

Inzulínoterapia, indikácie a súčasné možnosti

MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

Bojnice, 17. 10. 2008

Minulost' inzulínovej liečby

- 1921 - objav inzulínu
- znížený výskyt a priebeh AHK- hlavná príčina mortality diabetikov v predinzulínovom období

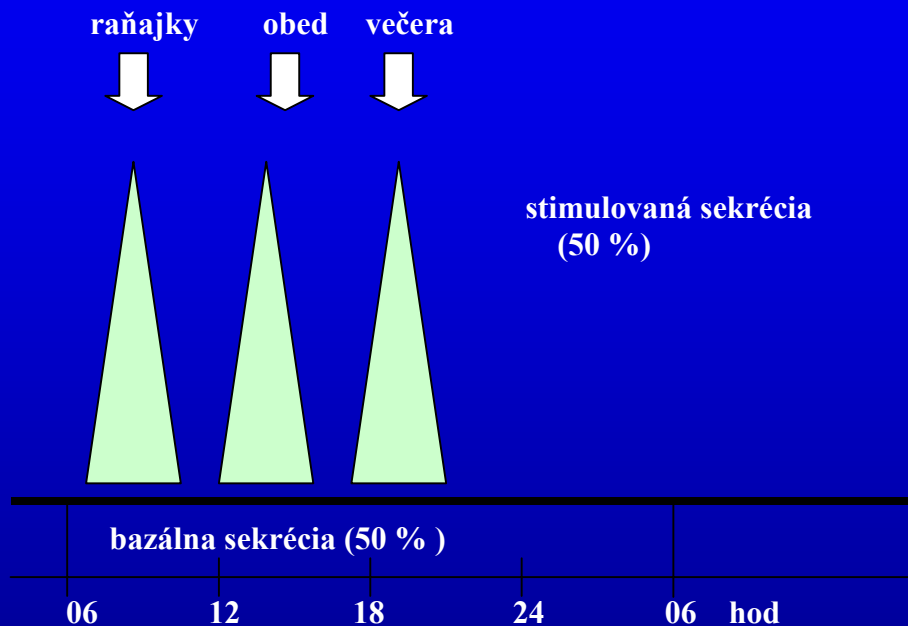
Fyziologické princípy inzulínovej liečby

- Cieľ liečby - napodobnenie fyziologickej sekrécie inzulínu a dosiahnutie metabolickej kompenzácie podobnej zdravým jedincom
- Celková denná produkcia inzulínu je asi 20 - 40 jednotiek

Inzulín - charakteristika

- Inzulín je peptidový hormón, skladá sa z 51 AK v dvoch reťazcoch
- A reťazec - 21 AK
- B reťazec - 30 AK
- Reťazce sú spojené dvoma disulfidickými mostíkmi

