

# Inzulínoterapia, indikácie a súčasné možnosti

MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

Bojnice, 17. 10. 2008

# Minulosť inzulínovej liečby

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

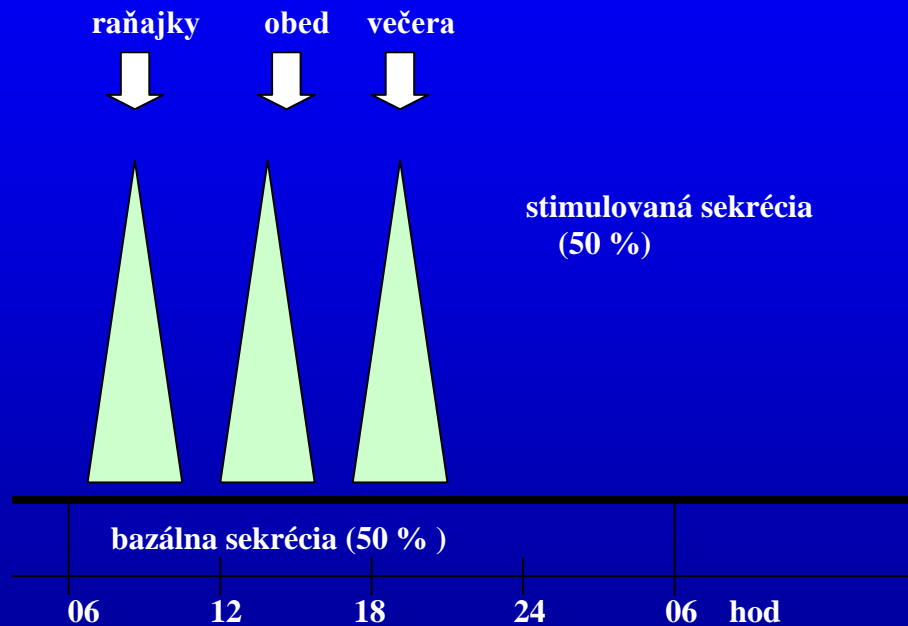
# Fyziologické princípy inzulínovej liečby

- 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

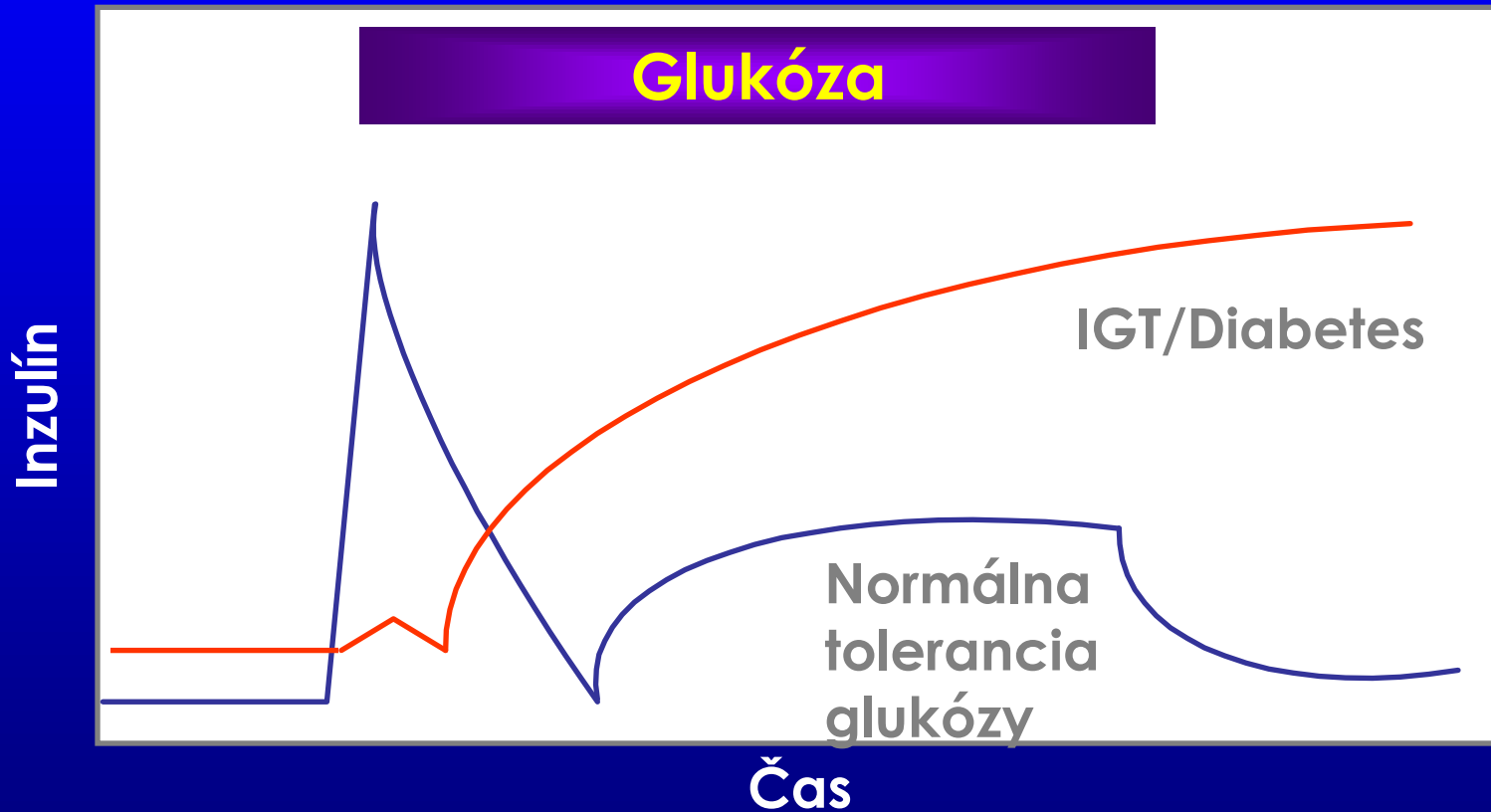
- bazálna sekrécia inzulínu - blokáda nadmernej tvorby glukózy v pečeni, zabezpečenie normálnej glykémie nalačno
- stimulovaná (prandiálna) sekrécia inzulínu - uvoľňuje sa inzulín, ktorý sa vyplavuje pri príjme potravy, kľúčový význam v regulácii PPG
- na každých 10-15g sacharidov - 1 jednotka (U inz.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

