

NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA INZULINOM

NEW POSSIBILITIES IN INSULIN THERAPY

BRANKO NOVAK, ŽELJKO METELKO*

Deskriptori: Inzulin – terapijska upotreba, analozi i derivati, primjena i doziranje; Šećerna bolest – farmakoterapija

Sažetak. U posljednjih nekoliko godina prisutan je značajan napredak u razvoju novih lijekova za šećernu bolest. U liječenju inzulinom glavne su novosti inzulinski analozi s novim, povoljnijim farmakokinetičkim i farmakodinamskim osobinama. Razvijaju se i novi načini aplikacije inzulina, koji će omogućiti primjenu inzulina bez igle. U ovom su članku prikazane navedene novosti.

Descriptors: Insulin – therapeutic use, analogs and derivatives, administration and dosage; Diabetes mellitus – drug therapy

Summary. In the last few years huge progress in the development of new drugs for diabetes is present. In insulin therapy there have also been novelties with the arrival of new insulins (insulin analogues) specially designed to have better pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. New possibilities for insulin delivery are in development, which could spare the patients from painful injections. These novelties are reviewed in this article.

Liječ Vjesn 2004;126:141–146

Inzulinski analozi

Liječenje inzulinom nezaobilazni je dio liječenja osoba sa šećernom bolešću tipa I, a isto tako nužno u liječenju određenog broja osoba s tipom II. Cilj liječenja šećerne bolesti je održavanje razine glikemije što bliže normalnoj razini (kao u zdravih osoba) da bi se spriječio ili odgodio razvoj kroničnih komplikacija šećerne bolesti.^{1,2} S druge strane, u osoba liječenih inzulinom hipoglikemije su često ograničavajući čimbenik u postizanju navedenih vrijednosti glikemije.³

Da bi se postigla regulacija glikemije približna onoj u zdravih osoba, farmakokinetička svojstva egzogeno primijenjenog inzulina trebala bi omogućiti profil inzulinemije najbližiji onom u zdravih osoba. To znači brzi porast koncentracije inzulina u krvi nakon primjene, kratko trajanje visokih vrijednosti inzulinemije uz brzi pad nakon toga, za skupinu kratkodjelujućih inzulina. Dugodjelujući pripravci trebali bi imati jednoliko djelovanje bez značajnih vršnih vrijednosti tijekom 24 sata.

Pročišćeni svinjski i humani inzulinski pripravci nisu mogli potpuno zadovoljiti ove zahtjeve.^{4,5} Zbog toga su se različitim načinima pokušala promijeniti farmakokinetička svojstva humanog inzulina. Promjenom primarne sekvencije aminokiselina mijenja se i tercijarna struktura molekule. Te promjene mogu djelovati na sposobnost asocijacije molekula analoga inzulina, ali i na duljinu vezanja analoga inzulina za inzulinski receptor ili afinitet analoga inzulina prema receptoru za IGF-1. Produljeno vezanje analoga inzulina za inzulinski receptor ili pojačan afinitet za IGF-1-receptor mogu uzrokovati pojačano mitogeno djelovanje analoga inzulina.⁶ Takvo karcinogeno djelovanje utvrđeno je u glodavaca koji su primali analog inzulina Asp B10.^{7,8}

Razvijeno je više od tisuću analoga humanog inzulina, od čega je 20 bilo ispitivano na ljudima.⁹ Od toga broja danas su tri analoga inzulina u svakodnevnoj kliničkoj primjeni, jedan treba uskoro biti registriran u SAD-u i Europskoj uniji, a jedan se ispituje u trećem razdoblju kliničkih ispitivanja.

Ultrabrzodjelujući (ultrakratkodjelujući) analozi humanog inzulina

Regularni (kristalni) humani inzulin nalazi se u otopini u obliku heksamera. Nakon supkutane primjene do disocijacije

i resorpcije dolazi nakon raspada heksamera prvo u dimere, a zatim u monomere.^{10,11} Zbog toga do vršne koncentracije i djelovanja u plazmi dolazi 45–120 minuta nakon supkutane primjene. Takav profil djelovanja različit je od promjena lučenja endogenog inzulina u zdravih osoba nakon stimulacije beta-stanica hranom. Zbog toga inzulin treba aplicirati najmanje 15–30 minuta prije obroka, a između obroka potreban je među-obrok da bi se izbjegla hipoglikemija između obroka zbog produljenog trajanja inzulinemije, kao posljedice produljenog djelovanja kratkodjelujućih inzulina.

Idealni brzodjelujući inzulin trebao bi imati vršno djelovanje nakon 30–60 minuta i prestanak djelovanja nakon oko 180 minuta.¹²

Dva su takva pripravka danas u kliničkoj uporabi: inzulin lispro i inzulin aspart. Treći pripravak – glulizin nalazi se u procesu registracije u Europskoj uniji i Sjedinjenim Američkim Državama. Na tablici 1. prikazane su farmakokinetičke osobine kratkodjelujućih humanih i ultrakratkodjelujućih inzulinskih analoga.