Fyziologická sekrécia inzulínu



Fyziologické princípy inzulínovej liečby

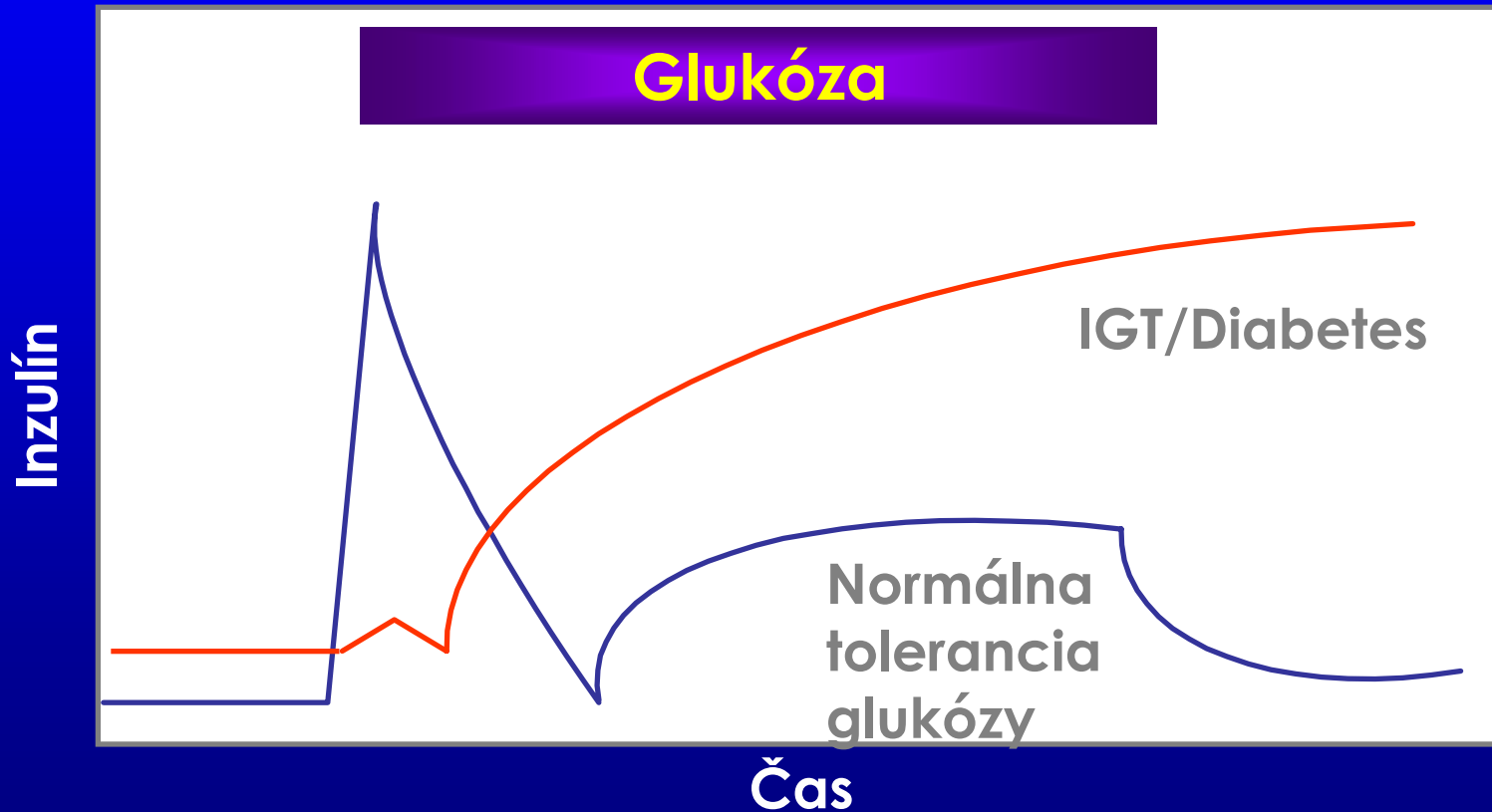
- bazálna sekrécia inzulínu - blokáda nadmernej tvorby glukózy v pečeni, zabezpečenie normálnej glykémie nalačno
- stimulovaná (prandiálna) sekrécia inzulínu - uvoľňuje sa inzulín, ktorý sa vyplavuje pri príjme potravy, kľúčový význam v regulácii PPG
- na každých 10-15g sacharidov - 1 jednotka (U inz.)

Rozdelenie prandiálnej sekrécie inzulínu podľa stimulačných vplyvov

- 1. obdobie: nervová sekrečná časť
- 2. obdobie: GIT časť (následok uvoľnenia inkretínov zo žalúdka a tenkého čreva pri trávení potravy)
- 3. obdobie: vlastná nutričná časť (stimulácia B-buniek Langerhansových ostrovčekov glukózou, niektorými AK, MK)

Včasná a neskorá fáza prandiálnej sekrécie inzulínu

Normal vs IGT/Diabetes



Indikácie inzulínovej liečby

- DM 1.typu
- Gestačný typ DM: ak nie je kompenzovateľný len diéetou
- Za niektorých okolností pri iných špecifických typoch DM (napr. stavy po pankreatektómii)

Indikácie inzulínovej liečby u pacientov s DM 2. typu

- zlyhanie liečby OAD
- závažné chronické komplikácie DM (napr. diabetická noha, symptomatická diabetická neuropatia, závažná nefropatia)
- niekedy na začiatku ochorenia pri výraznej hyperglykémii na znovunastolenie citlivosti voči inzulínu

