

Aktuální trendy v inzulínové léčbě

Kateřina Štechová

Interní oddělení Nemocnice Na Františku, Praha

V lednu 2025 uplynulo 103 let od okamžiku, kdy injekce inzulínu zachránila život prvnímu pacientovi s diabetem mellitem 1. typu. Cílem článku je seznámit čtenáře s aktuální inzulínoterapií, která je nezbytnou léčebnou modalitou u pacientů s diabetem 1. typu, ale i u mnoha pacientů s ostatními typy diabetu mellitu. Současná léčba pacientů s diabetem 1. typu spočívá v používání inzulínových analog 2. generace, a to buď rychlých v inzulínových pumpách, které dnes mají již i funkci tzv. hybridní uzavřené smyčky, nebo pacienti aplikují rychlý analog v kombinaci s bazálním analogem inzulínovými pery. Standardem se stala úprava dávek inzulínu podle dat z glukózových senzorů. I pacienti s diabetem 2. typu užívají moderní inzulínoterapii. Zvláště oni mohou profitovat z léčiv, kde je kombinován bazální inzulínový analog s GLP-1 receptorovým agonistou. Do klinické praxe se již navíc blíží bazální inzulínová analoga 3. generace s aplikací jen jednou týdně. To může významně pomoci zjednodušit logistiku inzulínoterapie, a tím i zlepšit adherenci alespoň určitých skupin pacientů k léčbě.

Klíčová slova: inzulínová analoga, inzulínová rezistence, diabetes, inzulín, inzulín aplikovaný 1× týdně.

Current trends in insulin therapy

In January 2025, 103 years have passed since the injection of insulin saved the life of the first patient with type 1 diabetes mellitus. The aim of the article is to familiarize readers with current insulin therapy, which is an essential treatment modality for patients with type 1 diabetes, but also for many patients with other types of diabetes mellitus. The current treatment of patients with type 1 diabetes consists of using 2nd generation insulin analogues, either rapid in insulin pumps, which now also have the so-called hybrid closed-loop function, or patients apply a rapid analogue in combination with a basal analogue by insulin pens. Adjusting insulin doses according to data from glucose sensors has become a common praxis. Patients with type 2 diabetes also use modern insulin therapy. They can especially benefit from formulas that combine a basal insulin analogue with a GLP-1 receptor agonist. In addition, 3rd generation basal insulin analogues with application only once a week are approaching clinical practice. This can significantly help simplify the logistics of insulin therapy and thus improve adherence to treatment for at least certain groups of patients.

Key words: insulin analogues, insulin resistance, diabetes, insulin, insulin administered once a week.

Úvod a fyziologické poznámky

Inzulín již více než sto let zachraňuje život pacientům s diabetem mellitem 1. typu (DM1). Cílem článku je seznámit čtenáře s aktuální inzulínoterapií, která je nezbytnou léčebnou modalitou u pacientů s diabetem 1. typu, ale i u mnoha pacientů s ostatními typy diabetu mellitu. Inzulín je klíčovým hormonem glukózové homeostázy. Jeho účinky jsou ale podstatně širší, a kromě zajišťování normoglykémie ovlivňuje významně celou řadu dalších metabolických dějů. Skutečnosti, že regulace jeho sekrece je za fyziologických podmínek naprosto precizní, že vyprodukovaný inzulín vstupuje nejprve do jater, kde je z velké části ihned spotřebován a jeho biologický poločas je velmi krátký, představují velké výzvy pro

moderní farmakologický výzkum. Zejména v posledních třech dekadách byl v tomto výzkumu učiněn významný pokrok, díky kterému vznikla léčiva umožňující se přiblížit fyziologickým potřebám organismu, i když dokonalé napodobení inzulínové sekrece je zatím stále mimo možnosti moderní medicíny (1).

Inzulín je bílkovina tvořená dvěma řetězci (A a B), která se skládá celkem z 51 aminokyselin. Vzniká v beta buňkách pankreatu z pro-inzulínu odštěpením tzv. C peptidu. Vytvořený inzulín je skladován v sekrečních granulích beta buněk ve formě stabilních hexamerů, což umožňuje jeho schopnost vazby se zinkem a nižší pH v těchto granulích. Inzulín je secernován z beta buněk pankreatu exocytózou. Exocytóza

je děj závislý na energii a je řízena zejména hladinou glukózy v krvi. Vyprodukovaný inzulín v krevním řečišti rychle disociuje do podoby aktivních monomerů. Za biologickou aktivitu zodpovídá úsek na řetězci B (23.–26. aminokyselina), tato část je mezidruhově totožná (2).

