

Klaus Rave, Tim Heise, Andreas Pfützner, Lutz Heinemann, Peter T. Sawicki

Wpływ nefropatii cukrzycowej na właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne insuliny u chorych na cukrzycę typu 1

Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy jest ilościowa ocena parametrów farmakodynamicznych i farmakokinetycznych krótkodziałającej insuliny ludzkiej i insuliny lispro u chorych na cukrzycę typu 1 z i/lub bez jawnej nefropatii cukrzycowej.

MATERIAŁ I METODY. Badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby miało charakter krzyżowy. Stosując technikę klamry euglikemicznej (5 mmol/l), oceniano odpowiedź metaboliczną na podskórne wstrzyknięcia insuliny krótkodziałającej i lispro (0,2 j./kg) u 12 chorych z cukrzycą typu 1 i jawną nefropatią cukrzycową (białkomocz > 500 mg/24 h i/lub stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5 mg/dl, grupa NP) oraz u 12 chorych na cukrzycę typu 1 z prawidłową funkcją nerek, stanowiących grupę kontrolną (grupa DC).

WYNIKI. Szczytowe stężenie wolnej insuliny w osoczu w przypadku lispro (359 [NP] vs. 254 pmol/l [DC]) było wyższe, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia insuliny (85 [NP] vs. 99 min [DC]) był krótszy niż w przypadku ludzkiej insuliny krótkodziałającej (213 [NP] vs. 144 pmol/l [DC]; 118 [NP] vs. 153 min [DC]) w obu grupach chorych. Podsumowując, stę-

żenia ludzkiej insuliny krótkodziałającej i lispro były wyższe u chorych z jawną nefropatią niż w grupie kontrolnej. Czas do uzyskania maksymalnego efektu metabolicznego był krótszy w przypadku insuliny lispro niż w przypadku insuliny ludzkiej w obu grupach chorych (102 vs. 191 min [NP]; 105 vs. 172 min [DC]). Całkowity efekt metaboliczny insuliny krótkodziałającej w przeciwieństwie do insuliny lispro był mniejszy u chorych z nefropatią cukrzycową niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 967 vs. 1510 mg/kg). **WNIOSKI.** Chociaż stwierdzono wyższe stężenia insuliny u chorych z nefropatią cukrzycową, odpowiedź metaboliczna na ludzką insulinę krótkodziałającą pozostaje zmniejszona. Insulina lispro zachowuje swoją charakterystyczną farmakokinetykę i farmakodynamikę u chorych z jawną nefropatią cukrzycową.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, nefropatia cukrzycowa, insulina lispro

ABSTRACT

INTRODUCTION. To quantify pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of regular insulin and insulin lispro in type 1 diabetic patients with and without overt diabetic nephropathy.

MATERIAL AND METHODS. In this double-blind, two-way cross-over, euglycemic (5 mmol/l) glucose clamp study, we investigated the metabolic response to subcutaneous injections of regular insulin and insulin lispro (0.2 U/kg) in 12 type 1 diabetic patients with overt diabetic nephropathy (proteinuria > 500 mg/24 h

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 5, 886-890
Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 4, 273-279
Tłumaczenie: dr med. Marek Przeździecki
Wydanie polskie: Via Medica

and/or serum creatinine > 1.5 mg/dl; NP group) and in a control group of 12 type 1 diabetic patients with normal renal function (DC group).

RESULTS. Peak plasma free insulin levels with insulin lispro (359 [NP] vs. 254 pmol/l [DC]) were higher and time to maximal insulin concentrations (85 [NP] vs. 99 min [DC]) shorter than with regular insulin (213 [NP] vs. 144 pmol/l [DC]; 118 [NP] vs. 153 min [DC]) in both patient groups. Overall insulin levels for regular insulin and for insulin lispro were higher in patients with overt diabetic nephropathy compared with control patients. Time to maximal metabolic effect was shorter with insulin lispro than with regular insulin in both patient groups (102 vs. 191 min [NP]; 105 vs. 172 min [DC]). The overall metabolic effect of regular insulin but not of insulin lispro was lower in patients with diabetic nephropathy than in diabetic control patients (967 vs. 1,510 mg/kg, respectively).

CONCLUSIONS. Although insulin levels are higher in patients with overt diabetic nephropathy, the metabolic response to regular insulin is reduced. Insulin lispro maintains its characteristic pharmacokinetic and pharmacodynamic properties in patients with overt diabetic nephropathy.

Key words: type 1 diabetes, diabetic nephropathy, insulin lispro

Leczenie insuliną chorych na cukrzycę typu 1 z jawną nefropatią cukrzycową charakteryzują dwa zjawiska: przy znacznie większym ryzyku ciężkiej hipoglikemii [1, 2] wyrównanie metaboliczne cukrzycy jest gorsze niż w przypadku chorych z prawidłową funkcją nerek [3]. Wzrost ryzyka hipoglikemii może częściowo wynikać ze zmniejszonego klirensu nerkowego insuliny, ponieważ 30–80% krążącej insuliny jest usuwana przez nerki [4]. Spadek klirensu insuliny opisywano również u osób bez cukrzycy w okresie zaawansowanej niewydolności nerek [5, 6], a także w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek [7]. Jak dotychczas, nie badano klirensu insuliny u chorych z nefropatią cukrzycową.

