

راهنمای عملی استفاده از انسولین آنالوگ پرمیکس برای شروع تشدید یا تبدیل رژیم انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲

ترجمه و ویرایش:
دکتر فرزانه سروقدی
فوق تخصص بیماری‌های غدد و متابولیسم

چکیده

مقدمه

انسولین‌های آنالوگ پرمیکس از درمان‌های مؤثر دیابت نوع ۲ به شمار می‌روند. با این وجود راهنمایی با زبان ساده و شفاف درباره برخی از جنبه‌های استفاده از آن‌ها مانند انتخاب رژیم درمانی برای شروع درمان، تشخیص زمان تشدید درمان و تبدیل درمان بازال-بولوس به انسولین آنالوگ پرمیکس وجود ندارد.

روش‌ها

گروهی از متخصصین مستقل استرالیا بر اساس اسناد موجود و نیز تجربه‌های شخصی خود توصیه‌هایی را در مورد استفاده از فرمولاسیون‌های رایج انسولین آنالوگ پرمیکس برای دیابت نوع ۲ تدوین کردند.

یافته‌ها

نتایج مطالعات مربوط به شروع و تشدید درمان با انسولین نشان می‌دهد که هیچ یک از رژیم‌های درمانی یا انواع انسولین به‌عنوان بهترین در تمامی شرایط نمی‌تواند در نظر گرفته شود و بهبود کنترل قندخون با هر رژیم درمانی می‌تواند حاصل شود. بنابراین عوامل فردی و ترجیح بیمار از اهمیت بیشتری برخوردارند. راهنمایی‌های لازم برای پزشکان جهت انتخاب بین انسولین آنالوگ پرمیکس یا بازال برای شروع درمان با انسولین و تشدید درمان با استفاده از انسولین آنالوگ پرمیکس ارائه شده است. توصیه‌هایی در مورد نحوه تنظیم دوز دارو، تیتراسیون، استفاده همزمان از داروهای پایین‌آورنده قند خون غیرانسولینی و سایر مسائل عملی و همچنین در موارد خاص

تبدیل درمان از بازال-بولوس به انسولین آنالوگ پرمیکس ارائه شده است.

نتیجه‌گیری

راهنمای حاضر جهت کمک به پزشکان عمومی و متخصصین برای تصمیم‌گیری آگاهانه و ارائه مراقبت‌های بهینه به بیماران دیابت نوع ۲ نگاشته شده است و بر اهمیت در نظر گرفتن عوامل فردی و ترجیح بیمار تأکید شده تا انتخاب رژیم درمانی انسولین همانند اهداف قند خون شخصی‌سازی شود.

کلید واژه‌ها

انسولین بازال، انسولین بای‌فازیک اسپارت، انسولین بای‌فازیک لیسپرو، شروع رژیم انسولین، تشدید رژیم انسولین، انسولین آنالوگ پرمیکس

مقدمه

انسولین آنالوگ پرمیکس از درمان‌های مؤثر دیابت نوع ۲ به شمار می‌رود. با این وجود راهنمایی عملی و شفاف برای کمک به پزشکان جهت انتخاب رژیم درمانی مناسب وجود ندارد. معیارهای متعددی می‌بایست در این زمینه مد نظر قرار گیرند که شامل قند پلاسمای ناشتا (FPG) و قند پلاسمای پس از غذا (PPG) برای حصول کنترل قند خون، اهمیت شخصی‌سازی درمان و نیاز به تشدید رژیم انسولین جهت مقابله با ماهیت پیش‌رونده بیماری دیابت هستند. علاوه بر این، منابع موجود تقریباً هیچ اطلاعاتی درباره تبدیل رژیم درمانی از بازال-بولوس به پرمیکس، در صورتی که بیمار نتواند رژیم‌های درمانی شدیدتر را تحمل کند، ارائه نمی‌دهند. با افزایش شیوع دیابت نوع ۲، مسئولیت مراقبت از بیماران به طور روزافزون به پزشکان عمومی انتقال می‌یابد که بسیاری از ایشان از داشتن راهنمایی شفاف و کاربردی درباره مدیریت انسولین استقبال می‌کنند. با توجه به موارد ذکر شده، نویسندگان مقاله حاضر، گروهی از کارشناسان مستقل متشکل از متخصصین غدد و پزشکان عمومی علاقه‌مند به دیابت از کشورهای استرالیا و نیوزلند، در فوریه ۲۰۱۴ در شهر سیدنی حضور به هم رساندند. اهداف این گروه تدوین یک راهنما برای موارد ذیل بود:
- شروع درمان با انسولین آنالوگ پرمیکس

- شناسایی زمان تشدید رژیم انسولین

- تبدیل از رژیم بازال-بولوس به انسولین آنالوگ پرمیکس در صورت نیاز

روش‌ها

تمرکز گروه کارشناسان بر فرمولاسیون‌های انسولین آنالوگ پرمیکس رایج در استرالیا تا فوریه ۲۰۱۴ بوده است: انسولین بای‌فازیک اسپارت شامل ۳۰ درصد انسولین اسپارت و ۷۰ درصد انسولین پروتامینه (BIAsp30)، و انسولین بای‌فازیک لیسپرو شامل ۲۵ درصد انسولین لیسپرو و ۷۵ درصد انسولین لیسپرو پروتامینه (lispromix25). در مطلب حاضر عبارات «انسولین آنالوگ پرمیکس» اشاره به انسولین‌های بای‌فازیک اسپارت ۳۰ و لیسپرومیکس ۲۵ و «انسولین پرمیکس» اشاره به پرمیکس‌های انسانی و آنالوگ دارد. تأکید اعضای گروه کارشناسان بر این بود که این راهنما باید آنقدر اختصاصی و با جزئیات باشد که هم توسط مراکز مراقبتی اولیه و هم متخصصین قابل استفاده باشد، و تا حد امکان توصیه‌ها مبتنی بر شواهد ارائه شده‌اند، اگرچه در مواردی که مدارک موجود برای راهکار درمانی کامل نبوده است، بعضی از توصیه‌ها براساس اجماع گروه ارائه شده‌اند، که این موضوع در گزارش نهایی ذکر شده است. راهنمای حاضر تنها برای دیابت نوع ۲ تدوین شده و شامل دیابت نوع

۱، دیابت بارداری، دیابت اتوایمیون تاخیری بالغین (LADA)، بیماران نارسایی کلیوی پیشرفته یا دیابت ناشی از استروئیدها نیست.

توصیه‌های این راهنما برای کشورهای استرالیا و نیوزلند تدوین شده‌اند ولی قابلیت تعمیم جهانی دارند. مقررات محلی تجویز دارو یا وضعیت تأمین مالی کشور خاصی در این راهنما گنجانده نشده است. در زمان نگارش این راهنما، مطالب و مدارکی برای توصیه به چگونگی استفاده از انسولین‌های ترکیبی جدید، مانند انسولین دگلودک/آسپارت یا سایر رژیم‌های ترکیبی مانند انسولین- اینکرتین موجود نبوده است. بنابراین مفاد راهنمای حاضر با دریافت اطلاعات جدید مورد تجدید نظر قرار می‌گیرد.

لازم به ذکر است که راهنمای حاضر توصیه‌هایی جهت کمک به متخصصین ارائه داده و به هیچ‌وجه این توصیه‌ها اجباری نیستند. مبنای این مطلب تحقیقات گذشته بوده و شامل مطالعات جدید انسانی یا حیوانی انجام شده توسط نویسندگان آن نیست.

