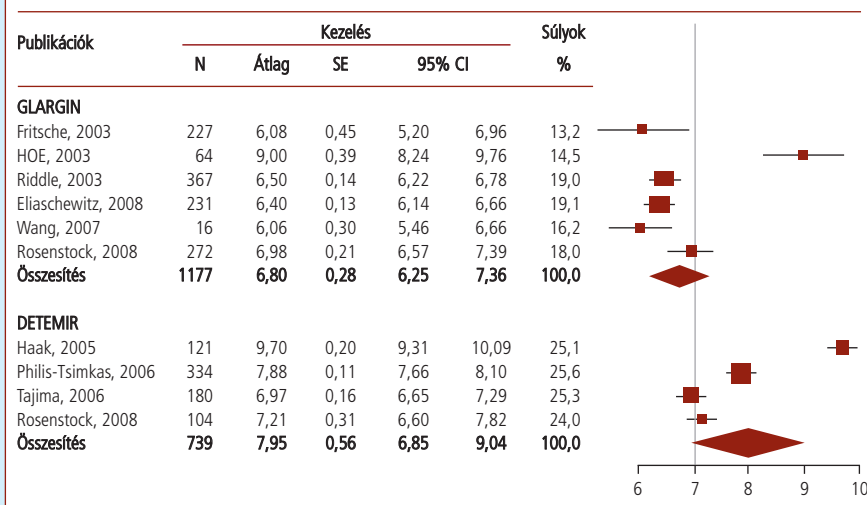
és a glarginra. Az így nyert átlagokból és standard hibákból kiszámoltuk az átlagos eltérést a detemir és a glargin között. Az eltérésre 95%-os konfidenciaintervallumot készítettünk. Ha a konfidenciaintervallum nem tartalmazza a nullát, akkor a különbség szignifikáns  $p=0,05$  szinten.

Abban az esetben, ha csak a kiindulási és végpontban mért értékek voltak megadva, a változáshoz tartozó SE értékét becsléssel tudtuk megállapítani. A becslésnél figyelembe kell venni, hogy a hatáskülönbségek korreláltak, viszont a korreláció mértékét nem ismerjük. Ennek alapján csak felső becslést adhatunk a korreláció extrém értéke,  $\pm 1$  mellett. Ez a felső becslés közismert, a kezelés előtti és utáni SE értékek összegével egyezik meg. A valóságosnál nagyobb SE a publikáció metaanalízisbeli súlyát csökkenti, emellett gyöngíti a szignifikanciatesztet a pontos SE melletti szinthez képest. Ez azonban nem indokolja az ilyen publikációk elhagyását, mert azzal jelentős mennyiségű információ eshet ki, ami többek között a szignifikanciaszint inflálódásával járhat. Az ilyen jellegű adatok torzító hatásának tisztázása érdekében ellenőrző futtatásokat végeztünk, melyeket a későbbiek során részletesen be is mutatunk. A statisztikai feldolgozást az R statisztikai szoftver 2.5.1-es verziójával készítettük el.

1. ábra. A kétféle kezelés hatása a HbA<sub>1c</sub>-re



2. ábra. A kétféle kezelés hatása az éhomi vércukorszintre



## Eredmények

A publikációkban szereplő értékek heterogenitását random hatásos metaanalízissel korrigáltuk (DerSimonian–Laird-módszer<sup>15</sup>). Az eredményeket a 2. táblázatban összegezzük.

Az elemzések során, paraméterekre lebontva, egyik ágon sem taláztunk 334 főnél kisebb összevont mintanagysággal. A glargin-ágon lévő betegek száma minden esetben nagyobb. A cikkek számában jelentős különbség a HbA<sub>1c</sub>-szint, a testtömegváltozás és a napi inzulinmennyiség (adag/nap) esetében adódott, ahol glarginnal több mint kétszer annyi vizsgálatban közöltek eredményeket.