U chorych z upośledzoną funkcją nerek wrażliwość na insulinę jest jednak zmniejszona, nie tylko w przypadku krańcowej niewydolności, ale również we wcześniejszych okresach [7–9]. Konsekwencji metabolicznych zmniejszonego klirensu insuliny i zmniejszonej wrażliwości na insulinę na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne insuliny krótkodziałającej i jej ultrakrótkiego analogu lispro jak dotąd nie badano.

Z punktu widzenia zmniejszonego klirensu insuliny u chorych z niewydolnością nerek, stosowanie szybko działających analogów insuliny teoretycznie może przynieść korzyści ze względu na krótszy czas działania, co powoduje mniejszą częstość hipoglikemii [10, 11]. Tak więc celem niniejszego badania była ocena ilościowa właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych insuliny krótkodziałającej i analogu lispro u chorych na cukrzycę typu 1 z lub bez jawnej nefropatii cukrzycowej.

Materiał i metody

Pacjenci

Do badania zakwalifikowano 12 chorych na cukrzycę typu 1 spełniających następujące kryteria włączenia: wiek 20–50 lat, $HbA_{1c} < 10\%$, jawna nefropatia (zdefiniowana zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Mogensena: białkomocz > 500 mg/d. potwierdzony powtórzonymi badaniami i/lub stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5 mg/dl [122 $\mu\text{mol/l}$] przy braku klinicznych i biochemicznych wykładników innych niż nefropatia cukrzycowa chorób nerek i dróg moczowych) [12], brak przeciwciał insulinowych oraz ujemny test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym. Grupa kontrolna obejmowała 12 chorych na cukrzycę typu 1 bez cech nefropatii cukrzycowej, to znaczy z wydalaniem białka oraz stężeniem kreatyniny w granicach normy (tab. 1).

Pacjenci z jawną nefropatią cukrzycową byli starsi oraz chorowali na cukrzycę dłużej niż pacjenci bez nefropatii (29 vs. 18). Średnia wartość HbA_{1c} była wyższa u chorych z nefropatią cukrzycową, natomiast średnia dawka dobową insuliny była podobna w obu grupach. Zgodnie z kryteriami włączenia u chorych z jawną nefropatią stwierdzano podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy i niską wartość filtracji kłębkowej.

To randomizowane badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby (badany lek podawała osoba niebiorąca udziału w badaniu). Protokół badania został zatwierdzony przez miejscowy komitet etyki badań naukowych i był realizowany zgodnie z wytycznymi GCP. Po dokładnym ustnym i pisemnym wyjaśnieniu celu badania wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Po 12-godzinnym okresie bez przyjmowania pokarmu chory przyjeżdżał do instytutu o godzinie 8.00 i podłączano go do Biostatora (*Life Science Instruments, Elkhart, IN*). Lewą rękę wkładał do pojemnika podgrzewanego do 55°C, co umożliwiało pobieranie próbek.

Stężenie glukozy na czczo obniżano w ciągu pierwszych 60 minut 4-godzinnego okresu wstęp-

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych na cukrzycę typu 1 z jawną nefropatią cukrzycową i bez nefropatii cukrzycowej

Charakterystyka	Chorzy z nefropatią	Chorzy bez nefropatii	p
Płeć (K/M, n)	6/6	3/9	< 0,05
Wiek (lata)	41 ± 5	34 ± 10	< 0,01
Masa ciała [kg]	72 ± 16	76 ± 10	0,45
BMI [kg/m ²]	24,7 ± 4,0	24,0 ± 2,5	0,64
Czas trwania cukrzycy (lata)	29 ± 9	18 ± 5	< 0,01
HbA _{1c} (%)	8,1 ± 0,8	7,2 ± 0,8	< 0,05
Kreatynina w surowicy (μmol/l)	177 ± 81	77 ± 10	< 0,01
GFR (ml/min/[1,73 m ²])	54 ± 28	90 ± 5	< 0,01
Białkomocz (mg/24 h)	1382 ± 864	34 ± 12	< 0,01
Dawka dobową insuliny (j./d.)	43 ± 15	49 ± 9	0,39

Dane przedstawiono jako średnie ± SD lub częstości; GFR — wielkość filtracji kłębkowej

nego poprzez wlew insuliny do wartości docelowych 5,0 mmol/l (90 mg/dl). Następnie utrzymywano taką wartość glikemii przez kolejne 180 minut poprzez dostosowywanie wielkości stałego wlewu dożylnego insuliny.