یافته‌ها

دستورالعمل‌های موجود

در گذشته دستورالعمل‌های کنترل دیابت نوع ۲ اهداف ثابتی برای میزان قند خون در همه بیماران در نظر می‌گرفت. دستورالعمل‌هایی

که اخیراً توسط نهادهایی مانند انجمن دیابت آمریکا (ADA)، انجمن دیابت اروپا (EASD) و فدراسیون بین المللی دیابت (IDF) ارائه شده است، مفهوم «مراقبت بیمار محور» را که شامل تنظیم اهداف با توجه به نیاز، ترجیح و تحمل بیمار است را توصیه کرده‌اند^{۳،۴} و امروزه این مفهوم به صورت روزافزون مورد پذیرش قرار گرفته است. اهداف قند خون که برای اکثر بیماران مناسب باشند، طبق جدول ۱، هنوز مورد توصیه هستند ولی درک اهمیت شخصی‌سازی اهداف نیز ضروری است. انتخاب نوع و رژیم انسولین می‌بایست با توجه به مشخصات خاص هر بیمار صورت پذیرد^۵ نه با این رویکرد که یک نوع درمان می‌تواند برای همه کارآمد باشد. بسیاری از دستورالعمل‌ها اکنون هر دو انسولین بازال و پرمیکس را به‌عنوان گزینه‌های شروع/تشدید درمان با انسولین در دیابت نوع ۲ به رسمیت می‌شناسند (جدول ۱). در واقع از دست دادن فاز اول ترشح انسولین یکی از زود هنگام‌ترین علایم تشخیص نارسایی سلول‌های بتا در افراد در معرض ابتلا به دیابت نوع ۲ است^۶ هاپرگلیسمی پس از غذای ناشی از آن رابطه مستقیمی با افزایش ریسک عوارض دیابت مانند بیماری‌های ماکروواسکولار، رتینوپاتی و سرطان دارد^۷. بر خلاف انسولین بازال، انسولین پرمیکس FPG و PPG را با هم مورد هدف قرار داده که برای رفع معضل فوق و دستیابی به کنترل قندخون

جدول ۱) اهداف قند خون قابل تعمیم به اکثریت بیماران با توجه به دستورالعمل‌های موجود

گروه تدوین دستورالعمل نیوزلند ^۸	کالج سلطنتی پزشکان عمومی استرالیا ^۷	انجمن دیابت استرالیا و شورای ملی سلامت و تحقیقات پزشکی ^۶	انجمن متخصصین غدد بالینی آمریکا ^۴	IDF ^۳	ADA/EASD ^۲ ADA ^۴	مورد
۶/۹-۷/۱	<۷	<۷	<۷	<۷	<۷	HbA1c (درصد)
اشاره نشده (بازه‌ها برای تیتراسیون انسولین ارائه شده‌اند)	۱۰۸-۱۴۴	۱۰۸-۱۴۴	توصیه به افزودن یک واحد انسولین در صورت FPG ۱۰۰-۱۳۹	۱۱۵	<۱۳۰	FPG (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
اشاره نشده	۱۴۴-۱۸۰	۱۰۸-۱۸۰	۱۸۰	۱۶۰	<۱۸۰	PPG (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
اشاره نشده	اشاره نشده	دو ساعت	دو ساعت	یک الی دو ساعت	مشخص نشده (دو ساعت برای تشخیص دیابت)	زمان اندازه گیری PPG
انسولین پرمیکس را در صورت بالا بودن سطح PPG و عدم دستیابی به هدف HbA1c می‌توان در نظر گرفت	درمان انسولین را می‌توان با بازال یا انسولین پرمیکس شروع کرد، معمولاً در ترکیب با داروهای خوراکی دیابت	درمان انسولین را می‌توان با بازال یا انسولین پرمیکس شروع کرد	انسولین بازال برای شروع و بازال-بولوس برای تشدید ترجیح داده می‌شود، ولی ذکر شده که انسولین‌های پرمیکس ساده‌ترند و ممکن است برای برخی از بیماران مناسب‌تر باشند	انسولین پرمیکس (یک یا دو بار در روز) می‌تواند برای شروع درمان انسولین استفاده شود	انسولین پرمیکس به عنوان روشی راحت‌تر ولی با قابلیت تطابق کمتر برای تشدید درمان انسولین توصیه شده است	نظرات درباره استفاده از انسولین پرمیکس

اهداف باید با توجه به شرایط بیمار به صورت فردی تعیین شوند.

FPG: Fasting Plasma Glucose | PPG: Post Prandial Glucose

ضروری است. با توجه به موارد ذکر شده، تعیین وضعیت قند خون از طریق پایش قند خون پیش از انتخاب رژیم شروع کننده انسولین از اهمیت ویژه ای برخوردار است.^۲ همچنین لازم به ذکر است که بیانیه‌های ADA و EASD بر ماهیت پیشرونده بیماری دیابت نوع ۲ و نیاز به تشدید درمان با زوال سلول‌های بتا تأکید ویژه‌ای دارند.

مطالعات مبتنی بر شواهد در مورد انسولین آنالوگ پرمیکس برای شروع، تشدید و تبدیل رژیم انسولین

شروع درمان با انسولین: انسولین آنالوگ پرمیکس در مقایسه با آنالوگ‌های بازال

مجموعه‌ای گسترده از داده‌های به‌دست آمده از کارآزمایی‌های متعدد بالینی تصادفی و مطالعات مشاهده‌ای، پشتیبان اثربخشی و ایمنی مناسب انسولین‌های بای‌فازیک‌آسپارت ۳۰ و لیسپرومیکس ۲۵ در شروع و تشدید درمان با انسولین هستند. این داده‌ها توسط نویسندگان مورد بررسی قرار گرفته است.^{۱۱}

تعداد اندکی کارآزمایی، استفاده از انسولین آنالوگ پرمیکس یا انسولین بازال را جهت شروع رژیم انسولین با هم مقایسه کرده‌اند. بررسی مدارک و مطالعات موجود^{۱۲،۱۳} نشان می‌دهد که درمان با انسولین آنالوگ پرمیکس به‌عنوان شروع موجب بهبود قابل توجه در کنترل قند خون همراه با افزایش مختصر ریسک هیپوگلیسمی و ازدیاد وزن در مقایسه با انسولین بازال می‌شود. بررسی اخیر هشت کارآزمایی که شروع درمان انسولین با انسولین آنالوگ پرمیکس یا انسولین بازال را مقایسه کرده‌اند حاکی از این است که آنالوگ‌های پرمیکس موجب کاهش بیشتر HbA1c، افزایش وزن و افزایش حملات هیپوگلیسمی می‌شوند (میزان تفاوت‌ها بیان نشده‌اند).^{۱۵} نویسندگان اذعان داشته‌اند که عواملی مانند پیچیدگی رژیم درمانی و نیاز به تیتراسیون که ممکن است بر نتایج تأثیر بگذارند در این کارآزمایی‌های بالینی لحاظ نشده است.

کارآزمایی (OnceMix) که اخیراً منتشر شده رژیم انسولین بای‌فازیک‌آسپارت ۳۰ یک بار در روز را با یک آنالوگ بازال (انسولین گلارژین یکبار در روز) جهت شروع درمان انسولین در دیابت نوع ۲ مقایسه کرده است.^{۱۶} میانگین کاهش HbA1c ۱/۴۱- درصد با انسولین بای‌فازیک‌آسپارت ۳۰ و ۱/۲۵- درصد با انسولین گلارژین بوده است. تفاوت [فاصله اطمینان ۹۵ درصد]: ۰/۱۶- درصد (-۰/۲، -۰/۳۰). [p=۰/۰۲۹]. بهبود قابل توجهی در PPG با بای‌فازیک‌آسپارت ۳۰ پس از وعده شام و پیش از خواب در مقایسه با انسولین گلارژین حاصل شده که تفاوت‌های آن‌ها به ترتیب ۱۶۸/۵- میلی‌گرم/دسی‌لیتر (p=۰/۰۴) و ۲۵۲/۷- میلی‌گرم/دسی‌لیتر (p<۰/۰۱) بوده است. در گروه بای‌فازیک‌آسپارت ۳۰ ریسک هیپوگلیسمی کلی (۶/۵ در مقایسه با ۴/۸ حمله به ازای هر بیمار در سال، p=۰/۰۳۴) و هیپوگلیسمی شبانه (۱/۱ در مقایسه با ۰/۵

