

Leczenie cukrzycy: insulina i inkretyny

Michael J. Fowler, MD

Nota wydawcy

Artykuł stanowi czwartą część z 8-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy. Ta seria jest uaktualnieniem 12-częściowej serii publikowanej na łamach *Clinical Diabetes* w latach 2006-2009. Artykuły z poprzedniej serii są dostępne pod adresem <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach *Diabetologii po Dyplomie*.

Część 1: insulina – podstawy

Insulina była pierwszym i pozostaje najskuteczniejszym sposobem kontroli glikemii u chorych na cukrzycę. Po raz pierwszy została zastosowana w leczeniu cukrzycy przez Fredericka Bantinga i Charlesa Besta w 1922 roku. Początkowo sądzono, że jej substytucja jest sposobem na wyleczenie cukrzycy, jednak wkrótce stało się oczywiste, że jest to jedynie metoda kontroli choroby. Zgodnie z aktualną wiedzą insulina może być stosowana jako metoda kontroli hiperglikemii w każdej postaci cukrzycy. W przeszłości insulinę otrzymywano z trzustek zwierząt, a obecnie jest ona syntetyzowana metodami rekombinacji DNA przez mikroorganizmy. Zastosowanie insuliny otrzymanej za pomocą technik inżynierii genetycznej obniżyło immunogenność dostępnych insulin.

Cukrzycę typu 1 charakteryzuje utrata czynności komórek β trzustki oraz bezwzględny niedobór insuliny. Podstawą w leczeniu tej postaci cukrzycy jest więc insulina. Ponieważ cukrzyca typu 1 nie wpływa na insulinooporność, chorzy, aby utrzymać prawidłowe stężenia glukozy, wymagają małych dawek insuliny. Cukrzycę typu 2 charakteryzuje początkowy wzrost insulinooporności, po którym następuje relatywny spadek wydzielania insuliny. Na skutek insulinooporności i postępującego niedoboru insuliny chorzy na cukrzycę typu 2 zwykle wymagają większych dawek insuliny ze stopniowym wzrostem jej dawkowania.

Od momentu wykrycia, w celu modyfikowania profilu farmakokinetycznego in-

suliny, umieszczano ją w różnych roztworach zmieniających szybkość jej wchłaniania lub osiągnąć to przez modyfikację jej budowy molekularnej. Część preparatów insuliny charakteryzuje się relatywnie szybkim działaniem, inne działaniem przedłużonym. Ponadto insuliny w schematach terapeutycznych mogą być zastosowane oddzielnie lub w postaci mieszanek.

Krótko- i szybko działające insuliny

Krótko działająca insulina była pierwszym dostępnym na rynku preparatem. W momencie wstrzyknięcia insulina tworzyła heksamerowe związki, które dość trudno wchłaniały się do krążenia. Heksamery stopniowo dysocjowały do dimerów i monomerów, które następnie szybciej się wchłaniały.

Insulinę krótko działającą charakteryzuje początek działania w ciągu 30-60 minut od wstrzyknięcia, szczyt w 2-3 h, a całkowity czas działania wynosi 8-10 h. Z powodu opóźnionego działania tych insulin pacjentów instruowano, aby podawali je około 30 minut przed posiłkiem, co może być bardziej uciążliwe niż stosowanie analogów insuliny, które mogą być podawane przed samym posiłkiem.

Inną niedogodnością związaną ze stosowaniem ludzkiej insuliny krótko działającej jest jej profil farmakokinetyczny nieodpowiadający tempu wchłaniania węglowodanów, w przeciwieństwie do analogów insuliny. W związku z tym krótko działająca insulina będzie sprzyjać wczesnej poposiłkowej hiperglikemii oraz opóźnionej hipoglikemii, występują-

cej kilka godzin po posiłku. Może to być szczególnie wyraźne u chorych na cukrzycę typu 1 z powodu ich dość dużej insulinooporności.

Krótko działająca insulina ludzka ma, w porównaniu do innych preparatów insuliny, też pewne cechy, które można uznać za korzystniejsze. Ponieważ jej budowa jest identyczna z insuliną endogenną, immunogenność jest bardzo mała, o wiele mniejsza od preparatów otrzymanych z trzustek zwierzęcych. Koszty jej wytworzenia również stanowią zaletę – jest to 1/4 ceny szybko działających analogów insuliny.

