

Inzulinová analoga u pacientů s diabetem a renální dysfunkcí

Alena Adamíková

Diabetologické centrum Interní kliniky Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta prim. MUDr. Jiří Latta

Souhrn

Diabetická nefropatie postihuje 20–40 % pacientů s diabetem a je hlavní příčinou selhání ledvin. Diabetici s alterovanou funkcí ledvin mají omezené terapeutické možnosti vzhledem k riziku akumulace perorálních antidiabetik a jejich metabolitů při redukované glomerulární filtraci. Dobrá metabolická kontrola je důležitá v časných fázích nefropatie ke snížení rizika progresu a ve stadiu selhání ledvin redukuje riziko progresu aterosklerózy a zlepšuje životní prognózu. Metabolismus inzulinu je při renálním selhání změněn, clearance inzulinu je prodloužena a zvyšuje se riziko hypoglykemií. Inzulinová analoga krátkodobě působící mají rychlejší absorpci a dlouhodobě působící nižší riziko hypoglykemií. Mohou tak pozitivně ovlivnit kompenzaci diabetu u pacientů s diabetem a renální dysfunkcí.

Klíčová slova: diabetická nefropatie – inzulinová analoga – renální dysfunkce

Insulin analogues of patients with diabetes and renal impairment

Summary

The main cause of renal failure is diabetic nephropathy which affects 20–40 % of diabetic patients. Diabetics with altered renal function have restricted therapeutic options due to the risk of accumulation of oral antidiabetic drugs and of their metabolites at a reduced glomerular filtration rate. Good metabolic control is very important during the early phases of nephropathy for reducing the risk of progression and in the stage of renal failure reduces the risk of progression of atherosclerosis and improves life prognosis. Metabolism of insulin is changed during renal failure, clearance of insulin is prolonged, the risk of hypoglycemia increases. Short-acting insulin analogues have faster absorption and long-acting analogues have a lower risk of hypoglycemia. Thus they can positively affect glycemic control of patients with diabetes and impaired renal function.

Key words: diabetic nephropathy – insulin analogues – renal impairment

Úvod

Diabetická nefropatie patří k nejčastějším příčinám konečného stadia selhání ledvin. V časných stádiích diabetické nefropatie je dobrá metabolická kontrola důležitá, má vliv na snížení rizika progresu. Kompenzace diabetu ovlivňuje i prognózu pacientů s náhradou ledvin [1]. Dobrá kompenzace může redukovat progresi aterosklerózy a zlepšuje přežívání u pacientů, u nichž je nutná hemodialýza [2]. Většina diabetiků 2. typu ve stadiu uremie potřebuje inzulinoterapii. Agresivní glykemická kontrola se obecně pro všechny pacienty nedoporučuje. Celková spotřeba inzulinu při porušených renálních funkcích klesá, hlavně vzhledem k prodloužené clearanci inzulinu. Mezi další faktory, které ovlivňují snížení spotřeby exogenního inzulinu u diabetiků s chronickým renálním selháním, patří redukce renální glukoneogeneze, uremií indukovaná anorexie a pokles hmotnosti [3]. V některých pracích [4] se dle glomerulární filtrace doporučuje redukce dávky inzulinu: o 25 %

při GFR 50–10 ml/min a o 50 % při GFR pod 10 ml/min. Autoři prokázali, že při poklesu GFR pod 30 ml/min se snížila u diabetiků 1. typu spotřeba inzulinu o 2,8 IU/rok oproti 3,8 IU/rok u diabetiků 2. typu.

Studie DCCT/EDIC (The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)

Velkou klinickou studií, která se zabývala mimo jiné vlivem terapie na diabetickou nefropatii, byla studie DCCT. Studie DCCT [5] sledovala 1 441 diabetiků 1. typu v letech 1983–1989 s cílem zjistit efekt dlouhodobé intenzivní terapie na vývoj pozdních diabetických komplikací. Skupina primární prevence měla trvání diabetu 1–5 roků, albuminurii < 40 mg/24 hod, bez známek retinopatie na očním pozadí. Druhá intervenční skupina byla charakterizovaná trváním diabetu v délce 1–15 roků, albuminurií ≤ 200 mg/24 hod a s nejméně 1 mikroaneuryzmem na obou očích (ale ne více než neproliferativní