Pod koniec okresu wstępnego (ok. 12.00) chorym podskórnie wstrzykiwano 0,2 j./kg masy ciała albo ludzkiej insuliny krótkodziałającej (Humulin R, 100 j./ml, E. Lilly, Bad Homburg, Niemcy), albo insuliny lispro (Humalog 100 j./ml, E. Lilly, Bad Homburg, Niemcy). Chorzy z nefropatią otrzymali 14,3 ± 3,3 j. (średnia ± SD), natomiast chorzy na cukrzycę z grupy kontrolnej otrzymali 15,4 ± 2,0 j. do fałdu skórno na brzuchu. Następnie wykonywano 8-godzinne badanie metodą euglikemicznej klamry metabolicznej, co opisano wcześniej [13].

Średnia wartość glikemii podczas klamry metabolicznej u chorych z nefropatią cukrzycową wynosiła 5,0 ± 0,3 mmol/l przy insulinie krótkodziałającej i 5,1 ± 0,4 mmol/l przy insulinie lispro. U chorych stanowiących grupę kontrolną średnia glikemia wynosiła 5,0 ± 0,3 mmol/l przy insulinie krótkodziałającej i 5,2 ± 0,4 mmol/l przy lispro.

Wszyscy chorzy przed badaniem otrzymywali insulinę według schematu intensywnego leczenia i ostatnią dawkę insuliny krótkodziałającej przyjmowali wieczorem w dniu poprzedzającym badanie, natomiast ostatnią dawkę insuliny długodziałającej otrzymywali co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem badania. Chorzy leczeni za pomocą osobistej pompy infuzyjnej zatrzymywali wlew o godzinie 6.00 w dniu badania.

W celu wykluczenia równoczesnego wchłaniania węglowodanów w czasie trwania klamry metabolicznej, co mogło mieć miejsce w przypadku cho-

rych z upośledzonym opróżnianiem żołądka, przed każdą klamrą wykonywano zmodyfikowany test oddechowy kwasem oktanoideowym znakowanym ¹³C [14]. W skrócie, wieczorem w dniu poprzedzającym badanie klamrowe chorzy wykonywali wydech do pokrytego aluminium worka. Następnie przyjmowali o godzinie 20.00 testowy posiłek, składający się z jajeczniczy z żółtkiem, zawierający dodatkowo 0,1 ml kwasu oktanoideowego znakowanego ¹³C (*Wagner Analysen Technik*, Bremen, Niemcy). Dodatkowe próbki powietrza wydychanego pobierano następnego dnia rano i po zakończeniu okresu wstępnego klamry metabolicznej. We wszystkich trzech próbkach analizowano stosunek ¹³C/¹²C przy użyciu izotopowego analizatora podczerwieni (*Iris Infrared Isotope Analyzer, Wagner Analysen Technik*). Stosunek ¹³C/¹²C > 2,5% powyżej wartości wyjściowych uznawano za dowód aktualnie trwającego wchłaniania węglowodanów, wynikającego z opóźnionego opróżniania żołądka. Wyniki takie nie byłyby uwzględniane w dalszej analizie. Nie było to jednak konieczne.

Stężenie glukozy we krwi mierzono metodą oksydazy glukozy (*Super G Ambulance, RLT Möhnesee*, Niemcy). Stężenie HbA_{1c} mierzono metodą ciekłej chromatografii (*Diamat*, Monachium, Niemcy; zakres wartości 4,3–6,1%). Wielkość białkomoczu określano metodą turbidymetrii laserowej (*Laserphotometer pm 4, Lasermed GmbH*, Kolonia, Niemcy) w próbkach 24-godzinnej zbiórki moczu, filtację kłębkową za pomocą klirensu kreatyniny w czasie 24-godzinnej zbiórki moczu, skorygowanego do 1,73 m² powierzchni ciała.

Stężenia w osoczu wolnej insuliny krótkodziałającej i insuliny lispro oznaczano metodą radioimmunologiczną (*DPC Coat-A-Count Insulin Radioim-*

monoassay; DPC, Bad Nauheim, Niemcy) współczynniki wariancji między metodami i wewnątrz metody odpowiednio 15,0 i 6,6%) po precypitacji glikolem polietylenowym insuliny związanej z przeciwciałami. Tę metodę oznaczania wolnej insuliny ludzkiej i wolnej insuliny lispro oceniano w niedawno opublikowanym badaniu, gdzie czułość metody była podobna [15]. Przeciwciała insulinowe oznaczano metodą radioligandów (*CentAK, Medipan Diagnostika, Selchow, Niemcy*).

Analiza statystyczna

Do indywidualnych pomiarów szybkości wlewu glukozy (GIR, *glucose infusion rate*) oraz pomiarów wolnej insuliny dopasowano wielomianową funkcję 6-rzędową, co pozwalało na obliczenia farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Pole pod krzywą dla GIR i wolnej insuliny wyliczono według zasady trapezoidalnej.

