

# Ultragyors hatású humán inzulinanalógok

## Új lehetőség a cukorbetegség kezelésében

Kerényi Zsuzsa, Tamás Gyula

Az inzulinmolekula B láncá végén végrehajtott módosítások új, a fiziológiához jobban közelítő prandialis inzulinanalógok kifejlesztéséhez vezettek.

A közleményben a szerzők a hazánkban jelenleg forgalomban lévő ultragyors hatású inzulinanalógok molekulá szerkezeti sajátosságait, immunogenitását, felszívódásának kinetikáját, hatékonyságát, biztonságosságát, indikációs területeit és a kezelés feltételeit tekintik át, az irodalom tükrében. A szerzők elemzik az ultragyors hatású inzulinanalógok alkalmazásának a betegek életminőségére és anyagcserehelyzetére gyakorolt hatása közötti összefüggéseket.

A kezelőcsapat megfelelő felkészültsége, valamint a jól képzett és kooperáló, a tanácsokat elfogadó, inzulinkezelésre szoruló cukorbeteg együttműködése ultragyors hatású inzulinanalógot alkalmazva az egészségesekét megközelítő szabadságot tehet lehetővé az életmódjukban.

**ultragyors hatású inzulinanalógok,  
inzulinkezelés, anyagcserehelyzet,  
indikáció**

### RAPID-ACTING HUMAN INSULIN ANALOGUES: NEW POSSIBILITIES IN THE THERAPY OF DIABETES MELLITUS

Modifications of the insulin molecule at the end of the B chain resulted in the development of some new, more physiological meal-related insulins, the rapid acting human insulin analogues. This survey summarises the characteristics (structure, absorption, immunogenicity, efficacy and safety) and the conditions of clinical application of the rapid-acting insulin analogues available at the moment in Hungary.

Furthermore, authors evaluate the effect of application of rapid-acting insulin analogues on the quality of life and glycaemic control of the patients.

The collaboration between the well-prepared health-care team and the well-educated and cooperative diabetic patient using rapid-acting insulin analogue could lead to a level of freedom of lifestyle that approximates that of healthy people.

**rapid acting insulin analogues,  
insulin treatment, glycaemic control,  
clinical application**

dr. Kerényi Zsuzsa (levelező szerző/correspondence): Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Szent Imre Kórház, IV. Belgyógyászati Osztály/National Centre for Diabetes Care, Szent Imre Hospital, 4th Department of Medicine, H-1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: zsuzsa.kerényi@diabet.hu, dr. Tamás Gyula: Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Diabétesz Részleg, Budapest/National Centre for Diabetes Care, Semmelweis University, 1st Department of Medicine, Diabetes Unit

Érkezett: 2002. április 5. Elfogadva: 2002. április 15.

**A**ma már szinte tökéletesnek tekinthető humán inzulinkészítményeket az jellemzi, hogy egy olyan gyógyszerrel rendelkezünk, amelyet nem a megfelelő időben (jóval egy étkezést megelőzően), nem a megfelelő mennyiségben (hyperinsulinaemiát provokálva) és nem a megfelelő helyre (subcutan injiciálva) adagolunk, adaptálva hozzá az étkezést és a fizikai aktivitást (1, 2). Nem meglepő tehát, hogy még a normoglykaemiához közeli állapot elérése is csak ritkán sikerül. Új kezelési formákra, új, élettanibb módon ható készítmények előállítására kellett törekedni; ebben a humán inzulinanalógok előállítása sietett segítségünkre (3).

## A fiziológiás inzulinválasztás

Az egészséges ember inzulinválasztása két összetevőre bontható. A bazális inzulinszekréció elsősorban a hepaticus glükóztermelést gátolja, ezáltal az étkezések közötti, valamint a hajnali vércukor-emelkedést védi ki. Az étkezések során, a vércukorszint emelkedésének kezdetén azonnal megindul az inzulináramlás. Ez az inzulinválasztás kétfázisú, korai csúcsa 2–5 percen belül, elhúzódó fázisa pedig 15–45 perc múlva éri el a vérben a maximális koncentrációt. Mintegy két óra elteltével az inzulinszekréció visszatér az alapszintre. Ez teszi lehetővé, hogy a vér glükóztartalma viszonylag szűk tartományban ingadozzék. Napjainkban a cukorbetegség kezelésénél az egyik legfontosabb célkitűzés az egészségeseknél megfigyelhető inzulinprofil lehető legjobb reprodukálása.

