

# Inzulinska terapija u liječenju šećerne bolesti

Ante Piljac, Željko Metelko

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Zagreb

**SAŽETAK** Postoji više medicinskih indikacija kada se inzulin mora primijeniti. Individualnim pristupom bolesniku, te odgovarajućim inzulinskim liječenjem, postiže se zadovoljavajuća kontrola šećerne bolesti. Različiti preparati inzulina omogućuju liječnicima da, uz suradnju bolesnika, imitiraju endogeno lučenje inzulina. Profilom glukoze u plazmi (GUP), izmjerenoj u bolesnika, omogućuje se odgovarajuću popravak inzulinskog liječenja, te sukladno postizanje optimalne regulacije glikemija. Najčešća komplikacija s kojom se susreće skoro svaka osoba sa šećernom bolešću u liječenju inzulinom je hipoglikemija. Pravovremenom edukacijom bolesnika, a po potrebi i dodatnim uputama, epizode hipoglikemija mogu se svesti na minimum.

**KLJUČNE RIJEČI:** hiperglikemija; hipoglikemija; inzulin; samokontrola šećera u krvi; šećerna bolest

Inzulin je otkriven 1921. godine na Sveučilištu Toronto u Kanadi, zajedničkim radom Fredericka F. Bantinga, njegovog studenta Charlesa H. Besta, biokemičara Jamesa B. Collipa i fiziologa J.J.R. Macleoda.<sup>1</sup> Izoliran iz gušterače psa, prvobitno je nazvan isletin da bi kasnije bio preimenovan u inzulin. Riječ inzulin je izvedenica latinske riječi insula, što znači otok. Na dan 11. siječnja 1922. četrnaestogodišnji dječak Leonard Thompson postao je prvi bolesnik koji je primio inzulin. Inzulin je postao dostupan za široku potrošnju već 1923. godine, a iste godine Banting i Macleod dobivaju Nobelovu nagradu iz fiziologije i medicine, koju odlučuju podijeliti sa suradnicima Bestom i Collipom. Kasnije su još 3 Nobelove nagrade dodijeljene znanstvenicima za rad na inzulinu: 1958. godine Fredericku Sangeru za određivanje strukture molekule inzulina, 1969. godine Dorothy Crowfoot Hodgkin za opis trodimenzionalne strukture inzulina, i 1977. godine Rosalyn Sussman Yallow za radioimunoanalizu inzulina.

## INDIKACIJE ZA PRIMJENU INZULINA

Postoje razna patofiziološka stanja koja ukazuju na poremećen metabolizam glukoze. U nekim se slučajevima poremećaj metabolizma glukoze može kontrolirati ne medikamentoznim pristupom (prehranom i tjelovježbom), pojedini slučajevi zahtijevaju primjenu oralnih antidijabetika, dok je u sljedećim stanjima indicirana primjena inzulinske terapije:<sup>2</sup>

- šećerna bolest tipa I kod koje je došlo do propasti Langerhansovih otočića, koji nisu više u stanju stvarati inzulin
- šećerna bolest tipa II kod koje više nije moguće održavati zadovoljavajuću razinu glikemije odgovarajućom prehranom, tjelovježbom i primjenom maksimalnih doza oralnih antidijabetika

- šećerna bolest tipa II, koja se liječi oralnim antidijabetcima, prilikom kirurških zahvata ili težih infekcija
- razvoj šećerne bolesti drugim patofiziološkim mehanizmima, poput operacije gušterače, kroničnog pankreatitisa, hemokromatoze
- gestacijski oblik šećerne bolesti u žena
- hitna stanja koja se manifestiraju ketoacidozom, hiperosmolarnom komom i laktacidozom.

Trenutno je u Republici Hrvatskoj registrirano više vrsta inzulina (tablica 1).<sup>2</sup> Inzulini danas u primjeni uglavnom nisu više životinjskog porijekla, već je riječ o humanim inzulinima dobivenim procesom genetskog inženjerstva. U primjeni su također i analozi humanog inzulina.

