

Insuliny ludzkie – czy współcześnie jest jeszcze dla nich miejsce w codziennej praktyce?

Human insulin – is there still a place for it in everyday practice?

Katarzyna Nabrdalik, Hanna Kwiendacz, Janusz Gumprecht

Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 ma charakter postępujący i w konsekwencji, w przypadku nieskuteczności interwencji behawioralnych i monoterapii metforminą, intensyfikacja leczenia obejmuje dołączanie kolejnych leków doustnych i/lub agonistów dla receptora GLP1, i/lub insuliny bazalnej. Wraz z wydłużaniem się czasu trwania cukrzycy typu 2, przy postępującym defekcie komórek beta trzustki, nieuchronnie konieczne staje się rozpoczęcie leczenia insuliną doposiłkową w modelu mieszanek insulinowych, schemacie bazal-plus lub wielokrotnych wstrzyknięć. Leczenie pacjentów powinno być zindywidualizowane, a zalecenia towarzystw naukowych nie precyzują, jaki rodzaj insuliny – ludzką czy analogową – wybrać do inicjalizacji terapii. Niniejszy artykuł przedstawia sytuacje kliniczne, w których celowe byłoby rozważenie zastosowania insulin ludzkich. Dokonując wyboru preparatu insuliny, należy wziąć pod uwagę sposób odżywiania chorego, szczególnie spożywanie przekąsek między głównymi posiłkami, obecność gastroparezy, a także względy ekonomiczne. W przypadku chorych na cukrzycę typu 2 wyniki badań porównujących stosowane doposiłkowo insuliny analogowe z insulinami ludzkimi nie wykazują jednoznacznej przewagi któregoś z porównywanych sposobów leczenia w zakresie uzyskania lepszej kontroli glikemii czy redukcji ryzyka wystąpienia epizodów ciężkiego niedocukrzenia. Mimo dostępności i niezaprzeczalnych zalet insulin analogowych warto zwrócić uwagę, że insuliny ludzkie wciąż mają swoje szczególne wskazania i miejsce w terapii.

Słowa kluczowe: cukrzyca, insuliny ludzkie, insuliny analogowe

Przedrukowano za zgodą z: Diabetologia Praktyczna 2018; 4 (3): 184–187

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: Nabrdalik K, Kwiendacz H, Gumprecht J. Human insulin – is there still a place for it in everyday practice? Clin Diabetol 2018; 7, 3: 171–174. DOI: 10.5603/DK.2018.0014)

Wstęp

Z roku na rok systematycznie wzrasta liczba chorych na cukrzycę typu 2, która została określona jako niezakaźna epidemia XXI wieku. Pojawiające się cyklicznie raporty IDF (*International Diabetes Federation*) za każdym razem podają coraz gorsze dane statystyczne dotyczące rozpowszechnienia cukrzycy na świecie. Najnowsze dane wskazują, że liczba chorych na cukrzycę wzrosła z 425 mln w 2017 roku do 629 mln w roku 2045 [1]. Ze względu

na obserwowany postęp w zakresie stosowanych leków przeciwcukrzycowych, w tym nowoczesnych insulin, a także wielokierunkowego leczenia chorych na cukrzycę, wydłużeniu uległ okres przewidywanego życia chorych, co sprawia jednocześnie, że coraz dłuższe stają się też czas trwania samej choroby i czas konieczności utrzymania docelowych, indywidualnie określonych wartości glikemii. W przypadku nieskuteczności interwencji behawioralnych i monoterapii metforminą intensyfikacja leczenia obejmuje dołączanie kolejnych leków doustnych i/lub agonistów dla receptora

peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP1, *glucagon-like peptide-1*), i/lub insuliny bazalnej. Wraz z wydłużaniem się czasu trwania cukrzycy typu 2, przy postępującym defekcie komórek beta trzustki, nieuchronnie konieczne staje się rozpoczęcie leczenia insuliną doposiłkową w modelu mieszanek insulinowych, schemacie bazal-plus lub wielokrotnych wstrzyknięć [2, 3]. Od czasu pierwszego zastosowania insuliny w 1922 roku obserwujemy ciągły postęp w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki stosowanych preparatów insulin. Mamy do dyspozycji klasyczne insuliny ludzkie, insuliny analogowe i insuliny biopodobne, które różnią się początkiem, szczytem i czasem działania, a także kosztem terapii. Nadal jednak wielu chorych nie uzyskuje docelowych wartości glikemii [4], co determinuje dalsze działania w kierunku coraz nowszych preparatów insulin, których zastosowanie ma na celu poprawę kontroli glikemii i zbliżenie się do ideału fizjologicznego [5]. Biorąc pod uwagę stale wzrastającą liczbę chorych na cukrzycę, w tym stosujących insulinę, i koszty terapii, zarówno jednostkowe, jak i dotyczące całego społeczeństwa, należy zadać sobie pytanie, jakimi kryteriami należy się kierować, dokonując wyboru rodzaju insuliny w przypadku chorego na cukrzycę typu 2 [6–8].

Insuliny ludzkie czy analogowe?

Zarówno polskie, jak i międzynarodowe diabetologiczne towarzystwa naukowe zgadzają się, że leczenie cukrzycy powinno być przede wszystkim indywidualizowane [6, 7], cechując się nie tylko skutecznością, ale też bezpieczeństwem i brakiem niekorzystnego wpływu na jakość życia chorych [8]. Dla ogółu chorych na cukrzycę typu 2 zaleca się dążenie do docelowej wartości HbA_{1c} wynoszącej $\leq 7\%$. Zalecenia nie precyzują jednak, który rodzaj insuliny wybrać — ludzką czy analogową, pozostawiając kwestię wyboru lekarzowi w zależności od indywidualnych potrzeb i preferencji pacjenta. Przy podejmowaniu decyzji powinno się wziąć pod uwagę styl życia i sposób żywienia chorego, z uwzględnieniem jakości i częstości spożywanych posiłków, ryzyko i częstość epizodów hipoglikemii, jak również koszt terapii. W przypadku chorych na cukrzycę typu 2 wyniki badań porównujących stosowane doposiłkowo insuliny analogowe z insulinami ludzkimi nie wykazują jednoznacznej przewagi któregoś z porównywanych sposobów leczenia w zakresie uzyskania lepszej kontroli glikemii czy redukcji ryzyka wystąpienia epizodów ciężkiego niedocukrzenia. Zaletami szybko działających insulin analogowych są natomiast możliwość stosowania ich równocześnie z posiłkiem, w trakcie lub nawet po posiłku, możliwość zmniejszenia liczby posiłków i/lub przekąsek, mniejszy przyrost masy ciała oraz mniej przypadków hipoglikemii w okresie późnopożytkowym i nocnym [9].

W odniesieniu do długodziałających insulin analogowych, w porównaniu z insuliną NPH, wykazano redukcję

ryzyka wystąpienia jakiejkolwiek hipoglikemii i hipoglikemii nocnych. Do dodatkowych zalet zaliczają się możliwość terapii za pomocą jednego wstrzyknięcia oraz działanie bezszczytowe połączone z niewielką zmiennością wchłaniania zarówno u tego samego pacjenta, jak i pomiędzy różnymi pacjentami [9, 10].

Insulinoterapia w cukrzycy typu 2 jest najczęściej inicjowana przy zastosowaniu insuliny bazowej (izofanowej NPH lub analogu długodziałającego) w jednym wstrzyknięciu dobowym [6]. W warunkach polskich analogi insuliny są obecnie refundowane dla chorych na cukrzycę typu 2 dopiero po minimum 6-miesięcznym okresie terapii insuliną NPH i spełnieniu odpowiednich kryteriów refundacyjnych [11]. Istnieje jednak grupa pacjentów, która ze względów finansowych, nawet mimo spełniania kryteriów refundacyjnych, nie może sobie pozwolić na zakup analogu insuliny długodziałającej i insulina NPH stanowi dla nich jedyną akceptowalną opcję terapeutyczną [12].

