



Agencija za
kvalitetu i
akreditaciju
u zdravstvu i
socijalnoj skrbi

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

**Inzulin glargin i inzulin detemir u kombinaciji s oralnim antidijabeticima za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (engl. Insulin glargine and insulin detemir in combination with oral antidiabetic therapy in patient with type 2 diabetes mellitus: HTA)
Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 02/2012.**

Srpanj 2012. godine

Naziv: Inzulin glargin i inzulin detemir u kombinaciji s oralnim antidijabeticima za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (engl. Insulin glargine and insulin detemir in combination with oral antidiabetic therapy in patient with type 2 diabetes mellitus: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 02/2012.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autor: Mr. sc. Mirjana Huić, dr. med., Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://www.aaz.hr/main.php?ID=25>

Citirati kao: Huić M. Inzulin glargin i inzulin detemir u kombinaciji s oralnim antidijabeticima za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (engl. Insulin glargine and insulin detemir in combination with oral antidiabetic therapy in patient with type 2 diabetes mellitus: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 02/2012. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, srpanj 2012.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Ul. kneza Branimira 183, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	4
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	6
II Procjena zdravstvenih tehnologija „Inzulin glargin i inzulin detemir u kombinaciji s oralnim antidijabeticima za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2“	8
1. Uvod i metode	8
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	9
2.1. Šećerna bolest tipa 2	9
2.2. Liječenje šećerne bolesti tipa 2	11
2.2.1. Smjernice Američkog dijabetološkog društva (American Diabetes Association, ADA) i Europskog društva za istraživanje dijabetesa (European Association for the Study of Diabetes, EASD) za liječenje tipa 2 šećerne bolesti, lipanj 2012. godine	11
3. Opis zdravstvene tehnologije: inzulin glargin i inzulin detemir	20
3.1. Inzulin glargin i inzulin detemir	20
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	21
4.1. Sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti (engl. Systematic Review, SR)	21
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	25
4.2.1. Inzulin glargin	25
4.2.2. Inzulin detemir	31
5. Troškovi i ekonomske analize	33
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	33
5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza	34
5.3. Hrvatska	37
6. Organizacijski, socijalni i etički aspekti	40
6.1. Smjernice i stajališta profesionalnih stručnih društava	40
7. Preporuke europskih institucija za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	43
8. Zaključak i preporuke	51
9. Literatura	55
Dodatak I Registri kliničkih istraživanja: Intervencijska (RCT) istraživanja relativne učinkovitosti i sigurnosti inzulina glargina i inzulina detemira, u tijeku	58

Sažetak

Prevalencija šećerne bolesti u Hrvatskoj iznosi 6.1 %. Najviše bolesnika, oko 90% boluje od tipa 2 šećerne bolesti. Nakon dugogodišnjeg liječenja oralnim antidijabeticima, kada sekretorni manjak inzulina postane velik, njih oko 26% treba terapiju inzulinom (obično uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika).

Inzulin glargin i detemir dugodjelujući su inzulinski analozi proizvedeni rekombinantnom DNA tehnologijom. *Inzulin glargin* u Hrvatskoj registriran je u terapijskoj indikaciji: liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece od 6 godina naviše kojima je potrebno liječenje inzulinom. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 može se davati zajedno s oralnim antidijabeticima. Primijenjuje se jednom dnevno, u bilo koje, ali uvijek isto doba dana. Na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a nalaze se Lantus 100 i.j./ml otopina za injekciju u ulošku i Lantus 100 U/ml SoloStar (brizgalica sa staklenim uloškom 3 ml). *Inzulin detemir* u Hrvatskoj registriran je u terapijskoj indikaciji: liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece od 2 ili više godina kojima je potrebno liječenje inzulinom. Može se koristiti u monoterapiji kao bazalni inzulin ili u kombinaciji s bolus inzulinom. Može se davati zajedno s oralnim antidijabeticima ili kao dodatna terapija liraglutidu, kada se preporuča primijeniti jednom dnevno. Kada se primijenjuje u sklopu bazal-bolus inzulinske terapije, treba ga primijeniti jednom ili dva puta dnevno, ovisno o bolesnikovim potrebama. Na Osnovnoj listi lijekova HZZO nalazi se Levemir FlexPen 100 U/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Prema napomeni u Osnovnoj listi lijekova HZZO-a (svibanj 2012.) indikacija za inzulin glargin i detemir ograničena je za bolesnike na intenziviranoj terapiji inzulinom (dnevno 1 ili 2 injekcije bazalnog inzulina + 3 injekcije kratkodjelujućeg inzulina uz glavne obroke), koji tijekom posljednjih 6 mjeseci unatoč promjenama terapijske sheme ne uspijevaju postići zadovoljavajuću glukoregulaciju ($HbA1c < 6,5\%$), koji imaju više od jedne hipoglikemije tjedno, a kod kojih se s ostalim vrstama inzulina ne može postići dobra regulacija glikemije, po preporuci i na odgovornost specijalista dijabetologa.

Međunarodne Kliničke smjernice iz 2012. godine proizašle su iz novih spoznaja o učincima i riziku kontrole glikemije na makrovaskularne komplikacije, novim spoznajama o učinkovitosti i škodljivosti novih grupa lijekova, povlačenju s tržišta drugih, i potrebi liječenja usmjerenog k individualnom bolesniku. Nove kliničke smjernice preporučuju **različite ciljne vrijednosti HbA1c**, naglašavajući važnost individualiziranog liječenja i ciljnih vrijednosti. Vrijednosti HbA1c od **6.0% - 6.5%** **preporučene su** za određenu skupinu bolesnika s kratkim trajanjem bolesti, očekivanim dugim trajanjem života, bez značajne kardiovaskularne bolesti, ukoliko se ciljne vrijednosti mogu postići bez značajne hipoglikemije ili drugih nuspojava. Vrijednosti HbA1c od **7.0% - 8.0%** preporučene su za bolesnike s anamnezom ozbiljne

hipoglikemije, ograničenog trajanja života, ozbiljnog komorbiditeta ili nemogućnosti postizanja razine glikiranog hemoglobina od 7.0% usprkos edukaciji bolesnika, dugotrajnog savjetovanja i adekvatnoj dozi peroralnih antidijabetika i inzulina.

Kada terapija oralnim antidijabeticima postane neučinkovita, kao *1. preporuka* je dodatak **bazalnog inzulina (inzulin srednjedugog djelovanja NPH ili inzulini dugog djelovanja - glargin ili detemir)**, *obično uz istovremenu primjenu jednog ili dva oralna antidijabetika*.

U bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, kada terapija oralnim antidijabeticima postane neučinkovita, prva preporuka je dodatak **bazalnog inzulina (inzulin srednjedugog djelovanja NPH ili inzulini dugog djelovanja - glargin ili detemir)**, *obično uz istovremenu primjenu jednog ili dva oralna antidijabetika*.

S obzirom na literaturne podatke, najnovije smjernice i preporuke, svakako nije etički uskratiti dugodjelujuće inzulinske analoge, glargin i detemir, u bazalnoj terapiji inzulinom i oralnim antidijabeticima kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, usprkos njihovoj visokoj cijeni, kod osoba koje ne dostižu ciljne vrijednosti HbA1c radi značajne hipoglikemije ili imaju značajne hipoglikemije usprkos zadovoljavajućim vrijednostima HbA1c; ako osoba ima ponavljajuće simptomatske hipoglikemije koje ograničavaju stil života; ako osoba treba asistenciju druge osobe za primjenu inzulina, a primjena dugodjelujućih inzulina će smanjiti potrebu s dva puta dnevno na jednom dnevno; ili ako osoba ne može koristiti medicinski proizvod za injiciranje NPH inzulina.

Svakako treba promijeniti napomenu u Osnovnoj listi lijekova HZZO-a (svibanj 2012.) u kojoj je indikacija za inzulini glargin i detemir ograničena „za bolesnike na intenziviranoj terapiji inzulinom (dnevno 1 ili 2 injekcije bazalnog inzulina + 3 injekcije kratkodjelujućeg inzulina uz glavne obroke), koji tijekom posljednjih 6 mjeseci unatoč promjenama terapijske sheme ne uspijevaju postići zadovoljavajuću glukoregulaciju (HbA1c < 6,5%), koji imaju više od jedne hipoglikemije tjedno, a kod kojih se s ostalim vrstama inzulina ne može postići dobra regulacija glikemije, po preporuci i na odgovornost specijalista dijabetologa“.

Navedenu napomenu potrebno je promijeniti u suradnji sa Stručnim društvom s obzirom na nove spoznaje o ciljnim vrijednostima HbA1c, te jasne preporuke o bazalnoj terapiji inzulinom (**bazalni inzulini: inzulini srednjedugog djelovanja (NPH inzulini) ili inzulini dugog djelovanja - glargin ili detemir**), *uz istovremenu primjenu jednog ili dva oralna antidijabetika*. U kontroli glikemije, inzulini glargin i inzulini detemir ekvalentni su NPH inzulinu i međusobno. Inzulini dugog djelovanja imaju značajno manje noćnih hipoglikemija od inzulina srednjedugog djelovanja, imaju višu cijenu, a inzulini detemir zahtijeva veće doze od inzulini glargina.

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni produkt procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (*NN 107/2007., Članak 24.*) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; “Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija....” (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija

(NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html, dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Odjela za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu, <http://www.aaz.hr/main.php?ID=21>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

II Procjena zdravstvenih tehnologija „Inzulin glargin i inzulin detemir u kombinaciji s oralnim antidijabeticima za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2“

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) zaprimio je prijedlog tvrtke Sanofi-aventis Croatia d.o.o. za proširenjem terapijske primjene inzulina glargina - Lantusa u Osnovnoj listi lijekova Zavoda, kao i prijedlog Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma pri Hrvatskom liječničkom zboru za proširenje terapijske primjene inzulina glargina -Lantusa i inzulina detemira - Levemira u Osnovnoj listi lijekova Zavoda. Navedeni prijedlog indikacije je „primjena inzulina glargina i inzulina detemira u kombinaciji s oralnim antidijabeticima za skupinu bolesnika s dijabetesom tipa 2, koji nakon 3-6 mjeseci kombinirane terapije maksimalnim dozama oralnih antidijabetika nisu postigli ciljne vrijednosti HbA1c < 6.5%“. Povjerenstvo za lijekove Zavoda razmotrilo je i odgodilo prijedloge na sjednici održanoj 11. srpnja 2011. godine.

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, zaprimljene 19.09.2011. godine za detaljnom procjenom zdravstvenih tehnologija, inzulina glargina i inzulina detemira u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (s obzirom na mogući značajan utjecaj na proračun Zavoda), Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije, pripremio je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

U prilogu Zamolbe dostavljeni su i slijedeći dokumenti: Prijedlog tvrtke Sanofi-aventis Croatia d.o.o. za proširenje terapijske primjene inzulina glargina-Lantusa u Osnovnoj listi lijekova Zavoda te Prijedlog Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma pri Hrvatskom liječničkom zboru za proširenje terapijske primjene inzulina glargina - Lantusa i inzulina detemira - Levemira u Osnovnoj listi lijekova Zavoda.

Prema napomeni u Osnovnoj listi lijekova HZZO-a (svibanj 2012.) indikacija za **inzulin glargin i detemir ograničena je za bolesnike na intenziviranoj terapiji inzulinom (dnevno 1 ili 2 injekcije bazalnog inzulina + 3 injekcije kratkodjelujućeg inzulina uz glavne obroke)**, koji tijekom posljednjih 6 mjeseci unatoč promjenama terapijske sheme ne uspijevaju postići zadovoljavajuću glukoregulaciju (HbA1c < 6,5%), koji imaju više od jedne hipoglikemije tjedno, a kod kojih se s ostalim vrstama inzulina ne može postići dobra regulacija glikemije, po preporuci i na odgovornost specijalista dijabetologa.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvenih tehnologija pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju

ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Odjelu i nedostatna financijska sredstva.

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, ukoliko postoje već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, bit će kritički procijenjeni, nadopunjeni novim spoznajama i prilagođeni na nacionalnu razinu.

2. Bolest u kojoj se primjenjuju navedene zdravstvene tehnologije (1-19)

2.1. Šećerna bolest tipa 2

Prevalencija i incidencija šećerne bolesti tipa 2 raste svugdje u svijetu. I dalje je vodeći uzrok kardiovaskularnih poremećaja, sljepoće, terminalne bubrežne insuficijencije, amputacija i hospitalizacija. Osnovni cilj liječenja je postići što bolju regulaciju glikemije, smanjiti učestalost komplikacija i održati kvalitetu života.

Nastanak mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija

Prospektivna randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. Randomized Controlled Trial, RCT) jasno su pokazala smanjenje mikrovaskularnih komplikacija uz bolju regulaciju glikemije (niži HbA1c, kao zamjenski ishod).

UKPDS studija, uz 10-godišnje praćenje, uključila je novootkrivene bolesnike s tip 2 šećernom bolesti i randomizirala ih u standardnu skupinu, liječenu promjenama životnog stila odnosno dijetom (uz farmakološko liječenje ukoliko hiperglikemija postane teška, ili glukoza natašte bude >15 mmol/l) i skupinu koja je liječena preparatima sulfonilureje ili inzulinom (s podgrupom bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom na metforminu). Njihov HbA1c bio je 0.9% niži nego HbA1c bolesnika liječenih promjenama životnog stila (7.0% : 7.9%). Navedeno sniženje bilo je praćeno statistički značajnim smanjenjem mikrovaskularnih komplikacija (retinopatije, nefropatije i neuropatije), ali ne i makrovaskularne bolesti nakon 10-godišnjeg praćenja. Nije bilo razlike razine HbA1c među lijekovima iz grupe sulfonilureje i inzulina.

Hipoglikemija je bila značajno češća nego u grupi standardno liječenih bolesnika ($p<0.0001$). Godišnje značajne hipoglikemičke epizode javljale su se u 0.7% konvencionalno liječenih, 1.0% liječenih klorpropamidom, 1.4% liječenih glibenklamidom i 1.8% liječenih inzulinom.

Porast tjelesne težine bio je značajno veći nego u standardnoj skupini (uz srednju vrijednost 2.9 kg, $p<0.001$), a bolesnici liječeni inzulinom imali su veći porast tjelesne težine (4.0 kg) nego oni na klorpropamidu (2.6 kg) ili glibenklamidu (1.7 kg).

2008. godine rezultati tri klinička ispitivanja, ACCORD, ADVANCE i VADT ukazali su utjecaj dvije razine glikemičke kontrole (HbA1c) na kardiovaskularne ishode kod bolesnika s visokim rizikom kardiovaskularnih događaja. U ispitivanjima ACCORD i

VADT korištene su različite kombinacije oralnih antidijabetika i inzulina, s ciljem sniženja HbA1c <6.0%. Studija ADVANCE imala je cilj sniženje HbA1c <6.5% uz liječenje gliklazidom.

Niti jedna studija nije ukazala na statistički značajno smanjenje kardiovaskularnih ishoda; ACCORD studija ukazala je na čak 22% veću ukupnu smrtnost kod grupe bolesnika s postignutim nižim vrijednostima HbA1c. Udio hipoglikemije bio je tri puta veći nego kod bolesnika s višim vrijednostima HbA1c.

Donedavno je bilo nejasno dovodi li uvođenje bazalnog inzulina u početnom stadiju bolesti do klinički dugotrajnih učinaka ili do progresivnog povećanja tjelesne težine, više hipoglikemičkih epizoda koji dalje mogu dovesti do povećanog kardiovaskularnog rizika, većih troškova i manje kvalitete života. Nedavno objavljeni rezultati studije ORIGIN (usporedba inzulina glargina i uobičajene skrbi kod bolesnika s ranom fazom tipa 2 šećerne bolesti) pokazali su neutralni učinak inzulina detemira na kardiovaskularne ishode i malignu bolest, uz značajan porast hipoglikemičnih epizoda i manji porast tjelesne težine u sporedbi s bolesnicima na standardnoj terapiji. Zato ovi rezultati ne podupiru promjenu standardne terapije u ranoj fazi bolesti, odnosno rano uvođenje inzulina glargina u liječenje rane faze tipa 2 šećerne bolesti.

Važnost hipoglikemije kao nuspojave liječenja inzulinom

Literaturni podatci ukazuju na značajnost nastanka teške hipoglikemije, tijekom liječenja bolesnika s tip 2 šećernom bolesti, kao neovisnog čimbenika povećanog morbiditeta i mortaliteta (ADVANCE, ACCORD), i porasta troškova liječenja.

Budnitz i sur. opisuju ozbiljne nuspojave kao uzrok dolaska u hitnu službu uz posljedičnu hospitalizaciju: na 2. mjestu uzročnih čimbenika bili su antidijabetici, s nuspojavom hipoglikemijom (94.6%). Inzulin je bio uzrokom hospitalizacije u 13.9%, a oralni antidijabetici u 10.7% bolesnika.

