

Западно-Казахстанский Государственный Университет
им. М.Оспанова

Эффективность Инсулинового аналога по сравнению с традиционными инсулинами человека при базально-болюсной терапии для пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Выполнила: **Рахатова Гүлжазира**

Проверила: **Кошмаганбетова Г.К.**



Глюкоза

**Меньше глюкозы хранится
и используется в органах**

**Меньше
инсулина**

**Увеличенный уровень
глюкозы в крови**

Диабет первого типа

Актуальность

- **Сахарный диабет** – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов
- **СД 1 типа** Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
- **Лечение** Планирование питания, пожизненная инсулинотерапия, адекватные физические нагрузки, обучение самоконтролю в школе диабета.
Методы инсулинотерапии: интенсифицированная (базис-болюсная) – минимум 4-5 инъекций в день или с применением инсулиновых помп.
Использование инсулиновых помп избавляет пациентов от необходимости пожизненных ежедневных многократных инъекций, снижает риск гипогликемий, особенно опасных в ночное время, позволяет подобрать дозы инсулина в точном соответствии с потребностями организма в каждый момент времени, значительно повышает качество жизни.

- Инсулинотерапия с учетом индивидуального целевого уровня HbA1c либо в виде многократных подкожных инъекций (базис/болюсная терапия) из расчета 0,5-0,75 Ед/кг/день, либо в виде непрерывной подкожной инфузии инсулина - помповая инсулинотерапия.
- Гипогликемическое средство, инсулин короткого действияинсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)п/к, в/в, в инсулиновых помпах
- АГипогликемическое средство, инсулин ультракороткого действияаналоги инсулина человека ультракороткого действияп/к, в/в, в инсулиновых помпах
- АГипогликемическое средство, инсулин средней продолжительности действияинсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)п/кА
- Гипогликемическое средство, аналоги инсулина человека длительного беспикового действияинсулин гларгин, инсулин детемирп/кА
- Гипогликемическое средство, аналог инсулина человека сверхдлительного беспикового действияинсулин деглудек, инсулин гларгинп/кА

Цель

- Эффективность Инсулинового аналога (инсулин-детемир и инсулин аспарт) по сравнению с традиционными инсулинами человека (инсулин инсулина и инсулин человека) при базально-болюсной терапии для пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Задачи

- Произвести литературный обзор .
- Определение групп пациентов генеральной совокупности для формирования выборки.
- Путем рандомизации распределить пациентов на 2 группы

Дизаин

- Рандомизированное
- Контролируемое
- Открытое исследование

Выборка

- Простая случайная
 - Исследование проводилось на базе Медицинского центра ЗКГМУ им. М. Оспанова г. Актобе.
 - Сначала все пациентки, с сахарным диабетом 1 типа пронумерованы от 1 до 110, затем при помощи генератора случайных чисел в компьютере были отобраны 80 пациенток.
 - В каждой группе по 40 человек

Критерии включения

- Критерии включения : возраст ≥ 18 лет,
- HbA1c $\geq 6,5\%$
- общая суточная доза инсулина $< 1,4$ U / кг и
- Глюкоза плазмы натощак ≥ 7.0 ммоль/л
- В любой час после еды ≥ 11.1 ммоль/л

Критерии исключения

- Младше 18 лет
- неконтролируемую гипертензию,
- повторяющуюся основную гипогликемию,
- аллергию на инсулин,
- историю зависимости от наркотиков или алкоголя,
- беременность и кормление грудью
-

Этические аспекты

- ✓ **Одобрено КЭ**
- ✓ **Информированное согласие с полным раскрытием всей необходимой информацией (на понятном языке, согласие написано на 2 языках – казахском и русском), крупный шрифт**
- ✓ **Имеют право отказаться на любой стадии исследования**
- ✓ **Действие в интересах пациента**
- ✓ **Полезность для пациента и общества**

Исследовательский вопрос

- Снижает ли риск развития гипогликемии применение инсулин детемир по сравнению NPH человеческим инсулином при лечении сахарного диабета 1 типа
- ?

PICO

P

Больные с сахарным диабетом 1 типа

I

Инсулин детемир

C

PHH человечески инсулин

O

Снижение риск гипогликемии

- April 2004, Volume 47, [Issue 4](#), pp 622–629 | [Cite as](#)
- Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes
- K. Hermansen P. Fontaine K. K. Kukolja V. Peterkova G. Leth M.-A. Gall Abstract
- Aims/hypothesis
 - The aim of the trial was to compare the efficacy and tolerability of two types of basal-bolus therapy, using either the soluble long-acting basal insulin analogue, insulin detemir, in combination with the rapid-acting analogue, insulin aspart, or NPH insulin in combination with mealtime regular human insulin.
 - The aim of the trial was to compare the efficacy and tolerability of two types of basal-bolus therapy, using either the soluble long-acting basal insulin analogue, insulin detemir, in combination with the rapid-acting analogue, insulin aspart, or NPH insulin in combination with mealtime regular human insulin.
- Methods
 - In this 18-week, 1:1 randomised, open-labelled, parallel trial, 595 patients with Type 1 diabetes mellitus received insulin detemir or NPH insulin in the morning and at bedtime in combination with mealtime insulin aspart or regular human insulin respectively.
- Results
 - Glycaemic control with insulin detemir/insulin aspart was improved in comparison with NPH insulin/regular human insulin (HbA_{1c}: 7.88% vs 8.11%; mean difference: -0.22% point [95% CI: -0.34 to -0.10]; $p < 0.001$). Self-measured 8-point plasma glucose profiles differed between the groups ($p < 0.001$), with lower postprandial plasma glucose levels in the insulin detemir/insulin aspart group. Within-person day-to-day variation in plasma glucose was lower with insulin detemir/insulin aspart than with NPH insulin/regular human insulin (SD: 2.88 vs 3.12 mmol/l; $p < 0.001$). Risk of overall and nocturnal hypoglycaemia (23.00–06.00 hours) was, respectively, 21% ($p = 0.036$) and 55% ($p < 0.001$) lower in the insulin detemir/insulin aspart group than in the NPH insulin/regular human insulin group. Body weight (adjusted for baseline and change in HbA_{1c}) was 1 kg lower with insulin detemir/insulin aspart than with NPH insulin/regular human insulin ($p < 0.001$).
- Conclusions/interpretation
 - Basal-bolus therapy using insulin detemir/insulin aspart offers a better balance of control and tolerability than with NPH insulin/regular human insulin. The low variability and more physiological action profiles generated with these insulin analogues resulted in improved glycaemic control with lower risk of hypoglycaemia and no concomitant body weight increase.
- Keywords
 - Glycaemic control Hypoglycaemia Insulin analogues Insulin aspart Insulin detemir Type 1 diabetes mellitus Variability

