

## ایمنی و اثربخشی درمان با آفالوگ انسولین نوومیکس® در بیماران ایرانی مبتلا به دیابت نوع ۲: نتایج

مطالعه A1chieve

محمد ابراهیم خمسه<sup>۱\*</sup>، علیرضا استقامتی<sup>۲</sup>، غلامرضا پیشداد<sup>۳</sup>، میترا نیافر<sup>۴</sup>، مرتضی تقی<sup>۵</sup>، حمیرا رشیدی<sup>۶</sup>

۱. مرکز تحقیقات غدد، انتستیتو عدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. بیمارستان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴. مرکز تحقیقات سلامت استخوان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۵. مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۶. مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران

نشریه پایش

سال سیزدهم شماره ششم آذر - دی ۱۳۹۳ صص ۷۰۳-۶۹۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۰/۲۵

[نشر الکترونیک پیش از انتشار- ۷ آبان ۹۳]

### چکیده

هدف از انجام این مطالعه بررسی سلامت و اثربخشی درمان با انسولین بیفاریک آسپارت (نوومیکس® ۳۰) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با استفاده از نتایج مطالعه A1chieve مطالعه A1chieve یک مطالعه مشاهداتی، بین‌المللی، چندمرکزی و open-label به مدت ۲۴ هفته بود. در این مطالعه که در ۲۸ کشور جهان و بر روی ۶۶۷۲۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام گردید، سلامت و اثربخشی انسولین‌های آفالوگ مورد بررسی قرار گرفت. در اینجا نتایج حاصله از درمان ۹۱۹ بیمار ایرانی مبتلا به دیابت نوع ۲ با انسولین نوومیکس® ۳۰ ذکر می‌گردد. این بیماران پیش از مطالعه در گروههای بدون هیچگونه درمان، تحت درمان با داروهای خوراکی کاهنده قند خون و انسولین با یا بدون داروهای خوراکی قرار داشته و در این مطالعه تحت درمان با نوومیکس® ۳۰ قرار گرفتند. در پایان نتایج حاصله به تفکیک در مورد هر گروه مورد بررسی قرار گرفت. در طول مدت ۲۴ هفته درمان با نوومیکس® ۳۰ HbA1c بیماران به طور کلی به میزان ۱/۲ درصد کاهش یافت ( $P < 0.001$ ) بهرغم کاهش معنی‌دار در قندهای ناشتا و نیز قندهای پس از غذا، در پایان مطالعه کاهش قابل ملاحظه‌ای در بروز موارد افت قند خون شدید و شیانه در گروهی که قبل از درمان با انسولین بوده‌اند، مشاهده شد. میزان فشار خون شریانی به طور معنی‌دار کاهش یافته و نیز بهبود کیفیت زندگی در بیماران مشاهده گردید. انسولین نوومیکس® ۳۰ در بیماران ایرانی مبتلا به دیابت نوع ۲ به خوبی تحمل شده و به رغم کنترل قابل ملاحظه قند خون، بروز هیپوگلیسمی افزایش نداشت.

**کلیدواژه:** دیابت نوع ۲، عوارض مزمن، کنترل متابولیک

\* نویسنده پاسخگو؛ تهران، میدان ولی‌عصر، خیابان کریم خان زند، خیابان شهید ولدی، کوچه فیروزگر، بیمارستان فیروزگر، طبقه چهارم، مرکز تحقیقات غدد (فیروزگر)، انتستیتو عدد درون‌ریز و متابولیسم، کد پستی ۱۵۹۳۷۴۸۷۱۱  
تلفن: ۸۸۹۴۵۱۷۲  
E-mail: khamseh.m@iums.ac.ir

## مقدمه

با نام تجاری نوومیکس<sup>®</sup> ۳۰ است. این مقاله نتایج حاصل از دوره درمان ۲۴ هفته‌ای در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با این دارو را بیان نمود. نوومیکس<sup>®</sup> (انسولین بیفارازیک آسپارت ۳۰) در مقایسه با انسولین انسانی دارای شروع اثر سریع‌تری است که باعث کنترل بهتر قند خون پس از صرف غذا با تزریق دوز دارو قبل و یا بلافضلله پس از مصرف غذا می‌شود. این انسولین را می‌توان به صورت تزریق یک نوبت روزانه زیرجلدی به همراه داروهای خوراکی تجویز نمود و در صورت نیاز تعداد دفعات تزریق را به دو و یا سه بار در روز افزایش داد.

