

ANALOGA INZULINU

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Interní klinika FN Motol, 2. LF UK, Praha

Od roku 1922, kdy byl prvně použit inzulin v léčbě diabetika 1. typu, jsme byli svědky éry monokomponentních (MC) inzulinů, pak éry humánních (HM) inzulinů a nyní se nacházíme v éře inzulinových analogů. Analoga inzulinu vycházejí z molekuly HM inzulinu, ve které změnou některých aminokyselin v řetězci B (event. i v řetězci A) se strukturální změna projeví ve farmakokinetických vlastnostech. Krátce působící inzulinová analoga, lispro, aspart a glulisin mají rychlejší nástup účinku a kratší dobu jeho trvání než regulerní, solubilní HM inzuliny a mají významně nižší riziko jednak časně postprandiální hyperglykemie a také pozdní postprandiální hypoglykemie. Aplikace dlouze působícího inzulinového analoga glargin nebo detemir zajistí vyrovnaný profil bazálního inzulinu se sníženou fluktuací glykemií a významně sníží frekvenci hypoglykemií (především v noci). Správně indikovaná léčba inzulinovými analogy vede dále ke zlepšení kompenzace diabetu, často i ke snížení denních dávek inzulinu a zlepšení kvality života diabetiků.

Klíčová slova: inzulinová analoga krátce působící a dlouze působící, diabetes mellitus.

INSULIN ANALOGUES

Since 1922, when insulin was first used to treat type 1 diabetes, we have witnessed an era of monocomponent (MC) insulins, later an era of human (HM) insulins, and currently we are witnessing an era of insulin analogues. Insulin analogues are derived from the HM insulin molecule in which a structural change in the sequence of some amino acids in chain B (or even in chain A) will be reflected in the pharmacokinetic properties. Short-acting insulin analogues, including lispro, aspart and glulisine, have a more rapid onset of effect and a shorter duration than standard soluble HM insulins and they also pose a significantly lower risk of both early and late postprandial hyperglycaemia. The administration of glargine or detemir, the long-acting insulin analogues, provides a balanced profile of basal insulin with a decreased glycaemia fluctuation and it also significantly reduces the frequency of hypoglycaemias (particularly at night). Correctly indicated treatment with insulin analogues further leads to improved diabetes compensation and not infrequently to a reduction in daily doses of insulin and an improvement of the quality of life of diabetics.

Key words: short-acting and long-acting insulin analogue, diabetes mellitus.

Interní Med. 2006; 4: 185–189

Objev inzulinu a jeho zavedení v roce 1922 do léčby nemocných cukrovkou 1. typu byl převratnou událostí plně si zaslouhující ocenění Nobelovou cenou. Více než půl století sloužily jako zdroj život zachraňujícího inzulinu zvířecí slinivky břišní (hovězí a vepřové). Přelomovým rokem se z tohoto hlediska stal rok 1978, kdy zavedení metodiky rekombinantní DNA technologie umožnilo postupný vývoj biosyntetického humánního (HM) inzulinu a zároveň odstartovalo i epochu monomerních inzulinových analogů.

Proč se farmakologický průmysl tak intenzivně zabývá výrobou pozměněných molekul inzulinu, když máme k dispozici syntetickou molekulu inzulinu se sekvencí aminokyselin přesně kopírující vlastní lidský inzulin? Je evidentní, že fyziologická náhrada chybějící endogenní produkce inzulinu neznamena pouze „fyziologickou“ molekulu lidského inzulinu, ale i fyziologický způsob podávání inzulinu jak z hlediska časového, tak místního. Zatímco u zdravého člověka je inzulin uvolňován podle nároků organismu (hladiny glukózy) a nejprve prochází portálním krevním řečištěm do jater, je množství exogenně podávaného inzulinu určované a odhadované dle dávek jídla i fyzické aktivity nemocného a inzulin je podáván do periferního krevního řečiště s určitou dobou latence potřebnou pro vstřebání ze subkutánního depotu. A právě ve způsobu a místě podávání inzulinu je problém, který znesnadňuje dosažení vyrovnaných glykemických profilů během dne blížících se fyzi-

ologickému kolísání hladin glykemie po jídle, před jídlem a v době lačnění.