# 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 inzulinovej 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

	<b>Doba účinku</b>	<b>Názov</b>
<b>Prandiálne inzulíny</b>		
➤ 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®)

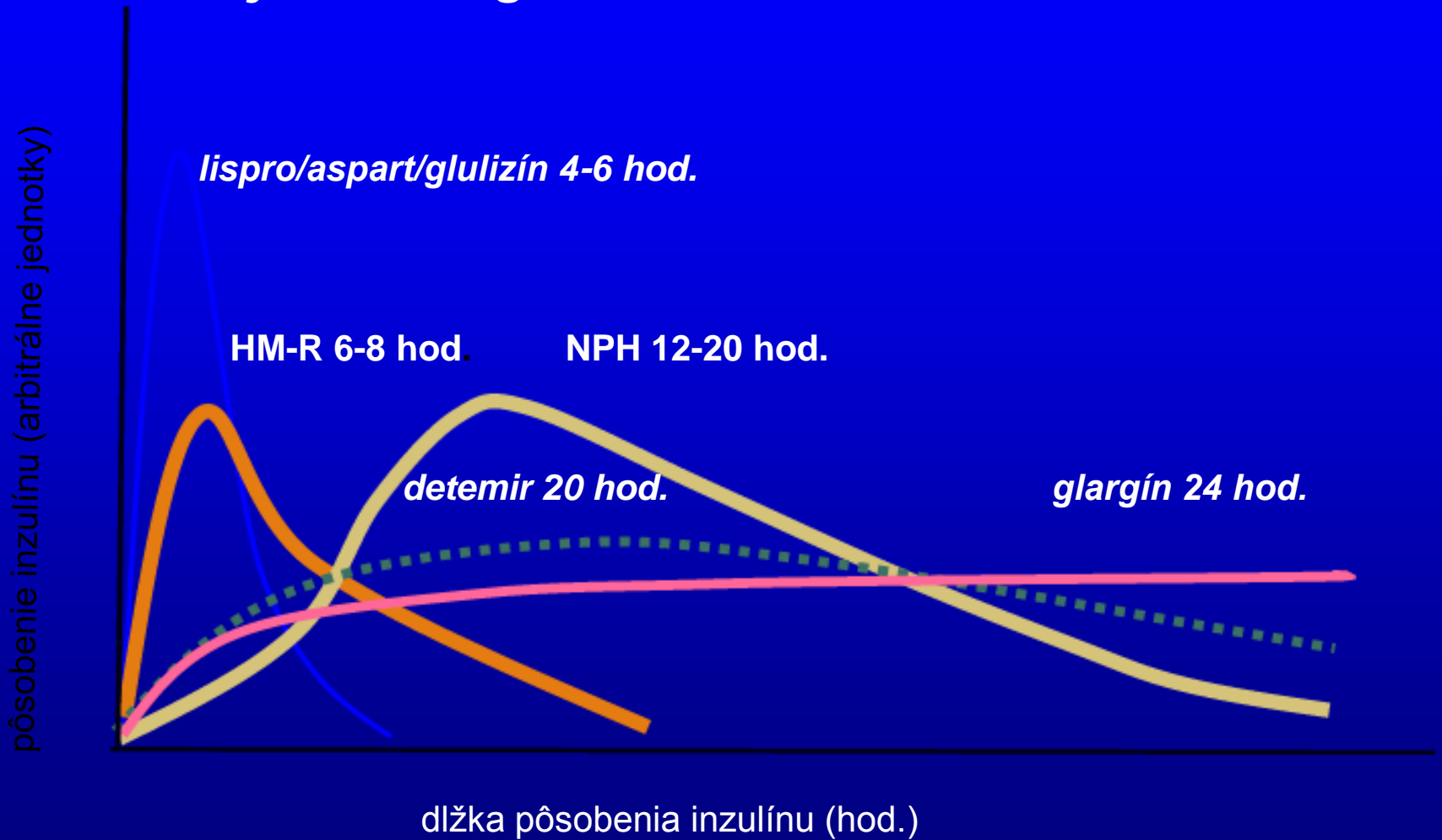
# Rozdelenie inzulínových prípravkov podľa kinetiky účinku

