

INZULÍN A NOVINKY V LÉČBĚ INZULÍNEM

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika Univerzity Karlovy, 2. LF a FN Motol, Praha

Inzulín je klíčovým hormonem účastnícím se metabolismu sacharidů, tuků i bílkovin. Léčba inzulínem probíhá v různých režimech, ideálně tak, aby byla napodobena fyziologická sekrece. Inzulínové přípravky určené k léčebným účelům jsou roztoky humánních inzulínů s různou dobou účinku či inzulínových analog – molekul s mírně změněnou strukturou, což vede k jejich odlišným vlastnostem. V současné době je možné podávat inzulín pouze injekční cestou, ale zkouší se alternativní cesty podání, nejbližší klinickému použití je inhalační forma inzulínu.

Klíčová slova: inzulín, inzulínové režimy, inzulínová analoga, alternativní cesty podání inzulínu.

INSULIN AND NOVELTIES IN INSULIN THERAPY

Insulin plays a crucial role in carbohydrate, lipid and protein metabolism. Insulin therapy is provided in different insulin regimens, the best one would mimic the physiological insulin secretion. Insulin preparations are solutions of human insulin with different time of effect or solutions of insulin analogues – preparations of insulin with slightly changed structure that causes their different qualities. Only injections are able to deliver insulin at this time but alternative delivery systems are tested, the inhaled insulin could be soon available for diabetic patients.

Key words: insulin, insulin regimens, insulin analogues, alternative ways of insulin delivery.

Interní Med. 2006; 1: 9–13

A) Inzulín, jeho sekrece a účinek

Inzulín (obrázek 1) je hormon secernovaný β -buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. U zdravého člověka je inzulín uvolňován v 5–15minutových intervalech (tzv. pulzní sekrece) spolu s C-peptidem a příměsí proinzulínu do portálního řečiště, celkem asi 20–40 IU/den. Z tohoto množství je asi $\frac{1}{2}$ uvolňována trvale, nezávisle na příjmu potravy. Tato tzv. bazální sekrece inzulínu blokuje nadměrnou produkci glukózy z jater, a brání tak rozvoji hyperglykémie v časných ranních hodinách (kdy je podle cirkadiálních rytmtů nejvyšší hladina endogenních kortikoidů a tím i nejmenší citlivost k inzulínu). Druhá polovina denní sekrece inzulínu je vyplavovaná při příjmu potravy a slouží k regulaci postprandiální glykémie (stimulovaná, prandiální sekrece).

Účinek inzulínu (obrázek 2) je široký. Obecně je inzulín hormonem anabolickým, který je uvolňován v době, kdy organismus přijímá potravu, buduje a opravuje své tkáně. Základním účinkem inzulínu je umožnění vstupu glukózy do buněk. Z hlediska tohoto efektu však můžeme rozlišit tkáně, u nichž je vstup glukózy do buňky zprostředkován inzulínem (příčně pruhované svalstvo a tuková tkáň), a tkáně, u nichž glukóza vstupuje do buněk nezávisle na inzulínu (zejména mozek).

Dalším důležitým účinkem je *inhibice lipolýzy*. Po jídle má organismus dostatek energie přijaté

z vnějšího prostředí, je tedy účelné šetřit energii uloženou v zásobách v podobě tuků. Chybí-li však tento účinek inzulínu, dochází k lipolýze a přeměněnému uvolňování volných mastných kyselin z tukových buněk.

Velmi důležitý je účinek inzulínu na jaterní buňky, ve kterých inzulín blokuje glukoneogenezi a podílí se tak na udržení normální hladiny glykémie nalačno.