W przypadku dobowego zapotrzebowania na insulinę bazową $> 30 \text{ j.m./d.}$ i braku wyrównania metabolicznego, a także gdy decyzja o wprowadzeniu insulinoterapii była odwlekana zbyt długo, co skutkowało znaczną hiperglikemią i odsetkiem HbA_{1c} istotnie przekraczającym cel terapeutyczny, można rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii od zastosowania mieszanek insulinowych, modelu bazal-plus bądź nawet wielokrotnych wstrzyknięć [6]. W przypadku mieszanek insulin ludzkich na polskim rynku dostępne są preparaty o szerokim wachlarzu proporcji insuliny krótkodziałającej do insuliny o przedłużonym czasie działania. Stwarza to możliwość elastycznego dobrania odpowiedniego preparatu dla pacjenta i daje szerszy zakres opcji terapeutycznych w odniesieniu do mieszanek insulin analogowych.

Schemat insulinoterapii przy zastosowaniu mieszanek insulinowych, poza schematem bazal-plus czy bazal-bolus, może stanowić także kolejny krok w intensyfikacji insulinoterapii, kiedy insulinoterapia bazalna przestaje być wystarczająco skuteczna [8]. W mieszance insulin — czy to ludzkich, czy analogowych — zawarta jest stała proporcja insuliny krótko- lub szybko działającej w stosunku do insuliny o przedłużonym działaniu, co z jednej strony zapewnia dostarczenie insuliny okołopożytkowej i bazalnej w jednym wstrzyknięciu, z drugiej zaś sprawia, że leczenie to pozbawione jest dowolności w odniesieniu do modyfikacji dawki insuliny i czasu jej podania, wymuszając na chorym przestrzeganie regularnych pór podawania i spożywanie podobnych jakościowo posiłków [13]. Dla chorych, którzy nie są w stanie zrezygnować z przekąsek, mieszanki insuliny ludzkiej mogą być korzystniejszym wyborem terapeutycznym ze względu na dłuższy czas całkowitego działania. Ponadto, obecnie brak jest przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną i/lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny z uwzględ-

nieniem preferencji chorego dotyczących liczby posiłków oraz kosztów terapii [12].

W wielu krajach schemat leczenia przy zastosowaniu mieszanek insulinowych pozostaje jednym z najczęściej stosowanych [14]. Wyniki badań porównujących efektywność terapii mieszanek insulin ludzkich i analogowych nie obejmowały dotychczas oceny zmiany leczenia z insuliny analogowej na ludzką. Z tego powodu autorzy podjęli się przeprowadzenia dużego badania obserwacyjnego, obejmującego 3264 chorych na cukrzycę typu 2, o akronimie PROGENS BENEFIT, które zgodnie z wiedzą autorów jest pierwszym tego typu badaniem polegającym na ocenie skuteczności, bezpieczeństwa i jakości leczenia u pacjentów stosujących mieszanki insulin analogowych w odniesieniu do pacjentów, u których mieszanki analogowe, z powodu niewyrównania metabolicznego i/lub preferencji chorego, zostały zastąpione mieszanekami insulin ludzkich. Przeprowadzone badanie potwierdziło, że obie opcje terapeutyczne są bezpieczne i skuteczne, a chorzy są zadowoleni ze stosowanego leczenia [15].

Jednym ze stanów klinicznych w cukrzycy, w którym korzystniejsze wydaje się zastosowanie insulin ludzkich niż analogowych, jest neuropatia autonomiczna przewodu pokarmowego.

Dane literaturowe wskazują na występowanie opóźnionego opróżniania żołądka u 25–55% chorych na cukrzycę typu 1 i około 30% chorych na cukrzycę typu 2 [16]. Obecność gastroparezy utrudnia skuteczne leczenie cukrzycy, uniemożliwia stosowanie leków doustnych i stanowi wskazanie do wdrożenia insulinoterapii. Leczenie osób z neuropatią autonomiczną przewodu pokarmowego nie jest łatwe, ponieważ wchłanianie pokarmów jest opóźnione i często nieprzewidywalne. W przypadku stosowania analogów insulin może dochodzić okolo posiłkowo do początkowej hipoglikemii, a następnie hiperglikemii spowodowanej opóźnionym wchłanianiem składników odżywczych i efektem kontrregulacji. Optymalną opcję terapeutyczną w takich przypadkach stanowią zatem krótkodziałające insuliny ludzkie, które ze względu na prezentowaną farmakokinetykę i farmakodynamikę lepiej kontrolują glikemię poposiłkową [17].