U inzulinu lispro zamijenjen je redosljed 28. i 29. aminokiseline u B-lancu (prolin-lizin u lizin-prolin). Takva promjena redosljeda aminokiselina mijenja strukturu molekule, koja postaje sličnija molekuli IGF-1. Istodobno se smanjuje afinitet za povezivanje molekula u dimere i heksamere.⁹ Inzulin lispro ima profit u plazmi nakon aplikacije sličniji profilu endogenog inzulina u zdravih osoba.¹³ Brže dolazi do porasta inzulinemije nakon aplikacije, a vršne vrijednosti su više nego kod humanog inzulina.^{14,15} Pokazalo se da inzulin lispro bolje sprečava postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi od humanog inzulina, a bez porasta rizika od naknadnih hipoglikemija.^{16–23} Ta je razlika značajna i kada je lispro apliciran neposredno prije obroka, u usporedbi s humanim inzulinom apliciranim 30–45 minuta prije obroka.¹⁸ Postprandijalne hiperglikemije su ne samo čimbenik koji pridonosi ukupnoj lošoj

* Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Institut »Vuk Vrhovac« (mr. sc. Branko Novak, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. B. Novak, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Institut »Vuk Vrhovac«, Dugi dol 4a, 10000 Zagreb

Primljeno 22. prosinca 2003., prihvaćeno 29. travnja 2004.

Tablica 1. Farmakokinetičke osobine kratkodjelujućeg humanog i ultrakratkodjelujućih inzulinskih analoga

Table 1. Pharmacokinetic properties of regular human insulin and rapid acting analogues

| Vrsta inzulina Type of insulin | Početak djelovanja Beginning of action | Vršne vrijednosti u plazmi Plasma peak levels | Trajanje djelovanja Duration of action |
|---|---|--|---|
| Kratkodjelujući humani inzulin Regular human insulin | 30–60 minuta minutes | 1–2 sata hours | 4–6 sati hours |
| Inzulin lispro Insulin lispro | 15 minuta minutes | 1–2 sata hours | 2–4 sata hours |
| Inzulin aspart Insulin aspart | 10–20 minuta minutes | 1–2 sata hours | 3–5 sati hours |

reguliranosti već i nezavisni prediktivni čimbenik kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.^{24–28}

U nekoliko velikih multicentričnih studija s osobama s tipom I dijabetesa nije zamijećeno ukupno poboljšanje regulacije prema mjerenju HbA1c.^{18,19} Liječenje regularnim inzulinom promijenjeno je u liječenje analogom inzulina, bez prilagođavanja doze bazalnog inzulina te je kratko djelovanje inzulinskog analoga vjerojatno bilo uzrok »bijega« – porasta glukoze u krvi prije sljedeće doze analoga. Tomu u prilog govori i činjenica da se dodatkom male količine (30%) NPH-inzulina analogu izbjegao fenomen »bijega« glukoze prije obroka.²⁹

U nekoliko manjih studija u kojima je uspoređivan inzulin lispro neposredno prije obroka s regularnim inzulinom 30 minuta prije obroka zapaženo je statistički značajno smanjenje HbA1c za 0,3–0,8%, a bez porasta učestalosti hipoglikemija.^{22,30,31}

Uz inzulin lispro zapažen je manji broj hipoglikemija nego uz regularni inzulin, a osobito noćnih. Smanjenje učestalosti hipoglikemija nije bilo povezano uz porast HbA1c niti broj doza bazalnog inzulina.²⁰ Hipoglikemije uz inzulin lispro javljaju se oko 90 minuta nakon primjene, dok se hipoglikemije uz regularni inzulin javljaju obično kasnije, kada je obrok potpuno resorbiran.²²

Bolesnici su naveli da su prednosti inzulina lispra aplikacija neposredno prije obroka³² te manji broj hipoglikemija.^{22,30}

Afinitet molekule inzulina lispra za IGF-1-receptor veći je u odnosu na humani inzulin.⁶ Kliničko značenje takvog povećanog afiniteta nije poznato, iako je uz inzulin lispro u nekoliko trudnica zapažena brža progresija dijabetičke retinopatije.³³

Inzulin aspart ima na 28. mjestu B-lanca prolin zamijenjen aspartatom. Time se mijenja naboj molekule inzulina i dolazi do brže disocijacije nakon aplikacije.

Farmakokinetički i farmakodinamski profil inzulina asparta i inzulina lispra su slični, iako postoje neke manje razlike. Izgleda da inzulin aspart djeluje nešto dulje od inzulina lispra.³⁴ S time u skladu dolazi i do manje izraženog »bijega« glukoze prije obroka (tj. porasta prije sljedeće doze inzulina zbog prestanka djelovanja prethodne doze).^{23,35}

Afinitet molekule prema IGF-1-receptoru i mitogeni potencijal inzulina asparta sličan je onomu humanog inzulina.⁶ Afinitet vezanja za inzulinski receptor, mitogeni i metabolički potencijal inzulinskih analoga prikazan je na tablici 2.

