

TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Intensyvioios insulinoterapijos naujovės gydant 1 ir 2 tipo cukrinį diabetą

Eglė Varanauskienė, Indrė Varanauskaitė¹, Jonas Čeponis

Kauno medicinos universiteto Endokrinologijos klinika, ¹Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: cukrinis diabetas, intensyvioji insulinoterapija, insulino analogai.

Santrauka. Sergančiųjų 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu pagrindinis gydymo tikslas – pasiekti ir palaikyti gerą glikemijos kontrolę (glikuotas hemoglobinas – $HbA_{1c} \leq 7,0$ proc. pagal ADA (angl. American Diabetes Association – Amerikos diabeto asociacija) ir $\leq 6,5$ proc. pagal IDF (angl. International Diabetes Federation – Tarptautinė diabeto federacija) taip sumažinant cukrinio diabeto komplikacijų riziką. Insulinoterapija būtina sergantiesiems 1 tipo cukriniu diabetu. Sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu gydymas insulinu pradamas, kai glikemijos kontrolė yra bloga ($HbA_{1c} > 7,5$ proc., IDF) nepaisant gydymo geriamųjų vaistų deriniu. Insulinoterapijos būdas parenkamas atsižvelgiant į paciento gyvenimo būdą, galimybes ir poreikius. Skiriama intensyvi insulinoterapija arba mišrus insulinas.

Skiriant intensyvių gydymą insulinu, bazinis insulinas injekuojamas vieną ar du kartus per dieną, o trumpo veikimo žmogaus insulino ar greito veikimo insulino analogų skiriama kiekvieno valgio metu. Trumpo veikimo insuliniams veikia 6–8 val., todėl hipoglikemijos rizika padidėja po valgio. Naujųjų insulino analogų (greito ir ilgo veikimo) veikimas yra artimas fiziologinei insulino sekrecijai. Šiuo metu rinkoje yra trys greito veikimo insulino analogai: insulinas lispro, insulinas aspartas ir insulinas glulizinas. Insulinas glulizinas yra naujausias greito veikimo insulino analogas, patvirtintas 1 ir 2 tipo cukriniam diabetui gydyti. Tai saugus, gerą glikemiją po valgio padedantis pasiekti, patogus vartoti insulinas, kurio veikimas nepriklauso nuo poodinio riebalinio sluoksnio storio. Baziniams insuliniams priklauso vidutinio veikimo žmogaus insuliniams (NPH) ir ilgo veikimo insulino analogai (pvz., insulinas glarginas, insulinas detemiras). Bazinio insulino poreikį geriausiai užtikrina ilgo veikimo insulino analogai. Juos vartojant, nėra koncentracijos piko, lyginant su NPH insulinu, rečiau pasireiškia hipoglikemijos naktį, mažiau didėja kūno svoris.

Įvadas

Cukriniu diabetu (CD) serga 190 milijonų žmonių visame pasaulyje, o 2025 metais šis skaičius išaugs iki 330 milijonų. Apie 90–95 proc. visų CD atvejų sudaro 2 tipo CD (1).

Sergančiųjų 1 ir 2 tipo CD pagrindinis gydymo tikslas yra pasiekti ir palaikyti gerą glikemijos kontrolę ($HbA_{1c} \leq 7,0$ proc. pagal ADA ir $\leq 6,5$ proc. pagal IDF) taip sumažinant CD komplikacijų riziką (2).

Apskaičiuota, kad, gerai kontroliuojant glikemiją ir su CD susijusius rizikos veiksnius, sumažėja tokių CD komplikacijų, kaip aklumas (90 proc.), amputacijos (85 proc.), lėtinis inkstų nepakankamumas (50 proc.), širdies ir kraujagyslių ligos (30 proc.), dažnis

(3). Be to, nustatyta, kad HbA_{1c} rodiklio padidėjimas 1 proc. yra nepriklausomas mirtingumo prognostinis rodiklis. HbA_{1c} sumažinus 1 proc., mikrovaskulinių komplikacijų (retinopatijos, nefropatijos, neuropatijos) dažnis sumažėja apie 37 proc., miokardo infarkto dažnis sumažėja 14 proc., o mirčių nuo CD skaičius sumažėja 21 proc. (2).

Fiziologinė insulino sekrecija

Sveikų žmonių kasa per dieną išskiria apie 40–50 VV insulino (1 pav.). Kasos β -ląstelės išskiria insuliną pulsiniu režimu, taip palaikydamos bazinį insulino kiekį. Sveikiems žmonėms glikemija nevalgius svyruoja 3,9–6,1 mmol/l ribose (4).

Glikemija po valgio (poprandialinė glikemija) priklauso nuo angliavandenių absorbcijos, insulino ir gliukagono sekrecijos bei jų poveikio gliukozės metabolizmui kepenyse ir periferiniuose audiniuose. Kasos β -ląstelės reaguoja į gliukozės kiekį kraujyje po valgio, 8–10 min. po valgio esti trumpas insulino sekrecijos pikas (ankstyvoji sekrecijos fazė), kuriam sumažėjus insulino kiekis vėl pradeda didėti ir piką pasiekia praėjus 30–45 min. po valgio (vėlyvoji sekrecijos fazė), o praėjus 60–180 min. po valgio insulino kiekis normalizuojasi iki bazinio lygio. Gliukozės kiekis kraujyje piką pasiekia praėjus apie 60 min. po valgio, vėliau greitai mažėja ir po 90–120 min. normalizuojasi iki pradinio lygio, nors absorbcija iš virškinamojo trakto tęsiasi 5–6 val. po valgio. CD nesergantiems žmonėms glikemija po valgio retai būna didesnė nei 7,8 mmol/l (4).

Sergančiųjų 1 tipo CD insulino sekrecija yra nepakankama, todėl insulino veikimo pradžia, sekrecijos pikas bei glikemijos rodikliai priklauso nuo insulino dozės, tipo bei insulino vartojimo būdo. Sergant 2 tipo CD, insulino sekrecijos po valgio, ypač ankstyvosios fazės, sutrikimas pasireiškia labai anksti, todėl padidėja glikemija po valgio, sutrinka bazinio insulino sekrecija. Skiriant gydymą insulinu, svarbu imituoti fiziologinę insulino sekreciją, t. y. užtikrinti bazinio insulino bei trumpo ar greito veikimo insulino poreikį valgių metu.

