

# Detemirinsuliin – uus basaalsuliin

Tarvo Rajasalu – TÜ Kliinikumi sisekliinik

diabeet, detemirinsuliin, NPH-insuliin, glargiininsuliin, hüpoglükeemia

**Diabeedi insuliinravis kombineeritakse lühi- ja pikatoimelisi insuliinipreparaate. Esimesed jälgendavad insuliini vastust söögijärgse veresuhkru sisalduse suurenemisele ja teised pidevat insuliini vabanemist, mis reguleerib glükoneogeneesi maksas ja lipolüüsi. Klassikalise pikatoimelise ehk basaalsuliini – NPH-insuliini – olulisim puudus on hüpoglükeemia risk, mis on tingitud selle preparaadi mittefüsioloogilisest toimeprofiilist ja plasmakontsentratsiooni suurest varieeruvusest. Uuemate pikatoimeliste insuliinipreparaatide – glargiin- ja detemirinsuliini – toimeprofiil on lähedasem insuliini füsioloogilisele toimele. Glargiininsuliini on Eestis edukalt kasutatud alates 2004. aastast, hiljuti sai patsientidele kättesaadavaks ka detemirinsuliin. Kliinilised uuringud on põhiliste detemirinsuliini eelistena klassikalise NPH-insuliini ees näidanud väiksemat veresuhkru varieeruvust ja väiksemat hüpoglükeemia, eriti öise hüpoglükeemia ohtu, samuti selle preparaadi neutraalset toimet kehakaalule.**

Detemirinsuliin (Levemir®) on firma Novo Nordisk poolt väljatöötatud prolongeeritud toimega analooginsuliin, mis on olnud Euroopa Liidu riikides kliinilises kasutuses alates 2004. aastast. Alates 1. aprillist 2007 on detemirinsuliin lisatud Eesti Haigekassa poolt suhkruhaigetele 100% ulatuses hüvitatavate insuliinide nimekirja ning see on võimaldanud hakata ka meil seda preparaati laialdasemalt kasutama. Ülevaateartikli **eesmärgiks** on käsitleda detemirinsuliini farmakoloogilisi omadusi, preparaadiga seni tehtud ja käimasolevaid kliinilisi uuringuid ning detemirinsuliini eeliseid klassikaliste prolongeeritud toimega insuliinipreparaatide ees.

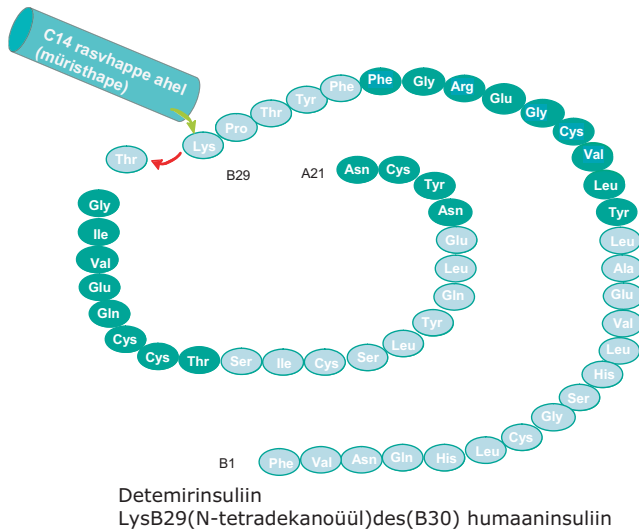
## Insuliini toime pikendamine

Pärast insuliini kliinilise kasutamise alustamist 1922. aastal keskendusid uuringud insuliini toime pikendamise võimalustele. Olulise avastuse tegi 1936. aastal üks Taani insuliinifirma Novo Nordiski asutajaid Hans Christian Hagedorn kaastöötajatega, leides, et kalade valgu protamiini kompleks insuliiniga pikendab ravimi toimet umbes kaks korda. Ühend sai nimetuseks NPH (*Neutral Protein Hagedorn*) insuliin ja see võeti kliinilisse kasutusse 1950. aastal. NPH-insuliin on kristalliline insuliini suspensioon, mille toime algab 1–2 tundi pärast nahaalust manustamist, saavutab

