

Inzulinová analoga – základ moderní léčby diabetu 1. i 2. typu

Rudolf Chlup

Ústav fyziologie LF UP v Olomouci a II. interní klinika FNOL

Tato přehledová práce shrnuje základní data o léčbě inzulinem od přípravy prvních preparátů zvířecích inzulinů v roce 1921/22 až po rychlá a depotní inzulinová analoga v současnosti. Z rozboru řady amerických i evropských studií i z našich vlastních pozorování lze uzavřít, že inzulinová analoga by měla patřit mezi preparáty první volby při léčbě diabetu 1. i 2. typu.

Klíčová slova: inzulinová analoga, kontinuální podkožní infuze inzulinu, farmakokinetika.

Insulin analogs – an up-to date perspective for type 1 and type 2 diabetes

This overview comprises principle data on development of the first animal insulins in 1921/22 up to present rapid and longlasting insulin analogs. Based on several American and European trials and also on our own observations we may conclude that insulin analogs should be considered as first choice insulin preparations for both type 1 and type 2 diabetes mellitus.

Key words: insulin analogs, continuous subcutaneous insulin infusion, pharmacokinetics.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 77–79

Úvod

V roce 1921 uveřejnil Paulesco (Bukurešť) první informaci o hypoglykemizujícím účinku pankreatického extraktu (pancreinu) u psa. V lednu 1922 poprvé zachránil purifikovaný pankreatický extrakt (isletin) připravený Bantingem, Bestem a Collipem v Torontu život člověka. V témže roce byla zahájena masivní výroba krátkodobého (tzv. normálního neboli obyčejného) inzulinu, a to z hovězích pankreatů. Do vědomí lékařské veřejnosti postupně vstoupila jména výrobců: Eli Lilly (USA), Nordisk (Dánsko), Novo (Dánsko), Wellcome (Velká Británie), Hoechst (Německo), Berlin Chemie (Německo), Spofa (Československo), Polfa Tarchomin (Polsko) a další. V roce 1936 přidal Hagedorn v Dánsku k inzulinu protamin a vznikl inzulin NPH (Neutral Protamine Hagedorn) s prodlouženým účinkem.

V Československu se v šedesátých letech minulého století vyráběl obyčejný (krátkodobý) hovězí Insulin Spofa a depotní inzuliny Protamin-Zn-insulin, Dep, Interdep a Superdep. V roce 1973 zde již byly k dispozici hovězí a vepřové vysoce purifikované krátkodobé i depotní monokomponentní inzuliny (Pur Insulin Neutral, Actrapid MC, Monotard MC, Lente MC, Semilente MC, Ultralente MC).

V osmdesátých letech se v Dánsku při využití genových technologií podařilo z prasečího inzulinu připravit inzuliny humánní (Actrapid HM, Humulin R, Insulatard HM, Ultratard HM a další). První inzulinové pumpy (Mill Hill Infusor) a dávkovače inzulinu (inzulinová pera MADI a NovoPen) umožnily intenzifikovat

léčbu inzulinem v běžném životě. Promyšlená logistika firmy Novo vedla k rychlému rozšíření dávkovačů NovoPen do celého světa. Dnes je k dispozici více než 30 různých typů ručních dávkovačů inzulinu. Koncentrace inzulinu v preparátech (dříve 20, 40, 80 a 100 m.j./ml) byla sjednocena na 100 m.j./ml. Režim mnohotných denních dávek inzulinu (MDI – Multiple Daily Injections) se začal využívat při léčbě diabetu v praxi.

V devadesátých letech se objevila rychle účinkující inzulinová analoga:

- insulin lispro (Humalog; Eli Lilly, IN, USA),
- insulin aspart (Novolog/NovoRapid; Novo Nordisk, Dánsko),
- insulin glulisin (Apidra; Sanofi, Francie).