W Stanach Zjednoczonych dostępne są trzy rodzaje szybko działających analogów insuliny: lispro, aspart, glulizyna. We wszystkich trzech rodzajach analogów insuliny cząsteczkę tak zmodyfikowano, aby dysocjacja od heksamerów do dimerów i monomerów występowała tuż po wstrzyknięciu.

Szybka dysocjacja powoduje szybkie wchłanianie insuliny tuż po jej podaniu. Dzięki temu preparaty analogów szybko działających mogą być podane na początku posiłku, co dla wielu chorych jest sytuacją łatwiejszą do zaakceptowania w porównaniu z koniecznością pamiętania o półgodzinnym odstępie przed planowanym posiłkiem.

Wszystkie rodzaje szybko działających analogów dostępne są w fiolkach lub automatycznych dozownikach (penach). Insuliny lispro i aspart cechuje początek działania w ciągu 5-15 minut od podania, szczyt aktywności w ciągu 30-90 min i czas działania wynoszący 4-6 h. Szybko działające analogi insuliny osiągają maksymalne stężenia we krwi dwukrotnie większe i dwukrotnie szybciej w porównaniu z insuliną ludzką krótko działającą.^{4,5} Glulizynę, jeden z nowszych analogów, charakteryzuje szybszy początek działania w porównaniu z lispro.⁶ Z tego powodu może być podana po posiłkach, a niekoniecznie tuż przed.

Szybko działające analogi insuliny, w porównaniu z insuliną krótko działającą, le-

piej kontrolują stężenia glukozy po posiłku i rzadziej są przyczyną hipoglikemii poposiłkowej. Stężenia analogów insuliny charakteryzuje również mniejsza zmienność.¹ Główną ich wadą jest cena 4-krotnie przewyższająca cenę krótko działającej insuliny ludzkiej.

Insuliny o pośrednim czasie działania i insuliny długodziałające

Czas działania ludzkiej insuliny krótko działającej można wydłużyć albo przez modyfikację roztworu zawierającego insulinę, albo samej cząsteczki insuliny. Pozwala to uzyskać profil farmakokinetyczny naśladujący podstawowe wydzielanie insuliny.

Obecnie w Stanach Zjednoczonych dostępny jest jeden preparat insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania i dwa długodziałające analogi. Dodanie protaminy do roztworu krótko działającej insuliny ludzkiej tworzy roztwór insuliny protaminy Hagedorn (NPH). Po podaniu podskórnym początek działania tej insuliny zawiera się w przedziale 2-4 h, szczyt między 4 a 10 h, a efektywny czas działania wynosi 10-16 h. Z powodu szczytu działania NPH częstość epizodów hipoglikemii jest większa w porównaniu do detemiru i glarginy, charakteryzujących się bardziej równomiernym czasem działania bez wyraźnego szczytu. NPH może być podawana 2-3 razy dziennie jako insulina podstawowa lub rano w połączeniu z krótko działającą i bolusem insuliny, zapewniając odpowiednie zapotrzebowanie na insulinę dla posiłku południowego.

Również dwie insuliny szybko działające, lispro i aspart, dostępne są w roztworach w połączeniu z protaminą, co odpowiednio wydłuża czas ich działania. W takim przypadku ich składowa o wydłużonym działaniu jest podobna do NPH.⁵

Insulina NPH nie jest droga i jest dostępna bez recepty. Ma jednak swoje ograniczenia, m.in. różnice we wchłanianiu, występujące u poszczególnych pacjentów, co może powodować zmienność w uzyskaniu szczytu i czasie działania między wstrzyknięciami.^{3,7}

Czas działania insuliny można również wydłużyć, dodając do jej roztworu jony cynku. W ten sposób stworzono insuliny lente i ultralente. Te preparaty w Stanach Zjednoczonych są jednak już niedostępne.

Długodziałające insuliny mają naśladować podstawowe wydzielanie insuliny w organizmie. Obecnie ten rodzaj działania zapewniają analogi insuliny: detemir i glargina. Obydwa preparaty sprzedawane są w fiolkach i wkładkach do penów.