U kliničkim pokusima inzulin aspart, primijenjen neposredno prije obroka djelovao je drugačije od humanog inzulina primijenjenog 30 minuta prije obroka u smanjenju postprandijalnog porasta glukoze u krvi,^{36–39} a došlo je i do smanjenja broja noćnih hipoglikemija.^{38,39} U jednoj je studiji s 90 osoba s tipom I šećerne bolesti utvrđeno značajno smanjenje broja hipoglikemija uz bolje profile glukoze u krvi i bolju kontrolu postprandijalnih glikemija.³⁹

Tablica 2. Vežanje za receptore, metabolički i mitogeni potencijal inzulinskih analoga

Table 2. Insulin receptor binding, metabolic and mitogenic potency of insulin analogues

| | Afinitet za inzulinski receptor Affinity for insulin receptor | Metabolički potencijal Metabolic potency | Afinitet za IGF-1-receptor Affinity for IGF-1 receptor | Mitogeni potencijal Mitogenic potency |
|------------------------------------|--|---|---|--|
| Humani inzulin Human insulin | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Inzulin lispro Insulin lispro | 84±6 | 82±3 | 156±16 | 66±10 |
| Inzulin aspart Insulin aspart | 92±6 | 101±2 | 81±9 | 58±22 |
| Inzulin glargin Insulin glargin | 86±3 | 60±3 | 641±51 | 783±13 |
| Inzulin detemir Insulin detemir | ~18–46 | ~27 | 16±1 | ~11 |

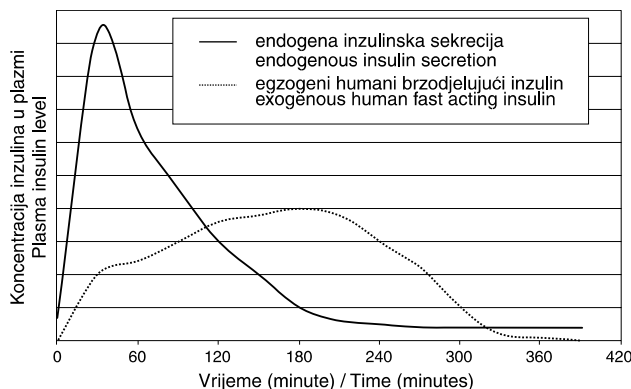
Treći pripravak – glulizin – ima dvije zamijenjene aminokiseline: na poziciji B3 nalazi se lizin, a na poziciji B29 glutamin. Mitogena i metabolička svojstva glulizina identična su onima humanog inzulina.⁴⁰ Farmakokinetička i farmakodinamska svojstva glulizina vrlo su slična onima inzulina lispra.⁴¹

Dugodjelujući analozi humanog inzulina

Humani inzulin produženog djelovanja treba zadovoljiti bazalne potrebe za inzulinom tijekom 24 sata, a posebno natašte i između obroka. Osnovni tipovi inzulina s produženim djelovanjem su NPH (protamin cink-inzulin) i cink-inzulin. Dva su osnovna problema pri uporabi inzulina produženog djelovanja. Prvo, radi se o suspenzijama gdje je potrebno dobro i pravilno miješanje prije primjene, što omogućuje pogreške.⁴² Osim toga postoji varijabilnost u resorpciji i vremenu postizanja vršnih vrijednosti u plazmi između različitih bolesnika, ali i kod svakog pojedinog bolesnika.^{43–46} Ni jedan od tih pripravaka nema dovoljno dugo djelovanje da zadovolji bazalne potrebe tijekom 24 sata.^{47,48} U bazal-bolusnom principu kojim se koristimo pri intenziviranom liječenju produženo postprandijalno djelovanje regularnog inzulina može premostiti potrebe za bazalnim inzulinom između obroka tijekom dana. Međutim, s uvođenjem novih, ultrakratkodjelujućih analoga humanog inzulina kratkoća djelovanja inzulina dovodi do manjka inzulina prije sljedećeg obroka, pa se pojavila i potreba za povećanjem broja doza NPH-inzulina u intenziviranom liječenju.³¹ Poseban je problem neadekvatan farmakokinetički profil NPH-inzulina u većernjoj dozi. Najizraženije djelovanje NPH-inzulina je 5–7 sati nakon primjene.⁴⁹ Ako se večernja doza primijeni prije spavanja (oko 22 h), najizraženije djelovanje inzulina bit će između 3 i 5 sati sljedeće jutro, u doba kada su potrebe za inzulinom najmanje. Zbog toga je u to doba najveći rizik od hipoglikemije. Oko 50% svih hipoglikemija u osoba s tipom I šećerne bolesti liječenih intenziviranim terapijom događa se noću. Međutim, između 5 i 8 sati ujutro osjetljivost na inzulin se smanjuje, a smanjuje se i koncentracija inzulina u krvi te se javlja fenomen zore.^{50,51}

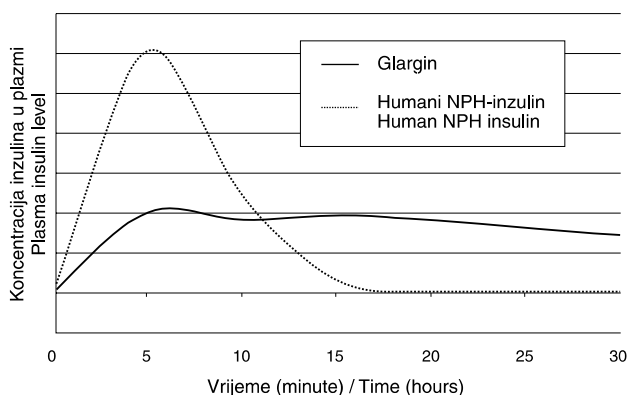
Da bi se izbjegli navedeni nedostaci humanih inzulinskih pripravaka s produženim djelovanjem, pokušao se razviti analog humanog inzulina produženog djelovanja koji ne bi imao izražene vršne koncentracije u plazmi. Jedna od metoda kojom se može produžiti djelovanje inzulina je pomicanje izoelektrične točke s pH 5.4 u vrijednosti bliže neutralnom pH. Na taj je način dobiven glargin.