Kada ir kodėl reikia skirti insuliną?

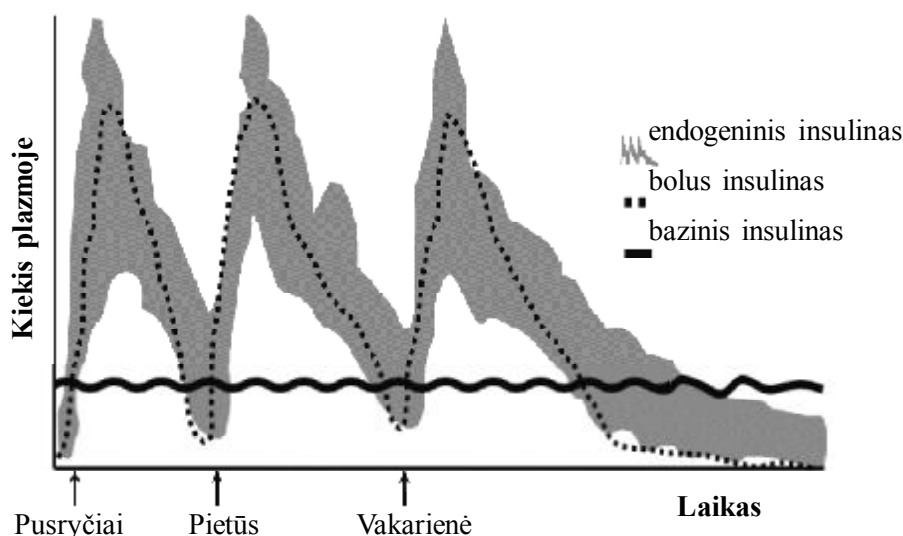
Gydymą insulinu būtina skirti sergantiesiems 1 tipo CD. 2 tipo CD gydymas pradedamas nuo gyvenimo būdo ir dietos korekcijos. Jei šios priemonės nepadeda

pasiekti geros glikemijos kontrolės, skiriami geriamieji hipoglikemizuojantys vaistai (PHV) (metforminas / sulfonilkarbamidai / tiazolidinedionai). Jei skiriant gydymą vienu PHV, gera glikemijos kontrolė nepasiekama per tris mėnesius, indikuotinas gydymas geriamųjų vaistų deriniu. Tais atvejais, kai, diagnozavus CD $HbA_{1c} \geq 9$ proc. (5) ar glikemija >16 mmol/l (6), būtina iškart skirti insuliną.

Gydymas PHV gali būti ypač veiksmingas, jei ligonis neseniai serga CD, o β -ląstelių funkcija pakankama. Tęsiantis kompensacinei hiperinsulinemijai, toksiškai veikiant nuolatinei hiperglikemijai ir padėjusiam laisvųjų riebalų rūgščių kiekiui, β -ląstelių funkcija išsenka, todėl gydymas insulinu neišvengiamas. UKPDS (angl. *United Kingdom Prospective Diabetes Study* – Jungtinės Karalystės prospektyvusis diabeto tyrimas) tyrimo metu nustatyta, jog per šešerius metus 53 proc. pacientų, gydytų sulfonilkarbamido preparatais, prireikė gydymo insulinu (7).

Ligai progresuojant ir blogėjant kasos β -ląstelių funkcijai, kartu su PHV skiriama bazinio insulino. Kasos funkcijai išsekus, skiriamas intensyvi insulinoterapija ar mišrus insulinas (8). Gydymą insulinu reikia pradėti, kai glikemijos kontrolė yra bloga ($HbA_{1c} > 7,5$ proc., IDF) nepaisant gydymo geriamųjų vaistų deriniu (9, 10). Tiksliniai glikemijos rodikliai pateikiami lentelėje.

Gydymą insulinu svarbu pradėti kuo anksčiau, nes žinoma, kad, sumažinus hiperglikemiją, mažėja ir toksinis gliukozės poveikis kasos β -ląstelėms. Tai sulėtina ligos progresavimą (11). Be to, yra duomenų, jog gydymas insulinu gali pagerinti endotelio funkciją, t. y. sumažinti širdies ir kraujagyslių komplikacijų



1 pav. Fiziologinė insulino sekrecija

Adaptuota pagal A. L. McCall (50).

Lentelė. Glikemijos kontrolės rekomendacijos (2005)

Glikemijos kontrolė	IDF (10)	ADA (9)	Lietuvos CD diagnostikos algoritmas (6)
HbA _{1c}	<6,5 proc.	<7,0 proc.	<7,0 proc.
Glikemija nevalgius plazmoje	<6,0 mmol/l	5,0–7,2 mmol/l	<6,7 mmol/l
Glikemija 2 val. po valgio	<8,0 mmol/l*	<10,0 mmol/l**	<8,9 mmol/l

* Glikemija 1–2 val. po valgio. ** Glikemija 1 val. po valgio.

dažni (12–15).

Remiantis neseniai paskelbtais EDIC (angl. *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) – Diabeto gydymo ir komplikacijų epidemiologinis tyrimas) tyrimo, kuriame stebėti DCCT (angl. *Diabetes Control and Complications Trial* – Diabeto kontrolės ir komplikacijų tyrimas) tyrime dalyvavę 1 tipo CD sergantys pacientai, duomenimis, anksti pradėtas gydymas insulinu padeda pasiekti gerą glikemijos kontrolę (16). Nustatyta, kad, skyrus intensyvų gydymą insulinu, po 6,5 stebėjimo metų diabetinės retinopatijos ir nefropatijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis lyginant su įprastinio gydymo grupės pacientais.

Insulinoterapijos būdai

Insulino skiriama visiems 1 tipo CD sergantiems pacientams iškart diagnozavus ligą.