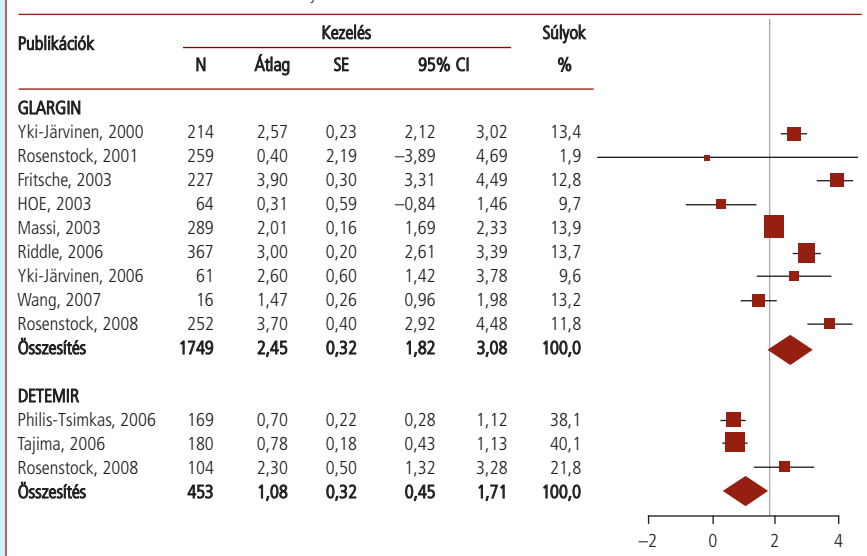
**Anyagcsere-állapot, inzulin dózis.** A jó anyagcserehelyzet legfőbb indikátorában, a HbA<sub>1c</sub>-szintben, detemir-kezeléssel kedvezőbb átlagos értéket lehet elérni, bár a különbség nem szignifikáns. Az éhomi glükózérték a klinikai eredmények alapján kedvezőbben alakult a glargin esetében, de a különbség statisztikailag itt sem nevezhető egyértelműnek. Míg a napi a inzulinmennyiség a glargin esetén alacsonyabb (37,7 E/nap), addig az 1 testtömegkilogramorra jutó inzulinmennyiség a detemir-csoportban alakult kedvezőbben (0,45 E/ttkg/nap).

**A testtömeg változása.** A testtömegváltozás területén a detemir szignifikáns (–1,37 kg (SE: 0,46, CI 95%: 0,48–2,26,  $p=0,05$ ) előnnyel rendelkezik a glarginnal szemben. A szignifikáns eltérés miatt a vizsgálatok testtömegre vonatkozó eredményeit a 3. táblázatban részletesen közöljük. A testtömeg változásának alakulását jelentősen befolyásolja a kezelés időtartama. Ezért, a vizsgált populáció egységesítése érdekében, a 3 hónapnál rövidebb és 9 hónapnál hosszabb vizsgálatokat kizárva is elvégeztük számításainkat. E vizsgálati csoportban a detemir testtömegcsökkentő hatása 2,04 kg-nak adódik (SE: 0,39, CI 95%: 1,27–2,80,  $p=0,05$ ).

Az 1–5. ábrákon a kétféle kezelési módot grafikusán, úgynevezett forest plot segítségével, a 6. ábrán pedig boxplot-diagramokkal hasonlítjuk

össze. A boxplot ábrákon a dobozok a medián alatt és felett az adatok 25–25 százalékát mutatják. A doboz szélessége a szóródást, a medián pozíciója az eloszlás szimmetriáját vagy ferdeségét jelzi. A dobozokat közrefogó vízszintes vonalak az eloszlás tartományát határolják be, ezeken kívül csak az esetlegesen kiugró értéket ábrázoltuk.

