

Inzulinové režimy z klinického pohledu

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

K zajištění dodávky inzulínu je vhodné používat určitou kombinaci různých inzulínových přípravků. V zásadě můžeme inzulínové režimy rozdělit na konvenční (= aplikace 1 nebo 2 injekcí/den depotního či směsi depotního a krátce působícího inzulínu) a intenzifikované (= aplikace 3 a více denních injekcí krátce působícího a depotního inzulínu + selfmonitoring a další opatření) inzulínové režimy. Mezi intenzifikované inzulínové režimy patří i léčba kontinuální subkutánní infuzí inzulínu pomocí inzulínové pumpy. Volba určitého typu inzulínového režimu závisí na průběhu hladin glykémie konkrétního pacienta – lačnou hyperglykémii ovlivní nejspíše podání bazálního inzulínu ve 22 hod. večer, naproti tomu postprandiální výkyv glykémie nejlépe ošetříme podáním krátce působícího humánního inzulínu či krátce působícího inzulínového analoga před jídlem. Při volbě inzulínového režimu máme mnoho možností. Ať zvolíme jakoukoliv z nabízených možností, téměř vždy dosáhneme zlepšení metabolické kompenzace, ale optimální kontroly lze dosáhnout jen při respektování patofyziologických zákonitostí a individualizace léčby u jednotlivých pacientů.

Klíčová slova: inzulín, konvenční inzulínový režim, intenzifikovaný inzulínový režim, inzulínová analoga.

Insulin regimens from a clinical perspective

In order to provide insulin delivery, it is advisable to use a certain combination of various insulin preparations. Essentially, insulin regimens can be divided into conventional (= administration of 1 or 2 injections/day of depot insulin or of a mixture of depot and short-acting insulin) and intensified (= administration of 3 and more daily injections of short-acting and depot insulin + self-monitoring and other measures) ones. Intensified insulin regimens also include the treatment with continuous subcutaneous insulin infusion using an insulin pump. Selecting a particular type of insulin regimen depends on the levels of glycaemia in a particular patient – fasting hyperglycaemia will most likely be managed by administering basal insulin at 10 pm whereas postprandial variation in glycaemia is best managed by administering short-acting human insulin or a short-acting insulin analogue before the meal. There are numerous options when selecting an insulin regimen. No matter which option is chosen, metabolic compensation is almost invariably achieved; however, optimal control can only be achieved when the pathophysiological principles and individualisation of treatment are taken into account in particular patients.

Key words: insulin, conventional insulin regimen, intensified insulin regimen, insulin analogue.

Interní Med. 2010; 12(11): 531–534

Inzulín a jeho endogenní sekrece

Lidský inzulín je proteohormon, složený z 51 aminokyselin, organizovaných ve 2 polypeptidových řetězcích A a B, spojených dvěma disulfidickými můstky.

Inzulín je tvořen v B-buňkách pankreatických ostrůvků, což je jediný zdroj inzulínu u člověka. Inzulín ve vazbě na ionty zinku tvoří hexamery a je shromažďován v sekrečních granulích tvořených v Golgiho aparátu B-buněk. Při stimulačním podnětu dochází k přesunu sekrečních granul s inzulínem pomocí mikrotubulů a mikrofilament k plazmatické membráně pankreatických B-buněk a uvolnění formou exocytózy. Inzulín se uvolňuje trvale, po celých 24 hod., nezávisle na příjmu potravy, v malých dávkách (tzv. pulzní sekrece inzulínu) (1). Význam tohoto trvalého uvolňování malých dávek inzulínu tkví v udržení citlivosti inzulínového receptoru (2) a v potlačení jaterní glukoneogeneze (a tím zajištění normální glykémie v podmínkách nalačno). Za podmínek nalačno produkují B-buňky pankreatických ostrůvků asi 40 µg (= 1 IU) inzulínu za hodinu. Po jíd-

le dochází k vyplavení většího množství inzulínu, který ovlivní hodnotu postprandiální glykémie (= prandiální, stimulovaná sekrece inzulínu).