Vedle těchto základních efektů inzulín umožňuje vstup draslíku do buňky, umožňuje transport některých aminokyselin přes buněčnou membránu, obecně podporuje proteosyntézu (anabolický efekt). Dále zvyšuje aktivitu sympatiky (centrálně), zvyšuje

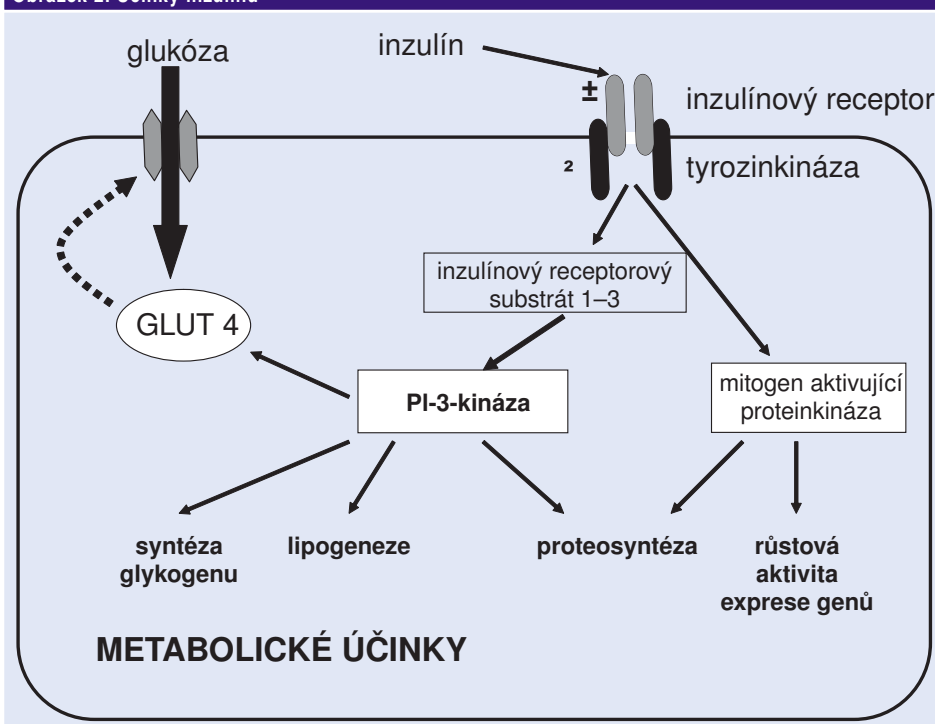
reabsorpci sodíku v distálních tubulech ledvin a je silným růstovým faktorem pro buňky.

Základní účinek inzulínu je zprostředkován receptory. Inzulínový receptor je tvořen 4 podjednotkami, po navázání inzulínu na tento receptor dojde k autofosforylaci receptoru a k aktivaci enzymu tyrosinkinázy. Tím se rozběhne celá kaskáda reakcí, v jejímž důsledku pak dojde k uplatnění účinků inzulínu.

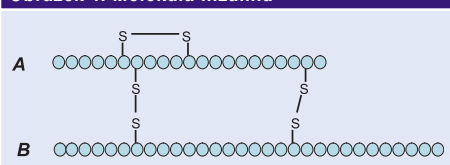
B) Léčba inzulínem, indikace

Léčba inzulínem probíhá v různých režimech, ideálně tak, aby byla napodobena fyziologická sekrece inzulínu.

Obrázek 2. Účinky inzulínu



Obrázek 1. Molekula inzulínu



Indikace léčby inzulinem:

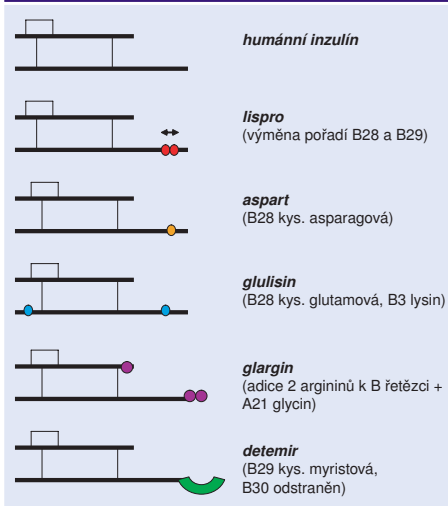
- diabetes mellitus 1. typu
- diabetes mellitus 2. typu:
 - selhání léčby perorálními antidiabetiky
 - alergie na perorální antidiabetika
 - akutní stres (operace, úraz, infekce)
 - těhotenství
 - bolestivá forma diabetické polyneuropatie
 - syndrom diabetické nohy.

