

Proč a jak působí inzulinové přípravky na hmotnost

Štěpán Svačina

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Desítky let známým jevem je vzestup hmotnosti po podávání inzulinu. Jednotlivé inzuliny a inzulinová analogata se liší mnoha klinickými efekty, např. délkou účinku, rizikem hypoglykemií, ale také efektem na hmotnost. Tyto efekty se mění také záměnou inzulinu za inzulinová analogata a obráceně. Proč některá inzulinová analogata působí příznivě na vývoj hmotnosti, bylo dlouho nejasné. Dnes je zřejmé, že se uplatňuje více faktorů: vazba na albumin, snížení výskytu hypoglykemií, disociace mezi efekty hepatálními a periferními, ovlivnění renálních funkcí a také rozdíly v centrálním působení inzulinu na mozek. Je tedy důležité, že umíme příznivý efekt konkrétního přípravku na hmotnost klinicky využít. Stejně důležité je i to, že známe i patogenetické mechanismy, které změny hmotnosti u inzulinu ovlivňují, tedy umíme odpovědět na otázku, proč a jak konkrétní přípravek mění hmotnost.

Klíčová slova: hmotnost – hypoglykemie – inzulin – inzulinová analogata – inzulin v mozku – retence tekutin – vazba na albumin

Why and how do insulin agents act on weight

Summary

The weight gain in insulin therapy is known phenomenon for decades. Different types of insulin and insulin analogues differ in many clinical effects, e.g. duration of action, risk of hypoglycaemia and effect on the weight as well. These effects vary with change of insulin for insulin analogues and vice versa. It has been unclear for a long time why some insulin analogues have positive effect on weight gain. Currently, it is obvious that several factors are crucial: binding to albumin, reduction of hypoglycaemia events, dissociation between hepatic and peripheral effects, influence on renal function and differences in action of insulin in brain. Therefore, we know how to use beneficial effect of particular agent in daily practice. In addition, we know pathogenetic mechanisms that influence the weight – in other words, we can answer the question why and how does particular agent change the weight.

Key words: binding to albumin – fluid retention – hypoglycaemia – insulin – insulin analogues – insulin in brain – weight

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je u části pacientů nutno léčit inzulinem. Léčba bazálním inzulinem je možná podle nového doporučeného postupu již po selhání léčby metforminem [1,2]. U dalších pacientů pak používáme inzulin v pozdějších fázích rozvoje choroby. Dnes již neplatí, že diabetes 2. typu je vždy léčitelný antidiabetiky a že selhání léčby perorálními antidiabetiky souvisí především s nedodržením životosprávy. Naopak je dnes vhodné zahájit inzulinovou léčbu u některých diabetiků 2. typu včas ke kompenzaci glykemie zejména v noci a na lačno. U diabetu 2. typu vyžadujeme tedy léčbu inzulinem u mnohem většího počtu pacientů než dříve.

Léčba inzulinem a vzestup hmotnosti

Velkým problémem léčby inzulinem je vzestup hmotnosti. Tlustne se však i po většině antidiabetik s výjimkou inkretinových analog a gliptinů. V roce 2009 [3] jsme publikovali v časopisu Vnitřní lékařství přehledný článek o tom, jaké klinické efekty mají změny molekuly inzulinu. Velmi důležitý je právě i vliv na hmotnost. Tyto závěry vyplynuly především z klinického testování ve studiích či postmarketingovém sledování. Pokud jde o hmotnost, bylo ve studiích prokázáno:

- u diabetiků 1. typu klesá hmotnost po inzulinovém dlouhodobém analogu detemiru
- u diabetiků 2. typu po detemitu naopak hmotnost obvykle mírně stoupá, ale daleko méně než po jiných inzulinech a analogích. Popsán je v některých studiích i hmotnostní pokles.