## PODJELA INZULINSKIH PREPARATA

Inzulinski preparati općenito se dijele na ultrakratkodjelujuće, kratkodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće, te inzulinske analoge s bifazičnim djelovanjem.<sup>3</sup>

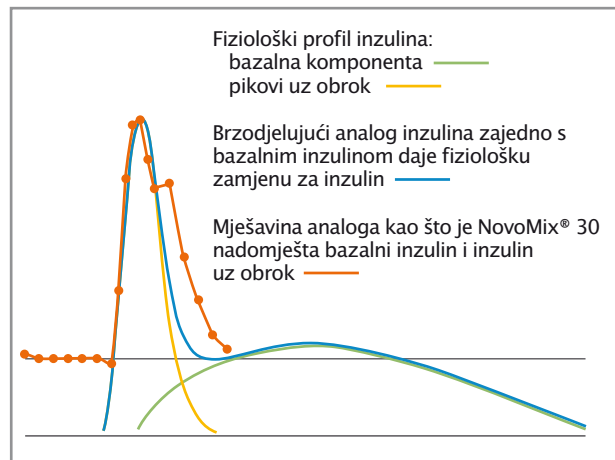
Ultrakratkodjelujući pripravci su analozi humanih inzulina. U tim preparatima dolazi do zamjene aminokiselina u njihovom redoslijedu. Zbog toga ne dolazi do međusobne agregacije inzulina u otopini, što omogućuje njihovu ubranu apsorpciju.

Kratkodjelujući pripravci su humani inzulini koji imaju duže vrijeme apsorpcije. U slučaju da se primjene intravenoznim putem djeluju trenutno.

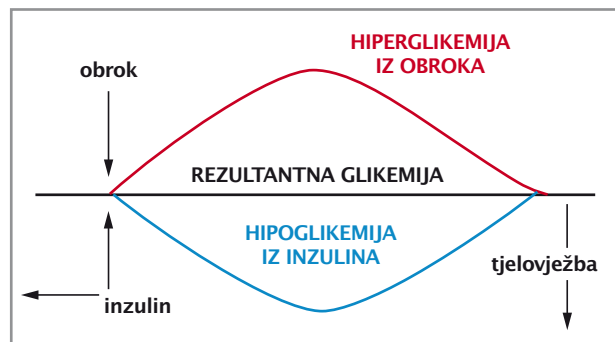
Srednjedugodjelujući pripravci su netopljive suspenzije inzulina kombinirane s proteinom protamin i cinkovim ionima. Na hrvatskom tržištu to su neutralni protaminski Hagedorn inzulini (NPH). Prepoznatljiviji su i po svojem mutnom izgledu, a sastoje se od ekvivalentne količine protamina i inzulina.

Inzulinski analozi s bifazičnim djelovanjem pripravci su ultrakratkodjelujućih inzulina, te istih kristaliziranih

**SLIKA 1.** Koncept dvovremenskog djelovanja inzulina u bifazičnim pripravcima inzulina



**SLIKA 2.** Usklađivanje djelovanja inzulinskog pripravka



protaminom. Kombinirani su u omjerima 25/75, 30/70, 50/50, ovisno o proizvođaču. Također su mutnog izgleda.

Dugodjelujući pripravci su analozi inzulina. Trenutno postoje dva pripravka, detemir i glargin. Inzulini detemir, veže se za albumin, što mu omogućuje ravnomjernu koncentraciju i distribuciju. Glargin zahvaljujući svojem pH, stvara mikroprecipitate u potkožnom tkivu, i na taj način osigurava dugotrajnu distribuciju.

#### PRISTUP INZULINSKOM LIJEČENJU

Pristup inzulinskom liječenju određen je tipom šećerne bolesti. Prije uvođenja inzulinske terapije potrebno je razmotriti farmakokinetiku pojedinih inzulina, te se odlučiti za najbolji izbor inzulinskog pripravka.

U bolesnika sa šećernom bolesti tipa I, u kojih nema endogene sekrecije inzulina, potrebno je intenzivirano liječenje u obliku bazal bolus terapije. Preporučuje se kombinacija ultrakratkodjelujućih inzulinskih analoga neposredno prije glavnih obroka uz 1-2 doze dugodjelujućeg inzulinskog analoga.<sup>4</sup> U ovih bolesnika moguće je upotrijebiti i inzulinske pumpe.