حمله به ازای هر بیمار در سال، p=۰/۰۰۳) اندکی بالاتر بوده است. با این وجود تعداد بیمارانی که به سطح HbA1c کمتر از ۷ درصد بدون هیپوگلیسمی دست پیدا کرده‌اند در دو گروه یکسان بوده است (۲۰ درصد با انسولین بای‌فازیک‌آسپارت ۳۰ و ۱۹/۴ درصد با انسولین گلارژین) و تغییرات وزن در دو گروه تفاوتی نداشته است. مطالعه دیگری (DURABLE) لیسپرومیکس ۲۵ دو بار در روز را با انسولین گلارژین یک بار در روز در بیمارانی که پیشتر انسولین دریافت نکرده بودند مقایسه کرده است.^{۱۷} درمان با لیسپرومیکس ۲۵ منجر به اندکی کاهش بیشتر HbA1c ظرف مدت ۲۴ هفته شد: ۱/۸±۱/۳- درصد در مقایسه با ۱/۷±۱/۳- درصد (p=۰/۰۰۵). گروه لیسپرومیکس ۲۵ همچنین افزایش وزن بیشتر: ۳/۶±۴/۰ در مقایسه با ۲/۵±۴/۰ کیلوگرم (p<۰/۰۰۰۱) و هیپوگلیسمی کلی بیشتر (۲۸/۰±۴۱/۶ در مقایسه با ۲۳/۱±۴۰/۷ حمله به ازای هر بیمار در سال، p=۰/۰۰۷) اما هیپوگلیسمی شبانه کمتر (۸/۹±۱۹/۳ در مقایسه با ۱۱/۴±۲۵/۳ حمله به ازای هر بیمار در سال، p=۰/۰۰۹) داشته است. مطالعه پیگیری طی مدت ۲۴ ماه نشان داد که مدت حفظ کنترل قند خون با لیسپرومیکس ۲۵ طولانی‌تر است.^{۱۸}

تشدید رژیم انسولین: انسولین آنالوگ پرمیکس در مقایسه با بازال-پلاس یا بازال-بولوس

یک مطالعه متاآنالیز انجام شده در سال ۲۰۱۱^{۱۹} رژیم انسولین آنالوگ پرمیکس را با بازال-بولوس بر مبنای سه کارآزمایی مقایسه کرده است:

۱. مطالعه (PREFER) که در آن انسولین بای‌فازیک‌آسپارت ۳۰ دو بار در روز با انسولین دتیمیر به‌علاوه انسولین آسپارت به‌همراه وعده غذایی مقایسه شده است.^{۲۰}
۲. کارآزمایی دیگری برای مقایسه لیسپرو میکس ۵۰ سه بار در روز با انسولین گلارژین به‌علاوه انسولین لیسپرو سه بار در روز انجام شده است.^{۲۱}
۳. پیگیری سه ساله کارآزمایی 4T که انسولین بای‌فازیک‌آسپارت ۳۰ دو بار در روز، انسولین آسپارت سه بار در روز یا انسولین دتیمیر یک یا دو بار در روز را به‌عنوان رژیم‌های شروع انسولین با هم مقایسه کرده است.^{۲۲} در کارآزمایی 4T در صورت عدم کفایت کنترل قند خون انسولین آسپارت زمان نهار به انسولین بای‌فازیک‌آسپارت ۳۰ دو بار در روز، انسولین بازال زمان خواب به انسولین آسپارت سه بار در روز و انسولین آسپارت سه بار در روز به انسولین بازال اضافه شد. بیشتر بیماران در گروه‌های پراندیال و بازال را به درمان بازال-بولوس تبدیل کردند.^{۲۳}

با توجه به نتایج سه کارآزمایی فوق، نتیجه‌گیری نویسندگان این بود که بیماران تحت درمان با رژیم بازال-بولوس بیشتر احتمال دستیابی به HbA1c هدف را داشتند [نسبت احتمال (odds ratio) (فاصله اطمینان ۹۵ درصد): ۱/۷۵ (۲/۷۷; ۱/۱۱)] و اختلافی در تعداد حملات هیپوگلیسمی یا افزایش وزن میان دو رژیم درمانی وجود نداشته است.^{۱۹} نتایج فوق باید با در نظر گرفتن این نکته تفسیر شود که جمعیت کارآزمایی شامل بیماران بدون سابقه درمان با انسولین و همچنین بیمارانی که پیشتر انسولین بازال

دریافت می‌کرده‌اند بوده است.

مطالعات دیگری از سال ۲۰۱۱ منتشر شده است که برخی در زمان جلسه گروه کارشناسی فقط به صورت چکیده بوده‌اند. در مطالعه PARADIGM، لیسپرومیکس ۲۵ یک بار، دوبار و سه بار در روز، در صورت نیاز، با انسولین گلازژین به علاوه یک، دو یا سه تزریق انسولین لیسپرو در صورت نیاز مورد مقایسه قرار گرفته است. کنترل قند خون، تغییرات وزن، هیپوگلیسمی، تعداد تزریق‌ها و افزایش دوز انسولین در تمامی گروه‌ها مشابه بوده است.^{۲۴} یک مطالعه فاز ۴ به نام GALAPAGOS، انسولین بای فازیک آسپارت ۳۰ یک بار یا دو بار در روز را با انسولین گلازژین یک بار در روز به علاوه انسولین گلولیزین یک بار در روز در صورت نیاز (بازال - پلاس) مقایسه کرده است. در گروه انسولین بای فازیک آسپارت ۳۰، ۵۲/۶ درصد بیماران HbA1c کمتر از ۷ درصد داشته‌اند، در مقایسه با ۴۳/۲ درصد کسانی که رژیم بازال - پلاس دریافت کرده بودند ($p=0/005$). با این وجود حملات هیپوگلیسمی در بای فازیک آسپارت ۳۰ بیشتر بوده است: ۲/۹ در مقایسه با ۱/۲ حمله به‌ازای هر بیمار در سال برای هیپوگلیسمی کلی و ۱/۰ در مقایسه با ۰/۴ به‌ازای هر بیمار در سال برای هیپوگلیسمی شبانه ($p<0/01$).^{۲۵} در آخر مطالعه LanScape رژیم بای فازیک آسپارت ۳۰ یک بار در روز را با انسولین گلازژین یک بار در روز به علاوه انسولین گلولیزین یک بار در روز به همراه وعده غذایی اصلی مقایسه کرده است.^{۲۶} کاهش HbA1c در دو رژیم تفاوتی نداشته است. تفاوتی بین هیپوگلیسمی کلی میان دو رژیم مشاهده نشده ولی با رژیم انسولین بای فازیک آسپارت ۳۰ حملات هیپوگلیسمی شبانه کمتری اتفاق افتاده است (۳/۶ در مقایسه با ۵/۷ حمله به‌ازای هر بیمار در سال، $p=0/02$).

عوامل مؤثر بر انتخاب رژیم انسولین آنالوگ پرمیکس یا بازال - بولوس جهت تشدید درمان در زمینه مراقبت‌های اولیه در مطالعات اخیر مورد بررسی قرار گرفته است.^{۲۷} نویسندگان مطالعه حاضر مدارک قطعی و مقایسه مستقیمی پیدا نکرده‌اند. همچنین ایشان متذکر می‌شوند که کارآزمایی‌های بالینی لزوماً بیانگر وضعیت بیماران در شرایط واقعی نمی‌باشد. به نظر نویسندگان، پزشکان عمومی بیماران خود را بهتر می‌شناسند و در موقعیت بهتری جهت انتخاب رژیم درمانی مناسب (پرمیکس یا بازال - پلاس / بازال - بولوس) برای بیمارانشان هستند. با این وجود پزشکان عمومی باید زمان و انرژی لازم را جهت انجام این کار و پشتیبانی از بیمار خود اختصاص دهند.

تبدیل از رژیم درمانی بازال - بولوس به پرمیکس

تبدیل از رژیم انسولین بازال - بولوس به انسولین آنالوگ پرمیکس نسبتاً نامتداول است. با وجود اینکه انسولین بازال - بولوس به‌عنوان «استاندارد طلایی» برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پیشرفته به‌شمار می‌رود، دو گروه از بیماران ممکن است نیاز داشته باشند که به انسولین آنالوگ پرمیکس دو یا سه بار در روز تبدیل شوند. بیمارانی که نمی‌توانند یا نمی‌خواهند با پیچیدگی رژیم بازال - بولوس کنار بیایند و بیمارانی که درمان با بازال - بولوس را در بیمارستان شروع کرده‌اند^{۲۸} (که معمولاً در استرالیا مطابق دستورالعمل انجمن دیابت

استرالیا انجام می‌شود) و دیگر نیازی به چنین رژیم درمان شدیدی پس از ترخیص ندارند.