## Az inzulinfelszívódás kinetikája: hexamer–dimer–monomer

A humán gyors hatású inzulin subcutan beadása után mintegy 30 perccel a vér inzulinszintje lassan emelkedik, elér egy maximális szintet (120–240 perc), majd lassan, 6–8 óra múlva tér vissza a kiindulási pontra. A gyors hatású inzulin lassú felszívódása és így késve jelentkező csúcshatása postprandialis hyperglykaemiát okozhat, amit egy nem fiziológiás, elhúzódó hyperinsulinaemiás állapot követ, ekkor hypoglykaemia alakulhat ki. Az inzulinszint lassú emelkedése hátterében az áll, hogy az inzulinmolekulák hexamereket alkotnak. Ezeknek a hexamereknek disszociálniuk kell a felszívódáshoz csakúgy, mint a receptorhoz kötődéshez, amely csak monomer formájában valósulhat meg (4).

## Hatásgyorsaság és molekulaszervezet

Ha a subcutan adagolt inzulin abszorpcióját gyorsítani akarjuk, meg kell akadályoznunk a dimer- és hexamerképződést. Az ultragyors hatású inzulinanalógok kifejlesztését az a hipotézis indította el, hogy a kémiai szerkezet csekély módosítása hatására ezek a molekulák kevésbé hajlamosak összekapcsolódni egymással. Az

inzulinmolekula egyes láncrészeit vizsgálva, a receptorhoz való kötődést elsősorban a B lánc bizonyos aminosavai határozzák meg. A B lánc középső részén lévő B8-13, B16 és a lánc vége felé eső B23-28-as pozíciójú aminosavak felelősek a molekula önasszociációs hajlamáért (5, 6). Ha a dimerizációt meg akarjuk akadályozni, akkor az inzulin B láncát a felsorolt pozíciók valamelyikén kell módosítanunk. A kémiai módosítás történhet valamelyik (egy vagy több) aminosav elhagyásával, cseréjével vagy a molekula egy szakaszán az aminosavsorrend módosításával. Az elmúlt években szinte mindegyik variációval próbálkoztak.

*Az egyik legfontosabb célkitűzés az egészségeseknél megfigyelhető inzulinprofil lehető legjobb reprodukálása.*

Aminosav cseréjével állították elő az első inzulinanalógot, a B10-Asp-ot, amelyet úgy nyertek, hogy a B lánc 10-es pozíciójú aminosavát, egy hisztidilmolekulát aszparaginsavra cseréltek. Az így nyert variáns subcutan abszorpciója kétszeresére, az inzulinreceptorhoz való affinitása pedig háromszorosára nőtt a humán inzulinhoz képest. Ugyanakkor a B10-Asp analóg jól kötődött a humán IGF-1 (insulin-like growth factor-1) receptorhoz is. *In vitro* vizsgálatokban mitogén aktivitása a natív humán inzulinnál hússzor nagyobbak bizonyult. *In vivo* vizsgálatokban nőstény patkányoknál egyéves kezelés során szignifikánsan növelte a mammatumor incidenciáját. A leírt mellékhatás kialakulásában fontos szerepet játszhatott az a tény, hogy a B10-Asp analóg térbeli konfigurációja az IGF-1-hez közelített. Ez magyarázhatja az IGF-1 receptor iránti fokozott affinitást is. A molekula biológiai hatása is az IGF-1 hatása felé tolódott és ezáltal növekedett mitogén, sejtproliferatív aktivitása (7, 8).

Az IGF-1 aminosav-szekvenciája számos hasonlóságot mutat a proinzulin elsődleges szerkezetével. Ezen belül az inzulin B láncának 20–30. aminosava részben azonos az IGF-1 megfelelő láncrészletének aminosavaival. Minden olyan módosítás, amely az inzulin szerkezetét e növekedési faktor szerkezeté felé közelíti, potenciálisan a mitogén és sejtproliferációs aktivitás növelésének veszélyét rejti magában.