Inzulín se ve své monomerní formě váže na inzulínový receptor, což je transmembránový tyrosin kinázový receptor. Vazba inzulínu na extracelulární alfa podjednotku inzulínového receptoru spouští sérii fosforylačních dějů, které mediují intracelulární pleiotropní efekt tohoto hormonu. Díky tomu je indukována glykogeneze a ve svalových a tukových buňkách dochází ke vstupu glukózy do buněk prostřednictvím translokace GLUT4 (Glucose Transporter Type 4) s navázanou glukózou. Inzulín ovlivňuje metabolické děje v buňkách především prostřednictvím tzv. AKT/proteinkináza B metabolické dráhy. Trvajících aktivace inzulínového receptoru vede ale i k nezanedbatelným mitogenním efektům, které jsou zprostředkovány především tzv. MAPK dráhou (the Mitogen Activated Protein Kinase). Toto není za fyziologických okolností až tak podstatné. Je ale potřeba mít na mysli tuto schopnost inzulínu, a to zejména při používání (resp. konstruování) inzulínových analog, kdy jejich schopnost aktivace MAPK dráhy a spojené IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) receptorové signalizační dráhy by mohla představovat problém. To je důležitý požadavek při konstrukci moderních inzulínových analog (1–2).

Fosforylace beta podjednotky inzulínového receptoru po vazbě inzulínu vede k internalizaci receptoru s navázaným inzulínem. Ve vzniklých endozomech kyselá prostředí umožní disociaci inzulínu z vazby s receptorem a inzulín je následně degradován prostřednictvím IDE (Insulin-Degrading Enzyme), kathepsinu D a protein disulfidové isomerázy. Snížení postreceptorové clearance inzulínu je jeden ze způsobů, jak zajistit opravdu dlouhodobý efekt externě aplikovaného inzulínu (viz dále) (1–2).

Pokud mám shrnout metabolické efekty inzulínu, tak v případě glukózového metabolismu je to zvýšení vychytávání glukózy, usnadnění glykolýzy, zvýšení syntézy glykogenu a snížení jeho štěpení. V případě lipidů je to snížení lipolýzy, zvýšení syntézy triacylglycerolu, zvýšené vychytávání triglyceridů z krve a snížení oxidace mastných kyselin. Efekt na metabolismus bílkovin představuje zvýšení vychytávání určitých aminokyselin, akcelerace proteosyntézy ve svalech a snížení degradace bílkovin (3–4).

Inzulín se začíná tvořit v 10. týdnu vývoje dítěte a působí také na fetální organogenezi. Placenta je pro inzulín nepropustná, proto se mateřský inzulín do fetálního oběhu nedostává.

Za fyziologických okolností beta buňky pankreatu uvolňují stále určitá množství inzulínu, což udržuje lačnou normoglykemii. Tento inzulín totiž kontroluje endogenní produkci glukózy v játrech a v ledvinách. Pulzatilní průběžné uvolňování inzulínu se děje zhruba každých 5–15 minut, označujeme jej jako bazální a představuje až 50 % celkové denní produkce inzulínu. Produkce inzulínu odráží také cirkadiánní rytmus, kdy nad ránem výrazněji stoupá. Díky tomu nedochází k nadměrnému vzestupu glykemie, který by jinak způsobila v tomto období fyziologicky rovněž zvýšená produkce kortizolu a růstového hormonu. Naopak nejnižší bazální potřebu inzulínu má tělo pozdě večer a v první části noci.

Druhá polovina denní sekrece inzulínu připadá na pokrytí postprandiálního vzestupu glykemie a může být označována jako bolusová nebo prandiální (1, 3).

Játra spotřebují 40–80 % vyprodukovaného inzulínu, kdy až 50 % může být využito ihned z portální žilní krve (tzv. efekt prvního průchodu inzulínu játry) a zbylých 30 % pak připadá na inzulín, který jaterní tkáň odčerpá z krve přivedené hepatálními arteriemi. Proto je koncentrace inzulínu v portální krvi nalačno 3krát vyšší než v periferní krvi. Při nhlém zvýšení sekrece (po glukóze nebo aminokyselinách) je poměr koncentrace inzulínu v portální větě/periferním oběhu dokonce 10:1. Díky tomu je opravdu efektně potlačena produkce glukózy v játrech.

C-peptid se v játrech nevyčytává, takže v cirkulující krvi jeho koncentrace převyšuje koncentraci inzulínu. Biologický poločas inzulínu je krátký, a to pouhých 3–10 minut.

Průměrná sekrece inzulínu odpovídá rychlosti 1 U/hodinu a denně se tak u zdravého průměrně vážícího člověka vyprodukuje cca 20–40 U (1–3).