Lekarze praktycy stają przed wyborem optymalnego preparatu insuliny nie tylko w przypadku zalecania insulinoterapii w warunkach ambulatoryjnych, lecz także w stanach nagłych, np. w przypadku kwasicy ketonowej, czy też w okresie stabilizacji leczenia po ustąpieniu stanu nagłego. W 2009 roku Umpierrez i wsp. przeprowadzili wieloośrodkowe, randomizowane badanie w grupie 74 pacjentów hospitalizowanych z powodu cukrzycowej

kwasicy ketonowej, u których zastosowano dożylną infuzję insuliny ludzkiej lub insuliny analogowej w ostrym okresie leczenia, a następnie kontynuowano terapię przy zastosowaniu, odpowiednio, insuliny NPH i ludzkiej insuliny krótkodziałającej oraz insuliny analogowej długodziałającej w połączeniu szybko działającą insuliną analogową. Nie zaobserwowano różnic w dawce zastosowanej insuliny i czasie trwania leczenia do ustąpienia kwasicy w zależności od rodzaju zastosowanej insuliny. Należy jednak podkreślić, że w odniesieniu do okresu po zakończeniu ostrej fazy dekomensacji cukrzycy zastosowanie insuliny analogowych wiązało się z mniejszą częstością epizodów hipoglikemii [18].

Ponadto, w obliczu coraz większej dostępności nowoczesnych metod leczenia, jakimi są osobiste pompy insulinowe, stosowane także u niektórych chorych na cukrzycę typu 2, warto się także zastanowić, czy i tutaj nie ma miejsca – w szczególnych sytuacjach – dla klasycznych insulin ludzkich. Do prowadzenia terapii za pomocą osobistej pompy insulinowej używa się zazwyczaj szybko działających analogów insuliny. W literaturze opisywane są jednak przypadki, w których po zastosowaniu analogu w ciągłym wlewie podskórnym obserwowano lipoatrofię w miejscu podania insuliny, która nie postępowała po zmianie stosowanego preparatu na insulinę ludzką krótkodziałającą [19].

Podsumowanie

Dzięki dostępności na rynku farmaceutycznym różnych preparatów insuliny, zarówno ludzkich, jak i analogowych czy biopodobnych, leczenie pacjentów może być personalizowane. Istnieją pewne sytuacje, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 2, w których schematy insulinoterapii z zastosowaniem insuliny ludzkich wydają się równorzędnym, a nawet lepszym wyborem. Do takich sytuacji należą styl życia i sposób odżywiania pacjenta, zwłaszcza podjadanie między głównymi posiłkami, obecność gastroparezy, ale także – w odniesieniu do insuliny długodziałającej – czynnik ekonomiczny uniemożliwiający, poza ograniczeniami wynikającymi z refundacji, zastosowanie insuliny analogowych. W warunkach polskich jeszcze kilka miesięcy temu bariera finansowa stanowiła jeden z częstych powodów, dla których niektórzy chorzy na cukrzycę, nawet typu 1, byli leczeni za pomocą krótkodziałającej insuliny ludzkiej. Od momentu wprowadzenia biopodobnych analogów insuliny szybko działających ich cena jest porównywalna do krótkodziałających insuliny ludzkich. Pomiędzy ceną analogowych i ludzkich insuliny bazalnych wciąż jednak istnieje – jak wspomniano wcześniej – duża dysproporcja.

Abstract

Type 2 diabetes is a progressive disease where in case of unsuccessful behavioral modifications and metformin monotherapy treatment needs to be intensified by adding some other oral agents and/or GLP-1 agonists and/or basal insulin. After some years of treatment with increasing defect of beta cells, there is a necessity to start or intensify insulin therapy with prandial insulin, premixed insulin, basal-bolus regimen or multiple injections of insulin. Patient's treatment should be individualized but there are no direct recommendations which type of insulin to choose — human or analogue one. This article summarizes clinical situations in which one could consider using human insulin. When selecting a suitable insulin, the type of dietary habits, especially eating snacks, the presence of gastroparesis and economic issues should be taken into account. It turns out that for patients with type 2 diabetes both human and analogue insulins are equally safe and efficient in terms of risk of severe hypoglycaemia. Undoubtedly, analogue insulin has uncontested advantages, but in some clinical cases human insulin seems to be a better option.