Glarginę wyprodukowano po raz pierwszy w 2001 roku. Podobnie jak

w przypadku krótko działających analogów, tak zmodyfikowano skład aminokwasów w cząsteczce insuliny, aby wydłużyć czas wchłaniania z miejsca podania do krwiobiegu. Zmiany w budowie aminokwasowej powodują, że glargina jest rozpuszczalna w roztworach kwaśnych (umieszczanych w ampułkach). W momencie podania podskórnego płyn śródtkankowy neutralizuje kwaśne pH, a glargina zostaje wytrącona, tworząc rezerwuuar, z którego będzie powoli wchłaniana. Ten proces odpowiedzialny jest za wydłużony okres półtrwania glarginy, osiągający 24 h.^{3,4} Wydłużony czas działania glarginy bez szczytu działania zmniejsza, w porównaniu z NPH, ryzyko hipoglikemii.

Glargina podawana jest raz na dobę, co poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorego. Kosztuje jednak 2-3-krotnie więcej niż insuliny NPH, przy czym nie wykazano jednoznacznie, aby skuteczniej od insuliny NPH obniżała wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Wstrzyknięcie glarginy, szczególnie w większych dawkach, ze względu na kwaśny odczyn roztworu może w miejscu podania wywołać uczucie pieczenia.

Detemir wprowadzono do leczenia niedawno i wykorzystano w nim nieco inne mechanizmy wydłużające okres półtrwania. Do cząsteczki insuliny dołączono 14-węglowy kwas tłuszczowy. Hydrofobowe właściwości reszty kwasu tłuszczowego zwiększają powinowactwo detemiru do albuminy, powodując, że w krążeniu systemowym insulina przemieszcza się w połączeniu z cząsteczką albuminy.

Ponieważ tylko wolna cząsteczka jest aktywna biologicznie, efektywny okres półtrwania detemiru jest wydłużony w porównaniu z insuliną ludzką krótko działającą. W typowo przepisywanych dawkach wynosi on 14-21 h, ale podobnie jak w przypadku innych preparatów, wydłuża się przy większych dawkach. Detemir cechuje również, w odniesieniu do insuliny NPH, bardziej przewidywalne działanie hipoglikemizujące. Należy go podawać 1-2 razy na dobę.

Zastosowanie detemiru u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2, w porównaniu z insuliną NPH, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Podobnie jak glargina, detemir dostępny jest w postaci fiolek i penów, ale jego główną wadą jest również wyższa cena od insuliny NPH. Przy jego podawaniu nie odnotowano też, w porównaniu do insuliny NPH, większej redukcji wartości HbA_{1c}.

Schematy insulinoterapii

W klasycznym schemacie insulinę NPH i krótko działającą podawano 2 razy na

dobę: rano i wieczorem. Ponieważ te insuliny można mieszać, podejście to minimalizuje liczbę niezbędnych wstrzyknięć.

Krótko działająca insulina ludzka podawana rano zapewnia kontrolę stężeń glukozy po śniadaniu, a jej wydłużony składnik działania naśladuje dodatkowo działanie insuliny podstawowej. Insulina NPH ze względu na dwufazowość, tj. długi czas działania i występowanie przedłużonego szczytu działania w ciągu 4-10 h zapewnia odtworzenie podstawowego wydzielania insuliny oraz kontrolę glikemii po posiłku w ciągu dnia. Drugie wstrzyknięcie insuliny NPH i krótko działającej stosowane jest przed posiłkiem wieczornym. Insulina krótko działająca zmniejsza wówczas stężenia glukozy po kolacji, natomiast NPH odtwarza podstawowe wydzielanie insuliny w nocy. Dodatkowa dawka korekcyjna insuliny w przypadku stwierdzenia hiperglikemii może być podana do śniadania lub kolacji.