Historické milníky

První používané inzulíny představovaly extrakty ze zvířecích slinivek (prasat či skotu). Takto získané preparáty byly velmi imunogenní, protože jednak nebyly dostatečně purifikované, a pak se složení zvířecího inzulínu od lidského mírně, ale přeci jen odlišuje (druhově specificky). Dalším problémem bylo, že inzulín nepůsobil dostatečně dlouho. Proto se výzkum již záhy soustředil na prodloužení doby působení inzulínu. Jednu cestu představovalo přidávání zinku, což vedlo ke vzniku tzv. lente a ultralente inzulínů. Druhý způsob prodlužující dobu účinku inzulínu, tj. přidání protaminu (ze spermatu lososa), objevil dánský vědec Hagedorn a jeho objev i jméno se objevuje i ve zkratce léčiva, které známe dodnes, a to je NPH inzulín (tj. Neutral Protamine Hagedorn). Oba zmíněné přístupy byly rovněž kombinovány (5–7).

Další výzvu pak představovalo vytvoření skutečně lidského inzulínu, což se podařilo chemickou úpravou zvířecího inzulínu, ale následně začal být humánní inzulín vyráběn ve velkém měřítku rekombinantním způsobem, tj. vnesením genu pro lidský inzulín do bakterie *Escherichia coli* (5–7).

Zhruba ve stejném období začaly do klinické praxe pronikat výsledky studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), která jednoznačně prokázala, že jedinou správnou možností léčby pacienta s diabetem 1. typu, který potřebuje úplnou náhradu endogenní inzulínové produkce, je tzv. intenzifikovaný inzulínový režim (IIT – Intensified Insulin Therapy) (8).

IIT se snaží napodobit fyziologickou situaci, a skládá se tudíž z aplikace bazálního inzulínu (1–2x denně) a z podávání prandiálního inzulínu před hlavními jídly. Tento režim se označuje také jako MDI (Multiple Daily Injections). Druhou variantou IIT je léčba inzulínovou pumpou (IP), kdy je v pumpě používán pouze krátce působící inzulín, viz dále.

Na přelomu 80. a 90. let minulého století byly již tyto režimy používány, výsledky ale nebyly zcela excelentní, a to kvůli dostupným možnostem inzulínů. K pokrytí prandiální potřeby (a v inzulínových pumpách) se používal lidský inzulín tzv. typu regular, který je sice stále v distribuci, ale jeho užívání je dnes již spíše okrajové. Jeho problémem je pomalá doba nástupu účinku, a naopak delší než žádoucí doba působení. Výsledkem byly výrazné časné postprandiální hyperglykemie, a naopak tendence k hypoglykemií před dalším hlavním jídlem. Jako

bazální inzulín se používal zprvu inzulín NPH. Ani ten ovšem zdaleka nesplňoval požadavky na ideální bazální inzulín. Ideální bazální inzulín by měl mít stabilní, dlouhý a plochý profil působení a měl by mít minimální riziko hypoglykemie. Naopak ideální prandiální inzulín má mít velmi rychlý nástup účinku, ale celková doba jeho působení nemá být zbytečně dlouhá. Tyto požadavky začala naplňovat až tzv. inzulínová analoga, kdy se jako první v roce 1996 dostal na trh rychle působící inzulínový analog lispro (1, 5–8).

Inzulín se aplikuje subkutánně, pro intravenózní aplikaci slouží výhradně rychle působící léčiva, a to včetně rychle působících inzulínových analog (1).

Vývoj inzulínoterapie do současnosti shrnuje tabulka 1.

Inzulínová analoga

Inzulínová analoga představují chemicky upravené molekuly lidského inzulínu. Chemická úprava mění vlastnosti inzulínu tak, jak je

požadováno. Inzulínová analoga dělíme na rychle působící a na bazální. V běžné praxi dnes již používáme analoga 2. generace.

Rychle působící analoga 1. generace představují kromě inzulínu lispro (Humalog) inzulíny aspart (NovoRapid) a glulisin (Apidra). Bazálními analogy 1. generace jsou inzulíny detemir (Levemir) a glargin (U100, Lantus). Mezi bazální analoga 2. generace řadíme inzulíny glargin U300 (Toujeo) a degludek (Tresiba). Rychle (resp. ultrarychle) působícími analogy 2. generace jsou faster aspart (Fiasp) a lispro-aabc (Lyumjev).

První rychlý analog lispro byl vytvořen tak, že na 28. a 29. aminokyselíně B řetězce jsou substituovány lysin a prolin. Výsledkem je snížená tendence k tvorbě hexamerů a inzulín se proto vstřebává z podkoží rychleji než klasický rozpustný humánní inzulín (3).