Key words: diabetes mellitus, human insulin, analogue insulin

Piśmiennictwo

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. <http://www.diabetesatlas.org> (2017).
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55(6): 1577–1596, doi: [10.1007/s00125-012-2534-0](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2534-0), indexed in Pubmed: [22526604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22526604/).
3. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999; 281(21): 2005–2012, doi: [10.1001/jama.281.21.2005](https://doi.org/10.1001/jama.281.21.2005), indexed in Pubmed: [10359389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359389/).
4. Levy P. The current unmet need in type 2 diabetes mellitus: addressing glycemia and cardiovascular disease. *Postgrad Med*. 2009; 121(3 Suppl 1): 7–12, doi: [10.3810/pgm.2009.05.suppl53.287](https://doi.org/10.3810/pgm.2009.05.suppl53.287), indexed in Pubmed: [19494472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494472/).
5. Danne T, Heinemann L, Bolinder J. New Insulins, Biosimilars, and Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 55–70, doi: [10.1089/dia.2016.2505](https://doi.org/10.1089/dia.2016.2505).
6. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Clinical Diabetology*. 2018; 4(suppl A).
7. Standards of Medical Care in Diabetes — 2018 Introduction. *Diabetes Care*. 2018; 41: 1–2.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 140–149, doi: [10.2337/dc14-2441](https://doi.org/10.2337/dc14-2441), indexed in Pubmed: [25538310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538310/).
9. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2): CD003287, doi: [10.1002/14651858.CD003287.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003287.pub4), indexed in Pubmed: [16625575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625575/).
10. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2): CD005613, doi: [10.1002/14651858.CD005613.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005613.pub3), indexed in Pubmed: [17443605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443605/).
11. dziennikustaw.gov.pl/du/2018/281/D2018000028101.pdf.
12. Davidson M. Insulin Analogs — Is There a Compelling Case to Use Them? No! Table 1. *Diabetes Care*. 2014; 37(6): 1771–1774, doi: [10.2337/dc13-2915](https://doi.org/10.2337/dc13-2915).
13. Garber AJ, Ligthelm R, Christiansen JS, et al. Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: analogue or human? *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(5): 630–639, doi: [10.1111/j.1463-1326.2006.00654.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00654.x), indexed in Pubmed: [17697056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17697056/).
14. Kalra S, Balhara YPS, Sahay BK, et al. Why is premixed insulin the preferred insulin? Novel answers to a decade-old question. *J Assoc Physicians India*. 2013; 61(1 Suppl): 9–11, indexed in Pubmed: [24482980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24482980/).
15. Nabrdalik K, Kwiendacz H, Sawczyn T, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Treatment Satisfaction of Premixed Human and Analogue Insulin Regimens in a Large Cohort of Type 2 Diabetic Patients: PROGENS BENEFIT Observational Study. *International Journal of Endocrinology*. 2018; 2018: 1–7, doi: [10.1155/2018/6536178](https://doi.org/10.1155/2018/6536178).
16. Alipour Z, Khatib F, Tabib SM, et al. Assessment of the Prevalence of Diabetic Gastroparesis and Validation of Gastric Emptying Scintigraphy for Diagnosis. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2017; 26(1): 17–23, doi: [10.4274/mirt.61587](https://doi.org/10.4274/mirt.61587), indexed in Pubmed: [28291006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291006/).
17. Sieradzki J. Gastrointestinal neuropathy and different insulins. *s.l.: Diab Clin*. 2010; 11: 35–38.
18. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2009; 32(7): 1164–1169, doi: [10.2337/dc09-0169](https://doi.org/10.2337/dc09-0169), indexed in Pubmed: [19366972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366972/).
19. Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV. Lipatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause? *Diabetes Care*. 2001; 24(1): 174, doi: [10.2337/diacare.26.3.953](https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.953), indexed in Pubmed: [11194227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11194227/).