

Novinky a perspektivy v léčbě inzulinem

Martin Haluzík

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

Souhrn

Inzulinová léčba je základním terapeutickým přístupem u diabetiků 1. typu a také u řady diabetiků 2. typu zejména s delším trváním onemocnění. U pacientů s diabetem 2. typu je však inzulinová terapie často zahajována později, než by bylo optimální, což je mimo jiné dáno také suboptimálními farmakokinetickými vlastnostmi dostupných inzulinů. Stále proto pokračuje vývoj nových inzulinů, jejichž charakteristiky by byly výhodnější než inzulinů v současné době používaných. Cílem tohoto článku je shrnout stávající poznatky týkající se nových inzulinů, které byly nedávno uvedeny na trh nebo se uvedení na trh přibližují. Zaměříme se rovněž na perspektivy inzulinové terapie v dlouhodobém horizontu včetně alternativních možností aplikace inzulinu mimo jeho klasické podávání subkutánní injekcí.

Klíčová slova: alternativní možnosti aplikace inzulinu – diabetes mellitus – hypoglykemie – inzulin – inzulinová analogy

News and perspectives in insulin treatment

Summary

Insulin therapy is a therapeutic cornerstone in patients with type 1 diabetes and also in numerous patients with type 2 diabetes especially with longer history of diabetes. The initiation of insulin therapy in type 2 diabetes patients is often delayed which is at least partially due to suboptimal pharmacokinetic characteristics of available insulins. The development of novel insulins with more favorable characteristics than those of current insulins is therefore still ongoing. The aim of this paper is to review current knowledge of novel insulins that have been recently introduced to the market or are getting close to routine clinical use. We will also focus on the perspectives of insulin therapy in the long-term run including the alternative routes of insulin administration beyond its classical subcutaneous injection treatment.

Key words: alternative routes of insulin administration – diabetes mellitus – hypoglycemia – insulin – insulin analogues

Úvod

Inzulin je prakticky nezastupitelným lékem pro diabetiky 1. typu, s výjimkou malého počtu pacientů léčených transplantací pankreatu či Langerhansových ostrůvků, a významnou a mnohdy nutnou léčebnou modalitou pro řadu diabetiků 2. typu, zejména s delším trváním onemocnění a vyhasínající endogenní inzulinovou sekrecí [1]. Zatímco u diabetiků 1. typu není k inzulinové terapii kromě transplantační léčby v současné době k dispozici prakticky žádná alternativa, u diabetiků 2. typu zůstává optimální doba nasazení a způsob intenzifikace léčby inzulinem předmětem intenzivních diskusí. U diabetiků 2. typu může být inzulin podle současných mezinárodních i českých doporučení nasazen již v relativně časně fázi onemocnění při neuspokojivé kompenzaci při monoterapii metforminem, případně kdykoliv později, nevede-li dosavadní léčba diabetu k uspokojivé kompenzaci [2]. Optimální načasování zahájení inzulinové

terapie však zatím není jednoznačně stanoveno a nepochybně se liší u různých podtypů diabetiků 2. typu [3].

Nedávno dokončená studie ORIGIN prokázala, že časná léčba pacientů s prediabetem a s diabetem 2. typu (DM2T) inzulinem glargin je bezpečná a efektivní [4]. Tato léčba navíc snížila počet pacientů s přechodem prediabetu do diabetu, avšak nevedla ke snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací. Ve studii UKPDS časná léčba inzulinem se snahou o těsnou kompenzaci (dle tehdejších standardů) vedla v dlouhodobém horizontu (až během extenze primární studie) ke snížení makrovaskulárních komplikací a již po ukončení primární studie ke snížení komplikací mikrovaskulárních [5].

I přes tyto pozitivní výsledky klinických studií se v praxi stále potýkáme s problémem příliš pozdního zahájení inzulinové léčby [6,7]. Příčiny tohoto stavu jsou jak na straně lékařů, tak na straně pacientů. Pro lékaře představuje nasazení inzulinu nutnost edukace

pacienta, jeho častějšího sledování a také vyšší krátkodobé náklady, které však mohou být dlouhodobě vyváženy snížením výskytu chronických komplikací. Významným faktorem je také obava z nežádoucích účinků inzulinu, zejména hypoglykemie a zvýšení hmotnosti. Tyto nežádoucí účinky jsou často jak pacienty, tak i některými lékaři přeceňovány. Nasazení inzulinové terapie tak může být u řady pacientů opožděno i o několik let [6,7]. Výsledná neuspokojivá kompenzace pochopitelně zvyšuje riziko dlouhodobých komplikací [8].