Indikácie inzulínovej liečby u pacientov s DM 2.typu

- interkurentné ochorenia (infekcie, závažné úrazy)
- perioperačné obdobie
- zlyhanie vitálnych orgánov (pečene, obličiek, srdca)
- tehotenstvo a laktácia
- alergia, kontraindikácie alebo NÚ PAD

Pôvod inzulínov

- Syntetické humánne inzulíny - v SR len humánne inzulíny, syntetický humánný inzulín - rovnaké zloženie a poradie AK ako pri endogénnom humánnom inzulíne
- výroba - génová technológia pomocou prenosu rekombinantnej DNA do bunky *E.coli* alebo *Saccharomyces cerevisiae*

Pôvod inzulínov

- Inzulínové analógy - zmeny v poradí a/alebo druhu AK jednotiek - dosiahnutie urýchlenia aj spomalenia resorbcie inzulínu
- lispro, aspart, glulisín - prandiálne analógy
- glargin, detemir - bazálne analógy
- lepšie napodobňujú fyziologickú prandiálnu alebo bazálnu sekréciu inzulínu

Koncentrácia, technika podávania inzulínov

- 100 j v 1 ml inzulínového prípravku
- podanie inzulínu - jednorázové inzulínové striekačky , inzulínové perá, naplnené inzulínové perá, prípadne inzulínové pumpy
- Inzulínové perá : aplikácia inzulínu rýchlo, presne, nenápadne, ľahká manipulovateľnosť

Technika podávania inzulínov

- Inzulínová pumpa (CSII) - trvale podávame tzv. mikrodávky podľa algoritmu , ktorým napodobňujeme bazálnu a prandiálnu sekréciu inzulínu
- labilní diabetici, syndróm nevedomenia si hypoglykémie, dlhodobá zlá kompenzácia DM, progredujúce komplikácie DM, DM 1.typu počas gravidity, DM po transplantácii obličky, náročný pracovný režim vyžadujúci flexibilitu

Aplikácia inzulínu

- s.c. (i.v., i.m.)
- podkožné tkanivo brucha, stehien, ramien
- nádej : neinjekčná aplikácia inzulínu

Rozdelenie inzulínových prípravkov podľa kinetiky účinku

- Prandiálne inzulíny
- Bazálne inzulíny
- Kombinované (premixované) inzulíny

Rozdelenie inzulínových prípravkov podľa kinetiky účinku

	Doba účinku	Názov
Prandiálne inzulíny		
➤ humánne nemodifikované („regular“ inzulíny)	nástup: 30 –60min. vrchol: 2-4 hod. trvanie: 5-8 hod.	HM - Actrapid HM –R Humulin –R Insuman- Rapid
➤ prandiálne inzulínové analógy	nástup: 10-15 min. vrchol: 60-90 min. trvanie: 4-5 hod	lispro(Humalog®) aspart (Novorapid®) glulisin (Apidra®)