Naopak v případě prvního bazálního analoga glarginu U-100 bylo docíleno předvídatelnějšího, delšího a ploššího účinku ve srovnání s NPH inzulínem změnou na 21. pozici řetězce A (glycin) a přidáním argininu na 31. a 32. pozici řetězce B. Inzulín glargin je plně rozpustný při kyselém pH (4,0), a takto je také aplikován. Při neutrálním pH má

Tab. 1. „Evoluce“ inzulínoterapie (připraveno podle 5–8)

1921	Objev inzulínu.
1922	První pacient dostává injekci inzulínu. Eli Lilly & Co. začíná s přípravou komerční výroby inzulínu, problémem je nedostatek zvířecích slinivek a až 25% variabilita účinku mezi jednotlivými vyrobenými šaržemi. Situaci zlepši až vývoj izoelektrické precipitace, která je schopna snížit tuto variabilitu na 10 %. První komerční preparát inzulínu Illetin se dostává na trh v polovině roku 2023.
1923	Za objev inzulínu byla udělena Nobelova cena za fyziologii a lékařství doktoru Fredericku Bantingovi a prof. Johnu Macleodovi.
1923	Inzulín se dostává do Evropy – August Krogh z Kodaňské univerzity získává autorizaci od Univerzity v Torontu, aby přenesl výrobu do Skandinávie a v témže roce Nordisk Insulin Laboratory začíná s jeho výrobou v Evropě.
1936	Prodloužení účinku inzulínu pomocí protaminu (idea dánského chemika Hagedorna) a zinku (Kanadáné Scott a Fisher), první takové inzulíny s prodlouženým účinkem představila v tomto roce Novo Nordisk Pharmaceuticals, Inc.
1950	Středně dlouho působící NPH (Neutral Protamine Hagedorn) inzulín.
1954	Amorfní inzulíny lente (semi-lente, lente a ultralente), jejich farmakokinetika a efekt záležely na obsahu zinku.
1958	Za práci na stanovení primární struktury proteinů, zvláště pak inzulínu, udělena Nobelova cena za chemii Fredericku Sangerovi.
1963	Vytvořen prototyp inzulínové pumpy Dr. Arnoldem Kadoshem.
1978	Chromatograficky čištěné zvířecí inzulíny (tzv. monokomponentní, značené MC).
1978	David Goeddel s kolegy v laboratořích Genentech připravil první lidský inzulín vyrobený rekombinantní technologií. Následně pak Eli Lilly & Co. podepisuje s Genentechem dohodu o využití rekombinantní technologie pro komerční výrobu inzulínu.
1979	První komerčně dostupná inzulínová pumpa. První „nositelnou“ inzulínovou pumpu představil předtím v roce 1976 Dean Kamen.
1981	Semisynteticky připravený lidský inzulín.
1982	Lidský inzulín získaný rekombinantní technologií (Humulin) se dostává na trh.
1985	Inzulínové pero NovoPen®.
1993	Výsledky studie DCCT jasně ukázaly na vztah mezi kompenzací diabetu a vznikem chronických komplikací diabetu a na nutnost používat u pacientů s diabetem 1. typu výhradně intenzifikovaný inzulínový režim.
1996	První rychlý inzulínový analog (lispro); následovaly pak aspart (2000), glulisin (2004).
21. století	
2000	První bazální inzulínový analog (glargin); detemir je schválen v roce 2005.
2006	MiniMed představuje „the MiniMed Paradigm REAL-Time system“ propojující inzulínovou pumpu se systémem kontinuální monitorace koncentrace glukózy.
2006–2007	Inhalační inzulín Exubera (2014 pak Afrezza).
2015	Bazální inzulínová analoga 2. generace.
2016	Biosimilární bazální inzulínový analog*.
2016	FDA (U.S. Food and Drug Administration) schvaluje kombinované přípravky bazální inzulínový analog + GLP-1 receptorový agonista (degludek + liraglutid resp. glargin + lixisenatid).
2017	FDA schvaluje první inzulínovou pumpu s funkcí hybridní uzavřené smyčky, tj. MiniMed 670G s glukózovým senzorem Guardian 3.
2018	Biosimilární rychlý inzulínový analog*.
?	Bazální inzulíny aplikovatelné 1x týdně (fáze III již vyhodnocena pro ikodek).

Legenda tabulky

Éra zvířecích inzulínů

Éra lidského inzulínu

Éra inzulínových analog

* Pozn. Na sklonku 20. let tohoto století se objevují také tzv. biosimilární inzulíny. Biosimilární lék má účinek podobný referenčnímu léčivu. Základním požadavkem pro jeho klinické použití je průkaz jeho bezpečnosti a účinnosti. Výhodou je nižší cena. Smyslem vývoje těchto léčiv je zajistit dostupnost inzulínu všem, kdo ho potřebují.

ale malou rozpustnost, a tak po subkutánním podání rychle tvoří mikroprecipitáty, a z tohoto depa je pak plynule uvolňováno jeho malé množství do oběhu (3).