Brod i sur. proveli su web istraživanje na bolesnicima s tip 2 DM iz Francuske, Njemačke, Vel. Britanije i SAD-a. Njih više od ¼ prijavilo je blagu hipoglikemiju svaki tjedan, uz gubitak poslovnih sati, od 8.3-15.9 sati. Noćne hipoglikemije (blage do umjerene) imalo je 31 % bolesnika, koje su rezultirale nedolaskom na posao kod njih 28%.

Šećerna bolest u Hrvatskoj

Prevalencija šećerne bolesti u Hrvatskoj iznosi 6.1 %. Procjenjuje se da u Hrvatskoj oko 316000 osoba ima šećernu bolest. Najviše bolesnika, oko 90% boluje od tipa 2 šećerne bolesti. Nakon dugogodišnjeg liječenja oralnim antidijabeticima, kada sekretorni manjak inzulina postane velik, njih oko 26% treba terapiju inzulinom (obično uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika).

Prema Izvješću Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću CroDiab za 2011. godinu, u Hrvatskoj su prema podacima Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) u 2011. registrirane 230084 punoljetne osobe s dijagnozom šećerne bolesti.

U CroDaib registru ukupno je registrirano 109109 bolesnika. U 2011. godini pristigle su prijave za 37825 osoba sa šećernom bolešću. Njih 6.05% klasificirano je kao tip 1; 92.86% kao tip 2; 0.74% kao drugi tip; 0.34% kao gestacijski dijabetes.

Od svih bolesnika, 52.82% liječeno je oralnim hipoglikemicima; 19.11% oralnim hipoglikemicima u kombinaciji s inzulinom; 26.53% samo inzulinom, a 1.55% samo osnovnim dijetetskim mjerama.

Regulacija glikemije bila je dobra (HbA1c <6.5%) kod 22.26%; uvjetno zadovoljavajuća (6.5% - 7.5%) kod 35.26% bolesnika, a loša (HbA1c >7.5%) u 42.49% bolesnika, http://www.idb.hr/CDN_2011.pdf, <http://www.hzjz.hr/publikacije/crodiabreg2011.pdf>.

2.2. Liječenje šećerne bolesti tipa 2

2.2.1. Smjernice Američkog dijabetološkog društva (American Diabetes Association, ADA) i Europskog društva za istraživanje dijabetesa (European Association for the Study of Diabetes, EASD) za liječenje tipa 2 šećerne bolesti, lipanj 2012. godine

Navedene Smjernice razlikuju se od prethodnih iz 2011. godine, jer su više usmjerene individualnom liječenju bolesnika, uzimajući u obzir bolesnikove potrebe i vrijednosti. Smjernice i dalje uvažavaju temelje Medicine utemeljene na dokazima (prema engl. *Evidence-Based Medicine, EBM*): savjesna, nedvojbena i kritička primjena najboljega mogućeg dokaza u donošenju odluka o skrbi za pojedinog bolesnika i Kliničke prakse utemeljene na dokazima (povezivanje osobnoga iskustva i sustava vrijednosti liječnika i sustava vrijednosti bolesnika s najboljim mogućim dokazom iz medicinske literature. Uvijek treba biti povezana s bolesnikovom odlukom utemeljenoj na dokazima. Bolesnikove vrijednosti su osobne sklonosti, razumijevanje i očekivanja definirana kroz odgoj, obrazovanje, kulturu i religiju.).

Nove smjernice (lipanj 2012.) proizašle su iz novih spoznaja o učincima i riziku kontrole glikemije na makrovaskularne komplikacije, novim spoznajama o učinkovitosti i škodljivosti novih grupa lijekova, povlačenju s tržišta drugih, i potrebi liječenja usmjerenog k individualnom bolesniku. Individualizacija liječenja temelj je uspjeha.

Ciljne vrijednosti HbA1c

Nove smjernice preporučuju **različite ciljne vrijednosti HbA1c**, naglašavajući važnost individualiziranog liječenja i ciljnih vrijednosti. Za većinu bolesnika i dalje je preporuka smanjenje HbA1c <7%.

Vrijednosti HbA1c od 6.0% - 6.5%

- za određenu skupinu bolesnika s kratkim trajanjem bolesti, očekivanim dugim trajanjem života, bez značajne kardiovaskularne bolesti, ukoliko se ciljne vrijednosti mogu postići bez značajne hipoglikemije ili drugih nuspojava.

Vrijednosti HbA1c od 7.0% - 8.0%

- za bolesnike s anamnezom ozbiljne hipoglikemije, ograničenog trajanja života, ozbiljnog komorbiditeta ili nemogućnosti postizanja razine HbA1c od 7.0% usporos edukaciji bolesnika, dugotrajnog savjetovanja i adekvatnoj dozi peroralnih antidijabetika i inzulina.

I dalje se naglašava važnost promjene životnog stila (fizička aktivnost, smanjenje tjelesne težine i dijabetička dijeta).

Lijekovi za liječenje šećerne bolesti tipa 2

Oralni antidijabetici i neinzulinski pripravci za parenteralnu primjenu

Izbor oralnih antidijabetika i neinzulinskih parenteralnih pripravaka ovisi o njihovoj učinkovitosti na regulaciju glikemije, utjecaju na mikro i makrovaskularne komplikacije, kvalitetu života, spektar nuspojava, način doziranja, cijeni, te bolesnikovim osobnim sklonostima i očekivanjima (Tablica 1).

Tablica 1. Oralni antidijabetici i neinzulinski pripravci za parenteralnu primjenu

Oralni antidijabetici i neinzulinski parenteralni pripravci	Preparati
BIGVANIDI	metformin (visoko učinkovit u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; bez djelovanja na tjelesnu težinu ili je smanjenje; GI nuspojave i lakt-acidoza; niska cijena)
SULFONAMIDI-DERIVATI UREJE	gliburid, glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, glikvidon (visoko učinkoviti u snižavanju HbA1c; umjerenog rizika hipoglikemije; uzrokuju porast tjelesne težine; glavna nuspojava: hipoglikemija; niska cijena)
INHIBITORI alfa-GLUKOZIDAZE	akarboza, miglitol
TIAZOLIDINDIONI	pioglitazon (visoko učinkovit u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; dovodi do porast tjelesne težine; glavne nuspojave: edemi, kardijalna dekompenzacija, koštane frakture; visoka cijena)
INHIBITORI DIPEPTIL-PEPTIDAZE 4 (DPP-4)	sitagliptin, vidagliptin, saksagliptin, linagliptin (umjereno učinkoviti u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; neutralni na tjelesnu težinu; ozbiljne nuspojave rijetke; visoka cijena)
GLINIDI	repaglinid, nateglinid
KOMBINACIJE	kombinacije sulfonil-ureje i metformina, kombinacije inhibitora DPP-4 i metformina
AGONISTI GLP-1 receptora (parenteralno)	eksenatid, liraglutid (visoko učinkoviti u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; smanjuju tjelesnu težinu; glavna nuspojava: GI nuspojave; visoka cijena)

Inzulini

Nakon liječenja oralnim antidijabeticima, kada sekretorni manjak inzulina postane velik, potrebno je započeti terapiju inzulinom (istovremenu primjenu oralnih antidijabetika i inzulina).

Podjela inzulina prema brzini djelovanja	
ULTRABRZODJELUJUĆI (ULTRAKRATKODJELUJUĆI) INZULINSKI ANALOZI	- inzulin lispro - inzulin aspart - inzulin glulizin
INZULINI BRZOGA (KRATKOGA) DJELOVANJA	- humani inzulini (regularni inzulini)
INZULINI SREDNJE DUGA DJELOVANJA	- humani inzulini (izofan-inzulini ili NPH - engl. Neutral Protamine Hagedorn: suspenzija inzulina s protaminom; inzulin-cink suspenzija: 30% amorfni + 70% kristalni)
INZULINI SREDNJE DUGA DJELOVANJA S BRZIM UČINKOM	- predmiješani humani inzulini (mješavina npr. 30% regularnog + 70% izofan inzulina)
INZULINI SREDNJE DUGA DJELOVANJA S ULTRABRZIM POČETKOM DJELOVANJA	- predmiješani inzulini aspart (mješavina inzulina aspart + inzulini aspart s protaminom) - predmiješani inzulini lispro (mješavina inzulini lispro + inzulini lispro s protaminom)
INZULINI DUGA I ULTRADUGA DJELOVANJA	- inzulin glargin* - inzulin detemir*

* **HZZO, Osnovna lista lijekova, ograničena indikacija:** za bolesnike na intenziviranoj terapiji inzulinom (dnevno 1 ili 2 injekcije bazalnog inzulina + 3 injekcije kratkodjelujućeg inzulina uz glavne obroke) koji tijekom posljednjih 6 mjeseci unatoč promjenama terapijske sheme ne uspijevaju postići zadovoljavajuću glukoregulaciju (HbA1c < 6.5%), koji imaju više od jedne hipoglikemije tjedno, a u kojih se s ostalim vrstama inzulina ne može postići dobra regulacija glikemije, po preporuci i na odgovornost dijabetologa

Algoritam liječenja bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti

Monoterapija – primjena jednog lijeka

Metformin kao 1. lijek izbora

(ukoliko nije kontraindiciran ili vrijednosti glikemije i simptomi nisu takvi da zahtijevaju inzulinsku terapiju)

Ukoliko je metformin kontraindiciran, kao 1. lijek primijeniti

ili *preparate sulfonilureje;*

ili *pioglitazon;*

ili *DPP-4 inhibitor;*

(u **iznimnim slučajevima** gdje se gubitak težine navodi kao važan element liječenja može se započeti inicijalno liječenje s **GLP-1 agonistom**).

Dvojna terapija - istovremena primjena dva lijeka

Ukoliko monoterapija tijekom tri mjeseca nije dovela do ciljnih vrijednosti HbA1c, metforminu treba dodati drugi lijek iz skupine

ili *sulfonilureje*;*

ili *tiazolidindiona;*

ili *DPP-4 inhibitora;*

ili *GLP-1 agonist;*

ili *bazalni inzulin.*

Bilo koji dodani drugi lijek povezan je s daljnjim smanjenjem HbA1c oko 1%.

S obzirom na nedostatak studija komparativne učinkovitosti dugog trajanja, ne može se donijeti jedinstvena preporuka za dodatak metforminu. Za svakog pojedinog bolesnika trebaju se uzeti u obzir prednosti i nedostaci svakog lijeka ponaosob.

Trojna terapija - istovremena primjena tri lijeka

Prilikom istovremene primjene tri lijeka, važno je voditi računa o komplementarnom mehanizmu djelovanja, nuspojavama, mogućim interakcijama, troškovima, bolesnikovim vrijednostima i njegovom pridržavanju uputama liječnika (tzv. compliance).

Trojna terapija:

metformin + sulfonilureja* + tiazolidindion ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir);

ili metformin + tiazolidindion + sulfonilureja* ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor agonist ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir);

ili metformin + DPP-4 inhibitori + sulfonilureja* ili tiazolidindion ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir);

ili metformin + GLP-1 receptor agonist + sulfonilureja* ili tiazolidindion ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir);

ili metformin + inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir) + tiazolidindion ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor agonist.

* glinidi kod bolesnika s razvojem kasne postprandijalne hipoglikemije na terapiji sulfonilurejom

Terapija inzulinom u multiplim dnevnim dozama (intenzivirana terapija)

Liječenje inzulinom, kada terapija oralnim antidijabeticima više nije učinkovita

Inzulini su visoko učinkoviti u snižavanju HbA1c, imaju visoki rizik nastanka hipoglikemije, dovode do porast tjelesne težine, a glavna nuspojava je hipoglikemija, dok je njihova cijena varijabilna.

Kada terapija oralnim antidijabeticima postane neučinkovita, kao **1. preporuka** je dodatak **bazalnog inzulina (inzulin srednjedugog djelovanja NPH ili inzulin dugog djelovanja - glargin ili detemir)**, *obično uz istovremenu primjenu jednog ili dva oralna antidijabetika.*

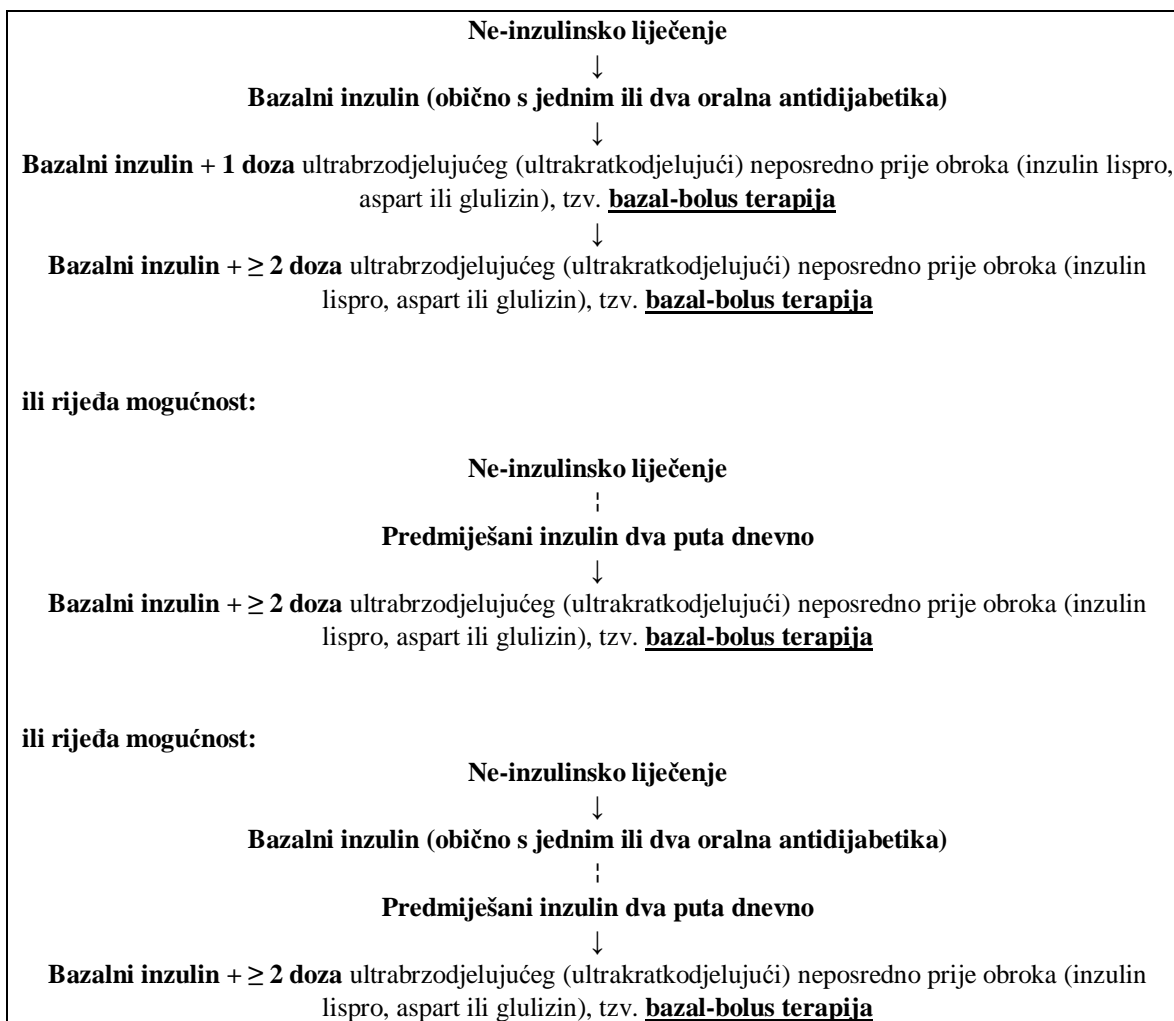
Inzulini dugog djelovanja imaju značajno manje noćnih hipoglikemija od inzulina srednjedugog djelovanja, ali su skuplji, a inzulin detemir zahtijeva veće doze.

Većinu bolesnika koja zahtijeva inzulinu terapiju moguće je liječiti jednom dozom bazalnog inzulina, ali neki će zahtijevati i ultrabrzodjelujuće (ultrakratkodjelujuće) neposredno prije obroka (inzulin lispro, aspart ili glulizin), tzv. **bazal-bolus terapija**.

2. mogućnost predstavlja liječenje **predmiješanim inzulinima** koji sadrže fiksne doze inzulina (tzv. pre-mixed insulin), u dvije dnevne doze, prije jutarnjeg i večernjeg obroka (inzulini srednjedugog djelovanja s brzim učinkom ili inzulini srednjedugog djelovanja s ultrabrzim početkom djelovanja).

Ukoliko je HbA1c >9% prilikom postavljanja dijagnoze tipa 2 šećerne bolesti, može se razmotriti primjena inzulina kao inicijalna terapija, a svakako je potrebna kod bolesnika sa značajnim simptomima hiperglikemije ili HbA1c $\geq 10\%$.

