

MOŽNOSTI INZULINOVÉ LÉČBY DIABETU TYPU 2 BAZÁLNÍM ANALOGEM DETEMIR

MUDr. Svatopluk Solař

JIP, oddělení gastroenterologie, hepatologie a metabolismu, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Diabetes mellitus 2. typu (dále DM T2) je chronické, progresivní, polygenní onemocnění s celosvětově významně narůstající incidencí a s častým výskytem dalších rizikových onemocnění, které urychlují proces aterosklerózy. Zmiňovaná vzrůstající incidence, obtížná časná diagnostika a úskalí komplexní nefarmakologické a farmakologické léčby jsou nejčastějšími důvody vysoké morbidity a mortality diabetiků 2. typu (6, 11). Jednou z možností, jak tento nepříznivý trend ovlivnit, je využití nových léčebných postupů, kam lze zařadit i bazální analogový inzulín detemir.

Klíčová slova: diabetes typu 2, léčba inzulínem, analogový bazální inzulín detemir.

Interní Med. 2007; 9(7–8): 352–354

Diabetes mellitus typu 2 je chronické, progresivně se vyvíjející polygenní onemocnění, jehož základním a vždy přítomným symptomem je hyperglykemie. Je často provázen obezitou, hypertenzí chorobou, poruchami lipidového metabolismu a zvýšeným rizikem trombofilních a proagregačních stavů (11). Lačnou i postprandiální hyperglykemií, jako hlavní příčinu rozvoje orgánových komplikací a progresu diabetu, nelze oddělit od výše uvedených nemocí a metabolických odchylek a je zapotřebí na jejich vzájemné propojení a ovlivnění myslet při volbě farmakologické léčby (6, 11). Proto by neměla být cílem léčby jen kompenzace glykemie, ale rovnocenně i pokles tělesné hmotnosti, korekce krevního tlaku a úprava poruchy lipidového metabolismu. Takový komplexní léčebný postup, se snahou ovlivnění více parametrů, je poměrně složitý a vyžaduje individuální posouzení. Přínosem je stanovení lačné a stimulované sérové inzulíemie a zohlednění stupně rozvoje orgánových komplikací.

V tabulce 1 jsou popsány efekty všech používaných farmak, včetně perorálních antidiabetik, aby bylo patrné, jaké pozitivní, ale i negativní efekty mají tyto jednotlivé léčebné modalit na cílové parametry v léčbě diabetu 2. typu.

Údaje v tabulce 1 ukazují, že přestože všechny uváděné léčebné možnosti ovlivňují příznivě glykémii, liší se mírou vlivu na inzulínovou rezistenci, inzulíemii, vzestup tělesné hmotnosti a frekvenci hypoglykemií.

kemických epizod. Tento pohled umožňuje diferencovat, která léčba má převažující pozitivní komplexní účinky a naopak. V tabulce 2 jsou seřazeny právě ty prospěšné léčebné modalit, které lze i různými způsoby kombinovat. Takovýto přístup v léčbě DM T2 lze nazvat **fyziologickým konceptem**, kdy dobrá metabolická kompenzace (normální glykemie, HbA_{1c} a lipidy v séru) je spojena s poklesem tělesné hmotnosti a s kompenzací krevního tlaku a pacienti přitom nemají častější hypoglykemické epizody. A právě toto je cesta, jak snížit incidenci rozvoje orgánových komplikací, omezit morbiditu, mortalitu a zlepšit kvalitu života diabetických pacientů.

Farmakologická léčba DM T2 se opírá o doporučení odborných společností (10) a nové poznatky vedou k její poměrně časté aktualizaci. V inzulínové léčbě lze vidět preferenci analogů, přičemž krátkodobá se stále více uplatňují pro své nesporné výhody právě u diabetiků typu 2. Na rozdíl od toho bazální analogové inzuliny zatím rozšířené nejsou, důvody jsou především ekonomického charakteru. Nicméně jistě mezi ně do nedávné doby patřila i absence ucelených dat a klinických zkušeností, což je dnes, v době, kdy je praktická medicína založena na důkazech, handicapem. Aktuálně byly dokončeny mnohé klinické studie a další probíhají, a tak jsou data o použití bazálního analogového inzulínu v léčbě DM T2 k dispozici a budou v navazující části podrobně probírána.