مدارک و مطالعات معدودی درباره نحوه انجام این تبدیل وجود دارد. برخی مدارک از یک زیرگروه مشاهده‌ای مطالعه‌ای به نام A1Chieve به‌دست آمده‌اند که در آن بیمارانی که دیابتشان با داروهای ضد دیابتی به‌خوبی کنترل نشده است، شروع یا تبدیل به درمان با انسولین بای فازیک آسپارت ۳۰، انسولین آسپارت یا انسولین دتیمیر داشتند.^{۲۹} این زیرگروه شامل بیمارانی می‌شدند که درمان بازال - بولوس با استفاده از انسولین گلازژین ($n=240$) یا NPH ($n=784$) برای کنترل بیماری ایشان ناکافی بوده و بیمارانی که در نشان به انسولین بای فازیک آسپارت ۳۰ (اغلب دو بار در روز) تبدیل شده بودند.^{۳۰} ظرف مدت ۲۴ هفته، متوسط HbA1c این دو گروه به‌ترتیب حدوداً ۲/۵ درصد و ۱/۹ درصد کاهش پیدا کرده بود ($p<0/001$) در هر دو گروه). نسبت‌های هیپوگلیسمی کلی، مازور یا شبانه گزارش شده پس از تبدیل به انسولین بای فازیک آسپارت ۳۰ به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده بود ($p<0/05$ در تمامی گروه‌ها). با اینکه کارآزمایی فوق تصادفی نبوده است، نتایج نشان می‌دهد که بیمارانی که رژیم بازال - بولوس کنترل ناکافی برایشان به‌همراه دارد می‌توانند با تبدیل به انسولین آنالوگ پرمیکس وضعیت خود را بهبود ببخشند. نویسندگان همچنین اذعان می‌دارند که نتایج بهتر ممکن است به خاطر تبعیت بهتر بیمار از درمان به‌خاطر سادگی رژیم انسولین بای فازیک آسپارت ۳۰ به‌دست آمده باشد.

با توجه به اطلاعات نویسندگان مقاله حاضر، تنها توصیه منتشر شده برای تبدیل از درمان بازال - بولوس به انسولین آنالوگ پرمیکس مربوط به دستورالعمل‌های کشور ترکیه در مورد استفاده از انسولین بای فازیک آسپارت ۳۰ در دیابت نوع ۲ بوده که به زبان انگلیسی موجود نیست.^{۳۱} در این دستورالعمل‌ها ذکر شده که تبدیل درمان بیماران به انسولین بای فازیک آسپارت ۳۰ دو یا سه بار در روز به یک بار در روز ارجح است.

نتیجه‌گیری از مدارک و مطالب موجود

نتایج کارآزمایی شروع و تشدید انسولین نشان داده است که در کل، کاهش مطلوب HbA1c همراه با افزایش هیپوگلیسمی بوده و هر دو بازوی مطالعه با افزایش وزن همراه هستند. هیچ رژیم درمانی یا انسولین خاصی به‌عنوان بهترین در همه اهداف عمل نکرده است. علاوه بر این، با وجود اینکه اختلافات گاهی از نظر آماری معنی‌دار بوده‌اند، معمولاً از لحاظ بالینی اهمیت چندانی نداشته‌اند. واضح است که آنچه مورد انتظار است بهبود در کنترل قند خون است بدون توجه به اینکه کدام رژیم درمانی مورد استفاده قرار گرفته است. بنابراین عوامل فردی و ترجیح هر بیمار از اهمیت بیشتری برخوردار می‌شود و تمرکز باید بر انتخاب رژیم درمانی باشد که برای یک بیمار مشخص بهترین است و باعث تبعیت بهتر از درمان توسط وی می‌شود.

انتخاب رژیم درمانی که بیماران از آن تبعیت کنند مهم است. عدم تبعیت از درمان با انسولین نتایج نامطلوبی به‌همراه دارد^{۳۳،۳۲} و برعکس، تبعیت بیمار از درمان منجر به نتایج بالینی مثبت می‌شود.^{۳۴}

انسولین نشان دهنده وخیم شدن بیماری و بروز عوارضی مانند نایبایی، قطع عضو یا نارسایی کلیوی است، مقاومت در برابر نیاز به پایش قند خون یا اعتقاد بر اینکه شروع درمان با انسولین نشان دهنده شکست شخص است. لذا برطرف کردن نگرانی‌های فوق اهمیت دارد^{۳۶،۳۸}. همچنین هدف HbA1c مناسب باید برای هر بیمار به‌صورت جداگانه تعیین شود. اگر هدف خیلی پایین باشد، بیمار ممکن است به خاطر اجتناب از هیپوگلیسمی انسولین را کنار بگذارد که این امر باعث لطمه خوردن کنترل قند خون وی می‌شود.

انتخاب مناسب‌ترین رژیم انسولین برای بیمار

هنگام انتخاب رژیم انسولین برای شروع، ماهیت پیش‌رونده دیابت نوع ۲ و نیاز به تشدید درمان در آینده باید مد نظر قرار گیرد. توانایی بیمار در تطابق با تشدید درمان نیز باید در انتخاب رژیم آغازین تأثیرگذار باشد. شکل ۱ به‌طور خلاصه خصوصاتی که باعث می‌شود درمان با انسولین بازال یا آنالوگ پرمیکس برای بیمار ترجیح داده شود را نشان می‌دهد. رژیمی باید انتخاب شود که بهترین هم‌خوانی را با خصوصیات مطرح شده داشته باشد. سن در شکل ۱ نشان داده نشده است، چرا که میزان توانایی و ضعف بیمار از سن وی مهمتر است. اگر امید به زندگی کوتاه باشد، احتمال تشدید درمان با انسولین در آینده از اهمیت کمتری برخوردار می‌شود.

توضیح مفصل درباره مبحث تبعیت از درمان از حوزه مقاله حاضر خارج است. ولی مطالعات تبعیت از درمان‌های ضد دیابتی (نه فقط انسولین) نشان داده‌اند که عواملی که تبعیت از درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهد شامل درک بیمار از رژیم درمانی و منافع آن، عوارض جانبی، هزینه‌های دارو، پیچیدگی درمان و تناوب و زمان‌بندی دوز دارو است^{۳۶،۳۵}. یک مطالعه نشان داده که عامل پیش‌بینی کننده اصلی تابعیت، میزان بار درمان از نظر بیماران بوده و از نظر بیماران بار درمان با افزایش تعداد تزریق‌ها بیشتر می‌شود^{۳۷}.

شواهد اندکی وجود دارد که نشان دهد کدام بیماران نیاز به تبدیل از درمان بازال - بولوس به انسولین آنالوگ پرمیکس دارند.

توصیه‌ها

شروع رژیم انسولین با انسولین آنالوگ پرمیکس در مراقبت اولیه

آماده‌سازی بیمار برای درمان با انسولین

بیمار ممکن است به دلایل متعددی از شروع انسولین واهمه داشته باشد، مانند ترس از هیپوگلیسمی یا افزایش وزن، نگرانی از اینکه مصرف

برای شروع

گرایش به بازال		گرایش به پرمیکس
کمتر از ۱۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر	افزایش قند خون پس از وعده غذایی چقدر می‌باشد؟	بیشتر از ۵۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
بله	آیا بیمار می‌تواند در صورت نیاز به تشدید درمان رژیم بازال - بولوس را مدیریت نماید؟	خیر
خیر	آیا در یک یا دو وعده غذایی میزان مصرف کربوهیدرات بالایی دارد؟	بله
خیر	آیا سبک زندگی بیمار (مثلاً الگوی تغذیه و ساعات کاری) قابل پیش‌بینی می‌باشد؟	بله

برای تشدید در آینده

گرایش به بازال		گرایش به پرمیکس
با تزریقات بیشتر مشکلی ندارد	ترجیح بیمار در مورد تعداد تزریقات	تزریقات کمتر را ترجیح می‌دهد
با پایش بیشتر مشکلی ندارد	ترجیح بیمار در مورد پایش قند خون توسط خود فرد	تعداد پایش کمتر را ترجیح می‌دهد
خوب	توانایی بیمار برای تزریق (توانایی شناختی، دقت، نیاز به مراقب)	ضعیف

شکل ۱. عوامل مربوط به بیمار که باید هنگام انتخاب رژیم انسولین آنالوگ پرمیکس یا بازال برای شروع درمان مد نظر قرار گیرد. این شکل عواملی که برای شروع تعیین کننده هستند و همچنین عواملی که تعیین می‌کنند تشدید درمان در آینده باید با رژیم بازال - بولوس یا انسولین آنالوگ پرمیکس باشد را ارائه می‌دهد.