## مواد و روش کار

A1chieve یک مطالعه مشاهده‌ای، آینده نگر، چند مرکزی، دو سویه باز و غیر مداخله‌ای در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. مدت زمان مطالعه ۲۴ هفته از زمان ورود بیمار به مطالعه بود. بیماران در طول درمان، مورد معاینات بالینی دوره‌ای خود در شروع درمان، در هفته ۱۲ و در هفته ۲۴ قرار می‌گرفتند و هیچ نوع روش استاندارد و تعریف شده‌ای در بررسی‌های دوره‌ای اعمال نمی‌شد. تصادفی سازی انجام نشده و بیماران برای عدم ادامه درمان و یا عدم مراجعه به موقع مورد پیگیری ویژه‌ای قرار نمی‌گرفتند. هدف اصلی مطالعه بررسی تعداد عوارض جانبی شدید دارو شامل افت قند خون شدید از زمان شروع مطالعه تا آخر دوره درمان بود. در کنار این هدف اصلی، هدف دیگر مطالعه بررسی سایر پارامترهای بی‌خطری دارو مانند افت قند خون و افت قند خون شبانه و اثر بخشی دارو بود. اهداف ثانویه شامل تغییر در HbA1c، قند ناشتا و قند دو ساعت پس از صبحانه، درصد بیمارانی که به مطلوب رسیده‌اند، بررسی پروفایل چربی، نشانگرهای خطر بیماری قلبی-عروقی، میزان افزایش وزن و میزان رضایت از درمان بود.

منظور از افت قند خون بروز یکی از شرایط ذیل بود:

- ۱- علائم افت قند خون که با مصرف کربوهیدرات خوراکی، گلوکاگون و یا تزریق وریدی قند رفع شود-۲- هرگونه قند خون کمتر از ۵۶ میلی‌گرم/ دسی لیتر با علامت یا بدون علامت. تعریف افت قند خون شبانه مانند افت قند خون است که از نظر زمانی در طول شب یعنی بعد از تزریق شبانه انسولین و قبل از صبح روی دهد. افت قند خون شدید به افت قند خون همراه با علائم شدید سیستم عصبی مرکزی گفته می‌شود که بیمار قادر به درمان خود نبوده و گلوکز پلاسمای کمتر از ۵۶ میلی‌گرم در دسی لیتر باشد.

تمام کشورهای جهان در میانه اپیدیمی بیماری دیابت قرار دارند. ماهیت مژمن و پیشرونده بیماری دیابت نوع ۲ باعث می‌شود که به مرور زمان افراد قادر به مدیریت و کنترل میزان قند خون خود نبوده و نتوانند میزان هموگلوبین گلیکوزیله خود را با استفاده از داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون در سطح نرمال نگه دارند و متاسفانه دچار عوارض ناشی از بیماری می‌شوند [۱، ۲]. علاوه بر این، کنترل نامطلوب قند خون در بیمارانی که انسولین دریافت می‌دارند، نیز به طور معمول دیده می‌شود [۳]. انجمن دیابت آمریکا (ADA) حداقل میزان HbA1c قابل قبول در افراد مبتلا به دیابت را ۷ درصد [۴] و فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF) حداقل میزان HbA1c را، ۶/۵٪ تعیین نموده اند [۵]. طبق دستورالعمل های انجمن دیابت آمریکا (ADA) و فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF) تغییر رژیم درمانی هنگامی که میزان HbA1c به حد مطلوب نرسیده باشد، ضروری است. با این حال، در عمل، اغلب افراد مبتلا به دیابت نوع دو، دوره‌های طولانی که میزان HbA1c افزایش خطر ابتلا به عوارض مژمن بیماری دیابت هستند [۶-۸]. آنا لوگ‌های مدرن انسولین به منظور کمک به کنترل بهتر قند خون و توجه به پیامدهایی مانند کاهش بروز هیپوگلیسمی و افزایش وزن بدن، طراحی شده‌اند [۹، ۱۰]. این داروها اثر بخشی بیشتر خود را در کنترل قند خون و بهبود تحمل بدن در کارآزمایی‌های بالینی (تصادفی شده شاهدار)، و مطالعات مشاهده‌ای نشان داده اند [۱۱-۱۷]. هر چند اثر بخشی این داروها در کارآزمایی‌های بالینی تایید شده است، اما به دلیل محدود بودن جمعیت تحت مطالعه در کارآزمایی‌های بالینی از نظر تعداد و پراکندگی نژادی و تفاوت دسترسی به مراقبتها درمانی، مطالعات مشاهده‌ای جایگاه ویژه‌ای پیدا می‌کنند. یکی از بزرگترین مطالعاتی که تا کنون در مورد دیابت انجام شده است، مطالعه A1chieve است. هدف از این مطالعه، بررسی بی‌خطری بالینی و تعیین میزان اثربخشی آنالوگ‌های انسولین در یک جمعیت بزرگ و با تنوع نژادی و با برخورداری متفاوت از شیوه مراقبتها درمانی است. این مطالعه در سطح دنیا با مشارکت ۲۸ کشور مختلف و در بین جمعیتی بیش از ۶۶۰۰۰ نفر انجام شد. از ۲۸ کشور مشارکت‌کننده در این مطالعه ۱۱ کشور از خاور میانه و از جمله ایران مشارکت داشتند [۱۸]. آنالوگ انسولین مورد بررسی در مطالعه ایران، انسولین بیفارازیک آسپارت ۳۰

زن بودند. متوسط سن بیماران  $56/6 \pm 12/6$  سال و متوسط وزن آنان  $73/0 \pm 13/3$  کیلوگرم بود. شاخص توده بدنی بیماران به طور متوسط  $4/4 \pm 27/7$  کیلوگرم بر متر مربع بود. مدت زمان ابتلای بیماران به دیابت به طور متوسط  $7/5 \pm 11/3$  سال و میانگین درصد HbA1c در بیماران  $1/7 \pm 9/4$  بود. رژیم درمانی بیماران قبل از ورود به مطالعه در  $61/6 \pm 61/7$  از موارد (۵۶۶ نفر) درمان خوراکی و در  $34/5$  درصد از موارد (۳۱۷ بیمار) درمان خوراکی و انسولین به صورت توان بود؛  $3/9$  درصد (۳۶ نفر) بدون درمان قبلی وارد مطالعه شدند (جدول ۱).