## Szerkezeti sajátosságok

Ismerve a B28-prolin kiemelkedő jelentőségét a dimerképződésben, ezen aminosav elmozdítása a 28-as pozícióból – felcserélése a B29-es lizinnel – a molekula önasszociációs hajlamának jelentős csökkenéséhez vezetett. Az így keletkezett inzulinmolekulában tehát a B lánc két utolsó előtti aminosavának sorrendje nem prolin-lizin, hanem lizin-prolin. Ez az analóg lispro inzulin néven vált ismertté (3, 5); hazánkban elsőként

ezt az ultragyors hatású inzulinanalógot regisztrálták és hozták forgalomba, Humalog néven.

A B28-as prolin cseréje aszparaginra (B28-Asp, NovoRapid) olyan előnyös tulajdonságú analógot eredményezett, amellyel szintén kedvezőnek mutatkoztak mind az experimentális, mind a klinikai vizsgálatok (8–10). Ez az analóg a lisprohoz hasonló tulajdonságokkal rendelkezik. [A két analóg között szisztematikus összehasonlító vizsgálatokat csak inzulinada-

*Az inzulin-jelátadás folyamatát a mitogén út helyett a metabolikus válasz felé tereli.*

goló pumpa alkalmazásával végeztek (11).] A készítmény gyorsan felszívódik, hatásosan és jelentősen csökkenti a postprandialis vércukor-emelkedést (7, 9, 10). Az utóbbi időben premix formulációban vizsgálva is megtartotta kedvező, gyors és erős vércukorcsökkentő tulajdonságát (12). Bár nem szerkezeti tulajdonság, érdemes megjegyezni, hogy az aspart inzulint nem *Escherichia coliban*, hanem *Sacharomyces cerevisiae*-ben állítják elő (13).

A hazánkban is hamarosan klinikai kipróbálásra kerülő legújabb ultragyors hatású inzulinanalóg a LysB3, GluB29 inzulin, a glulisin (HMR 1964). A jelenleg ismert adatok szerint kedvezőnek ígérkező klinikai hatásának hátterében többek között az áll, hogy az inzulin-jelátadás folyamatát – az inzulinreceptor-szubsztrát-2 (IRS-2) tirozinfoszforilációjának növelésével – a mitogén út helyett a metabolikus válasz felé tereli (14). Egyébként ennek az inzulinanalógnak a fejlesztése jó példa arra, hogy az analógok azonos receptorkötődés mellett is különböző módon befolyásolhatják a jelátadást a receptorok foszforilációja és/vagy internalizációja révén.

## Immunogenitás

Tekintve, hogy sem a lispro, sem az aspart inzulinanalóg kialakítása során az immunogenitást befolyásoló szerkezeti részhez nem nyúltak, a monomer forma és a gyors felszívódás egyaránt csökkentik az immunogenitást; így nem váratlan, hogy ezeknek az inzulinoknak az alkalmazása során a humán inzulinokhoz képest nem tudtak kimutatni immunológiai eltéréseket, megnövekedett inzulinantitest-képződést.

## Jellemzők, klinikai sajátosságok

*In vitro* vizsgálatok során mind a lispro, mind a B28-Asp inzulin a natív humán inzulinhoz közel azonos erősséggel kötődött az inzulinreceptorokhoz. Ugyanakkor IGF-1-receptorokhoz a lispro másfélszer nagyobb affinitást mutatott, mint a humán inzulin (ez azonban még mindig csak 0,1%-a az IGF-1 hasonló af-

finitásának). A B10-Asp inzulinanalóg példájából kiindulva fontos annak ismerete, hogy a növekvő IGF-1-receptor-affinitás egyben fokozhatja a mitogenitást is. A B28 pozíció pozitív töltése (lispro) fokozza, negatív töltése (B28-Asp) csökkenti az IGF-1-receptor-affinitást. A B28-Asp analóg IGF-1-receptor-kötődése a humán inzulinénál kisebb, annak 81%-a volt. Azonban mindkét analóg mitogenitása a humán inzulinéhoz képest kisebb, egyaránt 60% körüli volt (15). Azt is tudni kell viszont, hogy a mitogén hatás nem jelent potenciális rákkeltő hatást. Izolált sejtsztruktúrákban (*Escherichia coli*, patkánymájsejt-tenyészet, egércsontvelő) a lispro nem bizonyult toxikusnak, több osztódáson át követve sem okozott kromoszómaaberrációt. Humán mammaepithelsejteket vizsgálva – ahol a B10-Asp közel hússzoros növekedésfokozódást okozott – a lispro inzulin gyakorlatilag nem befolyásolta a növekedést.