Inzulin glargin je analog humanog inzulina u koji su na C-terminalni kraj B-lanca dodana dva arginina, a na A-21 poziciji je glicin zamijenjen argininom. Izoelektrična točka glar-



Slika 1. Farmakokinetika endogene sekrecije i egzogenog supkutano primijenjenog humanog inzulina

Figure 1. Pharmacokinetics of endogenous insulin secretion and exogenous human insulin

Slika 2. Farmakokinetika humanog NPH-inzulina i inzulina glargina
Figure 2. Pharmacokinetics of human NPH insulin and insulin glargine

gina je na pH 6.7. pH otopine farmakološkog pripravka je 4.0, pri kojem je glargin potpuno otopljen. Pri neutralnom pH tkiva (nakon aplikacije) dolazi do mikroprecipitacije kristala inzulina te je ulazak u krvotok usporen, a dodatno ga usporava i cink koji se nalazi u otopini.⁵²

Afinitet vezanja glargina za inzulinski receptor jednak je kao i humanog inzulina, dok je afinitet prema IGF-receptoru 3–14 puta veći (kliničko značenje činjenice u ljudi nije poznato).⁶ Nakon supkutane aplikacije glargin postiže maksimalnu aktivnost za 4–5 sati i ona je nakon toga konstantna bez značajnih vršnih vrijednosti⁵³ – slika 2.

U istraživanju provedenom na 534 osobe s tipom I šećerne bolesti jedna ili dvije doze NPH-inzulina bile su zamijenjene jednom večernjom dozom glargina. U skupini bolesnika liječenih glarginom bilo je značajno manje noćnih hipoglikemija, manje simptomatskih hipoglikemija i manje teških hipoglikemija (s vrijednosti GUK < 2.0 mmol/l). Osobe liječene glarginom pokazale su tendenciju bolje percepciji hipoglikemija i hiperglikemija, kao i veće zadovoljstvo liječenjem. Srednja doza glargina bila je 23.8 jedinica, dok je srednja doza NPH-inzulina bila 31.3 jedinice.⁵⁴

I u više drugih istraživanja u osoba s tipom I i s tipom II šećerne bolesti uočena je manja učestalost hipoglikemija i značajan pad glikemije natašte, dok značajnih promjena u razini HbA1c nije bilo.^{32,55–57}

U tipu II šećerne bolesti glargin je ispitivan kao monoterapija te u kombinaciji sa sulfonilurejom, metforminom, sulfonilurejom i metforminom ili akarbozom.³²

Tablica 3. Farmakokinetičke osobine dugodjelujućeg humanog inzulina i dugodjelujućih inzulinskih analoga

Table 3. Pharmacokinetic properties of long-acting human insulin and long-acting insulin analogues

| Vrsta inzulina Type of insulin | Početak djelovanja Beginning of action | Vršne vrijednosti u plazmi Peak plasma levels | Trajanje djelovanja Duration of action |
|-----------------------------------|---|--|---|
| Ultratard | 4 sata hours | 8–24 sata hours | 18–28 sati hours |
| Glargin | 4–5 sati hours | – | >24 sata hours |
| Detemir | 4–6 sati hours | – | oko 20 sati about 20 hours |

Inzulin detemir nalazi se u III. razdoblju kliničkih istraživanja. U njega je treonin na poziciji B30 odstranjen, a na lizin na poziciji B29 dodan ostatak C14 masne kiseline (mirinoične). Produženo djelovanje nastaje kao posljedica formiranja heksamera i reverzibilnog vezanja na albumin. Oko 98% inzulina detemira u plazmi je vezano na albumin, a samo slobodna frakcija ima sposobnost vezanja na receptor i pokazuje hormonsku aktivnost. Detemir je topljiv pri neutralnom pH te supkutani depo ostaje u otopljenom stanju. Resorpcijska površina depoa je stoga veća i manja je varijabilnost u resorpciji.⁵⁸

Afinitet detemira za inzulinski receptor nešto je manji nego afinitet humanog inzulina, a i afinitet prema IGF-1-receptoru i mitogeni potencijal su također manji.⁶ Hipoglikemijski potencijal je oko 4 puta manji nego kod NPH-inzulina te je za jednak hipoglikemijski efekt potrebna 4 puta viša doza.⁵⁹ Iako inzulin detemir ima visoki afinitet za albumin, interakcije s lijekovima koji se vežu za albumin nisu zamijećene.⁶⁰ Varijabilnost farmakokinetičkih parametara u iste osobe je za detemir manja nego za NPH-inzulin.⁶¹ Detemir ima jače djelovanje na jetru nego na periferna tkiva od humanog inzulina.^{62,63}

Farmakokinetičke osobine dugodjelujućega humanog inzulina i dugodjelujućih inzulinskih analoga prikazane su na tablici 3.

Predmiješani pripravci s inzulinskim analogima

Nakon uvođenja brzodjelujućih analoga humanog inzulina, pojavile su se i bifazične mješavine s inzulinskim analogima. U njima je NPH-komponenta također analog kao i brzodjelujuća komponenta, jer inače zbog izmjene Zn-iona među molekulama inzulina dolazi do mijenjanja farmakokinetičkih svojstava mješavine. Postoje mješavine s niskim (25–50%) i s visokim (75%) udjelom brzodjelujuće komponente.