Na rozdíl od diabetes mellitus 1. typu, u něhož je inzulinoterapie jednoznačně zdůvodněna a podléhá poměrně jednoduchým principům, je léčba pacienta s diabetes mellitus 2. typu inzulinem často velmi komplikovaná a zádušná. Především je tedy třeba zvážit, zda je vůbec u individuálního pacienta s diabetes mellitus 2. typu léčba inzulinem indikována. Předčasné zahájení léčby inzulinem podmiňuje váhový přírůstek a u neukázněného pacienta často vede ke stálému zvyšování dávky inzulinu za účelem zlepšení kompenzace diabetu.

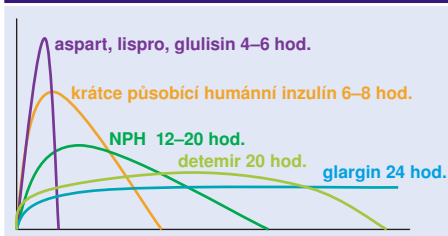
Může zde nastat několik situací:

- U pacienta byl diabetes mellitus diagnostikován nedávno, byl léčen perorálními antidiabetiky jen krátce a tato léčba selhala. Jde buď o zatím nerozpoznaný diabetes mellitus 1. typu (a zde se jedná o absolutní indikaci léčby inzulinem), nebo jde o pacienta špatně edukovaného a málo motivovaného (zde je na místě intenzivní edukace a snaha zlepšit compliance pacienta). V rozhodování nám v tomto případě může pomoci hladina C-peptidu jako odraz endogenní sekrece inzulinu.
- U pacientů dlouhodobě léčených perorálními antidiabetiky se postupně zhoršuje stav kompenzace, jde o sekundární selhání léčby antidiabetiky. Může k tomu dojít při poklesu inzulinové sekrece (= opět indikace k léčbě inzulinem) nebo při dalším vzestupu hmotnosti u obézních pacientů, při chronických infekcích (např. uroinfekce, syndrom

Obrázek 3. Jednotlivé typy inzulinových analogů



Obrázek 4. Doba působení jednotlivých typů inzulinu



diabetické nohy) – zde je nutné rozhodnout, jakou terapeutickou cestou budeme dále pokračovat: zda jen zpřísníme dietní opatření, zavedeme léčbu inzulinem nebo zkombinujeme perorální antidiabetika s inzulinem.

- Důvodem k převodu na inzulin jsou VŽDY: výrazné subjektivní obtíže související s hyperglykemií, progresivní hubnutí (pokud nejde o cílenou redukci) a přítomnost ketolátek v moči.

C) Inzulínové přípravky

Inzulínové přípravky určené k léčebným účelům jsou vysoce čištěné, neutrální vodné roztoky inzulinu, tvořícího směs monomerů, dimerů, tetramerů

a hexamerů. Kromě látek, které ovlivňují délku účinku inzulinu, obsahují řadu konzervačních, stabilizujících a pufrujících přísad.

1. Humánní inzulin

Lidský inzulin (obrázek 1) je polypeptid obsahující 51 aminokyselin. Vyrábí se buď semisynteticky z vepřového inzulinu záměnou odlišné aminokyseliny nebo biosynteticky pomocí přenosu genové informace do buňky *E. coli* či *Saccharomyces cerevisiae*, které potom tvoří inzulin jako svůj produkt.

Jednotlivé přípravky (tabulka 1 + obrázek 4) se liší rychlostí nástupu účinku, vrcholem a délkou působení po subkutánní aplikaci.