انتخاب دوز، تیتراسیون و پایش

در باکس ۱ راهنمای انتخاب دوز و تیتراسیون هنگام شروع رژیم درمانی با انسولین آنالوگ پرمیکس ارائه شده است

باکس ۱

دستور العمل انتخاب دوز و تیتراسیون برای شروع رژیم انسولین با انسولین آنالوگ پرمیکس یک بار در روز (بر مبنای تجمیع نظرات)

- هنگام انتخاب دوز انسولین و جهت تیتراسیون دوز راحتی و ایمنی را بیشتر مد نظر داشته باشید.
- انسولین آنالوگ پرمیکس یک بار در روز را پیش یا اندکی پس از وعده غذایی اصلی شروع کنید (معمولاً وعده شام).
- با دوز ۱۰ الی ۱۲ واحد شروع کرده و تیترا کنید*.
- یک یا دو بار در هفته دو واحد افزایش دهید تا هدف مربوطه حاصل شود (هدف را بر اساس پایین‌ترین میزان قند خون پیش از وعده غذایی، کمتر از ۱۲۶ میلی‌گرم/دسی‌لیتر در نظر بگیرید اما این مقدار نباید به کمتر از ۷۲ میلی‌گرم/دسی‌لیتر برسد) یا هیپوگلیسمی تجربه کنید (به جدول تنظیم دوز مراجعه فرمایید).
- تیتراسیون دوز باید در صورتی که پایش قند خون توسط بیمار به دفعات پایین‌تر از هدف باشد متوقف شود.
- اگر قند کمتر از ۷۲ میلی‌گرم/دسی‌لیتر باشد یا هیپوگلیسمی اتفاق بیفتد، تیتراسیون را به میزان ۲ واحد کم کنید. اگر هیپوگلیسمی تداوم داشت، بیمار باید با پزشک مشورت کند.

تنظیم دوز

تنظیمات برای دوز بعدی	پایین‌ترین سطح قند خون بیش از وعده غذایی
+۲ واحد	بیشتر یا مساوی ۱۲۶ میلی‌گرم/دسی‌لیتر
۰ واحد	۱۲۴-۷۳ میلی‌گرم/دسی‌لیتر
-۲ واحد	کمتر یا مساوی ۷۲ میلی‌گرم/دسی‌لیتر

هنگام تیتراسیون کم‌ترین میزان قند خون ما بین سه سطح قند خون پایش شده توسط فرد (SMBG) را (پیش از غذا، حداقل ۸ ساعت پس از تزریق) جهت تصمیم‌گیری درباره تنظیم دوز در نظر بگیرید. اگر دوز به حد ۴۰ الی ۵۰ واحد برسد، تقسیم آن به دو تزریق را مد نظر قرار دهید.

برنامه منظمی جهت بررسی بالینی وضعیت بیمار تنظیم کنید. در صورتی که SMBG با وجود افزایش دوز انسولین به محدوده هدف نرسیده است (بیشتر از ۱ واحد/کیلوگرم در روز) درمان را مورد تجدید نظر قرار دهید. عواملی که باید مورد بررسی قرار گیرند رژیم غذایی بیمار، تطابق بیمار با انسولین، روش تزریق و محل تزریق هستند.

* اگر HbA1c بالاتر از مقدار مشخص باشد (میزان پیشنهادی بیشتر یا مساوی ۸/۵ درصد می‌باشد) می‌توان درمان را با ۶ واحد دو بار در روز شروع کرد.

استفاده از سایر داروهای پایین آورنده قند خون

باکس ۲ را جهت راهنمایی در مورد استفاده از سایر داروهای پایین آورنده قند خون هنگام شروع رژیم درمانی با انسولین آنالوگ پرمیکس مطالعه نمایید.

باکس ۲

استفاده از سایر داروهای پایین آورنده قند خون (بر مبنای تجمیع نظرات)

- استفاده ترکیبی منوط به قوانین ثبت محلی است.
- مصرف متفورمین باید همیشه ادامه پیدا کند مگر اینکه عدم تحمل یا منع مصرف وجود داشته باشد (مثلاً در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه).
- تداوم مصرف سولفونیل‌اوره به همراه انسولین پرمیکس یک بار در روز را مد نظر داشته باشید. ولی توجه داشته باشید که نباید هم‌زمان با دوز انسولین پرمیکس مصرف شود. در صورت تشدید رژیم انسولین پرمیکس به دوبار در روز مصرف سولفونیل‌اوره را قطع کنید.
- مصرف مهارکننده دی‌پپتیدیل پپتیداز-۴/مهارکننده سدیم-گلوکز کوترانسپورتر-۲/مهارکننده آلفاگلوکوزیداز همراه با انسولین می‌تواند ادامه پیدا کند.
- تiazolidinediones: ترکیب این داروها با انسولین ممکن است منجر به تشدید ادم شود.
- مصرف آگونیست GLP-1 ممکن است اثر کمکی (sparing effect) برای انسولین داشته باشد و می‌تواند ادامه یابد*.
- کاهش دوز داروهای غیرانسولینی را، به غیر از متفورمین، هنگام شروع رژیم انسولین مد نظر داشته باشید.

* توضیح مترجم: اطلاعات کافی در ارتباط با مصرف هم‌زمان آگونیست GLP-1 و انسولین پرمیکس در قوانین ثبت دارو در ایران موجود نمی‌باشد.

تشدید درمان انسولین به انسولین آنالوگ پرمیکس دوبار در روز در مراقبت اولیه

راهنمای حاضر تشدید درمان انسولین آنالوگ پرمیکس یک بار در روز یا انسولین بازال به انسولین آنالوگ پرمیکس دو بار در روز را پوشش می‌دهد. سایر گزینه‌های تشدید رژیم انسولین در این راهنما مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. برای بررسی گزینه‌ها در خط دوم رژیم انسولین، به مطالعه بارنت و همکاران مراجعه فرمایید.^۴

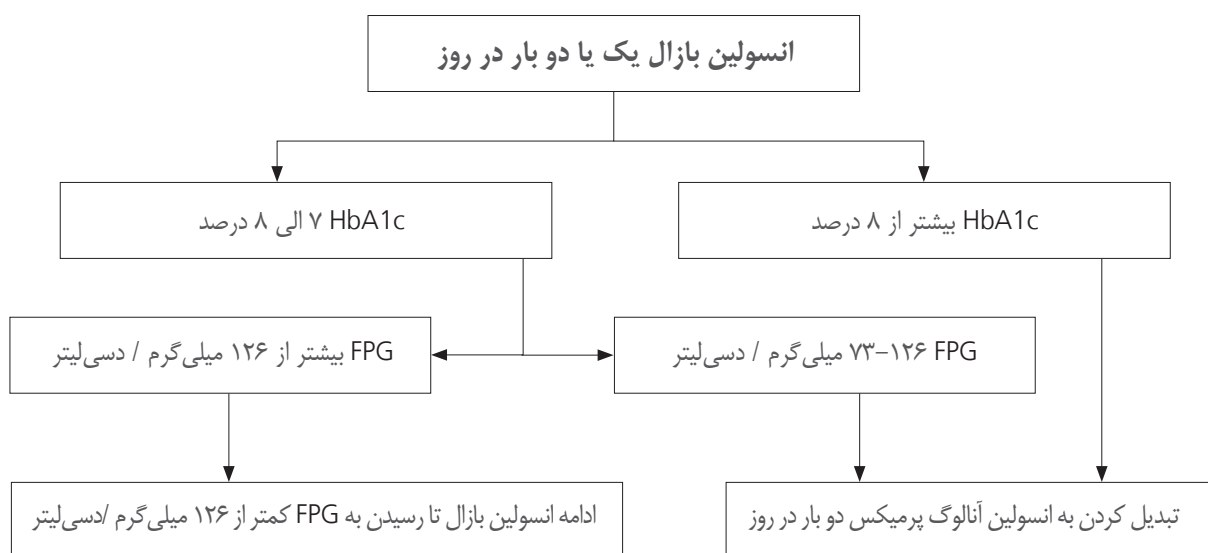
زمان تشدید درمان

تشدید رژیم انسولین به اندازه شروع آن اهمیت دارد. بررسی منظم همراه با تنظیم دوز مناسب جهت حصول اطمینان از تبعیت بیمار از رژیم درمانی جدید در صورتی که کنترل قند خون مناسب به دست نیامده باشد ضروری است. تشدید درمان در صورتی مورد نیاز است که HbA1c فرد، بدون

دلیل بازگشت‌پذیری مانند مصرف استروئید یا عدم پیروی از رژیم غذایی مناسب، برای مدت ۳ تا ۶ ماه بالاتر از هدف مشخص برای فرد باقی مانده باشد. همچنین در صورتی که قند خون ۲ ساعت پس از وعده غذایی بیشتر از ۱۸۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و تفاوت قند خون قبل و بعد از غذا بیشتر یا مساوی ۵۴ میلی‌گرم/دسی‌لیتر باشد و یا هنگامی که دوز انسولین آنالوگ پرمیکس یک بار در روز به حداکثر ۴۰ الی ۵۰ واحد رسیده باشد درمان با انسولین می‌بایست تشدید یابد.

