

Az inzulinkezelés fejlődése az inzulin felfedezésétől az analóg inzulinokig

KÁPLÁR Miklós, PARAGH György

THE DEVELOPMENT OF INSULIN TREATMENT FROM DISCOVERY OF INSULIN TO ANALOGUE PREPARATIONS

Az inzulin felfedezése mérföldkövet jelentett a cukorbetegség kezelésében. A kezdetben rendelkezésre álló állati (sertés-, illetve marha-) inzulinokat a humán készítmények váltották fel, napjainkban pedig legkiterjedtebben az analóg inzulinokat alkalmazzuk. Az inzulinkészítmények számának növekedése és minőségi javulása mellett a kezelési rezsimek fejlődése is szembetűnő, amely az orális antidiabetikus kezelés este egyszer adott bázisinzulinnal történő kiegészítésétől a napi négy-öt szúrással járó intenzifikált kezelésig terjed. A szerzők az inzulinkészítmények főbb tulajdonságait, valamint a gyakrabban alkalmazott inzulinkezelési rezsimeket tekintik át, szem előtt tartva azok elméleti és a klinikai vizsgálatok által igazolt előnyeit. Röviden említik az adott betegre vonatkozó inzulinkezelési forma kiválasztásának fontosabb szempontjait, továbbá utalnak az inzulinkezelés és a karcinogenitás összefüggésére.

The discovery of insulin was a milestone in the treatment of diabetes mellitus. Animal-derived (porcine and cattle) insulins available at the beginning were later replaced by human insulins. Recently, analogue insulins are the most widely used. Besides the increase in the quantity and improvement in the quality of the insulin products, the growth of the treatment regimes is apparent, as well. That varies from the once-given daily basal insulin treatment added to oral antidiabetic drugs to intensified insulin therapy, administering insulin 4-5 times daily. Considering the benefits proved by previous basic and clinical studies, the authors summarize the most important properties of the commonly used insulin treatment regimes in this review. They also briefly outline the important aspects of the patient-centered personalized therapy and the connection between insulin therapy and carcinogenesis.

**analóg inzulinok,
inzulinkezelési rezsimek,
hypoglykaemia, biztonságosság**

**insulin analogues,
insulin treatment regimes,
hypoglycemia, safety**

dr. KÁPLÁR Miklós (levelező szerző/correspondent), dr. PARAGH György:
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/
University of Debrecen, Medical and Health Science Centre;
H-4225 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: mkaplar@belklinika.com

Érkezett: 2011. június 12.

Elfogadva: 2011. augusztus 26.

A tudományos közvélemény *Frederick Grant Bantingot* tartja az inzulin felfedezőjének, aki *Charles Besttel* folytatott kísérletei eredményét elsőként közölte angolul 1921-ben. Munkásságáért 1923-ban *John Macleod* professzorral, a torontói egyetem élettani intézetének vezetőjével megosztva Nobel-díjat kapott. Később derült ki, hogy az inzulinra korábban már többen „rátaláltak”, mint *Zuelzer*, aki nem jött rá, mit fedezett fel, *Glax*, aki nem közölte eredményeit és *Nicolae Paulescu*, akinek francia nyelven közölt eredményét nem vették figyelembe (1). *Leonard Thompson* volt az első cukorbeteg, akit 1922-ben, 14 éves korában kezdtek el inzulinnal kezelni (2).

A humán gyógyászatban használt inzulinokat sertés-, illetve marhapancreasból vonták ki savas-alkoholos eljárással, amellyel 80-90%-os tisztasági fokot értek el. Az 1970-es években gélfiltráció és ioncserélő kromatográfia alkalmazásával nagyobb tisztasági fokú monokomponens inzulinokat sikerült előállítani. Eleinte csak rövid hatású, „kristályos” inzulin állt rendelkezésre. 1936-ban protaminnal kombinálva hosszabb hatású készítményhez jutottak, 1951-ben pedig cink hozzáadásával elérték a 24 órát is meghaladó hatástartamot, ez volt a cink-protamin inzulin. Az inzulinok gyártásának fontos lépése volt a *Hagedorn* által 1946-ban felfedezett NPH (neutrál protamin Hagedorn) inzulin, amelyet még

napjainkban is alkalmazunk. A protamin erősen bázikus kémhatású, Hagedorn újítása a neutrális forma előállítás volt. 1959-ben a bifázisos kombináció jelentett újdonságot, 1980-ban pedig a rekombináns technika alkalmazása teremtette meg a lehetőségét a humán inzulinok korlátlan előállításának. A napjainkban vezető analóg készítmények közül a rövid hatásúak 1996-tól, a bázisinzulinok pedig 2001-től váltak érhetővé (3).