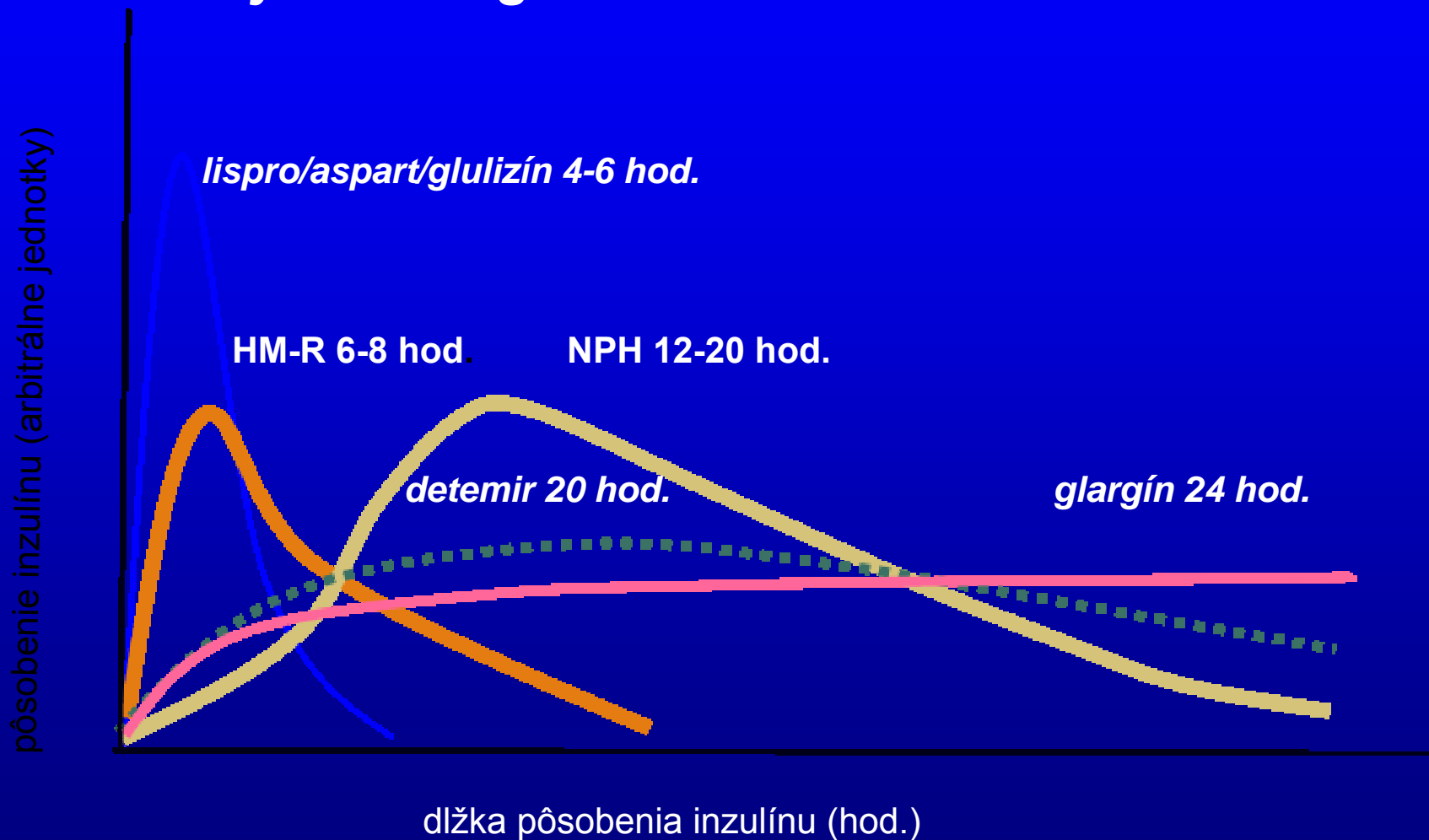
Rozdelenie inzulínových prípravkov podľa kinetiky účinku

Bazálne inzulíny		
➤ stredne dlho pôsobiace inzulíny	nástup: 1-3 hod. vrchol: 5-8 hod. trvanie : do 18 hod.	Humulin N HM Insulatard HM NPH Insuman Basal
➤ dlho pôsobiace inzulíny	nástup: 3-4 hod. vrchol 8-15 hod. trvanie: 22-26 hod.	Humulin U HM Ultratard
➤ bazálne inzulínové analógy	vyrovnaný, bezvrcholový dlhodobý účinok trvajúci cca 16 hod (detemir) a cca 24 hod.(glargin)	detemir(Levemir®) glargín(Lantus®)

Kombinované (premixované) inzulíny

humánne inzulíny		kombinované inzulínové analógy	
Mixtard HM 10,20,30,40	humánný solubilný inzulín + protamin- Zn inzulín (NPH)	Novomix 30	aspart + protamin-Zn- aspart (NPA)
HUMULIN M3		Humalog MIX 25, 50	lispro + protamin-Zn- lispro (NPL)
Insuman comb. 25			
Insulin HM MIX 30			

Dĺžka pôsobenia humánných inzulínov a inzulínových analógov



Prandiálne inzulíny

1. Humánne nemodifikované „regular“ inzulíny (krátkopôsobiace inz.)- inzulíny (HM-R, HM Actrapid, Humulin R, Insuman Rapid)
2. Prandiálne analógy (ultrakrátkopôsobiace inz.anal.)(lispro, aspart, glulisin):
 - účinok začína skôr
 - vrchol účinku je vyšší
 - vrchol účinku odoznieva rýchlejšie
 - lepšie napodobňujú fyziologickú prandiálnu sekréciu inzulínu