Farmakokinetický profil těchto rychlých analog lépe vyhovuje fyziologickým požadavkům lidského organismu: nástup účinku po podkožní aplikaci je rychlejší (minuty), maximum koncentrace v plazmě se objevuje dříve (asi za 60 min) a biologický účinek trvá kratší dobu (asi 4 h) než u krátkodobých humánních inzulinů.

O něco později nastoupila i analoga depotní (jejichž farmakokinetika a farmakodynamika je stabilnější než u dříve běžně používaných depotních inzulinů NPH):

- insulin glargin (Lantus; Sanofi, Francie) – účinek 24 h,
- insulin detemir (Levemir; Novo Nordisk, Dánsko) – účinek 24 h,
- insulin degludec (Tresiba; Novo Nordisk, Dánsko) – účinek 42 h.

Od roku 1999 jsou v České republice k dispozici i bifázická analoga Humalog Mix25 a Humalog Mix50 a od roku 2002 rovněž bifázické analogon Novomix.

Všechna analoga jsou dodávána v inzulinových perech pro jedno použití nebo v patronách (cartridge). Rychlá analoga se dodávají i v lahvičkách, aby bylo možno je natáhnout jak do zásobníků inzulinových pump, tak do injekčních stříkaček.

Klinické studie ve světovém písemnictví

Během posledních 25 let se v renomovaných časopisech objevily desítky publikací zaměřené na účinnost a bezpečnost léčby při využívání inzulinových analog u osob s diabetem 1. i 2. typu, u dětí, v těhotenství, při infuzní léčbě, v inzulinových pumpách a nitrožilních aplikátorech v intenzivní medicíně apod. (1–10).

■ **Philip Home** ve své přehledové práci „Farmakokinetika a farmakodynamika rychlých inzulinových analog a možnosti jejich klinického využití“ (8) shrnul poznatky z 84 publikací z let 1995–2012 takto:

1. Inzulinová analoga ovlivňují změny postprandiální glykémie lépe než humánní inzuliny, což u diabetiků 1. typu vede ke snížení výskytu hypoglykemií. Vliv na kompenzaci však bylo obtížné prokázat pomocí glykovaného hemoglobinu HbA1c. Při současné léčbě s depotními analogy však byl příznivý efekt na kompenzaci i na hypoglykémie jasnější.

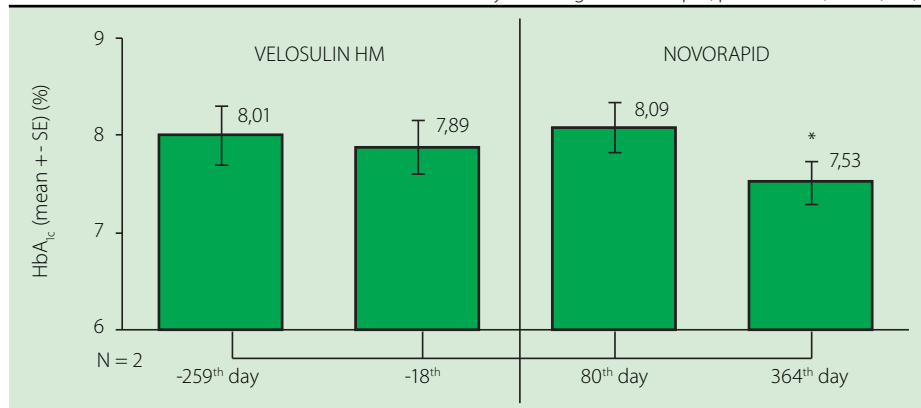
- Výhodou léčby rychlými analogy je i zvýšený komfort léčby, kde v popředí stojí především možnost aplikace bezprostředně před jídlem, nebo dokonce i po jídle.
- Farmakokinetické a farmakodynamické profily jsou u všech tří analog podobné; inzulin glulisin má sice poněkud rychlejší nástup účinku, nicméně tato skutečnost neovlivňuje ani kompenzaci, ani výskyt hypoglykemií a ani spokojenost s léčbou.
- Rychlá inzulinová analogia jsou doporučována ve směrnících založených na důkazech (evidence-based medicine) pro diabetiky 1. typu, pokud se používají současně s depotními analogy.
- U diabetiků 2. typu vede používání rychlých inzulinových analog k nižšímu výskytu hypoglykemií než u humánních inzulinů.
- Bezpečnostní riziko mezi rychlými analogy a humánními inzuliny se neliší. Pokud jde o těhotenství, řadí se inzulin aspart a lispro do stejné kategorie jako humánní inzuliny.

