



Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes

NEJM 31\10\2009

ד"ר אילן גרין

המחלקה לרפואת משפחה

רקע

- רוב חולי TYPE II DM יזדקקו לשילוב טיפול תרופתי ואינסולין לצורך איזון הסוכרת.
- לשילובי האינסולין השונים יש אפקט שונה על האיזון הגליקמי, עליית משקל ואירועי היפוגליקמיה
- בשלב ה-I של מחקר Treating to Target Type 2 Diabetes (4-T) נמצא כי שילוב אינסולין ומטפורמין במשך שנה, שיפר את האיזון הגליקמי אולם לא ברור אילו שילובי אינסולין הביאו לאיזון הטוב ביותר.

שיטות - חולים

- מעל גיל 18
- Type 2 DM במשך שנה לפחות
- חוסר איזון תחת טיפול מקסימלי של מטפורמין וסולפונילאוריאה למשך 4 ח' לפחות.
- HBA₁C של 7-10%.
- BMI > 40

קריטריונים להוצאה:

1. שימוש בשלוש תרופות פומיות לטיפול בסוכרת.
2. שימוש ב-thiazolidinedione

שיטות

- החלפת הטיפול בסולפונילאוריאה ע"י חלוקה ל-3 קבוצות:



Image courtesy of: Novo Nordisk

- NOVOMIX₃₀ פעמיים ביום



- NOVORAPID – 3 פעמים ביום (לפני ארוחה)



- LEVEMIR – פעם ביום.

שיטות



- מעקב שנה ראשונה :

2,4,6,12,24,38,52 שבועות

- מעקב שנה שנייה ושלישית

כל 3 חודשים.

לפני כל ביקור נלקחו בדיקות סוכר ע"י המטופלים במשך 3 ימים

שיטות

- מדדים שנלקחו במהלך הביקורים :
 - קראטינין
 - לחץ דם
 - יחס אלבומין לקראטינין בשתן
 - פרופיל שומנים
 - רמת ALT
 - שאלון בריאות (כולל שאלות על היפוגליקמיה)

דרגה I – סימפטומים, סוכר <56 מ"ג/ד"ל
 דרגה II – סימפטומים, סוכר >56 מ"ג/ד"ל
 דרגה III- נדרשת עזרה מגורם אחר

הערות	52	38						
כל 3 ח'י	√	√						A1C
72-99 בצום 90-126 לאחר ארוחה	√	√						סוכר בד
	√	√	√	√	√	√	√	דווח היפוגליקמיה
כל 3 חו'י	√	√	√	√	√		√	אלבומין/קר אטינין בשתן
כל 3 חו'י	√	√	√	√	√		√	קראטינין
כל חצי שנה	√		√					לחץ דם
בשבוע 12 ואח"כ פעם בשנה	√			√				שומנים
בשבוע 12 ואח"כ פעם בשנה	√			√				אנזימי כבד

שיטות

- במידה ועדיין לא הושג איזון תחת הטיפול באינסולין בשנה הראשונה
 - $HB A_{1C} < 10\%$
 - $HB A_{1C} < 8\%$ בשתי בדיקות רצופות
- נעשה שינוי נוסף:

Levemir

- מתן Novorapid לפני כל ארוחה (4-6 יח')

Novorapid

- מתן אינסולין בזאלי בערב (10 יח')

Novomix 30

- מתן Novorapid באמצע היום (4-6 יח')

