

## Επίκαιρα θέματα

### Ανάλογα ινσουλίνης

#### Περίληψη

Ε.Μ. Παγκαλός

Επειδή η ανθρώπινη ινσουλίνη που χορηγείται υποδορίως παρουσιάζει σχετικά αργή απορρόφηση, τα υπάρχοντα σχήματα ινσουλινοθεραπείας δεν αντιμετωπίζουν ικανοποιητικά την μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Για τον λόγο αυτό δημιουργήθηκαν τα ανάλογα ινσουλίνης με αντικατάσταση αμινοξέων στο μόριο της ινσουλίνης με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Τα ανάλογα που μελετήθηκαν παρουσιάζουν σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη τρεις φορές ταχύτερη απορρόφηση από τον υποδόριο ιστό και δημιουργούν πολύ γρήγορα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα. Σε διαβητικούς όμως ασθενείς τα ανάλογα που εδίδοντο αμέσως πριν από το γεύμα δεν αντιμετώπιζαν καλύτερα την μεταγευματική υπεργλυκαιμία από ότι η ανθρώπινη ινσουλίνη που εδίδετο μισή ώρα πριν από το γεύμα.

Κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών οι προσπάθειές των διαβητολόγων έχουν επικεντρωθεί στην όσο το δυνατόν καλύτερη ρύθμιση των διαβητικών ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος, γιατί υποστηρίζεται από πολλούς ότι οι χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη μπορούν να αποτραπούν με την νορμογλυκαιμία<sup>1-4</sup>.

Ο ιδανικός τρόπος ρύθμισης της γλυκόζης μπορεί να επιτευχθεί μόνο όταν η ινσουλίνη χορηγείται με φυσιολογικό τρόπο, δηλαδή στο σύστημα της πυλαίας φλεβός πριν από κάθε γεύμα, γεγονός που είναι πολύ δύσκολο αν όχι αδύνατο<sup>5</sup>. Η μέχρι τώρα συμβατική χορήγηση 1-2 ενέσεων ινσουλίνης μέσης δράσης ή μειγμάτων ταχείας και μέσης δράσης ημερησίως δεν ανταποκρίνεται απόλυτα στις ανάγκες του ινσουλινοεξαρτημένου σακχαρώδη διαβήτη<sup>6</sup>. Έτσι τα τελευταία έτη μελετήθηκαν πολλές μέθοδοι χορήγησης ινσουλίνης<sup>7-8</sup>.

#### Ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης

Η ανακάλυψη της ινσουλίνης και η χρησιμοποίησή της έφερε επανάσταση στην θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη την δεκαετία του 20. Έκτοτε πολλά σχήματα ινσουλινοθεραπείας χρησιμοποιήθηκαν<sup>6</sup>.

Για την όσο το δυνατόν καλύτερη ρύθμιση του ινσουλινοε-

ξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη σήμερα χρησιμοποιείται το σχήμα των πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης με διαλυτή ινσουλίνη ταχείας δράσης πριν από κάθε γεύμα και παρατεταμένης δράσης ινσουλίνη προ του ύπνου<sup>9-11</sup>. Η μέθοδος αυτή χορήγησης της ινσουλίνης προσομοιάζει με την λειτουργία του παγκρέατος που εκτός από την συνεχή έκχυση ινσουλίνης εκκρίνει την επιπλέον απαιτούμενη ποσότητα σε κάθε γεύμα.

Σε υγιή μη παχύσαρκα άτομα η συγκέντρωση ινσουλίνης στο πλάσμα εμφανίζει τις μέγιστες τιμές της 30-60 λεπτά μετά από το γεύμα για να επανέλθει στις βασικές τιμές μετά από 2-3 ώρες<sup>11-14</sup>. Η διαλυτή ινσουλίνη ταχείας δράσης που χορηγείται υποδοριώς δεν μπορεί να μιμηθεί την ενδογενή έκκριση δεδομένου ότι το μέγιστο της δράσης της εμφανίζεται 90-150 λεπτά μετά την έκχυση, τα επίπεδά της δε παραμένουν υψηλά για 3-5 ώρες<sup>15-16</sup>. Η αμέσως μετά το γεύμα σχετική υποινσουλιναιμία που ακολουθείται από υπερινσουλιναιμία έχει ως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμία στην αρχή και κίνδυνο για υπογλυκαιμία αργότερα στους διαβητικούς ασθενείς.