■ **Simon Heller, Bruce Bode, Plamen Kozlovski a Anne Svendsen** v originálním článku „*Metaanalýza účinků inzulinu aspart versus humánní inzulin při léčbě diabetu v režimech bazál-bolus*“ (9) provedli rozbor 10 randomizovaných kontrolovaných studií trvajících alespoň 12 týdnů. Šest z těchto studií bylo zaměřeno na diabetiky 1. typu, 3 studie na diabetiky 2. typu a jedna studie na oba typy diabetu. Závěry z této metaanalýzy jsou následující:

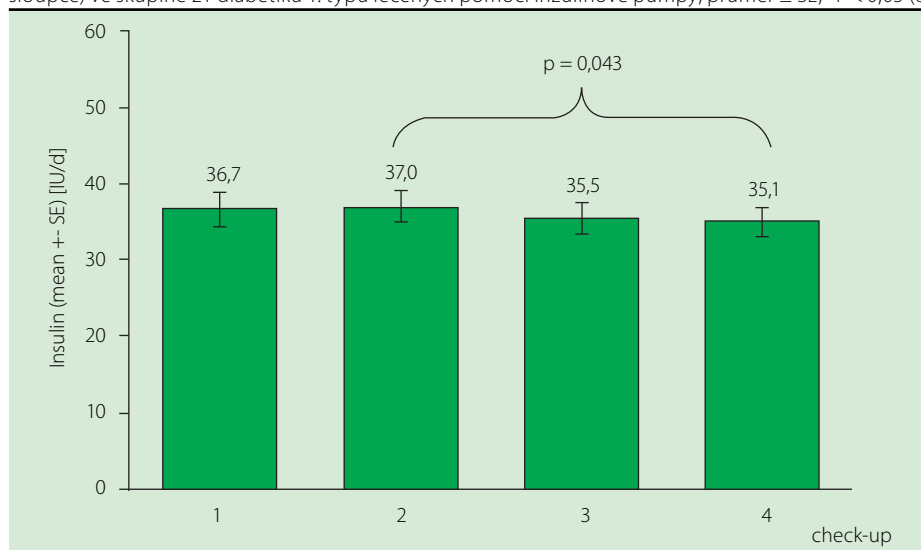
- Po dvanáctitýdenní léčbě inzulinem aspart společně s depotním inzulinem NPH došlo k signifikantnímu poklesu HbA_{1c}, snížil se vzestup postprandiální glykémie a snížilo se riziko nočních hypoglykemií.
- Léčba inzulinem aspart (společně s depotním preparátem NPH) vedla ve srovnání s léčbou humánním inzulinem (společně s NPH) ke statisticky signifikantnímu zlepšení kompenzace.
- Hlavním přínosem při využívání inzulinu aspart je signifikantní pokles rizika nočních hypoglykemií asi o 25%.
- Hodnoty glykemií na lačno byly heterogenní. Vliv sledovaných režimů v jednotlivých studiích se proto nedal prokázat.
- Nebyla provedena statistická analýza velikosti dávek inzulinu.