Koncentrált oldatban – a készítmények stabilitásához szükséges m-krezol vagy fenol és cink jelenlétében – az ultragyors hatású inzulinanalógok, a klasszikus gyors hatású inzulinokhoz hasonlóan, szintén hexamer alakzatban fordulnak elő. Subcutan adagolást követően azonban, a B láncon végzett aminosavcsere következtében, a gyors hatású humán inzulinoknál sokkal gyorsabban disszociálnak monomerré és hamarabb kerülnek a keringésbe. Gyorsabb hatáskezdetüket klinikailag a humán inzulinhoz képest erősebb vércukorcsökkentő hatásuk, valamint az a tény is igazolja, hogy ezen inzulinok beadása és az étkezés között normoglykaemiás vércukortartományban nem szükséges várakozni (3, 13). Az ultragyors hatású inzulinanalógok hatásmaximuma, amely a gyors hatású humán inzulinokénál jóval magasabb, közel kétszer akkora inzulinszinttel jár. Ezt 60 percnél éri el, a gyors hatású humán inzulinok 90–140 percnél megfigyelhető csúcshatásával szemben (3, 16). Hatásuk is előbb szűnik meg. A lispro inzulinanalóg hatástartama a klasszikus gyors hatású inzulinok mintegy hétórás hatásával szemben három és fél órára tehető (3, 17), az aspart inzuliné valamivel hosszabb, mintegy négy óra (13). A rövidebb hatástartam előnye, hogy kisebb a késői (postprandialis) hypoglykaemia veszélye, nem szükséges a közti étkezés. Ez kényelmes lehet a betegek számára. Ha viszont a beteg bármikor enni akar a főétkezések között, akkor az esetek döntő többségében inzulint kell adnia.

*Korai vércukorcsökkentő hatása mindenképpen erősebb.*

Noha a gyors hatású humán inzulinok és az ultragyors inzulinanalógok hatáserevége egységre és az adott inzulin teljes hatástartamára számolva közel azonos, a klinikumban mégis eltérő hatáserevével kell számolnunk. Az analóg magasabb inzulinszintje, korábbi maximális hatása miatt erősebben gátolja a glükózkiváramlást a májból, ugyanakkor kisebb mértékben serkenti, facilitálja a perifériás szövetek glükózfel-

használását (17); így korai vércukorcsökkentő hatása mindenképpen erősebb. Ennek megfelelően, azonos szénhidrátartalmú étkezésre számolva, mindenképpen kevesebb analóg inzulin kell, mint humán inzulin.

Az analóg inzulinok kedvező tulajdonságait a beadás módja (subcutan, intramuscularis, intravénás) nem befolyásolja. Bár a különböző testtájakra végzett subcutan adagolás esetén az abszorpció és a vércukorcsökkentő hatás nem különbözik, mégis a legrövidebb hatástartam a hasbőr alá történő adagolást követően figyelhető meg (6, 18).

## A bázisinzulin-adagolás kulcsszerepe

A lispro inzulinanalóggal végzett klinikai vizsgálatok egy részéről korábbi közleményeinkben részletesen beszámoltunk (19, 20). Az évek során kiderült, hogy az ultragyors hatású inzulinanalógok megjelenésével nemcsak egy új inzulinfélelés, egy új inzulin csoport jelent meg, hanem új kezelési formákat kellett kialakítani, megtanulni és fejleszteni.