اطلاعات مربوط به اثر بخشی دارو: میزان HbA1c با دو معیار تعريف شده توسط فدراسیون بین المللی دیابت و انجمان ملی دیابت بررسی شد. در ورود به مطالعه اطلاعات پایه‌ی بیماران نشان داد که فقط  $2/9$  درصد از بیماران میزان HbA1c کمتر یا مساوی  $6/5$  درصد داشتند اما در هفته ۲۴ این میزان به  $10/2$  درصد افزایش یافت که این افزایش از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0.001$ ). در مورد میزان HbA1c کمتر از  $7$  درصد،  $4/5$  درصد از بیماران در ورود به مطالعه در این حد کنترل بودند که این میزان در هفته ۲۴ بعد از درمان به  $19/6$  درصد افزایش یافت، که و این افزایش از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0.001$ ). جدول ۲ نشان دهنده میزان کاهش HbA1c در هفته ۲۴ بر اساس نوع درمان قبل از ورود به مطالعه است. در مجموع بیماران، میانگین میزان کاهش HbA1c،  $1/7$  درصد بود. میزان کاهش HbA1c در گروهی که در رژیم درمانی قبلی آن‌ها انسولین وجود نداشته  $1/9$  درصد بود و در گروهی که در رژیم درمانی قبلی آن‌ها انسولین وجود داشت،  $1/2$  درصد بود. میزان کاهش در هر دو گروه از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0.001$ ). جدول ۲ همچنین میزان کاهش قند خون ناشتا را در هفته ۲۴ بر اساس نوع درمان قبل از ورود به مطالعه نشان می‌دهد. میزان قند خون ناشتا در گروهی که در رژیم درمانی قبلی آنها انسولین وجود نداشته است، در زمان ورود به مطالعه  $22/0$  میلی گرم در دسی لیتر بود و در هفته ۲۴ بعد از ورود به مطالعه به طور متوسط  $8/3$  میلی گرم در دسی لیتر یافته بود؛ که این کاهش از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0.001$ ). میزان قند خون ناشتا در گروهی که در رژیم درمانی قبلی آن‌ها انسولین وجود داشته است در ورود به مطالعه  $18/6$  میلی گرم در دسی لیتر بود و در هفته  $24$  بعد از ورود به مطالعه به طور متوسط  $4/7$  میلی گرم در دسی لیتر یافته بود که این کاهش از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0.001$ ). در جدول ۲ میزان کاهش قند خون بعد از صبحانه را در هفته ۲۴ بر اساس نوع درمان قبل از ورود به مطالعه را نیز

شرایط ورود به مطالعه: تعداد بیماران ایرانی شرکت‌کننده در این مطالعه  $919$  نفر و تعداد محققان در این پروژه مجموعاً  $84$  نفر بود. انتخاب افراد برای ورود به مطالعه، بر اساس تشخیص پزشک معالج برای تجویز انسولین نومیکس<sup>®</sup> در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که هنوز درمان با این نوع انسولین‌ها را تجربه نکرده و یا حداقل در مدت  $4$  هفته قبلاً از ورود به این مطالعه درمان با این نوع انسولین را شروع کرده بودند، بود.