Výhody prandiálnych inzulínových analógov

Lepšie napodobňujú fyziologickú prandiálnu odpoveď

- podanie tesne pred jedlom(prípadne po jedle)
- lepšie spracovanie postprandiálnych glykémii
- nižšie riziko hypoglykémii
- redukcia vnútrodenných oscilácií glykémii

Konštantnejšie vstrebávanie inzulínu

redukcia medzidenných variácií

Nižšia interprandiálna inzulínémia

- menší prírastok na hmotnosti
- nižšie riziko retencie tekutín

Väčšia flexibilita

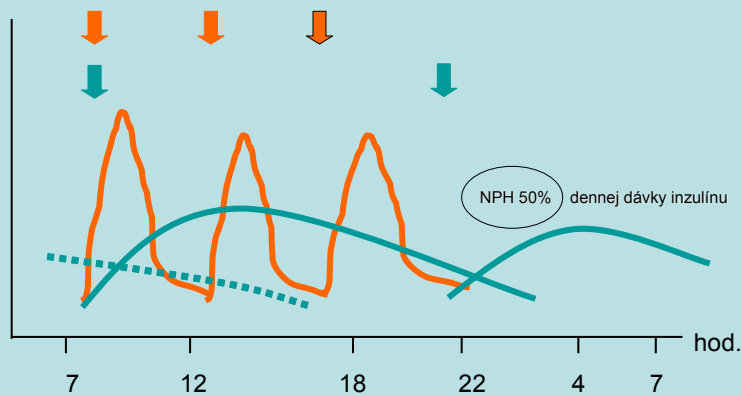
pohodnosť, viac osobného a pracovného času

Typy inzulínových režimov

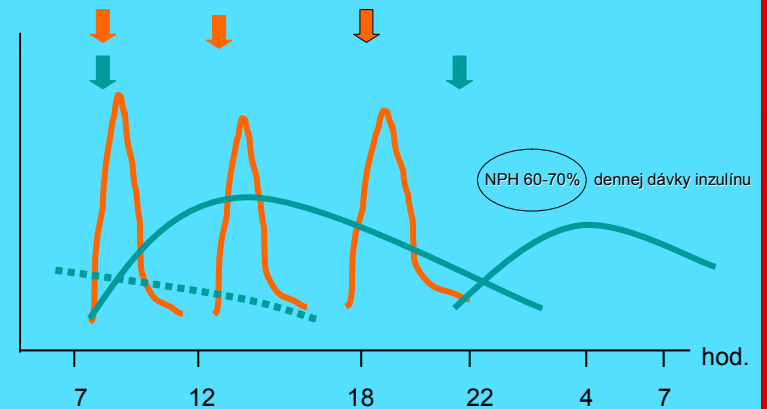
- konvenčný inzulínový režim (podávanie inzulínu 1-2x denne, nenapodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu)
- intenzifikovaný inzulínový režim (podávanie inzulínu v 3 alebo viacerých dávkach denne, najlepšie sa približuje fyziologickej sekrécii inzulínu)

Intenzifikovaná inzulínová liečba

A Intenzifikovaná inzulínová liečba
3 x krátko pôsobiaci inzulín + 2 x stredne dlho pôsobiaci inzulín (NPH)



B Intenzifikovaná inzulínová liečba
3 x ultrakrátko pôsobiaci inzulínový analóg + 2 x stredne dlho pôsobiaci inzulín (NPH)