راهنمای عملی برای تبدیل

راهنمای عملی برای تشدید رژیم انسولین بازال یا آنالوگ پرمیکس یک بار در روز به انسولین آنالوگ پرمیکس دو بار در روز موجود است.^۴ باکس ۳ و شکل ۲ و ۳ از این منبع تهیه شده‌اند. برای تیتراسیون و پایش هنگام نیاز به تشدید درمان به انسولین آنالوگ پرمیکس دو بار در روز به راهنمای شروع (باکس ۱) مراجعه فرمایید.



شکل ۲. الگوریتم ساده برای تبدیل از انسولین بازال یک بار یا دو بار در روز (انسانی یا آنالوگ) به انسولین آنالوگ پرمیکس دو بار در روز.

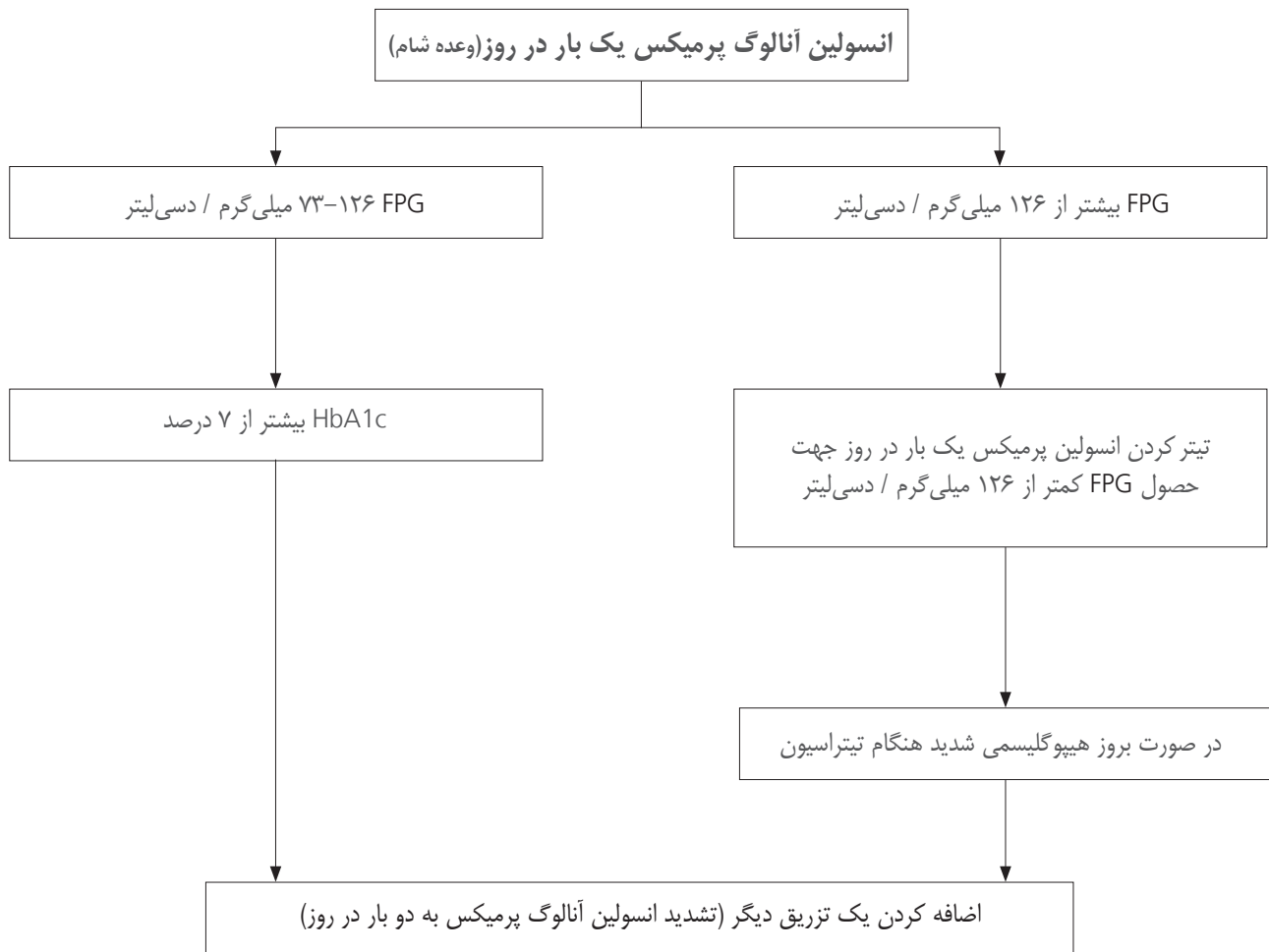
باکس ۳

راهنمای عملی برای تبدیل انسولین بازال (یک یا دو بار در روز) و یا انسولین آنالوگ پرمیکس یک بار در روز به انسولین آنالوگ پرمیکس دو بار در روز (بر مبنای تجمیع نظرات)

- از بازال: با دوز معادل یک به یک به انسولین آنالوگ پرمیکس تبدیل شود. دوز به نسبت ۵۰/۵۰ بین وعده صبحانه و شام تقسیم شود.
- از انسولین آنالوگ پرمیکس یک بار در روز: همان دوز به نسبت ۵۰/۵۰ بین وعده صبحانه و شام تقسیم شود.
- تجویز انسولین آنالوگ پرمیکس در هر وعده بلافاصله قبل و یا با شروع مصرف غذا است.
- تیتراسیون دوز ترجیحاً هر یک یا دو بار در هفته انجام شود. (باکس ۱)
- ابتدا دوز شب را تنظیم کنید و بعد دوز صبحانه تنظیم شود.

همچنین ترجیح بیمار، با توجه به عواملی مانند هزینه و میزان مصرف دارو، هنگام قطع مصرف سایر داروهای پایین آورنده قند خون غیر انسولینی باید مورد توجه قرار گیرد. اگر بیمار از رژیم بازال آنالوگ تبدیل میکند حتماً باید درباره لزوم سوسپانسیون کردن مجدد انسولین پروتامینه شده و نیاز به تزریق انسولین جدید همراه وعده غذایی آگاهی یابد.

با توجه به این باکس، کل دوز معمولاً به صورت ۵۰/۵۰ پیش از صبحانه و پیش از شام تقسیم می‌شود. با این وجود این الگو در بیمارانی که صبحانه سبک می‌خورند یا وعده اصلی ایشان ناهار است باید تغییر کند.^{۴۳} در صورتی که مصرف سولفونیل‌اوره قطع نشده باشد هنگام تشدید درمان با انسولین آنالوگ پرمیکس دو بار در روز مصرف آن‌ها را قطع کنید.



شکل ۳. الگوریتم ساده برای تشدید انسولین آنالوگ پرمیکس از یک بار به دو بار در روز^{۴۱}.
(توجه: وعده غذایی شام به عنوان مثال آورده شده است. تزریق هنگام صبحانه نیز ممکن است مناسب باشد، در این صورت قند خون پیش از وعده شام باید پایش شود.)

بالا یا مشکلات هیپوگلیسمی) مناسب باشد. برای اطلاعات بیشتر در مورد تشدید درمان با نسبت‌های بالاتر انسولین آنالوگ پرمیکس به راهنمای منتشر شده مراجعه فرمایید^{۴۳}.