U bolesnika s tipom II šećerne bolesti potrebno je pri prelasku i odlučivanju o vrsti inzulinske terapije imati na umu sposobnosti bolesnika da usvoji i provodi pojedini tip terapije, a isto tako i potrebu određenog bolesnika za striktnom kontrolom glikemije i opasnost od mogućih hipoglikemija u vezi sa striktnom glukoregulacijom.⁶⁴ Iako mješavinom analoga nije moguće postići finu regulaciju glikemije kao uz intenziviranu terapiju klasičnim bazal-bolusnim principom, ipak se postiže bolje smanjenje postprandijalnih hiperglikemija nego mješavinama humanog inzulina te su stoga pogodnije za bolesnike kojima je intenzivirana terapija prekomplikirana, a terapijom bifazičnim mješavinama humanog inzulina ne postižu zadovoljavajuću regulaciju glikemije.^{65–68} Pri tome nije bilo zapaženo više hipoglikemija.⁶⁹ Uz bolju regulaciju glikemije zapažen je manji pad glukoze u krvi tijekom umjerene tjelesne aktivnosti nego kod mješavina s regularnim humanim inzulinom.⁷⁰ Tako se kod bolesnika koji bifazičnim humanim inzulinom nisu postizali zadovoljavajuću regulaciju može uz primjenu bifazičnog

Tablica 4. Farmakokinetičke osobine predmiješanog humanog inzulina (30/70) i inzulinskog analoga (inzulin aspart 30/70)

Table 4. Pharmacokinetic properties of premixed human insulin (30/70) and premixed human insulin analogue (insulin aspart 30/70)

| Vrsta inzulina Type of insulin | Početak djelovanja Beginning of action | Vršne vrijednosti brzodjelujuće komponente Peak levels of fast acting component | Maksimalno djelovanje NPH-komponente Maximal action of NPH component | Trajanje djelovanja Duration of action |
|--|---|--|---|---|
| Humani bifazični 30/70 Human biphasic 30/70 | 30–60 minuta minutes | ~110 minuta minutes | 2–8 sati hours | 8–12 sati hours |
| Inzulin aspart 30/70 Insulin aspart 30/70 | 10–20 minuta minutes | 60–95 minuta minutes | 2–8 sati hours | do 14 sati hours |

analoga kombiniranu s modifikacijom u prehrani i uz tjele vježbu postići poboljšanje u regulaciji. Farmakokinetičke osobine predmiješanih analoga u odnosu na humani predmiješani inzulin prikazane su na tablici 4.

Novi načini primjene inzulina

Jedan od glavnih nedostataka inzulina, pogotovo sa stajališta bolesnika, jest način njegove primjene, koji podrazumijeva supkutano injiciranje. Takav način primjene zahtijeva s jedne strane edukaciju bolesnika o načinu davanja injekcija i pravilima higijene vezanim s time, a s druge strane svladava otpor bolesnika prema takvom tipu terapije. Stoga bi drugi oblici primjene inzulina, koji bi bili jednostavniji i ugodniji za bolesnike, značili bitan korak u poboljšavanju kvalitete života bolesnika sa šećernom bolesti.

Enteralna primjena

Dva su pravca u razvoju inzulina za peroralnu primjenu.

Jedna tehnologija koristi se nosačima koji omogućuju prolaz inzulina kroz membrane. Nakon resorpcije dolazi do odvajanja inzulina od nosača. Na 63. kongresu Američkoga dijabetološkog društva, u lipnju 2003. predstavljene su dvije studije s enteralnim inzulinom toga tipa. U prvoj je studiji 11 mg oralnog pripravka (oko 300 jedinica) uspoređeno s 0,6 mg (15 jedinica) kristalnog inzulina. Rezultati su pokazali odgovarajući pad u koncentraciji glukoze u krvi, kao i uski vremenski raspon do vršne razine inzulina u krvi (27,0±9 minuta za 11 mg oralnog pripravka u usporedbi sa 160,5±82,78 minuta za 0,6 mg kristalnog inzulina supkutano).⁷¹

Rezultati druge studije upućuju na to da jedna doza oralno primijenjenog inzulina na večer suprimira endogenu sekreciju inzulina tijekom noći i na taj način rasterećuje beta-stanice.⁷²

Druga se tehnologija bazira na polimeriziranju, čime se postiže stabiliziranje inzulina i usporava enzimatska razgradnja te poboljšava resorpcija. Inzulin ulazi u portalnu cirkulaciju u visokoj koncentraciji, što više nalikuje na fiziološku sekreciju i postiže visoke koncentracije u jetri. Djelujući ponajprije u jetri, trebalo bi smanjiti učestalost hipoglikemija. Zbog jednostavne primjene očekuje se bolja suradljivost bolesnika. Preparat se nalazi u H. fazi kliničkih pokusa i pokazao je brzu i o dozi ovisnu apsorpciju te snižavanje koncentracije glukoze, kao i smanjivanje postprandijalnih porasta glukoze u krvi.⁷³

Parenteralna primjena

Oralna primjena – aerosol (Oralin)