■ **Yves Reznik, Ohad Cohen, Ronnie Aronson, Ignacio Conget, Sarah Runzis, Javier Castaneda, Scott Lee** a studijní skupina **Opt2mise** srovnávali u 495 diabetiků 2. typu ve tříleté multicentrické studii (10) přínos léčby rychlým

Graf 1. Vývoj koncentrace HbA_{1c} ve skupině 21 diabetiků 1. typu léčených pomocí inzulinové pumpy humánním inzulinem Velosulin HM a následně inzulinovým analogem Novorapid; průměr ± SE, *P < 0,05 (6)



Graf 2. Denní dávka humánního inzulinu (první dva sloupce) a následně inzulinu aspart (poslední 2 sloupce) ve skupině 21 diabetiků 1. typu léčených pomocí inzulinové pumpy; průměr ± SE, *P < 0,05 (6)



inzulinovým analogem pomocí inzulinové pumpy s výsledky léčby inzulinovými analogy v režimu klasických mnohotných denních aplikací (MDI). Přesvědčivým způsobem ukázali, že kontinuální podkožní aplikace rychlých analog inzulinovou pumpou vede u špatně kompenzovaných diabetiků 2. typu v průběhu roku k signifikantnímu poklesu HbA_{1c}, kterého nebylo možno dosáhnout při MDI.

Klinické studie v Olomouci

Naše vlastní zkušenosti se opírají o příznivý účinek inzulinu aspart na koncentraci glykovaného hemoglobinu u osob s diabetem 1. typu při léčbě inzulinovou pumpou a rovněž u osob s diabetem 2. typu při léčbě pomocí ručních dávkovačů a inzulinových pump.

■ Rychlá inzulinová analogia u diabetiků 1. typu při léčbě inzulinovou pumpou

Krátce po uvedení inzulinu aspart do České republiky v roce 2002 jsme v prospektivní studii (6) u 21 diabetiků 1. typu léčených krátkodobým fosfátem bufrovaným humánním inzuli-

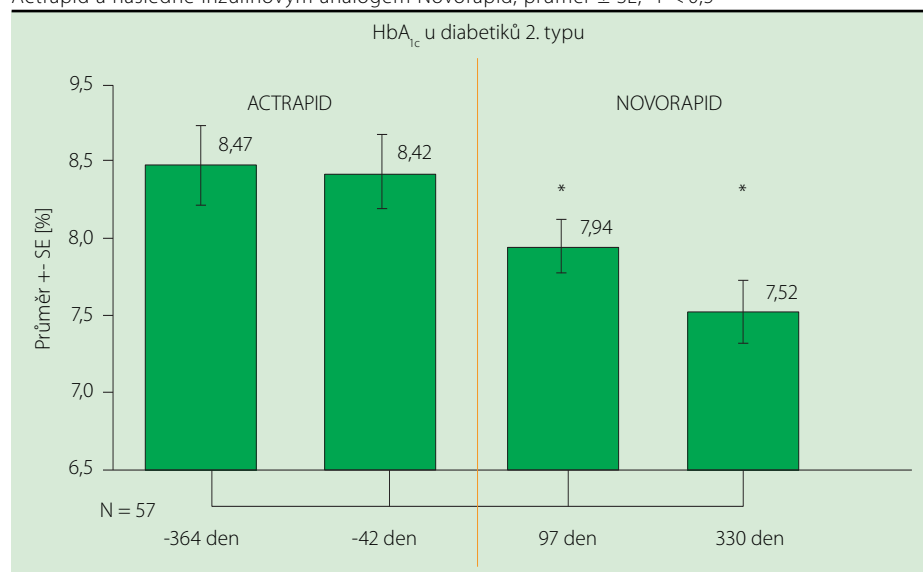
nem Velosulin (Novo Nordisk) nahradili tento preparát Novorapidem (Novo Nordisk). Během jednoho roku došlo k signifikantnímu poklesu glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} (obrázek 1), přičemž denní dávka inzulinu se signifikantně snížila (p = 0,043, obrázek 2) a tělesná hmotnost se nezměnila.

■ Rychlá inzulinová analogia při intenzivní suplementární léčbě diabetiků 2. typu

Dobrá účinnost suplementárních dávek krátkodobého inzulinu před každým jídlem u diabetiků 2. typu je známa již od konce minulého století (11, 12).