S dostupností inzulinových analog, kvalitních inzulinových per a s lepšími možnostmi selfmonitoringu je pro lékaře i pacienty dnes léčba inzulinem mnohem jednodušší a bezpečnější.

Dostupná dlouhodobě působící inzulinová analoga mají oproti humánnímu inzulinu s prodlouženým uvolňováním (NPH inzulinu) výhodu menší intraindividuální a interindividuální variability, delšího poločasu a lepší predikovatelnosti účinku [9,10], což se projevuje nižším výskytem hypoglykemií a v některých studiích s inzulinem detemir i menším vzestupem hmotnosti [11,12]. Krátkodobě působící inzulinová analoga je možné aplikovat relativně kratší dobu před jídlem, což umožňuje pacientům větší flexibilitu denního režimu [13]. I léčba krátkodobě působícími analogy vede k nižšímu výskytu hypoglykemie než terapie humánním inzulinem [11].

Ani tyto zlepšené možnosti však stále ještě zcela nepřekonal bariéry bránící včasnému nasazení inzulinové léčby. V tomto článku podáváme stručný přehled nových inzulinů, které jsou v České republice blízko uvedení do klinické praxe. Dále se zaměříme na dlouhodobější perspektivy vývoje inzulinové terapie včetně snah o přípravu inzulinů s alternativními možnostmi aplikace oproti dosavadnímu podávání subkutánních injekcí.

Jaké vlastnosti by měly mít optimální inzuliny?

Optimální inzulin by měl mít co nejvíce predikovatelné účinky minimálně ovlivněné vnějšími podmínkami a co nejnižší výskyt nežádoucích účinků, zejména hypoglykemie a vzestupu hmotnosti. **Ideální dlouhodobě působící inzulin** by měl tedy co nejlépe napodobovat přirozenou bazální endogenní sekreci inzulinu (neovlivněnou příjem potravy), která představuje 50 % celkové endogenní inzulinové sekrece. V praxi by měl být mít takovýto inzulin dostatečně dlouhý poločas umožňující aplikaci 1krát denně, případně i v delším časovém období. Jeho vstřebávání z podkožního depa by mělo být vyrovnané, aby nedocházelo ke kolísání hladin zvyšujícím riziko hypoglykemie. Měl by mít nízkou interindividuální i intraindividuální variabilitu účinku, tedy působit srovnatelně jak u různých pacientů, tak i u jednoho pacienta při aplikaci v různých dnech. Jeho vstřebávání by nemělo být ovlivněno teplotou prostředí, fyzickou aktivitou ani dalšími vnějšími vlivy. V neposlední řadě by měl být tento inzulin bezpečný zejména z hlediska potenciální mitogenicity, která byla v posledních letech spojitosti s inzulinovou terapií intenzivně

diskutována [14]. **Ideální krátkodobě působící inzulin** by měl mít naopak nástup účinku co nejrychlejší (optimálně ihned po aplikaci) a trvání účinku naopak relativně krátké, aby co nejméně zvyšoval riziko hypoglykemie. Ostatní vlastnosti (variabilita, ovlivnění vnějšími podmínkami, mitogenita atp) by měly být podobné, jako bylo popsáno výše. Z pohledu pacienta by optimální inzulin měl být aplikovatelný bez nutnosti injekčního podávání, což je i dnes předmětem velmi intenzivních snah řady farmaceutických společností.

Dlouhodobě působící inzuliny Mechanismus prodlouženého účinku dlouhodobě působících inzulinů

Klasicky používaný **humánní NPH** (Neutral Protamine Hagedorn) **inzulin** je krystalovou suspenzí inzulinu s ionty zinku a polypeptidu protaminu [15]. Toto složení vede po aplikaci do podkoží k tvorbě dimerů a hexamerů. Jejich štěpení probíhá postupně, takže uvolňování inzulinu z podkožního depa je zpomalené a jeho působení prodlouženo ve srovnání s běžným krátkodobě působícím humánním inzulinem. Rychlost uvolňování NPH inzulinu z podkožního depa však není zcela konstantní, což je jednou z příčin relativně vysoké variability jeho působení [15]. Rychlost působení i množství aplikovaného NPH inzulinu navíc závisí na promíchání suspenze před aplikací, což je v praxi dalším zdrojem mnohdy nekonzistentních účinků. Nevýhodou NPH inzulinu je i relativně kratší poločas a vyšší variabilita účinku.