Az ultragyors analógokkal végzett korai vizsgálatok során egyértelmű volt a jelentős postprandialis vércukorcsökkenés, a  $HbA_{1c}$ -érték azonban nem mutatott ennek megfelelő kedvező változást. *Torlone* és munkacsoportja bizonyította elsőként, hogy ha nincs elegendő saját inzulintermelés, csak megfelelő, a bázisinzulinszükségletet biztosítani képes inzulinkészítmény adagolása teszi lehetővé a nap folyamán az egyenletes normoglykaemiát (21). A későbbiekben ezt nagyobb betegcsoportnál több szerző is igazolta, esetenként a  $HbA_{1c}$  tartós csökkenése mellett (22–24). Hazai multicentrikus vizsgálatban is kedvező  $HbA_{1c}$ -változást értek el a napjában kétszer adott intermedier inzulin adagolása mellett (25).

Noha a kérdés lezártnak tűnik, még a legutóbbi időkben is jelentek meg ellentmondásos közlemények, amelyekben vitatják a napjában legalább kétszer, esetenként többször adagolt bázisinzulin-készítmény szükségességét (26).

## Klinikai vizsgálatok

A nyolc ország 88 centrumában, 1070, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg bevonásával lebonyolított európai (27), valamint 882, hasonló típusú diabeteses beteg beválogatásával végzett észak-amerikai (28) vizsgálatok hat hónapos terjedelemben, bázisként NPH inzulinnal kiegészítve tanulmányozták a vizsgálati időszak alatt az aspart inzulin (IAsp) hatására bekövetkező változást a szénhidrát-anyagcserében, a humán, gyors hatású inzulint tartalmazó rendszer eredményeihez hasonlítva. Az észak-amerikai betegeket döntő többségükben napi egyszeri, míg az európaiakat fele-fele arányban egyszeri, illetve kétszeri bázisinzulinra állították be.

A kiindulási adatokhoz képest mindkét vizsgálatban szignifikánsan csökkentek a főétkezéseket követő

postprandialis vércukorértékek, valamint a  $HbA_{1c}$ -szint. A humán, gyors hatású inzulint alkalmazó betegek csoportjában változást nem figyeltek meg. Mindkét vizsgálatot kiterjesztették: az európai vizsgálatban 753 beteg folytatta a megkezdett terápiát további két és fél évig, míg az észak-amerikai tanulmány 714 beteg további hat hónapos kezelésének adataival gyarapodott. Mindkét kiterjesztés igazolta, hogy a két csoport közötti különbség hosszú távon fennmarad, az aspart inzulinnal végzett kezelés anyagcserére gyakorolt kedvező hatásának előnyével.

*Az ultragyors hatású  
inzulinanalógok megjelenésével  
új kezelési formákat kellett  
kialakítani.*

*Tamás* és munkatársai publikálták azt a vizsgálatot, amelyben 423, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő optimalizált kezelését tanulmányozták tizenegy ország 48 centrumában, köztük két hazai központban. Az aspart, illetve humán inzulinkezelést szükség szerint, esetenként napi többszöri NPH inzulin adásával kiegészítve vizsgálták az elérhető anyagcsere-beállítást és az életminőséget (24). A vizsgálat során a kezelés optimalizálását standard algoritmus szerint végezték. A kezelési vércukor-célértékeket úgy határozták meg, hogy a praepandialis és a lefekvés előtti értékek 5,0–7,0 mmol/l között, a postprandialis szintek pedig 9,0 mmol/l alatt legyenek. Mindkét csoportban szignifikánsan nőtt az összinzulinszükséglet a kiindulási mennyiséghez viszonyítva (12%-kal az IAsp-csoportban, 8%-kal a humán gyors hatású inzulinnal kezeltéknél). A humán inzulinnal kezelt csoportban a gyors hatású, az analóg inzulinnal kezelt csoportban a bázisinzulin adagja növekedett szignifikánsan. A vizsgálat harmadik hónapja után a vércukorértékek a B28-Asp-inzulinnal kezelt betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabban voltak reggeli és vacsora után. Szignifikánsan csökkent a  $HbA_{1c}$  értéke is. Az életminőséget vizsgáló standardizált és validált kérdőívek tanúsága szerint az IAsp-csoport betegeinek kevesebb gondot okozott a közérzetüket zavaró vércukor-emelkedés, mint a humán gyors hatású inzulint alkalmazók esetében. A kezelési rendszert is rugalmasabbnak minősítették az aspart inzulinnal kezelt cukorbetegnek.