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	
<b>Mixtard HM 10,20,30,40</b>	humánný solubilný inzulín + protamin- Zn inzulín (NPH)	<b>Novomix 30</b>	aspart + protamin-Zn- aspart (NPA)
<b>HUMULIN M3</b>		<b>Humalog MIX 25, 50</b>	lispro + protamin-Zn- lispro (NPL)
<b>Insuman comb. 25</b>			
<b>Insulin HM MIX 30</b>			

# Dĺžka pôsobenia humánných inzulínov a inzulínových analógov



# Prandiálne inzulíny

1. Humánne nemodifikované „regular“ inzulíny (krátkopôsobiacie inz.)- inzulíny (HM-R, HM Actrapid, Humulin R, Insuman Rapid )
2. Prandiálne analógy ( ultrakrátkopôsobiacie 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 glykémií
- nižšie riziko hypoglykémií
- redukcia vnútrodenných oscilácií glykémií

## **Konštantnejšie vstrebávanie inzulínu**

redukcia medzidenných variácií

## **Nižšia interprandiálna inzulínémia**

- menší prírastok na hmotnosti
- nižšie riziko retencie tekutín

## **Väčšia flexibilita**

pohodlnosť, viac osobného a pracovného času

# Typy inzulínových režimov

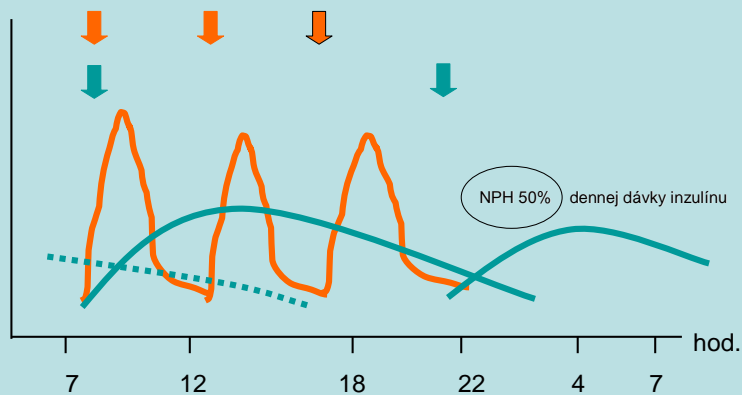
- konvenčný inzulínový režim ( podávanie inzulínu 1-2x denne, nenapodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu)
- intenzifikovaný inzulínový režim (podávanie inzulínu v 3 alebo viacerých dávkach denne, najlepšie sa približuje fyziologickej sekrécii inzulínu)