Obě v současné době dostupná dlouhodobě působící inzulinová analoga vytvořená mírnou modifikací molekuly lidského inzulinu jsou před aplikací ve formě čirého roztoku, nikoliv suspenze. Mechanismem prodlouženého působení inzulinového analoga **detemiru** je po aplikaci do podkoží tvorba dihexamerů díky vzájemné vazbě hydrofobních částí jeho molekuly [16]. Tyto dihexamery pozvolna disociují na monomery uvolňované do krevního oběhu. Navíc dochází k vazbě uvolněného detemiru na molekuly albuminu, což vede rovněž k prodloužení jeho poločasu a snížení variability účinku. Inzulin **glargin** má díky své struktuře nízkou rozpustnost při neutrálním pH, avšak je plně rozpustný při kyslejších pH roztoku, v němž je rozpuštěn před aplikací [17]. Po podání injekce do podkoží dochází postupně k neutralizaci aplikovaného roztoku s glarginem, což vede ke tvorbě mikroprecipátů, ze kterých je glargin pozvolna kontinuálně uvolňován do cirkulace [17]. Třemi nejzásadnějšími novinkami v oblasti dlouhodobě působících inzulinů, kterým se zde budeme podrobněji věnovat, jsou inzulin degludek, pegylovaný inzulin lispro a inzulin glargin s koncentrací 300 j/ml.

Inzulin degludek

Inzulin degludek je dlouhodobě působící inzulinový analog s velmi stabilním a predikovatelným účinkem. Degludek je v současné době jediným představitelem dlouhodobě působících inzulinových analog

s poločasem eliminace přesahujícím 24 hod [18]. Degludek vytváří v roztoku hexamery, které jsou spojeny prostřednictvím acylovaných ligandů [19]. Tyto ligandy jsou tvořeny zbytkem kyseliny glutamové plnicí funkcí spojovacího raménka (spacer linker), na nějž je navázán zbytek kyseliny hexadekandiové (16uhlíková nasycená dikarboxylová kyselina) [20]. Právě přítomnost tohoto komplexu je hlavním důvodem výhodných farmakokinetických vlastností inzulinu degludek. Po injekční aplikaci inzulinu degludek dochází k difuzi fenolu, což umožní konformační změnu degludeku s vytvořením mutlihexamerových řetězců propojených pomocí výše popsaných acylovaných ligandů. Difuze zinkových kationtů z roztoku vede k postupnému zkracování takto vytvořených řetězců díky postupnému uvolňování monomerů degludeku. Dalším mechanismem ovlivňujícím hladiny degludeku v cirkulaci je jeho vazba na albumin, podobně jako je tomu v případě detemiru.

Inzulin degludek má unikátní farmakokinetický a farmakodynamický profil s poločasem eliminace přesahujícím 24 hod. K dosažení rovnovážného stavu je nutné jeho 2–3denní podávání. Inzulin degludek byl extenzivně klinicky testován v rámci programu BEGIN, který představuje dosud nejrozsáhlejší program klinického testování inzulinu v historii. V uvedených studiích byl inzulin degludek podáván v režimu bazál-bolus u diabetiků 1. i 2. typu, i v kombinaci s perorálními antidiabetiky u diabetiků 2. typu. Jako komparátor byl ve většině studií používán inzulin glargin a ve všech studiích byl používán tzv. treat-to-target přístup – dávky dlouhodobě působícího inzulinu byly titrovány u degludeku i komparátoru s cílem dosažení stejné glykemie nalačno. Obecně vedlo podávání inzulinu degludek jak u diabetiků 1., tak i 2. typu ať již v kombinaci s krátkodobě působícím inzulinem nebo perorálními antidiabetiky k dosažení kompenzace srovnatelné s léčbou inzulinem glargin při nižším výskytu zejména nočních hypoglykemií [21–26]. U diabetiků 2. typu bylo navíc možné dosáhnout srovnatelné kompenzace při podávání inzulinu degludek v tzv. flexibilním režimu (střídavé podávání ráno a večer) při relativně nižším výskytu hypoglykemií [27–30]. V prospektivně plánované metaanalýze studií 3. fáze s degludekem byla potvrzena jeho srovnatelná účinnost s inzulinem glarginem při poklesu výskytu nočních hypoglykemií o 38 % u diabetiků 2. typu celkově a o 49 % u diabetiků 2. typu dosud neléčených inzulinem [31]. U diabetiků 1. typu došlo ke snížení nočních hypoglykemií o 25 %. Použití dávků inzulinu i jeho vliv na tělesnou hmotnost byly ve studiích srovnatelné s inzulinem glargin. I přes velmi nadějně klinické výsledky byla v rámci schvalovacího procesu americkou FDA (Food and Drug Administration – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) intenzivně diskutována mírná tendence ke zvýšení kardiovaskulárních komplikací v rámci analýzy pacientů zařazených do studií 3. fáze. FDA si na konec před definitivním schválením degludeku v USA vyžádala provedení prospektivní studie zaměřené na výskyt kardiovaskulárních komplikací. V Evropě je již