Do analiz statystycznych wewnątrz grup stosowano test rang Wilcozona, do porównań grup stosowano test U Manna-Whitneya. W analizie wieloczynnikowej regresji zastosowano wyniki pomiarów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych jako zmienne dotyczące odpowiedzi, natomiast czynniki wyjaśniające obejmowały stan nefropatii, czas trwa-

nia cukrzycy i wartość HbA_{1c} . Celem powyższych analiz było określenie wpływu nefropatii cukrzycowej, z uwzględnieniem czasu trwania cukrzycy i HbA_{1c} , na zmienne odpowiedzi. Ze względu na badawczy charakter pracy nie stosowano modyfikacji w celu wielokrotnych porównań. W analizie regresji wieloczynnikowej jedynie całkowita aktywność metaboliczna ludzkiej insuliny krótkodziałającej u chorych bez nefropatii cukrzycowej znamienne wiązała się z parametrem innym niż stan nefropatii (tzn. HbA_{1c}). Do obliczeń statystycznych stosowano program StatView 5,0 (*SAS Institute, Cary, NC*). Za znamienność statystyczną przyjęto wartość $p < 0,05$. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm SD w tekście oraz jako średnie \pm SE na rycinach.

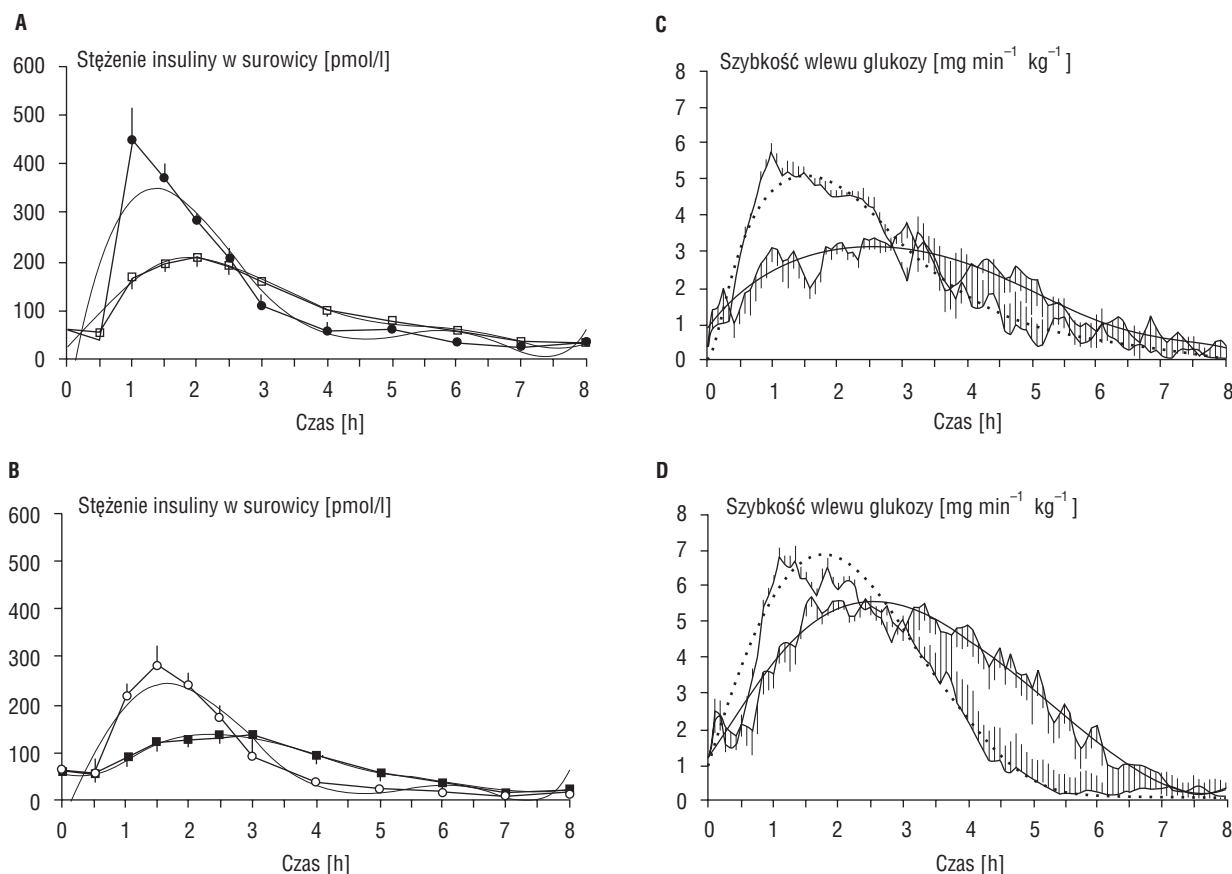
Wyniki

Szczytowe stężenie wolnej insuliny (INS_{max}) było większe, a czas do uzyskania maksymalnego stężenia insuliny (t_{INSmax}) był krótszy po podaniu podskórnym insuliny lispro niż po podaniu ludzkiej insuliny krótkodziałającej u chorych z nefropatią ($p < 0,002$ dla obu) i bez nefropatii (odpowiednio $p < 0,02$ i $p < 0,006$) (tab. 2; ryc. 1.A i B). Podobnie AUC dla insuliny w czasie pierwszych 3 godzin po iniekcji było większe dla insuliny lispro niż dla insuli-