Krátce působící inzuliny: Jedná se o čiré, neutrální roztoky bez přípravků zpomalujících absorpci. Jsou určeny k nitrožilní (jako jedině!), subkutánní i intramuskulární aplikaci. Po subkutánní aplikaci začínají působit za ½ hodiny (je nutné je aplikovat tedy 30 minut před jídlem), vrcholí za 1–3 hod a jejich účinek končí za 4–6 hodin. Délka účinku je přímo úměrná velikosti dávky. Příkladem je Insulin HM-R, Actrapid HM, Humulin R, Insuman Rapid, Velosulin (Velosulin je speciálně pufrovaný přípravek určený k použití v inzulinových pumpách).

Středně dlouho působící inzuliny: Prodloužení účinku je dosaženo změnou fyzikálně chemických vlastností přípravku, snížením jeho rozpustnosti a zpomalením absorpce inzulinu z podkoží. Začínají působit za 1–2,5 hod, účinek vrcholí za 4–12 hod a končí za 12–16 hod. Patří sem Insulin HM-NPH, Insulatard HM, Humulin N, Insuman Basal.

Velmi dlouho působící inzuliny: Začínají působit za 2–3 hodiny, vrcholí za 10–18 hod a jejich účinek odeznívá za 24–36 hod. Patří sem Ultratard HM.

Stabilizované směsi inzulinu: Jde o směsi krátké účinkujícího a NPH inzulinu v různých poměrech – nejčastěji 20 : 80, 30 : 70, 40 : 60 a 50 : 50. Příkladem je série inzulinů Mixtard 20, 30, 40, 50, Humulin M3 a Insulin HM-mix 30. Indikací těchto směsí jsou inzulinové režimy, kde používáme v jedné dávce krátký a středně dlouho působící inzulin (8).

2. Krátká inzulinová analoga (obrázek 3)

Cílem exogenně podávaného inzulinu je umožnit co nejlepší napodobení fyziologického profilu inzulinu, což se při subkutánním podání konvenčních krátkodobých inzulinů ne zcela daří, profil čas/účinek nenapodobuje přesně normální fyziologickou sekreci inzulinu. To vedlo k hledání analogů inzulinu s hbitějším a rychleji odeznívajícím účinkem.

Záměnou pořadí aminokyselin v pozici B28 a B29 byl vytvořen inzulinový analog lispro (Humalog), náhradou aminokyseliny v pozici B28 kyselinou asparagovou byl vyroben inzulinový analog aspart (Novorapid), náhradou aminokyseliny v pozici B28

Tabulka 1. Přehled inzulinových přípravků

Humánní inzuliny	
Krátce působící	Insulin HM-R, Actrapid HM, Humulin R, Insuman Rapid, Velosulin
Středně dlouho působící	Insulin HM-NPH, Insulatard HM, Humulin N, Insuman Basal
Velmi dlouho působící	Ultratard HM
Premixované směsi	Humulin M3, Insulin mix-30, Mixtard 20,30,40,50
Krátká inzulinová analoga	
aspart	Novorapid
lispro	Humalog
glulisin	Apidra
biAsp 30	NovoMix
Inzulínová analoga s prodlouženým účinkem	
glargin	Lantus
detemir	Levemir

kyselinou glutamovou a v B3 lysinem byl vyroben inzulínový analog glulisin (Apidra). Jejich účinek nastupuje prakticky okamžitě (tj. je možné je aplikovat až bezprostředně před jídlem), vrcholí za ½ hodiny a odeznívá do 3–4 hodin.

Zvláštním přípravkem je inzulínový analog biAsp 30 (Novomix 30), který je směsí 30% krátkého inzulínového analogu aspart a 70% retardované formy téhož inzulínového analogu. Je možné ho použít v konvenčních i intenzifikovaných inzulínových režimech (= např. s aplikací analogu aspart v poledních hodinách).

3. Inzulínová analogia s prodlouženým účinkem (obrázek 3)

K doplnění režimů s ultrakrátkými inzulínovými analogy je zapotřebí zvláště u diabetes mellitus 1. typu substituovat bazální hladinu inzulínu. Ideální bazální inzulín by měl mít dlouhý poločas, jen minimální vrchol účinku, dávkování jednou denně a malou intra- i interindividuální variabilitu.