Humán inzulinok

A humán inzulinok (ahogy nevük is mutatja) szerkezetileg teljes mértékben megegyeznek a humán pancreas által termelt inzulinnal. A géntechnológia felhasználásával korlátlan mennyiségben előállíthatók. A humán inzulinok rövid és elhúzódó hatású (NPH – neutral protamin Hagedorn), valamint gyárilag előkevert formában érhetőek el.

Az inzulinok fejlesztésével és újabb készítmények létrehozásával több szempontból javult a kezelés minősége (csökkent az allergiás reakciók száma, az inzulinok hatástartamukat tekintve kiszámíthatóbbak voltak stb.). Előrelépést jelentett a humán inzulinok bevezetése is a terápiába, számos probléma azonban továbbra is megoldatlan maradt. A humán rövid hatású inzulinok hatástartama az ideálisnál hosszabb, az NPH inzulinoké pedig rövidebb. Az NPH inzulinok sok esetben nem képesek kivédeni a hajnali jelenséget és határozott csúcshatással rendelkeznek, utóbbi tulajdonságuk növeli a hajnali hypoglykaemia kockázatát. A humán inzulinok említett hiányosságai teremtették meg az igényt ideálisabb, a fiziológiás hatásokat jobban megközelítő inzulinfajták kifejlesztésére, ezek az inzulinanalógok (3).

Analóg inzulinok

A gyors hatású analógok hatástartama a humán inzulinokénál rövidebb, jobban igazodnak a szénhidrát-felszívódáshoz, lehetővé téve a betegek egy részére kedvezőbb napi háromszori étkezést, ugyanakkor erőteljesebb csúcshatásukkal hatékonyabban mérséklék a postprandialis vércukor-emelkedést (4, 5). Fontos szempont az is, hogy az étkezések időpontja szabadabb, másfél-két órás időintervallumon belül a beteg határozza meg, mikor akar/tud étkezni, az inzulin beadása és étkezés között pedig nem kell 15-30 perccel várni. Az inzulin beadása után néhány perccel (5-10 perc) kell étkezni, sőt, gyermekek vagy

olyan betegek esetében, ahol az étkezés szénhidráttartalmát nem lehet előre meghatározni, a gyors hatású inzulinanalóg akár étkezés után is beadható, amikor már ismert a bevitt szénhidrát mennyisége (6).

A bázisanalógok az NPH inzulinhoz viszonyítva hosszabb és egyenletesebb hatásúak, ebből adódóan alacsonyabb a hypoglykaemia, különösen a hajnali hypoglykaemia előfordulási gyakorisága és jobban kezelhető a hajnali jelenség okozta reggeli vércukor-emelkedés (7). Összehasonlító clamp vizsgálat szerint 2-es típusú diabetesben a két bázisinzulin-analóg (glargin és detemir) farmakodinámiai hatásaiban azonos dózis alkalmazása mellett érdemi különbség nincs, mindkettő hatástartama eléri a 24 órát (5, 8). A detemir inzulin előnyeként említhető a testsúlygyarapodásra gyakorolt kedvezőbb hatása, ami a többi inzulinhoz viszonyított kisebb testsúlygyarapodást, esetenként testsúlycsökkenést jelent (7).

Inzulinkezelési rezsimek

Az inzulinkezelés bevezetésének egyik lehetősége 2-es típusú diabetesben az orális szerek mellé adott *bázisinzulin* (BOT – *basal supported oral therapy*). A bázisinzulin lehet naponta egyszer vagy igény szerint kétszer adott NPH vagy inzulinanalóg. Az analóg előnye, hogy elegendő egyszer adni és nem csak éjszakai hatással kell számolnunk, illetve kisebb az éjszakai hypoglykaemia kockázata. Az inzulin dózist a reggeli éhomi vércukorértékek normalizálódásáig emeljük, amelynek a hajnali hypoglykaemia szabhat határt. A betegnek a dózistitrlást megfelelően el kell magyarázni, amelyet a vércukor-önellenőrzés eredményei alapján végez (8).