Glukóza je hlavním sekretagogem inzulínu, její koncentrace mezi 5,5 a 17,0 mmol/l vyvolá účinnou sekreci inzulínu. Po stimulaci se inzulín z B-buněk vyplavuje ve dvou fázích. V časně fázi, v průběhu 5–10 minut po působení stimulu se uvolňuje inzulín z pohotovostní zásoby. V průběhu pozdní fáze sekrece při delší stimulaci vysokou koncentrací glukózy dochází k uvolnění nově syntetizovaného inzulínu. Dalšími sekretagogy inzulínu jsou vedle glukózy cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), arginin, leucin a mnoho dalších činitelů, včetně inkretinových hormonů.

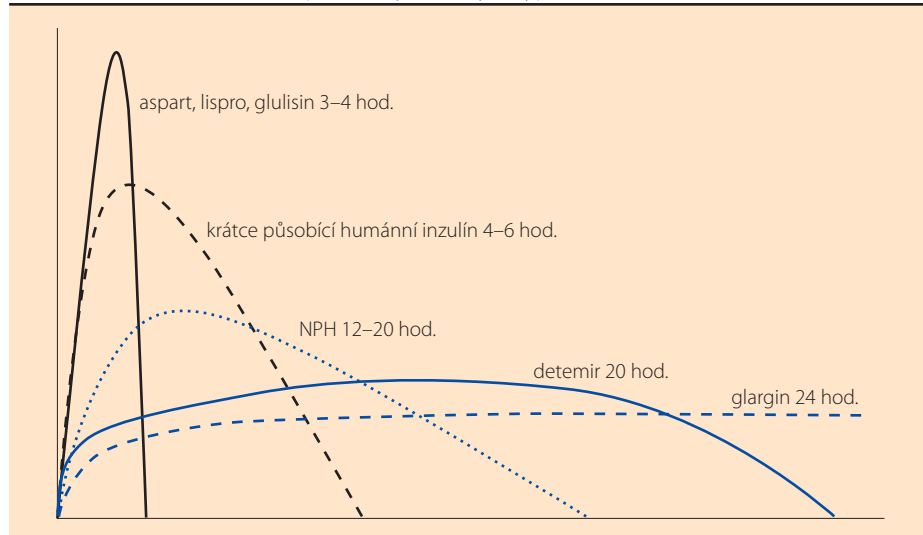
Inzulínové přípravky

Molekula inzulínu byla od svého počátku v centru zájmu vědců a její 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 vlastnos-

tí, ale také do oblasti nových způsobů podání inzulínu.

Aplikace inzulínu je v běžné klinické praxi zatím možná pouze injekčně (injekční stříkačky a inzulínová „pera“). Inzulínové přípravky (obrázek 1), používané k léčbě pacientů s diabetes mellitus, jsou vysoce čištěné vodné roztoky inzulínu, obsahující také konzervační a stabilizující přísady. Lidské (humánní) inzuliny se vyrábějí biotechnologickými metodami – do buňky bakterie nebo kvasinky se dodá genetická informace o struktuře inzulínu; buňka posléze inzulín vyrábí jako svůj exo- či endoprodukt.

Krátce působící humánní inzuliny: Jedná se o čiré, neutrální roztoky bez přidání látek zpomalujících vstřebávání. Inzulín, vyráběný ve vlastním pankreatu, se dostává do cirkulace a portálního řečiště velmi brzy po sekrečním podnětu, na rozdíl od inzulínu podávaného podkožně – zde dochází k určitému zpoždění: v podkožní tukové tkáni vytvoříme injekcí malé inzulínové jezírko, ze kterého se inzulín teprve pozvolna vstřebává. Je nutné tedy počítat s faktem, že lidský inzu-