Tabela 2. Pomiary farmakokinetyczne i farmakodynamiczne u 12 chorych na cukrzycę typu 1 z jawną nefropatią cukrzycową oraz u 12 chorych na cukrzycę typu 1 bez nefropatii cukrzycowej

	Chorzy z nefropatią		Chorzy bez nefropatii	
	Insulina ludzka	Insulina lispro	Insulina ludzka	Insulina lispro
INS_{max} [pmol/l]	213 \pm 64†	359 \pm 99*†	144 \pm 86	254 \pm 88*
t_{INSmax} [min]	118 \pm 18†	85 \pm 14*	153 \pm 24	99 \pm 16*
Wczesny $t_{INS50\%}$ [min]	34 \pm 8†	28 \pm 6*†	46 \pm 18	38 \pm 12
Późny $t_{INS50\%}$ [min]	270 \pm 76	171 \pm 24*	283 \pm 42	183 \pm 15*
$AUC_{INS0-3h}$ [nmol/l]	28,8 \pm 8,9†	43,2 \pm 9,2*†	19,0 \pm 12,0	31,8 \pm 10,9*
$AUC_{INS0-8h}$ [nmol/l]	51,3 \pm 15,1†	61,0 \pm 14,9*†	37,3 \pm 25,8	41,5 \pm 15,4
GIR_{max} [$mg \times kg^{-1} \times min^{-1}$]	3,4 \pm 1,5†	5,4 \pm 2,6†	5,9 \pm 3,1	7,1 \pm 3,4
T_{GIRmax} [min]	191 \pm 70	102 \pm 36*	172 \pm 38	105 \pm 20*
Wczesny $t_{GIR50\%}$ [min]	46 \pm 23	30 \pm 11*	48 \pm 24	31 \pm 14*
Późny $t_{GIR50\%}$ [min]	343 \pm 85	244 \pm 73*	318 \pm 46	214 \pm 21*
$AUC_{GIR0-3h}$ [mg/kg]	472 \pm 243†	719 \pm 339*	757 \pm 425	952 \pm 428
$AUC_{GIR0-8h}$ [mg/kg]	967 \pm 364†	1037 \pm 337	1510 \pm 611	1280 \pm 556
$AUC_{GIR4-8h}$ [mg/kg]	495 \pm 212	318 \pm 178*	753 \pm 373	328 \pm 173*
$AUC_{GIR0-8h} / AUC_{INS0-8h}$	21,1 \pm 10,3†	18,4 \pm 6,9†	46,2 \pm 24,5	34,2 \pm 19,9

* $p < 0,05$ dla porównania wewnątrz grupy (chorzy z jawną nefropatią lub chorzy bez nefropatii) insuliny ludzkiej i insuliny lispro; † $p < 0,05$ dla porównania między grupami dla insuliny ludzkiej i insuliny lispro; INS_{max} — maksymalne stężenie wolnej insuliny w osoczu; t_{INSmax} — czas do uzyskania maksymalnego stężenia wolnej insuliny w osoczu; wczesny/późny $t_{INS50\%}$ — czas do uzyskania wczesnego/późnego półmaksymalnego stężenia insuliny; $AUC_{INS0-3h}$ — AUC dla stężenia wolnej insuliny w przedziale 0–3 h; GIR_{max} — maksymalna szybkość wlewu glukozy; t_{GIRmax} — czas do uzyskania GIR_{max} ; wczesny/późny $t_{GIR50\%}$ — czas do uzyskania wczesnej/późnej półmaksymalnej szybkości wlewu insuliny; $AUC_{GIR0-3h}$ — AUC dla szybkości wlewu insuliny w przedziale 0–3 h



Rycina 1. A. Stężenia wolnej insuliny po podaniu podskórnym 0,2 j./kg insuliny ludzkiej (□) i insuliny lispro (●) u chorych na cukrzycę typu 1 z jawną nefropatią. Linie pogrubione wskazują stężenia wolnej insuliny; linie cienkie wskazują dopasowaną wielomianową funkcję 6-rzędową. Dane przedstawiono jako średnie ± SE. B — stężenia wolnej insuliny po podaniu podskórnym 0,2 j./kg insuliny ludzkiej (■) i insuliny lispro (○) u chorych na cukrzycę typu 1 bez nefropatii cukrzycowej. Linie pogrubione wskazują stężenia wolnej insuliny; linie cienkie wskazują dopasowaną wielomianową funkcję 6-rzędową. C — dopasowana wielomianowa funkcja 6-rzędowa szybkości wlewu glukozy po podskórnym podaniu 0,2 j./kg insuliny ludzkiej (czarna linia ciągła) i insuliny lispro (linia wykropkowana) u chorych na cukrzycę typu 1 z jawną nefropatią. Linie cienkie wskazują szybkość wlewu glukozy według oryginalnych zapisów. D — dopasowana wielomianowa funkcja 6-rzędowa szybkości wlewu glukozy po podskórnym podaniu 0,2 j./kg insuliny ludzkiej (czarna linia ciągła) i insuliny lispro (linia wykropkowana) u chorych na cukrzycę typu 1 bez cech nefropatii. Linie cienkie wskazują szybkość wlewu glukozy według oryginalnych zapisów

ny krótkodziałającej w obu grupach pacjentów (odpowiednio $p < 0,003$ i $p < 0,005$).