Klinicky nejsou obvykle mezi oběma dlouhodobě působícími inzulínovými analogy detemirem a glarginem rozdíly. Oba léky výrazně snižují riziko hypoglykemií a zvyšují kvalitu života. Údaje o vlivu na zlepšení kompenzace oproti klasickým inzulínům jsou podle přehledných článků nepřesvědčivé. Informace o pozitivním vlivu na hmotnost byla u detemiru prokázána již v prvních studiích a je uvedena v SPC. U glarginu prokázalo příznivý vliv na hmotnost až postmarketinové sledování. V provedené „head to head“ studii byl po 52 týdnech u diabetiků 2. typu signifikantně vyšší hmotnostní vzestup po glarginu (3,8 kg) než po detemiru (2,8 kg) [4–7]. To je však v každém případě vzestup menší než po klasických inzulínových přípravcích. V jedné zajímavě uspořádané studii se ukázalo, že k poklesu hmotnosti po detemiru došlo u diabetiků 2. typu stejně s dietní edukací i bez dietní edukace [8].

Ještě před několika lety bylo poměrně nejasné, proč se po některých inzulínech tloustne méně a po jiných více. Úprava podávaného inzulínu i inzulínových analogů se dnes týká na jedné straně strukturálních změn v molekule, na druhé straně pak technologických změn roztoku v jednotlivých léčivých přípravcích. Dopad těchto změn na injekční léčbu je značný, vede k rozdílné délce působení, rozdílnému riziku hypoglykemií i k rozdílné kvalitě života pacientů (tab. 1). Diskutované jsou také patogenetické mechanismy, které mohou mít vliv na změny hmotnosti.

Patogenetické mechanismy s vlivem na hmotnost (prokazatelné zejména u inzulínu detemir)

- nižší výskyt hypoglykemií
- vazba na albumin v podkožní tkáni, intersticiu a v cirkulaci
- specifické jaterní působení
- rozdíly mezi působením v játrech a na periférii
- působení detemiru v CNS
- ovlivnění reabsorpce sodíku a retence vody v ledvinách

Jednotlivé mechanismy vedoucí k ovlivnění hmotnosti po inzulínu detemir se vzájemně ovlivňují. Ať již považujeme za hlavní efekt centrální, jaterní či periferní, jsou rozhodující mechanismy vedoucí k příznivému efektu na hmotnost dva: snížení periferní lipogeneze a snížený příjem energie.

Nižší variabilita glykemií a nižší výskyt hypoglykemií při využití dlouhodobých inzulínových analogů jsou dobře dokumentovány a jsou uvedeny i v SPC léků. Novější a méně známé jsou tzv. jaterní, centrální a renální hypotézy specifických efektů inzulínu detemir.

Jaterní a periferní hypotéza

Při subkutánním podání inzulínu je 3krát vyšší hladina v systémové cirkulaci než v portální žíle (schéma 1). Proto je relativně více vyjádřen vliv na inhibici lipolýzy a podporu lipogeneze a méně je potlačena

Tab. 1. Změny struktury molekuly inzulínu a její klinické efekty

změny v délce působení přípravku
snížení rizika hypoglykemií
nižší variabilita glykemií
změny postprandiální glykemie
vliv na hmotnost
vliv na kvalitu života
pravděpodobně i zlepšení kompenzace