Исследовательский вопрос по статье

- Снижает ли риск развития гипогликемии Инсулиновые аналоги (инсулин-детемир и инсулин аспарт) по сравнению с традиционными инсулинами человека (инсулин инсулина и инсулин человека) при базально-болюсной терапии для пациентов с диабетом типа 1
- **PICOT**
- P – пациенты с сахарным диабетом 1 типа
- I – (инсулин-детемир и инсулин аспарт) при базально-болюсной терапии
- C - с традиционными инсулинами человека (инсулин инсулина и инсулин человека) при базально-болюсной терапии
- O – риск развития гипогликемии
- T - проводилось 2013 года октябрь

дизайн исслед-я по статье

- Рандомизированное открытое параллельное исследование
- Выборка: простая случайная

способ формирования выборки по статье

- В общей сложности 598 пациентов были рандомизированы и 595 были подвергнуты воздействию пробных продуктов. Из них 298 были подвергнуты инсулину detemir / инсулин aspart и 297 были подвергнуты воздействию NPH / обычного человеческого инсулина. Зарегистрированные пациенты были рандомизированы в одну из двух

инсулина detemir	инсулина NPH; (Человеческий изофан инсулин)
100 ед / мл) инсулин аспарта сразу перед едой (100 ед.)	(100 ед / мл) обычный человеческий инсулин за 30 минут до еды (100 ед / мл)

критерии включения по статье

- Критерии включения в исследование были следующими: возраст ≥ 18 лет,
- продолжительность диабета ≥ 12 месяцев,
- ИМТ ≤ 35 кг / м²,
- HbA_{1c} $\leq 12\%$,
- общая суточная доза инсулина $< 1,4$ U / кг и
- текущая обработка любым режимом базально-болюсного инсулина или двухфазным инсулином в течение как минимум 6 месяцев.

критерии исключения по статье

- Критерии исключения включали пролиферативную ретинопатию, требующую острого лечения,
- нарушения функции почек или печени,
- тяжелые сердечные проблемы,
- неконтролируемую гипертензию,
- повторяющуюся основную гипогликемию,
- аллергию на инсулин,
- историю зависимости от наркотиков или алкоголя,
- беременность и кормление грудью

Литература

- 1) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 2017, Volume 40 (Supplement 1).
- 2) World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
- 3) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 8-й выпуск. Москва, 2017.
- 4) World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1).
- 5) Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Даньярова Л.Б., Досанова А.К. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. Алматы, 2016.
- 6) Deutsche Diabetes Gesellschaft und Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Labormedizin, 2016.
- 7) Pickup J., Phil B. Insulin Pump Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus, *N Engl Med* 2012; 366:1616-24.
- 8) Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG, Perriello G, Torlone E, Bolli GB. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem*. 2008 Feb;114(1):3-10.
- 9) White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV; 4030 Study Group. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Mar;32(3):387-93. doi: 10.2337/dc08-0800.
- 10) L. L. Ilag, M. A. Deeg, T. Costigan, P. Hollander, T. C. Blevins, S. V. Edelman, et al. Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obesity and Metabolism*, January 8, 2016.
- 11) Gilor C, Ridge TK, Attermeier KJ, Graves TK. Pharmacodynamics of insulin detemir and insulin glargine assessed by an isoglycemic clamp method in healthy cats. *J Vet Intern Med*. 2010 Jul-Aug; 24(4):870-4.
- 12) Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, Jones C, Swanson D, Jacober S. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010 Feb;27(2):181-8.
- 13) Reynolds LR. Comparing insulins detemir and glargine in type 2 diabetes: more similarities than differences. *Commentary. Postgrad Med*. 2010 Jan;122(1):201-3.
- 14) Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al; on behalf of the NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-2471.
- 15) Heller S, Buse J, Fisher M, et al; on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. *Lancet*. 2012;379(9825):1489-1497.
- 16) Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536-2542.
- 17) Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL, et al; on behalf of the NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858-864.
- 18) A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus (BEGIN™). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01513473*.
- 19) Dailey G, Lavernia F. A review of the safety and efficacy data for insulin glargine 300 units/ml, a new formulation of insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1107-1.
- 20) Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, Riddle MC. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2217-25.
- 21) Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance – Non Clinical and Clinical Issues. European Medicines Agency. 18 December 2014 EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- 22) “Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues”. European Medicines Agency. 26 February 2015 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP).
- 23) Z. Hochberg. Practical algorithms in pediatric endocrinology - Haifa, 2017, стр. 106.