Porównując pacjentów z nefropatią i pacjentów z grupy kontrolnej, zarówno po podaniu insuliny krótkodziałającej, jak i lispro, szczytowe stężenie wolnej insuliny oraz AUC dla przedziałów czasowych 0–3 godziny i 0–8 godzin były większe u chorych z jawną nefropatią (insulina ludzka $p < 0,008$ dla wolnej insuliny w osoczu, $p < 0,007$ dla przedziału 0–3 h AUC i $p < 0,007$ dla przedziału 0–8 h AUC; insulina lispro: $p < 0,008$ dla wolnej insuliny, $p < 0,003$ dla przedziału 0–3 h AUC, $p < 0,005$ dla przedziału 0–8 h AUC). Natomiast, czas do osiągnięcia późnego, półmaksymalnego stężenia insuliny (późne $t_{INS\ 50\%}$) dla insuliny ludzkiej i insuliny lispro nie różnił się znacząco w obu grupach chorych.

Porównując aktywność metaboliczną, stwierdzono, że maksymalny efekt metaboliczny po podaniu podskórnym insuliny lispro był większy ($p < 0,003$) niż po podaniu insuliny ludzkiej u chorych z jawną nefropatią oraz wykazywał podobną tendencję ($p = 0,078$) u chorych bez nefropatii (ryc. 1.C i D; tab. 2). Czas do uzyskania maksymalnego efektu metabolicznego ($t_{GIR\ max}$), czas do wczesnej półmaksymalnej aktywności (wczesny $t_{GIR\ 50\%}$) i czas do późnej półmaksymalnej aktywności (późny $t_{GIR\ 50\%}$) były znacznie krótsze w przypadku insuliny lispro niż w przypadku insuliny ludzkiej w obu grupach chorych (chory z nefropatią: $p < 0,003$ dla $t_{GIR\ max}$, $p < 0,03$ dla wczesnego $t_{GIR\ 50\%}$ i $p < 0,003$ dla późnego $t_{GIR\ 50\%}$; grupa kontrolna: $p < 0,003$ dla $t_{GIR\ max}$, $p < 0,02$ dla wczesnego $t_{GIR\ 50\%}$ i $p < 0,003$ dla późnego $t_{GIR\ 50\%}$).

Aktywność metaboliczna w czasie pierwszych 3 godzin po wstrzyknięciu ($AUC_{GIR\ 0-3\ h}$) insuliny lispro była wyższa niż aktywność insuliny ludzkiej u chorych z jawną nefropatią ($p < 0,004$). Jednakże aktywność metaboliczna w okresie 4–8 godzin po podaniu insuliny ($AUC_{GIR\ 4-8\ h}$) była wyższa dla insuliny ludzkiej niż dla insuliny lispro w obu grupach chorych ($p < 0,02$ dla chorych z nefropatią vs. $p < 0,002$ dla chorych z grupy kontrolnej).

Maksymalny efekt metaboliczny (GIR_{max}) insuliny ludzkiej był mniejszy ($p < 0,03$), a aktywność metaboliczna w 3 i 8 godzinie po podaniu insuliny była niższa (odpowiednio $p < 0,05$ i $p < 0,05$) u chorych z jawną nefropatią niż u chorych z prawidłową funkcją nerek. Warto zauważyć, że u chorych z jawną nefropatią mniejszy efekt metaboliczny insuliny ludzkiej towarzyszył jej wyższemu stężeniu w osoczu.

Zużycie glukozy w stosunku do stężenia insuliny w osoczu (tab. 2) było znamienne niższe u chorych z jawną nefropatią niż w grupie kontrolnej zarówno po podaniu insuliny ludzkiej, jak i insuliny lispro (odpowiednio $p < 0,008$ i $p < 0,03$).

Wnioski

Opisane badanie po raz pierwszy wykazało, że stężenia insuliny w osoczu — maksymalne stężenie insuliny oraz stężenia w okresie 8 godzin po podskórnym podaniu insuliny ludzkiej oraz insuliny lispro — były wyższe u chorych z nefropatią cukrzycową niż u chorych na cukrzycę bez nefropatii. Ta obserwacja sugeruje, że klirens insuliny jest o 30–40% mniejszy u chorych z jawną nefropatią cukrzycową niż u chorych bez nefropatii. Paradoksalnie, pomimo wyższego stężenia krążącej insuliny, zarówno szczytowy efekt metaboliczny, jak i całkowita aktywność metaboliczna insuliny ludzkiej była mniejsza u chorych z jawną nefropatią cukrzycową niż u chorych na cukrzycę bez powikłań nerkowych.