Pristup u osoba sa šećernom bolesti tipa II varira, ovisno o razini očuvane endogene sekrecije inzulina, hiperinzulinemije, periferne inzulinske rezistencije i povećane proizvodnje glukoze u jetri.<sup>5</sup> Moguće je liječenje kombiniranjem oralne terapije s jednom dozom dugodjelujućeg ili srednjedjelujućeg inzulina, jednom,

**TABLICA 1.** Inzulini na hrvatskom tržištu

Vrsta inzulina	pH	Djelovanje u satima		
		početak	maksimum	završetak
<b>Ultrakratkodjelujući inzulini</b>				
Humalog inzulini (bočice, ulošci)	7	5-15 min	½-1	2-4
Novorapid (FlexPen, Penfil)	7	5-15 min	½-1	2-4
Apidra (bočice, ulošci)	7	5-15 min	½-1	2-4
<b>Kratkodjelujući inzulini</b>				
Actrapid HM (uložak, bočice)	7	1/4-1	2-4	4-6
Humulin R (uložak, Humaject)	7	1/4-1	2-4	4-6
<b>Srednjedugodjelujući (intermedijarni) inzulini</b>				
Insulatard HM (uložak, bočice) 100	7	1-2	5-9	12-16
Humulin N (uložak, Humaject, Pen)	7	1-2	5-9	12-16
<b>Inzulini s bifazičnim djelovanjem</b>				
Humulin M3 (uložak Humaject, Pen)	7	1/2-3/4	2-12	12-16
<b>Inzulinski analozi s bifazičnim djelovanjem</b>				
NovoMix 30 (FlexPen, Penfill)	7	5-15 min	2-6	6-8
NovoMix 50 (FlexPen)	7	5-15 min	2-6	6-8
Humalog Mix 25 (ulošci, Pen)	7	5-15 min	2-6	6-8
Humalog Mix 50 (ulošci)	7	5-15 min	2-6	6-8
<b>Dugodjelujući inzulini i analozi</b>				
Inzulini Glargin	5,4	2	nema	18-24
Inzulini Detemir	7	2	nema	14-18

prilagođeno iz udžbenika „Interna medicina“ autora Vrhovac, Jakšić, Reiner, Vucelić<sup>2</sup>

dvije ili tri doze bifazičnih inzulina, ili u krajnjem slučaju intenziviranu terapiju. Pravog konsenzusa oko izbora inzulinskog liječenja nema, a pristup liječenju varira od države do države.<sup>6</sup> Inzulinsko liječenje bolesnika s tipom II šećerne bolesti uglavnom započinje s jednom ili dvije doze srednjedugodjelujućeg inzulina, ili inzulini s bifazičnim djelovanjem (slika 1). Prosječna doza inzulina iznosi 0,5-0,7 jedinica po kilogramu tjelesne težine. Početak djelovanja, maksimalno djelovanje te završetak djelovanja inzulina predstavljaju tri kritične točke u inzulinskom djelovanju koje variraju ovisno o kojoj je vrsti inzulina riječ (slika 2). Sukladno njima određuje se dijetetski režim, broj doza inzulina, kao i količina apliciranih jedinica inzulina. Na temelju izmjerenih profila glikemija, te poznavanjem farmakokinetike određenog

inzulina, individualnim pristupom pacijentu moguće je odrediti najbolji pripravak i doziranje inzulina.<sup>7</sup>

#### SAMOKONTROLA I SAMOZBRINJAVANJE

Hrvatsko endokrinološko društvo i Društvo za dijabetes i poremećaje metabolizma Hrvatskog liječničkog zbora zajedničkim radom izradili su smjernice za samokontrolu glukoze u plazmi.<sup>8</sup> Preporuke se odnose na liječenje inzulinom u jednoj, dvije i tri ili više doza (intenzivirana terapija). Osobi sa šećernom bolesti koja se liječi jednom dozom inzulina, preporučuje se kontrolirati GUP svaki dan u drugo vrijeme. Osobi koja se liječi s dvije doze inzulina, preporučuje se kontrolirati GUP u vrijeme uzimanja inzulina. Osobi koja je na intenziviranoj terapiji, preporučuje se kontrola u vrijeme uzimanja prandijalnog inzulina. U slučaju da su osobe voljne i u mogućnosti provoditi dodatne kontrole GUP-a, preporučuje se mjeriti GUP između aplikacije inzulina