maksimumi 5–7 tunni pärast ja kestab 13–18 tundi (1). NPH-insuliini on nüüdseks öise ja päevase basaalsuliinina kasutatud juba üle 50 aasta, kuid ravimi mittefüsioloogiline toimeprofiil maksimumtoimega umbes 6 tundi pärast manustamist ja plasma kontsentratsiooni suur varieeruvus tingisid vajaduse otsida basaalsuliinide jaoks uusi lahendusi. Ühe võimalusena on nähtud insuliini isoelektrilise punkti nihutamist 5,4-lt neutraalses suunas. Seda printsiipi on edukalt rakendatud glargiininsuliinis (Lantus®), milles insuliini A-ahela positsioonis A21 on aminohape asparagiin asendatud glütsiiniga ja B-ahela C-terminaalsesse otsa on lisatud kaks arginiini. Tulemuseks on insuliini täielik lahustuvus happelise pH taseme juures ja vähene lahustuvus organismi neutraalse pH tingimustes. Tänu sellele tekivad pärast preparaadi süstimist nahaaluskoos mikroretsipitaadid ning insuliin vabaneb aeglaselt ja ühtlaselt (1). Glargiininsuliin võeti Euroopas ja mitmel pool mujal maailmas kliinilisse kasutusse 2000. aastal ja on alates 2004. a patsientidele kättesaadav ka Eestis.

## Detemirinsuliin ja selle farmakoloogilised omadused

Detemirinsuliini prolongeeritud toime põhialuseks on seondumine organismi nahaaluskoos albumiiniga,

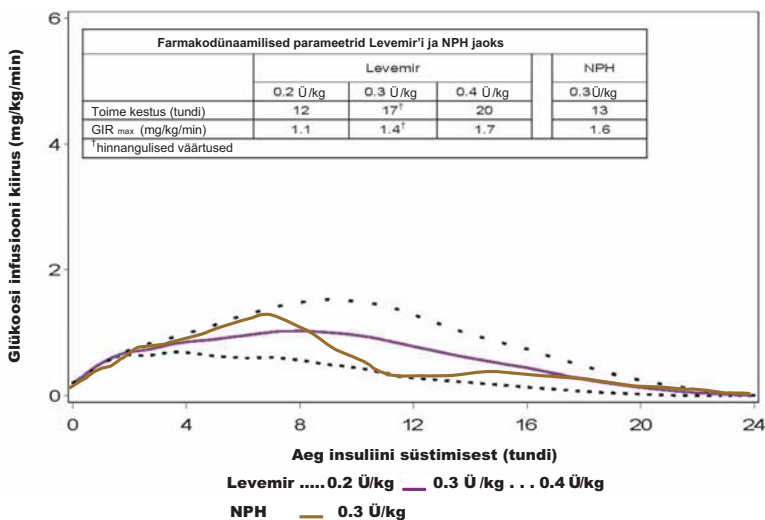


**Joonis 1. Detemirinsuliini molekuli aminohappeline järjestus.**

mis aeglustab insuliini absorptsiooni. Selleks on detemirinsuliinil eemaldatud B-ahela C-terminaalne aminohape treoniin (positsioon B30) ja positsioonil B29 on lüsiinile lisatud C14-rasvhape (müristhape), mis ühineb organismis rasvhapete seondumiskohtade kaudu albumiiniga (vt jn 1).

Lisaks sellele soodustab müristhape insuliini heksameeride agregatsiooni, mis takistab insuliini monomeeride moodustumist ja see pidurdab omakorda insuliini absorptsiooni vereringesse (2).

Detemirinsuliini maksimaalne seerumikontsentratsioon saabub 8–10 t pärast preparaadi manustamist, kuid tavaliste annuste puhul on toimeprofiil lauge (vt jn 2). Detemirinsuliini stabiilne seerumikontsentratsioon saavutatakse pärast teist manustamiskorda (3). Toime kestus oleneb annusest, ulatudes normaalse insuliinitundlikkuse korral vajalike annuste (0,2–0,4 TÜ/kg) kasutamisel 12–20 tunnini ja suurte annuste (0,8–1,6 TÜ/kg) kasutamisel kuni 24 tunnini (4).



**Joonis 2. Detemirinsuliini toimeprofiil.**

Vereplasmas on detemirinsuliin 98,4% ulatuses albumiiniga seotud ja see ei ole mõjutatud teiste ravimite koostoimest albumiiniga (5). Detemirinsuliini seondumine albumiiniga tagab preparaadi ühtlase farmakodünaamilise toime. Heise kaasautoritega võrdles detemirinsuliini ja teiste prolungeeritud toimega insuliinipreparaatide toime varieeruvust 1. tüüpi diabeediga patsientidel ning leidis, et detemirinsuliinil on võrreldes NPH-insuliini ja glargiininsuliiniga kõige väiksem variatsioonikoefitsient: 27% detemirinsuliinil *versus* 46% glargiininsuliinil ( $p < 0,001$ ) *versus* 59% NPH-insuliinil ( $p < 0,001$ ) (6). Insuliini toime vähene varieeruvus on stabiilse veresuhkruväärtuse tagamise peamine eeldus.