*Bode* és munkatársai 146, 1-es típusú diabeteses beteg inzulinpumpával végzett kezeléséről számolnak be. A betegek 2:2:1 arányban aspart inzulint, puffertolt humán gyors hatású inzulint, valamint lispro inzulint alkalmaztak pumpájukban. A 16 hetes vizsgálati periódus végén a már előzetes pumpakezelési tapasztalattal rendelkező betegek anyagcseréje érdemben nem változott, és az egyes csoportok adatai nem tértek el lényegesen egymástól (11).

Érdekes eredményekről számolt be *Tsui* és munkacsoportja is; ők randomizált módon lispro analógot alkalmaztak a betegek egyik csoportjánál inzulinadagoló

pumpában, a másik csoportnál pedig napjában többször adagolt, intenzifikált kezelési rendszer formájában (29). Mindkét csoportban szignifikánsan javult az anyagcserehelyzet a kiindulási beállításhoz hasonlítva. A két csoport eredményei között a kilenc hónapos kezelési periódus végén nem találtak értékelhető eltérést. Nem mutattak eltérést az életminőséget vizsgáló kérdőívre adott válaszok sem. A szerzők úgy gondolják, hogy ma már a beteg preferenciája, életvitele alapján választható a pumpakezelés vagy a napjában többszöri, intenzifikált inzulinkezelés.

## Biztonságosság, a hypoglykaemia gyakorisága

Az ultragyors inzulinok gyors vérszintemelkedéséből adódóan elvileg emelkedhet a korai postprandialis hypoglykaemiák gyakorisága, a rövid hatástartamból adódóan pedig csökkenhet a késői postprandialis hypoglykaemiák száma. Ezt a klinikai gyakorlatban is megerősítették már, a lispro insulinnal végzett korai vizsgálatok során (30). Leírták azt is, hogy a fizikai aktivitás a hyperinsulinaemia miatt jelentősen növelte az ultragyors hatású inzulinanalógok vércukorcsökkentő hatását. Mérséklődni látszott az éjszakai hypoglykaemiák száma is, a vércukorszintben inkább emelkedő tendenciát figyeltek meg. Az aspart inzulinanalóggal végzett nagy európai és észak-amerikai vizsgálatokban, valamint azok nyílt kiterjesztésében a humán gyors hatású inzulint alkalmazó intenzív inzulinadagolási rendszerhez képest változatlanul bizonyult a nappal előforduló és csökkent az éjszakai, valamint a súlyos hypoglykaemiák száma (27, 28).

## Életminőség

Több vizsgálatban alkalmaztak kérdőíveket, a válaszok alapján a betegek életminőségének változását értékelték. A gyakorlatilag azonos eredményű vizsgálatokban az összehasonlítás fő szempontjai az egyedi kezelési célok, fizikai panaszok, jövőkép, szociális körülmények, szabadidő rugalmas eltöltése, diétás megszorítások, hypoglykaemiától való félelem, a vércukorszint ingadozása és a kezeléstől való félelem voltak. Az ultragyors analóggal kezelt betegek szignifikánsan magasabb pontszámmal értékelték a kezeléssel való elégedettséget, elsősorban a nagyobb diétás rugalmasság és a szabadabb életmód miatt.

## Alkalmazás

Ultragyors inzulinanalóg alkalmazható frissen felfedezett 1-es típusú diabetes mellitus remissziós fázisában, még megfelelő maradék inzulinszokréciónál esetén bázisinzulin-szubsztitúció nélkül. Hasonlóan adható frissen felfedezett vagy nem túl hosszú ideje 2-es típusú diabetesben szenvedőknek, akik még nem szorulnak bá-

zisinzulinra, de postprandialis vércukorszintjük jelentősen emelkedik.