שיטות

Primary outcomes •

HB A₁C •

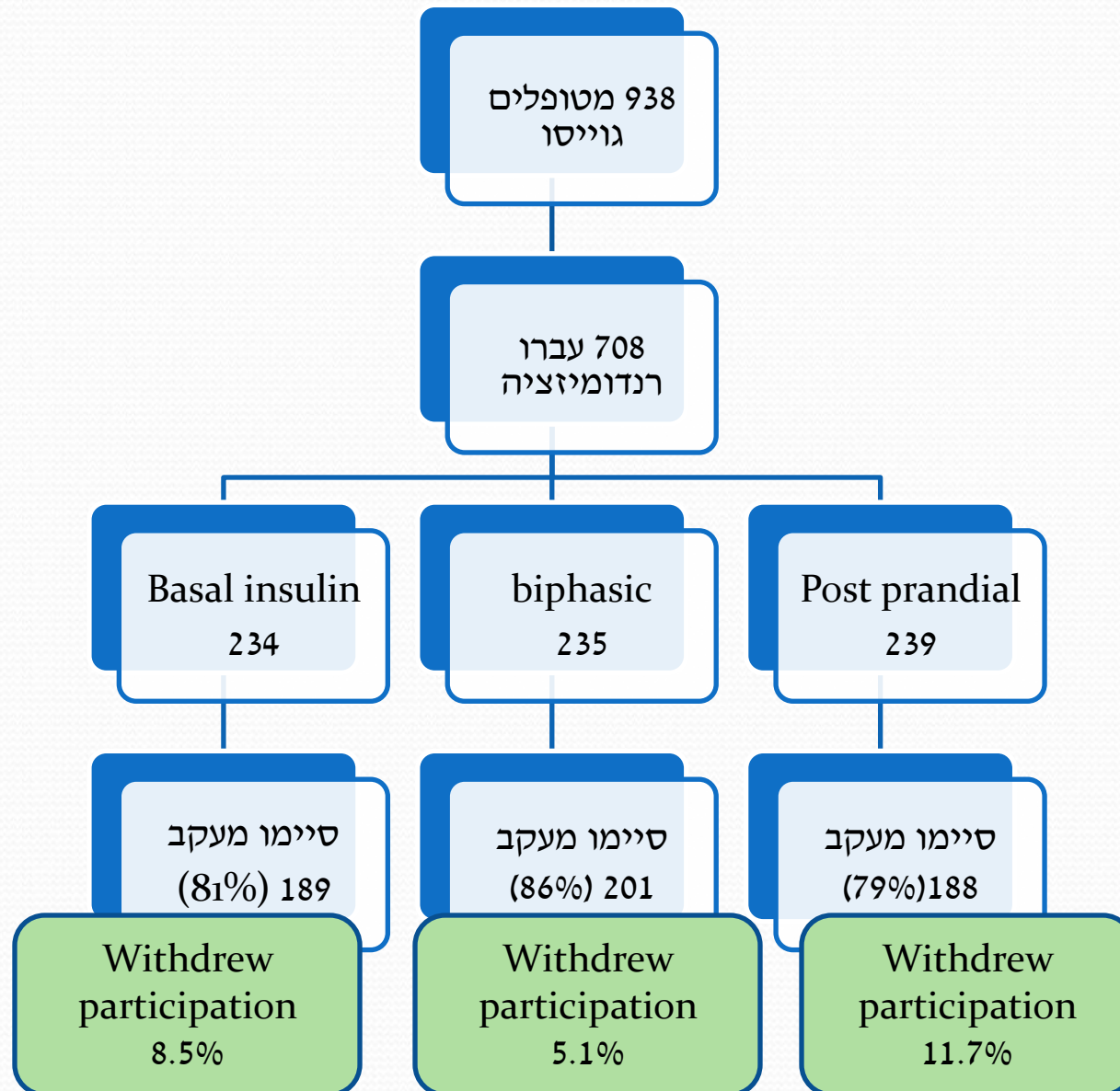
Secondary outcomes •

- אחוז מטופלים עם HB A₁C 6.5 ומטה
- אחוז מטופלים עם HB A₁C 6.5 ומטה ללא אירועי היפוגליקמיה משמעותיים (דרגה 2 ו-3)
- ערכי סוכר בדם
- עליית משקל
- צורך בתוספת סוג נוסף של אינסולין
- איכות חיים
- יחס אלבומין/קראטינין

תוצאות

- ללא הבדל במשתנים הבסיסיים בין הקבוצות. (ללא טבלה מפורטת)
- גיל ממוצע- 61.7 ± 9.8
- משך מחלה ממוצע – 9 שנים

תוצאות



Outcomes

• ללא הבדל בין הקבוצות (no significance) :