Η καθυστερημένη δράση της διαλυτής ινσουλίνης οφείλεται στην σχετικά αργή απορρόφηση της από τον υποδόριο ιστό που επηρεάζεται μεν από πολλούς παράγοντες<sup>17</sup>, αλλά οφείλεται κυρίως στην δομή της ινσουλίνης η οποία όταν βρίσκεται σε διαλυτή μορφή έχει την τάση να σχηματίζει εξαμερή, για να απορροφηθεί όμως πρέπει να μετατραπεί σε διμερή ή μονομερή μορφή<sup>18</sup>. Η διάσπαση γίνεται στον υποδόριο ιστό και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της απορρόφησης της<sup>18</sup>.

Αν υπήρχε η δυνατότητα η ινσουλίνη να παρέμενε σε διαλυτή μορφή ως μονομερής ή διμερής θα εμφανίζε ταχύτερη απορρόφηση από τον υποδόριο ιστό. Αυτό επιτεύχθηκε με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Με αντικατάσταση στο μόριο της ινσουλίνης των αμινοξέων που είναι υπεύθυνα για την τάση του μορίου να δημιουργεί διμερή ή εξαμερή στη διαλυτή μορφή δημιουργήθηκαν καινούργια μόρια ινσουλίνης που ονομάστηκαν «ανάλογα» και τα οποία βρίσκονται ως μονομερή ή διμερή σε διαλυτή μορφή<sup>19</sup>.

Τα ανάλογα ταχείας δράσης που κυρίως μελετήθηκαν ήταν αυτά που προήλθαν με αντικατάσταση της ιστιδίνης από ασπαραγίνη στην θέση 10 της Β αλύσου (Asp B 10), της προλίνης από ασπαραγίνη στην θέση 28 της Β αλύσου (Asp B28), και τη διπλή αντικατάσταση της σερίνης

από ασπαραγίνη στην θέση 9 και της θρεονίνης από γλυκίνη στην θέση 27 της Β αλύσου (Asp B9, GluB 27).

Τα ανάλογα που δημιουργήθηκαν μελετήθηκαν όσο αφορά 1) την ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα της ινσουλίνης σε κύτταρα ανθρώπινου ηπατώματος (Hep G2)<sup>20</sup>, αλλά και σε ποντικούς<sup>21</sup>, 2) την βιολογική δραστηριότητα in vitro σε λιποκύτταρα ποντικού<sup>22</sup>, 3) την βιολογική δραστηριότητα in vivo σε ποντικούς<sup>23,24</sup> και 4) την κάθαρση της ινσουλίνης<sup>25</sup> και συγκρίθηκαν με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η AspB 10 σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη έχει τριπλάσια ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα και διπλάσια βιολογική δραστηριότητα in vitro. Η AspB28 την ίδια περίπου ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα και βιολογική δραστηριότητα in vitro με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Σε αντίθεση η AspB9, GluB27 έχει πολύ μικρότερη ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα και βιολογική δραστηριότητα in vitro από ότι η ανθρώπινη ινσουλίνη. Ωστόσο όμως παρά τις διαφορές η βιολογική δραστηριότητα in vivo και των 3 αναλόγων είναι περίπου η ίδια με την ανθρώπινη ινσουλίνη (Πίν. 1)<sup>19,20,26</sup>. Αυτό οφείλεται στην διαφορετική κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα που είναι αντίστροφα ανάλογη της ικανότητας σύνδεσης με τον υποδοχέα και της βιολογικής δραστηριότητας in vitro<sup>25</sup>.