شرایط خروج از مطالعه: افرادی که در مدتی بیش از  $4$  هفته قبلاً از ورود به مطالعه، تحت درمان با انسولین آنالوگ نومیکس<sup>®</sup> قرار گرفته بودند، افراد با سابقه حساسیت زیاد به آنالوگ‌های انسولین و یا به هر یک از مواد سازنده این داروها، زنان باردار، مادران شیرده و یا زنانی که قصد باردار شدن در  $6$  ماه بعد از شروع مطالعه را داشتند، از مطالعه خارج شدند. معیار قطع درمان بر اساس ارزیابی بالینی و نظر پزشک معالج بود. میزان رضایت از درمان توسط پرسشنامه EQ-5D یک ابزار استاندارد برای اندازه گیری شد. پرسشنامه EQ-5D گیری پیامدهای سلامت در طیف گسترده‌ای از شرایط بهداشت و درمان است که یک پروفایل ساده توصیفی و شاخص تک عددی برای اندازه گیری وضعیت سلامت فراهم می‌کند. این پرسشنامه میزان رضایت بیمار از درمان را در پنج بعد حرکت، مراقبت از خود، فعالیت‌های عادی، درد و یا عدم راحتی، افسردگی و یا اضطراب مورد بررسی قرار می‌دهد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات روش‌های آنالیز آماری تحلیل توصیفی مانند میانگین و انحراف معیار برای داده‌های کمی و فراوانی و درصد برای داده‌های کیفی به کار گرفته شد. روش‌های آنالیز آماری تحلیلی برای مقایسه اثر بخشی داروها در شروع و اتمام درمان، مورد استفاده قرار گرفت. برای مقایسه فشار خون به دلیل عدم توزیع نرمال داده‌ها از آزمون ویلکوکسون استفاده شد. برای پیش‌بینی میزان اثر متغیرهای اثر گذار بر پیامد درمان از آنالیز ANCOVA برای داده‌های کمی و تحلیل رگرسیون لوگستیک برای داده‌های کیفی استفاده شد. نتایج همه تست‌های آماری به صورت دوطرفه و با ضریب خطای قابل قبول  $0.05$  مورد بررسی قرار گرفتند. برای تحلیل آماری از نرم افزارهای FAS و EAS استفاده شد. این مطالعه به تایید کمیته اخلاقی کشوری رسید و پس از توضیح شرایط مطالعه و عوارض احتمالی دارو برای بیماران، از آنها رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید.

### یافته‌ها

تعداد بیماران ایرانی شرکت‌کننده در این مطالعه  $919$  نفر بود.  $37/6$  درصد از بیماران (۳۴۶ نفر) مرد و  $62/4$  درصد از بیماران (۵۷۳ نفر)

کیلوگرم افزایش یافت، و این میزان تغییر از لحظه آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). در گروه بیماران با رژیم قبلی درمانی داروهای خوراکی، متوسط وزن در بیماران در شروع درمان  $71/9$  کیلوگرم بود که این میزان تغییر از لحظه آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). در گروه بیماران با درمان انسولین و درمان خوراکی متوسط وزن در بیماران در شروع درمان  $75/1$  کیلوگرم بود که این میزان در هفته  $24$ ،  $0/6$  کیلوگرم افزایش یافت. این میزان تغییر از لحظه آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). در گروه بیمارانی که در رژیم درمانی قبل از ورود به مطالعه، انسولین دریافت نمی‌کردند، وزن اولیه  $71/9$  کیلوگرم و در بیمارانی که انسولین دریافت می‌کردند، میزان متوسط وزن  $75/2$  کیلوگرم بود که در هفته  $24$  پس از درمان، در گروه اول متوسط وزن  $1/9$  کیلوگرم و در گروه دوم  $0/7$  کیلوگرم افزایش یافت که در هر دو گروه این افزایش معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). وضعیت رضایتمندی بیماران: میزان رضایت بیمار از درمان که با پرسشنامه EQ-5D در مقیاس صفر یعنی بدترین وضعیت قابل تصور سلامت تا  $100$  یعنی بهترین وضعیت سلامت اندازه گیری شد. در بیمارانی که در رژیم درمانی قبلی آنها انسولین وجود نداشت در شروع درمان نمره‌ای که بیماران به وضعیت سلامت خود و رضایت از درمان دادند،  $65$  بود و در هفته  $24$  بعد از درمان این نمره به  $75$  افزایش یافت. میانگین این نمره در بیمارانی که در رژیم درمانی قبلی آنها انسولین وجود داشت در شروع درمان  $67$  بود و در هفته  $24$  بعد از درمان این نمره به  $73$  افزایش یافت.

می‌توان یافت. میزان قند خون بعد از صرف صبحانه در گروهی که در رژیم درمانی قبلی آنها انسولین وجود نداشته است در ورود به مطالعه  $319$  میلی‌گرم در دسی لیتر بود و در هفته  $24$  به طور متوسط  $133$  میلی‌گرم در دسی لیتر کاهش یافته بود که این کاهش از لحظه آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). میزان قند خون بعد از صرف صبحانه در گروهی که در رژیم درمانی قبلی آنها انسولین وجود داشته است، در ورود به مطالعه  $267$  میلی‌گرم در دسی لیتر بود و در هفته  $24$  به طور متوسط  $76$  میلی‌گرم در دسی لیتر کاهش یافته بود که این کاهش از لحظه آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ).

اطلاعات مربوط به بی‌خطر بودن دارو: جدول ۳ میزان تفاوت بروز افت قند خون (خفیف، شدید و شبانه) را پس از  $24$  هفته درمان و بر اساس نوع درمان قبل از ورود به مطالعه نشان می‌دهد. همانگونه که در جدول مشاهده می‌کنید کاهش قابل ملاحظه‌ای در بروز موارد افت قند خون شدید در گروهی که قبلاً تحت درمان با انسولین بوده‌اند، در پایان مطالعه مشاهده می‌شود. همچنین افت قند خون شبانه پس از شروع درمان با انسولین نوومیکس  $30$  به صورت قابل ملاحظه در گروهی که قبلاً از داروهای خوراکی به همراه انسولین استفاده می‌کردند، کاهش یافت ( $P < 0.001$ ).