Tradycyjny schemat insulinoterapii nie się ze sobą szereg utrudnień. Pokrywające się profile działania insuliny NPH i krótko działającej mogą być powodem epizodów hipoglikemii, zapobieganie którym wymaga dodatkowego posiłku: II śniadania lub przekąski przed snem. Chorzy muszą też przestrzegać sztywnego schematu dnia: spożywanie lunchu o stałej porze, ze stałą ilością węglowodanów determinowaną dawką insuliny NPH podanej kilka godzin wcześniej. Opóźnienie godziny spożycia lunchu będzie przyczyną hipoglikemii, natomiast opóźnienie śniadania lub kolacji spowoduje hiperglikemię na skutek malejącego działania NPH.

Nowocześniejszy schemat insulinoterapii opiera się na podaniu w 1-2 wstrzyknięciach długodziałających analogów insuliny (glarginy lub detemiru) odzwierciedlających podstawowe wydzielanie insuliny oraz podaniu szybko działających insulin (lispro, aspart, glulizyna) kontrolujących stężenia glukozy po posiłkach. Ten intensywny schemat wymaga 4 wstrzyknięć insuliny i stara się naśladować fizjologiczne wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki. Chorzy mogą uelastyczyć schemat spożywania posiłków, przesuwając ich godziny z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii (tak długo, jak stężenie insuliny podstawowej nie jest zbyt duże). Dawka szybko działającego analogu insuliny ustalana jest na podstawie aktualnej zawartości węglowodanów w planowanym posiłku. Chorzy powinni kontrolować stężenie glukozy przed każdym posiłkiem i w sytuacji hiperglikemii korygować dawkę szybko działającego analogu insuliny.⁴

Leczenie długodziałającym analogiem insuliny, którego profil zbliżony jest do podstawowego wydzielania insuliny, zamiast NPH, u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 zmniejsza ryzyko hipoglikemii.^{5,7,11,12} W dużych badaniach nie wykazano jednak dla tej formy terapii istotnej poprawy wartości HbA_{1c}. Koszty leczenia dwoma rodzajami analogów insuliny przewyższają istotnie koszty leczenia insuliną ludzką krótkodziałającą w połączeniu z NPH.

Rozpoczynanie insulinoterapii

Powszechnym problemem, przed jakim stają lekarze interniści, jest rozpoczynanie terapii insuliną u chorych na cukrzycę typu 2. Ponieważ w cukrzycy typu 1 od początku występuje bezwzględny niedobór insuliny, wszyscy ci chorzy wymagają leczenia insuliną. Terapię insuliną należy rozpoczynać w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1, a intensywna insulinoterapia jest preferowaną metodą postępowania. Cukrzycę typu 2 charakteryzuje powolna utrata czynności komórek β trzustki, co ostatecznie doprowadza do konieczności rozpoczęcia insulinoterapii. Moment jej wdrożenia jest często kwestią sporną w opinii lekarzy, a u chorych wywołuje lęk.

Zgodnie z uzgodnionym stanowiskiem American Diabetes Association (ADA) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) wskazaniem do rozpoczęcia leczenia insuliną jest wartość HbA_{1c} >7% mimo modyfikacji stylu życia i leczenia metforminą. Terapię można również opóźnić do chwili, gdy skojarzenie metforminy z pochodnymi sulfonilomocznika, tiazolidynedionami lub obydwojma lekami okaże się leczeniem nieskutecznym w kontroli glikemii.

Typowo leczenie insuliną rozpoczyna się przez dołączenie insuliny podstawowej do schematu leczenia lekami doustnymi. Dawka początkowa wynosi 0,2 j./kg/24 h i zwiększa się ją co 5 dni do momentu, gdy glikemia na czczo spadnie <100 mg/dl.^{3,13} Część badań wskazuje, że akceptowanym schematem rozpoczynania insulinoterapii jest podawanie mieszanek insulinowych (zawierających składnik szybko- lub krótkodziałający w połączeniu z długodziałającym).¹⁴ W miarę nasilania się niedoboru insuliny w cukrzycy typu 2 zasadne jest dołączenie insuliny doposiłkowej w celu kontroli stężeń glukozy po posiłkach lub korekty występującej hiperglikemii.