inzulin degludek schválen a na trh v České republice by měl být uveden v nejbližší době.

Inzulin glargin s koncentrací 300 j/ml (glargin U300)

Zajímavou novinkou je inzulin **glargin s koncentrací 300 j/ml**. Působení tohoto inzulinu u diabetiků 2. typu bylo srovnáváno s působením glarginu o koncentraci 100 j/ml a výsledky byly prezentovány na loňském kongresu Americké diabetologické asociace (ADA) v Chicagu [32]. Použití koncentrovanějšího glarginu bylo spojeno s nižším výskytem celkových i nočních hypoglykemií. Signifikantně nižší glykemická variabilita a delší trvání účinku inzulinu glargin s koncentrací 300 j/ml ve srovnání s inzulinem glargin o koncentraci 100 j/ml byly prokázány pomocí glykemického clampu u diabetiků 1. typu v jiné studii, jejíž výsledky byly rovněž prezentovány na loňském kongresu ADA [33]. Rovněž na letošním kongresu ADA byly prezentovány výsledky prokazující srovnatelnou účinnost inzulinu glargin 300 j/ml s inzulinem glargin 100 j/ml při nižším výskytu nočních hypoglykemií.

Lze tedy předpokládat, že i tento inzulin může být přínosnou novinkou, a to nikoliv pouze u nemocných vyžadujících léčbu vyššími dávkami inzulinu. Inzulin glargin U300 je zatím pouze testován v rámci studií 3. fáze a není dosud schválen k běžnému použití.

Inzulin LY2605541

Inzulin LY2605541 je pegylovanou verzí krátkodobě působícího analogu lispro. Dlouhodobý účinek je dán vazbou polyetylen glykolu (PEG) na molekulu inzulinu lispro, což vede ke zvětšení hydrodynamické velikosti molekul a jejich pomalejší absorpci a eliminaci. Ve studii u diabetiků 2. typu léčených metforminem, deriváty sulfonyleurey, případně NPH inzulinem byla účinnost a bezpečnost LY2605541 srovnávána s inzulinem glargin [34]. Léčba inzulinem LY2605541 vedla k podobnému zlepšení kompenzace a celkovému výskytu hypoglykemií jako léčba glarginem. Byla však spojena se snížením denní glykemické variability a tělesné hmotnosti. Ve studii Rosenstocka et al byl inzulin LY2605541 srovnáván s inzulinem glargin u pacientů s diabetem 1. typu [35]. Léčba inzulinem LY2605541 vedla k většímu poklesu průměrné glykemie, glykemie nalačno a glykemické variability a k nižšímu výskytu nočních hypoglykemií, zatímco celkový výskyt hypoglykemií byl nižší u pacientů léčených glarginem. I zde byl, podobně jako v předchozí studii u diabetiků 2. typu, zaznamenán pokles hmotnosti u pacientů léčených inzulinem LY2605541. Výsledky provedených studií naznačují, že inzulin LY2605541 se zřejmě preferenčně váže na inzulinový receptor v játrech a méně působí v jiných tkáních (např. tukové), což by mohlo vysvětlit jeho příznivý vliv na tělesnou hmotnost. Možným negativním účinkem preferenčního působení v jaterní tkáni byly popsány ojedinělé případy elevace jaterních testů a mírné zvýšení sérových koncentrací lipidů. Inzulin LY2605541 je zatím rovněž studován pouze v rámci studií 3. fáze a není dosud schválen k běžnému použití.