V samostatné kontrolované studii (7) jsme ve skupině 57 diabetiků 2. typu v té době léčených malými suplementárními dávkami krátkodobého humánního inzulinu Actrapid nahradili tento preparát Novorapidem ve stejných dávkách. Během jednoho roku jsme u těchto osob při stejném pohybovém, stravovacím a inzulinovém režimu zaznamenali signifikantní pokles HbA_{1c}, přičemž dávky inzulinu a tělesná hmotnost se nezměnily. V kontrolní skupině 16 osob,

Graf 3. Vývoj koncentrace HbA_{1c} ve skupině 57 diabetiků 2. typu při léčbě humánním inzulínem Actrapid a následně inzulínovým analogem Novorapid; průměr ± SE, *P < 0,5



kteří za obdobných podmínek pokračovali v léčbě Actrapidem, k poklesu HbA_{1c} nedošlo.

Závěr

Naše pozorování jsou v souladu s pozorováním jiných autorů: inzulín aspart (Novorapid) a explicitně i jiná rychlá analoga jako inzulín lispro (Humalog) a glulisin (Apidra) vzhledem k rychlému nástupu účinku zasluhují prioritu před ostatními humánními inzulíny při intenzivní léčbě diabetu 2. typu i v inzulínových pumpách u osob s diabetem 1. typu (13–17); byla prokázána bezpečnost použití inzulínu aspart v těhotenství (18–21). Na obzoru jsou již ultrarychlá analoga jako je Faster-acting insulin aspart, Novo Nordisk (22–24), nebo BioChaperoneLispro, Lilly-Adocia), která však dosud nepřekročila hranice klinického výzkumu.

Klasické depotní NPH inzuliny jako Insulatard nebo Humulin N jsou pro svoji nestabilní farmakodynamiku a následně hypoglykemie vytěšňovány depotními analogy (25–30).

Na uvedení do praxe čeká kombinace inzulínového analoga s analogem inkretinů IdegLira, Novo Nordisk (31, 32) a pegylovaný bazální inzulín LY2605541, Eli-Lilly (33–37).

Literatura

1. Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 69–72.
2. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marrat G, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Motz E. The post-prandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabetes UK Diabetic Medicine* 2004; 21: 171–175.
3. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin aspart: A review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1945–1981.

4. Lindholm A, Jacobsen LV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40: 641–659.
5. Mach MA, Brinkmann C, Hansen T, Weilemann LS, Beyer J. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro and aspart in healthy volunteers. *Exp.Clin. Endocrinol. Diabetes* 2002; 110: 416–419.
6. Chlup R, Zapletalová J, Seckar P, Chlupová L, Tancosová S, Rezníková M. Benefits of insulin aspart vs phosphate-buffered human regular insulin in persons with type 1 Diabetes treated by means of an insulin pump. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2004; 148(1): 27–32.
7. Chlup R, Zapletalová J, Seckar P, Malá E, Doubravová B, Tancosová S, Chlupová L, Pukowietz L, Zatloukal P. Benefits of complementary therapy with insulin aspart versus human regular insulin in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2007; 9(3): 223–231.
8. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid acting insulin analogues and their therapeutic consequences. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2012; 14: 780–788.
9. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes* 2013; 5: 482–491.
10. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, Lee SW. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (Opt2mise): a randomised open-label controlled trial. *The Lancet* 2014; 384(9950): 1265–1272. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61037-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61037-0).
11. Chlup R, Vavřková H, Bartek J. Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients: I. Effects on blood glucose control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105(Suppl2): 70–73.
12. Vavřková H, Chlup R, Ficker L, Novotný D, Bartek J. Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients: II. Effects on serum lipids, lipoproteins and apoproteins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105(Suppl2): 74–77.
13. Nosek L, Roggen K, Heinemann L, et al. Insulin aspart has a shorter duration of action than human insulin over a wide dose range. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 77–83.
14. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(7): 553–561. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70073-7.

15. Novo Nordisk. Summary of Product Characteristics, NovoRapid® (insulin aspart). Bagsvaerd: Novo Nordisk, 2004. Last update: Dec. 2012.