Obrázek 1. Doba maximálního působení jednotlivých typů inzulínu

lin (ač má stejnou chemickou strukturu inzulín podaný injekcí i ten vyrobený ve slinivce) aplikovaný subkutánně začne působit o něco později a jeho působení bude trvat o poznání déle, než když stejný inzulín vyrobí vlastní pankreas a vydá jej přímo do krve. Subkutánně podaný humánní inzulín začne působit za 20–30 minut po injekci (je nutné ho aplikovat tedy 20–30 minut před jídlem), působení bude vrcholit za 1–2 hodiny a doba působení může celkově dosáhnout 6–8 hodin. Délka účinku je přímo úměrná velikosti dávky. Příkladem je Insulin HM-R, Actrapid® HM, Humulin R®, Insuman Rapid®. Používají se především k ovlivnění postprandiální glykémie.

Krátké působící inzulínová analoga: Cílem podávaného inzulínu je umožnit co nejlepší napodobení účinku vlastního inzulínu, což se při podkožním podání běžných krátkodobých inzulínů ne zcela daří. To vedlo k hledání analog inzulínu s hbitějším a rychleji odeznívajícím účinkem. Cílenou změnou struktury molekuly inzulínu tak byla vytvořena **inzulinová analoga** – molekuly liší se rychlostí vstřebávání a dobou účinku. Záměnou aminokyselin byl vytvořen inzulínový analog lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) a glulisin (Apidra®). Jejich účinek nastupuje prakticky okamžitě (tj. je možné je aplikovat až bezprostředně před jídlem nebo dokonce v průběhu jídla), vrcholí za ½ hodiny a odeznívá do 3–4 hodin, s drobnými rozdíly mezi jednotlivými typy. Používají se především k ovlivnění postprandiální glykémie – s výhodou JEN postprandiální; pro jejich krátkodobý účinek – nepůsobí dále mezi jídly, takže jejich použití snižuje riziko hypoglykémie/hyperinzulinémie mezi jídly.

Středně dlouho působící humánní inzuliny: Pro potřeby inzulínové léčby u pacienta s diabetem byly vyvinuty inzulínové přípravky

s protrahovaným účinkem (nejběžněji užívané jsou středně dlouho působící inzuliny – NPH inzuliny). Prodloužení účinku je dosaženo změnou fyzikálně chemických vlastností přípravku, snížením jeho rozpustnosti a zpomalením absorpce inzulínu z podkoží. Začínají působit za 1–2,5 hod., jejich účinek vrcholí za 4–12 hod. a jejich účinek končí za 12–16 hod. Patří sem Insulin NPH®, Insulatard® HM, Humulin N®, Insuman Basal®. Používají se k ovlivnění především lačné glykémie jako bed-time inzulín (tj. podávaný večer před spaním) nebo k pokrytí hyperglykémie v průběhu dne, mezi jídly.

Stabilizované směsi inzulínu: Jde o směs krátké působícího humánního a NPH inzulínu v různých poměrech – nejčastěji 30:70. Příkladem je série inzulínů Mixtard®, Humulin M3® a Insulin HM-mix 30®. Indikací těchto směsí jsou inzulínové režimy, kde používáme v jedné dávce krátkého a středně dlouho působícího inzulínu.

Dlouho působící inzulínová analoga: Slouží k substituci bazální hladiny inzulínu. Ideální bazální inzulín by měl mít dlouhý poločas, jen minimální vrchol účinku, dávkování jednou denně a malou intra- i interindividuální variabilitu. Adicí 2 argininů k C-konci B řetězce a náhradou asparaginu glycinem na pozici A21 byl vytvořen dlouhodobý inzulínový analog glargin (Lantus®), adicí kyseliny myristové do pozice B29 byl vytvořen inzulínový analog detemir (Levemir®). Používají se jako bed-time inzuliny k ovlivnění lačné glykémie či jako bazální inzuliny v intenzifikovaných inzulínových režimech (3).