A 8,5% feletti HbA_{1c} kialakulásáért elsősorban az emelkedett éhgyomri vércukorszint felelős, logikusnak tűnik tehát annak csökkentése esti bázisinzulin adásával. A kezelés hatására javuló HbA_{1c} alakulásában egyre nagyobb arányban jut érvényre az étkezés utáni vércukorszint. A 7,3–8,4% közötti tartományban az éhgyomri és étkezés utáni értékek szerepe nagyjából azonos, 7,3% alatt pedig egyértelműen a postprandialis vércukorszint dominál. Ebből adódik, ha az optimális dózisú (0,5 E/ttkg) bázisinzulin adása mellett a HbA_{1c} továbbra is emelkedett, nem a bázisinzulin emelésére kell törekednünk, hanem gyors hatású inzulinnal kell kombinálnunk (9). A kezelés bővítésének egyik lehetősége az áttérés premix inzulinra, másik megoldás a kombinálás gyors hatású (bolus) inzulinnal. A gyors hatású inzulin bevezetésekor napjában egyszer adva elegendő

A gyors hatású analógok hatástartama a humán inzulinokénál rövidebb, jobban igazodnak a szénhidrát-felszívódáshoz.

lehet, amelyet a vércukorértékek alapján kétszeri, majd háromszori adásra módosíthatunk. Lényegében ez az út az intenzifikált inzulinkezelés felépítésének egyik módja (9).

Az inzulinkezelés bevezetésének másik lehetősége az OAD kiegészítése *gyors hatású analóg (prandialis)* készítményekkel. Akkor célravezető, ha a normál éhgyomri vércukorértékek mellett jelentős étkezés utáni emelkedést tapasztalunk. Hazánkban ez a kezelési forma – részben az OEP-támogatás hiánya miatt – nem terjedt el.

Az *előkevert (premix) inzulinok* napi két- vagy háromszori adása ajánlott, a kezelés kezdetekor azonban napi egyszeri adása is elegendő lehet, ekkor OAD-vel kombinálva adandó (metformin és/vagy szulfanilurea). A premix inzulinok humán és analóg formája egyaránt ismert, különböző keverési arányokban állítják elő. Leggyakrabban alkalmazott formái a 25:75, 30:70 és 50:50 arányok. Elsősorban az idősebb, nem túl változatos életformát követő betegek számára lehet jó választási lehetőség (9).

Intenzifikált inzulinkezelés – bázis-bolus rendszer

Az intenzifikált inzulinkezelés lényege a szervezet számára a mindenkori ideális inzulinigény biztosítása. Megvalósításának fontos eleme a napi többszöri (négy-hatszori) inzulinadás, de hangsúlyozandó, hogy nem egyenlő azzal! A prandialis és esetenként a bázisinzulin többszöri adása mellett a betegnek a szervezet inzulinérzékenységét befolyásoló számos tényezőre (fizikai tevékenység, időjárás frontok, nők esetén menstruációs ciklus, lázas betegség stb.) kell figyelnie és az inzulindózist, valamint a diétát az önellenőrzés során mért vércukorértékek függvényében kell módosítania. Ha a beteg ezt nem teszi meg, nem beszélhetünk intenzifikált kezeléstről, legfeljebb bázis-bolus rendszerű inzulinadásról. Az intenzifikált inzulinkezelés a beteg részéről egyfajta életmódot jelent, amelynek feltétele betegségének és betegsége kezelésének részletes ismerete (10).

Inzulinanalógok a klinikai vizsgálatok tükrében

A BOT-kezelést illetően több klinikai vizsgálatban igazolták az analóg inzulinok NPH-val szembeni előnyeit. A detemir előnyös tulajdonságaként említhető a kisebb hypoglykaemiakockázat mellett a testsúlyváltozásra gyakorolt kedvező hatás, ami nem testsúlycsökkenést, ha-

nem kisebb mérvű testsúlygyarapodást jelent és napi egyszeri, esti adagolás mellett a legkifejezettebb (8).