Sergantiems 2 tipo CD insulinoterapija indikuojama tada, kai geriamųjų vaistų derinį (metforminas ir (ar) sulfonilkarbamidų preparatą ir (ar) tiazolidinonai) vartojančių pacientų HbA_{1c} yra didesnis nei 7,5 proc. (10). Jei kasos β-ląstelių funkcija dar neišsekusi, gerą glikemijos kontrolę galima pasiekti kartu su geriamaisiais vaistais vartojant bazinį insuliną (insulinas glarginas, insulinas detemiras ar NPH). Remiantis neseniai atliktų tyrimų duomenimis, kartu su geriamaisiais vaistais vartojant insuliną glarginą, hipoglikemijų dažnis ir HbA_{1c} buvo reikšmingai mažesni lyginant su NPH insulinu (17, 18).

Kasos β-ląstelių funkcijai išsekus, skiriama intensyvi insulinoterapija ar mišrūs insulintai. Insulinoterapijos būdas parenkamas atsižvelgiant į paciento gyvenimo būdą, galimybes ir poreikius.

Intensyvi insulinoterapija (bazinis ir trumpo ar greito veikimo insulintai) yra optimalus gydymo insulinu režimas, artimai imituojantis fiziologinę insulino sekreciją ir padedantis pasiekti gerą glikemijos kontrolę. Šis režimas skiriamas beveik visiems 1 tipo CD sergantiems pacientams. Sergantiems 2 tipo CD jis indikuotinas fiziškai aktyviems, intensyvų gyvenimo

būdą gyvenantiems pacientams, nesilaikantiems griežto valgių režimo, dirbantiems pamainomis, arba esant nežinomos kilmės hipoglikemijai (ypač naktinėms). Intensyvi insulinoterapija taip pat skiriama esant blogai glikemijos kontrolei, vartojant mišrius insulinius, nėštumo ir žindymo laikotarpiu arba prieš pastojant, prieš operacijas ar esant gretutinėms būklėms (pvz., miokardo infarktas).

Mišrūs insulintai (mišrūs trumpo ar greito veikimo ir vidutinio veikimo žmogaus insulintai ir insulino analogai) skiriami pacientams, kurių mitybos ir fizinio krūvio režimas mažai kinta.

Intensyvi insulinoterapija

Dauginės bazinio ir trumpo ar greito veikimo insulino injekcijos ir insulino pompa geriausiai imituoja fiziologinę insulino sekreciją. Nustatyta, kad intensyvi insulinoterapija pagerina glikemijos kontrolę, mažina komplikacijų dažnį (19) bei suteikia gydymui lankstumo. Skiriant intensyvų gydymą insulinu, bazinis insulinas injekuojamas vieną ar du kartus per dieną, o trumpo ar greito veikimo insulinas skiriamas kiekvieno valgio metu. Alternatyva dauginėms insulino injekcijoms – insulino pompa.

Svarbu kontroliuoti glikemiją tiek nevalgius, tiek po valgio. Įrodyta, kad glikemija po valgio yra susijusi su aterosklerozės rizika. Neseniai atlikto K. Esposito ir kt. tyrimo (20) duomenimis, gera glikemijos po valgio kontrolė buvo susijusi su sumažėjusiu miego arterijų intimos-medijos storium, kuris yra klinikinis aterosklerozės požymis. A. Ceriello ir kt. (21) atliktas tyrimas parodė, kad 2 tipo CD sergantiems pacientams hiperglikemija po valgio sąlygojo endotelio disfunkciją, o greito veikimo insulino analogai, vartojami valgio metu, pagerino endotelio funkciją. Tyrimų duomenimis (22), hiperglikemija po valgio sąlygoja didesnę miokardo infarkto išsivystymo ir bendrojo mirtingumo riziką. Norint pasiekti gerą glikemijos po valgio kontrolę, būtina keisti mitybos režimą ir skirti trumpo ar greito veikimo insuliną.

Gera glikemijos nevalgius kontrolė sąlygoja ma-

žesni toksinį gliukozės poveikį kasos β -ląstelėms bei pagerina β -ląstelių funkciją (18). Gera glikemijos nevalgius kontrolė gali būti pasiekama vartojant bazinį insuliną.

Trumpo ar greito veikimo insulinai

Trumpo ar greito veikimo insulinai turi gerai imituoti fiziologinę insulino sekreciją valgio metu, t. y. veikti greitai ir trumpai, efektyviai koreguoti glikemiją po valgio. Be to, jie turi būti saugūs (maža hipoglikemijų rizika), patikimi (pastovi rezorbcija) bei patogūs vartoti.

Valgio metu gali būti skiriami trumpo veikimo žmogaus insulinai ar greito veikimo insulino analogai. Kiekvieno valgio metu skiriamo trumpo ar greito veikimo insulino dozė turi sudaryti 10–20 proc. dienos insulino dozės.

Trumpo veikimo insulinai pradeda veikti po 30–60 min., veikimo piką pasiekia po 2–4 val., o veikia 6–8 val. Taigi trumpo veikimo insuliną reikia injekuoti 30–45 min. prieš valgį. Tai nėra patogu pacientams, kurie dažnai šios rekomendacijos nesilaiko ir insuliną leidžiasi prieš pat valgį ar net po valgio (23). Be to, trumpo veikimo insulino absorbcija iš poodžio gali kisti dėl žmogaus insulino molekulių agregacijos nepriklausomai nuo dozės (24, 25). Tada insulino pikas būna tik po 1–2 val., o po valgio stebima ankstyva hiperglikemija, be to, padidėja hipoglikemijos rizika 4–8 val. po valgio (26).

Naujųjų insulino analogų (greito ir ilgo veikimo) veikimas yra artimas fiziologinei insulino sekrecijai (27–29). Šiuo metu rinkoje yra trys greito veikimo insulino analogai: insulinas lispro, insulinas aspartas ir insulinas glulizinas. Šie insulinai gaunami sukeičiant tam tikras žmogaus aminorūgštis. Tai sąlygoja greitesnę jų absorbciją iš poodžio, t. y. greitesnę veikimą bei mažesnę veikimo trukmę lyginant su trumpo veikimo insulinu. Injekuoti į poodį šie insulinai pradeda veikti po 5–15 min., veikimo piką pasiekia per 1–1,5 val. ir veikia 3–4 val. Šie insulinai švirkščiami specialiais injektoriais ir gali būti skiriami kartu su baziniu insulinu ar nuolatine poodine infuzija (insulino pompa).

