

# Inzulinová léčba v roce 2011

J. Perušičová

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

**Souhrn:** Současná medicína klade důraz na „individualizování“ léčby, což platí také pro inzulinovou léčbu nemocných s diabetes mellitus 1. typu i diabetes mellitus 2. typu, a základní podmínky úspěšnosti této léčby předpokládají: časně zahájení inzulinové terapie, limitaci vedlejších nežádoucích účinků (hypoglykemie, zvyšování hmotnosti, zhoršení kvality života nemocného) a volbu nejvhodnějšího inzulinového režimu. Cílem léčby je dosažení dlouhodobé uspokojivé kompenzace diabetu, která je podmínkou prevence chronických cévních komplikací. Léčba musí být zaměřena nejenom na snížení  $HbA_{1c}$ , ale i postprandiálních glykemií (fluktuační glykemií před jídly a po nich přispívá k riziku cévních komplikací). Je prokázáno zlepšení sekreční funkce  $\beta$ -buněk i zlepšení citlivosti na inzulin při inzulinové terapii. Požadavek časně zahájení inzulinové léčby vychází z prokázaného fenoménu příznivého působení zlepšené glykemické kompenzace (i když je následována zhoršením) na riziko pozdních komplikací neboli „metabolické paměti“. Ve stadiu klinických studií jsou novinky: inhalační a perorální podávání inzulinu, ultra-krátké a ultra-dlouhé analogy inzulinu; a pozornost je upřena na vývoj kmenové buňky produkující inzulin i techniku umělé inteligence.

**Klíčová slova:** časná inzulinová léčba – analogy inzulinu – cíle léčby inzulinem

## Insulin therapy in 2011

**Summary:** Current medicine, including insulin therapy of type 1 and type 2 diabetes, emphasises “individualized” treatment approach. The basic requirements for such approach include: early initiation of insulin therapy, minimizing adverse drug reactions (hypoglycaemia, weight gain, poorer quality of life) and selection of the best insulin regimen. Therapy has to achieve long-term satisfactory diabetes control to prevent chronic vascular complications. Treatment should aim at reducing  $HbA_{1c}$  levels as well as limiting postprandial glycaemia (fluctuations of glucose levels before and after food increase the risk of vascular complications). It has been confirmed that insulin therapy improves secretory function of  $\beta$ -cells and insulin sensitivity. The requirement for early insulin initiation is based on the “metabolic memory” phenomenon; improved glycaemic compensation (even if it is followed by decompensation) has a positive effect on the risk of delayed complications. Novel agents and technologies are being developed: insulin inhalation and oral formulation, ultra-short and ultra-long insulin analogues as well as insulin-producing stem cells and artificial intelligence techniques.

**Key words:** early insulin therapy – insulin analogues – the aims of insulin therapy

## Úvod

Jak uvádějí indiští autoři, vůbec první popis nemoci „diabetes mellitus“ pochází od hinduistických učenců z období kolem roku 1 500 před n. l. [9].

V porovnání s uvedeným se zdá doba od objevu inzulinu jako léčebného prostředku až směřně krátká (rok 1921). Poprvé byl inzulin podán diabetikovi v roce 1922, letos máme tedy možnost již (teprve?) 89 let podávat inzulinovou léčbu. Během těchto 1 079 měsíců se událo několik významných změn v terapii inzulinem:

- purifikace inzulinového extraktu,
- vývoj suspenze inzulinu (pomocí protaminu),
- amorfní inzuliny s prodlouženým účinkem (semilente, lente, ultralente),

- chemická syntéza humánního inzulinu,
- plně syntetizovaný humánní inzulin,
- vývoj inzulinových analogů.

Současná medicína stále intenzivněji klade důraz na „individualizování“ léčby, nejenom přizpůsobení navrhovaného léčebného schématu individuálním potřebám a možnostem nemocného, ale také modifikaci možných léčebných schémat dle věku nemocného, přítomných komorbidit, životního stylu i přání nemocného. V podstatě to znamená „šít léčbu na míru nemocného“.

Nevím, kolik chorob lze takto vysoce individualizovaně léčit, ale vím zcela jistě, že jednou z těch nemocí, které si přímo říkají o takovýto léčebný postup, je **diabetes mellitus**.

Jedná se především o ty osoby s diabetem, u kterých je indikována léčba inzulinem. U nemocných s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je inzulin jedinou možnou léčbou. Nemocní s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) jsou typicky léčeni od počátku odhalením nemoci nefarmakologickými opatřeními a perorálními antidiabetiky, nicméně jak onemocnění progreduje, řada těchto nemocných potřebuje k dosažení uspokojivé kompenzace diabetu léčbu inzulinem.

Primárním cílem léčby nemocných s diabetes mellitus je:

- snížení hladin glykemií do rozmezí, které znamená prevenci cévních komplikací (mikro- i makroangiopatických),
- omezení vedlejších nežádoucích účinků – hypoglykemií a zvýšení hmotnosti.