Studie PREDICTIVE

Inzulínová léčba diabetu typu 2 je v praxi nejčastěji zahajována, když režimová a dietní opatření v kombinaci s perorálními antidiabetiky nevedou k dlouhodobě uspokojivé kompenzaci (HbA_{1c} pod 6 %). Velmi častá je kombinace inzulínoterapie s PAD. Krátkodobé inzuliny, preferenčně analogové, indikujeme při neuspokojivé PPG. Bazální inzuliny pak využíváme k ovlivnění FPG, kdy mechanismus účinku spočívá v potlačení noční jaterní glukoneogeneze. Mimo kritérium dosažení dobré FPG přibyla další, jako je požadavek na stabilitu, a tím předví-

Tabulka 2. Cíle léčby DM T2 a léčebné možnosti jejich dosažení

Cíle léčby	Léčebné možnosti
pokles inzulínorezistence	• biguanidy • glitazony • antiobezitika
pokles lačné glykemie (FPG)	• biguanidy (glitazony) • analogové bazální inzuliny
pokles postprandiální glykemie (PPG)	• sekretagoga (glinidy) • krátkodobé analogové inzuliny
stagnace těl. hmotnosti či její pokles	• biguanidy, glitazony, antiobezitika • krátkodobé analogové inzuliny • bazální analogový inzulín detemir
snížení výskytu hypoglykemií	• sekretagoga (glinidy) • krátkodobé analogové inzuliny • bazální analogové inzuliny

Tabulka 1. Převažující vliv léčebných modalit na sledované ukazatele u DM T2

	biguanidy	glitazony	SU – deriváty	glinidy – sekretagoga	krátkodobé humánní inzuliny	krátkodobá analoga	NPH	bazální analog glargin	bazální analog detemir
inzulínorezistence	↓	↓	0	0	0	0	0	0	0
hyperinzulíemie	↓	↓	↑	0	↑	0	↑	↑, ↔	↑, ↔
snížení preprand. glykemie	+	+	+	0	+	0	+	+	+
snížení postprand. glykemie	0	0	+	+	+	+	0	0	0
těl. hmotnost	↓	↓	↑	↔	↑	↓	↑	↑, ↔	↓, ↔
frekvence hypoglykemií	0	0	↑	↔	↔, ↑	↔, ↓	+	↓	↓

vysvětlivky: + ano, - ne, ↑ zvýšení, ↓ snížení, ↔ neutrální vliv, 0 neovlivňuje

Tabulka 3. Kritéria hodnocení bazálních inzulínů v léčbě diabetu 2. typu

kritéria hodnocení	typ inzulínu	NPH	glargin (4)	detemir (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9)
účinek pokrývající jen noční období		ano, vrchol 5 hod. po aplikaci	ano, závislost na dávce	ano, závislost na dávce
ovlivnění ranní glykemie		ano +, velká míra kolísání	ano, ++ ↓ kolísání než NPH	ano, ++ ↓ kolísání než NPH, glargin
frekvence hypoglykemií		+++	+, nižší než NPH	+, nižší než NPH
vliv na denní inzulinemii		minimální	možný, závisí na dávce	možný, závisí na dávce

Tabulka 4. Vliv léčby inzulínem detemir na jednotlivé parametry kompenzace při zahájení a ukončení studie v 0. a 24. týdnu

parametr:	způsob léčby	detemir 1x denně +PAD	detemir 2x denně +PAD	detemir 1x denně +krátkodobý inz. +PAD	detemir 2x denně +krátkodobý inz. +PAD
0. týden / 24. týden					
FPG (mmol/l)		10,42	11,63	10,47	11,07
0. týden / 24. týden		7,28	6,95	8,15	8,94
HbA _{1c} (%)		8,10	8,40	7,87	8,06
0. týden / 24. týden		6,72	6,88	6,90	7,39
těl. hmotnost (kg)		90,6	91,6	89,0	91,8
0. týden / 24. týden		89,2	91,4	88,0	92,8
hypoglykemie (počet/2 týdny)		1,69	1,17	9,49	6,63
0. týden / 24. týden		0,52	2,34	2,73	2,08
dávka inz. (U/kg/den)		0,24	0,39	0,21	0,30
0. týden / 24. týden		0,25	0,51	0,24	0,42

datelný efekt, požadavek na omezení hypoglykemických epizod a posuzován je i vliv na tělesnou hmotnost. Podle těchto kritérií jsme v tabulce 3 vyhodnotili v ČR dostupné bazální inzuliny.

Z porovnání lze říci, že požadavkům na kvalitu bazálního inzulínu vhodného pro léčbu diabetu 2. typu nejlépe odpovídá inzulín detemir. Ten má v porovnání s inzuliny NPH a glargin nejnížší variabilitu účinku, lépe než NPH upravuje lačné glykemie a má nižší riziko hypoglykemií než NPH (1, 3, 7, 8). Navíc léčba inzulínem detemir je spojená s menším hmotnostním přírůstkem než léčba glarginem nebo NPH (3, 7, 9, 10).

Pro jeho další podrobné hodnocení v léčbě DM T2 byla využita analýza dat mezinárodní observační studie PREDICTIVE™ (2, 5), do které byla ČR na přelomu roku 2005/2006 zapojena. Základním cílem 24 týdnů trvající studie v ČR bylo sledování:

- bezpečnosti léčby, to je **výskytu hypoglykemických epizod** s jejich klasifikací na lehké a těžké
- míry **vlivu na metabolickou kompenzaci diabetu** sledováním vývoje FPG, PPG a HbA_{1c}
- vývoje tělesné hmotnosti** v průběhu od zahájení do ukončení studie.