Schéma 1. Distribuce exogenního inzulínu

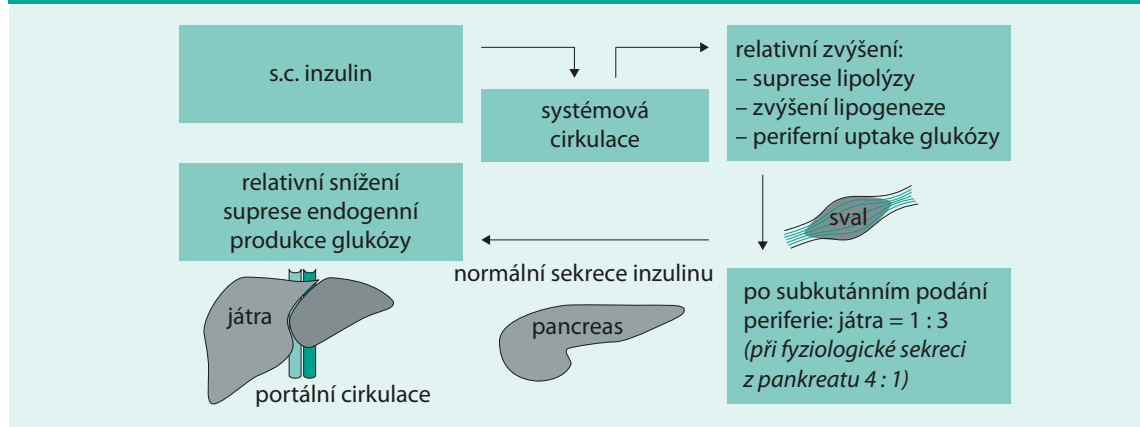
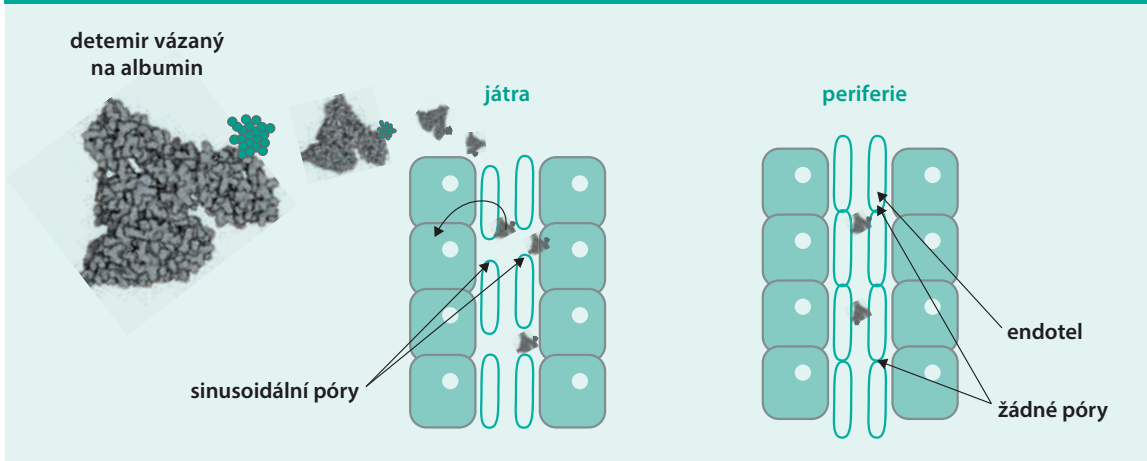
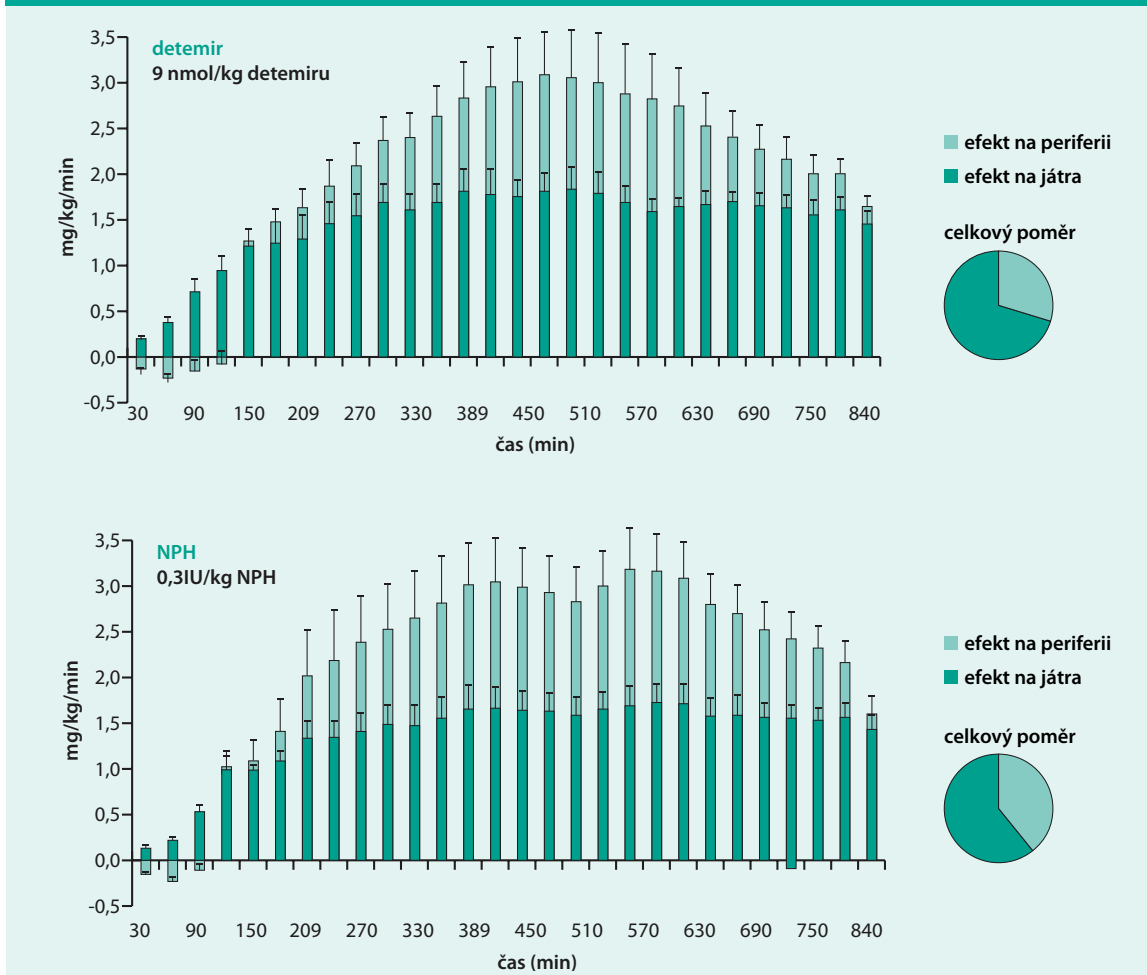