Tab. 1. Přehled inzulinových preparátů na současném českém trhu.

| Lidské (humánní) inzulinu        |                                   |                                                                |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| působící:                        | krátce                            | <i>Inzulin HM-R, ACTRAPID HM, Humulin R, Insuman Rapid</i>     |
|                                  | středně dlouze                    | <i>Inzulin HM-NPH, Insulatard HM, Humulin N, Insuman Basal</i> |
|                                  | premixované                       | <i>Inzulin MIX-30, Humulin M3, Mixtard 20, 30, 40, 50</i>      |
| Krátké působící analogy inzulinu |                                   |                                                                |
| • aspart                         | <i>Novorapid</i>                  |                                                                |
| • lispro                         | <i>Humalog</i>                    |                                                                |
| • glulisin                       | <i>Apidra</i>                     |                                                                |
| Bifazická analogy inzulinu       |                                   |                                                                |
| • BIAsp 30                       | <i>NovoMix</i>                    |                                                                |
| • bifazický lispro               | <i>Humalog Mix (50/50, 25/75)</i> |                                                                |
| Dlouze působící analogy inzulinu |                                   |                                                                |
| • glargin                        | <i>Lantus</i>                     |                                                                |
| • detemir                        | <i>Levemir</i>                    |                                                                |

### Inzulinové preparáty

Přehled současně dostupných inzulinových preparátů v ČR uvádí v přehledu tab. 1.

V poslední době se již stalo téměř „hitem“ porovnávání dvou dlouhodobě účinných inzulinových analogů, **glarginu** a **detemiru**, a vyzdvihování předností obou na straně jedné a nevýhod či rizik na straně druhé. Závěry jednotlivých studií i klinických sledování nás nepřesvědčují jednoznačně o tom, že je jeden z těchto dvou preparátů významně výhodnější než druhý. Některá sledování a porovnání účinnosti obou dlouhodobě působících analogů uvádějí, že glargin vede k účinnější a stabilnější kompenzaci diabetu při stejných dávkách jako detemir, i když riziko hypoglykemií je zcela identické [1].

Multicentrické sledování u nemocných s DM1T pochází z francouzského Montpellier, kde sledovali **glykemickou variabilitu** při podávání detemiru nebo glarginu jako bazálního inzulinu u diabetiků 1. typu, kteří dostávali bolusové preprandiální dávky pomocí inzulinu glulisin. Statistické zpracování neodhalilo žádný rozdíl ve variabilitě hladin krevního cukru v průběhu 24 hod ani při sledování několika a po sobě jdoucích dní. Žádný statisticky významný rozdíl nebyl odhalen ani v potřebných dávkách obou sledovaných inzulinů, jen byl naznačen trend

vyšších denních dávek analogu detemir [26].

Z Holandska pochází další studie srovnávající glargin a detemir, tentokrát u nemocných s DM2T. Autoři využili pro své hodnocení data z registrovaných studií z databází MEDLINE, EMBASE a The Cochrane Library a hodnotili pouze takové studie, které byly kontrolované a trvaly nejméně 12 týdnů. Vybrané studie byly podrobeny detailní metaanalýze. Jaký je závěr této analýzy? Autoři prokázali, že není žádný **klinicky relevantní** rozdíl v účinnosti a bezpečnosti obou bazálních inzulinových analogů v léčbě hyperglykemií – detemiru a glarginu. Nicméně k dosažení stejných hladin glykemií a HbA<sub>1c</sub> bylo potřeba častěji podávat detemir 2krát denně a v mírně vyšších denních dávkách. Výhodou detemiru bylo (oproti glarginu) menší přibývání na hmotnosti [29].

Jaký inzulinový preparát u nás není k dispozici? Jde o inzulin, jehož koncentrace účinných hypoglykemizujících jednotek v **1 ml tekutiny je 500 j.** S tímto inzulinem mají zkušenosti v Americe a já bych ráda čtenáře stručně seznámila s následujícími 2 publikacemi:

Jedním z největších problémů, který stojí před ošetřujícím lékařem, je dávkování inzulinu výrazně **obézním** nemocným s DM2T. V tomto ohledu se

liší přístup diabetologů v Evropě od přístupu v Americe.

Zatímco v Evropě se běžně podávají maximální dávky inzulinu i obézním diabetikům 2. typu kolem 100 j./den, v Americe je zvykem podávat i několikanásobně vyšší denní dávky. Na to zareagovala farmaceutická firma a na trhu je nyní inzulin s obsahem 500 j. v 1 ml. Se zájmem jsem si proto přečetla jeden z prvních článků dokladujících retrospektivně zkušenosti z dvouletého podávání 500j. inzulinu u skupiny 53 nemocných s DM2T z Dartmouth Hitchcock lékařského centra. 16 nemocných se rozhodlo během sledovacího období nepokračovat v této léčbě a u ostatních došlo v prvních 6 měsících ke snížení HbA<sub>1c</sub> z 10,1 % na 9,1 % a při posledním vyšetření (v průměru po 36,6 měsících) byl zaznamenán pokles na 8,6 % (dle DCCT). Hmotnost se zvýšila o 6,8 kg a denní inzulinová dávka o 0,44 j./kg, současně se signifikantně zvýšenou frekvencí mírných hypoglykemických epizod [5].