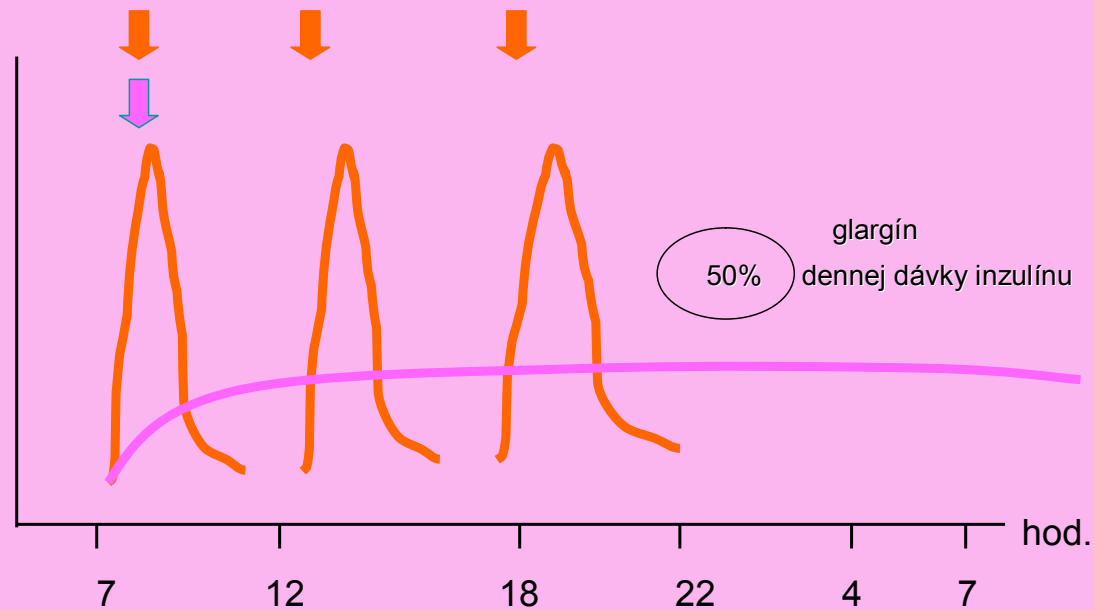


Intenzifikovaná inzulínová liečba inzulínovými analógmi

C

Intenzifikovaná inzulínová liečba

3 x ultrakrátko pôsobiaci inzulínový analóg + 1 x dlho pôsobiaci inzulínový analóg glargín