A glargin inzulin javasolt kezdő dózisa este 10 E, a detemir inzuliné 0,1-0,2 E/ttkg vagy 10 E. A dózistitrálásnak több válfaja létezik. Az egyik kedvelt forma a Davies által javasolt, amelynek lényege, hogy a beteg háromnaponta két egységgel módosítja az inzulin dózisát, amíg reggeli éhgyomri vércukorértéke 5,7 mmol/l alá nem csökken (110 mg/dl). Másik megoldási lehetőség a bázisinzulin dózisának napi egy egységgel történő emelése a célérték eléréséig (7). A TITRATE vizsgálatban a betegek három nap éhgyomri vércukorértékeinek átlaga alapján ± 3 egységgel módosították az inzulindózist (11).

A *gyors hatású inzulinanalógokkal* Manucci metaanalízise szerint 2-es típusú diabetesben az étkezés utáni vércukorértékek jobb kontrolljával kedvezőbb glykaemiás állapot érhető el, mint reguláris humán rövid hatású inzulinnal. Az elemzett 13 véletlen besorolásos vizsgálat közül kettőben humán mixinzulinról, háromban pedig OAD-ról, a többiben humán rövid hatású inzulinról váltottak analóg rövid hatású inzulinra. Hét vizsgálatban csökkent a HbA_{1c} , a hypoglykaemia gyakorisága nem változott (12).

Az *analóg premix* inzulinok közül a NovoMix 30 inzulinnal Valensi végzett nagy betegszámot felölelő megfigyeléses vizsgálatot (IMPROVE), amelynek eredménye szerint a gyógyszeres kezelésben még nem részesült, különböző orális antidiabetikumokkal és OAD+inzulinnal kezelt (kivéve NovoMix 30) betegek esetén az áttérés NovoMix 30 inzulinkezelésre minden csoportban szignifikánsan csökkentette a súlyos hypoglykaemia előfordulási gyakoriságát és a HbA_{1c} -t. A testsúlygyarapodás nem volt szignifikáns és a betegek elégedettek voltak a kezeléssel (13).

A 4T vizsgálatban az OAD-kezelés elégtelensége (HbA_{1c} 7-10%) esetén alkalmazott kiegészítő inzulinkezelések – bázis (Levemir), prandialis (NovoRapid), premix (NovoMix 30) – eredményességét vetették össze. Három évre tervezték a vizsgálatot. Az első év végén a célértéket el nem érő betegek inzulinkezelését bővítették (bázisinzulin mellé gyors hatásút és fordítva, gyors hatású mellé bázisinzulint, premix mellé pedig délben gyors hatásút iktattak be). A primer végpont a HbA_{1c} csökkenése volt, amely az első év végén a prandialis inzulinnal kezelt csoportjában volt a legkedvezőbb, ezt követte a bifázisos, majd a bázisinzulint kapók csoportja. Érdekes módon a harmadik év végére a csoportok közötti különbség eltűnt. A másodlagos végpontban, a 6,5%-os HbA_{1c} -t elérő bete-

*A terápiás
választás függ
a beteg
életkorától,
fizikai akti-
vitásától,
a már
meglévő
szövőd-
ményeitől,
életrit-
musától.*

Az analóg készítmények a hypoglykaemia kisebb kockázata, a szabadabb életvitel biztosítása révén előnyösebbek.

gek arányában volt szignifikáns különbség, mégpedig a prandialis inzulinkezelés volt a legeredményesebb, amelyet a bázis-, végül a bifázisos inzulinnal végzett kezelés követett (prandialis vs. bázis $p < 0,006$, bifázisos vs. bázis $p < 0,03$). A különbségek értékelésében fontos szempont az is, hogy a kezelés első évében az emelkedett HbA_{1c} -értékek alapján a szulfanilurea-kezelést második fajta inzulin adásával váltották fel. A második inzulinra is szoruló betegek aránya a következők szerint alakult: bifázisos inzulin 67,7%, prandialis inzulin 73,6% és bázisinzulin 81,6%. A bifázisos vs. prandialis és prandialis vs. bázisinzulinnal kezelt csoportok között szignifikáns különbség volt tapasztalható. A vizsgálat eredményei alapján az OAD-bázisinzulin-analóg kombináció javasolt biztonságossága (kevés hypoglykaemia) és eredményessége miatt (14).