Insulinas lispro yra pirmasis insulino analogas, patvirtintas 1 ir 2 tipo CD gydyti. Insulinas lispro pradeda veikti mažiau kaip po 15 min. po injekcijos, jo veikimo piką pasiekia po 30–60 min., o veikimas trunka apie 3 val. Lyginant su trumpo veikimo insulinu, insulinas lispro pradeda veikti greičiau, o veikia trumpiau. Tai reiškia, kad insuliną lispro galima injekuoti prieš pat valgį ar net po jo (skirtingai nuo trumpo veikimo insulino, kuris turi būti leidžiamas bent 30 min. prieš valgį). Be to, jo veikimo pikas artimas

ankstyvajai insulino sekrecijos fazei valgio metu (30). Nustatyta, kad insulinas lispro mažina hiperglikemiją po valgio tiek 1 tipo, tiek 2 tipo CD sergantiems pacientams. Multicentrinio tyrimo, kuriame dalyvavo 2 tipo CD sergantys pacientai, duomenimis (28, 31), prieš valgį vartojamas insulinas lispro labiau sumažino hiperglikemiją po valgio ir hipoglikemijos dažnį lyginant su trumpo veikimo insulinu.

Insulino asparto veikimas panašus į insulino lispro veikimą. Šį insuliną reikia injekuoti prieš pat valgį arba iškart po valgio. Remiantis tyrimų (26, 32, 33) duomenimis, skiriant insuliną aspartą, glikemijos po valgio svyravimai, HbA_{1c} rodikliai bei naktinės hipoglikemijos dažnis buvo reikšmingai mažesni lyginant su trumpo veikimo insulinu.

Insulinas glulizinas yra naujausias greito veikimo insulino analogas, kuris gali būti skiriamas suaugusiems, sergantiems 1 ir 2 tipo CD, gydyti. Jo farmakokinetiniai rodikliai (veikimo pradžia, veikimo pikas bei veikimo trukmė) panašūs į kitų greito veikimo analogų rodiklius (34). Insuliną gluliziną galima injekuoti 15 min. prieš valgį ar ne vėliau kaip 20 min. po valgio. Tai suteikia didesnę gydymo lankstumą nei skiriant trumpo veikimo insuliną, kurį reikia injekuoti bent 30 min. prieš valgį. Insulino glulizino, insulino lispro ir trumpo veikimo insulino farmakokinetiką ir farmakodinamiką, atliekant stabilizuotos glikemijos mėginis, lygino randomizuotas dvigubai aklas kryžminis tyrimas (35), kuriame dalyvavo 18 nutukusių ($KMI > 34,7 \text{ kg/m}^2$) nesergančių CD žmonių. Nustatyta, kad insulinas glulizinas ir insulinas lispro veikė greičiau ir trumpiau lyginant su trumpo veikimo insulinu. Be to, skirtingai nei skiriant insuliną lispro ir trumpo veikimo insuliną, insulino glulizino grupėje reikšmingo ryšio tarp KMI, poodinio riebalinio sluoksnio storio ir farmakokinetinių bei farmakodinaminių insulino savybių nebuvo.

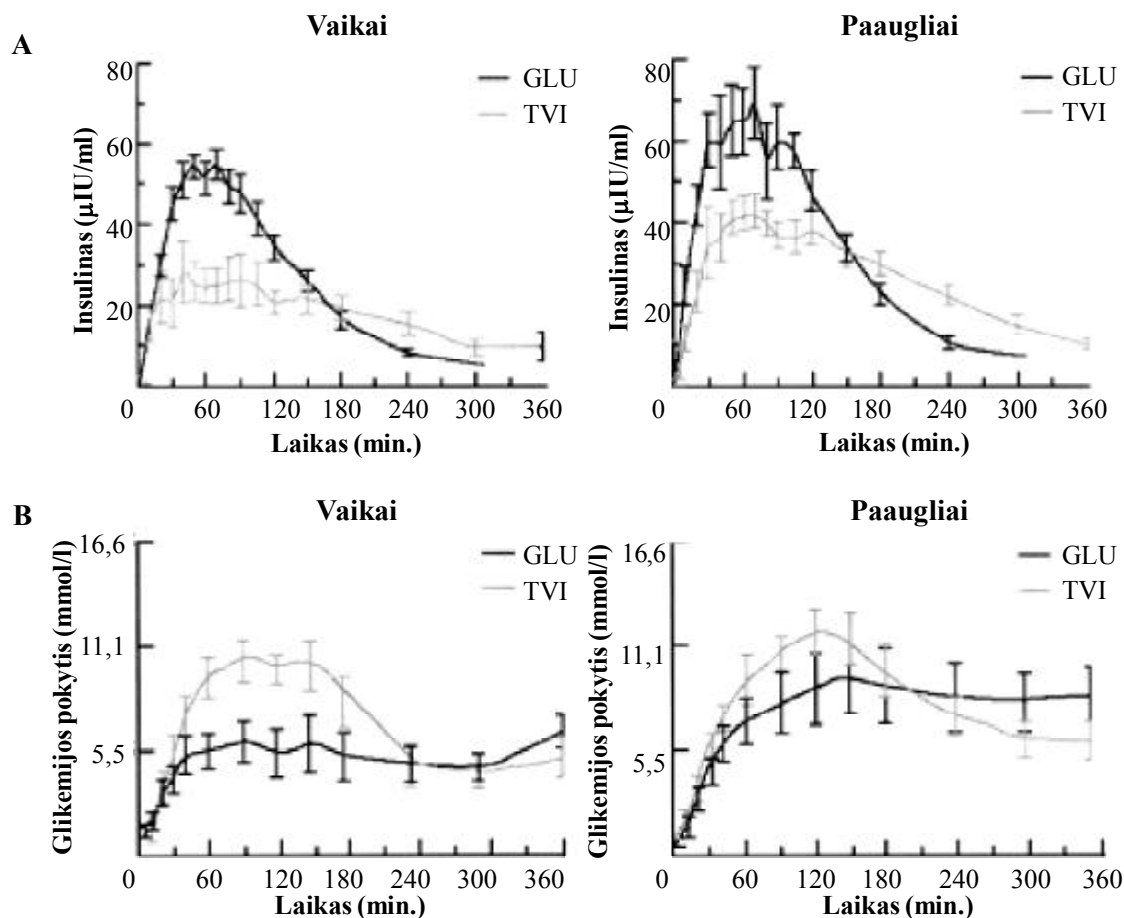
Insulino lispro ir insulino glulizino efektyvumą palygino neseniai atliktas tarptautinis multicentrinis kontroliuojamas atviras randomizuotas 26 savaites trukęs tyrimas (36), kuriame dalyvavo 683 1 tipo CD sergantys pacientai. Jo duomenimis, tyrimo pabaigoje abiejose pacientų grupėse HbA_{1c} sumažėjo panašiai (vidutiniškai 0,14 proc. nuo pradinio rodiklio). Bendra insulino dozė insulino glulizino grupėje nekito, o insulino lispro grupėje bendra insulino dozė padidėjo bazinio insulino sąskaita ($p=0,0001$). Simptominės hipoglikemijos dažnis abiejose grupėse buvo panašus. Tyrėjų išvadose teigiama, kad insulino glulizino ir insulino lispro poveikis glikemijos kontrolei nesiskyrė, o bendros insulino dozės skirtumus reikėtų pavirtinti atliekant tyrimus.

