Studie SOLVE™ – včasná iniciace terapie inzulinem detemir u diabetiků 2. typu

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.
Diabetologické centrum Zlín, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Interní Med. 2012; 14(3): 132–134

SOLVE™ (Study of Once-Daily Levemir) je observační 24týdenní studie, která probíhala v 10 zemích světa a byla zaměřena na iniciaci terapie inzulinem detemir u diabetiků 2. typu, kteří byli léčeni jedním, nebo více perorálními antidiabetiky. Výsledky studie byly v několika výstupech prezentovány na 21. kongresu IDF (International Diabetes Federation) v prosinci 2011 v Dubaji. Studie zahrnula 17 374 pacientů s diabetem průměrného věku 62 ± 12 let a trváním diabetu 10 ± 7 let s neuspokojivou kompenzací diabetu HbA_{1c} 8,9 ± 1,6 % (DCCT). Detemir byl kombinován s metforminem, se sulfonylureou a nebo s metforminem a sulfonylureou společně. Na konci studie po 24 týdnech HbA_{1c} < 7 % získalo po přidání detemiru 45 % pacientů léčených metforminem, 39 % pacientů léčených sulfonylureou a 24 % pacientů léčených oběma perorálními antidiabetiky. Spotřeba inzulinu byla prakticky stejná ve všech třech skupinách: 0,25 ± 0,19 IU/kg v metforminové skupině, 0,24 ± 0,17 IU/kg v sulfonylureové a 0,24 ± 0,14 ve skupině s kombinací antidiabetik. Incidence těžkých hypoglykemií byla velice nízká po 12 i 24 týdnech. Ve všech třech skupinách došlo v průběhu sledování ke snížení hmotnosti. Největší redukce hmotnosti o 1,3 ± 7,9 kg byla zaznamenána ve skupině metformin + detemir. V této skupině také byla nejnižší incidence menších hypoglykemií (tabulka 1, obrázek 1).

Subanalýza studie SOLVE™ publikovaná Meneghinim, a kol. se zabývala bezpečností inzulinu detemir u pacientů léčených perorálními antidiabetiky, kteří měli v předchozí anamnéze hypoglykemie. 93 % pacientů mělo jednu nebo 2 menší hypoglykemie a 11 % pacientů mělo v anamnéze těžkou hypoglykemickou příhodu. V průběhu sledování se iniciální dávka inzulinu detemir zvedla o 9 ± 15 IU z 12,6 ± 6,3 IU (0,16 ± 0,09 IU/kg) na 21,6 ± 15,6 IU (0,27 ± 0,17 IU/kg) s cílem dosažení požadovaných cílů kompenzace. Během studie 11,2 % pacientů mělo nejméně jednu hypoglykemii a 0,1 % jednu těžkou hypoglykemii. Pacienti, kteří měli před nasazením inzulinu hypoglykemie, vykazovali častější menší hypoglykemie 5,3/pacienta/rok oproti 2,1 epizod/pacienta/rok ve skupině bez anamnézy hypoglykemií. Rekurenci jakékoliv hypoglykemie po nasazení inzulinu uvádělo však méně jak 33 % pacientů a jen jeden pacient měl těžkou hypoglykemii, což dokumentovalo bezpečnost zvoleného inzulinového režimu s detemirem v bazále. Velmi zajímavé snížení incidence těžkých hypoglykemií během studie bude předmětem dalších analýz, i když úvodní výskyt mohl být ovlivněn retrospektivním sběrem dat při zahájení studie.