Nejvíce odpovídající fyziologickým potřebám organismu je intenzivní inzulinová terapie (IIT), neboli metoda „bazál + bolus“, která znamená aplikaci krátce působících inzulinů před každým hlavním jídlem a pokrytí bazální potřeby inzulinu aplikací inzulinové suspenze s dlouze trvajícím účinkem 1x nebo 2x denně (4, 7, 10, 18). Takové léčebné podávání inzulinu se snaží řešit oba klíčové problémy poruchy glukózového metabolismu u nemocných cukrovkou:

- vzestupy postprandiálních glykemií podáváním takového inzulinu před každým hlavním jídlem, který zajistí rychlé zvýšení inzulinemie (krátce působící inzuliny)
- udržování uspokojivých hladin glykemie v interprandiálním období a nalačno vyrovnanou inzulinemií (bazální náhrada dlouze působícími inzuliny).

Ale: žádný z krátce působících HM inzulinů nemá dostatečně rychlý nástup svého účinku, aby zabránil stoupání glykemií časně po jídle, a žádný z dlouze působících nemá vyrovnaný profil inzulinemie po jeho subkutánní aplikaci. Jak střednědlouze, tak ultradlouze působící inzulinové suspenze dosahují maximálních hladin inzulinemií až za několik hodin po svém podání s různě dlouhým vrcholem účinku a opětným postupným poklesem inzulinové koncen-

trace v krvi (tabulka 1). To přináší nemocnému jednak riziko hypoglykemií v době maximálního účinku bazálního inzulinu (velmi často je tato situace v noci – při aplikaci dlouze působícího inzulinu před spaním), jednak nedostatečné hladiny inzulinemie s následným zvýšením glykemií v několikahodinové době postupně se zvyšujících hladin inzulinu v krvi po podání bazálního inzulinu a obdobně v době klesajících hladin. Zdánlivě nepatrnou daní, nicméně pro některé nemocné velmi nepříjemnou, je často nutnost podávání dlouze působícího inzulinu 2–3x denně, aby se hladina bazální inzulinemie během 24 hodin lépe vyrovnala. A právě uvedené „nefyziologické“ podmínky aplikace inzulinu vyžadují i odlišné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti inzulinové molekuly.

Tak zvaným „zlatým standardem“ náhrady inzulinu v postprandiálním období, blížícím se nejvíce fyziologickým hladinám inzulinu v krvi, zůstávala dlouhou dobu CSII (kontinuální subkutánní inzulinová infuze), která dokáže nejlépe zajistit vyrovnaný, plo-

Tabulka 1. Doba trvání hypoglykemizujícího účinku, nástup účinku i trvání maximálního účinku u HM inzulinů

účinek (hodiny)	krátce-	středně-	dlouze-
trvání	4–7	12–16	18–30
začátek	0,5–1	2–3,5	3–5
maximum	2–3	4–10	10–14

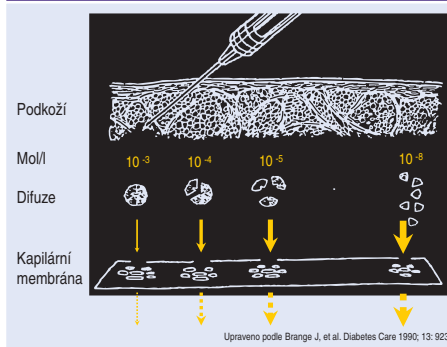
chý, bezvrcholový inzulinový profil (1, 10, 18). Ale tato léčba (podávání inzulinu inzulinovými pumpami) má své limity, především bariéry finanční, psychologické, sociální a věkové. Není tedy zdaleka léčbou volby pro všechny diabetiky 1. typu a inzulinodiferenční diabetiky 2. typu.

Inzulinová analoga byla vyvinuta proto, aby nedostatky humánních inzulinových derivátů zmírnila a více se přiblížila fyziologickým potřebám hladin inzulinemie (3, 12).