Krátkodobě působící inzuliny

Ultrarychlé krátkodobě působící inzuliny

Krátkodobě působící inzuliny jsou určeny k náhradě prandiální sekrece, která představuje asi 50 % celkové denní produkce inzulinu. Na rozdíl od dlouhodobě působících inzulinů by měl být optimální farmakokinetický profil charakterizován rychlým nástupem účinku a jeho relativně krátkým trváním (maximálně 2 hod), aby tak nedocházelo ani ke vzniku časně postprandiální hyperglykemie ani hypoglykemie v době, kdy již není potrava přijímána. Současná krátkodobě působící analoga vytvořená drobnými modifikacemi molekuly humánního inzulinu (inzulin lispro, aspart a glulizin) splňují tato kritéria pouze částečně [36]. Je nutné je obvykle podávat 10–15 min před jídlem a jejich účinek přetrvává déle, než by bylo optimální. Jejich působení je bližší fyziologické inzulinové sekreci, avšak stále ne zcela optimální.

V relativně nejpokročilejší fázi klinického vývoje je modifikovaný inzulin aspart označovaný jako **FIAsp** vyvíjený společností Novo Nordisk. Rychlejšího vstřebávání tohoto inzulinu je dosahováno díky modifikovanému složení injekčního roztoku s přidáním nikotinamidu a argininu, který urychluje vstřebávání inzulinu z podkožní tukové tkáně. V přímém srovnání s inzulinem lispro vedlo podávání inzulinu FIAsp k výraznějšímu snížení postprandiální glykemie. V současné době probíhají studie fáze 3, jejichž výsledky zatím nejsou k dispozici. Lze však předpokládat, že podávání tohoto inzulinu by mohlo vést ke zlepšení kompenzace diabetu díky výhodnějšímu profilu postprandiálních glykemií.

Druhým podobným produktem v obdobné fázi klinického vývoje je ultrarychlý inzulin **Viaject** společnosti Bidel [37]. I tento inzulin je po subkutánní injekci vstřebáván rychleji než lispro díky speciálnímu složení injekčního roztoku s přidáním EDTA a kyseliny citronové. Díky tomu dochází v podkoží k rychlejší disociaci molekul inzulinu a jejich uvolnění do cirkulace. Provedeny byly zatím studie 2. fáze a v současné době probíhají studie 3. fáze, jejichž výsledky zatím nejsou k dispozici.

Dalším zkoumaným mechanismem urychlujícím vstřebávání krátkodobě působícího inzulinu je přidání enzymu hyaluronidázy do injekčního roztoku (spol. Halozyme Therapeutics). Hyaluronidáza vede k dočasnému rozvolnění vazivové složky podkožní tukové tkáně, což urychluje vstřebávání inzulinu do cirkulace. Hyaluronidáza je v současné době kombinována jednak s humánním inzulinem, jednak s inzulinem lispro. I v tomto případě vede podávání takto modifikovaného inzulinu označovaného **rHuPH20** inzulinu k významnějšímu poklesu postprandiální glykemie [38,39].

Inteligentní inzuliny

Dalším novým inzulinem společnosti Bidel je preparát označovaný jako **BIOD-Smart inzulin** (www.bidel.com). V tomto preparátu je použit inzulin glargin, který je však v roztoku kombinován s glukózooxidázou a peroxidázou. Při zvýšení glykemie v intersticiu dochází díky

reakci glukózooxidázy a peroxidázy s lokální glukózou ke vzniku kyseliny glukuronové. To vede ke snížení pH a zvýšení rozpustnosti glarginu, který je tak více uvolňován do cirkulace. Při snížení intersticiální glykemie se naopak uvolňování molekul glarginu zpomalí.

Dalším ze skupiny inteligentních inzulinů je preparát vyvíjený společností Merck. Zde je uvolňování inzulinu regulováno vazbou inzulinu na molekulu vázající sacharidy. Při zvýšení intersticiální glykemie kompetuje intersticiální glukóza s inzulinem o vazbu na této molekule a dochází tak k rychlejšímu uvolňování inzulinu.

Další vyvíjenou technologií v této oblasti je **mikroenkapsulovaný inzulin** (společnost Sensulin Technology). Vazba mikrokapsul obklopujících inzulin reaguje na okolní glykémii. Při jejím zvýšení dochází k uvolnění vazeb, rozkladu mikrokapsul a uvolnění inzulinu. Všechny uvedené technologie jsou zatím spíše ve stadiu preklinického testování a podrobnější informace o jejich úspěšnosti nebyly zatím publikovány. Jedná se nepochybně o velmi zajímavý nový terapeutický přístup, jehož praktická využitelnost v klinické praxi je však otázkou spíše vzdálené budoucnosti.