Adici 2 argininů k C-konci B řetězce a náhradou asparaginu glycinem na pozici A21 byl vytvořen dlouhodobý inzulínový analog glargin, adici kyseliny myristové do pozice B29 a odstraněním aminokyseliny v pozici B30 byl vytvořen inzulínový analog detemir (4).

D) Inzulínové režimy

a) *konvenční* (obrázek 5): obsahují 1–2× denně středně dlouho působící inzulín či směs krátký/ středně dlouho působící inzulín. Konvenční režimy používáme obvykle jako doplněk léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu k potlačení ranní hyperglykémie (v tomto případě postačuje aplikace NPH inzulínu ve večerních hodinách – ideálně kolem 22 hod, aby vrchol účinku inzulínu zabránil zvýšené produkci glukózy z jater v časných ranních hodinách). V konvenčních režimech je možné používat premixované směsi inzulínů.

b) *intenzifikované inzulínové režimy* (obrázek 6a a 6b): zahrnují aplikaci krátkého inzulínu či krátkého inzulínového analogu k jídlu 3–5× denně a 1–2× denně dávku bazálního inzulínu – tj. středně dlouho působícího humánního inzulínu či dlouhého inzulínového analogu. Intenzifikované režimy lépe kopírují fyziologickou sekreci inzulínu než konvenční inzulínové režimy.

Již studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) prokázala výrazný efekt intenzifikovaných inzulínových režimů na lepší kompenzaci diabetu s následkem menšího rizika rozvoje orgánových komplikací diabetu. Z tohoto důvodu jsou intenzifikované inzulínové režimy jednoznačně indikovány u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, u pacientů s diabetes mellitus 2. typu s již nízkou

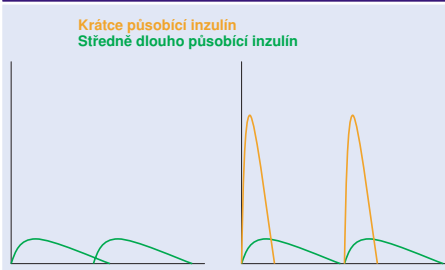
inzulínovou sekrecí a u komplikovaných pacientů, kde je nezbytně nutná ideální kompenzace diabetu (např. z důvodu těhotenství, bolestivé formy diabetické neuropatie, syndromu diabetické nohy atd.). Intenzifikované inzulínové režimy s krátkými inzulínovými analogy umožňují zejména pacientům s diabetes mellitus 1. typu uvolnit denní režim a mnohem lépe jej přizpůsobit nepravidelnému příjmu potravy (např. při směnném provozu, na služebních cestách) a sportovním aktivitám (2).

E) Kombinační léčba inzulínem a perorálními antidiabetiky

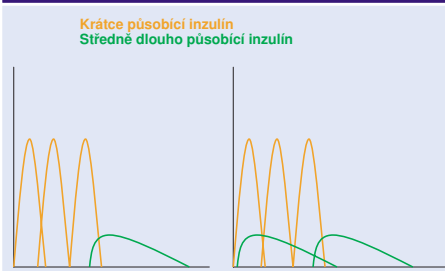
V patogenezi diabetes mellitus 2. typu se uplatňuje jak inzulínová rezistence, tak porucha sekrece inzulínu z β -buněk. Proto může být efektivní kombinace metformin + preprandiálně krátce působící inzulín či ještě lépe krátký inzulínový analog, regulující postprandiální hodnoty glykémie.

Nedoporučuje se kombinace glitazonů s inzulínem (z důvodu rizika retence tekutin). U nepříliš obézních pacientů s diabetes mellitus 2. typu se může uplatnit kombinace nesulfonylureových sekretagog inzulínu (k regulaci postprandiální glykémie) s večerní aplikací střednědlouho působícího inzulínu (k potlačení ranní hyperglykémie).