Z powodu mniejszej odpowiedzi metabolicznej na podskórne podanie insuliny ludzkiej chorzy z jawną nefropatią powinni otrzymywać większą dawkę insuliny krótkodziałającej, aby uzyskać porównywalny efekt z pacjentami bez nefropatii. Na podstawie aktywności metabolicznej insuliny ludzkiej określonej w obecnym badaniu można wyliczyć, że chorzy z nefropatią cukrzycową wymagają o 50% wyższej dawki insuliny, aby uzyskać taki sam efekt metaboliczny jak pacjenci z prawidłową funkcją nerek. Wraz ze wzrastającymi dawkami insuliny wykazano jednak, że wzrasta nie tylko maksymalny efekt metaboliczny, ale również czas działania (tzn. całkowity efekt obniżania stężenia glukozy) [16]. Wydłużanie czasu działania przy większych daw-

kach insuliny może z kolei spowodować wzrost późnej, poposiłkowej hipoglikemii. Konieczność stosowania większych dawek insuliny ludzkiej, z wynikającym stąd wydłużeniem czasu jej działania, może więc częściowo wyjaśniać istotnie większe ryzyko ciężkiej hipoglikemii u chorych z nefropatią cukrzycową [2].

W badaniu autorów u chorych z jawną nefropatią cukrzycową stwierdzono nieznacznie, nieznamienne statystycznie, mniejsze zapotrzebowanie dobowe na insulinę niż z u chorych bez nefropatii. Pozornie ta obserwacja jest sprzeczna ze stwierdzeniem, iż chorzy z jawną nefropatią wymagają większych dawek insuliny, aby osiągnąć takie samo wyrównanie cukrzycy jak pacjenci bez nefropatii. Jednak chorzy z jawną nefropatią w tym badaniu nie tylko wstrzykiwali mniej insuliny, ale równocześnie obserwowano w tej grupie gorsze wyrównanie metaboliczne cukrzycy niż w grupie kontrolnej, co potwierdza zmniejszoną odpowiedź na insulinę.

Do grupy chorych z jawną nefropatią włączono osoby z białkomoczem i/lub podwyższonym stężeniem kreatyniny. Stąd, wśród pacjentów sklasyfikowanych do grupy z nefropatią, u 10 z 12 osób stwierdzono białkomocz $> 500\text{ mg/d}$. i u 7 z 12 wykazano stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,5\text{ mg/dl}$ ($122\ \mu\text{mol/l}$). Można się zastanawiać, czy u chorych z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,5\text{ mg/dl}$) klirens insuliny i/lub jej działanie, czyli jej parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, mogą się różnić w stosunku do chorych z nefropatią i prawidłową filtracją kłębkową lub tylko łagodnym upośledzeniem funkcji nerek. Dlatego też autorzy przeanalizowali osobno wyniki obu podgrup badanych i nie stwierdzili żadnych znamienych statystycznie różnic. W badaniu wykazano, że insulina lispro w porównaniu z insuliną ludzką zachowuje swoje charakterystyczne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne u pacjentów z jawną nefropatią cukrzycową. Stwierdzono, że czas działania insuliny lispro, w przeciwieństwie do insuliny ludzkiej, przy wzrastających dawkach wydłuża się tylko nieznacznie [16]. Wydaje się prawdopodobne, że szybko działające analogi insuliny, jak lispro czy aspart, mogą być szczególnie korzystne w ograniczaniu ryzyka hipoglikemii [17]. Wymaga to jednak potwierdzenia we właściwie zaplanowanych badaniach.

Nie można tłumaczyć wystąpienia w grupie chorych z jawną nefropatią cukrzycową zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii jedynie wydłużonym czasem działania insuliny, spowodowanym spadkiem jej klirensu. W rzeczywistości czas do uzy-

skania późnego, półmaksymalnego stężenia zarówno dla insuliny ludzkiej, jak i insuliny lispro nie był dłuższy u chorych z nefropatią. Ponadto, okres aktywności metabolicznej, w rozumieniu czasu późnego $t_{GIR 50\%}$, był podobny dla obu insulin u chorych z nefropatią i bez nefropatii.

Niezależnie od zmienionego metabolizmu insuliny i jej słabszego działania należy również wziąć pod uwagę udział nerek w glukoneogenezie w okresie poabsorbcyjnym u chorych z niewydolnością nerek [18]. Jak wskazują wyniki badań, w cukrzycy typu 1 oraz typu 2 nerkowa produkcja glukozy *per se* jest zwiększona i wynosi około 30% całkowitej glukoneogenezy [19, 20]. Założenie, że potencjał glukoneogenetyczny nerek zmniejsza się wraz z pogarszaniem funkcji nerek, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu ryzyka hipoglikemii u tych pacjentów, wydaje się uzasadnione.