Alternativní cesty aplikace inzulinu

Alternativní možnosti aplikace inzulinu jsou nepochybně atraktivní možností zejména z pohledu pacienta, protože by umožnily inzulinovou léčbu bez nutnosti injekční aplikace. Z mnoha zvažovaných možností jsou v současné době zkoumány 3 přístupy: inhalační podávání inzulinu, bukalní aplikace a perorální aplikace.

Inhalační podávání inzulinu

Inhalační podání inzulinu je teoreticky velmi atraktivní možností vzhledem k velké aktivní ploše plicního parenchymu, v němž může být inzulin vstřebáván (50–140 m²) a jejímu dostatečnému prokrvení (5 l krve/min). Větší plochu pro vstřebávání již poskytuje pouze střevní sliznice. Na druhou stranu je ale tento přístup zatížen celou řadou potenciálních komplikací. Zatím není jasné, nakolik významná je lokální degradace inzulinu, množství vstřebaného inzulinu může být významně ovlivněno plicní funkcí, kouřením, onemocněními plic a také fyzickou aktivitou [40]. Rovněž přesnost inhalačních aplikátorů a také způsob aplikace pacientem může vést k dalšímu ovlivnění aplikované dávky a jejího vstřebání. Navíc vysoká koncentrace inzulinu v plicích může potenciálně zvýšit riziko plicních nádorů, což bylo i příčinou stažení některých preparátů z klinického vývoje. V současné době vyvíjí inhalační inzulin pouze společnost MannKind Corp. (inzulin **Afresa**) [41]. Tento inzulin byl koncem června roku 2014 US FDA schválen pro použití v klinické praxi.

Bukální a sublingvální podávání inzulinu

I tato cesta podání inzulinu je potenciálně zajímavá, protože nabízí relativně velkou absorpční plochu (100–200 cm²), která je snadno dostupná, dobře vaskularizovaná s nízkou aktivitou proteolytických enzymů. Na druhou stranu sliznice je zde relativně silná a díky kontinuímu přívodu slin je obtížné zajistit predikovatelnou

absorbci inzulinu. Jediným v současné době vyvíjeným preparátem v této oblasti je **RapidMis/Oral-Lyn** společnosti Generex Biotechnology [42], který je již dokonce v některých zemích schválen k použití (Indie, Ekvádor, Libanon). Takto podávaný inzulin má relativně rychlý nástup účinku – s maximem do 30 min s vymizením z cirkulace do 80 min. Biologická dostupnost je 5%.

Perorální podávání inzulinu

Perorální podávání inzulinu je zejména z hlediska pacientů nejvíce preferovanou možností, protože by umožnilo jeho jednodušší podávání bez nutnosti injekční aplikace. Kromě této výhody by byl perorální způsob podávání i fyziologičtější než aplikace subkutánní, protože by zajistil primární působení inzulinu v játrech (tzv. efekt prvního průchodu – first pass effect), podobně jako je tomu v případě jeho endogenní sekrece [43]. Výhodná je také obrovská absorpční plocha střeva (200–500 m²) a dobré prokrvení. Zároveň je tento potenciální způsob podávání komplikován řadou překážek – především velmi nízkou biologickou dostupností v důsledku degradace řadou přítomných trávicích enzymů a změn pH, variabilitou vstřebávání v důsledku změn rychlosti peristaltiky a potenciálními interakcemi s různými typy potravy [44]. Dosavadní testované možnosti překonání těchto překážek zahrnují inkorporaci inzulinu do lipozomů, využití surfaktantů ke zvýšení permeability střevní mukózy pro inzulin či obalení do enterosolventních kapslí, případně pokrytí nanočásticovými polymery [45]. V poslední době byla zkoumána i technologie modifikací molekuly inzulinu přidáním neacylovaných aminokyselin ke zvýšení pasivní difuze hydrofobními membránami (Emisphere Technologies) [46]. Další testovanou technologií bylo spojení inzulinu s amflickými oligomery ke zvýšení transmembránového průchodu (Nobex Corporation). Problémem při provedených klinických studiích perorálních inzulinů stále zůstává vysoká variabilita účinku (koeficient variace 48–106 %) a velmi nízká biologická dostupnost (asi 2% s dalším poklesem při postprandiálním podání) [44]. V současné době je v klinickém vývoji enkapsulovaný inzulin **Oramed** (probíhají studie 2. fáze). Dalším preparátem je inzulin **Biocon IN-105** vyvíjený společností Biocon Pharmaceuticals ve spolupráci s BMS. Posledním v současné době vyvíjeným perorálním inzulinem je preparát **Capsulin** (probíhají studie 2. fáze). Poslední technologickou novinkou na tomto poli je vývoj střevních inzulinových náplastí, které inzulin jednak chrání před rychlou degradací a jednak zlepšují jeho biologickou dostupnost [47,48]. Tato technologie je ovšem zatím převážně ve stadiu experimentálních a časných klinických studií.