Algoritam liječenja inzulinom



Ključne točke inzulinske terapije:

- svaki inzulin snižava glukozu i HbA1c;
- svaki inzulin je vezan s porastom tjelesne težine i rizikom hipoglikemije;
- ukoliko se primijenjuju veće doze uz agresivniju titraciju, HbA1c bit će niži, ali uz veći rizik nastanka nuspojava;
- u usporedbi s humanim inzulinima srednjeduga djelovanja (NPH inzulin) dugodjelujući inzulinski analozi (glargin i detemir) smanjuju nastanak noćne hipoglikemije, a ultrabrzodjelujući inzulinski analozi smanjuju postprandijalnu hiperglikemiju

Liječenje metforminom obično se nastavlja uz bazalnu inzulinsku terapiju, uz tada manji porast tjelesne težine. Tiazolidindionima se obično smanjuje doza ili se prekidaju, kao i preparati sulfonilureje. Istovremena primjena DPP-4 ili agonista GLP-1 receptora može pomoći kod nekih bolesnika. Treba uzeti u obzir i cijene svih lijekova.

Potrebna su daljnja visoko kvalitetna klinička ispitivanja komparativne učinkovitosti (s dugotrajnim praćenjem kliničkih ishoda), sigurnosti, troškovne učinkovitosti i kvalitete života, uz dovoljno dugo praćenje bolesnika.

Ciljne vrijednosti glikemije kao i terapija trebaju biti individualizirani. Dijeta, tjelesna aktivnost i edukacija temelj su svakog liječenja.

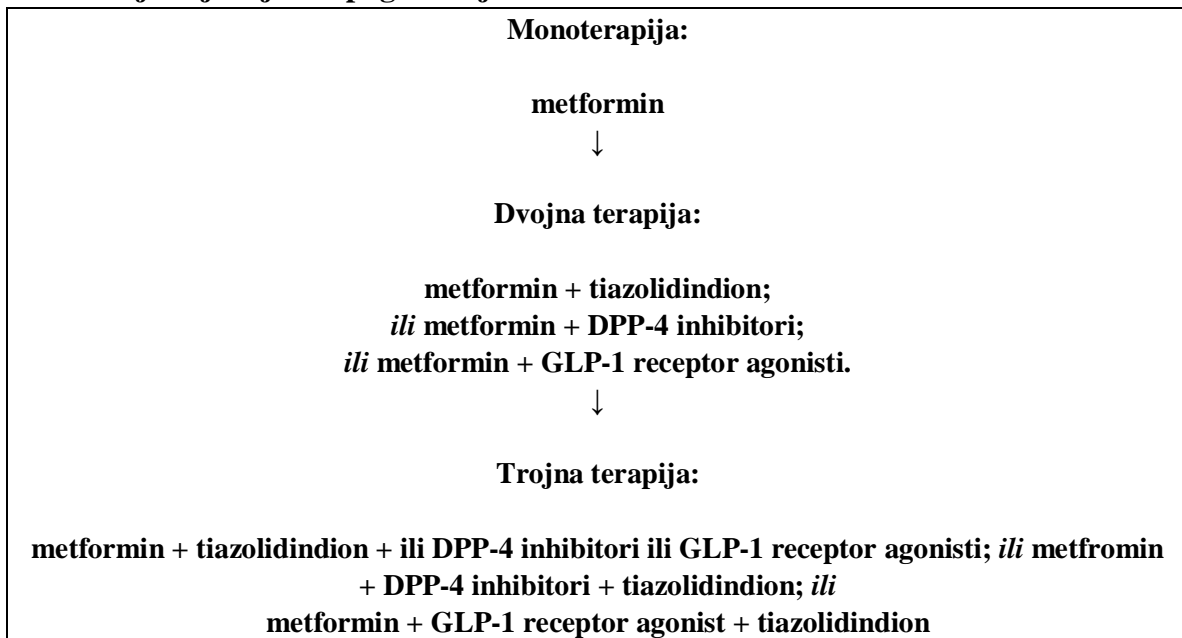
Metformin je lijek 1. izbora, ukoliko ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu. Metformin je visoko učinkovit u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; bez djelovanja na tjelesnu težinu ili je smanjuje; od nuspojava značajne su GI nuspojave i lakt-acidoza, a njegova prednost je i niska cijena.

Nakon metformina, nedostatni su podatci koji bi vodili izbor lijekova u daljnjem liječenju. Svakako se preporuča istovremeni dodatak jednog ili dva oralna antidijabetika ili parenteralne terapije, s ciljem minimiziranja nuspojava.

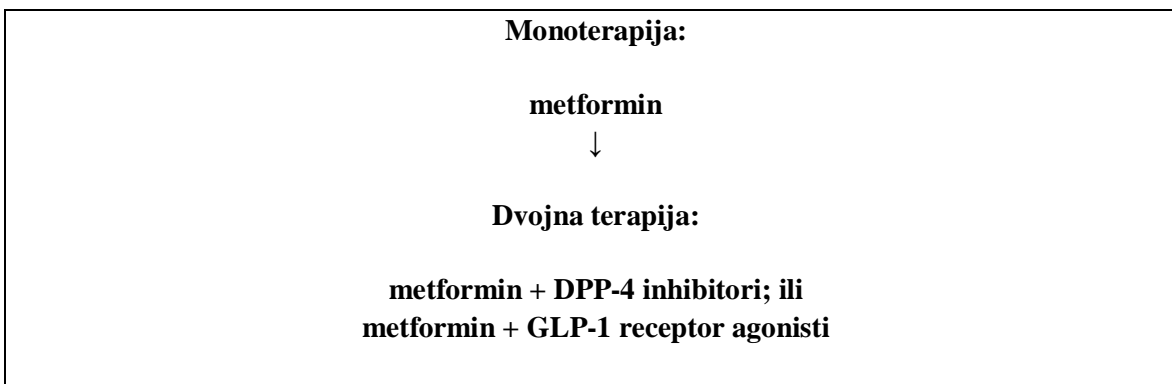
Određeni broj bolesnika trebat će inzulinsku terapiju kao monoterapiju ili uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika. Sve odluke o liječenju trebaju biti donijete zajedno s bolesnikom, uvažavajući njegove vrijednosti i potrebe.

U određenim okolnostima (npr. kada je cilj izbjeći hipoglikemiju; kada je cilj izbjeći porast tjelesne težine; ili kada je cilj minimizirati troškove liječenja (kada su inzulini izbora humani NPH dakle srednjedugodjelujući, a ne dugo djelujući glargin ili detemir) postoje **adaptirane preporuke s obzirom na različite ciljeve.**

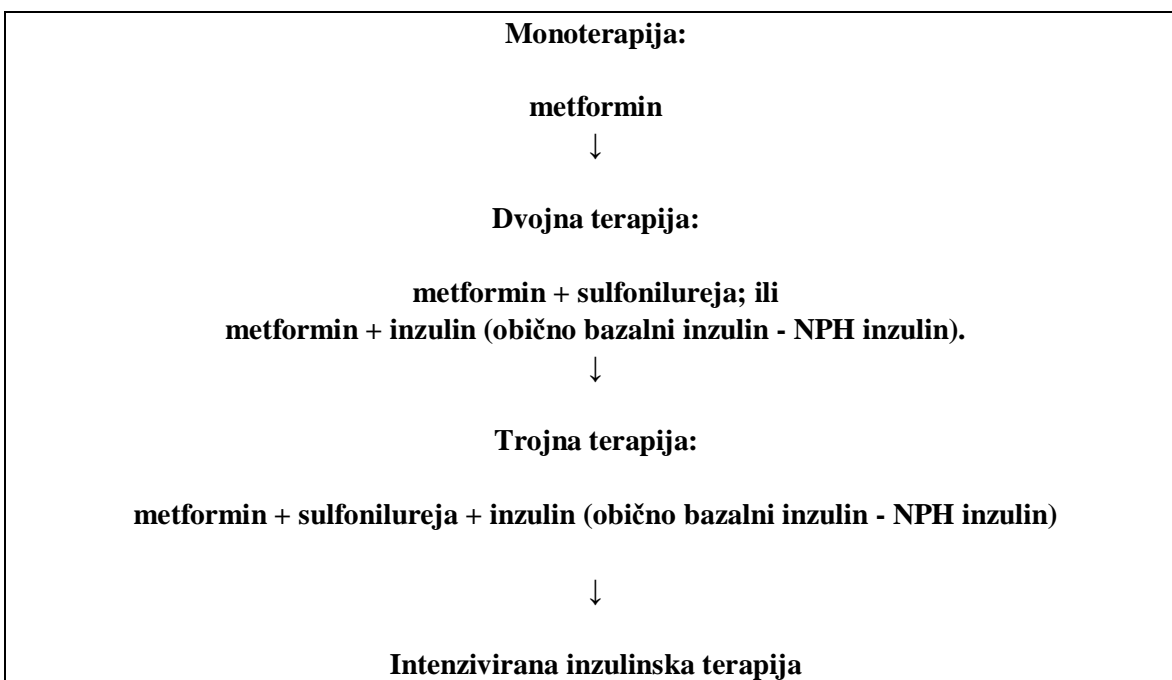
Ukoliko je cilj izbjeći hipoglikemiju:



Ukoliko je cilj izbjeći porast tjelesne težine:



Ukoliko je cilj minimizirati troškove liječenja:



3. Opis zdravstvene tehnologije: inzulin glargin i inzulin detemir

3.1. Inzulin glargin i inzulin detemir

Inzulin glargin je analog inzulina s produljenim djelovanjem proizveden rekombinantnom DNA tehnologijom.

U Hrvatskoj registriran je u terapijskoj indikaciji: liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece od 6 godina naviše kojima je potrebno liječenje inzulinom. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 može se davati zajedno s oralnim antidijabeticima. Primijenjuje se jednom dnevno, u bilo koje, ali uvijek isto doba dana.

Prema podacima Baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u Hrvatskoj su dana Odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: Lantus 100 i.j./ml (stakleni uložak 3 ml za primjenu s injektorom OptiClic); Lantus 100 i.j./ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici OptiSet; Lantus 100 i.j./ml otopina za injekciju u ulošku; Lantus 100 U/ml SoloStar (brizgalica sa staklenim uloškom 3 ml), http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi#popis_lijekova.

Na Osnovnoj listi lijekova HZZO nalaze se Lantus 100 i.j./ml otopina za injekciju u ulošku; Lantus 100 U/ml SoloStar (brizgalica sa staklenim uloškom 3 ml).

„Sažetak opisa svojstava lijeka“ za dva navedena pripravka nalazi se u pravitku.

U SAD-u, prema Američkoj upravi za hranu i lijekove (FDA) u indikaciji tipa 2 šećerne bolesti, odobren je samo za odrasle bolesnike koji trebaju bazalnu terapiju inzulinom.

Inzulin detemir je analog inzulina s produljenim djelovanjem proizveden rekombinantnom DNA tehnologijom.

U Hrvatskoj registriran je u terapijskoj indikaciji: liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece od 2 ili više godina kojima je potrebno liječenje inzulinom. Može se koristiti u monoterapiji kao bazalni inzulin ili u kombinaciji s bolus inzulinom. Može se davati zajedno s oralnim antidijabeticima ili kao dodatna terapija liraglutidu, kada se preporuča primijeniti jednom dnevno. Kada se primijenjuje u sklopu bazal-bolus inzulinske terapije, treba ga promijeniti jednom ili dva puta dnevno, ovisno o bolesnikovim potrebama.

Prema podacima Baze lijekova HALMED-a, u Hrvatskoj su dana Odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: Levemir FlexPen 100 U/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici; Levemir Penfill 100 U/ml otopina za injekciju u ulošku, http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi#popis_lijekova.

Na Osnovnoj listi lijekova HZZO nalazi se Levemir FlexPen 100 U/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. „Sažetak opisa svojstava lijeka“ za navedeni pripravak nalazi se u pravitku.

U SAD-u, prema Američkoj upravi za hranu i lijekove (FDA) u indikaciji tipa 2 šećerne bolesti, odobren je samo za odrasle bolesnike koji trebaju bazalnu terapiju inzulinom.

4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

4.1. Sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti (engl. Systematic Review, SR)

Cochrane sustavni pregledi

Dugodjelujući inzulini (glargin, detemir) u usporedbi s NPH inzulinom (20)

Kako je kao zlatni standard za bazalnu primjenu inzulina kod bolesnika s tip 2 DM bio NPH inzulin, autori su napravili sustavni pregled randomiziranih kontroliranih ispitivanja kako bi usporedili učinkovitost i sigurnost inzulina glargina ili detemira s NPH inzulinom. Ukupno je uključeno 8 studija, niske razine kvalitete, s ukupnim brojem bolesnika 2293, trajanja 24 - 52 tjedna. Šest RCT-a uspoređivalo je inzulin glargin (u jednoj dozi uvečer, osim u jednom RCT-u gdje su bile dozvoljene dvije doze) (1715 bolesnika), u usporedbi s NPH inzulinom, a dva RCT-a inzulin detemir (578 bolesnika) u usporedbi s NPH inzulinom (1x ili 2x dnevno, a u jednoj studiji i inzulin aspart prije obroka). U svim ispitivanjima korišteni su različiti oralni antidijabetici.

Razina HbA1c kao i nuspojave nisu se razlikovale među ispitivanim skupinama. Nije bilo statistički značajne razlike u nastanku teške hipoglikemije.

Simptomatske hipoglikemije, sveukupne hipoglikemije i noćne hipoglikemije bilo je značajno manje u bolesnika liječenih dugodjelujućim inzulinima, glarginom ili detemirom.

Inzulin glargin u usporedbi s NPH inzulinom

Simptomatska hipoglikemija

RR 0.84 (95% CI 0.75-0.95, p=0.005) u korist inzulina glargina

Inzulin detemir u usporedbi s NPH inzulinom

Simptomatska hipoglikemija

RR 0.56 (95% CI 0.42-0.74, p<0.001) u korist inzulina detemira

Sveukupna hipoglikemija

RR 0.82 (95% CI 0.74-0.90, p<0.0001) u korist inzulina detemira

Simptomatska noćna hipoglikemija

Inzulin glargin : NPH inzulin

RR 0.66 (95% CI 0.55-0.80, p<0.0001) u korist inzulina glargina

Detemir : NPH inzulin

RR 0.63 (95% CI 0.52-0.76, p<0.0001) u korist inzulina detemira

Nije bilo dokaza učinkovitosti na kliničke ishode kao što su mortalitet, morbiditet, kvaliteta života ili troškovnu učinkovitost.

Autori sustavnog pregleda zaključili su kako je potrebna oprezna primjena inzulina glargina i detemira do rezultata kliničkih ispitivanja s dugotrajnim praćenjem i učinkom na kliničke ishode.

Inzulin detemir u usporedbi s inzulinom glarginom (21)

Autori su uključili 4 RCT-a s 2250 bolesnika randomiziranih na inzulin glargin ili inzulin detemir, trajanja 24 - 52 tjedna. Sve studije bile su visokog rizika pristranosti (iskrivljenja). Inzulin glargin bio je primijenjen jednom dnevno uvečer, a inzulin detemir jednom dnevno uvečer uz mogućnost druge doze u tri RCT-a, dok je u jednom RCT-u bio primijenjivan dva puta dnevno (tako da je 13.6% - 57.2% bolesnika do kraja ispitivanja imalo primijenjen inzulin detemir dva puta dnevno).

Kontrola glikemije, izražena kao HbA1c jednak ili niži od 7%, nije se razlikovala statistički značajno među ispitivanim skupinama.

Nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na hipoglikemiju, noćnu hipoglikemiju ili tešku hipoglikemiju.

Inzulin detemir je imao statistički značajno manji porast tjelesne težine (jedna studija pokazala je razliku od 0.9 kg).

Liječenje inzulinom glarginom zahtijevalo je nižu dnevnu bazalnu dozu inzulina, uz manji broj reakcija na mjestu uboda.

Nije bilo moguće donijeti zaključak s obzirom na smrtnost, kvalitetu života i troškovnu učinkovitost. Samo jedna studija pratila je kvalitetu života i nije pokazala značajnu razliku među skupinama.

Autori su zaključili kako nema klinički značajne razlike u učinkovitosti i sigurnosti između inzulina glargina i inzulina detemira u bolesnika s DM tip 2.

Kako bi postigli istu kontrolu glikemije, inzulin detemir bio je primijenjivan 2x dnevno u višim dozama, ali uz manji porast tjelesne težine, dok je inzulin glargin bio primijenjivan u jednoj dozi, uz manji broj nuspojava - reakcije na mjestu uboda. Potrebne su daljnje studije dugog praćenja uz klinički relevantne ishode.