3. ábra. A kétféle kezelés hatása a testsúly változására



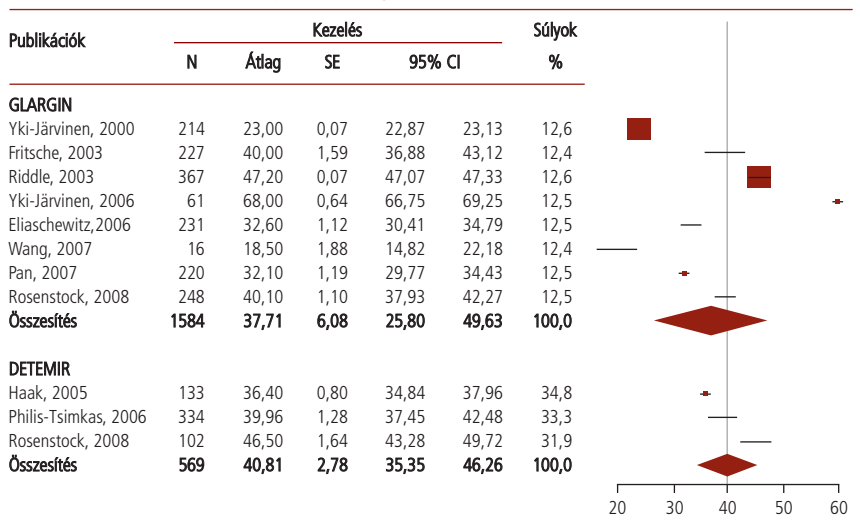
A korábban említett, általunk becült SE-értékek torzító hatását megvizsgálva szintén nem nyertünk a beválogatott vizsgálatoknál tapasztaltaktól statisztikailag eltérő eredményt. Az általunk becült érték nélkül futtatott eredményeket a 4. táblázat tartalmazza.

## A diabeteshez kapcsolódó elhízás jelentősége

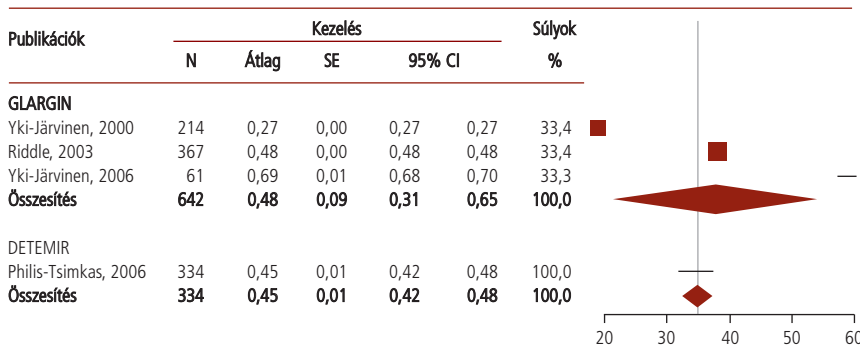
A testtömegben jelentkező szignifikáns különbség jelentős eredmény, hiszen a jelenlegi inzulinkezelések szükségszerű velejárója a testtömeg-gyarapodás, amely a betegséget tovább súlyosbítja mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben.<sup>16,17</sup> A súlygyarapodás ronthatja az inzulinterápia hosszú távú eredményét,<sup>18</sup> mivel a zsírlerakódás okozta abdominális típusú elhízás növeli az inzulinrezisztencia, a magas vérnyomás és a dyslipidaemia gyakoriságát.<sup>19,20,21</sup> A kedvezőtlen lipidprofil a megemelkedett vérnyomással együtt növeli a coronaria-elégtelenségek kialakulásának valószínűségét.<sup>22,23</sup>

Az elhízott betegek között tehát jelentősen kedvezőtlenebbül alakulnak a kardiovaszkuláris eseményeket okozó tényezők; ez pedig azért lényeges, mert 2-es típusú diabetesben a betegek 80%-a elhízott ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>24,25</sup>

4. ábra. A kétféle kezelés hatása a napi inzulinszükségletre



5. ábra. A kétféle kezelés hatása a testtömegkilogrammonkénti napi inzulinszükségletre