Schéma 2. „Jaterní hypotéza“ efektu detemiru



Graf 1. Větší efekt na játra = fyziologičtější působení (vychytávání a tvorba glukózy) – mg/kg/min



jaterní produkce glukózy. Při fyziologické sekreci inzulínu β buňkami pankreatu je hladina dosahovaná

v portální žíle velmi vysoká. Inzulín je extrahován především játry, a proto je hladina inzulínu v systémové

periferní cirkulaci nižší a v cirkulaci portální žíly 4krát vyšší. Inzulin v játrech potlačuje jaterní tvorbu glukózy a periferně zvyšuje vychytávání glukózy např. ve svalu. V tukové tkáni pak inhibuje lipolýzu a zvyšuje lipogenezu. S ohledem na koncentraci jsou tyto efekty fyziologicky významně nižší, než je efekt jaterní.

Inzulin detemir je výrazně vázán na albumin. Proniká tak při periferním podání snáze sinusoidálními póry v játrech (schéma 2) a jeho efekt je v játrech výrazně vyšší než v periférii, kde je kompletní endoteliální výstelka úplná.

Klinicky je pak jaterní efekt na potlačení tvorby glukózy (měření produkcí glukózy v mg/kg/min) výrazně vyšší než efekty periferní (vychytávání glukózy v mg/kg/min) v porovnání s klasickými inzulinu (graf 1) např. ve srovnání s NPH inzulinem [8]. Tento fenomén tedy vysvětluje, proč za léčby dlouhodobým inzulinovým analogem detemir je více vyjádřeno potlačení jaterní tvorby glukózy a méně je vyjádřen efekt na zvýšení tvorby tuku a potlačení lipolýzy.

Renální hypotéza

Inzulin významně ovlivňuje některé funkce ledvin, zejména tubulární reabsorpci sodíku. Klinicky je známé, že nadměrná dávka inzulinu vede k retenci tekutin. Podobně je známá skutečnost, že u některých pacientů, u nichž klesla inzulinemie po redukčním režimu, prudce stoupne inzulinemie, retence tekutin a hmotnost po ukončení hladovky či redukčního režimu [9].

Ještě exaktněji prokázalo rozdíly mezi inzulinu sledování renálních funkcí. Podání inzulinového analoga redukuje hmotnost oproti léčbě NPH inzulinem [10]. Po 8 týdnech léčby lze ukázat, že klesá intravaskulární volem, beztuková tělesná hmota a hmotnost. Tyto jevy jsou signifikantně víc vyjádřeny po detemiru než po NPH inzulinu. Tyto jevy jsou pravděpodobně dány rozdílným ovlivněním reabsorpce natria v tubulech. To je dáno opět větší vazbou detemiru na albumin a jeho horší proniknutím do ledvin. Proto NPH inzulin způsobuje větší retenci tekutin a nižší odpad natria a detemir naopak natriurézu zvyšuje (tab. 2).