Az inzulinanalógok alkalmazásáról a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében viszonylag kevés adat áll rendelkezésre. Korábbi összefoglaló közleményünkben lispro analóg alkalmazásáról számoltunk be, egy jelentős vizsgálat eredményeit is ismertetve (20). Egy újabb vizsgálatban három párhuzamos csoportban vizsgáltak 231 beteget három hónapon keresztül. Az első csoport aspart inzulint kapott közvetlenül az étkezések előtt (szükség szerint NPH inzulinnal vagy a nélkül); a második csoportban 30 perccel étkezés előtt humán gyors hatású inzulint adagoltak (szintén esetlegesen kiegészítve NPH inzulinnal), a harmadik csoport humán premix inzulint (30/70) kapott, napi egyszeri vagy kétszeri adagolással. Habár egyenértékűséget nem állíthatnak fel a három terápiás rezsim között, a vizsgálat végén az IAsp-csoport  $HbA_{1c}$ -értéke csökkent a legjobban. Ezt követte a humán inzulint kapó csoport, végül pedig a humán premix inzulinnal kezelt cukorbeteg csoportja (31). A postprandialis vércukorértékek legkifejezettebben az IAsp-csoportban csökkentek a humán inzulinkezelési rendszerekkel összehasonlítva. Az IAsp-kezelés igen biztonságosnak és jól tolerálhatónak mutatkozott.

Előnyös lehet az ultragyors inzulinanalóg bázisbolus rendszerben adagolása megfelelő, napi 2-4-szeri bázisinzulin mellett olyan, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőknek, akiknek életmódja változatos, nehezen tervezhető, nem fixálható.

Az 1-es típusú cukorbetegség miatt kezelt gyermekeknél elvileg alkalmazható az étkezést követő adagolás. Irodalmi adatok szerint így a szükséges prandialis inzulin mennyisége jobban illeszthető a gyermek – különösen a kicsi gyermek – időnként kiszámíthatatlan ételfogyasztásához. Véleményünk szerint az egészséges kisgyermek napi 5-6-szori étkezését figyelembe véve az ultragyors hatású inzulinanalóg használata a cukorbeteg gyermekek számára nehezen viselhető gyakoriságú injekciózást követelne. Egyes országokban ma már speciálisan kialakított külön oldószer is forgalomba került az inzulinanalóg extrém kis dózisu adagolásához, amely 0,1–0,25 E beadását is lehetővé teszi (13).

Mind a lispro, mind az aspart inzulinanalóg egyik fő indikációs területe az inzulinpumpában való alkalmazás, ahol e készítmények hatékonynak és biztonságosnak bizonyultak (11, 29).

## A kezelés feltételei

A kezelőorvosnak és a teljes kezelőcsapatnak (diétetikus, oktatónővér) tisztában kell lennie az analógot tartalmazó rendszerek minden részletével (étrend, az inzulinok farmakokinetikája, az inzulinadás ideje, mérési algoritmusok és azok értékelése).

A sikeres kezelés feltétele az is, hogy a betegek értelmi képessége megfelelő – talán az átlagnál jobb – legyen, megfelelően kövessék az orvosi ajánlásokat, legyenek megfelelő ismereteik, vagy gyorsított edukáció

keretében szerezzék meg az intenzifikált kezeléshez szükséges információkat – és legyenek képesek alkalmazni is azokat. Legyenek hajlandók az eddiginél (jóval) többször mérni a vércukorszintet, a méréseket áttekinteni és értelmezni. Legyenek tisztában azzal, hogy a szabadabb, flexibilisebb életmód nem azonos a szabadossággal. Az általános táplálkozási igények megfogalmazása után elengedhetetlen a kezelés eredményességének ellenőrzését, további finomítását szolgáló mérési algoritmusok megtanítása, mindennapi alkalmazásának begyakorlása. Ezt követi a szokatlan, speciális helyzetek modellezése (mozgásformák, étkezési változatosságok, nem a megszokott glikémiás indexű

ételféleségek fogyasztása, főétkezések kihagyása stb). Általános gyakorlati tanács az, hogy bár bizonyos határok között változtatható az étkezési inzulin dózisok beadási ideje (legkevésbé a vacsorához adott inzulinnál), a bázisinzulin-dózisok beadási idejét nem szabad csúsztatni. Mozgás előtt, tervezetten, a bázisinzulin mennyiséget kell csökkenteni.

Így új életérzés alakítható ki, azonos beállítás mellett javítható a betegek életminősége; rendszerként alkalmazva ezeket az új inzulinokat, javítható a betegek anyagserehelyezete. Ehhez azonban az szükséges, hogy megértsük és elfogadjuk a bázisinzulin-adagolás kulcsszerepét, és megfelelően alkalmazzuk azt.