Monoterapija inzulinom (NPH ili predmiješanih inzulina) u usporedbi s istovremenom primjenom inzulina (NPH ili predmiješanih inzulina) i oralnih antidijabetika (22)

Autori su uključili 20 RCT-a srednje vrijednosti trajanja od 10 mjeseci i uključenih 1811 bolesnika. Svi RCT-i bili su niske razine kvalitete, a niti jedna nije pratila kliničke ishode.

Autori su zaključili kako primjena NPH inzulina uvečer u kombinaciji s oralnim antidijabeticima dovodi do slične kontrole glikemije kao i monoterapija inzulinom, uz manji porast tjelesne težine ako se koristi metformin.

Istovremena primjena inzulina i oralnih antidijabetika dovela je do statistički značajno bolje kontrole glikemije nego monoterapija inzulinom samo ako je NPH inzulin u monoterapiji bio primijenjen jednom dnevno.

Primjena inzulina dva puta dnevno (NPH ili predmiješanih inzulina) kao monoterapija imala je bolju kontrolu glikemije nego oralni antidijabetici i inzulin primijenjen jednom dnevno.

Oralni antidijabetici i večernji NPH inzulin imali su jednaku kontrolu glikemije kao monoterapija inzulinom dva puta dnevno.

Nije bilo statistički značajne razlike u frekvenciji simptomatske ili biokemijske hipoglikemije i kvalitete života.

Oralna terapija i NPH inzulin navečer imali su statistički značajno manji porast tjelesne težine nego monoterapija inzulinom.

Od oralnih antidijabetika preparati sulfonilureje korišteni su kod 75% bolesnika, metformin kod 4% bolesnika, a oba lijeka kod 21% bolesnika. Nisu korišteni inzulini dugog djelovanja.

Ne-Cochrane sustavni pregledi

Metformin + inzulin u usporedbi s monoterapijom inzulina (23)

Sve studije (23 RCT-a, ukupno 2117 bolesnika) imale su visoki rizika pristranosti (iskrivljenja), a većina je imala trajanje kraće od dvije godine. 12 studija uključilo je bolesnike koji do tada nisu bili liječeni inzulinom, 15 studija uključilo je bolesnike liječene metforminom ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima. U studijama su korištene različite vrste inzulina (u samo tri studije korištene su iste vrste inzulina u obje ispitivane skupine).

Klinički ishodi

Istovremena primjena metformina i inzulina u usporedbi s monoterapijom inzulina nije imala značajan učinak na ukupni mortalitet (16 RCT s 1627 bolesnika) (RR 1.30, 95% CI 0.57-2.99) ili kardiovaskularnu smrtnost (15 studija s 1498 bolesnika) (RR 1.70, 95% CI 0.35-8.30).

Zamjenski ishodi

Meta-analiza slučajnog učinka (engl. Random effect model):

Istovremena primjena metformina i inzulina doveli su do sniženja HbA1c, tjelesne težine i doze inzulina u usporedbi s monoterapijom inzulina.

Meta-analiza fiksnog učinka (engl. Fixed effect model) na 11 studija s 1303 bolesnika:

Teška hipoglikemija bila je statistički značajno češća u skupini bolesnika liječenih istovremenom primjenom metformina i inzulina (RR 2.83, 95% CI 1.17-6.86).

Tri studije ispitivale su kvalitetu života, bez statistički značajne razlike među skupinama.

Agonisti GLP-1 receptora u usporedbi s inzulin glarginom (24)

Sustavni pregled uključio je pet RCT-a s 1452 bolesnika, uz trajanje studija od 4 - 12 mjeseci, uz ispitivanje kliničke učinkovitosti i sigurnosti GLP-1 receptor agonista, eksenatida ili liraglutida u usporedbi s inzulin detemirom, a uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika metformina, sulfonilureje i tiazolidindiona. Studije su bile niskog rizika pristranosti (iskrivljenja).

Niti jedna studija nije ispitivala utjecaj na moratlitet ili komplikacije vezane uz dijabetes, dakle kliničke ishode.

Zamjenski ishodi:

Kontrola glikemije:

Glukoza natašte

Inzulin glargin doveo je do statistički značajnog smanjenja glukoze natašte u usporedbi s GLP-1 receptor agonistima i do značajnog povećanja broja bolesnika koji su imali glukozu natašte manju od 5.6 mmol/l (RR 0.35, 95% CI 0.25-0.49).

Postrandijalna glukoza

GLP-1 receptor agonisti doveli su do statistički značajnog smanjenja postprandijalne glukoze u usporedbi s inzulin glarginom.

HbA1c

Nije bilo razlike među ispitivanim skupinama što se tiče HbA1c i udjela bolesnika koji su postigli ciljne vrijednosti $\leq 7\%$.

Tjelesna težina

GLP-1 receptor agonisti doveli su do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine u usporedbi s inzulin glarginom.

Hipoglikemija

Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom nastanku hipoglikemije, ali je inzulin glargin imao značajno više noćnih hipoglikemija.

Neželjeni događaji

GLP-1 receptor agonisti imali su značajno više neželjenih događaja (RR 1.23, 95% CI 1.09-1.39); većina su bile GI nuspojave: mučnina, povraćanje, proljev i bol u trbuhu.

Jedan RCT pokazao je kako GLP-1 receptor agonisti nisu troškovno učinkoviti u odnosu na inzulin glargin.

Autori naglašavaju potrebu kliničkih ispitivanja s dugotrajnijim praćenjem i praćenju kliničkih ishoda, kvalitete života i troškovne učinkovitosti.

4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)

Napominjemo da klinička ispitivanja s rezultatima unesenim u registar ClinicalTrial.gov, a bez publikacija, nisu razmatrani jer neki imaju samo tablični prikaz rezultata, bez statističke obrade istih. Klinička ispitivanja u tijeku registrirana u ClinicalTrial.gov nalaze se u prilogu I.

Klinička učinkovitost i sigurnost

4.2.1. INZULIN GLARGIN

Inzulin glargin + glimepirid 3mg/d u usporedbi s NPH inzulinom (25)

Provedeno je otvoreni RCT u 111 centara iz 13 europskih država, sa 695 bolesnika s tip 2 DM, prethodno liječenih oralnim antidijabeticima.

Primijenjen ujutro, inzulin glargin, uz istovremenu primjenu oralnog antidijabetika glimepirida 3 mg/d, pruža bolju kontrolu glikemije nego primijenjen uvečer ili večernji NPH inzulin. Uz 90% CI, poboljšanje HbA1c nakon 24-tjednog liječenja značajno je veće uz jutarnju dozu glargina nego večernju dozu, ili NPH u večernjoj dozi (0.28%, 90% CI 0.11%-0.46%, $p=0.008$, odnosno 0.40%, 90% CI 0.23-0.58, $p<0.001$). Isto vrijedi za srednje vrijednosti glukoze u krvi ($p<0.0001$, $p<0.002$).

Nije nađena razlika u porastu tjelesne težine.

Noćna hipoglikemija bila je prisutna statistički značajno rjeđe uz inzulin glargin primijenjen ujutro (17%) ili uvečer (23%) u usporedbi s NPH inzulinom primijenjenim uvečer (38%), $p<0.001$.

Inzulin glargin u usporedbi sa sitagliptinom 100 mg dnevno (DPP-4 inhibitorom) kao dodatak metforminu (26)

Autori su proveli 24-tjedni, multicentrični, otvoreni RCT usporedbe inzulina glargina (n=250) sa sitagliptinom 100 mg dnevno (DPP-4 inhibitorom) (N=265), kao dodatak metforminu, u bolesnika s DM tipa 2, uz neučinkovitu monoterapiju metforminom barem 6 mjeseci. Primarni ishod bio je sniženje HbA1c.

Inzulin glargin doveo je do značajno većeg sniženja HbA1c s početne vrijednosti od 8.5% nego sitagliptin (-1.72%:-1.13%, prosječnu razliku od -0.59%, 95% CI -0.77 do -0.42, $p<0.0001$), sa značajno većim brojem bolesnika koji su dosegli ciljnu vrijednost HbA1c od 7% (152, 68% bolesnika na glarginu imalo je HbA1c <7% u usporedbi sa 104 (42%) bolesnika na sitagliptinu, $p<0.0001$; 90 (40%) na glarginu u usporedbi sa 42 (17%) bolesnika na sitagliptinu imalo je vrijednosti niže od 6.5%, $p<0.0001$).

Manji porast tjelesne težine zabilježen je u grupi bolesnika s inzulinom glarginom (prosječno 0.44 kg) dok je u grupi liječenih sitagliptinom došlo do smanjenja tjelesne težine od prosječno -1.08 kg (prosječna razlika 1.51 kg, 95% CI 0.93-2.09, $p<0.0001$).

Broj svih simptomatskih hipoglikemijskih epizoda bio je veći kod inzulina glargina nego sitagliptina (4.21 : 0.50 događaja po bolesniku godišnje, $p<0.0001$).

Epizoda teške simptomatske hipoglikemije bilo je samo tri (1%) u bolesnika na glarginu i 1 (<1%) na sitagliptinu ($p=0.29$).

Noćnih simptomatskih hipoglikemija bilo je 0.92 po bolesniku godišnje u glargin skupini u usporedbi s 0.07 po bolesniku godišnje u sitagliptin skupini, $p<0.0001$, a teških noćnih simptomatskih hipoglikemija bez značajne razlike među ispitivanim skupinama, $p=0.93$. 15 (6%) bolesnika na glarginu u usporedbi s 8 (3%) bolesnika na sitagliptinu imali su barem jedan ozbiljan neželjeni događaj povezan s terapijom.

Autori su zaključili kako u bolesnika s DM tip 2, uz neadekvatnu terapiju metforminom, rano uvođenje inzulina glargin učinkovitije je od sitagliptina u sniženju HbA1c, s malim brojem epizoda teške hipoglikemije i blagim porastom tjelesne težine.

Eksenatid u usporedbi s inzulinom glarginom (uz istovremenu primjenu metformina ili metformina + sulfonilureje) (27)

Eksenatid primijenjen jednom tjedno sc u dozi od 2 mg (n=233) doveo je do poboljšanja kontrole glikemije i pozitivnog učinka na tjelesnu težinu u usporedbi s inzulinom glarginom jednom dnevno (n=233) tijekom 26-tjednog otvorenog RCT-a (DURATION-3) u bolesnika s DM tip 2 neadekvatno kontroliranih optimalnim dozama metformina (70%) ili metformina i sulfonilureje (30%) tijekom 3 ili više mjeseci.

Modificirana ITT analiza:

Promjena u HbA1c: od -0.16 (95% CI - 0.29% do 0.03%, $p=0.017$) u korist eksenatida.

Tjelesna težina: srednja razlika od -4 kg, (95% CI -4.6 do -3.5, $p < 0.0001$) u korist eksenatida.

Eksenatid u usporedbi s inzulin glarginom (uz istovremenu primjenu metformina ili metformina + sulfonilureje) (28)

Otvoreni 84-tjedni produžetak DURATION-3 studije ukazao je na održanu glikemičku kontrolu i smanjenje tjelesne težine kod primjene eksenatida ($n=390$, eksenatid $n=194$, glargin $n=196$).

Nakon 84 tjedna veći udio bolesnika na eksenatidu dosegao je ciljne vrijednosti HbA1c $\leq 6.5\%$ (31.3% : 20.2%, $p=0.009$).

Nije bilo statistički značajne razlike između skupina za ciljne vrijednosti HbA1c $< 7\%$ (44.6% : 36.8%, $p=0.084$).

Srednja vrijednost promjene tjelesne težine bila je u korist eksenatida (razlika od -4.5 kg (95% CI, -5 do -3.9 kg, $p < 0.001$).

Simptomatska hipoglikemija

36% bolesnika na eksenatidu imalo je simptomatsku hipoglikemiju, u usporedbi s 56% bolesnika na inzulin glarginu, uz metformin i sulfonilureju, $p=0.025$, i 8% u usporedbi s 32% na monoterapiji metforminom ($p < 0.001$).

Najčešća nuspojava kod terapije eksenatidom bila je mučnina i proljev, a od ozbiljnih nuspojava pankreatitis, rektalni polip, B-stanični limfom i leukemija.

Inzulin aspart protamin (bifazični predmiješani) u usporedbi s inzulin glarginom (29)

Bifazični inzulin aspart 70/30, učinkovitiji je u sniženju HbA1c nego inzulin glargin nakon 28 tjedana terapije u otvorenom, multicentričnom RCT-u s bolesnicima tip 2 DM koji nisu primali inzulin, a tijekom 3 ili više mjeseci bili su liječeni metforminom s ili bez pioglitazona.

108 bolesnika dobivalo je inzulin aspart protamin 70/30, dva puta dnevno prije doručka i prije večere, a 114 bolesnika inzulin glargin 1 puta dnevno prije spavanja, uz navedenu peroralnu terapiju.

Primarni ishod, sniženje HbA1c s početnih vrijednosti, bilo je značajno veće u korist inzulin aspart protamina ($p < 0.01$). Značajno više bolesnika ($p < 0.001$) doseglo je vrijednosti glikiranog hemoglobina $< 7\%$ liječenih inzulin aspart protaminom u usporedbi s inzulin glarginom (66% : 40%), odnosno $< 6.5\%$ ($p=0.036$). Ukupna dnevna doza bila je veća kod inzulin aspart protamina.

Tjelesna težina porasla je u obje skupine, u bolesnika koji nisu uzimali pioglitazon povećanje je bilo značajno veće s inzulin aspart protaminom nego inzulin glarginom ($p < 0.01$, $6.6 \text{ kg} \pm 4.6 \text{ kg}$: $3.0 \pm 4.3 \text{ kg}$).

Sveukupne epizode hipoglikemije bile su značajno češće kod primjene inzulina aspart protamina ($p < 0.05$).

Humani inzulini predmiješani NPH/regularni inzulini 70/30 ili NPH/aspart 70/30 dva puta dnevno u usporedbi s inzulinom glarginom jednom dnevno + inzulinom glulizinom 15 min. prije obroka (bazal-bolus primjena) (30)

Promjena HbA1c s početne vrijednosti bila je sa 8.62% na 7.31% kod bazal-bolus skupine ($n=153$), te sa 8.51% na 7.71% u skupini s predmiješanim inzulinima ($n=157$). Značajno više bolesnika u bazal-bolus grupi imalo je HbA1c $\leq 7\%$ u usporedbi s predmiješanim inzulinima (46.6% vs 27.9%, $p=0.0004$). Neželjeni događaji bili su podjednaki u obje skupine.

Oralni antidijetici + glargin u usporedbi s inzulinom lispro prije obroka + oralni antidijetici (31)

Inzulini glargin i inzulini lispro bili su jednako učinkoviti u sniženju HbA1c. Proveden je multicentričan RCT, kroz 44 tjedna, u kojem su bolesnici s DM tip 2 na oralnim antidijeticima s HbA1c 7.5%-10.5%, randomizirani na inzulini glargin ($n=204$) jednom dnevno ili inzulini lispro ($n=208$) 3 puta dnevno prije obroka. 57% bolesnika u glargin grupi i 69% bolesnika u lispro grupi postiglo je HbA1c 7% i manji. Skupina na lispro imala je značajno bolje kontroliran postprandijalni GUK, dok je GUK natašte i tijekom noći bio značajno bolje reguliran na glargin skupini. Zadovoljstvo bolesnika bilo je značajno veće u glargin skupini ($p < 0.0001$). Udio noćne i teške hipoglikemije bio je sličan u obje skupine. Ukupna hipoglikemija bila je značajno manja u inzulini glargin skupini ($p < 0.0001$). Povećanje tjelesne težine u glargin skupini bilo je 3.01 kg, te 3.54 kg u lispro skupini.

Predmiješani inzulini lispro protamin 75%/inzulini lispro 25% + oralni antidijetici u usporedbi s inzulinom glarginom + oralni antidijetici (32)

U 30-mjesečnom otvorenom multicentričnom RCT-u, DURABLE studija ($n=2091$), bolesnici su bili randomizirani na predmiješani inzulini lispro protamin 75%/inzulini lispro 25% + oralne antidijetike u usporedbi s inzulini glarginom + oralni antidijetici.

Predmiješani inzulini lispro protamin pružio je bolju kontrolu glikemije nego inzulini glargin (smanjenje HbA1c s bazalnih vrijednosti i vrijednost nakon 30 mjeseci bilo je statistički značajno bolje nego kod inzulini glargin skupine, $p=0.017$).

Udio hipoglikemije (ukupna, noćna i teška), promjena tjelesne težine i ozbiljni neželjeni događaji bili su podjednaki u obje skupine.