# Intenzifikovaná inzulínová liečba

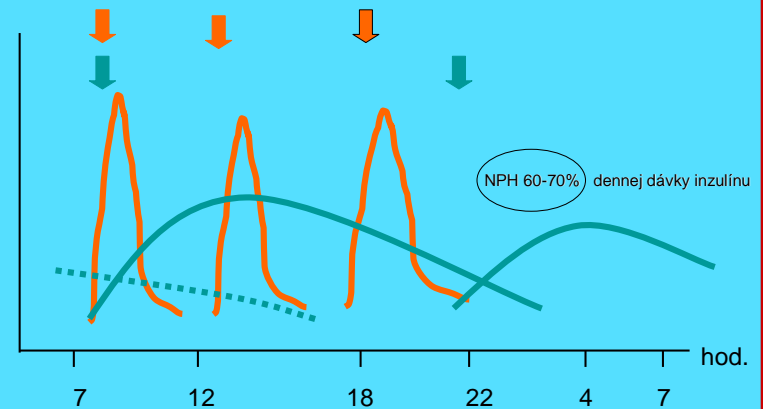
A

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

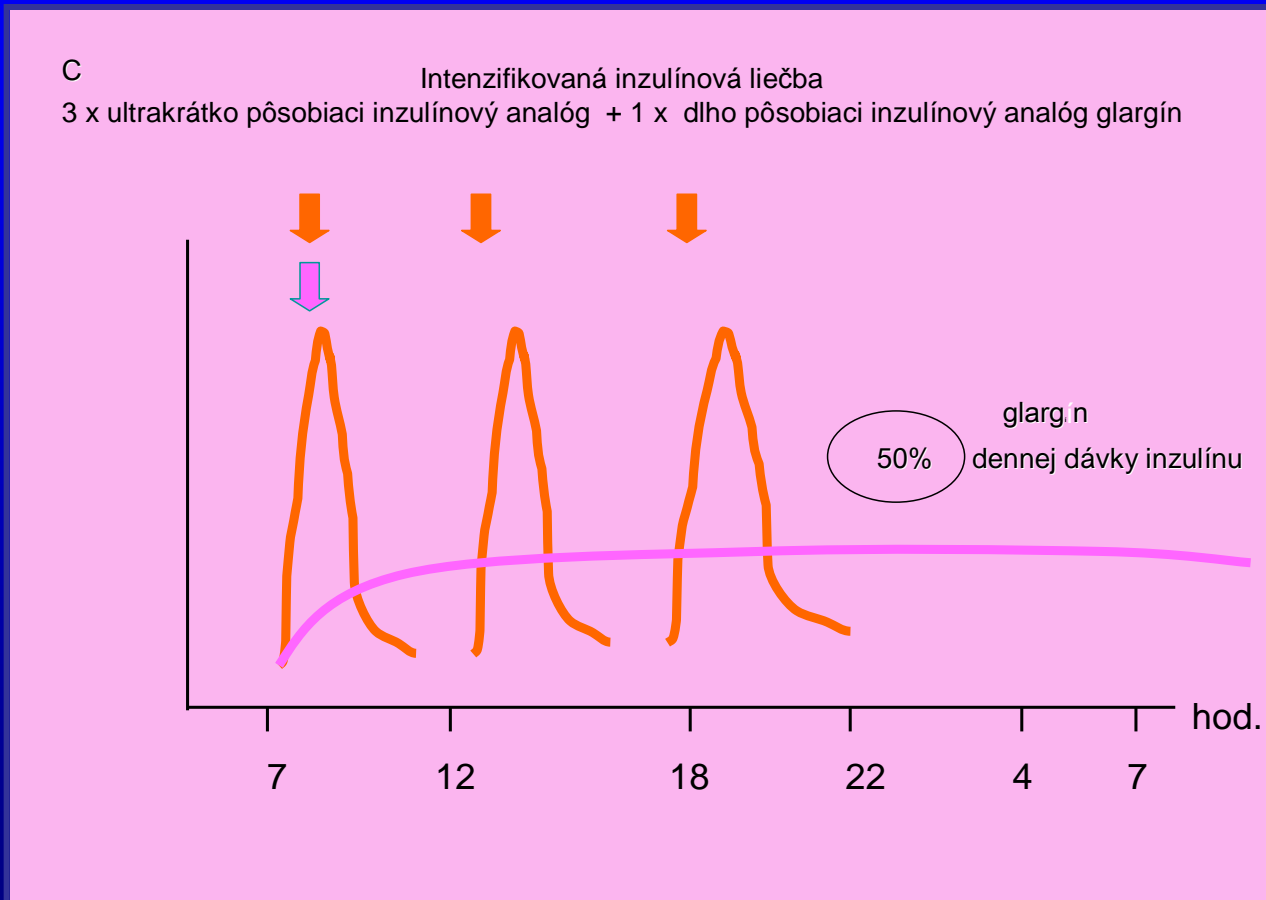


B

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



# Intenzifikovaná inzulínová liečba inzulínovými analógmi



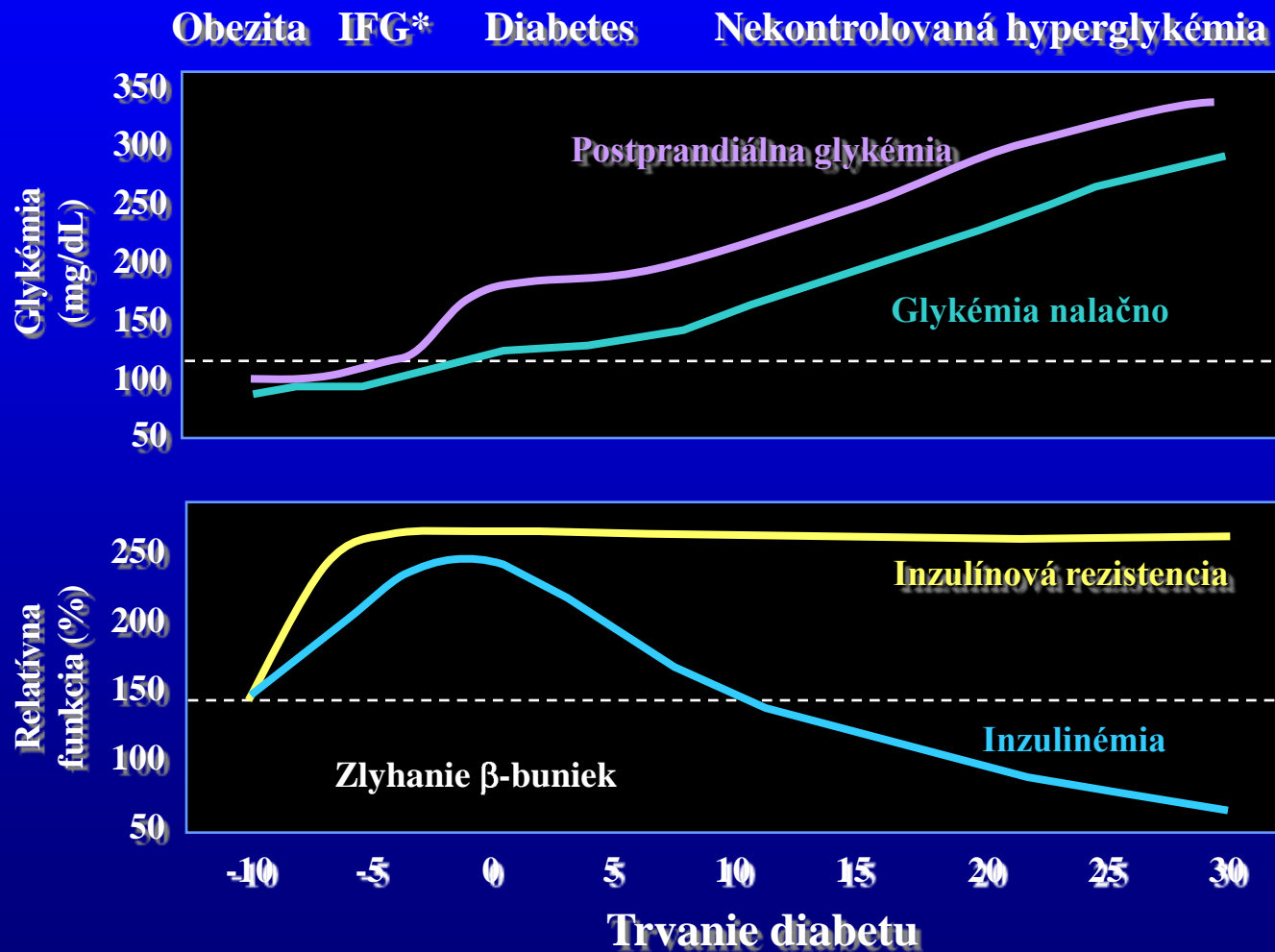