i to svaki dan u drugo vrijeme. Kao alternativa preporučuje se da bolesnik nekoliko dana prije dolaska na kontrolu napravi cjelodnevni profil GUP-a, odnosno da mjeri glikemije ujutro natašte, prije i 2 h nakon glavnih obroka, prije spavanja, te tijekom noći (3 h). Također, kada je bolesnik sa šećernom bolesti tipa II zadovoljavajuće reguliran a pojave drugih bolesti nema, moguće je mjeriti GUP jednom dnevno, ali svaki dan u drugo vrijeme kroz duži period. U slučaju pojave drugih bolesti potrebno je učestalije mjeriti GUP. Na temelju izmjerenih glikemija, bolesnik je u mogućnosti samostalno titrirati dozu inzulina. Korekcije doza inzulina za po 2-4 jedinice neće ugroziti bolesnika. Značajno sniženje vrijednosti HbA1c postignuto je u bolesnika koji su samostalno titrirali bazalnu dozu inzulina, u usporedbi s bolesnicima kojima su liječnici titrirali dozu.<sup>7</sup>

Preporučeni rasporedi mjerenja GUP-a za osobe sa šećernom bolešću liječene osnovnim principima liječenja te različitim dozama inzulina dane su u tablici 2.<sup>8</sup>

**TABLICA 2.** Samokontrola glukoze u plazmi za osobe sa šećernom bolešću liječene osnovnim principima liječenja i inzulinom

	Prije doručka	Poslije doručka	Prije ručka	Poslije ručka	Prije večere	Poslije večere	Prije spavanja	03:00 ujutro
<b>1 doza</b>								
1. dan	•	•						
2. dan	•		•					
3. dan	•			•				
4. dan	•				•			
5. dan	•					•		
6. dan	•						•	
7. dan	•							•
8. dan								
<b>2 doze</b>								
1. dan	•	•			•			
2. dan	•		•		•			
3. dan	•			•	•			
4. dan	•				•	•		
5. dan	•				•		•	
6. dan	•				•			•
7. dan								
8. dan								
<b>Više doza</b>								
1. dan	•	•	•		•		•	
2. dan	•		•	•	•		•	
3. dan	•		•		•	•	•	
4. dan	•		•		•		•	•
5. dan								
6. dan								
7. dan								
8. dan								

\* preuzeto iz brošure „Preporuke za samokontrolu i titraciju inzulina u liječenju osoba sa šećernom bolesti“<sup>8</sup>

## NOVIJE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA INZULINOM

U moderne oblike inzulinskog liječenja ubraja se i liječenje inzulinskim pumpama, odnosno kontinuirana supkutana primjena inzulina. Pumpa luči bazalnu dozu ultrakratkodjelujućeg inzulina, a bolesnik prije svakog obroka dodatno titrira prandijalnu dozu istog inzulina.<sup>9</sup> Prednosti te vrste terapije uključuju manju učestalost hipoglikemija, bolju glukoregulaciju, pa tako i manju učestalost komplikacija šećerne bolesti. Liječenje pumpom također osigurava bolesniku poboljšanu kvalitetu života omogućujući aktivnosti poput dužeg spavanja, kašnjenje obroka ili intenzivan trening, tj. aktivnosti koje se inače smatraju riskantnim u liječenju inzulinom, ako bolesnik ne provodi redovitu samokontrolu GUP-a. U nedostatke ove terapije ubrajaju se učestalije i ubrzane pojave ketoacidoze, u slučaju prekida dotoka ultrakratkodjelujućeg inzulina, budući da se u ovoj vrsti terapije ne koristi dugodjelujući inzulini. Također, iako iznimno rijetko, postoji i opasnost od hipoglikemije uzrokovane povišenom primjenom inzulina, ili kvarom na pumpi. Najčešća nuspojava je nastanak lokalne infekcije na mjestu implantirane pumpe, kao i neugodan osjećaj stranog tijela na koži. Korištenjem senzora glukoze u obliku malih elektroda koje se implantiraju supkutano moguće je pratiti tok glikemija tijekom 24 h. Senzori mogu i ne moraju biti povezani s inzulinskom pumpom.