متوسط وزن در بیماران در شروع درمان  $73$  کیلوگرم بود که این میزان در هفته  $24$  به طور متوسط  $1/4$  کیلوگرم افزایش یافت. در گروه بیماران بدون رژیم درمانی قبلی متوسط وزن در بیماران در شروع درمان  $71/5$  کیلوگرم بود که این میزان در هفته  $24$ ،  $2/0$

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران ایرانی شرکت کننده در مطالعه A1chieve

جمع کل	انسولین ± داروهای خوارکی	داروهای خوارکی	بدون رژیم درمانی قبلی	
۹۱۹	۳۱۷	۵۶۶	۳۶	تعداد
۱۰۰	۳۴/۵	۶۱/۶	۳/۹	درصد از کل بیماران
۳۷/۶ / ۶۲/۴	۳۶/۳ / ۶۳/۷	۳۷/۳ / ۶۲/۷	۵۵/۶ / ۴۴/۴	نسبت مرد به زن (درصد)
۵۶/۶ ( $\pm 12/0$ )	۵۵/۹ ( $\pm 13/0$ )	۵۷/۳ ( $\pm 11/0$ )	۵۱/۷ ( $\pm 16/5$ )	سن (سال)
۷۳/۰ ( $\pm 13/3$ )	۷۵/۱ ( $\pm 15/1$ )	۷۱/۹ ( $\pm 12/1$ )	۷۱/۵ ( $\pm 12/9$ )	وزن (کیلوگرم)
۲۷/۷ ( $\pm 4/4$ )	۲۸/۲ ( $\pm 4/8$ )	۲۷/۵ ( $\pm 4/1$ )	۲۵/۷ ( $\pm 3/7$ )	BMI (کیلوگرم / متر مربع)
۱۱/۳ ( $\pm 7/5$ )	۱۲/۴ ( $\pm 7/8$ )	۱۰/۹ ( $\pm 7/1$ )	۷/۶ ( $\pm 9/0$ )	طول مدت دیابت (سال)
۹/۴ ( $\pm 1/2$ )	۸/۹ ( $\pm 1/6$ )	۹/۶ ( $\pm 1/8$ )	۹/۷ ( $\pm 2/1$ )	HbA <sub>1c</sub>

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار و یا درصد نشان داده شده است.

جدول ۲: شاخص های متابولیک، وزن و فشارخون بیماران ایرانی شرکت کننده در مطالعه A1chieve در ابتدای مطالعه و پس از ۲۴ هفته درمان

۲۴ هفته	سابقه مصرف انسولین (-)	۲۴ هفته		تعداد	میانگین (± انحراف معیار)	HbA <sub>1c</sub> (درصد)
		مقدار پایه	مقدار پایه			
۱۷۱	( $\pm 1/1$ ) ۷/۷	( $\pm 1/5$ ) ۹/۰	( $\pm 1/2$ ) ۷/۷	۳۳۶	میانگین (± انحراف معیار)	p
< ۰/۰۰۱				< ۰/۰۰۱		
۲۲۰	۱۳۸/۶ ( $\pm 4/1$ )	۱۸۵/۴ ( $\pm 7/۲$ )	۱۳۶/۸ ( $\pm 3/۶$ )	۴۴۱	میانگین (± انحراف معیار)	قند پلاسمایی ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
< ۰/۰۰۱				< ۰/۰۰۱		
۱۷۲	۱۸۹/۰ ( $\pm 2/۰$ )	۲۶۴/۶ ( $\pm 8/۲$ )	۱۸۱/۸ ( $\pm 5/۴$ )	۲۹۳	میانگین (± انحراف معیار)	قند پلاسمایی پس از غذا (میلی گرم در دسی لیتر)
< ۰/۰۰۱				< ۰/۰۰۱		
۲۱۴	( $\pm 15/1$ ) ۷۶/۴	( $\pm 15/۳$ ) ۷۵/۸	( $\pm 11/۸$ ) ۷۳/۵	۴۴۴	میانگین (± انحراف معیار)	وزن (کیلوگرم)
< ۰/۰۰۱				< ۰/۰۰۱		
۲۲۰	۱۲۸/۳ ( $\pm 16/۵$ )	۱۳۰/۶ ( $\pm 17/۸$ )	۱۲۶/۹ ( $\pm 14/۴$ )	۴۳۶	میانگین (± انحراف معیار)	فشارخون سیستولیک (میلی متر جیو)
< ۰/۰۰۱				< ۰/۰۰۱		
۱۷۵	۱۸۱/۷ ( $\pm 4/۲$ )	۱۸۵/۶ ( $\pm 4/۲$ )	۱۷۷/۹ ( $\pm 3/۸$ )	۳۰۸	میانگین (± انحراف معیار)	مقدار توتال کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
< ۰/۰۰۱				< ۰/۰۰۱		
۱۷۵	۱۶۸/۳ ( $\pm 7/۹$ )	۱۸۶/۰ ( $\pm 9/۷$ )	۱۵۹/۴ ( $\pm 7/۹$ )	۳۲۵	میانگین (± انحراف معیار)	تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)
< ۰/۰۰۱				< ۰/۰۰۱		
۱۴۹	۴۶/۴ ( $\pm 15/۵$ )	۴۶/۴ ( $\pm 11/۶$ )	۴۶/۴ ( $\pm 11/۶$ )	۲۸۴	میانگین (± انحراف معیار)	HDL (میلی گرم در دسی لیتر)
< ۰/۰۰۱				< ۰/۰۰۱		
۱۶۱	۹۲/۸ ( $\pm 2/۷$ )	۱۰۰/۵ ( $\pm 3/۴$ )	۹۶/۷ ( $\pm 3/۸$ )	۳۰۲	میانگین (± انحراف معیار)	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
< ۰/۰۰۱				< ۰/۰۰۱		