# Komplikácie inzulínovej liečby

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

# Inzulínová liečba DM 1.typu

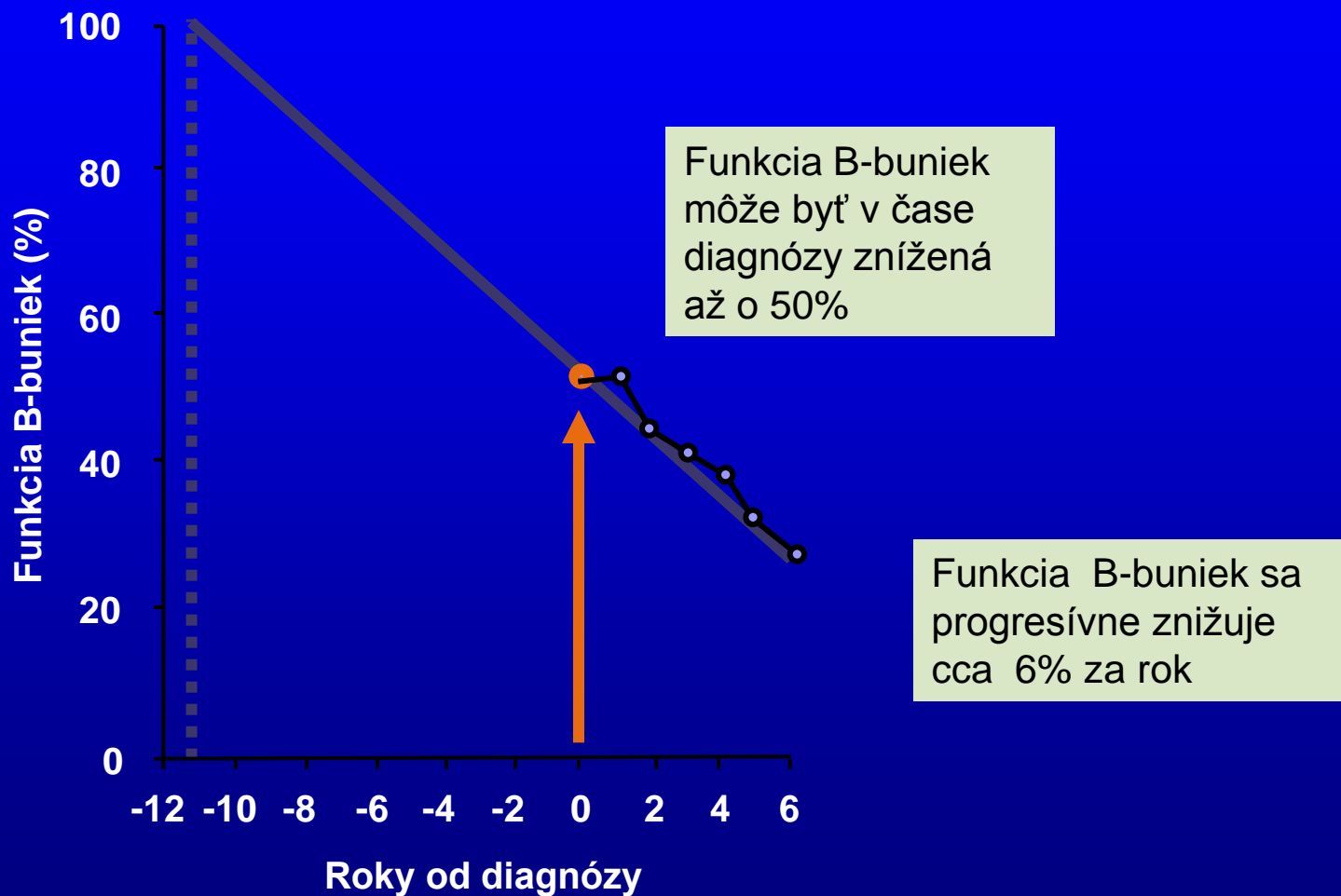
- IIT: najoptimálnejší spôsob substitučnej inzulínovej liečby pri DM 1.typu, najlepšie napodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu
- nevyhnutná kompletná substitúcia inzulínu
- honeymoon period

# 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)**

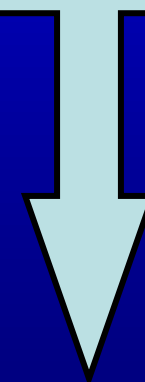
krátkodobo pôsobiaci inzulín alebo rýchlo pôsobiaci inzulínový analóg  
pred jedlami 3 x denne  
a strednodobo pôsobiaci (NPH) inzulín  
alebo dlhodobo pôsobiaci inzulínový analóg 1 – 2 x denne

**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