تبدیل درمان از رژیم بازال-بولوس به انسولین آنالوگ پرمیکس در مراقبت اولیه

راهنمای عملی: عدم کارایی طولانی مدت درمان

همه بیماران با رژیم درمانی طولانی مدت بازال-بولوس به کنترل قند خون مناسب دست نمی‌یابند. دلایل این امر متعدد بوده و با آموزش بیشتر بیمار ممکن است اثبات شود که درمان مناسب بوده است. برای برخی دیگر تبدیل به انسولین آنالوگ پرمیکس ممکن است تصمیم درستی باشد. برای مثال، برخی بیماران نمی‌توانند یا تمایل ندارند

تشدید بیشتر برای بیمارانی که انسولین آنالوگ پرمیکس دو بار در روز مصرف می‌کنند

ممکن است به علت کنترل ناکافی استفاده از انسولین آنالوگ پرمیکس سه بار در روز لازم شود، ولی این رژیم از انسولین آنالوگ پرمیکس یک بار یا دو بار در روز بسیار کمتر متداول است. با توجه به تجربه گروه کارشناسان، تغییر از دو به سه تزریق در روز برای بیماران مانع بزرگتری در مقایسه با تغییر از یک به دو تزریق ایجاد می‌کند. بیماران همچنین باید به اندازه‌گیری مکرر قند خون تمایل داشته باشند. اگر کنترل قند خون با انسولین آنالوگ پرمیکس دو بار در روز حاصل نشود بیمار را به یک متخصص ارجاع داده یا به راهنمای عملی موجود جهت تشدید درمان مراجعه کنید^{۴۱}.

نسبت انسولین کوتاه و متوسط اثر در انسولین بای‌فازیک‌آسپارت^{۳۰} و لیسپرومیکس ۲۵ برای اکثر بیماران مناسب است. نسبت‌های پرمیکس متفاوت، مانند ۵۰ درصد انسولین سریع‌الاثرا^{۵۰} درصد انسولین پروتامینه نیز موجود بوده و می‌تواند برای بیمارانی با نیازهای خاص (PPG) بسیار

پیچیدگی‌های رژیم بازال- بولوس را بپذیرند و یا ممکن است تحت درمان با این رژیم بوده‌اند ولی شرایطشان فرق کرده باشد. برخی دیگر ممکن است شمارش کربوهیدرات، تنظیم دوز یا پایش مورد نیاز را دشوار یافته یا نتوانند دو دستگاه تزریق انسولین متفاوت را مدیریت کنند. با وجود اینکه همه متخصصین غدد تجربه مواجهه با چنین موقعیتی را داشته‌اند، تا این تاریخ مطالب منتشر شده معدودی در مورد این تغییر وجود دارد. به جای توصیه به تبدیل رژیم درمانی در یک محدوده HbA1c خاص، پیشنهاد ما تبدیل درمان به انسولین آنالوگ پرمیکس

در بیماری است که نمی‌توانند یا نمی‌خواهند از درمان بازال- بولوس استفاده کنند یا HbA1c ایشان با وجود استفاده از رژیم بازال- بولوس و دسترسی به آموزش و اطلاعات کافی بالای میزان هدف باقی می‌ماند. تبدیل معمول به انسولین آنالوگ پرمیکس به صورت دو بار در روز، نه سه بار، بوده و راهنمای تیتراسیون در باکس ۴ به عنوان توصیه نشان داده شده است. اگر بیماری از رژیم بازال- بولوس تبدیل می‌کند، آموزش به وی درباره نیاز به سوسپانسیون کردن مجدد انسولین پروتامینه ضروری است.

راهنمای عملی: بیماران ترخیص شده از بیمارستان

باکس ۴

الگوریتم تیتراسیون برای تبدیل درمان از رژیم بازال- بولوس به انسولین آنالوگ پرمیکس (مبنی بر تجمیع نظرات)

- راهنمایی کلی: طبق معمول تیتراسیون باید با توجه به ترجیحات و خصوصیات بیمار تنظیم شود.
- راهنمای حاضر به مثابه رد کردن دانش و قضاوت بالینی نیست.
- مجموع دوز روزانه تمام انسولین‌ها به میزان ۲۰ الی ۳۰ درصد کاهش یابد.
- باقیمانده به نسبت ۵۰/۵۰ تقسیم شود تا دوز شروع کننده انسولین آنالوگ پرمیکس در وعده صبحانه و شام به دست آید.
- در صورت الگوهای غذایی غیرمعمول نسبت دوز شروع کننده باید مورد تجدید نظر قرار بگیرد.
- دوز ترجیحاً هفته‌ای یک یا دو بار تیتراژ شود (باکس ۱). ابتدا دوز شام را تنظیم کرده و سپس دوز صبحانه تنظیم شود.
- ایمنی اولویت دارد، بدون شتاب پیش بروید.

توانایی بیمار در تطابق با رژیم انسولین آنالوگ پرمیکس یا بازال- بولوس در صورت تشدید درمان باید مد نظر قرار بگیرد. راهنمایی جهت انتخاب دوز، تیتراسیون و استفاده همزمان با داروهای کاهش دهنده قند خون غیر انسولینی و سایر مسائل عملی شروع و تشدید رژیم انسولین ارائه شده است. یک الگوریتم تیتراسیون برای مورد خاص تبدیل کردن از بازال- بولوس به انسولین آنالوگ پرمیکس (باکس ۴) ارائه شده است. در تمامی شرایط بر اولویت ایمنی تأکید شده و انسولین باید به آرامی تیتراژ شود.

گروه کارشناسی نگارنده مطلب حاضر امیدوار است که توصیه‌های ارائه شده در آن، بخصوص مقادیر دوزها و اهداف درج شده، منبع مفیدی برای پزشکان در ارائه مراقبت‌های بهینه به بیماران دیابت نوع ۲ باشد.

سپاس‌گزاری

جلسه کارشناسی توسط شرکت نوو نوردیسک شعبه بین‌الملل حمایت شده است. هزینه تدوین مقاله توسط این شرکت تقبل شده است. توصیه‌ها و مطالب و مقالات مورد استفاده جهت تدوین مقاله محدود به محصولات یک شرکت نشده و نویسندگان مسئولیت تمام و کمال در قبال محتویات مقاله را می‌پذیرند. مقاله توسط نوو نوردیسک جهت بررسی صحت پزشکی بررسی شده است. نویسندگان از «آلانا فیلیپس» (نوو نوردیسک استرالیا)، به خاطر ایده اولیه و حمایت وی در طی تدوین دستورالعمل‌ها تشکر ویژه به عمل می‌آورند. نویسندگان همچنین از دکتر «شان براکلی» از تورانگای نیوزلند و «مارک کندی»، دانشیار گروه پزشکی عمومی دانشگاه ملبورن

برخی از بیماران بستری شده، به علت انعطاف‌پذیری بیشتر درمان بازال- بولوس، تحت درمان با این رژیم قرار می‌گیرند که ممکن است پس از ترخیص نیازی به ادامه آن نباشد. تحت این شرایط تبدیل درمان به رژیم انسولین آنالوگ پرمیکس مناسب است. در بیماران مذکور برخورد محافظه کارانه اهمیت دارد، چرا که نیاز بیمار به انسولین ممکن است نسبت به زمان بستری در بیمارستان تغییر زیادی یابد. برنامه‌ریزی در زمان ترخیص بسیار اهمیت داشته و نظر متخصص باید در این مورد دریافت شود. برای دستورالعمل تیتراسیون به باکس ۴ مراجعه کنید.

نتیجه‌گیری

هدف از مطلب حاضر ارائه راهنمای ساده و عملی جهت استفاده از رژیم انسولین آنالوگ پرمیکس برای شروع و تشدید درمان در بیماران دیابت نوع ۲ است.