Současná inzulinoterapie pacientů s diabetem 1. typu

V případě pacientů s DM1 volíme intenzifikovaný inzulínový režim, a to buď ve formě MDI, nebo ve formě léčby inzulínovou pumpou. Preferována jsou inzulínová analoga 2. generace, kdy není potřeba (pokud není výraznější hyperglykemie) předsazovat aplikaci prandiálního inzulínu před jídlem (9).

V rámci MDI je doporučováno volit bazální analoga 2. generace i s ohledem na jejich větší bezpečnost z hlediska rizika hypoglykemie. Navíc jejich praktickou výhodou je i flexibilita času podání (není nutné přesně dodržovat čas aplikace) (10).

V případě léčby IP máme pro naše pacienty dnes již k dispozici pumpu s funkcí tzv. hybridní uzavřené smyčky (HCL – Hybrid Closed Loop). V tomto případě zjednodušeně řečeno o bazální dávce rozhoduje algoritmus (buď integrovaný přímo do pumpy, nebo algoritmus pracuje na propojeném chytrém mobilním telefonu), a to podle dat z glukózového senzoru, který musí mít pacient pochopitelně zaveden. Alternativou, pokud pacient nechce/nemůže funkci HCL využívat (pumpa toto neumožňuje nebo pacient například nemá zavedený glukózový senzor), je klasické rozvržení dne do několika automaticky podávaných bazálních dávek.

V každém případě si pacient podává dávku inzulínu k jídlu, optimálně za využití tzv. bolusového kalkulátoru (který je opět integrován do IP). Pacient zadává množství konzumovaných sacharidů a kalkulátor vypočítává potřebnou dávku za využití dalších přednastavených parametrů (poměr sacharidy – inzulín, inzulínová citlivost, tzv. čas aktivního inzulínu). Ač to může vypadat složitě, tyto funkce pacientovi velmi usnadňují léčbu. Pouze je nezbytně nutné, aby pacient dobře zvládal počítání sacharidů (4).

To platí i pro režim MDI, kdy je dnes preferovanou variantou tzv. flexibilní dávkování, kdy pacient místo striktně dané dávky inzulínu k jídlu aplikuje inzulín podle toho, co hodlá konzumovat a zda je nutná korekce glykemie před jídlem. K usnadnění výpočtu dávky inzulínu k jídlu může pacient také využívat různé mobilní aplikace (4).

Pro úplnost je nutné doplnit důležitou technickou poznámku, že v IP Tandem se mají používat z důvodu nebezpečí okluze systému pouze preparáty lispro a aspart (11).

Také je potřeba uvést, že pro pacienty na MDI jsou k dispozici předplněná jednorázová inzulínová pera, dále že existují pera s možností nastavení dávky po 0,5 IU a také, že existují pera s pamětí, kdy údaje z nich lze stahovat do mobilní aplikace a je možné propojovat data o dávkování inzulínu perem s daty z glukózového senzoru, což dále zlepšuje možnosti managementu léčby diabetu (6).

Současná inzulinoterapie pacientů s diabetem 2. typu

Inzulinoterapie není léčbou první linie u pacientů s DM2. Obvykle je zahájeno podávání bazálního inzulínu, pokud není dosaženo uspokojivé kompenzace diabetu kombinací dvou či tří jiných antidiabetik, přičemž lékem první volby pro DM2 pacienty zůstává metformin. Nicméně inzulinoterapie může být zahájena již i při stanovení diagnózy DM2, a to zejména pokud má pacient glykemie vstupně nad 15 mmol/l a má HbA_{1c} nad 75 mmol/mol. Zprvu agresivnější přístup umožní dřívější kompenzaci diabetu a je pak snáze možná deeskalace terapie (12).

Pokud nestačí ani přidání bazálního inzulínu do terapie diabetu, je při další intenzifikaci dobré zvážit jako první způsob jeho kombinaci s GLP-1 agonisty. Nicméně někdy je nutné přidání prandiálního inzulínu, byť zprvu třeba jen k největšímu jídlu, resp. k jídlu, po kterém pozorujeme výrazné vzestupy glykemie. Na nutnost přidání prandiálního inzulínu také ukazuje to, že bazální dávka již dosáhla hodnoty 0,5 IU/kg, a přesto je kompenzace diabetu stále neuspokojivá. Je proto také s výhodou mít k dispozici data z glukózového senzoru, která jasně ukáží, kde jsou problémy k řešení (viz kazuistika – Obr. 1). Určitá

Obr. 1. Ilustrativní kazuistika

Pacient ročník narození 1939

DM2 od r. 2006

Převzat do péče v roce 2024, do té doby pouze monoterapie PAD – dapagliflozin (intolerance metforminu).