Predmiješani inzulin lispro protamin 50%/inzulin lispro 50% 3x dnevno uz obrok + oralni antidijabetici u usporedbi s inzulin glarginom jednom dnevno prije spavanja + inzulin lispro 3x dnevno (bazal-bolus terapija) + oralni antidijabetici (ali ne i sulfonilureja i glinidi) (33)

U 24-tjednom otvorenom RCT-u s bolesnicima s DM tip 2 koji nisu imali zadovoljavajuću glikemiju s primjenom inzulin glargina jednom dnevno i oralnih antidijabetika, randomizirani su na predmiješani inzulin lispro protamin 50%/inzulin lispro 50% 3x dnevno uz obrok + oralni antidijabetici (n=187) u usporedbi s inzulin glarginom jednom dnevno prije spavanja + inzulin lispro 3x dnevno (bazal-bolus terapija) + oralni antidijabetici (n=187) (ali ne i sulfonilureja i glinidi).

Bazal-bolus terapija bila je učinkovitija u sniženju HbA1c nego predmiješani inzulin lispro protamin/lispro.

Nije bilo razlike u ukupnoj, noćnoj i teškoj hipoglikemiji.

Bazalna terapiju inzulin glarginom u usporedbi sa standardnim liječenjem uz n-3 masne kiseline ili placebo (2x2 factorial design) (8)

Randomizirano kontrolirano ispitivanje (ORIGIN studija) uključilo je 12537 ispitanika s čimbenicima rizika za kardiovaskularnu bolest, poremećenom razinom glukoze natašte, poremećenom tolerancijom glukoze ili tip 2 DM uz randomizaciju na bazalnu terapiju inzulin glarginom (uz ciljne vrijednosti GUK-a natašte od 5.3 mmol/l) ili standardno liječenje uz n-3 masne kiseline ili placebo (2x2 factorial design).

Bolesnici randomizirani u skupinu s inzulin glarginom liječeni su jednom dozom uvečer, uz dotadašnju terapiju, uz postepeno podizanje doze koja je dovela do GUK-a 5.3 mmol/l natašte ili nižih vrijednosti.

Skupina koja je dobivala standardno liječenje liječena je po najboljoj procjeni liječnika i prema lokalnim smjernicama. Bila su dva združena su-primarna ishoda: smrt uzrokovana kardiovaskularnim događajima, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar, a drugi je bio združen od bilo kojih navedenih događaja, uz revaskularizaciju (kardijalna, karotidna ili perifernih arterija) ili hospitalizaciju radi srčane dekompenzacije.

Također su praćeni mikrovaskularne komplikacije, hipoglikemija, tjelesna težina i maligne bolesti.

Prosječno trajanje praćenja bilo je 6.2 godine (5.8-6.7), a rezultat za primarne ishode bio je poznat za 12443 bolesnika (njih 99%).

Nakon prve godine praćenja, 50% bolesnika na inzulin glarginu doseglo je ciljnu vrijednost glukoze natašte od 5.2 mmol/l, uz daljnje očuvanje takvih vrijednosti.

Nakon 2 godine, 5398 (90%) bolesnika u inzulin glargin skupini pridržavalo se uputa liječenja, nakon 5 godina njih 85% bilo je na terapiji inzulinom.

U skupini na standardnoj terapiji, na kraju ispitivanja njih 11% uzimalo je inzulin, 19% nije uzimalo oralne antidijabetike, a 60% uzimalo je metformin. Njihova prosječna vrijednost glukoze natašte bila je 6.8 mmol/l.

Na kraju ispitivanja prosječna vrijednost HbA1c u glargin skupini bila je 6.3%, a na standardnoj terapiji 6.5%.

Kardiovaskularni događaji bili su podjednaki u skupini na inzulin glarginu i standardnom liječenju: 2.94 i 2.85 na 100 ispitanika godišnje, za prvi združeni su-primarni ishod (HR 1.02, 95% CI 0.94-1.11, p=0.63) te 5.52 i 5.28 na 100 ispitanika godišnje za drugi združeni su-primarni ishod (HR 1.04, 95% CI 0.97-1.11, p=0.27).

Također nije bilo statistički značajne razlike u smrtnosti (HR 0.98, 95% CI 0.90-1.08, p=0.70) ili mikrovaskularnim događajima (HR 0.97, 95% CI 0.90-1.05, p=0.43), kao niti svakoj komponenti združenih su-primarnih ishoda.

Udio teške hipoglikemije bio je 1.00 (glargin skupina) naprama 0.31 (standardna skupina) na 100 ispitanika godišnje (p<0.001). Incidencija simptomatske hipoglikemije (bez teške hipoglikemije) bila je 16.72 i 5.16 na 100 bolesnika godišnje (p<0.001). 43% bolesnika u inzulin glargin grupi i 75% bolesnika u skupini na standardnoj terapiji nije uopće imalo hipoglikemiju.

Prosječni porast tjelesne težine bio je 1.6 kg u inzulin glargin skupini i pad od 0.5 kg u skupini na standardnom liječenju. Nije bilo statistički značajne razlike u malignim bolestima (HR 1.00, 95% CI 0.88-1.13, p=0.97).

Autori su zaključili kako je rana terapija inzulin glarginom imala neutralni učinak na kardiovaskularne ishode i malignu bolest, uz značajan porast hipoglikemičkih epizoda i manji porast tjelesne težine u usporedbi s bolesnicima na standardnoj terapiji. Zato ovi rezultati ne podupiru promjenu standardne terapije, odnosno rano uvođenje inzulin glargina u liječenje rane faze DM tipa 2.

Inzulin degludek u usporedbi s inzulin glarginom u bazal-bolus liječenju s inzulin aspartom prije obroka (34)

52-tjedno otvoreno RCT, faze 3, provedeno je u 12 zemalja kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti i glikiranim hemoglobinom 7%-10% nakon 3 i više mjeseci bilo kojeg inzulinskog liječenja (s/bez oralnih antidijabetika).

Bolesnici su randomizirani na primjenu jednom dnevno inzulina degludeka ili inzulin glargina, uz inzulin aspart uz obrok, s/bez metformina i pioglitazona ili oba lijeka, uz ciljne vrijednosti glukoze natašte od 3.9-5.0 mmol/l. Primarni ishod bila je ne-inferiornost inzulin degludeka u odnosu na inzulin glargin kroz mjerenje HbA1c od početne kroz 52 tjedna liječenja (granica ne-inferiornosti 0.4%), uz praćenje hipoglikemije.

Potvrđena je ne-inferiornost inzulina degludeka (nakon 1 godine HbA1c bio je snižen za 1.1% u degludek grupi u usporedbi s 1.2% u glargin skupini (razlika 0.08%, 95% CI - 0.05 do 0.21).

Udio cjelokupne hipoglikemije (GUK < 3.1 mmol/l i teških hipoglikemija koje su zahtijevale liječenje) bio je niži kod inzulina degludeka nego inzulina glargina (11.1 : 13.6 epizoda hipoglikemije po bolesniku na godinu, RR 0.82, 95% CI 0.69-0.99, p=0.0359), kao i noćnih potvrđenih hipoglikemija (1.4 : 1.8 epizoda po bolesniku godišnje, RR 0.75, 95% CI 0.58-0.99, p=0.0399). Udio teške hipoglikemije bio je podjednak (0.06 : 0.05 epizoda po bolesniku godišnje).

Udio ostalih neželjenih događaja nije se razlikovao među skupinama.

Autori su naglasili prednost inzulina degludeka kao manje škodljivu opciju, radi značajno manje noćnih hipoglikemija u usporedbi s inzulinom glargina, kod bolesnika koji trebaju baza-bolus terapiju inzulinom.

4.2.2. INZULIN DETEMIR

Inzulin detemir + inzulin aspart u usporedbi s NPH inzulinom + regularni inzulin

(35)

Otvoreno 24-tjedno RCT (n=395), u kojem su bolesnici randomizirani na bazalni inzulin, ili inzulin detemir ili NPH inzulin jednom ili dvaput dnevno. Bolesnici na inzulin detemiru primali su i inzulin aspart neposredno prije obroka, a oni na NPH inzulinu regularni inzulin 30 min. prije obroka.

Prije početka ispitivanja bolesnici su bili na bazalnoj terapiji inzulinom + oralni antidijabetici ili bazalnoj inzulinskoj terapiji jednom ili dvaputa dnevno barem 3 mjeseca. Na kraju ispitivanja HbA1c bio je sličan u obje skupine (p=0.515), kao i hipoglikemija, RR 0.89, p=0.65. RR za noćnu hipoglikemiju bio je 0.62, p=0.14.

Porast tjelesne težine bio je značajno manji u detemir + aspart skupini (0.51±0.22 : 1.13±0.21, p=0.038).

Inzulin detemir + sitagliptin + metformin u usporedbi sa sitagliptinom + metformin s/bez sulfonilureje (36)

Inzulin detemir +oralni antidijabetici (n=107) bio je superiorniji od neinzulinske kombinacije u sniženju HbA1c bez porasta učestalosti hipoglikemije ili tjelesne težine u 26-tjednom, otvorenom RCT-u (n=217). U obje skupine doza sitagliptina bila je 100 mg/d. Inzulin detemir bio je primijenjivan dva puta dnevno.

Nakon 26 tjedana HbA1c bio je značajno manji u skupini s inzulinom detemirom nego u skupini samo na oralnim antidijabeticima (p<0.001). Značajno više bolesnika dostiglo je HbA1c 7% ili manji u skupini s inzulinom detemirom (45% : 24%, p<0.001).

Učestalost hipoglikemije bila je niska i slična u obje skupine (29% : 23%). Smanjenje tjelesne težine bilo je slično u obje skupine.

Dodatak inzulin detemira oralnom metforminu i sulfonilureji u usporedbi s dodatkom bifazičnog ili prandijalnog aspart inzulina (37)

RCT, 4-T studija, uz praćenje tijekom 3 godine, bila je prospektivna, multicentrična, otvorena kontrolirana na 708 bolesnika. Uspoređivani su bolesnici u skupini na bazalnom inzulinu detemiru jednom dnevno (n=234) ili bifazičnom inzulinu aspartu dva puta dnevno (n=235) ili inzulin aspartu prandijalno (n=239), kao dodatak oralnom metforminu i sulfonilureji.

Nakon 52 tjedna u svim skupinama došlo je do značajnog smanjenja HbA1c. Prosječni HbA1c bio je 7.3% i 7.2% kod obje aspart skupine, dok je kod detemir skupine bio 7.6% (aspart grupe : detemir $p < 0.001$). Nije bilo statistički značajne razlike između dvije aspart skupine u udjelu bolesnika koji su dostigli 6.5% ili niže vrijednosti HbA1c (17% : 23.9%, $p = 0.08$). Značajno manje bolesnika u detemir skupini postiglo je smanjenje glikiranog hemoglobina od 6.5% ili nižih (8.1%, $p < 0.001$). Slični rezultati bili su i za razinu HbA1c 7% i nižu: 41.7% bifazična skupina, 48.7 prandijalna skupina, 27.8% detemir skupina). Hipoglikemija drugog i višeg stupnja javila se kod 76.6%, 90.3% i 48.7% bolesnika, $p < 0.001$.

Bifazični i prandijalni inzulin doveli su do većeg porasta tjelesne težine nego inzulin detemir, $p < 0.001$.

Nakon 3 godine praćenja, HbA1c bio je sličnih vrijednosti (6.9%) u sve tri inzulinske skupine, ali u inzulin detemir skupini došlo je do manjeg porasta tjelesne težine i niže stope hipoglikemije. Samo 31.9% u skupini s bifazičnim inzulinima imalo je HbA1c 6.5% i manji, u usporedbi s 44.7% bolesnika u prandijalnoj skupini ($p = 0.006$) ili 43.2% bolesnika u inzulin glargin skupini ($p = 0.03$). Slični trendovi bili su i za vrijednost od 7% i niže (49.4% : 67.4% : 63.2%).

Porast tjelesne težine bio je 5.7, 6.4 i 3.6 kg u navedenim skupinama.

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti hipoglikemije drugog stupnja i višeg, ali je prosječna vrijednost epizoda hipoglikemije godišnje bila najveća u prandijalnoj skupini (5.5), pa u bifazičnoj (3) te najmanja u bazalnoj grupi (1.5).

Bilo je 19 smrtnih ishoda, 7 u bifazičnoj, 9 u prandijalnoj i 1 u bazalnoj skupini, od toga 14 od kardiovaskularne bolesti (4 u bifazičnoj, 9 u prandijalnoj i 1 u bazalnoj skupini). Najveći postotak svih ozbiljnih neželjenih događaja bio je u bifazičnoj skupini ($p = 0.01$).

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA*, *Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA*, *Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, eng. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis*, *BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije. Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom. U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati. Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza

Health Technol Assess. 2010. (38)

Eksnatid u usporedbi s inzulin garginom i NPH inzulinom

Eksnatid u usporedbi s inzulin glarginom ima dodatni omjer cijene i probitaka liječenja (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) unutar granica troškovne učinkovitosti (ICER oko 20.000 £/QALY).

Troškovno je neučinkovit u usporedbi s NPH inzulinom.

Gliptini u usporedbi s glitazonima

Radi nesigurnosti oko procjene ICER-a, bilo bi neadekvatno reći da su glitazoni definitivno manje troškovno učinkoviti od gliptina. Troškovna učinkovitost ovisi o učincima vezanih uz razlike u tjelesnoj težini. Dokle god nema dugotrajnog praćenja nuspojava gliptina, ne može se reći imaju li gliptini novih do sada nepoznatih nuspojava.

Inzulin glargin u usporedbi s NPH inzulinom

Dodatni troškovi iznose oko 1800 £ uz neznatčan QALY dobitak: ICER iznosi 280000 £ do 320000 £/QALY.

Inzulin detemir u usporedbi s NPH inzulinom

Dodatni troškovi između 2600-2700 £, QALY dobitak je oko 0.015-0.006. ICER iznosi 188000 - 412000 £/QALY.

Prema rezultatima analize troškovne učinkovitosti, NPH inzulin trebao bi biti inzulin izbora. Treba naglasiti kako bi neki bolesnici radi značajnih hipoglikemija imali više QALY dobitaka te bi i ICER tada bio drugačiji.

Prema autorima inzulin NPH treba biti inzulin izbora, radije nego dugodjelujući inzulinski analog. Dugodjelujući inzulinski analozi imaju određenih prednosti, ali i mnogo veću cijenu. U određenih bolesnika (sa značajnom hipoglikemijom) učinci su veći u odnosu na NPH inzulin, a time i troškovna učinkovitost postaje bolja.

HTA, Kanada. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010- 2011; Open Med. 2010. (39-43)

Druga linija terapije

Ukoliko metformin nije učinkovit, dodatak sulfonilureje troškovno je najučinkovitija druga linija terapije.

Treća linija terapije

Dodatak NPH inzulina metforminu i sulfonilureji troškovno je najučinkovitija opcija (ICER 60049 kanadskih dolara /QALY).

U određenom scenariju dodatak DPP-4 inhibitora (sitagliptina) umjesto inzulina postaje najviše troškovno učinkovita opcija (ukoliko primjena inzulina snižava kvalitetu života bolesnika; ukoliko primjena inzulina dovodi do značajne hipoglikemije; ukoliko se umjesto NPH inzulina uvrste dugodjelujući inzulinski analozi, glargin i detemir, radi njihove visoke cijene).

Troškovna učinkovitost druge linije terapije u Kanadi, CMAJ, 2011. (44)

U Kanadi, sulfonilureja dodana metforminu troškovno je najučinkovitija kao druga linija terapije u DM tip 2, ICER od 12757 \$/QALY. Ukoliko se uzme u obzir nuspojava tiazolidindiona, povećani rizik kardijalne dekompenzacije, onda su DPP-4 inhibitori, bazalni inzulin ili bifazični inzulin troškovno učinkovitiji od tiazolidindiona.

Procjena troškovne učinkovitosti za tzv. drugu liniju terapije

Lijek	Prosječni troškovi tijekom života, \$	Prosječan QALY tijekom života	Incremental cost, \$	Incremental QALY	Dodatni omjer cijene i probitaka liječenja (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)
metformin	399124	8.72			
metformin + sulfonilureja	40669	8.78	745	0.0583	12757 \$/QALY
metformin + inhibitor alfa-glukozidaze	42 797	8.78	2873	0.0606	939 479 \$/QALY
metformin + tiazolidindion	46 202	8.78	6278	0.0613	4 621 828 \$/QALY

Troškovana učinkovitost inzulinske terapije, CMAJ 2009. (45)

U Kanadi, uz ICER granicu od 50000 kanadskih dolara/QALY, rutinska uporaba inzulinskih analoga, pogotovo dugodjelujućih nije troškovno učinkovita u usporedbi s konvencionalnim inzulinima.