Z článku tedy nevyplývá, v čem je 500j. inzulin výhodnější oproti 100j. (samořejmě mimo jednoznačné výhody pro nemocného, který takto aplikuje 5krát menší objemovou dávku se stejným počtem účinných jednotek inzulinu).

Své zkušenosti s „U-500 regular“ (500j. inzulinem) v terapii inzulinorezistentních nemocných s DM2T uveřejnilo také lékařské centrum pro válečné veterány z USA. Srovnání všech dostupných výsledků od 53 nemocných z období jejich léčby „100j. inzulinem“ a období po přechodu na inzulin 500 j. ukázalo, že statisticky významně se zlepšila kompenzace diabetu dle hodnot HbA<sub>1c</sub>. Žádné změny nebyly zaznamenány v:

- průměrných denních dávkách inzulinu (100 j./původní 391 ± 120 j./den vs 415 ± 166 j./den při používání 500j. inzulinu),
- změnách hmotnosti,
- frekvencích hypoglykemií.

Autoři jsou proto přesvědčeni, že „500 j. inzulin“ je účinný a bezpečný

u inzulínorezistentních nemocných s DM2T [33].

### Inzulínové režimy

Inzulínová léčba je velmi často zahajována bazálním inzulínem. Je to správný nebo „nejpohodlnější“ způsob? Podívejme se na fyziologii sekrece inzulínu. Ta se skládá z trvalé bazální produkce inzulínu během celého dne a je doplněna přechodným a rychlým zvýšením této produkce po jídle (tzv. bolusová nebo prandiální sekrece), která se postupně snižuje během 1–3 hod. Dlouze působící inzulínový analog je klíčovou komponentou léčby, kterou nazýváme „bazál-bolus“, protože tento způsob podávání inzulínu je nejbližší fyziologickým podmínkám [21].

Nejčastěji používané a také diskutované jsou 4 základní inzulínové režimy:

- bazální inzulínový analog 1–2krát denně;
- bifazický analog 2–3krát denně;
- preprandiální krátce působící analog 3–4krát denně;
- režim „bazál-bolus“ (kombinace podávání bazálního analogu a preprandiálních krátce působících analogů), zvaný také jako IIT (intenzifikovaná inzulínová terapie).

**Nejbližší fyziologickým podmínkám je:**

- kontinuální inzulínový režim (podávání inzulínu speciálními inzulínovými pumpami, které podléhají v poslední době velkým inovacím včetně schopnosti zabudovaných senzorů upozornit na hypoglykemie) [8].

Možnosti uvedené pod a), b) a c) jsou určeny pouze pro nemocné s DM2T a eventuality d) a e) jsou jedinými správnými inzulínovými režimy pro nemocné s DM1T a také pro významněji inzulínodeficientní nemocné s DM2T.

Inzulínové režimy používané v současnosti u nemocných s DM2T jsou také často kombinovány současně s podáváním metforminu (event. glitazonů).

Diabetes mellitus je z celosvětového hlediska jedna z nejčastějších nemocí a možnosti jeho léčby jsou závislé i na **technologických podmínkách**. Není tedy divu, že na technologickém poli máme stále další a další novinky nebo inovace, které poskytují lékařům vhodnější podmínky pro úspěšnou léčbu cukrovky. Příkladem na prvním místě je vývoj systému kontinuální subkutánní inzulínové infuze včetně kontinuálního monitorování glykemií.

Obě tyto technologické možnosti poskytují nejenom lékařům, ale také samotným pacientům informace o tom, jak velmi přesně upravovat dávky inzulínu a také lépe porozumět časové variabilitě glykemií s následnou titrací inzulínových dávek [6].

### Nové cesty podávání inzulínu

#### Inhalační cesta podávání

O tom, zda „je příliš brzy, abychom zapomněli na inhalační inzulín“, vyvolávají polemiku svým článkem z června roku 2011 řečtí autoři. Dle jejich mínění je stále inhalační cesta potenciální schůdnou cestou podávání řady léků nemocným. U diabetes mellitus, který vyžaduje často i několikanásobné injekční podání inzulínu denně, je tento způsob inzulínové léčby někdy i významnou bariérou jejího uskutečnění.

Překonat onu bariéru by mohla jiná cesta podávání inzulínu do organismu a jednou z nich by mohla být cesta inhalační. Inhalační forma podávání inzulínu byla testována již před více než 5 lety v řadě studií. Nicméně zatím není jednoznačně potvrzena bezpečnost této alternativní cesty podávání inzulínu ani její možné limitace – stále přetrvává obava z bezpečnosti pro plíce, limitace u osob s respiračními chorobami, možná nepřesnost dávkování inzulínu apod. Budou nezbytné další klinické studie zaměřené nejenom na účinnost léčby při inhalačním podávání inzulínu, ale i její bezpečnosti a minimálního rizika nepříznivých vedlejších účinků pro nemocné. Např. inhalační inzulín Exubera byl pozastaven pro další klinické zkoušení v letech

2006–2007 kvůli hlášení primárních případů karcinomů plic. Druhý inhalační inzulín – Technosphere – je nyní předmětem dalších studií.