Σε υγιείς ενήλικες βρέθηκε ότι τα ανάλογα αυτά συγκρινόμενα με την ανθρώπινη ινσουλίνη εμφανίζουν τρεις φορές πιο γρήγορη απορρόφηση από τον υποδόριο ιστό, ταχύτερη άνοδο του επιπέδου της ινσουλίνης στο πλάσμα και γρηγορότερη εμφάνιση υπογλυκαιμίας<sup>27,28</sup>.

Σε ασθενείς με ινσουλινξεαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη το ανάλογο AspB9, GluB27 που χορηγήθηκε υποδοριώς αμέσως πριν από το γεύμα, παρουσίαζε ταχύτερη άνοδο των επιπέδων της ινσουλίνης στο πλάσμα και καλύτερα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης από ότι προκαλούσε η ίδια ποσότητα ανθρώπινης ινσουλίνης που χορηγήθηκε αμέσως πριν από το γεύμα επίσης<sup>29</sup>.

Από την άλλη μεριά βρέθηκε ότι σε ασθενείς με ινσουλινξεαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη δεν διέφεραν σημαντικά τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος όταν συγκρίθηκαν τα ως άνω ανάλογα, που χορηγήθηκαν αμέσως πριν από το γεύμα με την ανθρώπινη ινσουλίνη που χορηγήθηκε 30 λεπτά πριν από αυτό<sup>30</sup>.

Το σημαντικό όμως είναι ότι παρατηρήθηκε καρκινογένεση σε ποντικούς όταν το ανάλογο

**Πίνακας 1.** Η ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα, η βιολογική δραστηριότητα *in vitro* σε λιποκύτταρα ποντικού (FFC %) και *in vivo* σε ποντικούς (MBGA%) των τριών αναλόγων σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη

	Ινσουλίνη	Ανθρώπινη	Asp B10	Asp B28	Asp B9 Glu B27
Ικανότητα σύνδεσης με υποδοχέα (%)		100	315	88	20
Βιολογική	FFC (%)	100	207	101	31
Δραστηριότητα	MBGA%	100	98	104	93

AspB10 χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις για μακρό χρονικό διάστημα<sup>11</sup>.

#### Ανάλογα παρατεταμένης δράσης

Εκτός από την διαλυτή ινσουλίνη που χορηγείται πριν από κάθε γεύμα η αποτελεσματικότητά του σχήματος πολλαπλών ενέσεων εξαρτάται και από την ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης που θα χορηγηθεί για να καλύψει τις βασικές ανάγκες του διαβητικού<sup>12</sup>.

Η ινσουλίνη αυτή θα πρέπει 1) να έχει αργή απορρόφηση από τον υποδόριο ιστό ούτως ώστε να χρειάζεται να χορηγηθεί μια φορά ημερησίως, 2) να παρουσιάζει μικρή ημερήσια διακύμανση στην απορρόφησης της ούτως ώστε να υπάρχει σταθερή συγκέντρωση ινσουλίνης όλο το 24ωρο και 3) να έχει ικανότητα να παραμένει σε διαλυτή μορφή ούτως ώστε να μη χρειάζεται ανακίνηση πριν από την χορήγηση. Οι ινσουλίνες παρατεταμένης δράσης που διατίθενται σήμερα δεν πληρούν τους παραπάνω όρους.

Το ανάλογο που δημιουργήθηκε από την αντικατάσταση της θρεονίνης από αργινίνη στην θέση 27 της Β αλυσού, την προσθήκη αμίνης στο C άκρο της Β αλυσού και την αντικατάσταση της υσπαρίνης από γλυκίνη στην θέση 21 της Α αλυσού (GluA21, ArgB27, ThrB30NH<sub>2</sub>) βρίσκεται σε διαλυτή μορφή σε pH 3, όταν δε εισέλθει στον υποδόριο ιστό σχηματίζει κρυστάλλους με αποτέλεσμα να παρατείνεται η απορρόφησης του<sup>13</sup>. Η απορρόφηση είναι σταθερή με ρυθμό 2% ανά ώρα<sup>14</sup>.