U spektar inzulinskog liječenja ubrajaju se i kirurške metode. Transplantacija gušterače i Langerhansovih otočića jedini je način ponovnog uspostavljanja lučenja endogenog inzulina. Većina gušterača su kadaverskog porijekla, dok se mali broj transplantacija vrši i uz pomoć živog donora.<sup>10</sup> Kirurški su zahvati, kao i izbor imunosupresivne terapije, različiti. Manje invazivna metoda liječenja je transplantacija Langerhansovih otočića. Ova metoda je uspješna kod kroničnog pankreatitisa, dok za sada u liječenju šećerne bolesti ne pokazuje zadovoljavajuće rezultate. Razvitkom modernijih i manje toksičnih imunosupresivnih preparata, očekuje se i veći uspjeh u ovom načinu liječenja.

Područje istraživanja primjene matičnih stanica otkriva nove mogućnosti liječenja šećerne bolesti. Pluripotentne matične stanice izolirane iz gušterače miša diferencirane i generirane *in vitro* u otočiće osjetljive na glukozu, te potom implantirane u dijabetičkog miša (ne gojaznog), uzrokovale su nestanak šećerne bolesti.<sup>11</sup> Transplantacija stanica koje proizvode inzulini, diferenciranih iz embrionalnih matičnih stanica, ima sličan učinak na glodavcima.<sup>12</sup> Posljednje veliko otkriće dokazalo je mogućnost reprogramiranja fibroblasta u pluripotentne stanice koje slične embrionalnim matičnim stanicama.<sup>13</sup>

## KOMPLIKACIJE INZULINSKOG LIJEČENJA

Hipoglikemija je najčešća komplikacija inzulinskog liječenja. Više faktora može uzrokovati hipoglikemiju, poput prekomjerne doze inzulina, namjerne ili slučajne, povišene bioraspoloživosti inzulina (renalna insuficijen-

cija, „Honeymoon razdoblje“), povećane osjetljivosti na inzulini (bolesti poput Addisonove bolesti ili hipopituitarizma kod kojih je izražen deficit kontrainzularnih hormona, gubitak tjelesne težine, pojačana tjelesna aktivnost), neodgovarajuće prehrane (propušteni obroci, dijete), ili ostalih čimbenika (konzumiranje alkohola koji inhibira glukoneogenezu u jetri, lijekovi poput salicilata ili neselektivnih beta blokatora).<sup>1</sup> Simptomi hipoglikemije nastaju kao posljedica lučenja adrenalina, stimulacijom glukoreceptora hipotalamusa. Klinički se manifestiraju, ubrzanom respiracijom, znojenjem, bljedilom kože, tahikardijom, tremorom i jakim osjećajem gladi.<sup>2</sup>

Prolazne smetnje vida uzrokovane su osmotskim promjenama u leći prilikom promjena glikemija tijekom liječenja inzulinom. Alergijske reakcije manifestiraju se najčešće na mjestu primjene inzulina u obliku eritema i svraba. U blagim reakcijama promjer eritema iznosi 1-5 cm, dok se u težim oblicima promjer može mjeriti i do 15 cm. Eritemi spontano nestaju kroz 24 sata. Rjeđi i teži oblici alergijskih reakcija očituju se difuznim urtikarijama, intenzivnim svrabom, purpustom, eritemom i Quinckeovim edemom. U bolesnika s ovakvim reakcijama na terapiju potrebno je zamijeniti vrstu inzulina.

Lipodistrofija je pojava koja se češće očituje kod žena u kojih nastaje atrofija kože i potkožnog tkiva na mjestu primjene inzulina. Primjenom humanih inzulina, kao i analoga humanih inzulina, postignuto je značajno smanjenje ove komplikacije. Liječi se promjenom vrste inzulina te svakodnevnim mijenjanjem mjesta aplikacije inzulina.