Razvijen je inzulin u obliku aerosola za primjenu preko bukalne sluznice. Tim se putem postiže brza resorpcija inzulina, koji pokazuje sličnu farmakokinetiku kao inzulin lispro. Istraživanja su u tijeku i za sada pokazuju da je inzulin u obliku

aerosola uspješan u kontroli glikemije u bolesnika s tipom II i sekundarnim zatajenjem, sam ili u kombinaciji s tiazolidindionima. Preparat je nazvan Oralin i aplicira se s pomoću aplikatora RapidMist. Aplikator nalikuje na aplikatore aerosola koji se primjenjuju kod bronhalne astme. Aerosol se raspodijeli po bukalnoj sluznici i orofarinksu gdje se resorbira. Kliničke su studije pokazale da je Oralin usporediv s inzulinom u obliku injekcija u uspješnosti snižavanja glukoze u krvi, bilo sam ili u kombinaciji s oralnim antidijabeticima.⁷⁴

Inhalacija (resorpcija preko pluća)

Više farmaceutskih tvrtki nastoji proizvesti inzulin za primjenu putem inhalacije. Jedan pristup rabi brzodjelujući inzulin u obliku praška za oralnu inhalaciju. Inhalator se sastoji od prozirnog plastičnoga cilindra, koji u svojoj bazi ima sistem za kompresiju zraka. Inzulin se umeće u obliku malenih vrećica-blistera, koje se zatim probuše iglom te se inzulin aerosolizira u čestice veličine manje od 5 mikrona. Radi se o brzodjelujućem inzulinu koji se pokazao uspješnim za prandijalnu kontrolu glikemije u tipu I i tipu II šećerne bolesti.^{75,76} Drugi pristup podrazumijeva nebulizirani tekući inzulin. Uređaj s pomoću sustava s klipom i jednokratne fino perforirane membrane nebulizira otopinu inzulina u kapljice veličine 2–3 mikrometra. Tijekom primjene uređaj pokazuje bolesniku koliko duboko i brzo mora udisati te započinje sa stvaranjem aerosola tek kada bolesnik počne pravilno disati. Farmakokinetika tako primijenjenog inzulina slična je onoj humanog inzulina⁷⁷ i pokazao se jednako uspješnim u kontroli glikemije u intenziviranoj terapiji kod bolesnika s tipom II šećerne bolesti kao i kratkodjelujući humani inzulin.⁷⁸

Osim navedenih sistema još su dva sistema za inhalacijsku primjenu inzulina u razvoju.

Prednosti alveolarne resorpcije u odnosu na oralnu su veća površina alveola i tanja membrana, dok je nedostatak u poteškoćama da se proizvede aerosol dostatno sitnih čestica koje mogu doprijeti do alveola.

Jedna od glavnih mana inhalacijske primjene inzulina je u tome što samo oko 30% primijenjenog inzulina bude apsorbirano, što uvelike povećava troškove liječenja.

Transdermalna primjena inzulina

Jedan je način primjene inzulina preko kože s pomoću transdermalnih »patcheva«. Na kožu se prvo postavi elektronski atezivni »patch«, koji vaporizira površne stanice kože i stvori mikropore, kroz koje inzulin može prolaziti. Nakon toga se na to mjesto aplicira »patch« s inzulinom. Takav način primjene osigurava bazalnu razinu inzulina 12 sati.⁷⁹

Drugi je način transdermalne primjene inzulina uz pomoć tjelešaca nazvanih transformeri, koja su slična liposomima, ali zbog drukčijeg sastava membrane su deformabilnija i lakše prolaze kroz kožu. Membrana im se sastoji većim dijelom od

fosfolipida i imaju hidrofilnu unutrašnjost u kojoj se prenosi lijek. Pokusi s transdermalnom primjenom inzulina (Transfersulin) u bolesnika s tipom I šećerne bolesti pokazali su sličan profil djelovanja kao u humanog dugodjelujućeg inzulina (Ultratard), ali sa znatno manjim intraindividualnim razlikama u apsorpciji.⁸⁰

Umjetna beta-stanica

Godine 2002. na kongresu Američkog društva za dijabetes (ADA) pokazani su prvi rezultati ispitivanja uređaja sa zatvorenim krugom, koji oponaša funkciju gušterače. Uređaj se sastoji od senzora koji se implantira u cirkulaciju u blizinu desnog atrija (određuje glukozu elektrokemijskom enzimatskom metodom) spojenog s implantabilnom inzulinskom pumpom. Uređaj je ispitivan u Lapeyronie Hospital u Francuskoj. Senzor je ispitivan 6 mjeseci i pokazao je dobru korelaciju s vrijednostima glukoze u kapilarnoj krvi (kumulativna r-vrijednost 0,83–0,93). Cijeli zatvoreni sistem za sada je testiran u kraćim periodima (dva dana). Rezultati su pokazali bolju kontrolu glikemije (50% više vremena trajanja idealnih vrijednosti glikemije 3,9–6,8 mmol/l nego kod intenzivirane terapije) i redukciju broja hipoglikemija za više od 50%.⁸¹

Zaključak

Napredak u farmakologiji omogućio je primjenu inzulina s novim farmakokinetičkim i farmakodinamskim svojstvima. Edukacija i samokontrola ostaju i dalje važni čimbenici u uspješnom liječenju osoba sa šećernom bolesti, ali u osoba koje primaju inzulin sada postoje veće mogućnosti prilagođavanja liječenja bolesniku i njegovim potrebama, a ne samo prehrane i tjelovježbe farmakokinetičkim svojstvima inzulinskog pripravka. Zahvaljujući tomu, danas gotovo svaka osoba sa šećernom bolesti koja se liječi inzulinom može dobiti terapijsku shemu pojedinačno prilagođenu njezinim potrebama, koja će joj omogućiti dovoljno dobru i striktnu regulaciju glikemije, smanjiti rizik od kroničnih komplikacija, i to sve uz najmanji mogući rizik od pojavljivanja hipoglikemija i odgovarajuću kvalitetu života.