Krátce působící inzulinová analoga

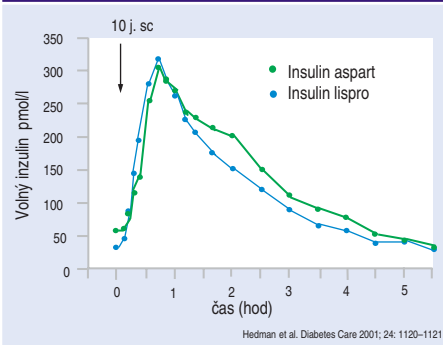
Ukázalo se, že záměnou koncových aminokyselin (AK) v B-řetězci inzulinové molekuly se mění farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti inzulinového preparátu. Molekuly krátce působícího HM inzulinu podané v subkutánní injekci mají tendenci v místě depa tvořit hexaméry. Ty pak prodlužují nutnou disociaci na diméry a monoméry možnost okamžitého vstřebávání inzulinu do krve (obrázek 1). Doba nástupu hypoglykemizujícího účinku inzulinu se prodlužuje a glykemie po jídle příliš stoupá, aby naopak v pozdní fázi po jídle nebo před dalším jídlem kvůli přetrvávajícím hladinám inzulinu v krvi nevídaně klesala. Řada nemocných byla nucena aplikovat preprandiální dávky inzulinu i více než 45 minut před jídlem, což v běžném životě působí nemalé obtíže a nepříjemnosti.

Obrázek 1. Disociace inzulinu po subkutánní aplikaci

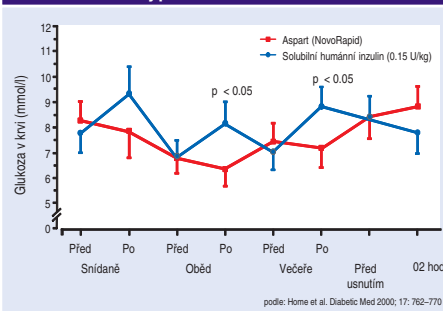


Prvním krátce působícím inzulinovým analogem byl analog **lispro**, který je již řadu let k dispozici pro diabetiky i v naší republice pod jménem **Humalog**. Klinické studie i běžné zkušenosti diabetologů potvrdily, že modifikace aminokyselin v oblasti B-inzulinového řetězce na pozicích B26–B30 významně redukuje tendenci inzulinu k samoasociaci. Injekovaný inzulinový analog s krátkou dobou svého účinku tak nemá tendenci tvořit hexaméry a jeho absorpce ze subkutánního depa je 2–3krát rychlejší ve srovnání se solubilními, regulárními HM inzuliny. Riziko časných postprandiálních hyperglykemií a pozdních postprandiálních hypoglykemií je při léčbě monomerními inzuliny výrazně sníženo (11, 15, 17).

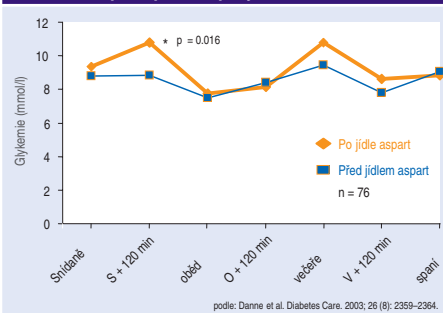
Obrázek 2. Inzulinový analog aspart vs. lispro



Obrázek 3. Glykemický profil (selfmonitoring) u diabetiků 1. typu



Obrázek 4. Glykemický profil s podáním inzulinu aspart před – po jídle



Druhým v pořadí na světovém trhu je krátce působící inzulinový analog **aspart (Novorapid)**, se kterým také mají vlastní zkušenosti i čeští diabetologové. Rychlost nástupu jeho účinku i doba trvání se příliš neliší od inzulinového analoga lis-

pro (obrázek 2). Obrázek 3 dokumentuje rozdílné glykemické profily (především postprandiální vze-stupy glykemií) u diabetiků, když je podán solubilní HM inzulin nebo inzulinový analog aspart a na obrázku 4 jsou zachyceny rozdíly v hladinách glykemií při aplikaci analoga aspart před jídlem nebo po jídle.