Insulino glulizino ir trumpo veikimo insulino farmakokinetiką, glikemijos po valgio kontrolę bei saugumą, gydant 1 tipo CD, palygino randomizuotas dvi- gubai aklas kryžminis tyrimas (37), kuriame 10 vaikų ir 10 paauglių 2 min. prieš standartizuotą valgį buvo skiriamos 0,15 VV/kg trumpo veikimo insulino ar insulino glulizino poodinės injekcijos (2 pav.).

Trumpo veikimo insulinas buvo skiriamas prieš pat valgį, žinant, kad daugelis pacientų trumpo veikimo insuliną leidžiasi prieš valgį ar net po valgio, nesilaikydami gydymo rekomendacijų (23). Nustatyta, kad maksimalus insulino glulizino kiekis ($C_{maks.}$) buvo 71 proc. didesnis, pradinis insulino kiekis (1 val. ir 2 val. po injekcijos) didesnis, veikimas trumpesnis (88 min. ir 137 min., atitinkamai) lyginant su trumpo veikimo insulinu. Glikemijos rodikliai buvo reikšmingai geresni insulino glulizino grupėje lyginant su trumpo veikimo insulino grupe ($p < 0,05$). Abiejose grupėse sunkios hipoglikemijos epizodų nebuvo, alerginių reakcijų injekcijos vietoje nepasireiškė.

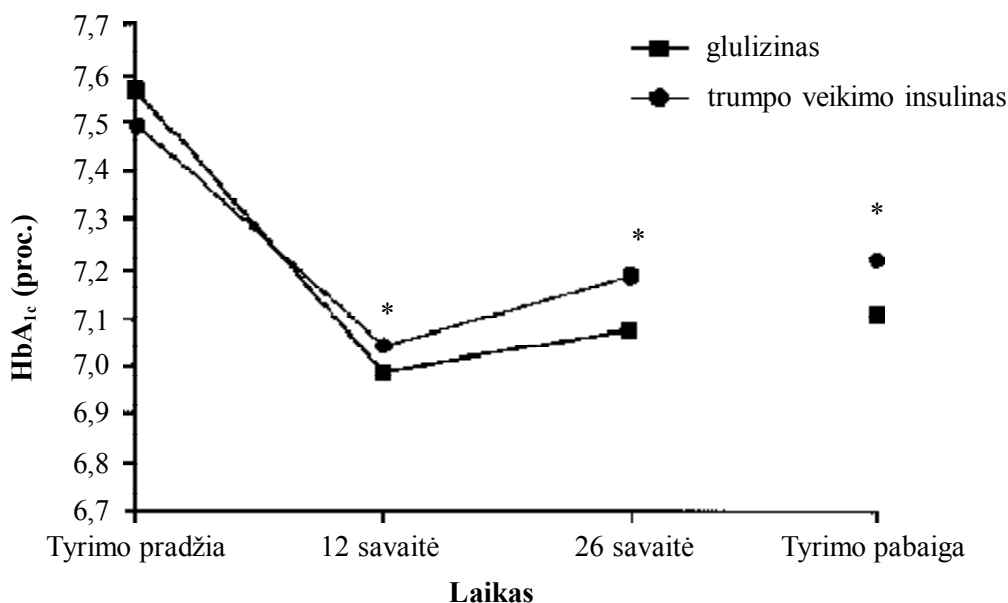
Insulino glulizino efektyvumą ir saugumą, gydant 2 tipo CD, vertino III fazės randomizuotas multicent-

rinis tarptautinis kontroliuojamas atviras 26 savaites trukęs tyrimas (38), kuriame dalyvavo 876 2 tipo CD sergantys nutukę pacientai ($KMI = 34,6 \pm 6,88 \text{ kg/m}^2$ insulino glulizino ir $34,51 \pm 7,02 \text{ kg/m}^2$ trumpo veikimo insulino grupėje), prieš tyrimą insulinu gydyti ilgiau kaip šešis mėnesius HbA_{1c} esant tarp 6,0 proc. ir 11 proc. Tyrimo pradžioje visi abiejų grupių rodikliai buvo panašūs, išskyrus amžių ir CD trukmę: insulino glulizino grupėje pacientai buvo vyresni ($58,9 \pm 10,20$ ir $57,7 \pm 9,90$ metų; $p = 0,04$) ir CD sirgo ilgiau ($14,7 \pm 8,12$ ir $13,4 \pm 7,55$ metų; $p = 0,02$). Tyrimo metu insulinas glulizinas buvo skiriamas 10–15 min., o trumpo veikimo insulinas – 30–45 min. prieš valgį. Bazinio insulino poreikiui užtikrinti du kartus per dieną buvo skiriamas NPH insulinas. Pacientai (56,3 proc. insulino glulizino ir 59,6 proc. trumpo veikimo insulino grupėje), prieš tyrimą vartoję geriamuosius hipoglikemizuojančius vaistus, jų vartojimą tęsė. Tyrimo pabaigoje abiejose grupėse pastebėtas reikšmingas HbA_{1c} pokytis ($-0,46$ proc. insulino glulizino grupėje ir $-0,30$ proc. trumpo veikimo insulino grupėje), insulino glulizino grupėje skirtumas buvo statistiškai reikšmin-



2 pav. 1 tipo CD sergančių vaikų ir paauglių insulino kiekis serume (A) ir glikemija po valgio (B) po poodinės 0,15 VV/kg insulino glulizino ar trumpo veikimo insulino injekcijos

Adaptuota pagal T. Danne, et al. (37).