Bifázická inzulínová analoga: Zvláštními přípravky jsou bifázická inzulínová analoga, např. biAsp 30 (Novomix® 30), který je směsí 30 % krátkého inzulínového analoga aspart a 70 % retardované formy téhož inzulínového analoga, a bifázický inzulínový analog lispro

Humalog mix® 50/50 a 75/25. Je možné je použít v konvenčních i intenzifikovaných inzulínových režimech (= např. v kombinaci s aplikací krátké působícího inzulínového analoga v poledních hodinách). Rychlá složka umožní rychlý nástup účinku (zhruba za 5–15 min. po aplikaci), rychlé dosažení vrcholu účinku (za 1 hodinu) a následně i rychlé odeznění (do 4 hodin po aplikaci) zatímco protaminová suspenze analoga prodlouží jeho účinek až na úroveň středně dlouze působících inzulínů (tj. s počátkem účinku za 1–2 hodiny, vrcholem účinku mezi 4.–8. hodinou a odezněním do 10–15 hodin po podání). Směs obou typů v 1 lahvičce pak zjednodušuje aplikaci, odpadáva nutnost míchat dva rozdílné inzulínové přípravky. Aplikace této směsi 2x denně dokáže pokrýt bazální potřebu inzulínu s korekcí nejen lačné a preprandiální glykémie, ale také postprandiální vzestup glykémie po snídani a večeři (postprandiální výkyv po obědě přitom zmírní vrchol účinku protaminové suspenze) (4).

Inzulínové režimy

K zajištění dodávky inzulínu je vhodné používat určitou kombinaci různých inzulínových přípravků. V zásadě můžeme inzulínové režimy rozdělit na konvenční (= aplikace 1 nebo 2 injekcí/den depotního či směsi depotního a krátké působícího inzulínu) a intenzifikované (= aplikace 3 a více denních injekcí krátké působícího a depotního inzulínu + selfmonitoring a další opatření) inzulínové režimy. Mezi intenzifikované inzulínové režimy patří i léčba kontinuální subkutánní infuzí inzulínu pomocí inzulínové pumpy.

Volba určitého typu inzulínového režimu závisí na průběhu hladin glykémie konkrétního pacienta – lačnou hyperglykémii ovlivní nejspíše podáním bazálního inzulínu ve 22 hod. večer, naproti tomu postprandiální výkyv glykémie nejlépe ošetříme podáním krátké působícího humánního inzulínu či krátké působícího inzulínového analoga před jídlem.

Jakým podílem přispívají hodnoty glykémie nalačno a po jídle k celkové hladině glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} se podrobně zabýval Monnier (5) – na souboru diabetiků 2. typu dokázal, že u slušně kompenzovaných diabetiků určuje vyšší HbA_{1c} především postprandiální glykémie, zatímco u diabetiků s nedobrou metabolickou kontrolou vyšší HbA_{1c} významně ovlivňuje především lačná glykémie. Z tohoto důvodu má smysl u špatně kompenzovaných diabetiků 2. typu zahajovat léčbu bazálním inzulínem k ovlivnění lačné hyperglykémie, oproti slušně kompenzo-

vaným pacientům, kteří vykazují postprandiální výkyvy – zde budeme naši snahu cílit především na ošetření postprandiálních glykemií.

