

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Komentarz do badań nad preparatem insuliny rekombinowanej Gensulin*

A comment on a study of recombinant insulin preparation — Gensulin

Przewlekłe powikłania cukrzycy są najpoważniejszym wyzwaniem współczesnej diabetologii. Przeciwdziałania wymagają: nefropatia cukrzycowa prowadząca do niewydolności nerek, retinopatia cukrzycowa zagrażająca utratą wzroku, neuropatia cukrzycowa wiodąca do amputacji nóg czy wreszcie rozwijająca się przedwcześnie i w wielkim nasileniu choroba wieńcowa, obarczona większą niż przeciętna śmiertelnością [1]. Niewątpliwie najsukuteczniejszym sposobem ograniczania tych powikłań, oprócz wczesnego wykrywania cukrzycy przy zastosowaniu najniższych możliwych kryteriów rozpoznania według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [2], jest precyzyjne wyrównanie cukrzycy. Dowodów znaczenia dobrego wyrównania cukrzycy w zapobieganiu i hamowaniu rozwoju jej przewlekłych powikłań dostarczyły długoletnie badania prospektywne. Przełomowym w tym zakresie badaniem dotyczącym cukrzycy typu 1 była amerykańska próba *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [3], w której wykazano, że lepsze wyrównanie cukrzycy dzięki intensywnej insulinoterapii pozwala zapobiec lub zahamować rozwój przewlekłych powikłań, takich jak: nefropatia, retinopatia i neuropatia cukrzycowa. Korzystne efekty wyrównania cukrzycy utrzymywały się przez wiele lat po zakończeniu badania w ośrodkach referencyjnych i przekazaniu chorych pod opiekę placówek leczenia podstawowego [4]. W przypadku cukrzycy typu 2

na znaczenie wyrównania cukrzycy w prewencji powikłań zwrócono uwagę w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), w którym wykazano skuteczność obniżenia glikemii, zwłaszcza w skojarzeniu z leczeniem hipotensyjnym, w hamowaniu zarówno mikro-, jak i makroangiopatii cukrzycowej [5, 6]. Skuteczność intensywnej insulinoterapii w zapobieganiu powikłaniom cukrzycy typu 2 potwierdzono w badaniu *Kumamoto Study*, w którym w populacji japońskiej zastosowano protokół bardzo zbliżony do DCCT, stąd nazwa „małe DCCT” [7].

Rekombinowane insuliny ludzkie, pozyskiwane za pomocą techniki modyfikacji genetycznej *Escherichia coli* lub ze szczepów drożdży, dają możliwość uzyskania dobrego wyrównania cukrzycy, dlatego też z uwagą należy odnotować fakt wytwarzania w Polsce rekombinowanej insuliny ludzkiej pod nazwą Gensulin.

Badania równoważności i dostępności biologicznej nowej rekombinowanej genetycznie insuliny Gensulin przeprowadzono na zasadzie porównania z referencyjną insuliną rekombinowaną ludzką przy użyciu procedury klamry euglikemicznej (*euglicaemic clamp*) [8]. Metoda ta, pozwalająca ocenić wpływ preparatu na tkankowe zużycie glukozy, jest bardzo przydatna do tych badań [9]. Można ją również stosować, używając aparatury Biostat, wykorzystywanej do oceny nowych preparatów insuliny [10]. Tego typu badania podjęto w Krakowie [11], lecz niestety w 1992 roku przerwano je.

Badanie metodą klamry euglikemicznej, porównujące nową rekombinowaną insulinę ludzką z insuliną referencyjną, przeprowadzono jako otwartą, randomizowaną próbę krzyżową. Wszyscy uczestnicy otrzymali naprzemiennie, z tygodniową przerwą, wlew nowej insuliny rekombinowanej lub insuliny referencyjnej. Dożylny wlew insuliny trwał 80 minut. W procedurach wstępnych (*screeningu*) uczestniczyły 24 osoby. Do badania, zgodnie z protokołem, zakwalifikowano 18 zdrowych ochotników w wieku

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 4, 305-306
Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 10.10.03 Przyjęto do druku: 17.11.03

*Pierwotna wersja pracy ukazała się w: *Gensulin — pierwsza polska insulina ludzka*. Warszawa 2003: 89-91.