Blood pressure •

HDL,LDL,TRIGLYCERIDE •

ALBUMIN/CREATININE •

Self report questionnaire •

Outcomes

variable		Biphasic insulin	Prandial insulin	Basal insulin	P value
כלל המחקר	HBA ₁ C Median 3 yr	7.1	6.8	6.9	0.28
	HBA ₁ C<6.5	75 (31.9)	107 (44.8)	101 (43.2)	0.006
	HBA ₁ C<7	116 (49.4)	161 (67.4)	148 (63.2)	0.001>
	No. of patients	115 (48.9)	118 (49.4)	125 (53.4)	
	HBA ₁ C<6.5	40 (34.8)	62 (52.5)	67 (53.6)	0.008
	Patients taking 2 types of insulin	159 (67.7)	176 (73.6)	191 (81.6)	0.002
	Capillary glucose (all time)	-56±47	-67±47	-58±43	0.001
	Capillary glucose (post prandial)	-61±58	-85±59	-67±50	0.001>

Baseline
HBA₁C<8.5%

Outcomes

variable	Biphasic insulin	Prandial insulin	Basal insulin	P value
Increase in weight	5.7±0.5	6.4±0.5	3.6±0.5	0.2
Insulin dose	70 (58-82)	86 (99-73)	88 (102-74)	0.05
Hypoglycemia (grade 2 or 3)	3.0(2.3-4)	5.7(4.3-7)	1.7 (1.3-2)	0.001>

Adverse events

variable	Biphasic insulin	Prandial insulin	Basal insulin	P value
death	7	9	3	0.23
CV death	4	9	1	0.002
Serious adverse event	105 (44.7)	79 (33.1)	78 (33.3)	0.01

• לא נמצאו הבדלים בין הקבוצות במגוון תופעות הלוואי השונות (תעוקה, אי ספיקת לב,

CVA, אירועי היפוגליקמיה, MI, וכו')

• לא נצפו שינויים ברמות קראטינין או ALT

דיון

- במעקב של 3 שנים, ערכי HbA_{1c} היו דומים בשלוש הקבוצות אולם, בקבוצת האינסולין הביפאזי הגיעו פחות מטופלים לערכי המטרה.
- בקבוצת האינסולין הבזאלי הייתה עליית משקל המתונה ביותר ומספר אירועי היפוגליקמיה הקטן ביותר.
- ייתכן ועליית המשקל הפחותה יותר בקבוצת האינסולין הבזאלי מוסברת על ידי מספר אירועי היפוגליקמיה קטן יותר (פחות צורך בקרבוהידרטים).

דיון

- בדומה למחקרים קודמים שנמשכו זמן קצר יותר, כשני שלישים מקרב המטופלים בקב' האינסולין הבזאלי ואינסולין פרנדיאלי הצליחו להגיע לאיזון של $\text{HbA}_{1\text{C}} > 7\%$ ולהתמיד באיזון במשך 3 שנים.
- במהלך השנים יש צורך להעלות את מינון האינסולין על מנת לשמור על איזון. יש מקום להגביר את מינון האינסולין לפני מעבר לטיפול משולב בזאלי-פרנדיאלי.

דיון

- משך המחקר היה ארוך ובכל השנים נשמרו ערכי המטרה עם מיעוט תופעות היפוגליקמיה.
- לא היו יותר אירועי היפוגליקמיה בקרב החולים המאוזנים בקפידה ($HbA_{1C} < 6.5\%$) לעומת החולים הפחות מאוזנים.
- יש לחקור מדוע קב' חולים מסויימות לא מצליחות להגיע לאיזון גליקמי (פקטור פיזיולוגי? פקטור התנהגותי?)

סיכום

- התוצאות תומכות בתוספת אינסולין **בזאלי** לטיפול פומי.
- במהלך הטיפול יש צורך להעלות את המינון לצורך שמירת האיזון הגליקמי
- בשיטה זו רוב החולים יגיעו לאיזון טוב עם פחות אירועי היפוגליקמיה ופחות עליה במשקל לעומת השיטות האחרות.