## IRODALOM

1. Standl E, Willms B. Ein neues Insulin – eine neue Insulintherapie? *Diab Stoffw* 1996;5:99-100.
2. Gale EAM. Insulin lispro: the first insulin analogue to reach the market. *Practical Diabetes International* 1996;13:122-4.
3. DiMarchi RD, Trautmann ME. Insulin Lispro: Molekularstruktur und biologische Wirkungen. *Diab Stoffw* 1996;5:113-6.
4. Howell SI. Insulin biosynthesis and secretion. In: Pickup J, Williams G (eds): *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Sci Publ; 1991. p. 72-83.
5. Ciszak E, Beals JM, Frank BH, et al. Role of C-terminal B-chain residues in insulin assembly: the structure of hexameric Lys(B28)Pro(B29)-human insulin. *Structure* 1995;3:615-22.
6. Gerő L, Kerényi Zs, Tamás Gy. Inzulinanalógok diabetes mellitusban: Elméleti háttér és klinikai alkalmazásai lehetőségek. *Magy Belorv Arch* 1997;50:598-604.
7. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997;349:47-51.
8. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metabolism Rev* 1992;8:259-86.
9. Heinemann L, Heise T, Jorgensen LN, Starke AAR. Action profile of the rapid acting insulin analogue B28Asp. *Diabetic Med* 1993;10:535-9.
10. Heinemann L, Kapitza C, Starke AAR, Heise T. Time-action profile of the insulin analogue B28Asp. *Diabetic Med* 1996;13:683-7.
11. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-44.
12. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation: pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997;20:1612-4.
13. Lawlor MT, Laffel LMB. New technologies and therapeutic approaches for the management of pediatric diabetes. *Current Diabetes Reports* 2001;1:56-66.
14. Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. The novel insulin analog (LysB3, GluB29) insulin (HMR 1964) preferentially activates IRS-2 signalling in K6-myoblasts. Abstract. Német Diabetes Társaság Kongresszusa, 2000. München.
15. Kurzthals 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.
16. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396-402.
17. Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counterregulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] in IDDM. *Diabetologia* 1994;37:713-20.
18. Trautmann ME. Effect of the insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] on blood glucose control. *Horm Metab Res* 1994;26:588-90.
19. Tamás Gy, Kerényi Zs. Az első elérhető humán inzulinanalóg: Irodalmi áttekintés és gondolatok a lispro (Humalog) klinikai alkalmazásai lehetőségeiről. *Diabetol Hung* 1997;5:77-82.
20. Tamás Gy jr, Jermendy Gy, Kerényi Zs, Winkler G. Amit ma a LisPro-humán inzulinanalóg, a Humalog klinikai alkalmazásáról tudni kell. *Diabetol Hung* 1997;5:229-33.
21. Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, et al. Effects of the short-acting insulin analog [Lys(B28), Pro(B29)] on postprandial blood glucose control in IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:945-52.
22. 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.
23. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:468-77.
24. Tamás G, Marre M, Astorga R, et al. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabet Res Clin Prac* 2001;54:105-14.
25. Jermendy Gy, Balácsi I, Bruncsák A, et al. IDDM-betegek lisproinzulin kezelésével szerzett tapasztalatok. Hazai multicentrikus nyílt klinikai vizsgálat eredményei. *Diabetol Hung* 1998;6(Suppl2):12-20.
26. Stades AME, Hoekstra JBL, van den Tweel I, et al. Additional lunchtime basal insulin during insulin lispro intensive therapy in a randomized, multicenter, crossover study in adults. *Diabetes Care* 2002;25:712-7.
27. Home PD, Lindholm A, Riis A, European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000;17:762-70.
28. Raskin P, Riis A, Guthrie RA, Jovanovic L, Leiter L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:583-8.
29. Tsui E, Barrie A, Ross S, et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001;24:1722-7.
30. Heinemann L. Hypoglycemia and insulin analogues: is there a reduction in the incidence? *J Diabetes Compl* 1999;13:105-14.
31. Bretzel RG, Medding J, Hirshberger S, Linn T. Insulin aspart efficacy and safety compared to human soluble insulin and human premix insulin (30/70) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44(Suppl1):A209.