CNS hypotéza

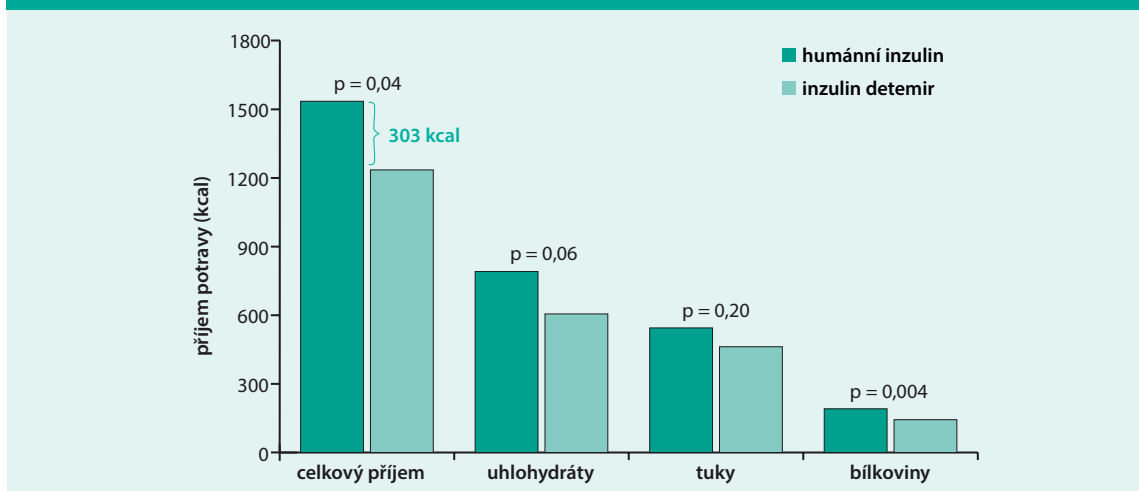
U zdravých osob inzulin spolu s leptinem signalizuje pocit nasycení. U diabetiků bývá tato signalizace narušena [11]. Myš NIRKO (neuron insulin receptor knockout mice) je typickým modelem metabolického syndromu [9]. Při léčbě inzulinem detemir působí v mozku rychleji a více než humánní inzulin a může tak navozovat pocit sytosti [12]. Klinicky bylo prokázáno, že po podání inzulinového analoga detemiru je snížen příjem kalorií oproti NPH inzulinu (graf 2). Signifikantně je snížen příjem energie a proteinů a na hranici significance je snížen příjem cukrů a nemění se příjem tuku [13]. V téže práci bylo na zdravých dobrovolnících prokázáno, že EEG změny vyvolané ve frontální oblasti jsou signifikantně odlišné od změn vyvolaných inzulinem NPH. Odlišnost centrálního efektu detemiru od jiných inzulinů je tak prokázána klinicky, metabolicky i elektroencefalograficky a vysvětluje tedy snížený příjem energie a některých živin a nepřímo tak i příznivý efekt na hmotnost. U diabetiků 1. typu bylo také prokázáno, že po podání detemiru dochází skutečně ve srovnání s NPH inzulinem ke změnám prokrvení oblastí mozku regulujících chuť k jídlu [14].

Infiltrace tukové tkáně makrofágy a inzulin

Tuková tkáň je fyziologicky infiltrována makrofágy. U štíhlých jsou to zejména makrofágy M2 a u obézních makrofágy M1 [10,15]. Makrofágy M2 produkují především inzulinsenzitizující spektrum interleukinů a stimulují adipocyty k tvorbě inzulinsenzitizujících adipokininů [16]. U obézních je tomu naopak a jsou produkovány látky prohlubující spíše inzulinovou rezistenci. Inzulin působí v tukové tkáni především antilypolyticky, a proto v důsledku výše uvedené sekrece štíhlí jedinci po inzulinu tloustnou. Je to podobné jako při léčbě psychofarmaky, při níž jsou vzestupem hmotnosti ohroženi také především štíhlí jedinci [16]. Nedávno bylo navíc prokázáno [17], že zahájení inzulinoterapie vede k zmnožení makrofágů v tukové tkáni a stoupá tak poměr makrofágů k adipocytům. U glarginu i detemiru bylo prokázáno, že hmotnost stoupá