22–42 lat. Wszyscy włączeni ochotnicy ukończyli badanie. Charakteryzowali się oni masą ciała nieprzekraczającą odchylen o 15% od masy należnej, przyjmowali minimum 150 g węglowodanów na dobę przez ostatnie 3 dni, nie palili tytoniu i nie pili alkoholu w trakcie badania. Uczestnicy wyrazili świadomą i dobrowolną zgodę na udział w badaniu. Oprócz podstawowych badań laboratoryjnych, takich jak: morfologia krwi, badania funkcji nerek (mocznik, kwas moczowy, kreatynina), badania funkcji wątroby (ALAT, AspAT, GGTP, fosfataza alkaliczna, bilirubina, proteiogram, cholesterol), badania moczu i elektrolitów (Na^+ , K^+), oceniano gospodarkę węglowodanową (HbA_{1c} , glikemia, insulinemia, stężenie peptydu C). Farmakokinetykę insuliny w surowicy krwi określano pod koniec badania (między 80. a 120. min).

Nie zaobserwowano działań niepożądanych żadnego ze stosowanych preparatów insuliny rekombinowanej. W najogólniejszym zarysie wykazano podobieństwo badanej rekombinowanej insuliny ludzkiej (Gensulin) do insuliny referencyjnej. Stężenia glukozy uzyskane w czasie stosowania obu preparatów były podobne i utrzymywały stałą wartość przez cały czas infuzji insuliny. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic w średniej szybkości wlewu glukozy w końcowych 20 minutach testu. Średnie stężenia insuliny w 2 ostatnich oznaczeniach badania także nie różniły się statystycznie, nie stwierdzono również znamiennych różnic w stężeniu peptydu C. Parametry farmakokinetyczne (okres półtrwania eliminacji i $\text{AUC}_{100-140}$) nie różniły się w wypadku obu insulin, mimo że wartości tych parametrów były wyższe dla insuliny Gensulin. Stężenia insuliny Gensulin były wyższe także w czasie pierwszych 100 minut testu. Oceniając ogólnie wyniki komentowanego badania, należy zwrócić uwagę na fakt, że działanie obu preparatów insuliny przy badaniu metodą klamry euglikemicznej było bardzo zbliżone. Chociaż uzyskano wyższe stężenie insuliny w grupie badanej niż w grupie referencyjnej, różnice te nie były znamienne statystycznie, a uzyskanych wartości nie można zakwalifikować jako hiperinsulinemii.

Pewne znaczenie w ocenie wyników badania może mieć zamiana pierwotnie planowanej radioimmunologicznej metody oznaczania insuliny na metodę immunoenzymologiczną.

Podsumowując badania porównawcze nowej rekombinowanej insuliny biosyntetycznej Gensulin

z insuliną referencyjną, można stwierdzić, że skuteczność biologiczna i bezpieczeństwo stosowania badanego preparatu są zbliżone do skuteczności i bezpieczeństwa preparatu referencyjnego. Należy dodać, że insuliny Gensulin stanowią ciekawą propozycję terapeutyczną z zakresu biosyntetycznych insulin ludzkich.

PIŚMIENNICTWO

1. Przewlekłe powikłania cukrzycy. Sieradzki J. (red.). Fund. Rozw. Diagn. Labor., Kraków 1998.
2. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO Consultation. WHO Genewa 1999.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977.
4. Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 381.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 33. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 38. Tight blood pressure control and risk of microvascular and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Br. Med. J.* 1998; 317: 703.
7. Ohkubo Y., Kishikawa M., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kijima Y., Furnyoshi N., Shishiri M.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab. Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103.
8. Turkie W., Wood J., Dodsworth N., Deighton A.: An open labelled, randomized cross-over bioequivalence study to investigate the effect of the potency and bioequivalence of a new recombinant insulin by comparison to a commercially available recombinant insulin using the euglycaemic clamp (in file).
9. De Fronzo R.A., Tobin J.D., Anders R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: 214.
10. Ponchner M., Heine R.J., Pernet A., Hanning I., Francis A.J., Cook D. i wsp.: A comparison of the artificial pancreas (glucose controlled insulin infusion system) and a manual method for assessing insulin sensitivity during euglycaemic clamping. *Diabetologia* 1984; 26: 420.
11. Sieradzki J.: Porównawcze badania farmakodynamiczne nad insuliną Maxirapid (MP) Polfa i Actrapid MC Novo Nordisk przy użyciu Biostatora. *Pol. Tyg. Lek.* 1984; 39: 615.