Szczególne uwarunkowania

Rozpoczynając i modyfikując dawki insuliny należy pamiętać, że w wybranych sytu-

acjach, ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii, wymagana jest większa ostrożność. ADA zaleca, aby chorzy stosujący intensywne formy insulinoterapii kontrolowali stężenie glukozy co najmniej 3 razy na dobę. Również chorzy z mniejszą liczbą wstrzyknięć insuliny powinni mierzyć stężenie glukozy we krwi w ramach prowadzonej samokontroli.¹⁵ Jest to zasadniczy sposób przeciwdziałania hipoglikemii.

W sytuacji wystąpienia małych stężeń glukozy chorzy powinni unikać prowadzenia samochodu, pływania oraz obsługi ciężkich maszyn. Przed podjęciem tego rodzaju aktywności należy zawsze oznaczyć stężenie glukozy.

Większe ryzyko hipoglikemii dotyczy szczególnie pewnych grup chorych. Należą do nich pacjenci z dysfunkcją nerek i wątroby. Wątroba i nerki odpowiedzialne są praktycznie za całość procesów glukoneogenezy, glikogenezolizy oraz metabolizmu insuliny. Chorzy z dysfunkcją wątroby i nerek charakteryzują się zmniejszonym wytwarzaniem endogennej glukozy i wydłużonym okresem półtrwania insuliny, co naraża ich na gwałtowne spadki stężeń glukozy. W tej grupie chorych terapię należy rozpoczynać od mniejszych dawek insuliny oraz informować ich o konieczności podjęcia środków ostrożności zapobiegających hipoglikemii.

Chorzy na cukrzycę z powodu braku trzustki (uraz lub usunięcie) również narażeni są na większe ryzyko hipoglikemii. Poza utratą komórek β trzustki występuje również utrata komórek α. Powoduje to niedobór glukagonu i utrudnia pokonanie hipoglikemii. Tych chorych należy poinformować o objawach hipoglikemii, ryzyku z nią związanym, a także sposobach jej leczenia. Chorych z powyższych grup należy wyposażyć w glukagon w postaci ampułkostrzykawkę do doraźnego podawania w razie ciężkiej hipoglikemii, mimo że chorzy z dysfunkcją wątroby mogą wykazywać upośledzoną odpowiedź na podany glukagon. Chorzy również powinni nosić identyfikator informujący o chorobie i zagrożeniu.

Część 2. Inkretyny

Inkretyny są peptydami pochodzącymi z przewodu pokarmowego, które wpływają na kontrolę glikemii. Podejrzewano obecność tego rodzaju białek od czasu, gdy zauważono, że doustnie podana glukoza stymuluje wyrzut insuliny 2-3-krotnie silniej w porównaniu z taką samą ilością glukozy podanej dożylnie. Dalsze prace wykazały, że hormonami wpływającymi na stężenie glukozy poposiłkowej są amylna, żołądkowy peptyd hamujący

(GIP) i glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1).

W ostatnich latach opracowano analogi tych hormonów do zastosowania klinicznego w leczeniu cukrzycy. Ponieważ zostały one do leczenia cukrzycy wprowadzone niedawno, wiele mechanizmów ich działania i odległych wyników pozostaje niewyjaśnionych.

Terapia pramlintydem

Pramlintyd jest analogiem amyliny, naturalnie występującego hormonu, wytwarzanego przez komórki β trzustki. Stężenie amyliny zwiększa się po posiłku i koreluje ze stężeniem insuliny. U chorych na cukrzycę typu 1 stężenie amyliny jest równie małe jak stężenie endogennej insuliny. W sytuacji insulinooporności stężenia amyliny są jednak zwiększone.^{16,17}

Zastosowanie egzogennej amyliny w postaci pramlintydu u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 leczonych insuliną redukowało dodatkowo stężenia glukozy po posiłkach. Głównym mechanizmem działania hipoglikemizującego pramlintydu było hamowanie opróżniania żołądka i wydzielania glukagonu. Dodatkowo lek hamuje apetyt.

W badaniach klinicznych tego analogu stwierdzano jedynie niewielką poprawę kontroli glikemii, wyrażającą się obniżeniem wartości HbA_{1c} o 0,3%. Wśród chorych na cukrzycę typu 1 stosujących ten lek odnotowano redukcję masy ciała w zakresie 1-1,5 kg, a wśród chorych na cukrzycę typu 2 o około 2,0-2,5 kg.