retinopatii). V obou skupinách byl kreatinin $< 1,2$ mg/dl nebo clearance kreatininu > 100 ml/min/1,73 m², hypertenze definovaná jako systolický tlak ≥ 140 mm Hg, diastolický ≥ 90 mm Hg nebo léčba antihypertenzivy patřila mezi vylučovací kritéria. DCCT byla ukončena v roce 1993 po průměrném trvání 6,5 roku. Účastníci pokračovali v observační studii EDIC, která probíhá. Ve studii EDIC byla v obou skupinách podobná hladina HbA_{1c} na rozdíl od studie DCCT, v níž v intenzivně léčené skupině byla hodnota nižší. Efekt je přisuzován tzv. metabolické paměti. Během DCCT intenzivní inzulinová terapie redukovala riziko vývoje mikroalbuminurie (≥ 40 mg/24 hod) o 39 %, tento vliv byl nejintenzivnější 4 roky po randomizaci. Také během EDIC bylo v intenzivně léčené skupině nižší riziko mikroalbuminurie o 59 %. Pokud se týká makroalbuminurie, ve studii DCCT se snížilo riziko o 54 %, pokles byl zaznamenán v intenzivně léčené skupině. V observační studii EDIC v předchozí intervenční skupině z DCCT bylo o 84 % nižší riziko vývoje makroalbuminurie. Rovněž se snížilo riziko poruchy glomerulární filtrace (definované jako GFR < 60 ml/min/1,73 m², v intenzivně léčené skupině v kombinovaném DCCT/EDIC následném sledování o 50 % a riziko hypertenze o 20 %. Kumulativní incidence mikroalbuminurie a makroalbuminurie 30 let po diagnóze diabetu byla nižší v intenzivně léčené skupině než ve skupině s konvenční terapií. Intenzivní léčba pozitivně ovlivňovala průběh onemocnění ledvin u diabetiků 1. typu, měla silný a dlouhodobý efekt na snížení rizika onemocnění ledvin. Výsledky potvrzují vliv hyperglykemie v patofyziologii onemocnění ledvin u diabetiků 1. typu a na primární roli dobré kompenzace v prevenci manifestace onemocnění. Zvýšená albuminurie a krevní tlak byly spojeny se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění, které zahrnovalo aterosklerózu karotid, ztlustění aorty, koronární aterosklerózu a hypertrofii levé komory srdeční.

Farmakokinetika a farmakodynamika inzulinu u diabetiků 2. typu

Většina pacientů v průběhu onemocnění diabetem 2. typu potřebuje k zabezpečení kompenzace inzulin. Ve studii [6], která získala údaje od 61 890 diabetiků 2. typu po více než 20 letech od diagnózy diabetu, potřebovalo inzulin v monoterapii nebo v kombinaci s perorálními antidiabetiky 76 % pacientů. NPH inzulin (Neutral protamine Hagedorn) a krátkodobě působící humánní inzulin jen částečně nahrazují bazální a prandiální inzulinovou sekreci, což je dáno profilem účinku. NPH má vrchol účinku za 3–8 hod a délku trvání 12–15 hod, krátkodobě působící inzulin se musí aplikovat 30 min před jídlem a maximum účinku je za 3–8 hod a neovlivní ideálně postprandiální glykemii. Inzulinová analoga jsou připravena modifikací inzulinové molekuly. Bazální dlouhodobě nebo ultradlouhodobě působící mají prodloužený profil účinku bez maxima a dobře nahrazují bazální sekreci. Krátkodobě účinkující inzulinová analoga mají rychlý nástup účinku od 5–20 min, maximum od

30–60 min a dobře ovlivňují postprandiální glykemii. Dalšími faktory, které ovlivňují profil účinku, jsou inzulinová dávka a místo vpichu. Studie [7] zabývající se farmakokinetikou dlouhodobě působícího analoga detemiru v dávkách 0,15, 0,3 a 0,6 U/kg prokázala na dávce závislé efekty na redukci endogenní glukózové produkce a zvýšení vychytávání glukózy. Aplikace inzulinu hluboko subkutánně zrychluje difuzi a absorpci inzulinu. Vysoká vrstva podkožního toku zpomaluje absorpci inzulinu. Extrémně obézní pacienti pak potřebují vysoké dávky inzulinu a častější aplikace. Detemir [8] měl maximální plazmatickou koncentraci signifikantně vyšší po subkutánní aplikaci v oblasti břicha nebo deltoidního svalu ve srovnání s aplikací do stehna. Aplikace do abdominální oblasti obecně znamená předvídatelnější absorpci s menšími vlivy tepla, cvičení a aktivitami, u diabetiků 2. typu je preferována. Vhodná je změna místa vpichu po týdnu. Některé specifické situace rovněž ovlivňují funkci inzulinu v léčbě diabetu. Např. stáří pacienta, gravidita, cvičení, a také hepatální a renální dysfunkce.