3 pav. HbA_{1c} kitimas, vartojant insuliną gluliziną ir trumpo veikimo insuliną, tyrimo, kuriame dalyvavo 2 tipo CD sergantys pacientai, metu (n=876)

*Statistiškai reikšmingas HbA_{1c} skirtumas prieš ir po gydymo ($p < 0,05$). Adaptuota pagal G. Dailey, et al. (38).

gai didesnis ($p = 0,0029$) (3 pav.).

Glikemijos rodikliai buvo statistiškai reikšmingai mažesni insulino glulizino grupėje 2 val. po pusryčių ir 2 val. po pietų ($p < 0,05$). Hipoglikemijos, sisteminės bei injekcijos vietoje alergijos vaistui dažnis abiejose grupėse nesiskyrė. Kūno masės pokytis abiejose grupėse buvo panašus (1,8 kg insulino glulizino ir 2,0 kg trumpo veikimo insulino grupėje, $p = 0,396$).

Taigi remiantis atliktų tyrimų (35, 37, 39) duomenimis, galima teigti, kad insulinas glulizinas yra saugus, padedantis pasiekti optimalią glikemiją po valgio ir patogus vartoti, insulinas, kurio veikimas nekinta esant skirtingam KMI. Tai ypač svarbu sergantiesiems 2 tipo CD, nes didžioji pacientų dalis turi antsvorio.

Bazinis insulinas

Slopindamas gliukozės gamybą nevalgius ir nakties metu, bazinis insulinas mažina ir gliukozės toksinį poveikį kasos β -ląstelėms ir gerina jų funkciją (9). Bazinio insulino dozė turi sudaryti apie 50 proc. dienos insulino dozės (40). Bazinis insulinas turi būti saugus (mažas hipoglikemijų dažnis), gerai toleruojamas, efektyviai gerinti glikemijos kontrolę, pasižymėti patikimu veikimu (pikų nebuvimas), veikti tolygiai bei ilgai. Baziniams insulinams priklauso vidutinio veikimo žmogaus insulinas (*neutral protamine Hagedorn* (NPH)) ir ilgo veikimo insulino analogai (pvz., insulinas glarginas, insulinas detemiras).

Įvairūs baziniai insulinas tarpusavyje skiriasi veikimo pradžia, trukme, veikimo piku ir jo trukme.

NPH insulinas yra vidutinės veikimo trukmės žmogaus insulinas, t. y. pradeda veikti per 2–4 val., veikimo pikas trunka 4–10 val., o veikimo trukmė – 10–16 val. Vidutinio veikimo insulino farmakokinetika neimituoja fiziologinės bazinio insulino sekrecijos, nes juos dažnai reikia injekuoti du kartus per dieną, be to, būna ryškus koncentracijos pikas (40).

Bazinio insulino poreikį geriausiai užtikrina ilgo veikimo insulino analogai (insulinas glarginas, insulinas detemiras). Insulinas glarginas yra ilgo veikimo insulino analogas, gaunamas pakeitus žmogaus insulino aminorūgštis. Tai sąlygoja izoelektrinio taško pokyčius ir mažesnę insulino glargino tirpumą poodiniame sluoksnyje, lėtesnę absorbciją ir didesnę stabilumą (41). Insulino glargino farmakokinetika gerai atitinka fiziologinę insulino sekreciją, nes jo koncentracija visada pastovi (nėra veikimo piko), veikimas prasideda 2–4 val. po injekcijos ir trunka ilgiau kaip 24 val., todėl insuliną glarginą dažniausiai užtenka injekuoti tik vieną kartą per dieną (41). Įrodyta, kad, vartojant insuliną glarginą, rečiau pasireiškia naktinės hipoglikemijos nei gydant NPH insulinu (42). Insulinas glarginas turi būti injekuojamas kasdien tuo pačiu laiku. Kai kurių klinikinių tyrimų duomenimis, insuliną glarginą skiriant prieš pusryčius naktinių hipoglikemijų dažnis buvo mažesnis (17 proc.) nei skiriant jį vakare (23 proc.) (43). J. Rosenstock ir kt. (29) atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo 518 2 tipo CD sergančių pacientų, duomenimis, glikemijos kontrolė buvo reikšmingai geresnė tiek insulino glargino, tiek NPH grupėje, tačiau

insulino glargino grupėje pasireiškė mažiau naktinių hipoglikemijų (26,5 proc. ir 35,5 proc.) ir mažiau didėjo kūno svoris.

Insulinas detemiras yra naujas ilgo veikimo insulino analogas, gaunamas sujungus insulino molekulę su riebalų rūgštimi. Tai sąlygoja insulino detemiro susijungimą su albuminu ir ilgesnę veikimo trukmę. Insulinas detemiras injekuojamas vieną ar du kartus per dieną, maksimali jo koncentracija susidaro po 6–8 val., o veikimo trukmė priklauso nuo dozės (skiriant mažiausią dozę, veikia 5,7 val., didžiausią – 23,2 val.). Nustatyta, kad insulinas detemiras veikia ilgiau, o jo pikas yra mažesnis lyginant su NPH insuliniu (44). Tyrimų duomenimis, skiriant insulino detemirą, pastebėtas mažesnis naktinės hipoglikemijos dažnis, geresni glikemijos nevalgius rodikliai bei mažesnis svorio didėjimas lyginant su NPH insuliniu (45, 46). Insulinas detemiras veikia šiek tiek trumpiau nei insulinas glarginas, todėl jį dažniau reikia injekuoti – du kartus per dieną. Be to, insulino detemiro pikas yra didesnis nei insulino glargino. Kitaip tariant, insulinas detemiras užima tarpinę poziciją tarp insulino NPH ir insulino glargino. Norint palyginti insulino glargino ir insulino detemiro veikimą, būtina atlikti randomizuotus, dvigubai aklus placebo kontroliuojamus tyrimus.