Na schematickém obrázku 5 jsou porovnány křivky inzulinemie u endogenní produkce inzulinu v závislosti na jídle s křivkami IIT s použitím solubilního HM inzulinu v kombinaci s NPH inzulinem nebo kombinací aspart + NPH (6, 13, 15).

Výhoda obou výše uvedených analogů inzulinu v porovnání s krátce působícími HM inzuliny je jednoznačně v rychlejší absorpci ze subkutánního depa a v daleko rychlejšímu nástupu hypoglykemizujícího účinku ve srovnání s regulárním krátce působícím humánním inzulinem, přičemž koncentrace inzulinu v séru je bližší fyziologické sekreci endogenního inzulinu. Podrobněji jsou všechny prokázané výhody shrnuty v tabulce 2.

Nelze opomenout také některé nevýhody léčby krátce působícími analogy inzulinu, kterými jsou:

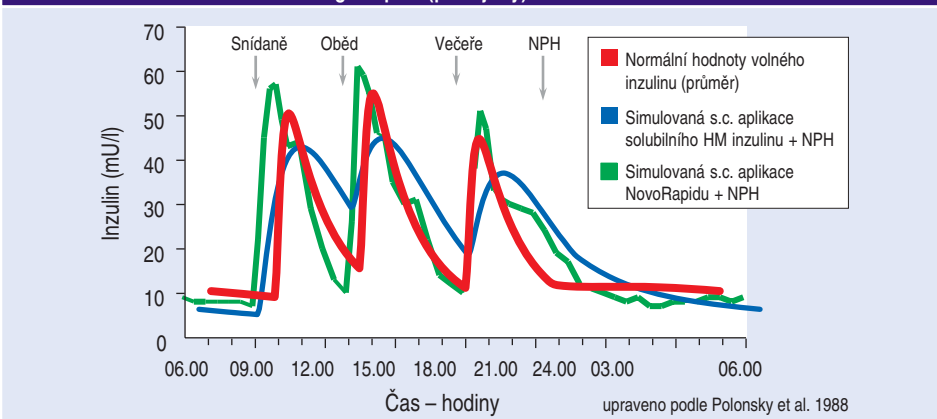
- častá nutnost podávat nejméně 2krát denně bazální inzulin (a to i u nemocných, kterým při léčbě krátce působícími HM inzuliny stačila 1 dávka)
- v některých případech nutnost podávat analoga i vícekrát než 3krát denně (to znamená i před přesnídávku a odpolední svačinou).

Tabulka 2. Glulisin – charakteristika (farmakodynamika)

Inzulin:	glulisin	lispro	RHM
čas – max (min)	90	88	195
časný poločas	29	36	41
pozdní poločas	258	263	366
začátek účinku	19	24	28
trvání účinku	318	329	385

RHM – regulární humánní

Obrázek 5. Schematické profily hladin inzulinu u endogenní sekrece inzulinu v porovnání s aplikací solubilního HM inzulinu nebo analoga aspart (před jídly) v kombinaci s NPH inzulinem



Tabulka 3. Shrnutí výsledků a závěrů publikovaných klinických studií s léčbou inzulínovými krátkopůsobícími analogy (lispro a aspart) u diabetiků 1. typu

1. Snížení postprandiálních hyperglykemií
2. Snížení hyperglykemií nejenom 2 hodiny po jídle, ale i během 7hodinového období (pokud je optimálně upravena náhrada bazálního inzulínu)
3. Zlepšení celkové kompenzace diabetu (dle HbA1c)
4. Menší (nebo stejné) riziko hypoglykemií
5. Menší (nebo stejné) riziko zvýšení BMI
6. Umožnění bezpečného snížení obsahu glycidů na svačiny
7. Snížení variability inzulínové absorpce z různých míst vpichu
8. Bezpečné podávání u dospívajících a dětí
9. Vhodné a bezpečné pro kontinuální inzulínovou infuzi (pumpy)
10. Imunogenní vlastnosti jsou identické s HM inzulinem
11. Možnost podávání těsně před jídlem nebo i po jídle
12. Zlepšení kvality života zajištěním flexibility denního režimu jídla a pohybu i zlepšením kompenzace