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار و یا درصد نشان داده شده است.

جدول ۳: میزان افت قند خون<sup>\*</sup> بر اساس نوع درمان در بیماران ایرانی شرکت کننده در مطالعه A1chieve در ابتدای مطالعه و پس از ۲۴ هفته درمان

جمع کل	انسولین ± داروهای خوارکی	داروهای خوارکی	بدون رژیم درمانی قبلی	شروع مطالعه
۳/۷۵	۹/۶۰	۰/۶۹	۰/۳۶	هیپوگلیسمی خفیف
۴/۲۵	۵/۶۲	۳/۴۱	۵/۳۰	پایان مطالعه
۰/۶۶	۱/۷۲	۰/۱۱	۰/۰۰	شروع مطالعه
۰/۰۲	۰/۰۰	۰/۰۳	۰/۰۰	هیپوگلیسمی شدید
۱/۸۶	۴/۲۶	۰/۲۸	۰/۳۶	پایان مطالعه
۱/۰۰	۱/۳۶	۰/۷۷	۱/۴۴	هیپوگلیسمی شباهه

\* رویداد به ازای هر نفر در سال (event per person per year)

## بحث و نتیجه‌گیری

داروهای خوراکی بیماران در طول مطالعه گزارش نشده است، نمی‌توان آثار این تغییرات را در نتایج قند خون و وزن بیماران نادیده گرفت. انجمن دیابت آمریکا و انجمن متخصصان غدد آمریکا بر کنترل فشار خون، پروفایل چربی و چاقی به همراه شاخص‌های قند خون تأکید دارند زیرا این عوامل در نتایج درازمدت درمان دیابت تاثیرگذار هستند<sup>[۲۲، ۲۳]</sup>. مطالعات متعددی نقش انسولین را در تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و لیپید نشان داده اند. انسولین سبب برداشت گلوکز توسط سلول‌ها، افزایش سنتر لیپید و ممانعت از تجزیه لیپیدها است<sup>[۲۴]</sup>. مقاومت به انسولین در مبتلایان به دیابت نوع ۲، با اختلال در متابولیسم لیپید و کربوهیدرات خود را نشان می‌دهد. بافت چربی نقش اساسی در مقاومت به انسولین دارد. در بسیاری از وضعیت‌های مقاومت به انسولین، اسید‌های چرب آزاد در گردش خون، افزایش یافته و خود به علت ممانعت از برداشت گلوکز، سنتر گلیکوزن، اکسیداسیون گلوکز و افزایش آزادسازی گلوکز از کبد باعث مقاومت به انسولین می‌شود<sup>[۲۴]</sup>. انسولین همچنین آثار محافظت از قلب با مکانیسم‌های وابسته و غیروابسته به گلوکز دارد. این آثار محافظتی ناشی از کاهش گلوكوتوكسيسته، تحريك فعالیت اينتوروپیک مثبت در قلب، کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوزیس و یا تنظیم جریان خون می‌باشد<sup>[۲۵]</sup>. در این مطالعه میزان توتال کلسترول، LDL و تری گلیسرید به میزان چشمگیری کاهش یافت. همچنین میزان فشارخون سیستولیک به میزان معنی‌دار کاهش یافت. این آثار سبب بهبود وضعیت متابولیک بیماران<sup>[۱۹]</sup> کاهش خطر بیماری قلبی و کاهش عوارض میکروواسکولار<sup>[۲۶]</sup> می‌شود. بررسی کیفیت زندگی بخش عمده‌ای از مطالعات بالینی است. از آنجاییکه سطح کیفیت زندگی بر انتخاب نوع درمان نیز اثر می‌گذارد، این بررسی‌ها حائز اهمیت خاص است<sup>[۲۷]</sup>. در این مطالعه، کیفیت زندگی به نحو چشمگیری با استفاده از نوومیکس<sup>®</sup> بهبود یافت و این بهبود در تمامی گروههای بیماران مشاهده گردید. این نشان می‌دهد که درمان با نوومیکس<sup>®</sup> رضایتمندی بیماران را به همراه داشته و این با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد<sup>[۱۹، ۲۸، ۲۹]</sup>. محدودیت‌های این مطالعه باید در هنگام ارزیابی نتایج مد نظر قرار گیرد. از آنجایی که A1chieve یک مطالعه مشاهده‌ای بود، امکان انتخاب یک گروه شاهد وجود نداشته و نتایج حاصله را در موزد اثربخشی، نمی‌توان فقط به درمان مورد بررسی نسبت داد. این مطالعه نشان داد که درمان با نوومیکس<sup>®</sup> در بیماران ایرانی مبتلا به دیابت نوع ۲ موثر بوده و به خوبی تحمل می‌شود. بروز هیپوگلیسمی به عنوان یکی از