Pagrindiniai insulinoterapijos barjerai

Pradėdami gydymą insuliniu, gydytojai ir pacientai labiausiai baiminasi gyvenimo kokybės pokyčių (sunku keliauti, mitybos režimo pokyčiai), insulino injekcijų, svorio padidėjimo bei galimų hipoglikemijų. Dažnai pacientai gydymą insuliniu suvokia kaip bausmę ar ligos sunkumą nurodantį veiksnį.

Hipoglikemija yra dažniausias intensyvios insulino terapijos šalutinis poveikis (40). Sergant 2 tipo CD, hipoglikemija pasireiškia rečiau nei sergant 1 tipo CD, tačiau jos pasekmės yra blogesnės dėl jau esančių mikrovaskulinių ir makrovaskulinių pakitimų. Gera glikemijos kontrolė neišvengiamai susijusi su didesne hipoglikemijos rizika. Tačiau, tobulėjant technologijoms ir atsiradus naujiems insulino preparatams, hipoglikemijos dažnis sumažėjo. Žinoma, kad, skiriant ilgo veikimo insulino glarginą, kurį reikia injekuoti tik kartą per dieną, reikšmingai sumažėja ne tik hipoglikemijos, ypač naktinės, dažnis, bet mažiau didėja svoris lyginant su NPH insuliniu (17). Svarbu išmokyti pacientą teisingai švirkštis insulino į poodį, išaiškinti, kad gera glikemijos kontrolė priklauso ir nuo mitybos, fizinio krūvio, streso, gretutinių ligų, tam tikrų vaistų. Pacientas turi žinoti insulino veikimo trukmę, reguliariai tikrintis gliukozės kiekį kraujyje bei mokėti dozuoti insulino pagal suvartotą angliavandenių kiekį.

Skiriant insulino 2 tipo CD sergantiems pacien-

tams, dažnai pastebimas kūno svorio didėjimas. Manoma, kad svorio padidėjimą 2–5 kg sąlygoja tai, kad pacientai nesilaiko tinkamo mitybos režimo, o, gerėjant glikemijos kontrolei ir nebesant gliukozurijos, kalorijų kiekis padidėja. Didėjant svoriui, labiausiai baiminamasi neigiamų širdies ir kraujagyslių ligų pasekmių. Tačiau nustatyta, kad, gydant insuliniu, tokie širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai, kaip kraujo lipidų rodikliai nepakinta arba net sumažėja (47).

Insulino analogai (greito ir ilgo veikimo) turi daug privalumų lyginant su žmogaus insulinais. Jie pasižymi lanksčiu dozavimu, patogiais inektoriais, artimu fiziologinei insulino sekrecijai veikimu bei gera glikemijos po valgio kontrole. Tačiau jų vartojimas nepatvirtintas nėštumo metu dėl galimo teratogeninio ir toksinio poveikio embrionui (48). Yra duomenų, kad insulino analogai gali pasižymėti didesniu mitogeniškumu lyginant su žmogaus insulinais (49).

Apibendrinimas

Insulinoterapiją būtina skirti sergantiesiems 1 tipo CD. Sergantiesiems 2 tipo CD insulinoterapija skiriama tada, kai, nepaisant gydymo maksimaliomis geriamųjų vaistų dozėmis, glikemijos kontrolė yra bloga ($HbA_{1c} > 7,5$ proc., IDF). Svarbu gydymą insuliniu pradėti anksti bei koreguoti tiek glikemiją nevalgius, tiek glikemiją po valgio. Insulinoterapijos būdas parenkamas pagal kiekvieno paciento poreikius bei galimybes. Intensyvi insulinoterapija skiriama esant intensyviu gyvenimo būdui, gretutinėms būklėms, nėštumo, žindymo metu ar prieš pastojant, taip pat kartojantis neaiškios kilmės hipoglikemijoms ar esant blogai glikemijos kontrolei, vartojant mišrius insulinius. Mišrūs insulini skiriami pacientams, kurie mažai juda, griežtai laikosi valgių režimo, t. y. valgo reguliariai, suvartoja panašius angliavandenių kiekius.

Siekiant normalizuoti glikemiją po valgio, skiriamas trumpo veikimo žmogaus insulinas ar greito veikimo insulino analogas. Greito veikimo insulino analogai pranašesni už trumpo veikimo insulino, nes geriau imituoja fiziologinę insulino sekreciją, juos patogiau vartoti, t. y. galima injekuoti prieš pat valgį ar po jo, skirtingai nuo trumpo veikimo insulino, kurį būtina injekuoti bent 30 min. iki valgio. Neseniai rinkoje pasirodė naujas greito veikimo analogas – insulinas glulizinas. Tyrimų duomenimis, tai artimas fiziologinei insulino sekrecijai, padedantis pasiekti gerą glikemiją po valgio ir saugus insulinas, kurio veikimas nekinta esant skirtingam KMI, t. y. tinka tiek normalaus svorio, tiek nutukusiems pacientams ir tuo skiriasi nuo kitų greito veikimo insulino analogų.

Gerą glikemijos nevalgius kontrolę padeda pasiekti

baziniai insulinai, kuriems priklauso vidutinio veikimo žmogaus insulinai (NPH) ir ilgo veikimo insulino analogai (insulinas glarginas ir insulinas detemiras). Vidutinio veikimo žmogaus insuliną reikia injekuoti du kartus per parą, nes jo veikimas trunka tik 10–16 val., be to, pastebimas veikimo pikas ir padidėja hipoglikemijos rizika. Ilgo veikimo insulino analogų veikimas yra tolygus, jie veikia ilgai (insulinas glarginas ilgiau nei 24 val., insulinas detemiras iki 23,2 val.).

Insuliną glarginą tikslinga skirti kartu su naujuoju greito veikimo insulino analogu insuliniu glulizinu.

Pagrindinis gydymo insuliniu šalutinis poveikis yra hipoglikemija. Atsiradus insulino analogams, hipoglikemijos dažnis sumažėjo. Norint sumažinti hipoglikemijos riziką, svarbu išmokyti pacientą teisingai švirkštis insuliną į poodį. Pacientas turi žinoti insulino veikimo laiką bei mokėti tinkamai apskaičiuoti insulino dozę pagal suvartotų angliavandenių kieki.