Inzulin	Prosječni troškovi tijekom života, \$	Prosječan QALY tijekom života	Dodatni omjer cijene i probitaka liječenja (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)
inzulin aspart : regularni humani inzulin	63792 : 63459	5.899 : 5.884	22 488 \$
inzulin lispro : regularni humani inzulin	66274 : 65490	5.773 : 5.767	130 865
inzulin glargin : NPH inzulin	67231 : 62187	5.806 : 5.798	642 994
inzulin detemir : NPH inzulin	65749 : 59228	5.944 : 5.978	inzulin detemir skuplji, a manje učinkovit

Int J Clin Pharmacol Ther, 2011. (46)

Autori su zaključili da je inzulin glargin troškovno učinkovit u usporedbi s NPH inzulinom u liječenju bolesnika s DM tip 2 u Švicarskoj.

Inzulin	Prosječni troškovi tijekom života, CHF\$	Prosječan QALY tijekom života	Incremental cost-effectiveness ratio, ICER (dodatni omjer cijene i probitaka liječenja)
inzulin glargin vs NPH inzulin	62 691 : 60 113	10.207 : 10.109	26 271 CHF

Health Outcomes Research in Medicine, 2011. (47)

Tijekom 5 godina inzulin detemir je koštao 178.8 milijuna EUR, u usporedbi sa 134.0 milijuna EUR za inzulin glargin, dakle postignuta je ušteda od 44.8 milijuna EUR za inzulin glargin.

Tijekom 10 godina troškovi liječenja detemirom bili su 338.3 milijuna EUR, u usporedbi s 271.8 milijuna EUR uz glargin; uz uštedu od 66.6 milijuna EUR.

Autori su zaključili da terapija inzulinom glarginom potencijalno dovodi do uštede u odnosu na inzulin detemir u Njemačkoj.

Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2011. (48)

Autori sustavnog pregleda uključili su 15 ekonomskih studija u bolesnika s DM tip 1 i DM tip 2, a većina analiza zaključila je kako je inzulin detemir kao bazalni inzulin troškovno učinkovitiji u usporedbi s NPH inzulinom i jednako troškovno učinkovit kao inzulin glargin.

5.3. Hrvatska

Analizu troškovne učinkovitosti (CEA ili CUA) na nacionalnoj razini nije bilo moguće učiniti u Agenciji iz objektivnih razloga (nedostatan zakonski okvir, nedostatak zaposlenika u Odjelu i nedostatna financijska sredstva). Navodimo samo cijene inzulina, prema Osnovnoj listi lijekova HZZO-a, svibanj 2012. Dugodjelujući inzulini, inzulin glargin i inzulin detemir najskuplji su inzulini (izraženo u kn za 1 ml odnosno 100 i.j.).

Tablica 5.2.1. Inzulini na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a, svibanj 2012. i njihove cijene

Brzina djelovanja	Generičko ime	Zaštićeni ime lijeka	Oblik lijeka	Cijena za jedinicu oblika, kn	Cijena za originalno pakiranje, kn	Cijena za 1 ml (100 i.j.), kn
Inzulini brzog djelovanja	Insulin	Humulin R 100	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	33,34	167,70	11,11
Inzulini brzog djelovanja	Insulin	Actrapid HM 100	boč. 10 ml (100 i.j./ml)	94,30	94,30	9,43
Inzulini brzog djelovanja	Insulin	Actrapid Penfill	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	33,80	169,00	11,26
Inzulini (ultra)brzog djelovanja	inzulin lispro	Humalog	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	46,58	232,90	15,52
Inzulini (ultra)brzog djelovanja	inzulin lispro	Humalog 100 IU/ml KwikPen	otopina za injekciju, 5 napunjenih brizgalica sa stakl. ulošcima 3 ml (100 IU/ml)	51,90	259,48	17,3
Inzulini (ultra)brzog djelovanja	inzulin aspart	NovoRapid FlexPen	5 pen-štrcalj. sa stakl. ulošcima 3 ml (100 i.j./ml)	51,60	258,00	17,2
Inzulini (ultra)brzog djelovanja	inzulin aspart	NovoRapid Penfil	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	44,20	221,00	14,73
Inzulini (ultra)brzog djelovanja	inzulin glulizin	Apidra 100 U/ml SoloStar	brizgalica sa stakl. uloš. 5x3 ml (100 i.j./ml)	47,16	235,80	15,72
Inzulini (ultra)brzog djelovanja	inzulin glulizin	Apidra OptiClik	injektor sa stakl.uloš. 5x3 ml (100 i.j./ml)	44,00	220,00	14,66
Inzulini srednjeduga djelovanja	Insulin	Humulin N	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	33,34	166,70	11,11
Inzulini srednjeduga djelovanja	Insulin	Insulatard Penfill	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	33,80	169,00	11,26
Inzulini srednjeduga djelovanja	Insulin	Humulin N Pen	5 pen-štrcalj. sa stakl. ulošcima 3 ml (100 i.j./ml)	37,65	188,25	12,55
Inzulini srednjeduga djelovanja s brzim nastankom	Insulin	Humulin M3	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	33,34	166,70	11,11

učinka						
Inzulini srednjeduga djelovanja s brzim nastankom učinka	Insulin	Humulin M3 Pen	5 pen-štrcalj. sa stakl. ulošcima 3ml (100 i.j./ml)	37,65	188,25	12,55
Inzulini srednjeduga djelovanja s (ultra)brzim nastankom učinka	inzulin lispro	Humalog Mix 25	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	46,58	232,90	15,52
Inzulini srednjeduga djelovanja s (ultra)brzim nastankom učinka	inzulin lispro	Humalog Mix25 100 IU/ml Pen	suspenzija za injekciju, 5 napunjenih brizgalica sa stakl. ulošcima 3 ml (100 IU/ml)	51,90	259,48	17,3
Inzulini srednjeg djelovanja s (ultra)brzim nastankom učinka	inzulin lispro	Humalog Mix 50	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	46,58	232,90	15,52
Inzulini srednjeduga djelovanja s (ultra)brzim nastankom učinka	inzulin lispro	Humalog Mix 50 100 IU/ml Pen	suspenzija za injekciju, 5 napunjenih brizgalica sa stakl. ulošcima 3 ml (100 IU/ml)	51,90	259,48	17,3
Inzulini srednjeduga djelovanja s (ultra)brzim nastankom učinka	inzulin lispro	Humalog Mix 25 100 IU/ml KwikPen	suspenzija za injekciju, 5 napunjenih brizgalica sa stakl. ulošcima 3 ml (100 IU/ml)	51,90	259,48	17,3
Inzulini srednjeduga djelovanja s (ultra)brzim nastankom učinka	inzulin lispro	Humalog Mix 50 100 IU/ml KwikPen	suspenzija za injekciju, 5 napunjenih brizgalica sa stakl. ulošcima 3 ml (100 IU/ml)	51,90	259,48	17,3
Inzulini srednjeduga djelovanja s (ultra)brzim nastankom učinka	inzulin aspart	NovoMix 30 FlexPen	5 pen-štrcalj. sa stakl. ulošcima 3 ml (100 i.j./ml)	51,60	258,00	17,2
Inzulini srednjeduga	inzulin aspart	NovoMix 30 Penfil	ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	46,60	233,00	15,5

djelovanja s (ultra)brzim nastankom učinka						
Inzulini srednjeduga djelovanja s (ultra)brzim nastankom učinka	inzulin aspart	NovoMix 50 FlexPen	5 pen-štrcalj. sa stakl. ulošcima 3 ml (100 i.j./ml)	51,60	258,00	17,2
Inzulini dugog djelovanja	inzulin glargin	Lantus 100 i.j./ml	stalk.ulošci 5x3 ml (100 i.j./ml)	69,74	348,70	23,24
Inzulini dugog djelovanja	inzulin glargin	Lantus 100 U/ml SoloStar	brizgalica sa stakl.uloš.5x3 ml (100 U/ml)	69,74	348,70	23,24
Inzulini dugog djelovanja	inzulin detemir	Levemir FlexPen	briz. s FlexPen stalk. uloš.5x3 ml (100 i.j./ml)	76,60	373,00	25,53

6. Organizacijski, socijalni i etički aspekti

6.1. Smjernice i stajališta profesionalnih stručnih društava

Smjernice Američkog dijabetološkog društva i Europskog društva za istraživanje dijabetesa za liječenje tipa 2 šećerne bolesti, lipanj 2012 (1)

Navedene najnovije Smjernice Američkog dijabetološkog društva i Europskog društva za istraživanje dijabetesa za liječenje tipa 2 šećerne bolesti, objavljene u lipanju 2012. sažete su u poglavlju 2.2.1.

Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2, 2011. (49)

Autori Hrvatskih smjernica za liječenje šećerne bolesti tipa 2 usvojili su njemačke smjernice kao predložak. Jasno se naglašava kako su smjernice samo prijedlog liječenja, te osim postizanja ciljnih vrijednosti glikemijskog profila - „glukotrijade” (GUP natašte ≤ 6.6 mmol/l; GUP postprandijalno ≤ 7.8 mmol/l; HbA1c $\leq 6.5\%$) treba utvrditi komorbiditete, psihološki profil bolesnika, vrijeme nastanka šećerne bolesti te prema tome odrediti individualne ciljeve liječenja.

Ukoliko je HbA1c $\geq 6.5\%$ nakon 3-6 mjeseci kombinirane terapije metforminom i oralnim anitidijabeticima ili ako je HbA1 $> 7.5\%$ potrebno je uvesti terapiju inzulinom:

metformin + bazalna terapija inzulinom
(srednjedugodjelujući humani inzulin ili dugodjelujući inzulinski analog, engl. basal-insulin-supported oral therapy, BOT);

ili metformin + prandijalna inzulinska terapija
(prandijalni inzulinski analog);

ili metformin + predmiješani inzulinski analog 2x dnevno.

Ukoliko ovom terapijom nakon 3-6 mjeseci HbA1c bude $\geq 6.5\%$, potrebno je intenziviranje inzulinske terapije uz metformin:

ili bazal plus terapijom
(bazalni inzulin + brzodjelujući inzulinski analog 1 do 2x dnevno);

ili bazal bolus terapijom
(bazalni inzulin + brzodjelujući inzulinski analog 3x dnevno);

ili predmiješanim inzulinskim analogom 3x dnevno.

The National Guideline Clearinghouse™ (NGC), 2010 (50)

Inzulin NPH u usporedbi s dugodjeljujućim inzulinima (glargin, detemir)

- Kao dodatak oralnim antidijabeticima kod odraslih bolesnika s DM tip 2, NPH inzulin kao inzulin izbora u većine odraslih bolesnika s tip 2 šećernom bolesti na terapiji oralnim antidijabeticima, a zahtijevaju bazalni inzulin (Jačina preporuke-Strenght of recommendation: Strong; Quality of evidence- Moderate for gralgine and low for detemir)

Odrasli bolesnici s DM tip 2 koji trebaju prandijalni bolus inzulin

- NPH inzulin kao inzulin izbora kao bazalni inzulin u većine odraslih bolesnika s tip 2 šećernom bolesti koji trebaju prandijalni bolus inzulin (Jačina preporuke- Strenght of recommendation: Strong; Quality of evidence: Moderate for gralgine and low for detemir)

Inzulin glargin u usporedbi s inzulin detemirom

DM tip 2 kod odraslih

- Ili inzulin glargin ili inzulin detemir kod odraslih bolesnika na oralnim antidijabeticima ukoliko su dugodjelujući inzulinski analozi izabrani za liječenje (Jačina preporuke-Strenght of recommendation: Strong; Quality of evidence: High)

Brzodjelujući inzulinski analozi regularni insulin u usporedbi s inzulinom lispro, inzulinom aspart

- Regularni human inzulin umjesto ultrabrzodjelujućih inzulinskih analoga kod odraslih bolesnika koji trebaju bolusnu terapiju inzulinom (Jačina preporuke-Strenght of recommendation: Weak for aspart and lispro; Quality of evidence: Low for aspart and lispro)

- Ili bifazični inzulin lispro ili bifazični inzulin aspart, ukoliko je potrebno više njeckija dnevno (Jačina preporuke-Strenght of recommendation: Strong; Quality of evidence: Low)

The American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) Diabetes Care Plan Guidelines, 2011. (51)

Inzulinska terapija u tip 2 šećernoj bolesti

- Lijek izbora u većini bolesnika je dugodjelujući bazalni insulin: inzulinski analozi glargin i detemir su lijekovi izbora, jer imaju manje hipoglikemije nego NPH inzulin (Recommendation grade A, best evidence level 1)

- Ukoliko je problem postprandijalna hiperglikemija, ultrabrzodjelujući inzulinski analozi lijek su izbora prema kratkodjelujućim, radi bržeg nastupa i prekida djelovanja vezanih uz manje hipoglikemije (Recommendation grade A, best evidence level 1)

- Predmiješani inzulini mogu biti adekvatni za bolesnike koji imaju problem s pridržavanjem uputa liječenju, ali imaju nedostatak da ne dozvoljavaju fleksibilnost doziranja i mogu povećati rizik hipoglikemije u odnosu na bazalni inzulin ili bazal-bolus inzulinsku terapiju (Recommendation grade D, best evidence level 4)

- Bazal-bolus terapija je fleksibilna i preporuča se za intenziviranu inzulinsku terapiju (Recommendation grade B, best evidence level 3)

7. Preporuke europskih institucija za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije

NICE, UK, 2009 (52-53)

Preporuke s ograničenjem

Oralni antidijabetici i GLP-1 agonisti

Metformin kao prvi lijek izbora u osoba koje imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretile, ukoliko promjene životnog stila nisu bile dovoljne za regulaciju glikemije.

Sulfonilureja kao prvi lijek izbora ukoliko je metformin kontraindiciran ili osoba nije pretila ili je potreban brzi odgovor na terapiju radi simptoma hiperglikemije.

Akarboza kod bolesnika koji ne mogu uzimati ostale oralne antidijabetike.

DPP-4 inhibitori (sitagliptin, vildagliptin)

Kao dodatak metforminu ukoliko sulfonilureja nije moguća kao druga linija terapije ili kao prvu liniju terapije ukoliko bolesnici ne toleriraju metformin radi nuspojava ili je metformin kontraindiciran.

Sitagliptin kao treću liniju terapije kao dodatak metforminu i sulfonilureji ukoliko glikemija nije regulirana, a inzulinska terapija je neprihvatljiva.

Nastaviti DPP-4 inhibitore, ukoliko su nakon 6 mjeseci liječenja doveli do redukcije barem 0.5% HbA1c.

Tiazolidindioni (pioglitazon) umjesto sulfonilureje ukoliko je osoba visokog rizika za razvoj hipoglikemije ili je sulfonilureja kontraindicirana ili je bolesnici ne toleriraju. Kao dodatak prvoj liniji sulfonilureje ukoliko bolesnici ne podnose ili je metformin kontraindiciran.

Kao treću liniju ukoliko je inzulin neprihvatljiv. Ne smije se propisati osobama s kardijalnom dekompenzacijom ili onima visokog rizika za prijelom kostiju.

Nastaviti nakon 6 mjeseci jedino ako su doveli do redukcije barem od 0.5% HbA1c.

Ukoliko su DPP-4 inhibitori kontraindicirani ili ih bolesnici ne toleriraju, tada su tiazolidindioni bolja opcija. Ukoliko su jedni ili drugi jednako dobra opcija, izbor treba prilagoditi bolesnikovim vrijednostima.

GLP-1 mimetici (eksenatid)

Kao treću liniju prvoj liniji metforminu i drugoj liniji sulfonilureji, ukoliko osoba ima određeni BMI i psiholoških ili medicinskih problema s velikom tjelesnom težinom ili ako će gubitak tjelesne težine imati povoljan učinak na komorbiditet ili inzulinska terapija imala značajne implikacije na occupational.

Nastaviti liječenje jedino ako nakon 6 mjeseci dođe do gubitka tjelesne težine barem za 3% od inicijalne ili smanjenja HbA1c za 1%.

Inzulinska terapija

Započeti s inzulinskom terapijom ukoliko se bolesnik slaže s istom.

Kada se započinje s bazalnom inzulinskom terapijom treba nastaviti s primjenom metformina i sulfonilureje (i akarboze, ukoliko se uzima).

U slučaju nastanka hipoglikemije treba razmotriti nastavak sulfonilureje.

Ukoliko se počinje s predmiješanim inzulinama (ili bazalnom terapijom + prandijalni inzulini) nastaviti s metforminom i sulfonilurejom, ali razmotriti zadnju ukoliko nastaju hipoglikemije.

Započeti s humanim NPH inzulinom prije spavanja ili dva puta dnevno.

Kao alternativu započeti s dugodjelujućim inzulinskim analogom (inzulin detemirom, inzulini glarginom) ukoliko osoba treba asistenciju druge osobe za primjenu inzulina, a primjena dugodjelujućih inzulina će smanjiti potrebu s dva puta dnevno na jednom dnevno; kod osoba koje ne dostižu ciljne vrijednosti HbA1c radi značajne hipoglikemije ili imaju značajne hipoglikemije usprokos zadovoljavajućim vrijednostima HbA1c; ako osoba ima ponavljajuće simptomatske hipoglikemije koje ograničavaju stil života; ako bi osoba inače trebala dva puta dnevno injekciju NPH inzulina u kombinaciji s oralnim antidijabeticima; ili ako osoba ne može koristiti medicinski proizvod za injiciranje NPH inzulina.