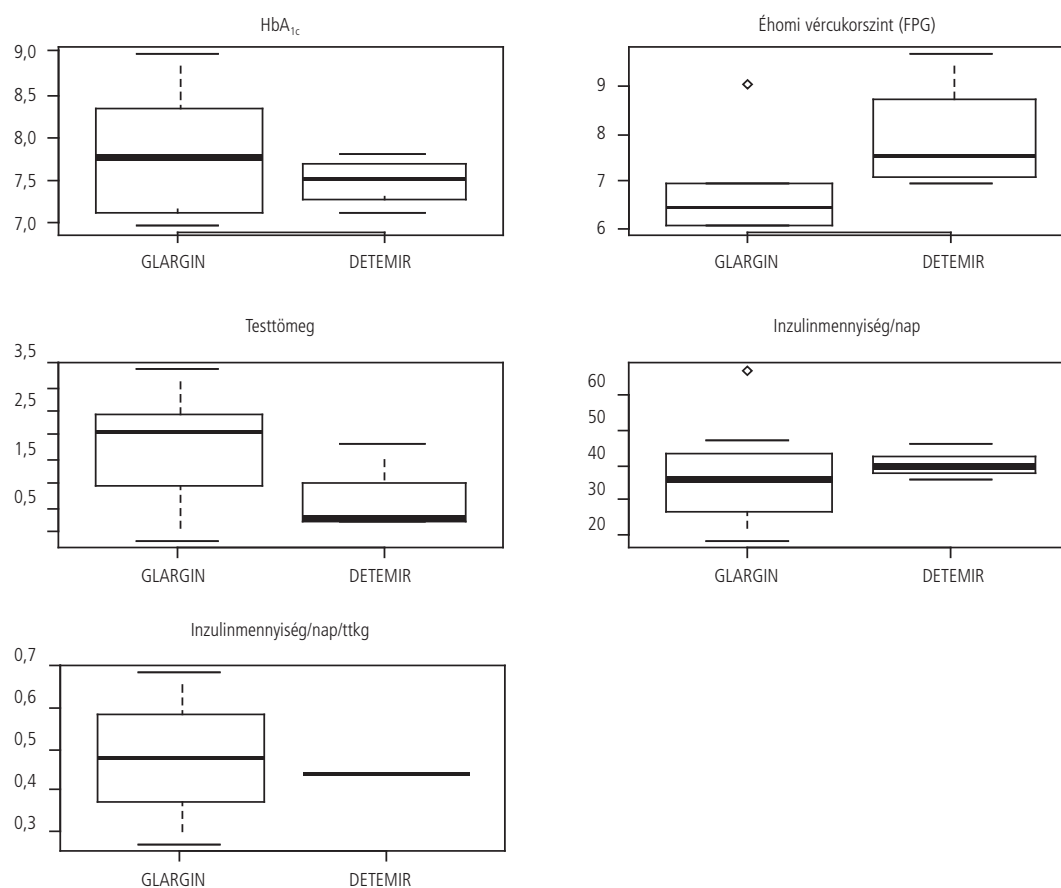


4. táblázat. Eredmények a kontroll ágat tartalmazó vizsgálatok alapján

	GLARGIN			DETEMIR			Eltérésátlag (SE)	95%-os CI az eltérésre	
	Átlag (SE)	Cikkek száma	Betegek száma	Átlag (SE)	Cikkek száma	Betegek száma			
HbA <sub>1c</sub>	7,83 (0,22)	10	1964	7,5 (0,14)	4	741	0,33 (0,26)	-0,17	0,84
Éhomi vércukorszint	6,8 (0,28)	6	1177	7,95 (0,56)	4	739	-1,14 (0,62)	-2,37	0,08
Testtömegváltozás	2,49 (0,33)	8	1490	1,08 (0,32)	3	453	1,41 (0,46)	0,51	2,31
Adag/hnap	37,71 (6,08)	8	1584	40,81 (2,78)	3	569	-3,09 (6,69)	-16,2	10,01
Adag/hnap/ttkg	0,48 (0,09)	3	642	0,45 (0,01)	1	334	0,03 (0,09)	-0,14	0,2

CI: konfidenciaintervallum

6. ábra. Boxplot diagram: glargin–detemir



Ezzel szemben már kismértékű fogyás (10%-os súlycsökkenés<sup>26</sup>) is hozzájárul a vérnyomás- és lipidparaméterek csökkenéséhez, az inzulinérzékenység és a szénhidrátanyagcsere-állapot javulásához.<sup>27</sup>

Az elhízás a társadalom számára hatalmas terhet jelent, a direkt és indirekt kiadások az egészségre fordított állami kiadások 2–7%-át teszik ki. Ezt további személyes kiadások bővítik. Óvatos becslések szerint az elhízásból eredő egészségügyi kiadások mértéke éves szinten Magyarországon jóval meghaladja a 25 milliárd forintot. A súlygyarapodáshoz kapcsolódó szövődmények kezelési költsége meghaladhatja a diabetes összes közvetlen kezelési költségét.