Podsumowując, autorzy wykazali, że szczytowe stężenie insuliny oraz całkowity poziom insuliny były wyższe u chorych z jawną nefropatią cukrzycową niż u chorych z cukrzycą i prawidłową funkcją nerek. Pomimo podwyższonego stężenia insuliny całkowita odpowiedź metaboliczna na insulinę ludzką — ale nie insulinę lispro — była słabsza u chorych z nefropatią. Obiecujące wyniki dotyczące parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych insuliny lispro u chorych z jawną nefropatią cukrzycową powinny zachęcić do dalszych badań klinicznych nad zmniejszeniem ryzyka hipoglikemii i poprawą kontroli metabolicznej [11].

Podziękowania

Badanie było w części finansowane z grantu naukowego firmy Eli Lilly Niemcy, Bad Homburg.

Autorzy gorąco dziękują za pomoc techniczną Ucie Eckers, Tillowi Schroer, Andre Feldmannowi i Claudii Gottschalk, a szczególnie dr. Ralfowi Benderowi za cenne rady i pomoc w opracowaniu statystycznym.

PIŚMIENNICTWO

1. Arem R. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1989; 18: 103–121.
2. Mühlhauser I., Toth G., Sawicki P.T., Berger M.: Severe hypoglycemia in type 1 diabetic patients with impaired kidney function. *Diabetes Care* 1991; 14: 344–346.
3. Bending J.J., Pickup J.C., Viberti G.C., Keen H.: Glycaemic control in diabetic nephropathy. *BMJ* 1984; 288: 1187–1191.
4. Rabkin R., Ryan M.P., Duckworth W.C.: The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27: 351–357.
5. Mak R.H.: Correction of anemia by erythropoietin reverses insulin resistance and hyperinsulinemia in uremia. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: F839–F844.
6. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Rowe J.W., Andres R.: Glucose intolerance in uremia: quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J. Clin. Invest.* 1978; 62: 425–435.
7. Eidemak I., Feldt R.B., Kanstrup I.L., Nielsen S.L., Schmitz O., Strandgaard S.: Insulin resistance and hyperinsulinaemia in mild to moderate progressive chronic renal failure and its association with aerobic work capacity. *Diabetologia* 1995; 38: 565–572.
8. DeFronzo R.A., Alvestrand A., Smith D., Hendler R., Hendler E., Wahren J.: Insulin resistance in uremia. *J. Clin. Invest.* 1981; 67: 563–568.
9. Schmitz O., Alberti K.G., Christensen N.J., Hasling C., Hjollund E., Beck-Nielsen H., Orskov H.: Aspects of glucose homeostasis in uremia as assessed by the hyperinsulinemic euglycemic clamp technique. *Metabolism* 1985; 34: 465–473.
10. Howey D.C., Bowsher R.R., Brunelle R.L., Woodworth J.R.: [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396–402.
11. Jehle P.M., Aisenpreis U., Bundschu D., Keller F.: Vorteile von Insulin Lispro bei terminaler Niereninsuffizienz. *Fortschr. Med.* 1999; 117: 41–42.
12. Sawicki P.T., Bender R., Berger M., Mühlhauser I.: Non-linear effects of blood pressure and glycosylated hemoglobin on progression of diabetic nephropathy. *J. Intern. Med.* 2000; 247: 131–138.
13. Rave K., Heise T., Weyer C., Herrnberger J., Bender R., Hirschberger S., Heinemann L.: Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin: comparison of metabolic effects in healthy subjects. *Diabet. Med.* 1998; 15: 747–751.
14. Pfaffenbach B., Wegener M., Adamek R.J., Wissuwa H., Schaffstein J., Aygen S., Hennemann O.: Nicht-invasiver ^{13}C -Oktansäureatemtest zur Messung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit-Korrelation mit der Szintigraphie bei Diabetikern und Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden. *Gastroenterol.* 1995; 33: 141–145.
15. Burge M.R., Mcleod J., Bowsher R., Schade D.S.: Validity of Coat-A-Count insulin RIA kit for quantifying total and free Humalog. *Clin. Chem.* 1996; 42: 777.
16. Heinemann L., Woodworth J.: Pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro. *Drugs of Today* 1998; 34: 23–36.
17. Trajanoski Z., Wach P., Kotanko P., Ott A., Skraba F.: Pharmacokinetic model for the absorption of subcutaneously injected soluble insulin and monomeric insulin analogues. *Biomed. Tech.* 1993; 38: 224–231.
18. Stumvoll M., Meyer C., Mitrakou A., Nadkarni V., Gerich J.E.: Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997; 40: 749–757.
19. Mitrakou A., Plantanisiotis D., Vlachos L., Mourikis D., Meyer C., Chinatalapudi U.Y., Gutierrez O., Kreider M., Gerich J.: Increased renal glucose production in insulin dependent diabetes (IDDM): contribution to systemic glucose appearance and effect of insulin repletion. *Diabetes* 1996; 45: 33A.
20. Stumvoll M., Perriello G., Nurjhan N., Bucci A., Welle S., Jansson P.A., Dailey G., Bier D., Jenssen T., Gerich J.: Glutamine and alanine metabolism in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 863–868.