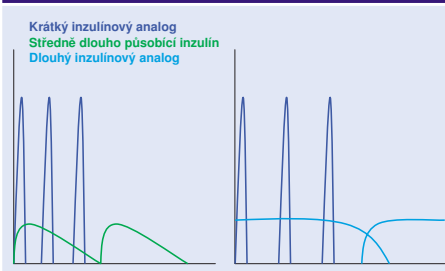
Obrázek 5. Konvenční inzulínové režimy



Obrázek 6a. Intenzifikované inzulínové režimy



Obrázek 6b. Intenzifikované inzulínové režimy



F) Jak a kam inzulín aplikovat

K aplikaci inzulínu dnes používáme výhradně inzulínové injekční stříkačky s pevně připevněnou injekční jehlou (plní se inzulínem z běžných 10 ml lahviček inzulínu) nebo inzulínových aplikátorů (inzulínových „per“, do kterých jsou určeny speciální náplně s inzulínem – tzv. cartridge či penfilly).

Inzulín je možné aplikovat intravenózně (jen krátkodobý inzulín!), intramuskulárně (nepříliš vhodné) či subkutánně. Intravenózní podání je vyhrazeno prakticky jen akutním situacím (akutní dekompenzace, stres, operace, úraz atd.). Nejběžnější je podání subkutánně pod kůži břicha, paže (ne předloktí!), hýždí, přední a zevní strany stehien. Absorpce inzulínu se z jednotlivých míst poněkud liší, rychlost vstřebávání závisí na prokrvení různých partií těla (a to je různé v klidu a při tělesném pohybu). Nejrychleji se inzulín vstřebává z podkoží na břicho (navíc toto místo je v relativním klidu i při fyzické zátěži, takže absorpce z podkoží na břicho se zdá být nejméně variabilní). Pomaleji se vstřebává inzulín z paže, pak ze stehna a hýždí, ale zde je vstřebávání nejvíce závislé na tělesném pohybu, například chůzi, běhu, práci (7).

G) Nové možnosti podání inzulínu

Molekula inzulínu byla od svého počátku v centru zájmu vědců a jeho objevení, rozpoznání struktury a syntéza byly odměněny udělením 7 Nobelových cen. V současné době je výzkum směřován jednak do oblasti inzulínových analog s rozšiřováním spektra jejich různých vlastností, ale také do oblasti nových způsobů podání inzulínu.

Obrázek 7. Léčba inzulínovou pumpou



Obrázek 8. Nová inzulínová pumpa



Aplikace inzulínu je v běžné klinické praxi zatím možná pouze injekčně (injekční stříkačky a inzulínová „pera“). V indikovaných případech je výhodným způsobem podání inzulínu aplikace pomocí *kontinuální subkutánní infuze inzulínovou pumpou* (obrázek 7). Pacient má do podkoží zavedenou tetlonovou kanylu (kterou v pravidelných intervalech sám mění), touto kanylou pumpa vpravuje do podkoží kontinuálně předem naprogramovanou dávku inzulínu. Před jídlem pak pacient zadá pumpě pokyn k aplikaci bolusové dávky inzulínu. Léčba inzulínovou pumpou však má svá úskalí, vyžaduje perfektní spolupráci a naprostou spolehlivost pacienta a její použití podléhá přísným indikačním kritériím. Pro úzký okruh pacientů jsou určeny porty vpravující inzulín do peritoneálního prostoru (připojené k zevně umístěné inzulínové pumpě) nebo implantabilní inzulínové pumpy umístěné přímo v peritoneálním prostoru.

Budoucí generace inzulínových pump (obrázek 8) bude pravděpodobně sestávat ze dvou přístrojů – vlastního minimalizovaného modulu (s jiným než solenoidním motorem, jako mají dosavadní přístroje) pro dodávku inzulínu, s vyrovnávací pamětí a inzercí kanyly (bez hadičky) do podkoží a kapesního počítače, komunikujícího s dávkovacím modulem bezdrátově (5).