### **Detemirinsuliini kliinilised uuringud**

Detemirinsuliini võrdlusuuringud klassikalise NPH-insuliiniga on põhiliste detemirinsuliini eelistena NPH-insuliini ees näidanud väiksemat hommikuse tühja kõhu veresuhkru varieeruvust, stabiilsemat veresuhkru taset, väiksemat hüpoglükeemia, eriti öise hüpoglükeemia ohtu ja neutraalset toimet kehakaalule.

1. tüüpi diabeediga patsientidel on kliinilised uuringud võrrelnud detemirinsuliini ja NPH-insuliini omadusi pikatoimelise basaalsuliinina intensiivset insuliinravi (kahte pikatoimelise ja kolme ülilühitoimelise söögieelse insuliini süsti) kasutataval patsientidel. Vague koos kaasautoritega näitas oma 6kuulises 448 patsienti hõlmanud uuringus, et sarnaste tühja kõhu veresuhkru ja glükosüleeritud hemoglobiini (HbA1c) väärtuste juures oli detemirinsuliini grupis hüpoglükeemia risk 22% ja öise hüpoglükeemia risk 34% väiksem kui NPH-insuliini grupis (vastavalt  $p < 0,05$  ja  $p < 0,005$ ). Uuringu lõpus oli detemirinsuliini grupis patsientide kehakaal oluliselt väiksem NPH-insuliini kasutanud patsientide kehakaalust (detemir- *versus* NPH-insuliin  $-0,98$  kg,  $p = 0,001$ ) (7). Sarnased tulemused sai oma 4kuulises 408 patsiendiga tehtud uuringus ka Home kaasautoritega (8). Selles uuringus saavutasid detemirinsuliini kasutanud patsiendid võrreldes NPH-insuliini rühmaga ka väikese, kuid statistiliselt olulise HbA1c sisalduse

vähendamise ( $-0,2\%$ ,  $p < 0,05$ ). Samas oli öise hüpoglükeemia risk detemirinsuliini rühmas 53% väiksem ( $p < 0,001$ ). Lisaks vaatles Home'i uuring erinevaid detemirinsuliini manustamise režiime (hommikul ja enne magamaminekut või hommikul ja öhtul 12tunnise intervalliga). See võrdlus näitas, et mõlemad detemirinsuliini manustamise skeemid tagasid sarnase veresuhkru-kontrolli. Seega võimaldab detemirinsuliin NPH-insuliiniga võrreldes suuremat paindlikkust ja insuliinravi kohandamist patsiendi individuaalsetele vajadustele.

Teist tüüpi diabeediga patsientidel on uuringud võrrelnud detemirinsuliini ja NPH-insuliini omadusi, lisades insuliini suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid kasutavate patsientide raviskeemi. Hermansen kaasautoritega võrdles detemirinsuliini ja NPH-insuliini manustatuna kaks korda päevas (9). Mõlemas grupis saavutati märgatav HbA1c sisalduse vähenemine ( $8,6 \rightarrow 6,8\%$  ja  $8,5 \rightarrow 6,6\%$  vastavalt detemir- ja NPH-insuliini grupis), kuid detemirinsuliini kasutataval patsientidel esines NPH-insuliini rühmaga võrreldes oluliselt vähem hüpoglükeemiaid (47%,  $p < 0,001$ ) ja öiseid hüpoglükeemiaid (55%,  $p < 0,001$ ) ning detemirinsuliini grupi patsientidel oli oluliselt väiksem kehakaalu tõus (1,2 kg *versus* 2,8 kg vastavalt detemir- ja NPH-insuliini grupis,  $p < 0,001$ ). Detemirinsuliini väiksemat hüpoglükeemia ja öise hüpoglükeemia ohtu NPH-insuliiniga võrreldes näitas oma uuringus ka Philis-Tsimikas kaasautoritega, kes võrdles 2. tüüpi diabeediga patsiente, kellel suukaudsetele diabeediravimitele lisati kas detemirinsuliin üks kord päevas hommikul või öhtul või NPH-insuliin öhtul (10).

### **Detemirinsuliin ja kehakaal**

Üheks tähelepanekuks on detemirinsuliiniga tehtud kliinilistes uuringutes olnud selle analoogsuliini neutraalne toime patsientide kehakaalule. On hästi teada, et diabeedi tõhusamale ravile kaasnab sageli kehakaalu tõus, seda eriti insuliinravi saavatel patsientidel (11). Detemirinsuliini ja NPH-insuliini võrdlemisel on kümnekond erinevat randomiseeritud uuringut demonstreerinud, et vaa-

tamata diabeedi kompensatsiooni paranemisele detemirinsuliini manustamisel kehakaal kas langeb või tõuseb minimaalselt. Erinevus NPH-insuliiniga on olnud kõigis neis uuringutes statistiliselt oluline, seda nii 1. kui ka 2. tüüpi diabeediga patsientidel (11).