Třetím vyvinutým inzulínovým analogem s krátkou dobou svého účinku je **glulisin** pod jménem **Apidra** (LysB3, GluB29 HM inzulin). Ten zatím není u nás běžně na trhu dostupný, a tak o jeho farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech včetně bezpečnostního profilu máme údaje dostupné z literatury a klinických výsledků přednesených na diabetologických evropských a světových kongresech. Srovnání základních parametrů s analogem lispro a regulárním HM inzulinem přináší tabulka 3. Podle těchto údajů má glulisin ze všech tří krátkopůsobících inzulínových analog nejrychlejší nástup svého hypoglykemizujícího účinku.

Závěrem lze konstatovat, že krátkopůsobící inzulínová analoga jsou výhodná pro část nemocných (DM 1. i 2. typu) s intenzifikovanými inzulínovými režimy. Můžeme od jejich podávání očekávat snížení časné postprandiální hyperglykemie a snížení rizika pozdních postprandiálních hypoglykemií. Léčba krátkopůsobícími analogy nebývá provázána zvyšováním BMI a tato analoga jsou vhodná pro přidatné vpichy inzulínu během dne. Nicméně je pro dosažení pozitivního vlivu na kompenzaci diabetu nutná současná úprava bazálního inzulínu a stravovacích návyků nemocného.

Dlouzepůsobící inzulínová analoga

Bazální potřeba inzulínu v obdobích mezi jídly a při lačnění je u nemocných cukrovkou substituována podáváním dlouzepůsobících inzulínů (ultralente) a střednědlouzepůsobících (lente a NPH) inzulínů, a to nejčastěji 1–2× denně.

Nejvíce používaný je NPH inzulin, který je většinou podáván před spaním (nebo před večerí). Po jeho aplikaci dosahuje inzulinemie maximálního vrcholu za 4–6 hodin, což je v nočním období, kdy naopak jsou fyziologicky potřebné nejnižší hladiny in-

zulinemie. Proto je v této době u diabetiků léčených IIT nejvyšší riziko hypoglykemických příhod. Další nevýhodou lente a NPH inzulínů je jejich významná a nepředvídatelná variabilita absorpce ze subkutánního depa. Také jejich kratší doba působení než 24 hodin vyžaduje podávání vícekrát denně (10, 19, 20).

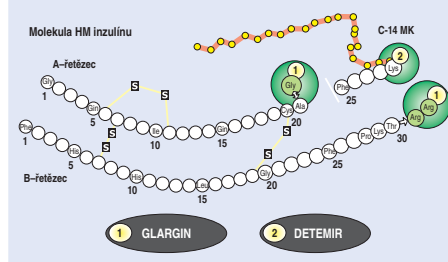
Těmto nevýhodám (nedostatkům) by měla zabránit vyvinutá dlouzepůsobící inzulínová analoga. V současné době je na trhu **glargin** – **LANTUS** a **detemir** – **LEVEMIR**, jejichž farmakokinetické a farmakodynamické působení v organizmu je některými autory považováno za obdobný hypoglykemizující účinek jako při CSII (obrázek 6).

Inzulínový analog **glargin** (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-Arg-human inzulin) je prvním dlouzepůsobícím inzulínovým analogem používaným v klinické praxi. Vychází z molekuly HM inzulínu, kdy přidáním dvou pozitivně nabitých molekul argininu v B-řetězci a výměnou kyseliny aspartové na pozici 21 A-řetězce za neutrálně nabitý glycin je získán analog, který má prokazatelně bezvrcholový profil svého účinku, a je proto označován jako „*peakless insulin*“ s nástupem účinku za 2–4 hodiny a trváním nejméně 24 hodin. Obrázek 7 demonstruje porovnání akční schopnosti krátkopůsobících inzulínových analog s analogem glargin. Na rozdíl od všech HM dlouze a střednědlouze působících inzulínů, které jsou neprůhlednou suspenzí, je glargin průhledný roztok.