#### Συμπέρασμα

Αν και τα ανάλογα ινσουλίνης απορροφώ-

νται ταχύτερα από τον υποδόριο ιστό και εμφανίζουν γρηγορότερα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη, εν τούτοις η αποτελεσματικότητά τους όσο αφορά τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα δεν διαφέρει από την ανθρώπινη ινσουλίνη που χορηγείται μισή ώρα πριν από το γεύμα. Από την άλλη μεριά παρατηρήθηκε καρκινογένεση σε ποντικούς σε μεγάλες όμως δόσεις (AspB10). Γιαυτό χρειάζεται να μελετηθεί ακόμη περισσότερο τόσο η φαρμακοκινητική τους όσο και οι τυχόν παρενέργειές τους μέχρι να χρησιμοποιηθούν εκτενέστερα στην κλινική πράξη.

Τα ανάλογα ινσουλίνης παρατεταμένης δράσης που μελετήθηκαν φαίνεται ότι πληρούν τους όρους που τέθηκαν προηγουμένως. Ωστόσο όμως χρειάζονται περισσότερες κλινικές μελέτες μέχρι να χρησιμοποιηθούν εκτενέστερα.

#### Summary

Pangalos E.M. Insulin analogues. *Hellen Diabetol Chron* 1993; 6:1:1-4.

Because of the subcutaneous absorption of the human insulin is delayed, the available insulin delivery techniques doesn't perfectly improve the postprandial hyperglycemia. These data have lead to the development of insulin analogues. The studied analogues (develop in healthy subjects 1) three times faster absorption from the subcutis, 2) a more rapid rise in plasma insulin concentration and 3) an earlier and more pronounced hypoglycemic response than the human insulin. In diabetic patients the insulin analogues administered by subcutaneous injection immediately before to meal are at least as good as

soluble human insulin administered 30 min earlier.