Dawka początkowa pramlintydu podawana przed posiłkami u chorych na cukrzycę typu 1 wynosi 15 μg i zwiększana jest stopniowo w razie potrzeby do 60 μg. U chorych na cukrzycę typu 2 rozpoczyna się podawanie od 60 μg w czasie posiłku, ewentualnie zwiększając dawkę maksymalnie do 120 μg.

U chorych na cukrzycę typu 1 leczenie pramlintydem zwiększało ryzyko wystąpienia indukowanej insuliną hipoglikemii. Z tego powodu dawka początkowa pramlintydu powinna być mała, a dawkę insuliny doposiłkowej należy zredukować o 50%. Chory wymaga monitorowania glikemii.¹⁸⁻²² Koszty leczenia pramlintydem są wysokie. Dostępny jest w postaci automatycznych dozowników (penów). Wskazany jest jako terapia uzupełniająca u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 leczonych insuliną.

Ekstenatyd i liraglutyd

Ekstenatyd i liraglutyd są analogami GLP-1, naturalnie występującej inkretyny wytwarzanej przez komórki L dystalnej części je-

lita krętego. GLP-1 stymuluje wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki α trzustki, spowalnia opróżnianie żołądka, a działając w obrębie struktur mózgu zwiększa uczucie sytości.^{17,33,34} Odpowiedź trzustki na GLP-1 w cukrzycy typu 2 może być osłabiona.²⁵ Sądzi się, że utrata masy ciała po operacjach omijających żołądek z wytworzeniem pętli Roux-en-Y, przeprowadzonej u chorych na cukrzycę typu 2, może wynikać ze zwiększonego wydzielania GLP-1.²⁶

Leczenie eksenatydem chorych na cukrzycę typu 2 wywołuje podobne działanie. Eksenatyd powoduje redukcję wartości HbA_{1c} o blisko 1%. Wstępne badania sugerują, że znaczna liczba leczonych insuliną chorych na cukrzycę typu 2 może być przestawiona z insuliny na eksenatyd stosowany w połączeniu z lekami doustnymi.²⁷ U większości chorych leczonych eksenatydem w połączeniu z metforminą stwierdzono 2,5 kg redukcję masy ciała, a z pochodnymi sulfonilomocznika redukcja wyniosła 1 kg.^{17,28-30}

Liraglutyd działa podobnie do eksenatydu, ale charakteryzuje go dłuższy okres półtrwania, co stwarza możliwość dawkowania raz na dobę (zamiast dwa razy). Część badań wskazuje, że liraglutyd w porównaniu z eksenatydem nieco bardziej zmniejsza wartość HbA_{1c}. Wymaga to jednak potwierdzenia w innych pracach. Zarówno eksenatydu, jak i liraglutytu nie powinno się stosować wyłącznie do redukcji masy ciała.

Początkowo chorzy otrzymują eksenatyd w dawce 5 μ g przed śniadaniem i kolacją, aby po miesiącu można ją zwiększyć do 10 μ g. Eksenatyd jest dostępny w penach odmierzających dawki 5 i 10 μ g.

W przypadku liraglutytu leczenie rozpoczyna się również od małych dawek, typowo od 0,6 mg/24 h w jednej dawce, którą zgodnie z tolerancją leku zwiększa się w odstępach tygodniowych do 1,8 mg/24 h.

Koszty leczenia liraglutydem i eksenatydem są relatywnie wyższe od kosztów leczenia insuliną generyczną i innymi lekami generycznymi. Żaden z tych preparatów nie uzyskał akceptacji w leczeniu cukrzycy typu 1. Obydwa leki są wskazane do stosowania z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą oraz tiazolidyniedionami. Eksenatyd uzyskał akceptację w monoterapii, natomiast liraglutyd nie. Badania na zwierzętach wskazują, że duże stężenia GLP-1 powodują rozrost komórek C i wzrost guzów. Brakuje danych na temat jego wpływu na wzrost guzów u ludzi.³⁵