Az analóg intenzifikált inzulinkezeléstől az analóg készítmények említett tulajdonságai alapján jobb eredmény várható, mint a humán intenzifikált kezeléstől. Ezt a feltételezett előnyt Hermansen 1-es és 2-es típusú cukorbetegség körében végzett megfigyelése és a 2-es típusú betegek hazai obszervációs vizsgálata (LEONCET) megerősítette (7, 15). Eredményeik szerint a humán inzulinkezeléssel szemben detemir+bolus analóg/humán gyors hatású inzulin hatására csökkent a HbA_{1c} , a hypoglykaemia gyakorisága és kedvezően alakult a testsúly is. Ezek a pozitív változások a glarginról detemirre váltáskor is megfigyelhetők voltak (16). A 2-es típusú betegek körében glargin+glulisinnel végzett hasonló hazai obszervációs vizsgálat a GLAD volt, amely a HbA_{1c} , az éhomi és a postprandialis vércukorértékek szignifikáns csökkenését igazolta a hypoglykaemia kockázatának fokozódása nélkül (17).

A megfigyeléses vizsgálatok eredményeitől eltérően az 1-es típusú betegek körében folytatott véletlen besorolásos vizsgálatokban nem mutattak ki egyöntetűen pozitív változásokat (18). Gough metaanalízise szerint 1-es típusú betegek részvételével aspart vs. humán rövid hatású inzulinnal végzett öt véletlen besorolásos vizsgálatból négyben szignifikáns HbA_{1c} -csökkenést értek el (az ötből két tanulmány az eredeti kiterjesztése volt). Glulisinnel egy vizsgálatot végeztek, nem volt szignifikáns HbA_{1c} -csökkenés, míg a lispróval végzett hét vizsgálat közül egyben tapasztaltak kedvező szignifikáns változást (18). Szintén Gough metaanalíziséből származó eredmények azt mutatták, hogy a detemirrel végzett nyolc vizsgálatból (amelyekből egy kiterjesztéses volt) egyben figyeltek meg szignifikáns HbA_{1c} -csökkenést. A glarginra vonatkozó hasonló adatok szerint hat vizsgálatból kettőben jött létre

szignifikáns HbA_{1c} -csökkenés. Ezekben a vizsgálatokban az analóg gyors hatású inzulint NPH-val kombinálták az analóg bázisinzulint pedig humán rövid hatásúval. Az analóg bázis-bolus rendszert illetően végzett három vizsgálatból egyben a detemir+aspart kombináció szignifikáns HbA_{1c} -csökkenést eredményezett, a glargin+lispróval folytatott két vizsgálatból az egyik pozitív, a másik negatív eredményű lett. Fontos kiemelni azonban, hogy a vizsgálatok többségében szignifikánsan kisebb volt a hypoglykaemia kockázata, továbbá a gyors hatású inzulin az étkezés utáni, míg a bázisinzulin az éhgyomri vércukorértékeket csökkentette nagyobb mértékben. Ezen eredményekből adódóan elmondható, hogy az intenzifikált kezelés előnyét elsődlegesen nem a jobb anyagcserekontroll jelenti, hanem a szabadabb életvitel és a hypoglykaemia kisebb veszélye (18).

Monami 1-es típusú betegek körében folytatott 285 véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat metaanalízisét végezte el. A bázisanalógok hatását vetették össze az NPH inzulinéval. A vizsgálat konklúziója az volt, hogy az áttérés NPH inzulinról bázisinzulin-analógra mérsékelten, de szignifikánsan csökkenti a HbA_{1c} -t, egyúttal csökken a súlyos és az éjszakai hypoglykaemiák gyakorisága (19).