LITERATURA

- Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;303:1313–8.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- Pampanelli S, Fanelli C, Lalli C *et al*. Long-term intensive insulin therapy in IDDM: effects on HbA1c, risk for severe and mild hypoglycaemia, status of counterregulation and awareness of hypoglycaemia. *Diabetologia* 1996;39:677–86.
- Zinman B. The physiological replacement of insulin: an elusive goal. *N Engl J Med* 1989;321:363–70.
- Brange J, Owens DR, Kang S, Volund A. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabet Care* 1990;13:923–54.
- Kurtzals P, Schaffer L, Sorensen A *et al*. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999–1005.
- Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochemical Journal* 1996;315:271–9.
- Jørgensen LN, Dideriksen LH, Drejer K. Carcinogenic effect of human insulin analogue B10Asp in female rats. *Diabetologia* 1992;35:A3.
- Heise T, Heinemann L. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: an evidence-based medicine assessment. *Current Pharmaceutical Design* 2001;7:1303–25.
- Kang S, Brange J, Birch A. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties. Evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in humans. *Diabetes Care* 1991;14:942–8.
- Hildebrandt P, Sejrsen P, Nielsen SL. Diffusion and polymerisation determine the insulin absorption from subcutaneous tissue in diabetic patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1985;45:685–90.
- Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997;349:47–51.
- Heinemann L, Heise T, Jørgensen LN, Starke AAR. Action profile of the rapid acting insulin analogue: human insulin B28Asp. *Diabet Med* 1993;10:535–9.
- Milčević Z, Profozić V, Wyatt J *et al*. Intramuscular injection of insulin lispro or soluble human insulin; pharmacokinetics and glucodynamics in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine* 2001;18:562–6.
- Howey DC, Bowsler RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [LYS(B28)PRO (B29)]-Humaninsulin, a rapidly adsorbed analog of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396–402.
- Heinemann L, Heise T, Wahl LC. Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28, Pro(B29))] human insulin. *Diabetic Medicine* 1996;13:625–9.
- Pampanelli S, Tortone E, Lalli C *et al*. Improved postprandial metabolic control after subcutaneous injection of a short-acting insulin analog in IDDM of short duration with residual pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care* 1995;18:1452–9.
- Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P. Mealtime treatment with insulin analogue improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine* 1997;157:249–1255.
- Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. *Clinical Therapeutics* 1997;19:62–72.
- Holleman F, Schmitt H, Rottiers R. Reduced frequency of severe hypoglycaemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 1997;20:1827–32.
- Ahmed AB, Home PD. Optimal provision of daytime NPH insulin in patients using the insulin analog lispro. *Diabetes Care* 1998;21:1707–13.
- Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analogue lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:468–77.
- Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diabetic Medicine*. 2000;17:209–14.
- Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920–4.
- Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated postchallenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050–4.
- de Veit F, Dekker JM, Ruhe HG *et al*. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926–31.
- Barren-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236–9.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U *et al*. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577–83.
- Tortone E, Pampanelli S, Lalli C *et al*. Effects of short-acting insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)] on post-prandial blood glucose control in IDDM. *Diabet Care* 1996;19:945–52.
- Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C *et al*. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998;15:592–600.
- Ebeling P, Jansson P, Smith U, Lalli C, Bolli GB, Doivisto VA. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1287–9.
- Yki-Jarvinen H, Ziemer M, Dressler A, HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dimer glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130–6.
- Kitzinger JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22:874–5.
- Lindholm A, Jacobsen LV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clinical Pharmacokinetics* 2001;40:641–59.
- Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycaemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:1904–9.
- Tamás Gy, Marre M, Astorga R. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised

- multinational study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001;54:105–14.
37. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:801–5.
 38. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L. Use of insulin aspart, a fast-acting analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:583–8.
 39. Home PD, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetic Medicine* 2000;17:762–70.
 40. Rakatzi I, Ramrath S, Ledwig D i sur. A novel insulin analog with unique properties: LysB3, GluB29 insulin induces prominent activation of insulin receptor substrate 2, but marginal phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *Diabetes* 2003;52:2227–38.
 41. Becker RHA, Frickl AD, Wessels DH, Scholtz HE. Evaluation of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of insulin glulisine – a novel, rapid-acting, human insulin analogue. *Diabetologia* 2003;46:A-268.
 42. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) in pens. *Lancet* 1999;354:1604–7.
 43. Binder C. Absorption of injected insulin. *Acta Pharmacol Toxicol* 1969;27(Suppl. 2):1–84.
 44. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1983;24:326–9.
 45. Lauritzen T, Faber OK, Binder C. Variation in insulin absorption and blood glucose concentration. *Diabetologia* 1979;17:291–5.
 46. Lauritzen T, Pramming S, Gale EAM, Deckert T, Binder C. Absorption of isophane (NPH) insulin and its clinical implications. *BMJ* 1982;285:159–62.
 47. Hildebrandt P, Berger A, Volund A, Kuhl C. The subcutaneous absorption of human and bovine ultralente insulin formulations. *Diabet Med* 1985;2:355–9.
 48. Francis AJ, Harming I, Alberti KGMM. Human ultralente insulin: a comparison with porcine lente insulin as a twice daily insulin in insulin-dependent diabetic patients with fasting hyperglycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 1986;3:263–8.
 49. Heinemann L, Richter B. Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care* 1983;16(Suppl. 3):90–100.
 50. Lorenz RA, Santiago JV, Siebert C, Cleary PA, Heyse S. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 1991;90:450–9.
 51. Bendtsen I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1995;42:269–84.
 52. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000;356:443–5.
 53. Dreyer M, Pein M, Schmidt Chr, Heidtmann B, Schlunzen M, Roskamp D. Comparison of the pharmacokinetics/dynamics of Gly(A21)-Arg(B31, B32)-human-insulin (HOE71GT) with NPH-insulin following subcutaneous injection by using euglycaemic clamp technique (Abstract). *Diabetologia* 1994;37(Suppl. 1):A78.
 54. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL i sur. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639–43.
 55. Raskin P, Halle J-P, Klaff L, Donley D, Bergenstal R, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1666–71.
 56. Schoenle E, HOE 901/3003 Study Group. Insulin glargine (HOE 901) lowers fasting blood glucose in children with type 1 diabetes mellitus without increasing the risk of hypoglycemia (abstract). *Diabetologia* 1999;42(suppl 1):A235.
 57. Rosenstock J, Donley DW, Schwartz SL, Edwards MB, Clark CM Jr, Park GD. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631–6.
 58. Hamilton-Wessler M, Ader M, Dea M. Mechanism of protracted metabolic effects of fatty acid acylated insulin, NN304, in dogs: retention of NN304 by albumin. *Diabetologia* 1999;42:1254–63.
 59. Brunner GA, Sendhofer G, Wutte A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of long-acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2000;108:100–5.
 60. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Markussen J. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1997;86:1365–8.
 61. Strange P, McGill J, Mazzeo M. Reduced pharmacokinetic variability of a novel, long-acting insulin analog. *Diabetes* 1999;48:A103.
 62. Hamilton-Wessler M, Buchanan TA, Haahr H. Suppression of splanchnic glucose production by insulin detemir in humans reflects change in NEFA availability. *Diabetologia* 2001;44:A207.
 63. Hordern V, Wright J, Umpleby M. Stable isotope studies show effect of insulin detemir and NPH on hepatic glucose output and peripheral glucose uptake after subcutaneous administration in healthy subjects. *Diabetes* 2001;50:A504.
 64. Metelko Z. Rational insulin treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 1992;21:43–58.
 65. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analogue in stable mixture. *Diabetes Care* 1997;20:1612–4.
 66. Malone J K, Yang H, Woodworth JR. Humalog Mix25 offers better mealtime glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2000;26:481–7.
 67. Roach P, Strack T, Arora V, Zhao Z. Improved glycaemic control with the use of self-prepared mixtures of insulin lispro and insulin lispro protamine suspension in patients with types 1 and 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice* 2001;55:177–82.
 68. Jacobsen LV, Sogaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000;56:399–403.
 69. Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2002;19:393–9.
 70. Herz M, Profocić V, Arora V i sur. Effects of a fixed mixture of 25% insulin lispro and 75% NPL on plasma glucose during and after moderate physical exercise in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research & Opinion* 2002;18:188–193.
 71. Kapitzka C, Arbit E, Abbas R i sur. Oral Insulin: Proof of Concept in Type 2 Diabetic Patients. American Diabetes Association's 63rd Scientific Sessions, Abstract No 159-OR. Available from: <http://www.diabetes.org/am03/>.
 72. Kidron M, Goldberg M, Dinh S, Arbit E, Bar-On H. Safety of Orally Administered Insulin/4-CNAB at Bedtime. American Diabetes Association's 63rd Scientific Sessions, Abstract No 12-LB. Available from: <http://www.diabetes.org/am03/>.
 73. Kipnes M, Dandona P, Tripathy D, Still JG, Kosutic G. Control of postprandial plasma glucose by an oral insulin product (HIM2) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:421–6.
 74. Moth P, Mihic M, Lewin A. The evolving role of oral insulin in the treatment of diabetes using a novel RapidMist System. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2002;18:538–42.
 75. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, Gelfand RA. Inhaled Insulin Study Group. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2001;134:203–7.
 76. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA i sur. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study. *Lancet* 2001;357:331–5.
 77. Kapitzka C, Hompesch M, Thomsen LK, Heise T. Intra-Subject Variability of Pulmonary Insulin via the AERxreg Insulin Diabetes Management System Versus Subcutaneous Insulin. *Diabetes* 2002;51:A103.
 78. Hermansen K, ROumlNnema T, Petersen Ah, Adamson U. Intensive Treatment with Pulmonary Insulin Using the AERxreg Insulin Diabetes Management System – A Proof of Concept Trial in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2002;51:A48.
 79. Smith AM, Woods TJ, Williams DJ, Delcher HK, Eppstein JA, Mcrae MS. Transdermal Basal Insulin Delivery through Micropores. *Diabetes* 2002;51:A47.
 80. Cevc G. Transdermal Drug Delivery of Insulin with ultraformable Carriers, Transfersomes. *Clinical Pharmacokinetics* 2003;42:461–74.
 81. Renard E, Shah R, Miller M i sur. Accuracy of Real-Time Blood Glucose Measurement by Long-Term Sensor System Allows Automated Insulin Delivery in Diabetic Patients. *Diabetes* 2002;51:A126.