Tab. 2. Tělesné složení a renální funkce po 8 týdnech léčby detemirem a NPH inzulinem [10]

	detemir	NPH	p
hmotnost v kg	92,3 ± 15	93,3 ± 15	< 0,01
extracelulární objem v litrech	18,2 ± 3,4	19,2 ± 5,1	0,14
průměrný 24 hod TK mm Hg	92 ± 9	91 ± 8	NS
glomerulární filtrace ml/min	91,6 ± 28,3	92,3 ± 29	NS
beztuková hmota kg	61,0 ± 12,5	61,8 ± 12,8	< 0,05
tuk	31,3 ± 8,7	31,4 ± 8,1	NS
plazmatický proBNP (pmol/l)	6,2 (< 5,9–23,0)	7,00 (< 5,9–17,4)	NS
plazmatický aldosteron (pmol/l)	104 (41–140)	90 (60–163)	NS
plazmatický renin (mIU/l)	64 (10–721)	114 (7–318)	NS
HBA _{1c} mmol/mol	66 ± 11	59 ± 1	< 0,01

Graf 2. Příjem jídla v kcal po podání detemiru a humánního inzulinu

u štíhlých a je stacionární či klesá u obézních, podrobně v [10]. Proto bychom změnám hmotnosti a chuti k jídlu měli věnovat pozornost především u štíhlých.

Závěr

Při léčbě inzulinem bychom měli vždy pečlivě sledovat hmotnost pacienta. Je vhodné využívat výhody dlouhodobě působících inzulinových analog. Volba dlouhodobých inzulinových analog je velmi významná zejména u pacientů s rizikem hypoglykémie, ale také u pacientů s rizikem vzestupu hmotnosti. Právě novější jaterní a centrální teorie vysvětlují, proč je vývoj hmotnosti po inzulinu detemir tak příznivý. Je významné, že ke klinickým pozorováním máme dnes k dispozici i patogenetické teorie, které efekty vysvětlují. V klinické praxi bychom měli zaznamenávat po nasazení inzulinu vedle hmotnosti pacientů i změny chutí k jídlu a volit včas inzulinová analoga, která hmotnost nezvyšují.

Literatura

1. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577–1596.
2. Svačina Š. Přístup zaměřený na pacienta – cesta k opravdové individualizaci léčby diabetu. Nová doporučení ADA/EASD z české perspektivy. *Med Promoci* 2012; 13(4):49–52.
3. Svačina Š. Význam struktury inzulinových přípravků pro klinickou praxi. *Vnitř Lék* 2009; 55(4): 409–411.
4. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1107–1112.
5. Hartman I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clin Med Res* 2008; 6(2): 54–67.
6. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(1): 31–38.
7. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial

comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 30(11): 1976–1987.

8. Niswender K, Piletic M, Andersen H et al. Weight change upon once-daily initiation of insulin detemir with or without dietary intervention in overweight or obese insulin-naïve individuals with type 2 diabetes: results from the DIET trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 186–192.
9. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM et al. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia* 2005; 48(3): 420–426.
10. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu. Triton: Praha 2013. ISBN 978–80–7387–678–4.
11. Hendriksen KV et al. Effects of insulin detemir and NPH insulin on renal handling of sodium, fluid retention and weight in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2012; 55(1): 46–50.
12. Schwartz MW, Porte jr. D. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005; 307(5708): 375–379.
13. Hallschmid M et al. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes* 2010; 59: 1101–1107.
14. van Golen LW1, IJzerman RG, Huisman MC et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in appetite-related brain regions in type 1 diabetic patients after treatment with insulin detemir and NPH insulin: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4050–4056.
15. Carvalheira JB, Qiu Y, Chawla A. Blood spotlight on leukocytes and obesity. *Blood* 2013; 122(19): 3263–3267.
16. Svačina Š. Metabolické účinky psychofarmak. Triton: Praha 2004. ISBN 80–7254–599-X.
17. Jansen HJ, Stienstra R, van Diepen JA, Hijmans A et al. Start of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus promotes the influx of macrophages into subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 2013; 56(12): 2573–2581.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

✉ stepan.svacina@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce: 19. 1. 2014

Přijato po recenzi: 25. 2. 2014