این مطالعه جهت بررسی سلامت و اثربخشی انسولین‌های آنالوگ در درمان دیابت نوع ۲ بود و در آن زیرگروهی از بیماران ایرانی که با نوومیکس<sup>®</sup> درمان شدند، مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان می‌داد که پس از ۲۴ هفته درمان با نوومیکس<sup>®</sup>، کاهش چشمگیری در HbA1c و قندهای خون ناشتا و پس از غذا در تمام بیماران، مشتمل بر گروهی که قبلا تحت درمان با انسولین بوده و یا نبوده اند، ایجاد شده است. این نتایج در راستای نتایج مطالعاتی است که در آنها شروع انسولین درمانی با نوومیکس<sup>®</sup> در بیمارانی که پاسخ درمانی به داروهای خوراکی کاهنده قند خون نداده‌اند، بود [۱۹-۲۱]. میزان کاهش در HbA1c و قندهای خون ناشتا و پس از غذا در گروهی که قبلا تحت درمان با انسولین نبوده اند، بیشتر از گروهی بود که سابقه مصرف انسولین داشته اند. علت این مطلب می‌توانست این باشد که طول مدت دیابت در این گروه کوتاه‌تر بوده و انسولین در دوره بیماری دیابت نوع ۲، زودتر شروع شده است؛ لیکن مقایسه آماری بین گروهها انجام نگردید زیرا این مقایسه به علت طبیعت مشاهده‌ای مطالعه، جزئی از تحلیل انجام شده، نبوده است. تشدید درمان با اضافه نمودن انسولین به منظور بهبود کنترل قند خون، معمولا به علت ترس از هیپوگلیسمی توسط بیماران و قادر پزشکی به تاخیر می‌افتد. هیچ‌گونه هیپوگلیسمی شدید در کل مدت مطالعه گزارش نگردید لیکن مجموع وقایع هیپوگلیسمی خفیف به میزان چشمگیری در بیمارانی که قبلا تحت درمان با انسولین نبوده اند، افزایش یافت و این یافته مشابه نتایج گزارش شده مطالعات دیگر بود. همانگونه که از نتایج مطالعه A1chieve استنباط می‌شود، تقاضا در میزان هیپوگلیسمی، بستگی به رژیم درمانی پیش از مطالعه دارد. در گروهی که قبلا تحت درمان با انسولین بوده اند، کاهش در میزان وقایع هیپوگلیسمی مشاهده گردید. در گروهی که قبلا تحت درمان با انسولین نبوده‌اند، افزایش اندکی در کل وقایع هیپوگلیسمی مشاهده می‌گردد که این مطلب در راستای مطالعات مداخله‌ای نبود[۲۱]. به موازات بهبود کنترل قند خون با شروع انسولین درمانی، افزایش وزن نیز مشاهده می‌شود<sup>[۲۰]</sup>. طبق انتظار، در این مطالعه نیز متوسط وزن به میزان جزئی در تمام گروهها پس از ۲۴ هفته درمان با نوومیکس<sup>®</sup> افزایش یافت که این افزایش از نظر بالینی حائز اهمیت نبود. این افزایش وزن همچنین کمتر از میزانی بود که در سایر مطالعات مشاهده شده بود. ممکن است علت این مطلب، تفاوت‌های نزدیکی، روش زندگی و یا تغذیه باشد. از طرفی چون تغییر در نوع و دوز

علييرضا استقامتي: طراحی مطالعه، جمع آوری دادهها، تهیه مقاله  
 غلامرضا پیشداد: جمع آوری دادهها، طراحی مطالعه، تهیه مقاله  
 میترا نیافر: جمع آوری دادهها، تهیه مقاله  
 مرتضی تقیوی: جمع آوری دادهها، تهیه مقاله  
 حمیرا رشیدی: جمع آوری دادهها، تهیه مقاله  
**تشکر و قدردانی**

از تمام بیماران محترمی که با همکاری آنها انجام این طرح ممکن گردید، سپاسگزاری می شود.

مشکلات همراه با انسولین درمانی، در بیماران تحت درمان با نوومیکس ۳۰ ناچیز بوده و اثربخشی درمان با آن که با بهبود شاخص های قند خون مشخص می گردد، نیز قابل قبول است. به علاوه بهبود کیفیت زندگی، رعایت رژیم درمانی توسط بیماران را افزایش می دهد. نتایج حاصله در بیماران ایرانی در راستای نتایج جهانی مطالعه Alchieve بود.