Razmotriti primjenu predmiješanih (bifazičnih inzulina) dva puta dnevno (posebno ukoliko je HbA1c >9.0%). Opcija može biti njihova primjena jednom dnevno.

Razmotriti primjenu predmiješanih koji uključuju kratkodjelujući inzulinski analog, radije nego kratkodjelujući humani inzulini, ukoliko osoba preferira injekciju inzulina neposredno prije obroka ili je problem hipoglikemija ili glukoza jako raste nakon obroka. Pažljivo pratiti osobe na bazalnoj inzulinskoj terapiji (NPH ili dugodjelujući inzulinski analog) radi potrebe primjene kratkodjelujućih inzulina prije obroka (ili predmiješanih inzulina).

Pažljivo pratiti bolesnika na predmiješanim inzulinima jednom ili dva puta dnevno radi potrebe dodatnih injekcija kratkodjelujućih inzulina neposredno prije obroka ili promjenu za bazal-bolus terapiju, baziranu na NPH inzulinu ili dugodjelujućim inzulinskim analogima ako je neadekvatna glikemija.

Healthcare Improvement Scotland, SMC, Scotland (54)

Preporuke s ograničenjem

INZULIN DETEMIR

09.08.2004. Insulin detemir (Levemir), Novo Nordisk

Inzulin detemir preporučan je za ograničenu primjenu u Škotskoj za liječenje šećerne bolesti. Treba ga primijeniti za bolesnike koji trebaju bolju kontrolu glikemije jer ima prednosti prema ostalim inzulinima smanjujući intra-individualne varijacije glikemičkog profila. Čini se troškovno učinkovit, uz ograničenje stupnjem ekstrapolacije i uz široki interval pouzdanosti.

05.11.2004. Insulin detemir (Levemir) NovoNordisk Ltd

Inzulin detemir preporučan je za ograničenu primjenu u Škotskoj za liječenje šećerne bolesti kod djece i adolescenata.

06.07.2007. Insulin detemir, 100 U/ml solution for injection via InnoLet device (Levemir in InnoLet), Novo Nordisk Ltd

Navedeni oblik inzulina detemira preporučan je za ograničenu uporabu u Škotskoj za liječenje šećerne bolesti kod bolesnika koji imaju smanjenu oštrinu vida i problem u spretnosti odnosno vještinama.

06.04.2012. Insulin detemir (Levemir), Novo Nordisk

Inzulin detemir (Levemir) preporučan je za ograničenu uporabu u Škotskoj, za bolesnike koji ne mogu postići adekvatnu kontrolu glikemije s ostalim inzulinima, a sada i u indikaciji: liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece starosti ≥ 2 godina.

INZULIN GLARGIN

04-10-2002. Insulin glargine (Lantus), Aventis

Ne preporuča se njegova rutinska uporaba u bolesnika s DM tip2 osim ako ne pate od ponavljajućih epizoda hipoglikemije ili zahtijevaju asistenciju druge osobe prilikom injekcije inzulina.

07.03.2008. insulin glargine 100 units/ml solution for injection in a pre-filled pen (Lantus SoloStar), Sanofi-aventis

Navedeni insulin glargin (u obliku brizgalice sa staklenim uloškom) preporučen je za ograničenu uporabu u liječenju šećerne bolesti odraslih, adolescenata i djece ≥ 6 godina. Može se primijeniti kod bolesnika kod kojih navedeni oblik primjene predstavlja prednost prema ostalim oblicima primjene. U DM tip 2 treba biti ograničen samo za bolesnike koji imaju učestale epizode hipoglikemije ili zahtijevaju asistenciju druge osobe prilikom injekcije inzulina.

HTA, CADTH, Kanada (39-43)

Ključne preporuke:

Druga linija terapije

U većine odraslih sa tipom 2 šećerne bolesti metforminu treba dodati sulfonilureju, ukoliko metformin sam nije dostatan za adekvatnu kontrolu glikemije.

Druga linija terapije = metformin + sulfonilureja

Treća linija terapije

NPH inzulin treba dodati kao prvu inzulinsku opciju ukoliko nije učinkovita terapija metforminom i sulfonilurejom.

Treća linija terapije: metformin + sulfonilureja + NPH inzulin

(ukoliko bolesnici na terapiji NPH inzulinom imaju značajnu hipoglikemiju, treba primijeniti dugodjelujući inzulinski analog)

Klinička učinkovitost

Druga linija terapije

U usporedbi s metformin monoterapijom, svi procijenjivani lijekovi (sulfonilureja, meglitinidi, inhibitori alfa-glukozidaze, tiazolidindioni, DPP-4 inhibitori, GLP-1 analozi,

inzulini, inzulinski analozi, bez statistički značajne razlike među skupinama) značajno dovode do sniženja HbA1c (0.6% do 1.0%) kada se dodaju metforminu.

Utjecaj na tjelesnu težinu

Sulfonilureja, meglitinidi, tiazolidindioni i inzulini dovode do porasta tjelesne težine (1.8 kg do 3 kg).

DPP-4 inhibitori i inhibitori alfa-glukozidaze ne utječu na tjelesnu težinu.

GLP-1 analozi dovode do smanjenja tjelesne težine (oko 1.8 kg).

Hipoglikemija

Rizik hipoglikemije raste s uporabom inzulina, sulfonilureje i meglitinida, ali teška hipoglikemija je rijetka za sve skupine lijekova.

Treća linija terapije

DPP-4 inhibitori, GLP-1 analozi, tiazolidindioni i inzulini, uz daljnju terapiju metforminom i sulfonilurejom, dovode do statistički značajnog smanjenja HbA1c (0.9% do 1.2%) kada se dodaju dvojnjoj terapiji, bez statistički značajne razlike među skupinama.

Meglitinidi i inhibitori alfa-glukozidaze ne smanjuju HbA1c.

Bifazični inzulini su učinkoviti u sniženju HbA1c do 1.9%, kada se dodaju monoterapiji metforminom.

Utjecaj na tjelesnu težinu

Kao treća linija, bazalni inzulini, bifazični inzulini, bolus inzulini i tiazolidindioni dovode do statistički značajnog porasta tjelesne težine (2-5 kg).

DPP-4 inhibitori i inhibitori alfa-glukozidaze ne utječu na tjelesnu težinu.

GLP-1 analozi dovode do gubitka tjelesne težine (oko 1.6 kg).

Hipoglikemija

Rizik hipoglikemije raste s inzulinskom terapijom, ali teške hipoglikemije su rijetke.

Nema relevantnih dokaza za procjenu komparativne učinkovitosti druge i treće linije terapije u smanjenju klinički značajnih ishoda, stoga su potrebne dugotrajne studije s velikim brojem ispitanika.

Troškovna učinkovitost

Druga linija terapije

Ukoliko metformin nije učinkovit, dodatak sulfonilureje najviše je troškovno učinkovita druga linija terapije.

Treća linija terapije

Dodatak NPH inzulina metforminu i sulfonilureji najviše je troškovno učinkovita opcija (ICER 60049 kanadskih dolara /QALY).

U određenom scenariju dodatak DPP-4 inhibitora (sitagliptina) umjesto inzulina postaje najviše troškovno učinkovita opcija (ukoliko primjena inzulina snižava kvalitetu života bolesnika; ukoliko primjena inzulina dovodi do značajne hipoglikemije; ukoliko se umjesto NPH inzulina uvrste dugodjelujući inzulinski analozi, glargin i detemir, radi njihove visoke cijene)

Health Technol Assess. 2010. (38)

Klinička učinkovitost i sigurnost

Razmotrene su 4 grupe lijekova: GLP-1 analozi (eksenatid); DPP-4 inhibitori (sitagliptin, vildagliptin); dugodjelujući inzulinski analozi (glargin i detemir); tiazolidindioni.

Eksenatid

Učinkovit u kontroli glikemije (dovodi do sniženja HbA1c za 1% ili više, i ima dodatnu vrijednost na gubitak telesne težine (prosječno oko 2 kg). Od nuspojava često uzrokuje mučninu, treba biti primijenjen u injekciji 2x dnevno, i ima mali rizik nastanka pankreatitisa.

DPP-4 inhibitori (gliptini)

Učinkoviti u kontroli glikemije, snižavajući HbA1c oko 0.8%, bez nastanka hipoglikemije ili porasta tjelesne težine. Nema podataka o dugotrajnoj neškodljivosti.

Eksenatid u usporedbi s gliptinima

Nema tzv. „head-to-head“ studija. Glavna razlika je da se DPP-4 inhibitori primijenjuju oralnim putem, imaju manju cijenu, uzrokuju manje nuspojava i nemaju djelovanje na tjelesnu težinu.

Dugodjelujući inzulinski analozi

Inzulin glargin i inzulin detemir su ekvivalentni NPH inzulinu i međusobno u kontroli glikemije, ali imaju umjerenu prednost radi manje učestalosti hipoglikemije, posebno noćne. Detemir, ako se uzima jednom dnevno, ima nešto manji porast tjelesne težine nego glargin, ali ta razlika je manja od 1 kg i vjerojatno nije klinički značajna. Detemir obično zahtijeva nešto veću dnevnu dozu, uz zato veće troškove nego glargin.

Tiazolidindioni (glitazoni)

U vrijeme nastanka ove procjene regulatorne agencije izdale su upozorenje za rosiglitazon, a neki su već preporučavali pioglitazon umjesto rosiglitazona. Pioglitazon je odobren za dodatak inzulinu ukoliko je metformin kontraindiciran ili se ne tolerira radu nuspojava.

U sustavnom pregledu i meta-analizi koja je uključila 8 RCT-a sniženje HbA1c bilo je 0.54% (95% CI -0.70 do -0.38).

Hipoglikemija je bila nešto učestalija uz dodatak pioglitazona (RR 1.27, 95% CI 0.00-1.63). Doveo je do porasta tjelesne težine uz prosječnu razliku skoro 3 kg.

Troškovna učinkovitost

Eksenatid u usporedbi s inzulinom garginom i NPH inzulinom

Eksenatid u usporedbi s inzulinom garginom ima dodatni omjer cijene i probitaka liječenja (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) unutar granica troškovne učinkovitosti (ICER oko 20.000 £/QALY).

Troškovno je neučinkovit u usporedbi s NPH inzulinom.

Gliptini u usporedbi s glitazonima

Radi nesigurnosti oko procjene ICER-a, bilo bi neadekvatno reći da su glitazoni definitivno manje troškovno učinkoviti od gliptina. Troškovna učinkovitost ovisi o učincima vezanih uz razlike u tjelesnoj težini. Dokle god nema dugotrajnog praćenja nuspojava gliptina, ne može se reći imaju li gliptini novih do sada nepoznatih nuspojava.

Inzulin gargin u usporedbi s NPH inzulinom

Dodatni troškovi iznose oko 1800 £ uz neznačajan QALY dobitak: ICER iznosi 280000 £ do 320000 £/QALY.

Inzulin detemir u usporedbi s NPH inzulinom

Dodatni troškovi između 2600-2700 £, QALY dobitak je oko 0.015-0.006. ICER iznosi 188000 - 412000 £/QALY.

Prema rezultatima analize troškovne učinkovitosti, NPH inzulin trebao bi biti inzulin izbora. Treba naglasiti kako bi neki bolesnici radi značajnih hipoglikemija imali više QALY dobitaka te bi i ICER tada bio drugačiji.

Prema autorima inzulin NPH treba biti inzulin izbora, radije nego dugodjelujući inzulinski analog. Dugodjelujući inzulinski analozi imaju određenih prednosti, ali i mnogo veću cijenu. U određenih bolesnika (sa značajnom hipoglikemijom) učinci su veći u odnosu na NPH inzulin, a time i troškovna učinkovitost postaje bolja.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2009. (55)

Nema dokaza dodatne učinkovitosti inzulina glargina prema NPH inzulinu u regulaciji glikemije u terapijskoj shemi bazalni inzulin + oralni antidijabetici, ukoliko je optimizirano liječenje NPH inzulinom.

Inzulin glargin je superiorniji od NPH inzulina u odnosu na tešku hipoglikemiju.

Isto vrijedi za inzulin detemir, uz manji porast tjelesne težine prema NPH inzulinu (0.4 : 1.6 kg), a značajnost navedene razlike je nejasna.

Nema razlike u učinkovitosti inzulina glargina i detemira na glikemijsku kontrolu.

Postoje dokazi o manjem porastu tjelesne težine uz detemir nego glargin, ali je navedena značajnost nejasna.

Nema dokaza o dugotrajnoj učinkovitosti i škodljivosti s obzirom da su sve studije bile kratkog trajanja.

8. Zaključak i preporuke

Prevalencija šećerne bolesti u Hrvatskoj iznosi 6.1 %. Najviše bolesnika, oko 90% boluje od tipa 2 šećerne bolesti. Nakon dugogodišnjeg liječenja oralnim antidijabeticima, kada sekretorni manjak inzulina postane velik, njih oko 26% treba terapiju inzulinom (obično uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika).

Inzulin glargin i detemir dugodjelujući su inzulinski analozi proizvedeni rekombinantnom DNA tehnologijom.

Inzulin glargin u Hrvatskoj registriran je u terapijskoj indikaciji: liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece od 6 godina naviše kojima je potrebno liječenje inzulinom. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 može se davati zajedno s oralnim antidijabeticima. Primijenjuje se jednom dnevno, u bilo koje, ali uvijek isto doba dana. Na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a nalaze se Lantus 100 i.j./ml otopina za injekciju u ulošku; i Lantus 100 U/ml SoloStar (brizgalica s astaklenim uloškom 3 ml).

Inzulin detemir u Hrvatskoj registriran je u terapijskoj indikaciji: liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece od 2 ili više godina kojima je potrebno liječenje inzulinom. Može se koristiti u monoterapiji kao bazalni inzulin ili u kombinaciji s bolus inzulinom. Može se davati zajedno s oralnim antidijabeticima ili kao dodatna terapija liraglutidu, kada se preporuča primijeniti jednom dnevno. Kada se primijenjuje u sklopu bazal-bolus inzulinske terapije, treba ga promijeniti jednom ili dva puta dnevno, ovisno o bolesnikovim potrebama.

Na Osnovnoj listi lijekova HZZO nalazi se Levemir FlexPen 100 U/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Prema **napomeni u Osnovnoj listi lijekova HZZO-a (svibanj 2012.) indikacija za inzulin glargin i detemir ograničena je za bolesnike na intenziviranoj terapiji inzulinom (dnevno 1 ili 2 injekcije bazalnog inzulina + 3 injekcije kratkodjelujućeg inzulina uz glavne obroke)**, koji tijekom posljednjih 6 mjeseci unatoč promjenama terapijske sheme ne uspijevaju postići zadovoljavajuću glukoregulaciju ($HbA1c < 6,5\%$), koji imaju više od jedne hipoglikemije tjedno, a kod kojih se s ostalim vrstama inzulina ne može postići dobra regulacija glikemije, po preporuci i na odgovornost specijalista dijabetologa.

Međunarodne Kliničke smjernice iz 2012. godine proizašle su iz novih spoznaja o učincima i riziku kontrole glikemije na makrovaskularne komplikacije, novim spoznajama o učinkovitosti i škodljivosti novih grupa lijekova, povlačenju s tržišta drugih, i potrebi liječenja usmjerenog k individualnom bolesniku. Individualizacija liječenja je temelj uspjeha.

Nove smjernice preporučuju **različite ciljne vrijednosti HbA1c**, naglašavajući važnost individualiziranog liječenja i ciljnih vrijednosti.

Ciljne vrijednosti HbA1c

Nove smjernice preporučuju **različite ciljne vrijednosti HbA1c**, naglašavajući važnost individualiziranog liječenja i ciljnih vrijednosti. Za većinu bolesnika i dalje je preporuka smanjenje HbA1c <7%.

Vrijednosti HbA1c od **6.0% - 6.5%**

- za određenu skupinu bolesnika s kratkim trajanjem bolesti, očekivanim dugim trajanjem života, bez značajne kardiovaskularne bolesti, ukoliko se ciljne vrijednosti mogu postići bez značajne hipoglikemije ili drugih nuspojava.

Vrijednosti HbA1c od **7.0% - 8.0%**

- za bolesnike s anamnezom ozbiljne hipoglikemije, ograničenog trajanja života, ozbiljnog komorbiditeta ili nemogućnosti postizanja razine glikiranog hemoglobina od 7.0% usporos edukaciji bolesnika, dugotrajnog savjetovanja i adekvatnoj dozi peroralnih antidijabetika i inzulina.