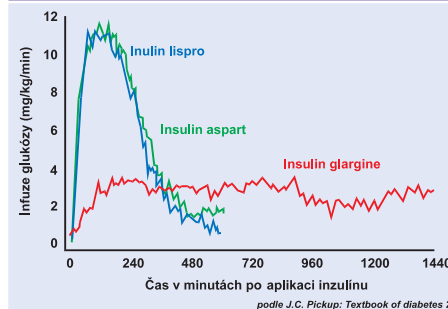
Výsledky řady dosud publikovaných klinických studií přesvědčivě dokladují, že se u glarginu jedná o účinný a bezpečný preparát s vyrovnaným inzulinemickým profilem během 24 hodin při jeho jednorázovém podávání. Glargin lze podávat kdykoliv během dne a jeho hypoglykemizující profil je identický a potřebné dávky se nemění (obrázek 8) (5, 14, 16, 22).

Druhým (a na našem trhu již dostupným) dlouzepůsobícím inzulínovým analogem je **detemir**. Způsob změny jeho farmakokinetických vlastností je odlišný od krátkopůsobících inzulínových analog a analogu glargin. Nejde o záměny AK v B-řetězci inzulínu, ale prodloužení jeho účinku je dosaženo přidáním kyseliny myristové (14 uhlíkaté mastné kyseliny), která zajišťuje tvorbu hexamérů a dihexamérů s protrahovaným uvolňováním dimérů a monomérů v cirkulující krvi (obrázek 9). Protrahovaný účinek detemiru je dále způsoben vazbou na albumin v krvi. Inzulin detemir je často označován jako střednědlouzepůsobící inzulin, protože doba trvání jeho účinku je kratší než inzulínu glargin – přibližně 20 hodin. Obdobně jako analog glargin, i detemir prokazuje v klinických studiích i ambulantních pozorováních významně nižší riziko hypoglykemických příhod s akcentací na noční hypoglykemie. Jeho podávání u diabetiků 2. typu není provázáno zvyšováním

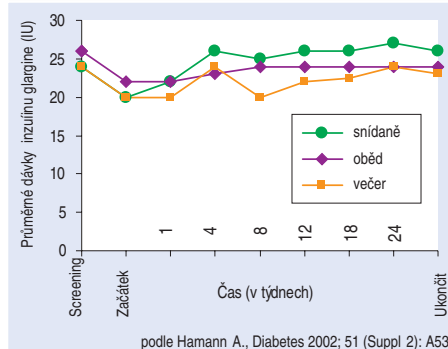
Obrázek 6. Změny v molekule HM inzulínu pro analog glargin a detemir



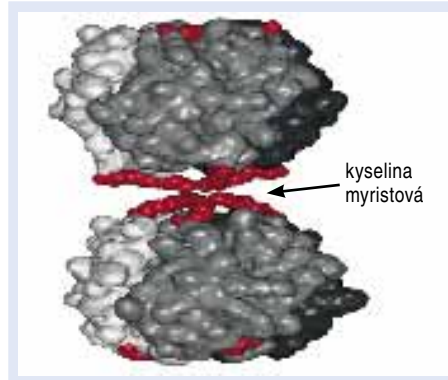
Obrázek 7. Časový profil působení inzulínu lispro (0,5 U/kg), aspart (0,3 U/kg) a glarginu (0,4 U/kg) u zdravých dobrovolníků



Obrázek 8. Potřebné denní dávky inzulínu glargin se nemění v závislosti na době podání



Obrázek 9. Silnější asociace molekul inzulínu detemir (hexaméry inzulínu se kontaktem mezi postranními řetězci kyseliny myristové spojují na dihexaméry až řetězky hexamérů)



hmotnosti a jeho akční profil má výrazně nízkou intraindividuální variabilitu. Proto je detemiru přiřazován přívlastek „inzulin s předvídatelným účinkem“. A právě tato velmi malá variabilita je pozitivní vlastností detemiru, která má významný podíl na zlepšení kompenzace u nemocných diabetem léčených in-

zulinem NPH. Umožní nemocnému lépe odhadovat a upravovat svůj inzulinový režim i stravovací režim podle fyzické aktivity během dne (2, 6, 8, 9, 21).