Jako ideální se jeví být počítačové propojení inzulínové pumpy se senzorem kontinuálně monitorující hodnotu glykémie – zkouší se možnosti „polozavřených“ („semi-closed loop“ – se vstupem zvenčí) a „zavřených“ smyček („closed loop“ – „umělý pankreas“), kdy by dávkování inzulínu neprogramoval sám pacient, ale počítač by neustále vyhodnocoval hodnotu glykémie a její trend (tj. tendenci k vzestupu

či poklesu) a dle aktuálních hodnot by určoval výdej inzulínu z pumpy (3).

Jiné cesty podávání inzulínu byly ještě nedávno nepředstavitelné. V současné době se očekává, že již brzy bude uvedena do praxe *inhalační forma inzulínu* – řada studií III. klinické fáze již byla ukončena a další se chýlí ke konci. Inhalační léčba je očekávána s velkými nadějemi a zdá se, že především u diabetiků 2. typu povede ke zlepšení compliance léčby inzulínem a k možnosti časnějšího zahajování inzulínové léčby u těchto pacientů (6).

Dalšími, zatím méně nadějnými možnostmi podání inzulínu jsou *transdermální* podání ve formě náplastí nebo aplikace *do spojivkového vaku* ve formě očních kapek (10). Nevýhodou všech alternativních způsobů podání je poměrně nepřesné dávkování a několikanásobně větší potřebná dávka inzulínu (k zajištění stejného účinku jako při subkutánní aplikaci).

Velmi blízko klinickému užívání jsou také kombinace inzulínu s analogy amylinu (pramlintide), analogy glucagon-like peptidu 1 a exendinu 4 (exenatide) (1).

Literatura

1. Baron AD. Novel hormonal treatments for diabetes. Abstrakt Fifth Annual Meeting – Diabetes Technology Society, November 10–12, 2005, San Francisco, USA
2. Bell DSH. Current status of diabetes treatment. South Med J 95, 2002; (1): 24–29.
3. Bergmann RN, Grodski GM, Hovorka R. Algorithm development for an artificial pancreas. Abstrakt Fifth Annual Meeting – Diabetes Technology Society, November 10–12, 2005, San Francisco, USA.
4. Garg SK. New insulin analogues. Diabetes Technology and Therapeutics 2005; 7, 5: 813–817.
5. Haldal T, Knapp H, Auerswald J, Eidnes T, et al. Electrokinetic micropumps for miniaturized medical devices. Abstrakt Fifth Annual Meeting – Diabetes Technology Society, November 10–12, 2005, San Francisco, USA.
6. Skyler JS. Pulmonary insulin update. Diabetes Technology and Therapeutics 2005; 7, 5: 834–839.
7. Škrha J. Léčba inzulínem. In: Perušičová J. et al. Diabetes mellitus 2. typu. Galén, Praha, 1996; 65–68.
8. White JR, Campbell RK, et al. Nové inzulíny a přísná kontrola glykémie. Medicína po promoci 4, 2003; 5: 10–14.
9. Xuan B, McClellan DA, Moore R, Chiou GCY. Alternative delivery of insulin via eye drops. Diabetes Technology and Therapeutics 2005; 7, 5: 695–697.

H) Závěr

1. Inzulín je klíčovým hormonem účastnícím se metabolismu sacharidů, tuků i bílkovin.
2. Vedle „klasických“ humánních inzulínů se v poslední době uplatňují krátce působící inzulínová analoga a analoga inzulínu s prodlouženým účinkem.
3. Léčba inzulínem probíhá v různých režimech, ideálně tak, aby byla napodobena fyziologická sekrece inzulínu.
4. Volba typu inzulínového režimu, výběr jednotlivých preparátů a jejich kombinace umožňuje „treat-to-target therapy“, tj. možnost příznivě ovlivnit jak preprandiální, tak postprandiální hodnoty glykémie a dosáhnout tak optimální kompenzace diabetu.
5. Vedle klasické injekční aplikace inzulínu se na obzoru objevuje možnost alternativních cest podání inzulínu.

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika Univerzity Karlovy, 2. LF a FN Motol,
V Úvalu 84, 150 06 Praha 3
e-mail: pavlapithova@medicclub.cz