Podsumowanie

Chociaż leki podawane we wstrzyknięciach podskórnych, takie jak agoniści GLP-1, insulina i analogi insuliny budzą u wielu chorych lęk, to skuteczność uzasadnia ich obecność w medycynie klinicznej. Margines bezpieczeństwa ich podawania jest dość wąski, zwłaszcza w odniesieniu do insuliny i jej analogów. Starzenie się społeczeństwa w Stanach Zjednoczonych i szybko narastająca epidemia otyłości spowodują, że zwiększą się częstość występowania i ciężkość przypadków cukrzycy. W przypadku chorych na cukrzycę ważne jest, aby pracownicy ochrony zdrowia rozumieli zasady prowadzenia terapii wyżej omówionymi lekami, a także wpływ tej terapii na bezpieczeństwo i jakość życia tych chorych.

Clinical Diabetes, Vol. 28, No. 4, 2010, p. 139.
Diabetes Treatment: Insulin and Incretins.

Piśmiennictwo

- 1 Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR: [Lys (B28), Pro (B29)]-human insulin: a rapidly absorbed analog of human insulin. *Diabetes* 43: 396–402, 1994
- 2 Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, Henry RR: Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 22:1501–1506, 1999
- 3 Bell DS: Insulin therapy in diabetes mellitus: how can the currently available injectable insulins be most prudently and efficaciously utilised? *Drugs* 67: 1813–1827, 2007
- 4 DeWitt DE, Hirsch IB: Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 289: 2254–2264, 2003
- 5 Hirsch IB: Insulin analogs. *N Engl J Med* 352: 74–183, 2005
- 6 Barocco D: Insulin glulisine. *Curr Opin Invest Drugs* 4:1240–1244, 2003
- 7 Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M: Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 24: 296–301, 2001
- 8 Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Gorzer E, Regittinig W, Endahl LA, Draeger E, Zdravkovic M, Pieber TR: A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 28:1107–1112, 2005
- 9 Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, Kristensen A, Draeger E: Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 26: 590–596, 2003
- 10 Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P: A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:1269–1274, 2006
- 11 Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, Scionti L, Bolli GB: Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 26:1490–1496, 2003

- 12 Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer 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. *Diabetes Care* 23:1130–1136, 2000
- 13 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29:1963–1972, 2006
- 14 Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Braceras R, Allen E, Jain R: Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 Study). *Diabetes Obes Metab* 8:58–66, 2006
- 15 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl. 1):S11–S61, 2010
- 16 Hartter E, Svoboda T, Ludvik B, Schuller M, Lell B, Kuenburg E, Brunnbauer M, Woloszczuk W, Prager R: Basal and stimulated plasma levels of pancreatic amylin indicate its co-secretion with insulin in humans. *Diabetologia* 34:52–54, 1991
- 17 Sanke T, Hanabusa T, Nakano Y, Oki C, Okai K, Nishimura S, Kondo M, Nanjo K: Plasma islet amyloid polypeptide (amylin) levels and their responses to oral glucose in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 34:129–132, 1991
- 18 Riddle MC, Drucker DJ: Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 29:435–449, 2006
- 19 Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, Weyer C, Kolterman OG: Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 21: 1204–1212, 2004
- 20 Ratner RE, Want LL, Fineman MS, Velte MJ, Ruggles JA, Gottlieb A, Weyer C, Kolterman OG: Adjunctive therapy with the amylin analog pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 4:51–61, 2002
- 21 Weyer C, Gottlieb A, Kim DD, Lutz K, Schwartz S, Gutierrez M, Wang Y, Ruggles JA, Kolterman OG, Maggs DG: Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to regular insulin or insulin lispro in subjects with type 1 diabetes: a dose-timing study. *Diabetes Care* 26:3074–3079, 2003
- 22 Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, Shen L, Ruggles JA, Maggs DG, Weyer C, Kolterman OG: A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25:724–730, 2002
- 23 Drucker DJ: Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2929–2940, 2003
- 24 Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD: A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379:69–72, 1996
- 25 Nauck MA, Baller B, Meier JJ: Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes* 53(Suppl. 3): S190–S196, 2004
- 26 Laferrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, Hart AB, Olivan B: Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1709–1716, 2007
- 27 Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG: Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care* 30:2767–2772, 2007

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 32