Nedávno byly publikovány zkušenosti s inhalační cestou podávání inzulínu za pomoci nové technologie firmy Canon, tzv. „bubble jet“ atomizujícího zařízení navrženého na podkladě technologie tryskové tiskárny. Zatím je tato nová technologie zkoušena na experimentálních zvířatech [14,30].

#### Perorální cesta podávání

Podávání inzulínu ústy (perorální podávání) je jistě nejpříjemnější a nejsnadnější forma podávání léčiv včetně inzulínu. Ale v případě inzulínu je nutné **překonat** bariéry žaludeční a enzymatické degradace i nízkou permeabilitu skrz intestinální epitel. Tyto bariéry se snaží vyloučit již dlouhou dobu řada výzkumných pracovišť. Např. byl vyvinut a zkoušen liposomální systém obsahující glykocholát jako inhibitor enzymů a zvyšovač permeability pro inzulín podaný ústy. První pokusy in vitro jsou zatím slibné [22].

### Cíle léčby inzulínem

V roce 2011 jistě každý lékař pečující o nemocné s diabetem ví, že cílem léčby není pouze snížení glykemií a eliminace ketonurie.

Cílem léčby inzulínem je v první řadě **prevence** mikroangiopatických a makroangiopatických komplikací diabetu, které zvyšují morbiditu a mortalitu diabetiků. Jedním z prostředků zajišťujících tento cíl je jistě snížení glykemií. Ale toto snížení musí být co nejbližší fyziologickému rozmezí glykemií, to znamená zajištění hladin glykemií bez významných zvýšení během dne, ale také prevenci hypoglykemií!

Většina mikroangiopatických komplikací vzniká jako následek nejenom stupně, ale také délky trvání hyperglykemie. Nejnovější data z následného sledování 2 největších a nejuznávanějších klinických studií – Diabetes Control and Complications Trial – the Epidemiology of Diabetes Intervention

and Complications Study (DCCT-EDIC) a the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) – zdůrazňují roli časně kompenzace diabetu a její významné úlohy v prevenci pozdních komplikací. Je odhalen nový fenomén příznivého působení na riziko pozdních komplikací po období zlepšení glykemické kompenzace, a to i tehdy, když je toto období následováno zhoršením kompenzace – tento fenomén byl nazván jako „metabolická paměť“ podle autorů studie DCCDT/EDIC nebo jako „vliv dědictví“ podle autorů UKPDS. Tyto závěry 2 následných sledování studií u nemocných s DM1T a DM2T významně podpořily koncept a důležitou roli časně léčby inzulinem jako prostředku k dosažení dobré kompenzace diabetu 2. typu [25].

### Postprandiální glykemie

Jistě není nutné na tomto místě opět zdůrazňovat, jak je důležité dosáhnout u nemocných s DM2T uspokojivé kompenzace jejich cukrovky. Také se již všeobecně ví, že hladiny glykemií po jídle jsou důležitou komponentou celkové glykemické poruchy, a je dostatečně průkazně dokladováno, že snížení postprandiální glykemií (PPG), tedy částečné narovnání fluktuace glykemií (před a po jídlech), významně redukuje riziko rozvoje cévních komplikací u diabetiků 2. typu. Příspěvek/podíl postprandiálních glykemií na kompenzaci diabetu posuzované dle HbA<sub>1c</sub> je nejvyšší, pokud jsou hodnoty glykovaného hemoglobinu mezi 7–8 % (dle DCCT). Je tedy logické, že cíle léčby i inzulinem mají být zaměřeny na zvýšené PPG (pokud jsou skutečně významně zvýšené), a k tomuto cíli vede výběr vhodného inzulinového režimu, nejlépe ve schématu „bazál-bolus“ [4].

### Funkce β-buněk

Intenzivní inzulinová léčba u nově manifestovaných nemocných s DM2T dokáže částečně obnovit porušenou sekreční funkci β-buněk. Může jít i o léčbu podávanou

pouze přechodně. V poslední době nás experimentální práce i klinické studie přesvědčují o tom, jak je zachování funkce β-buněk nesmírně významným krokem v léčbě DM2T. Ale časná inzulinová léčba nemá příznivý vliv pouze na sekreční činnost β-buněk, ale také významně zlepšuje citlivost na inzulin (snižuje inzulinovou rezistenci) [16].

### Diabetes mellitus 1. typu

Nemocní s DM1T jsou pochopitelně absolutně závislí na exogenním podávání inzulinu. Navzdory všem výhodám u nových inzulinových preparátů (krátce i středně dlouze působícím inzulinovým analogům) i aplikačním technickým pomůckám, exogenní cesta podávání inzulinu je nefyziologická – a to jak časově, tak v cirkulující koncentraci inzulinu. Výsledkem jsou období hyperglykemií i hypoglykemií. V současné době je optimálním inzulinovým režimem u nemocných s DM1T podávání inzulinu pomocí inzulinových pump = kontinuální subkutánní inzulinové infuze.

I když je při porovnávání režimů s podáváním

a) opakovaných bolusových dávek + bazální substituce inzulinu a

b) s kontinuálním podáváním

prokazována ve většině případů výhoda kontinuálního podávání, jsou i práce, které tyto výhody nenacházejí. Např. Starkman et al u pediatrických nemocných s DM1T neprokázali v jednoletém podávání inzulinu metodu „bazál-bolus“ a kontinuálním podáváním inzulinovou pumpou žádný rozdíl v hladinách HbA<sub>1c</sub> [28].