Při převzetí:

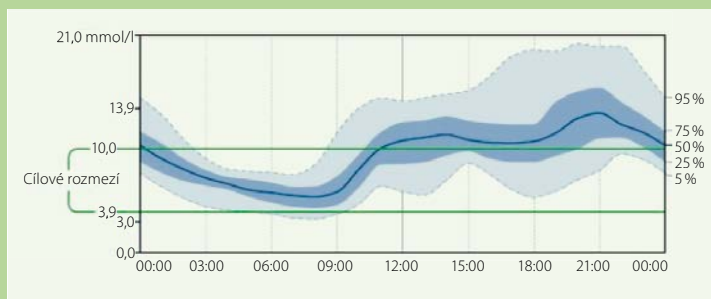
- HbA_{1c} 74 mmol/mol,
- u pacienta přítomny všechny chronické mikrovaskulární komplikace diabetu,
- dále léčen pro hypertenzi a dyslipidemii,
- jinak ale velmi aktivní a výborně spolupracující štíhlý senior.

Vstupně nízká hladina C peptidu, proto byla zahájena inzulinoterapie (zprvu bazálním inzulínovým analogem 2. generace), kontrola po měsíci, z dat glukózového senzoru (AGP – Ambulatory Glucose Profile) bylo ale zřejmé, že bude nutné podávat i prandiální inzulín.

Diskuze: Dřívější intenzifikace diabetické terapie mohla zabránit nebo alespoň oddálit pokles vlastní inzulínové produkce a je pravděpodobné, že progresse diabetických komplikací nemusela být tak výrazná.

Závěr: Intenzifikaci diabetické terapie není radno odkládat.

Data z glukózových senzorů jsou výborným nástrojem pro bezpečnou a efektivní úpravu léčby diabetu.



část pacientů s DM2 nakonec stejně potřebuje IIT a lze i u nich zvážit léčbu inzulínovou pumpou. Vždy je potřeba mít na paměti, že cílem je dosáhnout uspokojivé kompenzace diabetu za využití nejnižších možných dávek inzulínu, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemií a nežádoucího váhového přírůstku (12).

Zatímco kombinované přípravky bazální inzulín plus GLP-1 receptorový analog jsou doporučovanou volbou v léčbě pacientů s DM2, je zaznamenáván odklon od mixovaných léčiv (rychle působící inzulín plus bazální inzulín, a to v různém poměru). Je to dáno horšími možnostmi úpravy dávky, tj. pokud potřebuji změnit dávku jedné složky, nejde to bez simultánní změny druhé složky (3–4, 12).

Bazální inzulínová analoga aplikovaná jednou týdně

Ukazuje se, že minimálně 25 % pacientů s DM2 vyžaduje inzulínoterapii. Nicméně i po jejím zahájení stejně významná část těchto pacientů nedosáhne adekvátní metabolické kontroly. Důvodem může být odkládání iniciace inzulínoterapie ze strany lékaře, komunikační problémy mezi lékařem a pacientem, strach z hypoglykemie a/nebo váhového přírůstku a dále nutnost titrace dávky inzulínu, což může být pro některé pacienty složité. A samozřejmě je zde i sama nezbytnost injekční aplikace inzulínu, která může velmi významně snižovat u některých pacientů adherenci k léčbě. To, že je potřeba se situací zabývat, potvrzují data z USA, která dokladují dokonce zhoršování výsledků pacientů v posledních letech, a to i přes rozvoj moderních antidiabetik a technologií. V letech 2007–2010 dosáhlo glykovaného hemoglobinu pod 53 mmol/mol 57,4 % amerických pacientů s DM2, kdežto v letech 2015–2018 to bylo pouze 50,5 % (13).

Logistiku inzulínoterapie mohou významně usnadnit bazální inzuliny, které se aplikují 1× týdně (3. generace bazálních inzulínových analog). V současné době se jedná o preparáty ikodek a tzv. basal insulin Fc (BIF) alias inzulín efsitora alfa. Tyto inzuliny se mohou uplatnit nejen u pacientů s DM2, ale i u těch s DM1, kteří mají problémy s adherencí k léčbě (1, 14).