Závěr

I přes výrazné pokroky ve zlepšení farmakokinetických vlastností stávajících inzulinů je inzulinová terapie u diabetiků 2. typu stále nasazována později, než by bylo optimální. Optimalizace farmakokinetických

vlastností jak dlouhodobě, tak krátkodobě působících inzulinů by tak nepochybně přispěla k adekvátnější a včasné indikaci inzulinové terapie u diabetiků 2. typu. Lepší predikovatelnost a nižší variabilita účinků by nepochybně zlepšila kvalitu života jak u diabetiků 1. tak i 2. typu a díky snížení rizika hypoglykemie by učinila tuto léčbu i bezpečnější. V nejbližší době můžeme očekávat řadu nových inzulinových analogů, která se zatím v některých směrech jeví jako výhodnější než stávající preparáty. Naopak alternativní cesty aplikace inzulinu a inteligentní inzuliny zatím stále zůstávají spíše ve stadiu preklinických a časných klinických studií a v nejbližších 5 letech se jich zřejmě v běžné klinické praxi nedočkáme.

Další vývoj v oblasti jak dlouhodobě, tak i krátkodobě působících inzulinů bude kromě zlepšení farmakokinetických vlastností směřovat také k vytvoření inzulinů se specificky modifikovanou afinitou k určitým tkáním (jaterní, svalové atd.). Takto modifikované inzuliny by mohly dále umožnit „personifikaci“ inzulinové léčby, tedy výběr konkrétního inzulinu, jehož vlastnosti, vazba i farmakokinetika nejlépe odpovídají potřebám konkrétního pacienta. První vlaštovkou částečně splňující tyto charakteristiky je dlouhodobě působící pegylovaný inzulin lispro a další preparáty založené na podobném principu na sebe nepochybně nenechají dlouho čekat.

Z praktického hlediska bude velmi zásadní, jak se k novým inzulinům postaví regulační orgány, tedy americká FDA a evropská EMA. Vzhledem k přísnému sledování vlivu různých nových antidiabetik na kardiovaskulární komplikace lze podobný přístup do jisté míry očekávat i u nových inzulinů. Kardiovaskulární bezpečnost nových inzulinů se tak nepochybně stane dalším zcela zásadním faktorem při jejich schvalování a uvádění do klinické praxe.

Poznámka autora

Pokud nejsou u některých nových produktů uváděny primární citace, znamená to, že nejsou dosud k dispozici publikované studie a čerpáno bylo z přehledného článku Leifke et al [44].

Podporováno RVO-VFN64165.

Práce je věnována k 60. narozeninám prof. MUDr. Jana Škrha, DrSc.

Literatura

- Škrha J et al. Diabetologie. Galén: Praha 2009. ISBN 978–80–7262–607–6.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia 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). Diabetes Care 2012; 35(6): 1364–1379.
- Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008; 371(9626): 1753–1760.

4. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589.
6. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2007; 57(539): 455–460.
7. Simons WR, Vinod HD, Gerber RA et al. Does rapid transition to insulin therapy in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus benefit glycaemic control and diabetes-related complications? A German population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(9): 520–526.
8. Baldeweg SE, Yudkin JS. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Primary Care* 1999; 26(4): 809–827.
9. Haak T, Tiengo A, Draeger E et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 56–64.
10. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1130–1136.
11. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(8): 677–684.
12. Zachariah S, Sheldon B, Shojaaee-Moradie F et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(7): 1487–1491.
13. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004; 117(5): 291–296.
14. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(4): 1103–1123.
15. Heinemann L, Richter B. Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care* 1993; 16(Suppl 3): S90–S100.
16. Mathieu C. Can we reduce hypoglycaemia with insulin detemir? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(Suppl 2): S35–S40.
17. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM et al. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003; 63(16): 1743–1778.
18. Gough SC, Harris S, Woo V et al. Insulin degludec: Overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4): 301–309.
19. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29(8): 2104–2114.
20. Heise T, Nosek L, Bottcher SG et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(10): 944–950.
21. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 2011; 34(3): 661–665.
22. Heller S, Buse J, Fisher M et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9825): 1489–1497.
23. Garber AJ, King AB, Del Prato S et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9825): 1498–1507.
24. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2464–2471.
25. Onishi Y, Park SW, Yoo SJ et al. Insulin degludec improves glycaemic control in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: Results of a randomized Pan-Asian trial. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A272.
26. Bergenstal R, Bhargava A, Jain R et al. 200 U/ml insulin degludec improves glycaemic control similar to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Abstract presented at American Association of Clinical Endocrinologists 21st Annual Scientific Meeting and Clinical Congress 2012.
27. Birkeland KI, Raz I, Gough S et al. Insulin degludec in a flexible daily dosing regimen provides similar glycaemic control without increasing rates of hypoglycaemia compared to dosing the same time daily in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(Suppl 1): S423.
28. Atkin SL, Bain S, Gough S et al. Insulin degludec does not compromise efficacy or safety when given in a flexible once-daily dosing regimen compared to insulin glargine once daily at the same time each day in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(Suppl 1): S53.
29. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B et al. Insulin degludec allows for flexible daily dosing in type 1 diabetes, providing equal glycaemic control with less nocturnal hypoglycemia than insulin glargine over 52 weeks. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A550.
30. Russell-Jones DL, Hollander P, Miranda-Palma B et al. Altering time of day of once-daily dosing of insulin degludec achieves similar glycaemic control and safety compared to dosing the same time of day in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A91.
31. Ratner RE, Gough S, Mathieu C et al. Prospectively planned meta-analysis comparing hypoglycemia rates of insulin degludec with those of insulin glargine. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A101.
32. Riddle M, Bolli G, Ziemien M et al. New insulin glargine formulation: glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin (EDITION I). *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): 43-LB.
33. Tillner J, Bergmann K, Teichert L et al. Euglycemic clamp profile of new insulin glargine U300 formulation in patients with type 1 diabetes (T1DM) is different from glargine U100. *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A234.
34. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2140–2147.
35. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC et al. Better glycaemic 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.
36. Hill J. New insulin analogues and their impact on diabetes care. *Br J Community Nurs* 2003; 8(11): 515–518.
37. Heinemann L, Nosek L, Flacke F et al. U-100, pH-Neutral formulation of VIAject((R)) : faster onset of action than insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(3): 222–227.
38. Hompesch M, Muchmore DB, Morrow L et al. Improved postprandial glycaemic control in patients with type 2 diabetes from subcutaneous injection of insulin lispro with hyaluronidase. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(3): 218–224.
39. Morrow L, Muchmore DB, Ludington EA et al. Reduction in intra-subject variability in the pharmacokinetic response to insulin after subcutaneous co-administration with recombinant human hyaluronidase in healthy volunteers. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(10): 1039–1045.
40. Farr SJ, McElduff A, Mather LE et al. Pulmonary insulin administration using the AERx system: physiological and physicochemical factors influencing insulin effectiveness in healthy fasting subjects. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2(2): 185–197.
41. Strack TR. Inhaled human insulin. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42(4): 207–221.

42. Aungst BJ, Rogers NJ. Site dependence of absorption-promoting actions of laurith-9, Na salicylate, Na2EDTA, and aprotinin on rectal, nasal, and buccal insulin delivery. *Pharm Res* 1988; 5(5): 305–308.
43. Wong TW. Design of oral insulin delivery systems. *J Drug Target* 2010; 18(2): 79–92.
44. Leifke E, Strack TR. Subcutaneous insulin therapy – end of the road after 80 years? *Drugs Today (Barc)* 2014; 50(2): 181–201.
45. Damge C, Socha M, Ubrich N et al. Poly(epsilon-caprolactone)/eudragit nanoparticles for oral delivery of aspart-insulin in the treatment of diabetes. *J Pharm Sci* 2010; 99(2): 879–889.
46. Woitiski CB, Neufeld RJ, Veiga F et al. Pharmacological effect of orally delivered insulin facilitated by multilayered stable nanoparticles. *Eur J Pharm Sci* 2010; 41(3–4): 556–563.
47. Clement S, Dandona P, Still JG et al. Oral modified insulin (HIM2) in patients with type 1 diabetes mellitus: results from a phase I/II clinical trial. *Metabolism* 2004; 53(1): 54–58.
48. Clement S, Still JG, Kosutic G et al. Oral insulin product hexyl-insulin monoconjugate 2 (HIM2) in type 1 diabetes mellitus: the glucose stabilization effects of HIM2. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4(4): 459–466.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

✉ mhalu@lf1.cuni.cz

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

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 8. 7. 2014

Přijato po recenzi 17. 7. 2014