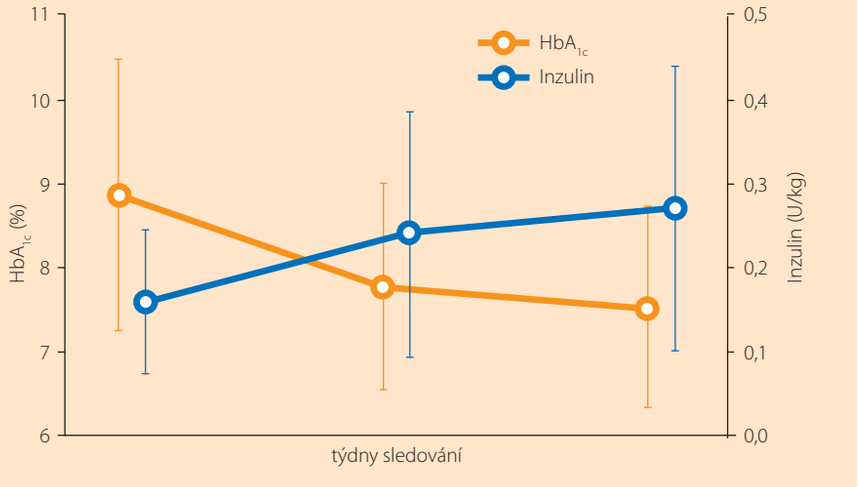
V subanalýze studie SOLVE™ Vora, a kol. sledovali hmotnostní změny spojené s nasazením bazálního inzulinu detemir k perorálním antidiabetikům v klinické praxi. Průměrná hmotnost se snížila z 80,8 ± 17,6 kg na 80,3 ± 17,0 kg (snížení o 0,6 kg). Zajímavé byly i změny hmotnosti v jednotlivých skupinách dle BMI. 49 % pacientů s BMI ≥ 35 redukovalo hmotnost o více jak 1 kg, ve skupině s BMI 35–30 42 %,

Tabulka 1. Souhrn účinnosti a bezpečnosti terapie ve studii SOLVE™

	Začátek inzulinoterapie	Konečná kontrola	Změna	p
Glykemie nalačno (mmol/l)	10,1 ± 3,0	7,1 ± 1,8	-3,1 ± 3,0	< **0,001**
HbA_{1c} (%)	8,9 ± 1,6	7,5 ± 1,2	-1,3 ± 1,5	< 0,001
Hmotnost	80,9 ± 17,6	80,3 ± 17,0	-0,6 ± 5,7	< **0,001**
BMI	29,2 ± 5,3	29,0 ± 5,2	-0,2 ± 1,5	< **0,001**
Hypoglykemie N (%)				
Těžké	85 (0,5%)	15 (0,1%)		< **0,001**
Menší	812 (4,7%)	930 (6,2%)		< **0,001**
Dávka inzulinu IU	13 ± 6	22 ± 16	9 ± 15	< **0,001**
IU/kg	0,16 ± 0,09	0,27 ± 0,17	0,11 ± 0,17	< **0,001**

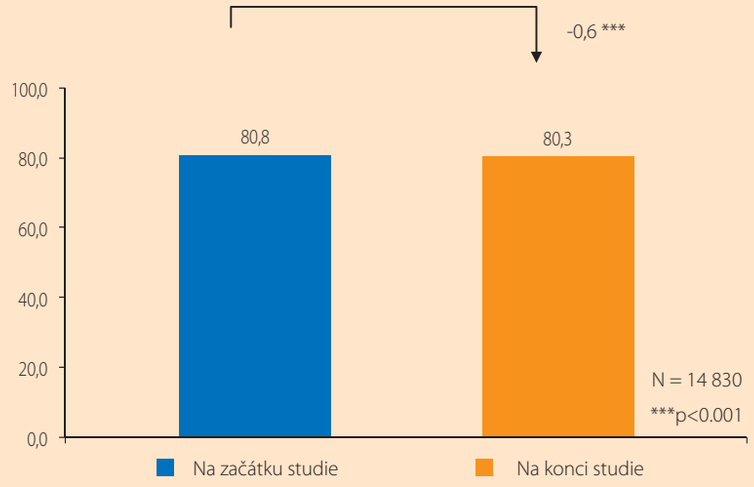
Dle Vora J, et al. Study of Once-Daily Levemir (SOLVE™): Weight changes associated with the initiation of once-daily insulin detemir in patients with type 2 diabetes mellitus. IDF, 2011. Poster discussion 0829.

Obrázek 1. HbA_{1c} a spotřeba inzulinu během sledování ve studii SOLVE™



Dle Caputo S. Study of Once-Daily Levemir (SOLVE™): Glycaemic control and impact of once-daily insulin detemir in routine clinical practice. IDF, 2011. P 1450.