Naopak např. letošní práce z Thajska jednoznačně potvrzuje všechny již dříve uváděné výhody, byť krátkého období, kontinuálního podávání inzulinu u mladých nemocných s DM1T:

- redukce denních potřebných dávek inzulinu (o 28 %),
- signifikantní zlepšení hladin glykemií a snížení glykemických exkurzí,
- snížení frekvence hypoglykemií (v noci dokonce o 63,2 %) [19].

### Diabetes mellitus 2. typu

Poměrně velké množství rozsáhlých studií v diabetologii prokazuje, že časně zahájení intenzivní léčby u nemocných s DM2T je lepší pro prevenci chronických komplikací a upozorňují současně na to, že nemocní s již rozvinutou cukrovkou mají významně zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací.

Přesto se stále setkáváme s tím, že inzulinová léčba je zahajována až při déletrvajícím neuspokojivé kompenzaci diabetu (často při HbA<sub>1c</sub> nad 8 % – dle DCCT) a toto oddalování je různě vysvětlováno: vyšší finanční náročností, rizikem hypoglykemií, nevhodností této léčby, zhoršením kvality životního stylu, psychickými zábranami ze strany nemocných i potenciálním rizikem zvýšení hmotnosti.

Uspokojivá kompenzace je esenciální pro minimalizaci chronických komplikací DM2T, a proto je alarmující, že mnoho těchto nemocných stále prochází dlouhým obdobím mimo hranice optimálního glykemického rozmezí. A nejsou to pouze **bariéry** zahájení inzulinové léčby ze strany nemocných, ale také stále ještě i **rezistence** ze strany lékařů, které limitují včasné a indikované zahájení inzulinové léčby.

Vybrat způsob, jakým zahájit inzulinovou léčbu (inzulinový režim), to je klíčová otázka a plně odpovídá tomu, co již bylo výše zmíněno, tj. jak „ušíť nemocnému inzulinovou léčbu na míru“. V současné době neexistuje univerzální doporučení optimálního způsobu podávání inzulinu nemocným s DM2T. Ze světové odborné literatury vyplývá, že nejčastěji jsou voleny 2 režimy při zahajování léčby inzulinem – 1krát denně bazální inzulin nebo 2krát denně premixované inzuliny. Všeobecné zkušenosti říkají, že je sice kompenzace diabetu při obou těchto režimech stejná, bazální inzulin je ale provázen menším rizikem hypoglykemií, menším zvýšením hmotnosti a nezasahuje tolik do navykého životního stylu nemocného. Nicméně znovu a znovu je nutné připomenout, že jsou to věk, BMI a glykemie nalačno

i po jídle, které ovlivňují výběr léčebného inzulinového režimu.

Edukace, psychologický přístup k nemocnému, motivace – to jsou velmi důležité součásti každé úspěšné léčby jakékoli nemoci. Jednoznačně jsou tyto přístupy nezbytné v léčbě diabetu a zcela esenciální jsou v případě léčby nemocných s DM2T při zahajování indikované inzulinové léčby [2,3,17].

Je již jednoznačně potvrzeno, že krátkodobé podávání inzulinu u nově odhalených nemocných s DM2T může zlepšit funkce  $\beta$ -buněk pankreatických ostrůvků a následně také snížit zvýšené hladiny glykemií. I když je kontinuální subkutánní podávání inzulinu inzulinovými pumpami (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII) považováno za nejlepší způsob inzulinoterapie, existují i práce, které u diabetiků 2. typu nenacházejí prioritní postavení tohoto režimu inzulinové léčby oproti ostatním režimům. Vliv bazálního inzulinu v monoterapii byl ve studii Zenga et al obdobný jako CSII na glykemie nalačno i po jídle i na zlepšení lipidového profilu (hladiny celkového cholesterolu a triglyceridů) [31].

Autoři z Německa se pokusili objasnit, jak (zda) se podaří chronicky podávanému bazálnímu analogu glargin zlepšit glukózou indukovanou inzulinovou sekreci u nemocných s DM2T. Vycházeli ze skutečnosti, že sekrece inzulinu je při déletrvající hyperglykemii u nemocných s DM2T potlačena. Ve své práci potvrdili, že obě fáze inzulinové sekrece – první i druhá fáze – se signifikantně zvyšují i po krátkém období podávání glarginu ( $P < 0,05$ ). Chronická suplementace dlouze působícího bazálního inzulinového analogu zlepšuje glukózou vyvolanou sekreci inzulinu u hyperglykemických diabetiků 2. typu, zatímco bylo prokázáno, že akutní exogenní podání inzulinu redukuje  $\beta$ -buněčnou odpověď na glukózu. Autoři se domnívají, že potvrdili racionální důvody pro bazální inzulinový léčebný režim a jeho potenciál zlepšit postprandiální endogenní inzulinovou sekreci [24].