Renální dysfunkce a inzulinová analoga

Diabetická nefropatie se může vyskytovat až u 40 % diabetiků. Renální exkrece je vylučováno 30–80 % cirkulujícího inzulinu. Při renálním selhávání dochází k snižování spotřeby inzulinu a zvyšuje se riziko vzniku hypoglykemie. Inzulinová analoga mají obecně ve studiích prokázáno nižší riziko vzniku hypoglykemických příhod. I u pacientů s renální insuficiencí může intenzivní inzulinová terapie zajistit kompenzaci diabetu lépe než terapie konvenční. Hlavní výhodou krátkodobě působících inzulinů je rychlá absorpce a výhodou dlouhodobě působících inzulinů s prolongovaným bezvrcholovým průběhem je nízké riziko hypoglykemií. Pokud má pacient nízkou spotřebu inzulinu pod 20 IU/den, je možné využít i premixu s krátkodobě působícím analogem ve 2 denních dávkách. Při snížení glomerulární filtrace k 10–50 ml/min se doporučuje redukce jak krátkodobého humánního inzulinu, tak analoga o 25 %. U pacientů v konečném stadiu renálního selhání by se dávka inzulinu měla snížit až o 50 %. Existují však individuální rozdíly v potřebě snížení inzulinu. Během hemodialýzy se potřeba inzulinu může lišit dle reziduální renální funkce a diurézy.

Do studie [9] bylo zařazeno 89 pacientů s diabetickou nefropatií (průměrná GFR $34,1 \pm 11,5$ ml/min). Skoro polovina pacientů užívala sulfonyleureu, 20 % metformin a jiná perorální antidiabetika 10 % pacientů. Z nich bylo 45 % léčeno inzulinem a 6,6 % kombinací inzulinu a perorální antidiabetika. Pacienti nebyli dobře kompenzováni nebo měli při terapii perorálními antidiabetiky a NPH inzulinem častější hypoglykemie. Ve studii jim byl podán večer před spaním inzulin glargin v dávce 0,1 IU/kg a dávka byla titrována na glykemii nalačno 5–7,2 mmol/l. Na konci sledování po 4 měsících se zlepšila kompenzace diabetu dle hodnoty HbA_{1c}: pokles z $8,4 \pm 1,4$ % na $7,7 \pm 1,2$ % ($p < 0,001$). Došlo k signifikantnímu poklesu glykemie nalačno, nezvýšila se hodnota BMI. Střední symptomatické hypoglykemie mělo 12,5 % pacientů.

Glargin zlepšoval v poměrně krátkém období kompenzaci diabetu u pacientů diabetiků 2. typu s diabetickou nefropatií bez závažných hypoglykemických příhod.

Pacienti s diabetem v konečném stadiu selhání ledvin v hemodialyzačním programu mají značně zvýšené kardiovaskulární riziko. Těsná glykemická kontrola u těchto pacientů může zvyšovat riziko těžkých hypoglykemií [10]. Kompenzace by měla být vyvážená. Ve studii [11] na skupině 24 000 diabetiků s diabetem a selháním ledvin se prokázal vztah mezi všemi příčinami mortality a hladinami HbA_{1c} . V této studii bylo zaznamenáno zvýšené riziko mortality u pacientů s $HbA_{1c} < 48$ mmol/mol a > 64 mmol/mol. Kontinuální monitorování glykemií pomocí senzorů (CGMS) zlepšuje glykemickou kontrolu a redukuje počet hypoglykemických příhod především u diabetiků 1. typu.

Cílem 3měsíční prospektivní multicentrické studie [12] bylo zhodnotit přínos kontinuálního monitorování glykemií pomocí senzoru u hemodialyzovaných pacientů léčených kombinací krátkodobě působících analogů aspart a dlouhodobě působících analogů detemir. Kontinuální monitorování bylo zahájeno na začátku dialýzy, pak pokračovalo 2 dny v domácích podmínkách a pak vždy během dialýzy. Pro analýzu bylo dostupných záznam z celkem 54 hod monitorování. Data získaná před, během a po dialýze ovlivnila dávkování inzulínu vzhledem zřejmě i vlivu inzulínové rezistence při kumulaci uremických toxinů s následným snížením rezistence po dialýze. Inzulínová analoga byla titrována k získání glykemie nalačno 6,7–7,8 mmol/l a postprandiální glykemie 2 hod po jídle pod 11,1 mmol/l. Dávka inzulínu byla upravována podle algoritmu: v případě glykemie nalačno $> 7,8$ mmol/l dávka detemiru se zvýšila o 10 %, jestliže glykemie nalačno byla $< 6,7$ mmol/l, dávka detemiru se snížila o 10 %, pokud byla postprandiální glykemie > 11 mmol/l, dávka aspartu se zvýšila o 10 % a při poklesu glykemie po jídle $< 7,8$ mmol/l se dávka snížila o 10 %. Hlavním výstupem byla změna v hodnotě HbA_{1c} , k sekundárním patřila změna hmotnosti, počet IU/den, symptomatické hypoglykemie s hodnotami $< 3,3$ mmol/l a CGM parametry (průměr, směrodatná odchylka, koeficient variace, index MAGE – mean amplitude of glycemic excursion, počet hypoglykemií s hodnotou $< 3,3$ mmol/l a počet hyperglykemií s hodnotami > 10 mmol/l). Dále se sledoval počet úmrtí a kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin). Konečný počet pacientů ve studii byl 28. Po 3 měsících sledování se hodnota HbA_{1c} snížila z 68 ± 11 mmol/mol na 60 ± 11 mmol/mol ($p < 0,01$), přitom nedošlo k signifikantní změně v hladině hemoglobinu, dávky erythropoetinu nebyly zvyšovány během sledování. Nebyly pozorovány těžké hypoglykemické příhody, počet hypoglykemických příhod na pacienta za měsíc nebyl signifikantně rozdílný. Signifikantně se zvýšila spotřeba inzulínu za 24 hod, hmotnost statisticky signifikantní změnu nezaznamenala. V datech z kontinuálního monitorování došlo k signifikant-

