

cit jeho endogenní sekrece nelze doposud adekvátně nahradit jiným terapeutickým postupem. Odlišné, avšak rovněž zásadní postavení má inzulin u osob s diabetem 2. typu (DM2). Přestože v posledních desetiletích došlo k výraznému rozšíření možností neinzulinové léčby, zůstává inzulin klíčovým nástrojem léčby i u těchto osob. Významný je zejména v pokročilejších fázích onemocnění, kdy selhávání β -buněk znemožňuje dosažení uspokojivé kompenzace. U části pacientů však může být výhodné i jeho časné zařazení do léčby (2).

Historický vývoj inzulinoterapie byl dlouhodobě formován snahou o co nejjednodušší a prakticky proveditelnou léčbu. V počátečních dekádách proto dominoval vývoj preparátů s prodlouženým účinkem, jejichž cílem bylo snížit frekvenci aplikací a zjednodušit každodenní režim pacientů. Vznikaly tak první prolongované formy inzulinu, které umožnily méně časté dávkování, avšak za cenu vyšší variability účinku a omezené flexibility (3). Zásadní změnu terapeutického paradigmatu přinesly výsledky klinických studií, které prokázaly, že intenzifikovaná inzulinoterapie zlepšuje dlouhodobé klinické výsledky, zejména snižuje riziko mikrovaskulárních komplikací diabetu (4). Cílem proto bylo vytvořit koncept vícečetných denních injekcí inzulinu, který by se pokusil kombinací dlouhodobě a rychle působících inzulinů napodobit fyziologickou sekreci inzulinu v organismu a pomohl by tak udržet ideální metabolickou kompenzaci. Tento koncept však naráží na zásadní biologickou realitu. Fyziologická sekrece inzulinu je vysoce komplexní a dynamický proces, který je jen obtížně léčebně napodobitelný (5).

Fyziologicky je sekrece inzulinu řízena změnami glykémie a dalšími metabolickými signály. V β -buněkách pankreatu vede vstup glukózy a její metabolizace ke zvýšení poměru ATP/ADP, což způsobí uzavření ATP-dependentních draslíkových kanálů, depolarizaci buněčné membrány, otevření kalciových kanálů a následný vstup kalcia, který spouští exocytózu inzulinových granul (1). Endogenní inzulin je přitom uvolňován přímo do portálního řečiště, kde působí nejprve na játra. Přibližně polovina uvolněného inzulinu je při prvním průchodu játry extrahována, což vytváří fyziologický portálně-systémový inzulinový

nový gradient s vyšší expozicí jater a relativně nižší expozicí periferních tkání (3). Subkutánně podávaný inzulin tento fyziologický vztah obchází. Vstupuje primárně do systémové cirkulace, a proto nedosahuje přirozené hepatoselektivity endogenní sekrece.

Hlavní úskalí exogenní inzulinoterapie zahrnují:

- odlišnou farmakokinetiku při subkutánním podání,
- variabilitu absorpce a účinku inzulinu,
- absenci fyziologického portálně-systémového inzulinového gradientu, kdy po subkutánním podání je inzulinu vystaven celý organismus,
- riziko hypoglykemie,
- nutnost aktivní spolupráce pacienta.

Současná inzulinoterapie proto není definována pouze volbou konkrétního preparátu, ale představuje komplexní terapeutický koncept stojící na třech základních pilířích:

- 1) *Farmakologické inovace*, zahrnující vývoj nových inzulinových preparátů s cílem optimalizovat jejich farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti.
- 2) *Technologie*, zejména kontinuální monitorace glykémie (CGM), chytrá inzulinová pera a inzulinové pumpy s automatizovaným dávkováním inzulinu (AID), které umožňují přesnější a bezpečnější řízení léčby.
- 3) *Individualizace léčby*, reflektující různorodost pacientů, jejich klinický stav, rizika, preference a životní styl.

Farmakologické inovace

Vývoj nových inzulinových preparátů je dlouhodobě veden snahou co nejvěrněji napodobit fyziologickou sekreci a současně minimalizovat hlavní limity exogenního podání inzulinu. Klíčovým cílem je optimalizovat farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti tak, aby bylo dosaženo předvídatelného účinku, jeho nízké variability a také snížení rizika hypoglykemie.

První generace inzulinů byla založena na preparátech izolovaných ze zvířat, především vepřového a hovězího pankreatu. Tyto inzuliny sice umožnily zavedení účinné léčby diabetu, byly však spojeny s vyšší imunogenitou a především významnou intraindividuální a interindividuální variabilitou účinku

(6). Zásadní pokrok představovalo zavedení rekombinantního humánního inzulinu, jehož aminokyselinová sekvence je již zcela identická s endogenním inzulinem. Přesto však farmakokinetické vlastnosti humánního inzulinu při subkutánním podání neumožňují adekvátní napodobení fyziologické inzulinové odpovědi (7). Klíčovým omezením humánního inzulinu je jeho tendence vytvářet v podkoží hexamery. Po subkutánní aplikaci musí tyto struktury nejprve disociovat na dimery a monomery, které jsou následně schopny absorpce do systémového krevního oběhu. Tento proces vede k opožděnému nástupu účinku, relativně pozdnímu vrcholu působení a prodloužené době trvání účinku. Tyto vlastnosti jsou pak v rozporu s dynamikou fyziologické sekrece inzulinu v období po jídle (8, 9).

Tato omezení vedla k vývoji inzulinových analog, tedy molekul, jejichž struktura byla cíleně modifikována s cílem ovlivnit jejich farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Tyto vlastnosti jsou u inzulinových analog upravovány třemi hlavními mechanismy (10):

- změnou aminokyselinové sekvence,
- ovlivněním vazby na plazmatické proteiny (zejména albumin),
- úpravou složení přípravku s cílem modifikovat rychlost absorpce.

Výsledkem je vznik preparátů s rychlejším nástupem účinku nebo naopak s prodlouženým a stabilnějším působením, které lépe odpovídají potřebám prandiální i bazální substituce. Přehled farmakokinetických profilů inzulinových analog uvádí obrázek 1.

V běžné injekční podobě je intenzifikovaná inzulinová terapie (IIT) realizována jako režim vícečetných denních injekcí, tedy kombinace bazálního inzulinu podávaného zpravidla 1× denně (u některých přípravků nebo pacientů 2× denně) a prandiálního, resp. bolusového inzulinu aplikovaného před hlavními jídly. Bolusová dávka má pokrýt příjem sacharidů v jídle a případně korigovat aktuální hyperglykémii. Při fixním dávkování pacient aplikuje předem stanovené dávky inzulinu, což předpokládá relativně pravidelný režim, podobný obsah sacharidů v jednotlivých jídlech a stabilní úroveň fyzické aktivity. Naproti tomu flexibilní dávkování vychází z aktuální glykémie, plánovaného příjmu sacharidů, individuálního