Giugliano metaanalízisében 2-es típusú diabetesesek körében inzulinanalógokkal végzett véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatok eredményeit elemezte aszerint, hogy a betegek hány százalékánál sikerült elérni a 7% alatti HbA_{1c} -t. Legeredményesebbnek a bázis-bolus rendszer bizonyult, ezt követte a bifázisos és prandialis inzulinnal folytatott kezelés, a legkevésbé sikeres, de a legbiztonságosabb az OAD kiegészítése volt bázisinzulinnal (bifázisos vs. bázis $p < 0,0012$, bázis-bolus vs. bifázisos 0,034, a többi összehasonlítás nem volt szignifikáns). Az ebben a metaanalízisben szereplő bázis-, prandialis és bifázisos inzulinnal folytatott kezelése eredményei eltérnek a 4T vizsgálatban szereplőkéitől. Valószínűleg a kezelés időtartamában keresendő a válasz, ugyanis a 4T vizsgálat három évig tartott és az első év végén nyert eredmények lényegében megegyeztek a metaanalízis eredményeivel. Az utóbbiban szereplő vizsgálatok 4-12 hónapig tartottak (20).

Swinnen 2-es típusú betegek körében folytatott négy véletlen besorolásos vizsgálat eredményét dolgozta fel, amelyekben NPH inzulinról detemirre vagy glarginra váltottak, és a két bázisanalóg hatékonyságát vetette össze. Két vizsgálatban intenzifikált, kettőben pedig BOT-kezelést végeztek. Eredményei szerint a két inzulin hatékonyságában, a hypoglykaemia gyako-

riságában érdemi különbség nincs. A detemir előnyeként említhető a testsúlygyarapodásra gyakorolt kedvezőbb hatás, a glargint viszonyt elegendő napi egyszer és kisebb dózisban adni (21).

Kinek, mikor, milyen kezelési rezsimit ajánljunk?

Az inzulinrezsim megválasztása 1-es típusú betegek esetében általában nem kérdéses, hiszen a betegek többsége változatos, aktív életmódot folytató fiatal, akiknek a kezelése a legjobban intenzifikált kezeléssel oldható meg. A 2-es típusú betegeket illetően több választási lehetőség áll rendelkezésünkre. A választás függ a beteg *életkorától, fizikai aktivitásától, a már meglévő szövődményeitől*, illetve attól, hogy mennyire változatos vagy éppen monoton *életritmus* szerint él (22). Az idősebb betegeknek gyakrabban ajánljuk az egyszerűbb, könnyebben elsajátítható és kivitelezhető kezelési formákat.

Az inzulinkezelés megválasztásában fontos szempont a *kiindulási HbA_{1c}-érték* (8). Figyelembe véve, hogy a klinikai vizsgálatok szerint az OAD mellé adott *bázisanalóg* kezelés 1,5-1,8%-kal képes csökkenteni a HbA_{1c}-t, ez a kezelési forma 8,5%-os kiindulási HbA_{1c}-érték alatt ajánlott. Ezt meghaladó HbA_{1c} esetén reálisan nem várható az ajánlott 7% alatti érték elérése, ekkor bázis-bolus rendszer vagy premix inzulin alkalmazása szükséges. A *premix* analóg inzulinok napi egyszeri, vacsora előtti adással átlagosan 1,4%-kal, míg kétszeri alkalmazással 2,8%-kal képesek csökkenteni a HbA_{1c}-t, körülbelül 0,5%-kal nagyobb mértékben, mint a bázisanalóg kezelés. Ezt igazolták a NovoMix 30 vs. Lantus vonatkozásában az INITIATE vizsgálatban, egy másikban pedig a Humalog Mix 75/25 vs. bázisinzulin viszonylatában. Fontos szempont a *postprandialis hyperglykaemia* mértéke, mivel ez a coronariabetegség önálló kockázati tényezője, és a betegség progresszív jellege miatt az inzulintermelés csökkenésével egyre kifejezettebbé válik (23). A beteg *étkezési szokásai* szintén figyelembe veendőek. A premix kezelés előre meghatározott diéta tartását igényli, míg a bázis-bolus rendszer komolyabb módosítást is lehetővé tesz.