Rezistencija na inzulini pojava je koja se javlja u bolesnika kada potrebe za inzulinom premašuju 200 jedinica tijekom 24 h u razdoblju dužem od dva dana, a da nije došlo do razvitka ketoacidoze ili kome.<sup>2</sup> U svih bolesnika liječenih inzulinom javljaju se IgG protutijela. Kada titar poraste dolazi do nastanka imunološke rezistencije. Liječenje se provodi imunosupresivnim lijekovima. U neimunnoj inzulinskoj rezistenciji, imunološka rezistencija se ne može dokazati a uzroci mogu biti pretilost, ketoacidoza i koma, kao i porast kontrainzularnih hormona i smanjena aktivnost receptora za inzulini.

Dawnov efekt nastaje promjenama razine hormona rasta tijekom noći, a očituje se kao jutarnja hiperglikemija bez hipoglikemije tijekom noći.<sup>1</sup> Somogyi efekt je nastanak hiperglikemije nakon jutarnje hipoglikemije uz izostanak hipoglikemije tijekom noći.

## ZAKLJUČAK

Prevalencija šećerne bolesti u stalnom je porastu u cijelom svijetu, zbog čega se nerijetko naziva i epidemijom modernog doba. Ubrzan način života, neodgovarajuća prehrana, te manjak tjelesne aktivnosti pogoduju nastanku pretilosti koja doprinosi inzulinskoj rezistenciji i nastanku šećerne bolesti tipa 2. Pravilna prehrana i redovita tjelovježba okosnica su liječenja šećerne bolesti, te u 50% slučajeva šećerne bolesti tipa II predstavljaju i jedini oblik liječenja.

Broj znanstvenih publikacija, razvitak modernije tehnologije, novi pristupi liječenju bolesti te pojava novih lijekova na tržištu omogućuju kvalitetnije zbrinjavanje ove bolesti. Mnoga istraživanja na matičnim stanicama u svijetu ukazuju na mogućnost izlječenja šećerne bolesti.

## Insulin therapy in diabetes mellitus

**SUMMARY** *There are numerous medical indications for insulin administration. An individual approach combined with an appropriate insulin therapy provides satisfactory control of diabetes mellitus. Due to a wide range of different insulin products, physiological insulin secretion may be closely mimicked. Monitoring plasma glucose levels allows for timely modifications in insulin treatment and subsequent optimal glycaemic control. The most common adverse effect of insulin therapy is hypoglycemia, which occurs in almost every patient. Patient education and additional instructions, as needed, may help reduce hypoglycemic episodes to a minimum.*

**KEY WORDS** *blood glucose self-monitoring; diabetes mellitus; hyperglycemia; hypoglycemia; insulin*

### LITERATURA

1. Williams G, Pickup J. Handbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2004;5–13,125–33.
2. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008;1244–64.
3. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. JAMA 2003; 289(17):2254–64.
4. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. A rational approach to starting insulin therapy. Ann Intern Med 2006;145(2):125–34.
5. Metelko Ž. Rational insulin treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetol Croat 1992;21(3):43–58.
6. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(2):254–9.
7. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. Improvement of glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. Diabetes Care 2005;28(6):1282–8.
8. Hrvatski Liječnički Zbor, Hrvatsko Endokrinološko Društvo, Društvo za dijabetes i poremećenje metabolizma. Preporuke za samokontrolu i titraciju inzulina u liječenju osoba sa šećernom bolesti, 2008;3–27.
9. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion. Arch Intern Med 2001;161(19): 2293–300.
10. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes. Diabetes Care 2000;23(1): 112–6.
11. Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, Schatz DA, Peck AB, Cornelius JG. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. Nat Med 2000;6(3):278–82.
12. Hussain MA, Theise ND. Stem-cell therapy for diabetes mellitus. Lancet 2004;364(9429):203–5.
13. Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, Bernstein BE, Jaenisch R. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. Nature 2007;448(7151):318–24.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Ante Piljac, dr. med.

Metabolički odjel, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac

Dugi Dol 4a, 10000 Zagreb

E-mail: apiljac@gmail.com

Telefon: 01 2353 900