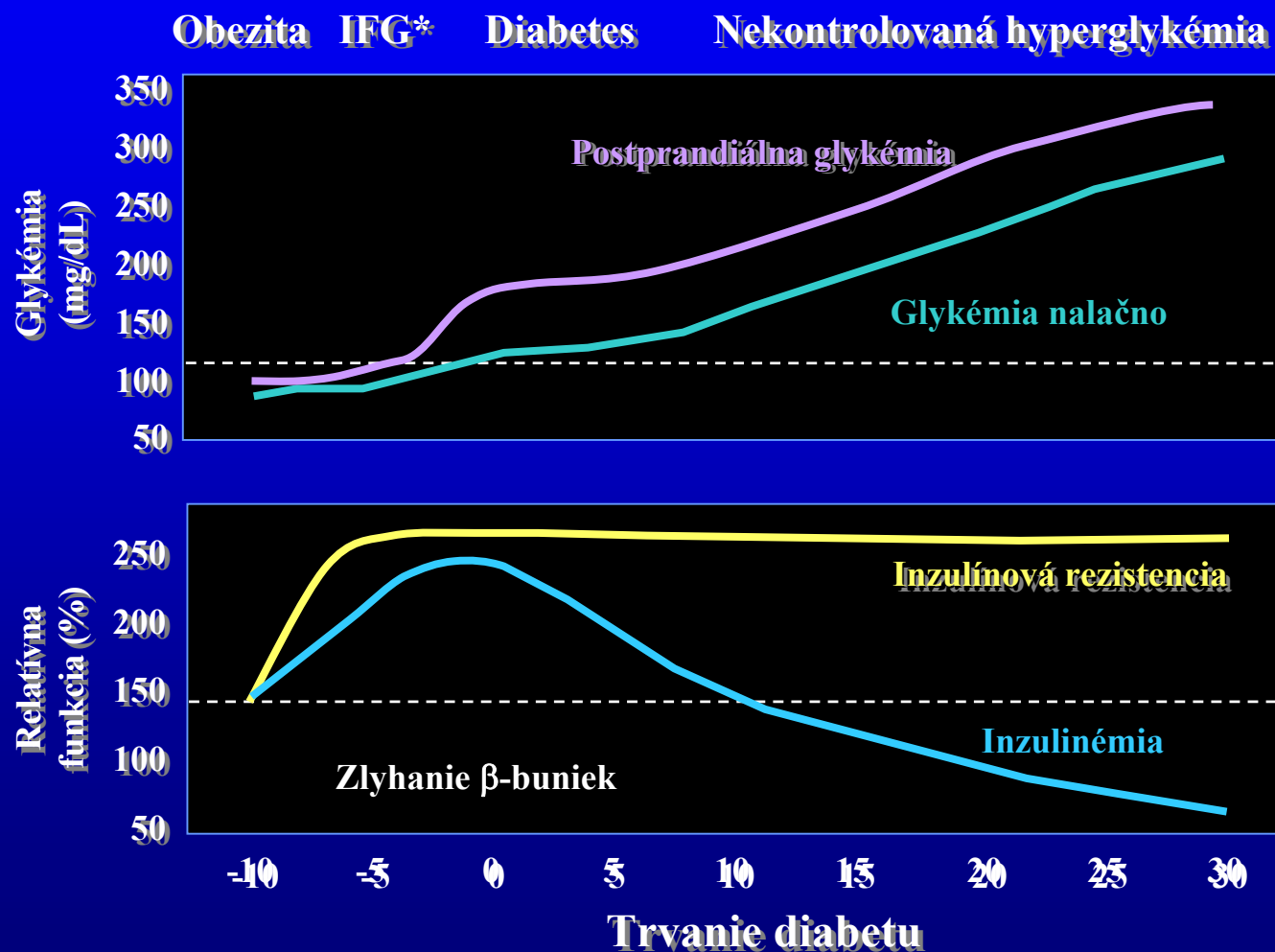
Komplikácie inzulínovej liečby

- hypoglykémie
- alergické reakcie lokálne alebo generalizované
- inzulínová lipodystrofia (inzulínová lipoatrofia, inzulínová lipomatóza)
- prírastky telesnej hmotnosti

Inzulínová liečba DM 1.typu

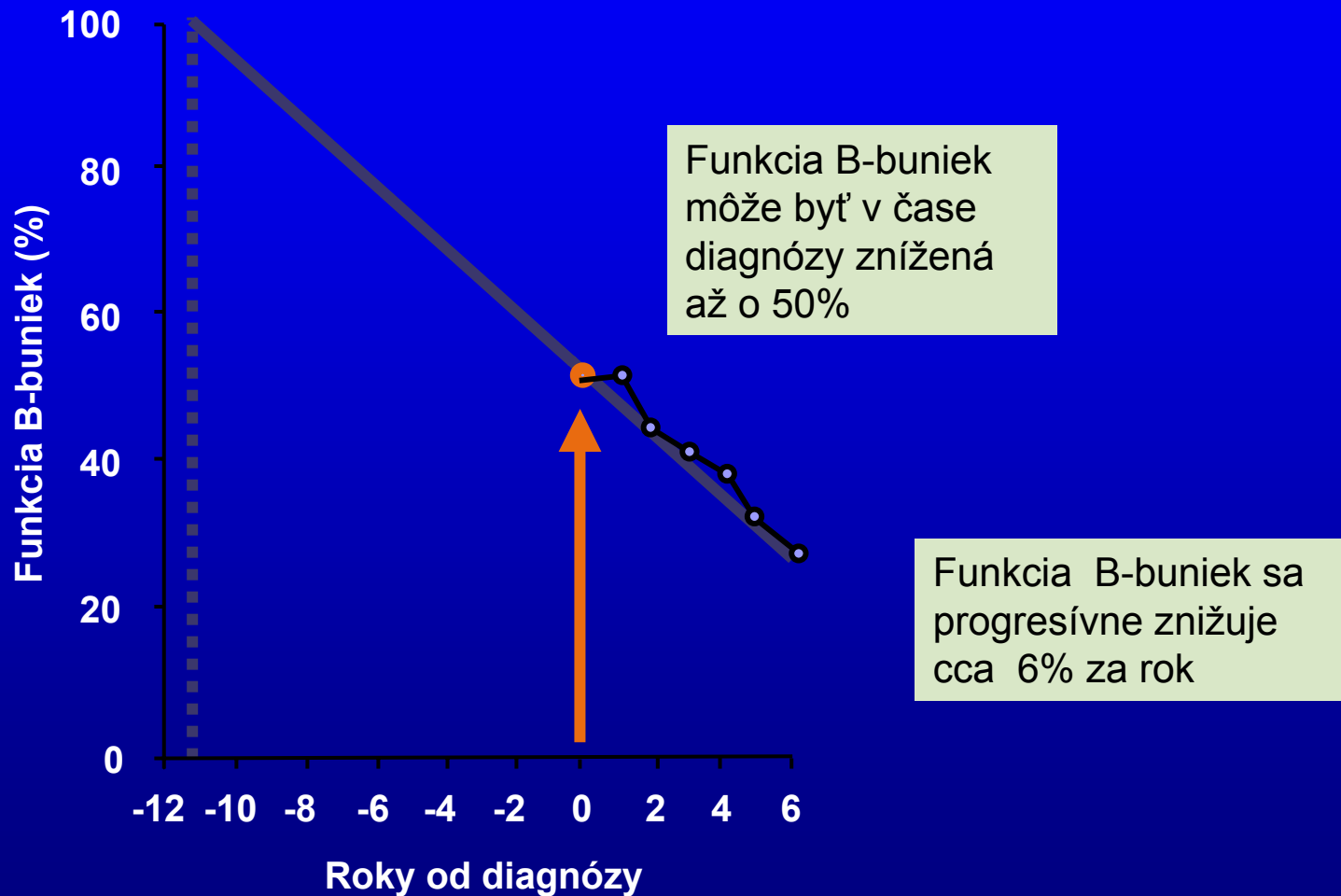
- IIT: najoptimálnejší spôsob substitučnej inzulínovej liečby pri DM 1.typu, najlepšie napodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu
- nevyhnutná kompletná substitúcia inzulínu
- honeymoon period