Mindezek alapján elmondható, hogy a testtömeg csökkentése a 2-es típusú cukorbetegség kezelésének kulcsfontosságú tényezője, melynek jelentős hatása van az inzulinterápia sikerére, a betegség szövődményeire és a kezelés gazdasági terheire egyaránt.

### Következtetés

A jelen tanulmány igazolja, hogy a hazánkban jelenleg elérhető két bázisinzulin analóg készítmény, a detemir és a glargin közül a terápia sikerét alapvetően meghatározó klinikai paraméterek (HbA<sub>1c</sub>, éhomi glükózérték) tekintetében nincs kimutatható, szignifikáns különbség egyik készítmény javára sem. A betegek általános egészségi állapotát



és életminőségét meghatározó testtömeg tekintetében viszont a detemir egyértelmű terápiás előnnyel rendelkezik. A finanszírozó számára döntő jelentőséggel bíró terápiás dózisokhoz tartozó inzulinmennyiségekben szintén nem volt statisztikailag igazolható különbség a két készítmény között.

Összességében kijelenthetjük, hogy napi egyszeri adagolás mellett detemir és glargin inzulinnal egyformán hatásos terápiát lehet biztosítani. Az a tény, hogy detemir alkalmazásakor a betegek testtömege kedvezőbben alakul, pozitívan befolyásolhatja a betegek általános egészségi állapotát, csökkentheti kardiovaszkuláris szövődményeik gyakoriságát és kezelésük összköltségét.

#### Irodalom:

- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(3):408–416. Epub 2008 Jan 16
- Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28(10):1569–1581
- Tajima N, Iwamoto Y, Kaku K, Kawamori R, Nishida T, Kobayashi M. Once-daily insulin detemir added to oral antidiabetic drugs results in less weight gain and a trend for reduced hypoglycaemia in comparison to NPH insulin in Japanese patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 2006;49(Suppl 1):609
- Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(1):56–64
- Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M, HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1130–1136
- Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49(3):442–451
- Wang XL, Lu JM, Pan CY, Mu YM, Dou JT, Ba JM, et al. Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(1):30–36
- Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW, on behalf of the LEAD Study Investigators Group. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(1):111–118
- HOE 901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003;20(7):545–551
- Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU, 4001 Study Group. Glimperide combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138(12):952–959
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080–3086
- Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006;37(4):495–501
- Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M, 3002 Study Group. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003;35(3):189–196
- Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631–636
- DerSimonian R, Laird N. Meta-Analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177–188
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837–853
- The DCCT Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2001;24:1711–1721
- Douek IF, Gale EAM. The problem of weight gain on insulin. In: Barnett AH, ed. *Insulin Made Easy*. Medical Education Partnership, London, 2001, 80–89
- Caro JF. Clinical review 26: insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:691–695
- Gumbiner B, Battiwalla M. Obesity and type 2 diabetes mellitus: a treatment challenge. *Endocrinology* 2002;12:23–28
- Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115:37–41
- Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995;18:1415–1427
- Serrano-Rios M. Relationship between obesity and the increased risk of major complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998;28:14–18
- Khan R. Weight gain and insulin therapy. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2004;4:264
- Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007;9:799–812
- Anderson JW, Kendall CWC, Jenkins DJA. Importance of Weight Management in Type 2 Diabetes: Review with Meta-analysis of Clinical Studies. *Journal of the American College of Nutrition* 2003;22(5):331–339
- Gregg EW, Gerzoff RB, Thompson TJ, Williamson DF. Trying to lose weight, losing weight, and 9-year mortality in overweight U.S. adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:657–662