Závěr: dlouzepůsobící inzulinová analoga jsou výhodná pro nemocné s DM 1. i 2. typu především proto, že dokáží zajistit vyrovnaný profil bazálního inzulinu, významně sníží frekvenci hypoglykemií (v noci) a lze je aplikovat 1x denně (v případě inzulinu detemir někdy 2x denně).

Významným snížením výskytu hypoglykemií (především nočních hypoglykemií) překonávají dlouzepůsobící inzulinová analoga jednu z nejvýznamnějších limitací pro dosažení ideální kompenzace diabetu a tou je strach a úzkost nemocných z možných nočních nebo nepředvídatelných hypoglykemických příhod. Nemocný se pak brání aplikovat potřebné dávky inzulinu pro zajištění normoglykemií. Léčba dlouzepůsobícími inzulinovými analogy vede ke zlepšení kompenzace diabetu, často i ke snížení denních dávek inzulinu a zlepšení kvality života diabetiků.

Převzato z Klin Farmakol Farm 2006; 20: 12–15.

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.
Interní klinika FN Motol, 2. LF UK Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: jindra.perusicova@lfmotol.cuni.cz

Literatura

1. Anderson H, Brunelle RL, Keohane P, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch. Inter. Med.*, 1997; 157: 1349–1355.
2. Axelsen M, Madsbad S, Hermansen K, et al. More predictable fasting blood glucose with new soluble basal insulin analogue, insulin detemir: a comparison with NPH in type 1 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practise*. 2000; 50, (suppl.1): S79.
3. Brange J, Ownes DR, Kang S, et al. Monomeric insulins and their experimental and clinical implication. *Diabetes Care*, 1990; 13, 923–954.
4. De Feo P, Perriello G, Ventura MM, et al. Studies on overnight insulin requirements and metabolic clearance rate of insulin in normal and diabetic man: relevance to the pathogenesis of the dawn phenomenon. *Diabetologia*, 1986; 29: 475–480.
5. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al. Insulin glargine. *Drugs*, 2003; 63: 1743–1778.
6. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2004; 47: 622–629.
7. Hirsch IB. Treatment of patients with severe insulin deficiency: what we have learned over the past 2 years. *Am.J.Med.*, 2004; 116 (suppl. 3A): 17S–22S.
8. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1081–1087.
9. Kurtzhals P. Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue: the pharmacology of insulin detemir. *Intern. J. Obes.*, 2004; 28 (suppl. 2): S23–S28.
10. International Textbook of Diabetes Mellitus, third edition, editors: R. A. DeFronzo, E. Ferrannini, H. Keen, P. Zimmet, 2004 J.Wiley and Sons, England.
11. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care*, 1999; 22: 468–477.
12. Lando HM. The new "designer" insulins. *Clinical Diabetes*, 2000; 18: 103–109.
13. Lindholm A, McEwens J, Riis AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart. *Diabetes Care*, 1999; 22: 801–805.
14. Mucha GT, Merkei S, Thomas W, et al. Fasting and insulin glargine in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1209–1210.
15. Perušičová J. Krátcepůsobící analoga v léčbě diabetes mellitus. *DMEV*, 2004; 7: 181–186.
16. Ratner R. Insulin glargine versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Drugs today*, 2003; 39: 867–876.
17. Stades AME, Hoekstra JBL, Van den Tweel I, et al. Additional lunchtime basal insulin during insulin lispro intensive therapy in a randomized, multicenter, crossover study in adults. *Diabetes Care*, 2002; 25: 712–717.
18. The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.*, 1993; 3: 615–622.
19. The DCCT Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 1997; 46: 271–286.
20. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The absence of glycaemic threshold for the development of long-term complications. *Diabetes*, 1996; 45: 1289–1298.
21. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*, 2003; 26: 590–596.
22. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin. Therap.*, 2003; 25: 1541–1577.