16. Kerr D, Wizemann E, Sensius J, et al. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 1595–1606.

17. van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, et al. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 607–614.

18. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A on behalf of the insulin aspart pregnancy study group. Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007; 30: 771–776.

19. Heller S, McCance DR, Moghissi E, Nazeri A, Kordonouri O. Diversity in diabetes: the role of insulin aspart. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 50–61.

20. Pettitt D, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an Insulin Analog, Insulin Aspart, and Regular Human Insulin With No Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 183–186.

21. McCance D R, Damm P, Mathiesen E R, Hod M, Kaaja R, Dunne F, Jensen LE, Mersebach H. Evaluation of insulin antibodies and placental transfer of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51: 2141–2143.

22. Haahr H, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL, Nosek L, Heise T. Higher early insulin exposure and greater early glucose-lowering effect with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2014; 57 (Suppl1): S1–S564.

23. Heise T, Haahr H, Jensen L, Erichsen L, Hompesch M. Faster-acting insulin aspart improves postprandial glycaemia versus insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2014; 57 (Suppl1): S1–S564.

24. Sorli C. New Developments in Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine.* 127 (10A).

25. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 11: 978–986.

26. De Leeuw I, Selam J-L, Skeie S, Elte JWF, Lang H, Vague P. Insulin detemir-based used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 73–82.

27. Haukka J, Hoti F, Erästö P, Saukkonen T, Mäkimattila S, Korhonen P. Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013. doi: 10.1002/pds.3534.

28. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 787–800.

29. Dardano A, Bianchi C, Del Prato S, Miccoli R. Insulin degludec/ insulin aspart combination for the treatment of type 1 and type 2 diabetes: Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10: 465–475.

30. Ratner R, Gough S, Mathieu CH, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Prospectively Planned Meta-Analysis Comparing Hypoglycemia Rates of Insulin Degludec With Those of Insulin Glargine. *Diabetes* 2012; 61(Suppl. 1): A101.

31. Buse1 JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, Rodbard HW. on behalf of the NN9068–3912 (DUAL-II) Trial Investigators, Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira), Diabetes Care 2014; 37: 2926–2933.

32. Gough S, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH, Buse JB, on behalf of the NN9068–3697 (DUAL-I) trial investigators* Efficacy and safety of a fixed-ratiocombination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2014 Published online September 2, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70174-34](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70174-34).

33. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jacober SJ. A Randomized, Controlled Study of Once-Daily LY2605541, a Novel Long-Acting Basal In-

sulin, Versus Insulin Glargine in Basal Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2012; 35(11): 2140–2147.

34. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC, Morrow LA, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jacober SJ. Better Glycemic Control and Weight Loss With the Novel Long-Acting Basal Insulin LY2605541 Compared With Insulin Glargine in Type 1 Diabetes: A randomized, crossover study. Diabetes Care. 2013; 36(3): 522–528.

35. Sinha VP, Howey DC, Choi SL, Mace KF, Heise T. Steady-state pharmacokinetics and glucodynamics of the novel, long-acting basal insulin LY2605541 dosed once-daily in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2014; 16(4): 344–350. correction included 2014; 16(9): 877.

36. Sinha VP, Choi SL, Soon DK, Mace KF, Yeo KP, Lim ST, Howey DC. Single-dose pharmacokinetics and glucodynamics of the novel, long-acting basal insulin LY2605541 in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2014; 54(7): 792–799.

37. Moore MC, Smith MS, Sinha VP, Beals JM, Michael MD, Jacober SJ, Cherrington AD, Novel PEGylated Basal Insulin LY2605541 Has a Preferential Hepatic Effect on Glucose Metabolism. Diabetes. 2014; 63(2): 494–504.

Článek přijat redakcí: 4. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2015

doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.

Ústav fyziologie LF UP v Olomouci

a II. interní klinika FNOL

Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

rudolf.chlup@fnol.cz