Konvenční inzulinové režimy

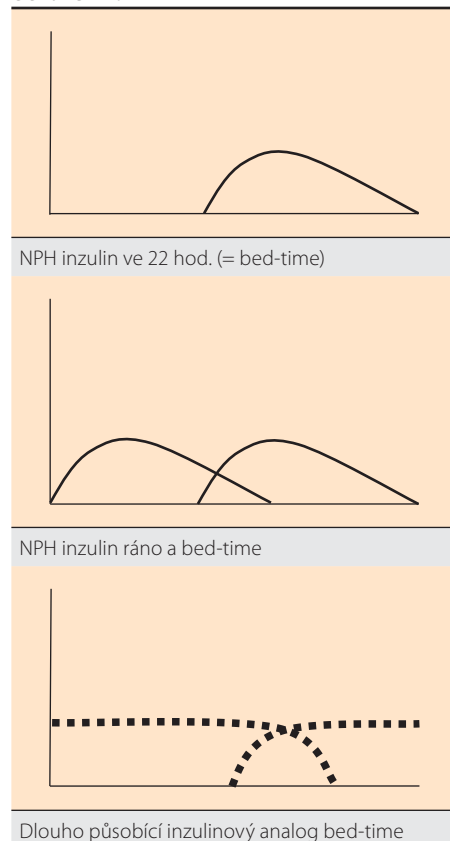
Jen bazální inzulin

Tento inzulinový režim je ideální k ovlivnění především lačné hyperglykemie, která je způsobena nedostatečným účinkem inzulinu v játrech v časných ranních hodinách, kdy je inzulinová rezistence nejvyšší (je zvýšena kontraregulačními hormony, jejichž sekrece je nad ránem nejvyšší – především růstový hormon a kortizol). Z tohoto důvodu inzulin aplikovaný ve večerních hodinách, jehož vrchol působení spadá do časných ranních hodin, bude ideálně ovlivňovat játra a jejich produkci glukózy, vedoucí k ranní hyperglykemii.

V případě hyperglykemie v průběhu celého dne (hyperglykemie i mezi jídly) je možné podat NPH 2x denně nebo použít jako bazální inzulin dlouhodobě působící inzulinový analog.

Bazální inzulin 1–2x denně je možné kombinovat s podáním perorálních antidiabetik, např. sekretagog inzulinu přes den (velmi výhodně s repaglinidem k jídlu, který ošetří postprandiální výkyvy glykemie; u úvahy přichází i některý ze skupiny méně potentních sulfonylureových sekretagog).

Obrázek 2.

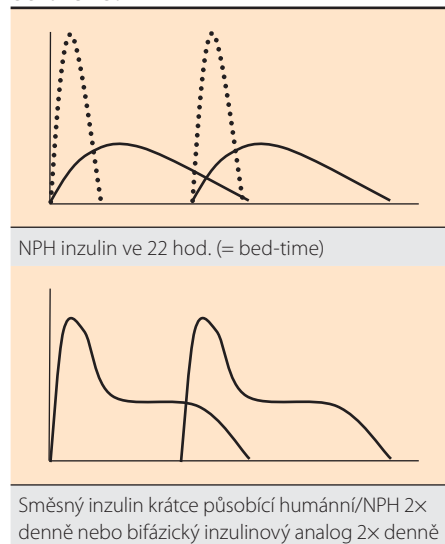


Pokud není kontraindikace, VŽDY je vhodné kombinovat s metforminem 500–1000 mg 2–3x denně ke snížení potřebné denní dávky inzulinu.

Kombinace bazální + krátce působící inzulin 2x denně

Tento inzulinový režim je ideální k ovlivnění lačné hyperglykemie (výhodný je maximální účinek bazálního inzulinu v časných ranních

Obrázek 3.



hodinách) i hyperglykemie v průběhu dne, mezi jídly.

Postprandiální výkyvy glykemie ráno a večer jsou ošetřeny krátce působícím humánním inzulinem (nebo složkou krátkého inzulinu v premixované přípravku), postprandiální výkyv v poledne je poněkud tlumen účinkem bazálního inzulinu.

Pokud není kontraindikace, VŽDY je vhodné kombinovat s metforminem 500–1000 mg 2–3x denně ke snížení potřebné denní dávky inzulinu.