nímu poklesu průměrné glykemie z $9,9 \pm 1,9$ mmol/l na $8,9 \pm 2,1$ mmol/l ($p < 0,05$) a počtu hyperglykemií s hodnotami > 10 mmol/l ($p < 0,05$). Autoři uzavřeli, že kontinuální monitorováním řízený inzulínový režim bazální/bolusový s aspartem a detemirem u hemodialyzovaných diabetiků zlepšoval kompenzaci diabetu bez zvýšení počtu hypoglykemických příhod.

Inzulín degludek patří k nové generaci ultradlouze působících inzulínových analogů. Má stabilní farmakokinetický profil a trvání účinku až 42 hod [13]. Farmakokinetické parametry (např. C_{max} – maximální koncentrace) inzulínového analogu degludek byly v otevřené, paralelní studii sledovány po subkutánní aplikaci 0,4 U/kg. U pacientů s různými stupni renálního poškození nebyly prokázány statisticky signifikantní odlišnosti v absorpci a clearanci ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. U pacientů v konečném stadiu selhání ledvin (end-stage renal disease ESRD) nebyly rozdíly ve farmakokinetických parametrech inzulínu degludek, ať hodnocení zahrnovalo hemodialýzu nebo ne. Výsledky studie mohou být důležité pro úpravu dávek v klinické praxi [14].

Závěr

Diabetická nefropatie významně ovlivňuje prognózu pacientů s diabetem. V časných stádiích renálního onemocnění je dobrá kompenzace diabetu důležitá v prevenci progresu nefropatie a v pokročilých stádiích zase ovlivňuje riziko progresu aterosklerotických komplikací. Inzulínoterapie je pro většinu pacientů nezbytná. Inzulínová analoga krátkodobě i dlouhodobě působící jsou obecně spojena s nižším rizikem hypoglykemických příhod a mají výhodné vlastnosti i pro pacienty v různých stádiích renální dysfunkce.

Literatura

1. Morioka T, Emoto M, Tabata T et al. Glycemic control is a predictor for survival of diabetic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 24(5): 909–913.
2. Oomichi T, Emoto M, Tabata T et al. Impact of glycemic control is a predictor for survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1496–1500.
3. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; 26(Suppl 4): 73–85.
4. Biesenbach G, Bodlaj G, Ebner S et al. Metabolic control and vascular diseases under oral antidiabetic drug versus insulin therapy and/or alone during the first year of hemodialysis in type 2 diabetic patients with ESRD. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(4): 1155–1160.
5. deBoer IH et al. DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 24–30.
6. Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Cederholm J et al. Antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes: results from a national diabetes register. *Diabetes Metab* 2007; 33(4): 269–276.
7. Wutte A, Plank J, Bodenlenz M et al. Proportional dose-response relationship and lower within-patient variability of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(7): 461–467.

8. Levemir 100 U/ml (Flexpen). SPC. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf> nebo <<http://www.sukl.cz>>.
9. Niafar M, Nakhjavani M, Esteghamati A et al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients with Renal Failure. *J Diabetes Metab* 2012; 3(4): 1–4.
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559.
11. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M et al. Association between glycaemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2011; 171(21): 1920–1927.
12. Képénékian L, Smagala A, Meyer L et al. Continuous glucose monitoring in hemodialyzed patients with type 2 diabetes: a multicenter pilot study. *Clin Nephrol* 2014; 82(4):240–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5414/CN108280>>.
13. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(9): 787–800.
14. Kiss I, Arold G, Roepstorff C et al. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(2): 175–183.

MUDr. Alena Adamíková, Ph. D.

✉ adamikova@bnzlin.cz

Diabetologické centrum Interní kliniky Krajské nemocnice T. Bati, a. s.

www.kntb.cz

Doručeno do redakce 30. 1. 2015

Přijato po recenzi 27. 2. 2015