Zvláštní pozornost je nutná při léčbě starších nemocných s DM2T. Stárnutí je spojeno s alterací jak inzulinové sekrece, tak působení inzulinu. Na druhé straně, věk sám o sobě nemění farmakokinetické vlastnosti komerčně dostupných inzulinů a inzulinových analogů, ale inzulinová léčba v pozdějším věku bývá komplikována psychologickými a fyziologickými změnami ve stáří. Výběr inzulinového režimu by měl odpovídat dennímu profilu glykemií a pozornost by měla být věnována 3 základním parametrům:

- a) chronická hyperglykemie během celého dne,
- b) hyperglykemie nalačno s euglykemií během dne,
- c) hyperglykemie přes den s normální glykemií nalačno.

Léčba inzulinem je všeobecně dynamický proces (a to neplatí pouze v pozdějším věku) a inzulinové režimy by měly být upravovány podle individuálních potřeb. U starších jedinců je cílem léčby na čelním místě také zvýšení kvality života (nikoli její snížení) a inzulinový režim nemá příliš zasahovat do navykklých denních aktivit nemocného [20].

Prof. Holt ve svém článku z letošního jara opět připomíná, jak je nutné nezapomínat na riziko hypoglykemií, a to především u starších jedinců a nemocných s DM2T. U těchto osob a také v případě opakovaných hypoglykemických epizod hrozí riziko rozvoje demence a KV komplikací [15].

### Edukace

Edukace je velmi důležitou částí léčby řady nemocných. Edukace v diabetologii je základní součástí léčby nemocných s DM a speciální postavení má edukace u nemocných léčených inzulinem. Na tomto místě bych ráda připomněla pouze jednu z recentních publikací, které se zabývaly edukačním programem pro nemocné s DM2T vyžadující intenzivní inzulinovou terapii.

MEDIAS 2 ICT je randomizovaná, multicentrická studie u 186 nemoc-

ných, která probíhala v Německu a sledovala efekt edukačního programu přímo zahrnutého do režimu inzulinové intenzivní léčby diabetiků 2. typu a porovnávala jej s běžnou aktivní podporou v podobných léčebných podmínkách. Práce dle očekávání znovu potvrdila již známou skutečnost, že speciálně cílený edukační program jako nedílná součást inzulinové léčby je významně účinný pro snížení hodnot  $HbA_{1c}$  [13].

### Novinky – zajímavosti

#### Kmenové buňky produkující inzulin

DM1T je charakterizován permanentní destrukcí  $\beta$ -buněk pankreatických ostrůvků, a tím i permanentním snižováním sekrece inzulinu a jeho hladin v krvi. Jde tedy o nemoc, která je vhodná pro buněčnou léčbu neboli náhradu  $\beta$ -buněčné populace. V současné době je „zlatým standardem“ náhrady  $\beta$ -buněk transplantace slinivky břišní, která je ale zatím spojena jen s dočasnou nezávislostí nemocného na exogenním inzulinu. Navíc je spojena s řadou komplikací, které mohou dokonce i zvyšovat mortalitu těchto diabetiků.

Kmenové buňky nabízejí (zatím teoreticky) některé výhody v porovnání se současnými možnostmi léčby DM1T. Řada pracovišť se pokoušela a pokouší nalézt vhodné kmenové buňky z kostní dřeně, jater, pankreatických buněk i možnosti použití embryonálních buněk a indukci pluripotentních kmenových buněk pro léčbu DM1T [11].

Generace indukovaných pluripotentních kmenových buněk (induced Pluripotent Stem Cells – iPSCs) je velice slibnou možností léčby DM1T. Musí ale projít nejprve déletrvajícími experimentálními studiemi na velkých zvířatech s ohledem na jejich účinnost a bezpečnost, než bude možné tuto léčbu použít v lidské populaci. V současné době byly již publikovány první výsledky o pokusu generovat inzulinproduktující buňky z opic rhesus (Rhesus monkey – RM). Autorům se podařilo poprvé prokázat, že iPSC z těchto

opie mohou být diferencovány do funkčních buněk, které budou produkovat inzulin. Tyto závěry poskytují dobrý základ pro další výzkumy na tomto novém poli možné léčby nemocných s DM1T [32].

### Technika umělé inteligence

V současné době je vyvíjen software, který by měl pomoci kontrolovat diabetes nemocným, kteří nejsou plně schopni správně vést svoji nemoc, především jde o pomoc pro děti a mladistvé. Má jít o tenký kapselní computerový model, který by dostal nemocný a který by „poradil“, kolik inzulinu v dané situaci podat. Jak sami autoři této technické pomůcky uvádějí, zatím jsou ve fázi prvního kroku vývoje [7].

### Nové kombinační možnosti inzulinu

Jsme v éře inkretinů, a proto je logické, že se řada autorů zabývá výhodami i nevýhodami kombinace injekční léčby inzulinu + inkretinu (inkretinových mimetik – analogů GLP-1). Studie Levina et al prokázala, že po 24měsíčním podávání inzulinu glargin spolu s exenatidem nemocným s DM2T do té doby neuspokojivě kompenzovaných pouze inzulinem bylo touto kombinační léčbou zajištěno zlepšení hodnot  $HbA_{1c}$  a přitom nedocházelo ke zvýšení hmotnosti ani ke zvýšení frekvence hypoglykemií. Léčba byla bezpečná a dobře nemocnými tolerovaná [18].