I dalje se naglašava važnost promjene životnog stila (fizička aktivnost, smanjenje tjelesne težine i dijabetička dijeta).

Liječenje inzulinom, kada terapija oralnim antidijabeticima više nije učinkovita

Inzulini su visoko učinkoviti u snižavanju HbA1c, imaju visoki rizik nastanka hipoglikemije, dovode do porast tjelesne težine, a glavna nuspojava je hipoglikemija, dok je njihova cijena varijabilna.

Kada terapija oralnim antidijabeticima postane neučinkovita, kao ***1. preporuka*** je dodatak **bazalnog inzulina (inzulin srednjedugog djelovanja NPH ili inzulin dugog djelovanja - glargin ili detemir)**, *obično uz istovremenu primjenu jednog ili dva oralna antidijabetika.*

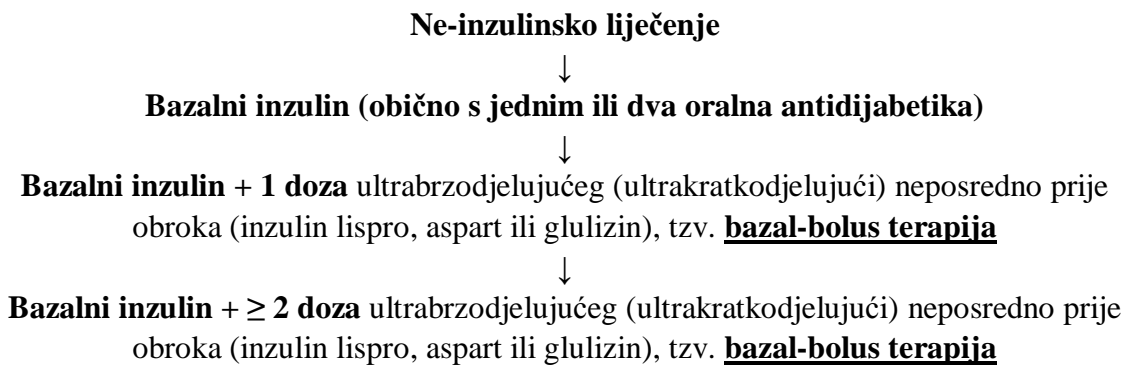
Inzulini dugog djelovanja imaju značajno manje noćnih hipoglikemija od inzulina srednjedugog djelovanja, ali su skuplji, a inzulin detemir zahtijeva i veće doze.

Većinu bolesnika koja zahtijeva inzulinsku terapiju moguće je liječiti jednom dozom bazalnog inzulina, ali neki će zahtijevati i ultrabrzodjelujuće (ultrakratkodjelujuće) neposredno prije obroka (inzulin lispro, aspart ili glulizin), tzv. **bazal-bolus terapija**.

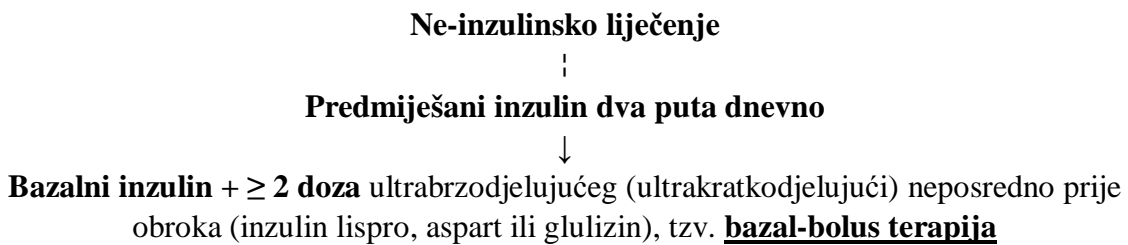
2. mogućnost predstavlja liječenje **predmiješanim inzulinama** koji sadrže fiksne doze inzulina (tzv. pre-mixed insulin), u dvije dnevne doze, prije jutarnjeg i večernjeg obroka (inzulini srednjedugog djelovanja s brzim učinkom ili inzulini srednjedugog djelovanja s ultrabrzim početkom djelovanja).

Ukoliko je HbA1c >9% prilikom postavljanja dijagnoze tipa 2 šećerne bolesti, može se razmotriti primjena inzulina kao inicijalna terapija, a svakako je potrebna kod bolesnika sa značajnim simptomima hiperglikemije ili HbA1c $\geq 10\%$.

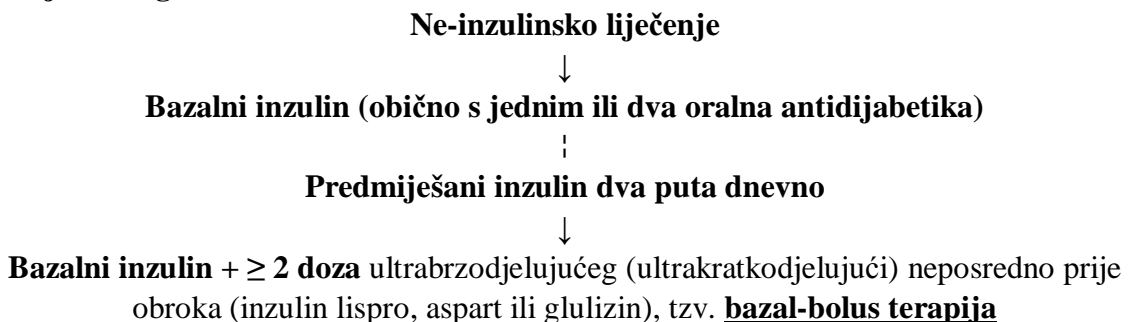
Algoritam liječenja inzulinom



ili rjeđa mogućnost:



ili rjeđa mogućnost:



Ključne točke inzulinske terapije:

- svaki inzulini snižava glukozu i HbA1c;
- svaki inzulini je vezan s porastom tjelesne težine i rizikom hipoglikemije;
- ukoliko se primijenjuju veće doze uz agresivniju titraciju, HbA1c bit će niži, ali uz veći rizik nastanka nuspojava;
- u usporedbi s humanim inzuliniima srednjeduga djelovanja (NPH inzulini), dugodjelujući inzulinski analozi (glargin i detemir) smanjuju nastanak noćne hipoglikemije, a ultrabrzodjelujući inzulinski analozi smanjuju postprandijalnu hiperglikemiju

U bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, kada terapija oralnim antidijabeticima postane neučinkovita, prva preporuka je dodatak **bazalnog inzulina (inzulini srednjedugog djelovanja NPH ili inzulini dugog djelovanja - glargin ili detemir)**, *obično uz istovremenu primjenu jednog ili dva oralna antidijabetika.*

S obzirom na literaturne podatke, najnovije smjernice i preporuke, svakako nije etički uskratiti dugodjelujuće inzulinske analoge, glargin i detemir, u bazalnoj terapiji inzuliniom i oralnim antidijabeticima kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, usprkos njihovoj visokoj cijeni, kod osoba koje ne dostižu ciljne vrijednosti HbA1c radi značajne hipoglikemije ili imaju značajne hipoglikemije usprkos zadovoljavajućim vrijednostima HbA1c; ako osoba ima ponavljajuće simptomatske hipoglikemije koje ograničavaju stil života; ako osoba treba asistenciju druge osobe za primjenu inzulina, a primjena dugodjelujućih inzulina će smanjiti potrebu s dva puta dnevno na jednom dnevno; ili ako osoba ne može koristiti medicinski proizvod za injiciranje NPH inzulina.

Svakako treba promijeniti napomenu u Osnovnoj listi lijekova HZZO-a (svibanj 2012.) u kojoj je indikacija za inzulini glargin i detemir ograničena „za bolesnike na intenziviranoj terapiji inzuliniom (dnevno 1 ili 2 injekcije bazalnog inzulina + 3 injekcije kratkodjelujućeg inzulina uz glavne obroke), koji tijekom posljednjih 6 mjeseci unatoč promjenama terapijske sheme ne uspijevaju postići zadovoljavajuću glukoregulaciju (HbA1c < 6,5%), koji imaju više od jedne hipoglikemije tjedno, a kod kojih se s ostalim vrstama inzulina ne može postići dobra regulacija glikemije, po preporuci i na odgovornost specijalista dijabetologa“.

Navedenu napomenu potrebno je promijeniti u suradnji sa Stručnim društvom s obzirom na nove spoznaje o ciljnim vrijednostima HbA1c, te jasne preporuke o bazalnoj terapiji inzuliniom (**bazalni inzulini: inzulini srednjedugog djelovanja (NPH inzulini) ili inzulini dugog djelovanja - glargin ili detemir)**, *uz istovremenu primjenu jednog ili dva oralna antidijabetika.* U kontroli glikemije, inzulini glargin i inzulini detemir ekvalentni su NPH inzuliniu i međusobno. Inzulini dugog djelovanja imaju značajno manje noćnih hipoglikemija od inzulina srednjedugog djelovanja, imaju višu cijenu, a inzulini detemir zahtijeva veće doze od inzulini glargina.

9. Literatura

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; Epub:EPub-.
2. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–865.
3. Holman RR, Paul SK, BethelMA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358: 2545–59.
5. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal R, et al. The association between severe symptomatic hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes:retrospective analysis from the ACCORD Study. *BMJ*. 2010; 340: 4909–18.
6. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358: 2560–72.
7. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
8. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-28.
9. Garber A. hypoglycaemia: a therapeutic concern in type 2 diabetes. *Lancet*. 2012;379:2215-6.
10. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002–12.
11. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011; 14: 665–71.
12. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. Impact of nocturnal hypoglycemic events on diabetes management, sleep quality, and next-day function: results from a four-country survey. *J Med Econ*. 2012; 15: 77–86.
13. Metelko Z, Pavlic Renar I, Poljicanin T, Szivovitz L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:263-7.
14. Huić M. Evidence-based medicine. In: Marušić M, editor. *Principles of Research in Medicine*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008: 219-234.
15. Micromedex Drugdex Database. Thomson Reuters, 2012.
16. Francetic I i sur. *Farmakoterapijski priručnik*. Medicinska naklada, Zagreb 2010.
17. Mitka M. Guidelines ease up on glycemic control for some patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2012;307:2243-4.
18. Madsbad S. Type 2 diabetes: which drug as add-on to metformin? *Lancet*. 2012;379:2222-3.
19. Diamant M. Choosing a blood-glucose lowering agent after metformin. *Lancet*. 2012;379:2220-1.
20. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613.
21. Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006383.

22. Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art.No.: CD003418.
23. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012;344:e1771
24. Li WX, Goe JF, Trian JH, Yan X, Yang L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Therapeutic Research*. 2010;71:211-38.
25. Fritsche A, Schweitzer MA, & Haring HU: Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2003; 138:952-959.
26. Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-69.
27. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al: Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375(9733):2234-2243.
28. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al: Safety and Efficacy of Once-Weekly Exenatide Compared With Insulin Glargine Titrated to Target in Patients With Type 2 Diabetes Over 84 Weeks. *Diabetes Care* 2012; 35(4):683-689.
29. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al: Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28(2):260-265.
30. Fritsche A, Larbig M, Owens D, et al: Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(2):115-123.
31. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, 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(9618):1073-1084.
32. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al: The DURABILITY of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin Efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. *Diabetes Care* 2011; 34(2):249-255.
33. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, et al: Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2008; 31(1):20-25.
34. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Screenan S, Balci M, Munoz-Torres M et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1498-507.
35. Raslova K, Bogoev M, Raz I, et al: Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 66(2):193-201.
36. Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, et al: Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(3):268-275.
37. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al: Addition of bisphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007; Epub:--.
38. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(36).

39. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Ottawa: The Agency; 2010.
40. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med.* 2011;5(1):e35-e48.
41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Therapeutic review report: Clinical review. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylureas. Ottawa: The Agency; 2010.
42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Therapeutic review report: Economic evaluation. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylureas combination therapy. Ottawa: The Agency; 2010.
43. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Summary report: Second- and Third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2011.
44. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ.* 2011. DOI:10.1503/cmaj.110178
45. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus *CMAJ.* 2009;180(4):400-407.
46. Brandle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus, modeling for interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2011;49:217-230.
47. Pfohl M, Dippel FW, Kostlev K, Fuchs S, Kotowa W. Basal supported oral therapy with insulin glargin results in longer persistence and lower costs compared with insulin detemir in type 2 diabetics in Germany. *Health Outcomes research in Medicine.* 2011;2:e39-e50.
48. Suh DC, Aagren M. Cost-effectiveness of insulin detemir: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011;11:641-55.
49. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2, Medix. 2011;Supl. 2:8-34.
50. The National Guideline Clearinghouse™ (NGC). Guideline Summary NGC-7749. 2010. Optimal therapy recommendation for the prescribing and use of insulin analogues.
51. The American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) Diabetes Care Plan Guidelines. *Endocr Pract.* 2011;17 (Suppl 2):1-53.
52. NICE. Type 2 Diabetes: The Management of Type 2 Diabetes: NICE Clinical Guideline 87. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
53. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
54. Healthcare Improvement Scotland, SMC, Scotland, 2004-2012.
55. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2. Executive summary of final report A05-03, 2009.

Dodatak I. Registri kliničkih istraživanja: Intervencijska (RCT) istraživanja relativne učinkovitosti i sigurnosti inzulina glargina i inzulina detemira, u tijeku

Tablica 1. Registri kliničkih istraživanja: Intervencijska (RCT) istraživanja relativne učinkovitosti i sigurnosti inzulina glargina i inzulina detemira, u tijeku

NCT/ ISRCTN ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
Inzulina glargina						
NCT00960661 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00960661?term=insulin+glargine&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=5	A Randomized Trial Comparing Two Therapies: Basal Insulin/Glargine , Exenatide and Metformin Therapy (BET) or Basal Insulin/Glargine , Bolus Insulin Lispro and Metformin Therapy (BBT) in Subjects With Type 2 Diabetes Who Were Previously Treated by Basal Insulin Glargine With Either Metformin or Metformin and Sulfonylurea	Amylin Pharmaceuticals, Inc.	975	Intervencijsko, RCT	Rujan 2009.	Kolovoz 2013.
NCT01499082 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499082?term=insulin+glargine&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=6	6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both Plus Mealtime Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6-month Safety Extension Period	Sanofi-Aventis	800	Intervencijsko, RCT	Prosinac 2011.	Listopad 2013.
NCT01499095 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499095?term=insulin+glargine&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=7	6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination With Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6 Month	Sanofi-Aventis	800	Intervencijsko, RCT	Prosinac 2011.	Listopad 2013.

	Safety Extension Period					
NCT01461577 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461577?term=insulin+glargine&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=8	A Multicenter, Open-label, Single-arm, 24 Week Phase IV Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Treatment of Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus Following Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Failure	Sanofi-Aventis	100	Intervencijsko, RCT	Listopad 2011.	Studeni 2012.
NCT01584232 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584232?term=insulin+glargine&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=11	A Phase 3 Study of Dulaglutide Compared to Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on a Sulfonylurea and/or Biguanide	Eli Lilly and Company	360	Intervencijsko, RCT	Travanj 2012.	Srpanj 2013.
NCT01476475 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01476475?term=insulin+glargine&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=27	A Randomized, 24-week, Open-label, 2-arm Parallel-group, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine on Top of Metformin in Type 2 Diabetic Patients	Sanofi-Aventis	310	Intervencijsko, RCT	Studeni 2011	Prosinac 2012
NCT00979628 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00979628?term=insulin+glargine&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=33	Basal Bolus Versus Basal Insulin Regimen for the Treatment of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes Mellitus : a Randomized, Open Labeled, Non-inferiority Controlled Study	Sanofi-Aventis	375	Intervencijsko, RCT	Siječanj 2010	Lipanj 2011
NCT01570751 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01570751?term=insulin+glargine&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=38	A Trial Comparing the Efficacy, Patient-reported Outcomes and Safety of Insulin Degludec 200 U/mL vs Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Requiring High-dose Insulin	Novo Nordisk	144	Intervencijsko, RCT	Travanj 2012.	Rujan 2013.
NCT01175824 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175824?term=insulin+glargine&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=44	Comparison of Twice-Daily Insulin Lispro Low Mixture Versus Once-Daily Basal Insulin Glargine and Once-Daily Prandial Insulin Lispro as Insulin	Eli Lilly and Company	478	Intervencijsko, RCT	Travanj 2011.	Studeni 2012.

	Intensification Strategies in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Basal Insulin Glargine and Metformin and/or Pioglitazone					
Inzulin detemir						
NCT01281605 http://prsinformaltrial.gov/ct2/show/NCT01281605?term=insulin+detemir&recr=Open&type=Intr&cond=type+2+diabetes&rank=1	Comparison of Two Titration Programs of Adding Insulin Detemir to Oral Antidiabetic Drugs in Poorly Controlled Type 2 Diabetes Patients	Mackay Memorial Hospital	200	Intervencijsko, RCT	Siječanj 2011.	Svibanj 2012.