Ikodek má změněné 3 aminokyseliny a má, podobně jako inzulín degludek, připojenou na pozici C20 kyselinu ikosanovou. Tato chemická úprava vede k tomu, že ikodek má nižší afinitu k inzulínovému receptoru, je snížena jeho enzymatická degradace a je zlepšena jeho rozpustnost. Připojení uvedené mastné kyseliny umožňuje silnou, nekovalentní, ale reverzibilní vazbu na albumin. Takto vzniká neaktivní depo, ze kterého jsou inzulínové molekuly pomalu uvolňovány. Poločas ikodeku je 8,2 dne. Koncentrace inzulínu je proporcionální aplikované dávce a nezáleží přitom na místě aplikace (15).

Zcela jinak je konstruován BIF, jehož základem je IgG-Fc fúzní technologie, která byla použita např. v případě etanerceptu nebo z diabetologických léčiv u dulaglutidu. V případě BIF je homodimer inzulínové molekuly kovalentně fúzován s Fc částí imunoglobulinu IgG2. Přitom imunoglobulin IgG patří spolu s albuminem k plazmatickým bílkovinám s nejdelším poločasem, který je 20 dnů. Kromě toho má BIF i změněné některé aminokyseliny, což zajišťuje chemickou a fyzikální stabilitu a snižuje receptorovou afinitu. Výsledkem je opravdu neuvěřitelný poločas 17 dnů a velmi plochý profil jeho

účinku (16). Obě léčiva dosáhla III. fáze klinického zkoušení (RCTs – Randomised Control Trials) a pro ikodek jsou již k dispozici i kompletní výsledky. U něj se v rámci III. fáze jednalo o RCT studie s akronymem ONWARDS (Once Weekly Analogue Exploring Diabetes), kterých bylo provedeno celkem šest. Šestá se přitom týkala pacientů s DM1. Všechny měly jako primární endpoint pokles HbA_{1c} (14). Předmětem posuzování je ve studiích COMBINE i kombinace ikodeku a semaglutidu, zde si na závěry ale musíme ještě počkat. Výsledky II. i III. fáze testování ikodeku jsou shrnuty v podobě metaanalýzy, která říká, že pokles HbA_{1c} u pacientů s DM2 je větší při porovnání s glarginem a je srovnatelný s inzulínem degludek (17). Již v rámci II. fáze bylo u ikodeku prokázáno, že je s výhodou použít na začátku tzv. sytící dávku (v originále „loading dose“), která umožní dosáhnout více času v cílovém rozmezí, a to bez nárůstu počtu/závažnosti hypoglykemií (18). V praxi to znamená, že první dávka ikodeku je dvojnásobná oproti následné standardní dávce.

V případě BIF nesou studie III. fáze akronym QWINT (Once Weekly Insulin Therapy), je jich pět, ale souhrnné výsledky ještě nejsou k dispozici (14).

Dobrou zprávou je, že u inzulínů ikodek a BIF nebyly zaznamenány závažnější lokální reakce či třeba tvorba protilátek (14, 17).

Výsledky jsou tedy slibné, nicméně bude třeba studií z reálné praxe a bylo by určitě dobré, aby tyto studie měly unifikované endpointy a moderní komparátory, tedy aby byly např. rovnou porovnávány tyto inzuliny s analogy 2. generace, a ne první atd.

Ostatní vyvíjené inzulínové přípravky s dlouhou dobou působení mají zatím problém s velkou variabilitou v absorpci a účinku.

V každodenní běžné praxi se také více neuplatnila například preparáty léčiva s alternativní cestou podání (inhalační) (3). Byť s ohledem na nazální aplikaci inzulínu bych na závěr zmínila zajímavou skutečnost, která dokládá nesmírnou škálu efektu inzulínu a je důkazem, kolik toho ještě o fyziologii jeho působení nevíme.

Inzulínová rezistence

Ukazuje se, že problém představuje nejen periferní inzulínová rezistence, ale i ta centrální a že obě spolu navíc úzce souvisí. V mozku se nachází inzulínové receptory, i když inzulín pro vstup glukózy do neuronů není potřeba. Inzulín překonává hematoencefalickou bariéru (HEB) tzv. transcytózou vázaný na svůj receptor. V místech, kde není HEB tak výrazná (např. nukleus arcuatus či hypothalamus), jsou důležité pro jeho vychytávání receptory na zvláštních buňkách, tzv. tanycytech. Inzulín nacházíme i v mozkomíšním moku (MMM). Existují dokonce spekulace o tom, že inzulín může být v centrálním nervovém systému v malém množství lokálně produkován. Nižší hladiny inzulínu v MMM přitom mají lidé obézní a celkově ti, co jsou inzulínorezistentní. Tito lidé mají typicky kombinovanou periferní a centrální inzulínovou rezistenci. S věkem rovněž přirozeně klesá transport inzulínu do MMM (19).