### Kulturní a místní „zvyklosti“

Že není úspěšnost léčby diabetu 2. typu závislá pouze na typu inzulinu, dávce PAD, věku a zvyklostech jedince i adherenci k léčbě ze strany nemocného, opět nedávno potvrdila jedna švýcarská studie. Autoři této studie si dali za cíl zjistit, jaká je momentální odborná úroveň péče o diabetiky ve Švýcarsku, jaká je kvalita kompenzace nemocných s DM2T a zda je péče jednotná v odlišných kulturních oblastech Švýcarska. Sledováno a hodnoceno bylo celkem 1 121 diabetiků od 134 praktických lékařů (sledování mělo retrospektivní

charakter od počátku onemocnění). Porovnávány byly výsledky ze 4 kulturních regionů – německy, francouzsky, italsky a románsky mluvících částí Švýcarska. Během  $5,5 \pm 5,1$  roku léčby se původní hladina  $HbA_{1c}$   $8,28 \pm 2,01$  % snížila na  $7,03 \pm 1,24$  % a významně redukovány byly i glykemie nalačno a BMI. Inzulinová léčba byla spojena s významným zlepšením kompenzace DM2T, ale současně i se zvýšením BMI. Nejvyšší glykovaný hemoglobin a glykemie byly v italské části a nejnižší v německé. Pokud jde o typ léčby, inzulin byl nejčastěji předepisován v německé části Švýcarska (u 27 % nemocných) v porovnání s ostatními částmi země (17,1 %). Biguanidy byly nejčastěji podávány ve francouzské oblasti a sekretogoga v italské.

Tato práce velmi jasně ukazuje, že ve hře o „ideální“ léčbu a kompenzaci diabetu stojí, mimo všech známých a stále citovaných podmínek a zkušeností lékařů, také regionální kulturní odlišnosti. Aby byla péče o diabetiky co nejlepší, je potřeba věnovat ze strany zdravotního a léčebného systému úsilí také identifikaci těchto podmínek, které mohou být bariérou v lepší péči o diabetiky [10].

### Co můžeme očekávat v roce 2012–2013?

Nový dlouze působící analog inzulinu degludec (IDeg), který ukončuje 3. fázi svého preklinického zkoušení, je inzulin farmaceutické firmy Novo Nordisk, který bude možné podávat i 1krát za 2 dny.

Biodel má v současnosti 2 dlouze působící inzuliny v preklinické fázi: BIOD-Adjustable Basal, což je modifikace inzulinu glargin, a ta je dostupná jak v dlouze působící verzi, tak středně nebo krátce působící, a BIOD-Smart Basal.

Ultradlouhý inzulin má již také firma Eli Lilly.

Další inovací je inzulin degludec ve směsi s inzulinem aspart (IDegAsp). Jde o rozpustnou směs tohoto nového bazálního analogu inzulinu s krátce působícím inzulinovým analogem aspart.

Nedávno bylo zahájeno v Evropě klinické zkoušení superrychle působících inzulinů: lispro s přidáním hyaluronidázy a pH neutrálního (monomerního) VIAject [12,23,27].

### Závěr

Také ve strategii inzulinové léčby nemocných s DM1T i DM2T se odráží nové propagované přístupy k léčbě diabetu. Těmito základními podmínkami pro úspěšnou léčbu jsou:

- **časné** zahájení inzulinové terapie,
- **limitace** vedlejších nežádoucích účinků inzulinového podávání (hypoglykemie, zvyšování hmotnosti, zhoršení kvality života nemocného),
- **individuální volba** nejvhodnější (pro daného nemocného) strategie inzulinové léčby (inzulinový preparát, inzulinový režim).

Cílem léčby je dosažení dlouhodobé uspokojivé kompenzace diabetu, která je podmínkou prevence chronických cévních komplikací.

Současná doba zaznamenala nejenom mnoho nových patofyziologických znalostí z oblasti diabetologie, které pomáhají i při rozhodování o nejvhodnějším způsobu léčby DM a preventivních opatřeních rozvoje diabetických komplikací, ale také rozvoj nových technologií na poli inzulinové léčby diabetu (nových druhů inzulinových preparátů, technických aplikačních pomůcek apod.).

### Literatura

1. Abe S, Inoue G, Yamada S et al. Two-way crossover comparison of insulin glargine and insulin detemir in basal-bolus therapy using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 283–288.
2. Barag SH. Insulin Therapy for Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Strategies for Initiation and Long-term Patient Adherence. *J Am Osteopath Assoc* 2011; 111 (7 Suppl 5): S13–S19.
3. Benroubi M. Fear, guilt feelings and misconceptions: Barriers to effective insulin treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93 (Suppl 1): S97–S99.
4. Blevins T. Control of postprandial glucose levels with insulin in type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2011; 123: 135–147.