بررسی مطالعات منتشر شده مشخصاً نشان می‌دهد که استفاده مناسب از هر رژیم انسولینی منجر به کاهش HbA1c می‌شود، ولی هر چه بهبود کنترل قند خون بیشتر باشد، ریسک عوارض جانبی نیز بیشتر می‌شود. بنابراین عوامل فردی و ترجیحات بیمار اهمیت بیشتری پیدا می‌کنند. همانطور که اهداف قند خون شخصی سازی می‌شوند، انتخاب رژیم انسولین نیز باید به‌طور انحصاری برای هر بیمار صورت گیرد. شکل ۱ برای کمک به پزشکان در انتخاب انسولین آنالوگ پرمیکس یا انسولین بازال جهت شروع رژیم انسولین ارائه شده است. در این انتخاب

و به‌عنوان مشاور از آمگن، بوهرینگر اینلگهیم، جانسن، MSD، نوو نوردیسک، سانوفی-آونتیس و نوارتیس حق‌الزحمه دریافت کرده است. «ام. خانولکار»، «بی. اور-واکر» و «جی. سناتور» تعارض منافی جهت بیان نداشته‌اند.

تطابق با اصول اخلاقی

مقاله حاضر بر مبنای مطالعات پیشین نگاشته شده و شامل مطالعه‌ای جدید بر روی انسان یا حیوان که توسط نویسندگان انجام شده نیست. سهم نویسندگان در نگارش: رئیس گروه کارشناسان و داور نهایی در مورد محتوی دستورالعمل‌ها: تی. وو. شرکت در گروه کارشناسی و مباحث: تمامی نویسندگان. بازبینی انتقادی مقاله: تمامی نویسندگان. تأیید مقاله: تمامی نویسندگان.

دسترسی آزاد

این مقاله تحت قوانین Creative Commons Attribution Noncommercial License انتشار یافته که اجازه استفاده، توزیع و تکثیر غیرتجاری به هر شکل در هر رسانه‌ای را در صورت قید اسامی نویسندگان اصلی می‌دهد.

استرالیا برای خواندن و ارائه نظرات انتقادی در مورد پیش نویس مقاله قدردانی می‌کنند. پشتیبانی نگارشی و ویرایشی توسط «واترمدو مدیکال» (حمایت شده توسط نوو نوردیسک) ارائه شده است. تمامی نویسندگان مطابق معیارهای کمیته بین‌المللی سردبیری مجلات پزشکی صلاحیت نویسندگی مقاله حاضر را دارا هستند و مسئولیت صحت و درستی مطالب آن را بر عهده گرفته و تأییدیه نهایی جهت انتشار آن را صادر کرده‌اند.

تعارض منافع

«تی. وو» از کمک‌های نوو نوردیسک، MSD، الی لیلی، نوارتیس، آسترازنکا، بوهرینگر اینلگهیم، بریستول مایرز اسکویب، سانوفی آونتیس و گلاسواسمیت کلاین برخوردار شده است. ایشان مشاور نوو نوردیسک، سانوفی، الی لیلی، MSD، بریستول مایرز اسکویب، تکدا و روچ بوده و مدرس در جانسن کیلاگ، نوارتیس، الی لیلی و MSD است. «بی. بتی» مدرس در نوو نوردیسک است. «ام. داونی» سخنران افتخاری برای نوو نوردیسک، نوارتیس و سانوفی بوده است. «جی. کلیوف» عضو شورای مشاورین نوو نوردیسک، سانوفی، نوارتیس، لیلی و تکدا بوده و به‌خاطر ارائه آموزش هم‌تا به نوو نوردیسک، سانوفی، نوارتیس، لیلی، تکدا و MSD حق‌الزحمه دریافت کرده است. «جی. فولچر» از نوو نوردیسک حمایت تحقیقاتی دریافت کرده

1. International Diabetes Federation. 2011 Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Available from: www.idf.org/2011_guidelinemanagement-postmeal-glucose-diabetes. Accessed Sept 2014.
2. 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;35:1364-79.
3. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Available from: www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012. Accessed Sept 2014.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-S80.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. *Endocr Pract*. 2013;19(Suppl 2):1-48.
6. Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. National evidence based guideline for blood glucose control in type 2 diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the National Health and Medical Research Council; 2009.
7. Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes—2014-15. Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners; 2014. Available from: <http://www.diabetesaustralia.com.au/PageFiles/763/Updated%20GP%20guidelines.pdf>. Accessed Sept 2014.
8. New Zealand Guidelines Group. Management of type 2 diabetes. In: *New Zealand primary care handbook 2012*. 3rd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2012. Available from: <http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/nz-primarycare-handbook-2012.pdf>. Accessed Sept 2014.
9. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318:1231-9.
10. Liebl A, Prusty V, Valensi P, et al. Ten years of experience with biphasic insulin aspart 30. *Drugs*. 2012;30:1495-520.
11. Giugliano D, Ceriello A, Razzoli E, Esposito K. Defining the role of insulin lispro in the management of postprandial hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig*. 2008;28:199-210.
12. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther*. 2007;29:1254-70.
13. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2008;149:549-59.
14. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and metaanalyses. *Diabetologia*. 2009;52:1990-2000.
15. Vaag A, Lund S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:159-70.
16. Strojek K, Bekbak WM, Khatsoane DT, et al. Oncedaily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2887-94.
17. Buse JB, Wolfenbuttel BH, Herman WH, et al. The DURABILITY of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin Efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1007-13.
18. Buse JB, Wolfenbuttel 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;34:249-55.
19. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2011;34:510-7.
20. Liebl A, Prager R, Binz K, et al. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:45-52.
21. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. 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;31:20-5.
22. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357:1716-30.
23. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1736-47.
24. Bowering K, Reed VA, Felicio JS, Landry J, Oliveira J. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabet Med*. 2012;29:e263-72.
25. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, et al. Glargine vs. premixed insulin for management of type 2 diabetes patients failing oral antidiabetic drugs: the GALAPAGOS study. *Diabetes*. 2013;62(Suppl 1):A241-2.
26. Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whately-Smith C. Glycemic control and treatment satisfaction in type 2 diabetes: basal plus compared with biphasic insulin in the LANSCAPE trial. *Diabetes*. 2013;62(Suppl 1A):LB13.
27. Mosenzon O, Raz I. Intensification of insulin therapy for type 2 diabetic patients in primary care: basal-bolus regimen versus premix insulin analogs. When and for whom? *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S212-8.
28. Australian Diabetes Society. Guidelines for routine glucose control in hospital. Sydney: Australian Diabetes Society; 2012. https://diabetessociety.com.au/documents/ADSGuidelinesforRoutineGlucoseControlinHospitalFinal2012_000.pdf. Accessed June 2015.
29. Home P, Naggar NE, Khamseh M, 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 Res Clin Pract*. 2011;94:352-63.
30. Dieuzeide G, Chuang LM, Almaghamsi A, Zilov A, Chen JW, Lavalle-Gonzalez FJ. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study. *Prim Care Diabetes*. 2014;8:111-7.
31. Akalin S, Araz M, Balç MK, et al. Biphasic insulin analogues in type 2 diabetes: expert panel recommendations. *Turk Jem*. 2011;15:51-6.
32. Randle J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin A1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:229-35.
33. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35: 1279-84.
34. Wei W, Pan C, Xie L, Baser O. Real-world insulin treatment persistence among patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2014;20:52-61.
35. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 5A):275-345.
36. Nau DP. Recommendations for improving adherence to type 2 diabetes mellitus therapy—focus on optimizing oral and non-insulin therapies. *Am J Manag Care*. 2012;18(3 Suppl):S49-54.
37. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med*. 2005;20:479-82.
38. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*. 2005;28:2543-5.
39. Haque M, Emerson SH, Dennison CR, Navsa M, Levitt NS. Barriers to initiating insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in public-sector primary health care centres in Cape Town. *S Afr Med J*. 2005;95:798-802.
40. Barnett A, Begg A, Dyson P, Feher M, Hamilton S, Munro N. Insulin for type 2 diabetes: choosing a second-line insulin regimen. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1647-53.
41. Unnikrishnan AG, Tibaldi J, Hadley-Brown M, et al. Practical guidance on intensification of insulin therapy with BIAsp 30: a consensus statement. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1571-7.
42. Giugliano D, Tracz M, Shah S, et al. Initiation and gradual intensification of premixed insulin Lispro therapy versus basal ± mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts. *Diabetes Care*. 2014;37:372-80.
43. Brito M, Ligthelm RJ, Boerni M, et al. Intensifying existing premix therapy (BIAsp 30) with BIAsp 50 and BIAsp 70: a consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15:152-60.