Oficiální prezentace výsledků české části PREDICTIVE™ již proběhla, a proto se budeme věnovat jen podrobnější analýze výsledků týkajících se skupiny diabetiků 2. typu. Ve studii byly hodnoceny výsledky 751 diabetiků 2. typu, z nichž 46 % byli muži a 54 % bylo žen, průměrný věk skupiny byl 58 let, doba trvání diabetu 13 let, průměrná tělesná hmot-

nost při započetí studie 91 kg, hladina HbA_{1c} (podle DCCT) 8,1 % a průměrná FPG 10,9 mmol/l. Přibližně u 8 % byl bazální inzulín detemir kombinován pouze s PAD, v 92 % šlo ještě o kombinaci s krátkodobým humánním či analogovým inzulínem. 75 % sledovaných diabetiků aplikovalo po celou dobu 1 dávku detemiru, 25 % pacientů aplikovalo 2 denní dávky, přičemž během studie bylo toto rozdělení stabilní.

Tabulka 4 ukazuje podrobnou analýzu některých dat. Porovnání byli pacienti aplikující detemir 1x či 2x denně.

Na základě výše uvedených údajů získaných podrobnou analýzou dat ze studie PREDICTIVE™ v ČR lze shrnout:

- léčba bazálním analogovým inzulínem detemir vedla ke zlepšení kompenzace diabetu 2. typu s poklesem lačné glykemie a hladiny HbA_{1c}
- během studie byl zaznamenán pokles tělesné hmotnosti u skupiny diabetiků typu 2, kteří byli léčeni 1 denní dávkou detemiru
- statisticky významně se snížil počet hypoglykemických epizod u skupiny diabetiků typu 2 léčených jednou denní dávkou detemiru
- při léčbě 1x denně nedošlo během klinické studie k navýšení dávky inzulínu.

Klinická interpretace výše uvedeného je taková, že inzulín detemir je bezpečný bazální analogový inzulín pro léčbu diabetu 2. typu, vede k zlepšení metabolické kompenzace, aniž by došlo k nárůstu tělesné hmotnosti, a jednu denní dávku na noc lze

považovat za nejefektivnější pro dosažení uvedených cílů léčby.

Závěr

V tomto roce uplynulo 85 let od prvního podání inzulínu u člověka, a proto lze považovat i výsledky klinických studií, které ukázaly pozitivní ovlivnění léčby diabetiků 2. typu bazálním analogovým inzulínem detemir, jako jeden z příspěvků připomenutí tohoto významného výročí. Prezentace výše uvedených dat nabízí nový pohled na možnost použití analoga detemir v klinické praxi při zachování základních podmínek prospěšnosti takové léčby, jakými jsou bezpečnost a pozitivní vliv na kompenzaci bez nárůstu tělesné hmotnosti. Ze zkušeností studie PREDICTIVE v ČR vyplývá, že optimální se jeví zahájení léčby jednou dávkou okolo 0,2–0,3 j/kg večer či před spaním, kdy bylo dosaženo dobré lačné glykemie, omezila se frekvence hypoglykemických epizod a snížila se tělesná hmotnost sledované skupiny. Údaje o detemiru lze považovat za velmi přínosné pro klinickou praxi a můžeme se domnívat, že budou dostatečným argumentem pro odborné společnosti a především pak plátce zdravotní péče, aby uznaly použití bazálního analogového inzulínu v léčbě diabetu 2. typu za standardní.

MUDr. Svatopluk Solář

JIP, oddělení gastroenterologie, hepatologie a metabolismu, Interní klinika 1. LF UK a UVN, Praha
U vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha
e-mail: svatopluk.solar@uvn.cz

Literatura

- DeVries JK, et al. Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues? *Diabetes Metabolism Research & Reviews* 2007.
- Dornhorst A et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14week follow-up data from type 1 and 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 523–528.
- Hermansen K, et al. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9 (3): 209–217.
- Klein O, et al. Albumin bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN 344): Comparable time-action profiles, but less variability than glargine in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006.
- Luddeke HJ, Sreenan S, et al. PREDICTIVE Study Group. PREDICTIVE-a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes, baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9: 428–434.
- Muggeo M, et al. *Diabetes Care* 2006.
- Philis-Tsimikas, et al. Comparison of once daily insulin detemir added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin. Ther.*, 2006; 28 (10).
- Raslova T, et al. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig*. 2007; 27 (4): 279–285.
- SPC Levemir, 2007.
- Standard léčby diabetu 2. typu, Česká diabetologická společnost, Výbor 2007-08-16.
- Stratton IM, Adler AI, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321 (17258): 405–412.