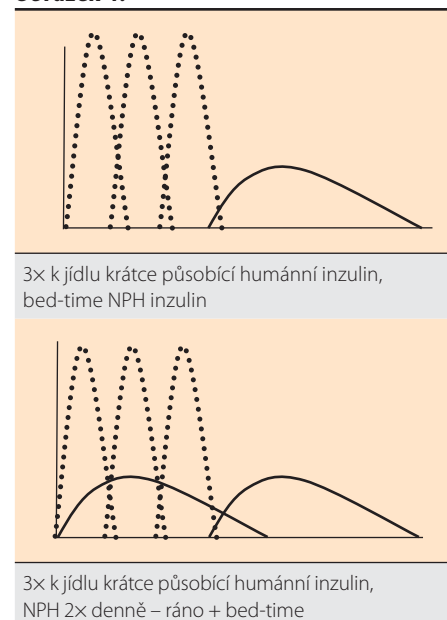
Intenzifikované inzulinové režimy

Jen humánní inzulin

Tento inzulinový režim zajišťuje kompletní náhradu sekrece inzulinu, ovlivňuje hladinu jak lačné, tak postprandiální hyperglykemie. Lze ho použít u pacientů s nízkou endogenní sekrecí inzulinu, u diabetiků s komplikacemi (neuropatie, syndrom diabetické nohy, nefropatie!). V případě použití krátce působících humánních inzulinů je zapotřebí dát pozor na možný výskyt hypoglykemií mezi jídly (delší účinek humánního inzulinu než přítomnost vstřebané glukózy z potravy).

Pokud není kontraindikace, VŽDY je vhodné kombinovat s metforminem 500–1000 mg

Obrázek 4.



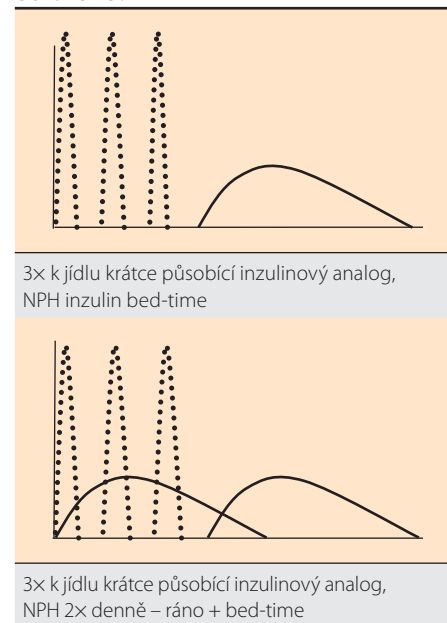
2–3x denně ke snížení potřebné denní dávky inzulinu.

Kombinace NPH a krátce působícího inzulinového analogu

Tento inzulinový režim představuje rovněž kompletní náhradu sekrece inzulinu – ovlivní jak lačnou, tak postprandiální hyperglykemii.

Aplikaci krátce působícího inzulinového analogu s aplikací NPH jen večer nelze použít u pacientů s nízkou endogenní sekrecí inzulinu (riziko inzulinopenie mezi jídly), naopak je výhodná tam, kde je lačná hyperglykemie (ovlivní NPH) a výkyvy po jídle (ovlivní krátce působící inzulinový analog), nezpůsobuje přitom zbytečně hyperinzulinemii mezi jídly.

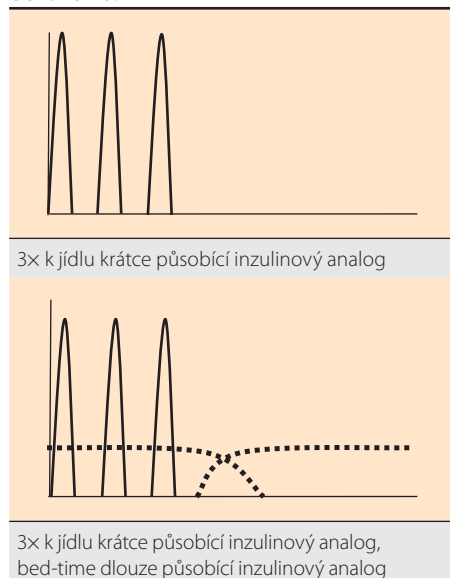
Obrázek 5.



Pokud není kontraindikace, VŽDY je vhodné kombinovat s metforminem 500–1000 mg 2–3× denně ke snížení potřebné denní dávky inzulínu.