5. Bolado A, Comi RJ. Clinical Experience with U-500 Insulin: Risks and Benefits. *Endocr Pract* 2011; 29: 1–17.
6. Cengiz E, Sherr JL, Weinzier SA et al. New-generation diabetes management: glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Rev Med Devices* 2011; 8: 449–458.
7. Curran K, Nichols E, Xie E et al. An intensive insulinotherapy mobile phone application built on artificial intelligence techniques. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 209–220.
8. Danne T, Kordonouri O, Holder M et al. Prevention of Hypoglycemia by Using Low Glucose Suspend Function in Sensor-Augmented Pump Therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; Aug 9. [Epub ahead of print].
9. Das AK, Shah S. History of diabetes: from ants to analogs. *J Assoc Physicians India* 2011; 59 (Suppl): 6–7.
10. Gerber PA, Spirk D, Brändle M et al. Regional differences of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Switzerland: a national cross-sectional survey. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13218.
11. Godfrey KJ, Mathew B, Bulman JC et al. Stem cell-based treatments for Type 1 diabetes mellitus: bone marrow, embryonic, hepatic, pancreatic and induced pluripotent stem cells. *Diabet Med* 2011; Aug 29. [Epub ahead of print].
12. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 669–674.
13. Hermanns N, Kulzer B, Maier B et al. The effect of an education programme (MEDIAS 2 ICT) involving intensive insulin treatment for people with type 2 diabetes. *Patient Educ Couns* 2011; Jun 27. [Epub ahead of print].
14. Hisasue J, Fukuyama S, Nakagaki N et al. Inhalative administration of insulin using a new bubble jet atomization device. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2011; 102: 215–222.
15. Holt P. Taking hypoglycaemia seriously: diabetes, dementia and heart disease. *Br J Community Nurs* 2011; 16: 246–249.
16. Hu Y, Li L, Xu Y et al. Short-Term Intensive Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Partially Restores Both Insulin Sensitivity and  $\beta$ -Cell Function in Subjects With Long-Term Remission. *Diabetes Care* 2011; 34: 1848–1853.
17. Lavernia F. What options are available when considering starting insulin: premix or basal? *Diabetes Technol Ther* 2011; 13 (Suppl 1): S85–S92.
18. Levin PA, Mersey JH, Zhou S et al. Clinical Outcomes Using Long-Term Combination Therapy With Insulin Glargine and Exenatide In Patients With Type 2 Diabetes. *Endocr Pract* 2011; 8: 1–28.
19. Lin CH, Huang CH, Tsai JS et al. Effects of a novel short-term continuous subcutaneous insulin infusion program evaluated by continuous glucose monitoring on young adult type 1 diabetic patients in Taiwan. *Endocr J* 2011; Aug 9. [Epub ahead of print].
20. Mooradian AD. Special considerations with insulin therapy in older adults with diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2011; 28: 429–438.
21. Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med* 2011; 123: 17–26.
22. Niu M, Lu Y, Hovgaard L et al. Liposomes containing glycocholate as potential oral insulin delivery systems: preparation, in vitro characterization, and improved protection against enzymatic degradation. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 1155–1166.
23. Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13 (Suppl 1): S5–S14.
24. Pennartz C, Schenker N, Menge BA et al. Chronic Reduction of Fasting Glycemia With Insulin Glargine Improves First- and Second-Phase Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2048–2053.
25. Ranjit Unnikrishnan I, Anjana RM, Mohan V. Importance of controlling diabetes early – the concept of metabolic memory, legacy effect and the case for early insulinisation. *J Assoc Physicians India* 2011; 59 (Suppl): 8–12.
26. Renard E, Dubois-Laforgue D, Guerci B on Behalf Of The Variability Study Group. Non-Inferiority of Insulin Glargine Versus Insulin Detemir on Blood Glucose Variability in Type 1 Diabetes Patients: A Multicenter, Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther* 2011; Aug 2 [Epub ahead of print].
27. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13 (Suppl 1): S103–S108.
28. Starkman H, Frydman E, Bustami R. Glargine basal-bolus insulin regimen versus insulin pump therapy: comparison of glycemic control. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 369–371.
29. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD006383.
30. Zarogoulidis P, Papanas N, Kouliatsis G et al. Inhaled Insulin: Too Soon To Be Forgotten? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; 24: 213–223.
31. Zeng L, Lu H, Deng H et al. Noninferiority Effects on Glycemic Control and  $\beta$ -Cell Function Improvement in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients: Basal Insulin Monotherapy Versus Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Treatment. *Diabetes Technol Ther* 2011; Aug 30 [Epub ahead of print].
32. Zhu FF, Zhang PB, Zhang DH et al. Generation of pancreatic insulin-producing cells from rhesus monkey induced pluripotent stem cells. *Diabetologia* 2011; 54: 2325–2336.
33. Ziesmer AE, Kelly KC, Guerra PA et al. U-500 Regular Insulin Use In Insulin Resistant Type 2 Diabetic Veteran Patients. *Endocr Pract* 2011; 8: 1–15.

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

[www.fnmotol.cz](http://www.fnmotol.cz)

e-mail: [jindra.perusicova@seznam.cz](mailto:jindra.perusicova@seznam.cz)

Doručeno do redakce: 7. 9. 2011

Levemir®

NovoRapid®

NovoMix® 30

DIA\_159/11