A legegyszerűbb kezelést az OAD mellé adott bázisinzulin jelenti (BOT), amelynek dózisát a beteg a vércukor-önellenőrzés eredményei alapján titrálja fel az optimális dóziséig. A másik végletet a napi *három bolus és egy vagy két bázisinzulin* adása jelenti. Amennyiben a beteg megfelelő ismerettel rendelkezik betegségéről és a kezelés élethelyzetekhez alkalmazott módosításáról, a

kezelés inzulinanalógokkal folytatott formájával a legnagyobb flexibilitást biztosító intenzifikált inzulinkezelést valósíthatja meg. A humán inzulinokkal végzett ICT is jó szénhidrátháztartást biztosíthat, ennek feltétele azonban a beteg részéről meglehetősen kötött életvitel folytatása. Mind az inzulinadás, mind az étkezés időpontjai rögzítettek, napi hatszori étkezés szükséges, amelyektől csak kismértékben lehet eltérni. Közkedvelt kezelési forma a *premix inzulin* napi két- vagy háromszori adása, amely kevésbé flexibilis a bázis-bolus rendszerhez viszonyítva, viszont az idősebb betegek többsége számára megfelelő glykaemiás kontrollt biztosít, egyszerűbb, kevesebb szúrással jár és kevésbé gyakori vércukor-ellenőrzést igényel (8).

Fontos kérdés a diabetes és különböző *daganatok fokozott kockázata* közötti összefüggés. Egyrészt maga a diabetes fokozott daganatkockázattal jár, másrészt az inzulinkezeléssel kapcsolatban is felmerült, hogy növeli bizonyos rosszindulatú folyamatok kockázatát (24). A daganatkockázat-növelő hatás kialakulásában kísérletes adatok alapján az inzulin növekedési hormonszerű hatásának szerepe van (25). Ebből kiindulva elméleti megfontolások szerint mivel a detemir IGF-1 hatása kisebb, mint a humán inzuliné, a daganatkockázatot fokozó mellékhatás nem merül fel (26). Ezzel szemben a glargin IGF-1-szerű hatása a fiziológiásat rövid időtartamra jelentősen meghaladja, így a daganatkockázatot is fokozhatja. Az inzulin azonban nem pusztán az IGF-1 receptoron keresztül növelheti a daganatkockázatot. Inzulinreceptort expresszáló daganatsejtek kapcsán figyelték meg, hogy IGF-1-hatással nem rendelkező inzulinok is fokozhatják ezeknek a sejteknek a proliferációját. Legalább kétféle kockázatok fokozó hatás tételezhető fel. Az egyik rövid távon érvényesül és nem az inzulin karcinogenezist fokozó, hanem a már meglévő, de még nem ismert tumor növekedését serkentő hatását jelenti. A másik a tényleges karcinogenezis, lépcsőzetesen megvalósuló hatás, amelynek során a sejtekben fokozatosan alakulnak ki és kumulálódnak a malignus transzformációhoz vezető genetikai károsodások. Az inzulin fiziológiás, periodikus termelődésével szemben különösen a bázisanalógok folyamatos inzulinhatást biztosítanak, amelynek szintén szerepe lehet a daganatképződésben (25).

A gyakorlat oldaláról szemlélve a kérdést megfelelő válasz jól megtervezett és kivitelezett prospektív klinikai vizsgálatoktól várható, amelyek megvalósítása nem könnyű és hosszú időt igényel. Az eddig végzett retrospektív elemzések a glargin inzulin potenciális karcinogén szerepét

A modern inzulinok nyújtotta potenciális előny kiaknázásához elengedhetetlen a beteg megfelelő együttműködése.

vetették fel (26). *Suisse* közelmúltban publikált retrospektív vizsgálata szerint 40 évesnél idősebb nők esetében a glargin inzulin öt éven belül nem növeli az emlődaganat kockázatát, ezt követően azonban tendenciaszerű kockázatemelkedést tapasztaltak, a korábban tartósan más inzulint használó betegek körében pedig szignifikáns emelkedést (25). A vizsgálatok eredményei azonban nem alkalmasak messzemenő következtetések levonására, ugyanis nem erre a célra tervezték a vizsgálatokat és ebből adódóan több hiányosságuk van. Az eredmények figyelemfelkeltőek és a már említett prospektív vizsgálatok végzését sürgetik.

Az EMA és az MDT jelenleg érvényben lévő állásfoglalása szerint a rendelkezésünkre álló adatok birtokában a glargin az alkalmazási előírás szerint továbbra is alkalmazható, egyúttal felhív-

ják a figyelmet a további vizsgálatok szükségességére (28). A gyors hatású analógokra vonatkozó hasonló gyanú nem merült fel.