Vývoj diabetes mellitus 2. typu



Prebraté z International Diabetes Center (IDC) Minneapolis, Minnesota

Funkcia B-buniek sa u pacientov s DM 2. typu v priebehu času zhoršuje



Liečba inzulínom pri DM 2. typu

Bazálny inzulín:

strednodobo pôsobiaci inzulín (NPH) alebo dlhodobo pôsobiaci inzulínový analóg
1 – 2 denné dávky (ráno a/alebo pred spaním)

Kombinovaný (premixovaný) inzulín alebo premixovaný inzulínový analóg
2 -3 x denne pred hlavnými jedlami

Prandiálny inzulín

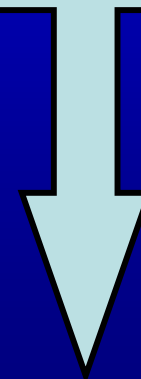
krátkodobo pôsobiaci inzulín
alebo rýchlo pôsobiaci inzulínový analóg (lispro, aspart, glulizín)
pred hlavnými jedlami 3 x denne

***Inzulínový režim viacerých denných dávok (režim bazál/bólus)**
krátkodobo pôsobiaci inzulín alebo rýchlo pôsobiaci inzulínový analóg
pred jedlami 3 x denne
a strednodobo pôsobiaci (NPH) inzulín
alebo dlhodobo pôsobiaci inzulínový analóg 1 – 2 x denne
Inzulínová pumpa

+ - PAD

metformín

sulfonylurea
akarbóza
pioglitazón



Problémy pri liečbe inzulínom

- nedostatočná edukácia o význame inzulínovej liečby
- predsudky pacientov o liečbe inzulínom
- obavy pacienta z injekcií
- problémy s aplikáciou inzulínu
- výskyt hypoglykémii
- prírastok na hmotnosti
- zložitosť režimov
- nutnosť selfmonitoringu
- neochota k zmene životného štýlu
- nedostatočné pochopenie a ovplyvnenie vzťahov: diéta – pohyb – inzulín
- chýbanie motivácie

Záver

- začiatok inzulínovej liečby
- obdobie depotizovaných a stabilizovaných inzulínov
- obdobie čistených (purifikovaných) inzulínov
- obdobie humánnych inzulínov
- obdobie inzulínových analógov
- obdobie neinjekčných foriem inzulínu