An update on multiple insulin injection therapy in type 1 and 2 diabetes

Eglė Varanauskienė, Indrė Varanauskaitė¹, Jonas Čeponis

Department of Endocrinology, ¹Faculty of Medicine, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: diabetes mellitus, multiple insulin injection therapy, insulin analogs.

Summary. Achieving and maintaining glycemic control (glycated hemoglobin – HbA_{1c} ≤7.0% according to American Diabetes Association and ≤6.5% according to International Diabetes Federation) is the primary goal in treating diabetes, which lowers the risk for diabetes-related complications.

Insulin therapy is essential for type 1 diabetes treatment. Insulin therapy in type 2 diabetes is initiated when glycemic control is inadequate despite the combination of antihyperglycemic drugs. The type of insulin therapy is selected according to the patient's lifestyle and needs. Multiple insulin injection therapy and premixed insulin therapy are usually administered.

In multiple insulin injection therapy, basal insulin is administered one or two times a day, and regular human insulin or rapid-acting insulin analog is administered with each meal. The duration of action of regular insulin is 6–8 hours; therefore, the risk for postprandial hypoglycemia is increased. The action of novel insulin analogs (rapid- and long-acting) closely mimics physiological insulin secretion. Three rapid-acting insulin analogs are currently available: insulin lispro, insulin aspart, and insulin glulisine. Insulin glulisine is the most recently approved rapid-acting insulin analog. It is safe, flexible, and effective in achieving target postprandial glycemic control. Moreover, the pharmacokinetics of insulin glulisine does not depend on the amount of subcutaneous fat.

Basal insulins include intermediate-acting human insulins (neutral protamine Hagedorn) and long-acting insulin analogs (insulin glargine, insulin detemir). The latter are the optimal choice covering basal insulin requirement. Compared to neutral protamine Hagedorn insulin, long-acting insulin analogs have no pronounced concentration peak and reduce nocturnal hypoglycemia risk and weight gain.

Correspondence to E. Varanauskienė, Department of Endocrinology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: evaranauskiene@yahoo.com

Literatūra

1. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 2nd ed. 2003. Available from: URL: <http://www.eatlas.idf.org>
2. Stratton IM, Adler AJ, Neil HA, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-11.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Public Health Resource 2005. Last reviewed February 03, 2006. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates05.htm#prev>
4. Consensus Statement. Postprandial blood glucose. American Diabetes Association, 2001.
5. Del Prato S, Felton A, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B. The global partnership for effective diabetes management. *Int J Clin Pract* 2005;59:1345-55.
6. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. kovo 4 d. įsakymo Nr. V-152 redakcija. (Minister of Health Care of the Republic of Lithuania: Order No. V-152, March 4, 2005, edition.) *Žin* 2005;33:1074.
7. Wright A, Burden ACF, Paisley RB, et al. For the UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330-6.
8. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH for the Lispro Mixture Glargine-Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin

- glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Therapeut* 2004;26:2034-44.
9. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E, Buse JB. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical Diabetes* 2005;23:78-86.
 10. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. 2005
 11. Maedler K, Donath MY. Cells in type 2 diabetes: a loss of function and mass. *Horm Res* 2004;62(Suppl 3):67-73.
 12. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-32.
 13. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
 14. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-60.
 15. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497-502.
 16. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563-9.
 17. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-5.
 18. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
 19. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
 20. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, the Campanian. Postprandial Hyperglycemia Study Group: regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004;110:214-9.
 21. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, et al. The postprandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med* 2004;21:171-5.
 22. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-83.
 23. Heinemann L. Do insulin-treated diabetic patients use an injection-meal-interval in daily life? *Diabet Med* 1995;12:449-450.
 24. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther* 2002;4(5):673-82.
 25. Kemmer FW, Sonnenberg G, Cuppers HD, Berger M. Absorption kinetics of semisynthetic human insulin and biosynthetic (recombinant DNA) human insulin. *Diabetes Care* 1982;5(Suppl 2):23-8.
 26. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart – a randomized, double-blind cross-over trial in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999;22:801-5.
 27. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41-6.
 28. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:1249-55.
 29. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.
 30. Campbell R, White JR. Insulin therapy in type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2002;42(4):602-11.
 31. Feinglos MN, Thacker CH, English J, et al. Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1539-42.
 32. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:1904-9.
 33. Heller S, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Reduced hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in type 1 diabetic patients (abstract). *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A137.
 34. Garg SK, Ellis SL, Ulrich H. Insulin glulisine: a new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(4):643-51.
 35. Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113(8):435-43.
 36. Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37(11):702-7.
 37. Danne T, Becker RHA, Heise T, et al. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(9):2100-5.
 38. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2363-8.
 39. Groop L. Pathogenesis of type 2 diabetes: the relative contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion. *Int J Clin Pract Suppl* 2000;113:3-13.
 40. Dailey G. Fine-tuning therapy with basal insulin for optimal glycemic control in type 2 diabetes: a review. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):2007-14.
 41. Campbell RK, White JR, Levien T, Baker D. Insulin glargine. *Clin Ther* 2001;23:1938-57.
 42. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with

- bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
43. Fritsche A, Schweizer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:952-9.
44. Heise T, Nosek L, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53(6):1614-20.
45. Robertson K, Schönle E, Gucev Z, et al. Benefits of insulin detemir over NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes: Lower and more predictable fasting plasma glucose and lower risk of nocturnal hypoglycaemia. *Diabet Med* 2005;22(Suppl 2):45 (abstract P66).
46. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64.
47. Emanuele N, Azad N, Abaira C, et al. Effect of intensive glycemic control on fibrinogen, lipids, and lipoproteins: Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 1998;158:2485-90.
48. Diamond TD, Kormas N. Possible foetal effect of insulin lispro. *N Engl J Med* 1997;337:1009-10.
49. Selam JL. From the concept of fast acting analogs to the properties of the insulin Lispro. *Diabetes Metab* 1997;23 (Suppl 3):45-9.
50. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. In: Leahy JL, Cefalu WT, editors. *Insulin therapy*. New York (NY): Marcel Dekkar, Inc; 2002. p. 193-222.

Straipsnis gautas 2006 04 27, priimtas 2006 08 16

Received 27 April 2006, accepted 16 August 2006

Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>