Bármelyik inzulinkezelési rezsimit alkalmazuk, általában elmondható, hogy az analóg készítmények elsősorban a hypoglykaemia kisebb kockázata, illetve a szabadabb életvitel biztosítása révén előnyösebbek. A modern inzulinok nyújtotta potenciális előny kiaknázásához azonban elengedhetetlen a beteg megfelelő együttműködése. Utóbbi magában foglalja a cukorbetegség, az inzulin hatásmechanizmusa, a diéta, az inzulinadás és a vércukor-önellenőrzés ismeretét, továbbá a fizikai aktivitás és az aktuális vércukorértékek függvényében a diéta és az inzulin dózis módosításának képességét. Fontos tényező továbbá az inzulinok hosszú távú alkalmazása mellett azok biztonságossága.

Irodalom

- Köves P. Az inzulin felfedezése. *LAM* 2008;18(8-9): 624-625.
- Bliss M. Resurrections in Toronto: the emergence of insulin. *Horm Res* 2005;64(Suppl2):98-102.
- Gough S, Narendran P. Insulin and insulin treatment. In: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B. (szerk.). Textbook of diabetes. 4th edition. Part 6 treatment of diabetes. Wiley-Blackwell, Blackwell Publishing Ltd. 2010. p. 427-39.
- Jermendy Gy. Aszpart-inzulin (Novo Rapid). In: Gerő L, Jermendy Gy (szerk.). Inzulinanalógok. Medicina Zrt., Budapest, 2006. p. 37-51.
- Rolla A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of insulin analogues and premixed insulin analogues over human insulins: impact on efficacy and safety. *Am J Med* 2008;121:S9-S19.
- Heise T. Getting closer to physiologic insulin secretion. *Clin Ther* 2007;29(SupplD):S161-5.
- Hermansen K, Dornhorst A, Sreenan S. Observational, open-label study of type 1 and type 2 diabetes patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2601-8.
- Tibaldi J. Initiating and intensifying insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2008;121:S20-S9.
- Pfützner A, Forst T. Intensification with prandial insulin. *Int J Clin Pract* 2009;63:11-4.
- Tamás Gy. Inzulinkezelés. In: Halmos T, Jermendy Gy (szerk.). Diabetes mellitus. Medicina Zrt., Budapest, 2002. p. 305-36.
- Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P, the TITRATE™ Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE™ study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:623-31.
- Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53-9.
- Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, et al. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30?70 NovoMix 30 in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE™ observational study. *Int J Clin Pract* 2009;63:522-31.
- Holman R, Farmer A, Davies M, Levy J, Darbyshire J, Keenan J, et al, the 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- Jermendy Gy, et al. Áttérés humán bázisinzulinról napjában egyszer adott detemir inzulinra A LEONCET2 többcentrumos, megfigyeléses, követéses vizsgálat eredményei. *LAM* 2010; 20(2):113-119.
- Yenigun M, Honka M. Switching patients from insulin glargine-based basal-bolus regimens to a once daily insulin detemir-based basal-bolus regimen: results from a subgroup of the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract* 2009;63(3):425-32.
- Oroszlan T. Efficacy and safety in patients Switched to an insulin glargine plus rapid-acting analog basal-bolus regimen: The GLAD Study. *Diabetes* 2011;60(Suppl1):A604.
- Gough S. A review of human and analogue insulin trials. *Diab Res Clin Pract* 2007;77:1-15.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(4):372-8.
- Giugliano D, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes. *Diab Care* 2011;34:510-7.
- Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus (Review). The Cochrane Library 2011; 7:1-53. (<http://www.thecochranelibrary.com>).
- Liebl A. Insulin intensification – the rationale and the target. *Int J Clin Pract* 2009;63(Suppl164):1-5.
- Giugliano D, Ceriello A, Razzoli E, Esposito K. Defining the role of insulin lispro in the management of postprandial hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig* 2008;28:199-210.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diab Care* 2010;33:1674-85.
- Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011;54:2254-62.
- Gerő L. Diabetes, diabeteskezelés és neoplasia. Biztonságosak-e az antidiabetikus készítmények? *Diabetologia Hungarica* 2009;17(4):313-22.
- Dejgaard A, Lynggaard H, Råstam J, Thomsen MK. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia* 2009;52:2507-12.
- FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Lantus (insulin glargine) and possible risk for cancer. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm-239376.htm>