Obrázek 2. Hmotnost, HbA_{1c} a výskyt hypoglykemií ve studii SOLVE™



Hlavní parametry	HbA_{1c} (% DCCT; mmol/mol)	Celkové hypoglykemie (pacient/rok)		Dávka inzulinu (U/kg)
		Závažné	Mírné	
Na začátku studie	8,9 (75)	0,04	1,58	0,16
Na konci studie	7,5 (59)	0,01	1,83	0,27

Dle Vora J, et al. Study of Once-Daily Levemir (SOLVE™): Addition of once-daily insulin detemir to Metformin and/or Sulphonylurea. IDF, 2012. Poster discussion 0822.

ve skupině 30–25 32 % a ve skupině s BMI < 25 jen 19 % pacientů snížilo hmotnost o 1 kg. HbA_{1c} se snížil o 1,3 % ve všech BMI skupinách. Spotřeba inzulinu narůstala se vzrůstem BMI, ale počet jednotek na kg hmotnosti byl podobný napříč skupinami. Výskyt nejméně jedné hypoglykemie se také snižoval se vzestupem BMI. Autoři subanalýzy uzavřeli, že pacienti se špatně kompenzovaným diabetem 2. typu na perorálních antidiabeticích získali po nasazení inzulinu detemir v bazální dávce jedenkrát denně signifikantní redukci hodnoty HbA_{1c} bez hmotnostních přírůstků (obrázek 2).

Další subanalýzu studie SOLVE™ prezentovali na 21. kongresu IDF Dzida, a kol. Zaměřili se na bezpečnost inzulinu detemir v bazálním režimu přidaného k perorálním antidiabetikům u diabetiků ve věkové kategorii nad 75 let. Po 24 týdnech léčby došlo k podobné redukci hodnoty HbA_{1c} ve věkové skupině ≥ 75 let: 7,6 ± 1,1 %, snížení o 1,2 % ve srovnání se skupinou pod 75 let: HbA_{1c} 7,5 ± 1,2 % (snížení o 1,3 %). Glykemie nalačno se snížila o 3,1 mmol/l v obou věkových skupinách. Během studie se snížil počet těžkých hypoglykemií: ≥ 75 let z 0,5 % na 0,1 % a < 75 let z 0, 5 na 0,2 %. Incidence menších hypoglykemií během studie vzrostla v obou skupinách: ≥ 75 let z 1,1 na 2 na osobu/rok, < 75 let z 1,7 k 1,8 na osobu/rok. Hmotnost se v obou skupinách snížila: ≥ 75 let o 0,5 ± 6,4 kg a < 75 let o 0,6 ± 5,5 kg. Autoři shrnuli, že u pacientů ve věkové skupině ≥ 75 let zlepšení HbA1c o 1,2 % nebylo spojeno se zvýšením rizika těžkých hypoglykemií, ani se zvýšením hmotnosti.

V průběhu studie SOLVE™ se prokázalo (Caputo, a kol.) snížení počtu pacientů, kteří na konci studie užívali 2 a více perorálních antidiabetik, avšak při vyšší dávce bazálního inzulinu detemir. Procento menších nočních hypoglykemií bylo podobné na začátku i na konci studie (0,27 vs. 0,28 příhod na pacienta/rok). Studie hodnotila i kvalitu života pacientů (Khunti, a kol.) pomocí Insulin Treatment Appraisal Scale (ITAS). Bazální inzulinová terapie a úpravy dávkování pacientem nebyly hodnoceny jako obtížné a pacienti zlepšili v průběhu studie svůj postoj k inzulinoterapii.

Terapie bazálním inzulinem, dlouhodobým inzulinovým analogem přidaným k terapii perorálními antidiabetiky, je účinná, jednoduchá a bezpečná terapie pro diabetiky 2. typu s neuspokojivou kompenzací onemocnění.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.
Diabetologické centrum Zlín,
Krajská nemocnice T. Bati, a. s.
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
adamikova@bnzlin.cz