### **سهیم نویسندهان**

محمد ابراهیم خمسه: طراحی مطالعه جمع آوری دادهها، تهیه مقاله

### **منابع**

- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281:2005-12
- Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25:330-6
- Gough S, Frandsen K, Toft A. Failure of insulin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes* 2006; 55: 114
- Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 33; 1: 4-10
- Executive summary: standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care* 32: 6-12
- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335-42
- Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Annals of Internal Medicine* 2006;144:465-74
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the

cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28:2673-9

**10.** Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *International Journal of obesity and related metabolic disorders* 2002; 26 3: 18-24

**11.** Fajardo Montanana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabetic Medicine* 2008;25:916-23

**12.** Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 2006; 28:1569-81

**13.** Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1269-74

**14.** Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11:45-52

**15.** Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the

- step-wise randomized study. *Endocrine Practice* 2011;17:727-36
- 16.** Sharma SK, Al-Mustafa M, Oh SJ, Azar ST, Shestakova M, Guler S, et al. Biphasic insulin aspart 30 treatment in patients with type 2 diabetes poorly controlled on prior diabetes treatment: results from the PRESENT study. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24:645-52
- 17.** Dornhorst A, Luddeke HJ, Koenen C, Merilainen M, King A, Robinson A, et al. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:75-81
- 18.** Shah SN, Litwak L, Haddad J, Chakkwar PN, Hajjaji I. The A1chieve study: a 60 000-person, global, prospective, observational study of basal, meal-time, and biphasic insulin analogs in daily clinical practice. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010 ; 1: 11-6
- 19.** Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkwar PN, et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 94:352-63
- 20.** Bebakar WM, Chow CC, Kadir KA, Suwanwalaikorn S, Vaz JA, Bech OM. Adding biphasic insulin aspart 30 once or twice daily is more efficacious than optimizing oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9:724-32
- 21.** Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260-65
- 22.** Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 1:S33-50
- 23.** Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine Practice* 2007;13 1:1-68
- 24.** Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799-806
- 25.** Ng KW, Allen ML, Desai A, Macrae D, Pathan N. Cardioprotective effects of insulin: how intensive insulin therapy may benefit cardiac surgery patients. *Circulation* 2012;125:721-8
- 26.** Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Systematic Review*. 2011;CD008143
- 27.** Jacobson AM. Impact of improved glycemic control on quality of life in patients with diabetes. *Endocrine Practice* 2004;10:502-8
- 28.** Shah S, Zilov A, Malek R, Soewondo P, Bech O, Litwak L. Improvements in quality of life associated with insulin analogue therapies in people with type 2 diabetes: results from the A1chieve observational study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;94:364-70
- 29.** Gumprecht J, Benrouri M, Borzi V, Kawamori R, Shaban J, Shah S, et al. Intensification to biphasic insulin aspart 30/70 (BIAsp 30, NovoMix 30) can improve glycaemic control in patients treated with basal insulins: a subgroup analysis of the IMPROVE observational study. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63:966-72

## ABSTRACT

### Safety and efficacy of insulin analog Novomix30 in Iranian patients with type 2 diabetes: results of the A1chieve study

Mohammad Ebrahim Khamseh<sup>1\*</sup>, Alireza Esteghamati<sup>2</sup>, Gholamreza Pishdad<sup>3</sup>, Mitra Niafar<sup>4</sup>, Morteza Taghavi<sup>5</sup>, Homeira Rashidi<sup>6</sup>

1. Endocrine Research Center, Institute of Endocrinology and Metabolism, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
2. Endocrinology and Metabolism Research Center, Vali-Asr Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Department of Internal Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4. Department of Medicine, Imam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

5 Endocrine Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

6. Diabetes Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Payesh 2014; 13: 695-703

Accepted for publication: 15 Janvier 2014  
[EPub a head of print-29 October 2014]

**Objective:** The aim of this study was to assess the safety and efficacy of treatment with insulin analog Novomix30 in Iranian patients with type 2 diabetes using the results of the A1chieve study.

**Methods:** The A1chieve study was a 24 week, open-label, multicenter, observational study of people with type 2 diabetes. The study was conducted in 28 countries across four continents on 66,726 people with type 2 diabetes, both insulin users and non-insulin users, to assess the safety and efficacy of Novomix30. This article reports the results of 919 Iranian patients with type 2 diabetes treated with insulin Novomix30.

**Results:** After 24 weeks treatment with Novomix30, HbA1c reduced significantly ( $P<0.001$ ). Despite a significant reduction in fasting blood sugar and postprandial sugars, the incidence of severe and nocturnal hypoglycemia was significantly decreased in prior insulin users. The mean arterial blood pressure decreased significantly and the quality of life improved in all patients.

**Conclusion:** Insulin Novomix30 was well tolerated despite good glycemic control and the incidence of hypoglycemia was not increased in Iranian patients with type 2 diabetes.

**Key Words:** Diabetes Mellitus, type 2, Chronic Complications, Metabolic Control

\* Corresponding author: Endocrine Research Center (Firouzgar), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Tel: 88945172  
E-mail: khamseh.m@iums.ac.ir