## Βιβλιογραφία

1. *DCCT Research group*. Are continuing studies of metabolic control and microvascular complications in insulin-independent diabetes mellitus justified? *N Engl J Med* 1988; 318: 246-250.
2. *Hansen KF, Dahl-Jorgensen D, Lauritzen T, et al*. Diabetic control and microvascular complications: the near-normoglycemic experience. *Diabetologia* 1986; 29: 677-84.
3. *Tchobroutsky G*. Relation of diabetes control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 1978; 15: 1-13-52.
4. *Zimmerman BR*. Influence of the degree of control of diabetes on the prevention postponement and amelioration of late complications. *Drugs* 1989; 38: 941-56.
5. *Eaton PR, Allen RC, Shade DS, et al*. "Normal" insulin secretion. The goal of artificial insulin delivery system? *Diab Care* 1980; 3: 270-3.
6. *Home PD, Thow JC, Turbridge FKE*. Insulin treatment: a decade of change. *Brit Med Bul* 1989; 45: 92-110.
7. *Kennedy F*. Recent development of insulin delivery techniques. *Drugs* 1991; 42: 213-27.
8. *Rodier M*. Le methodes d administration de l insuline. *Presse Med* 1990; 19: 959-64.
9. *Mc Cangley ES, Betts Er, Rowe DJ*. Improved diabetic control in adolescents using the perfect syringe for multiple insulin injections. *Diab Med* 1986; 3: 234-7.
10. *Jefferson IG, Marteam TM, Smith MA, et al*. A multiple injection regimen using an insulin injection pen and prefilled cartridged soluble insulin in adolescents with diabetes. *Diab Med* 1985; 2: 439-7.
11. *Reeves ML, Seigler DE, Ryan EA, et al*. Glycaemic control in insulin dependent diabetes mellitus. Comparison of out-patient intensified conventional therapy with CSII. *Am J Med* 1982; 72: 673-80.
12. *Genuth SM*. Plasma insulin and glucose profiles in normal obese and diabetic persons. *Ann Intern Med* 1973; 79: 812-22.
13. *Ahmed M, Gannon MC, Nattall FQ*. Postprandial plasma glucose, insulin, glucagon and triglyceride responses to a standard diet in normal subjects. *Diabetologia* 1976; 12: 61-7.
14. *Owens DR, Wragg KG, Biggs DI, et al*. Comparison of the metabolic response to a glucose tolerance test and a standardised test meal and the response to serial test meals in normal healthy subjects. *Diab Care* 1979; 2: 402-13.
15. *Berger M, Cuppers HJ, Hegner H, et al*. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. *Diab Care* 1982; 5: 77-91.
16. *Linde B*. The pharmacokinetics of insulin. In J Pickup, G. Williams *Textbook of Diabetes*. Oxford. Blackwell 1991: 371-83.
17. *Galloway JA, Spradlin CT, Nelson RL, et al*. Factors influencing the absorption, serum insulin concentration and blood glucose responses after injections of regular insulin and various insulin mixtures. *Diab Care* 1981; 4: 366-76.
18. *Binder C*. Theoretical model for the absorption of soluble insulin. In artificial systems for insulin delivery. Brunett P, Alberti KGM, Albiser AM, Hepp KD, Massi Benedetti M eds. New York, Raven 1983: 53-7.
19. *Brange J, Ridel U, Hansen JF, et al*. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature (London)* 1988; 333: 679-82.
20. *Drejer K, Kruse V, Larsen UD*. Insulin analogues: binding to the human liver cell line HEP G2 (Abstract) *Diab Res Clin Pract* 1988; 5(suppl 1): 231.
21. *Jensen I, Kruse V, Larsen UD*. Kinetics of insulin analogues covering wide range of receptor affinities. *Diabetes* 1991; 40: 628-32.
22. *Moody AJ, Stan MA, Stan M, et al*. A simple free fat cell bioassay for insulin. *Horm Metab Res* 1974; 6: 12-6.
23. *Jones RH, Dron DI, Ellis MJ, et al*. Biological properties of chemically modified insulins. *Diabetologia* 1976; 12: 601-8.
24. *Volund A, Brange J, Drejer K, et al*. In vitro and in vivo potency of insulin analogues designed for clinical use. *Diab Med* 1991; 8: 829-47.
25. *Ribel U, Honggaard P, Drejer K, et al*. Equivalent in vivo biological activity of insulin analogues and human insulin despite different in vivo potencies. *Diabetes* 1990; 39: 1033-9.
26. *Brange J, Owens D, Kang S*. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diab Care* 1990; 13: 923-54.
27. *Vora JP, Ownes DR, Dolben J, et al*. Recombinant DNA derived monomeric insulin analogue: comparison with soluble insulin in normal subjects. *BMJ* 1988; 297: 1236-9.
28. *Heineman L, Heise T, Nellman-Jorgensen L, et al*. Action profile of the rapid acting insulin analogue human insulin AspB28. *Diabetologia* 1992; 35(suppl 1): A3.
29. *Kang S, Ownes DR, Vora JP, et al*. Comparison of insulin analogue Asp B9, GluB27 and soluble human insulin in insulin treated diabetes. *Lancet* 1990; 335: 303-6.
30. *Kang S, Greagh F, Peters J, et al*. Comparison of subcutaneous soluble insulin and insulin analogues (AspB9, GluB27, AspB10, AspB28) on meal related plasma glucose excursions in type I diabetic subjects. *Diab Care* 1991; 14: 571-7.
31. *Jorgensen LN, Dideriksen LH, Drejer K*. Carcinogenic effect of the human insulin analogue AspB10 in female rats. *Diabetologia* 1992; 35(suppl 1): A3.
32. *Valensi P, Attal JR*. Les analogues de l'insuline en 1991. *Diab et Metab* 1991; 17: 383-90.
33. *Jorgensen S, Vaag A, Langkjer L, et al*. Novosol Basal: Pharmacokinetics of a novel soluble long acting insulin analogue. *BMJ* 1989; 299: 475-9.

## Πρόσθετοι όροι

Διαβήτης - ανάλογα ινσουλίνης

## Key words

Diabetes - insulin analogues