Dobrou představu o možném významu účinku inzulínu v mozku, a tedy i o důsledcích centrální inzulínové rezistence, poskytl knock-out model cílený na inzulínové receptory v mozku experimentálních hlodavců. Ti měli pak zvýšený příjem potravy, celkově byli obézní, vyvinula se u nich systémová inzulínová rezistence a měli hypertriglyceridemii (20).

Inzulin v mozku ovlivňuje inzulinovou citlivost v játrech a snižuje produkci glukózy v játrech, což je mediováno přes parasympatikus. Rovněž podporuje periferní produkci inzulinu, zejména tedy druhou fázi stimulované inzulinové odpovědi. Existují i důkazy o vlivu inzulinu na paměť, kognitivní schopnosti a synaptickou plasticitu. Funkční studie naznačují, že nazálně aplikovaný inzulin sice celkově glykemií

snižovat významněji nebude, může ale ovlivňovat paměť, náladu či jídelní chování, a to alespoň v některých populacích, a je zde potenciál zlepšovat celkovou inzulinovou senzitivitu a pozitivně upravovat řízení glukózové homeostázy (19).

Terapeutický význam inzulinu může tedy v budoucnu přesáhnout jeho současný účel jako léku upravujícího hladinu glykemie.

LITERATURA

1. Rosenstock J, Juneja R, Beals JM, et al. The Basis for Weekly Insulin Therapy: Evolving Evidence With Insulin Icodec and Insulin Efsitora Alfa [published correction appears in *Endocr Rev.* 2024 May 7;45(3):436. doi: 10.1210/edrev/bnae012]. *Endocr Rev.* 2024;45(3):379-413. doi:10.1210/edrev/bnad037.
2. Žáková L, Jiráček J. Biosyntéza, sekrece a degradace inzulinu. *Chem. Listy* 2005; 99:772-781.
3. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, et al. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev.* 2020;41(5):733-755. doi:10.1210/edrev/bnaa015.
4. Weiskorn J, Saboo B, Danne T. Current and Future Strategies in Insulin Development and Treatment. *Horm Res Paediatr.* Published online July 24, 2024. doi:10.1159/000540424.
5. Attie AD, Tang QQ, Bornfeldt KE. The insulin centennial-100 years of milestones in biochemistry. *J Biol Chem.* 2021;297(5):101278. doi:10.1016/j.jbc.2021.101278.
6. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther.* 2020 Jun;11(6):1251-1269. doi: 10.1007/s13300-020-00831-z. Epub 2020 May 14. PMID: 32410184; PMCID: PMC7261311.
7. Quianzon CC, Cheikh I. History of insulin. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2012 Jul 16;2(2). doi: 10.3402/jchimp.v2i2.18701. PMID: 23882369; PMCID: PMC3714061.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuith S, et al. 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(14):977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401.
9. Šumník Z, Prázný M, Pelikánová T, Škrha J. Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP. 2022 [cited 2025 Jan 28] Available from: <http://www.diab.cz/standardy>.
10. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(1):45-56. doi:10.1001/jama.2017.7117.
11. Bezpečnostní upozornění. [cited 2025 Jan 28] Available from: <https://www.aimport.cz/inzulino-pumpa-t-slim-x2tm> a <https://www.tandemdiabetes.com/cs-cz/home>.
12. Škrha J, Prázný M, Pelikánová T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. 2020. [cited 2025 Jan 28] Available from: <http://www.diab.cz/standardy>.
13. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2219-2228. doi:10.1056/NEJMsa2032271.
14. Trevisan R, Conti M, Ciardullo S. Once-weekly insulins: a promising approach to reduce the treatment burden in people with diabetes. *Diabetologia.* 2024;67(8):1480-1492. doi:10.1007/s00125-024-06158-9.
15. Plum-Mörschel L, Andersen LR, Hansen S, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Insulin Icodec After Subcutaneous Administration in the Thigh, Abdomen or Upper Arm in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig.* 2023;43(2):119-127. doi:10.1007/s40261-022-01243-6.
16. Heise T, Chien J, Beals JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin Fc (insulin efsitora alfa), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(4):1080-1090. doi:10.1111/dom.14956.
17. Soetedjo NNM, Permana H, Hariyanto TI, et al. Once-weekly insulin icodec as novel treatment for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;205:110984. doi:10.1016/j.diabres.2023.110984.
18. Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, et al. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1586-1594. doi:10.2337/dc20-2877.
19. Heni M. The insulin resistant brain: impact on whole-body metabolism and body fat distribution. *Diabetologia.* 2024;67(7):1181-1191. doi:10.1007/s00125-024-06104-9.
20. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.* 2000;289(5487):2122-2125. doi:10.1126/science.289.5487.2122.