Kombinace inzulinových analog

Obrázek 6.



Aplikace jen krátkce působícího inzulinového analogu je vhodná jen u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří mají dostatečnou endogenní sekreci inzulínu a nemají ranní hyperglykémii (tj. spíše převažuje porucha postprandiální sekrece inzulínu). Naopak krátkce působící inzulinový analog podaný těsně před jídlem dokáže velmi dobře ovlivnit postprandiální vzestup glykémie a nezpůsobuje iatrogenní hyperinzulinémii mezi jídly.

Při použití krátkce působícího inzulinového analogu je menší riziko hypoglykémie mezi jídly než při použití krátkce působícího humánního inzulínu (kratší doba působení).

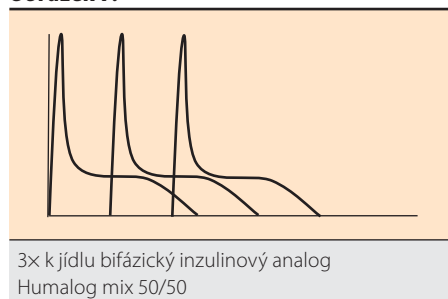
V kombinaci krátkce působícího inzulínového analogu s bazálním inzulínem typu dlouhodobě působícího inzulínového analogu se jedná o kompletní náhradu sekrece inzulínu – ovlivní jak lačné, tak postprandiální hyperglykémii; tento režim je možné použít i u pacientů s nedostatečnou endogenní sekrecí inzulínu.

Pokud není kontraindikace, VŽDY je vhodné kombinovat s metforminem 500–1000 mg 2–3× denně ke snížení potřebné denní dávky inzulínu.

Bifázický lispro (Humalog mix 50/50) 3× denně

Tento inzulinový režim do jisté míry může nahradit použití „klasického“ intenzifikovaného režimu, který ovšem vyžaduje od pacienta kombinovat (a nepoplést!) aplikaci 2 různých druhů inzulínu. Aplikace jen jednoho premixovaného inzulínu je tudíž méně závislá na dobré spolupráci pacienta, navíc premixovaný přípravek v dostatečné koncentraci krátkce působící složky (Humalog mix 50/50) dokáže ovlivnit dobře postprandiální výkyv, relativně nižší obsah retardované složky pak nevede k výrazné kumulaci účinku inzulínu při aplikaci 3× denně. Tento režim tedy dobře umožňuje ovlivnit

Obrázek 7.



postprandiální hyperglykémii a hyperglykémii v průběhu dne (mezi jídly). Je potřeba však počítat s menší účinností tohoto inzulínového režimu na hodnoty lačné glykémie (poslední dávka se aplikuje večer s jídlem), retardovaná forma svou dobou účinku většinou nestačí k ovlivnění jater v časných ranních hodinách.

Pokud není kontraindikace, VŽDY je vhodné kombinovat s metforminem 500–1000 mg 2–3× denně ke snížení potřebné denní dávky inzulínu.

Závěr

Při volbě inzulínového režimu máme mnoho možností. Ať zvolíme jakoukoliv z nabízených možností, téměř vždy dosáhneme zlepšení metabolické kompenzace, ale optimální kontroly lze dosáhnout jen při respektování patofyziologických zákonitostí a individualizace léčby u jednotlivých pacientů.

Literatura

1. Porsken N. The in vivo regulation of pulsatile insulin secretion. *Diabetologia* 2002; 45(1): 3–20.
2. Škrha J. Patogeneze inzulínové rezistence. *Vnitřní lékařství* 2003; 49(12): 894–899.
3. White JR, Campbell RK, et al. Nové inzulíny a přísná kontrola glykémie. *Medicina po promoci* 2003, 4(5): 10–14.
4. Garg SK. New insulin analogues. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2005; 7(5): 813–881.
5. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients – variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.

MUDr. Pavlína Piřhová
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 05 Praha 5
pavla.pithova@seznam.cz