Detemirinsuliini kehakaalu tõusu vältiva toime mehhanismid ei ole selged. Kõige lihtsam seletus on see, et kuna patsientidel esineb vähem hüpoglükeemia episoodide, siis ei teki nii sageli vajadust lisaöögi järele. Rolli võib mängida ka detemirinsuliini unikaalne omadus seonduda keha albumiiniga, mis soodustab insuliini liikumist hepatotsüütidesse. Sellega imiteerib preparaati paremini insuliini hepatilise ja perifeerse toime füsioloogilist gradienti tervel inimesel ja aitab pidurdada glükoosi väljumist maksast ning vähendada glükoosi omastamist ja lipogeneesi perifeersetes kudedes (11, 12).

### Detemir- ja glargiininsuliin

Detemirinsuliini ja glargiininsuliini võrdlusuuringute kohta on erialakirjanduses veel vähe andmeid. Oma hiljuti avaldatud uuringus võrdles Pieber kaasautoritega detemirinsuliini ja glargiininsuliini kombinatsioonis ülilühitoimelise aspartinsuliiniga intensiivse raviskeemiga 1. tüüpi diabeetikutel (13). Mitmekeskuseline uuring hõlmas 320 patsienti, kestis 26 nädalat ja koosnes öndalalasest insuliini tiitrimis- ning 20nädalasest jälgimisperioodist. Glargiininsuliini manustati üks kord päevas enne magamaminekut ning detemirinsuliini 2 korda päevas hommikul ja enne magamaminekut. Mõlemas grupis saavutati sarnane glükosüleeritud hemoglobiini sisalduse vähenemine (8,9→8,2% ja 8,8→8,2% vastavalt detemir- ja glargiininsuliini grupis). Üldine hüpoglükeemia risk oli mõlemas insuliini kasutajate rühmas sarnane, kuid

detemirinsuliini grupis oli glargiininsuliini grupiga võrreldes 72% võrra väiksem raske (kõrvalist abi vajanud) hüpoglükeemia risk (4 *versus* 15 episoodi) ja 32% võrra väiksem öise hüpoglükeemia risk (254 *versus* 381 episoodi) (vastavalt  $p = 0,047$  ja  $p = 0,046$ ). Patsientide kehakaal oli uuringu lõpus detemiri grupis 0,44 kg võrra väiksem, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Lisaks sellele on avaldatud PREDICTIVE-uuringu esialgseid andmeid, mille järgi üleminekul glargiininsuliinilt detemirinsuliinile võib olla soodne efekt hüpoglükeemia riski vähenemise ja kehakaalu languse seisukohalt. Tuleb aga märkida, et tegemist on jälgimisuuringuga, milles kontrollrühma ning standarditud ravi- ja jälgimisrežiimi puudumine seab järelduste tegemisele oma piirangud (14).

### Kokkuvõtteks

Detemirinsuliin (Levemir®) on uus prolongeeritud toimega analooginsuliin, mis on paljudes maades juba leidnud kindla koha kliinilises praktikas. Detemirinsuliini tõestatud kliinilised eelised traditsioonilise NPH-insuliini ees on väiksem hüpoglükeemia oht ja väiksem mõju kehakaalule. Need omadused on olulised nii 1. kui ka 2. tüüpi diabeedi ravis. On olemas piisavalt andmeid detemirinsuliini kasutamise ohutusest 6–17aastastel lastel, preparaadi ohutust noorematel lastel ja rasedatel ei ole uuritud. Käimasolevate kliiniliste uuringute, sh PREDICTIVE-uuringu tulemused aitavad kaasa ravisoovituste väljatöötamisele, et detemirinsuliini potentsiaali kliinilises praktikas igakülgset ära kasutada.

Märkus: Autor teatab, et on saanud firmalt Novo Nordisk toetust diabeediloengute eest ja toetust erialakonverentsidel osalemiseks.

### Kirjandus

1. Barnett AH. A review of basal insulins. *Diabet Med* 2003;20:873–85.
2. Hordern SV, Russell-Jones DL. Insulin detemir, does a new century bring a better basal insulin? *Int J Clin Pract* 2005;59:730–9.
3. Bott S, Tusek C, Jacobsen LV, et al. Insulin detemir under steady-state conditions: no accumulation and constant metabolic effect over time with twice daily administration in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:522–8.

4. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005;28:1107–12.
5. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, et al. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. *J Pharm Sci* 1997;86:1365–8.
6. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614–20.
7. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590–6.
8. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004;27:1081–7.
9. Hermansen K, Davies M, Dereziński T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269–74.
10. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28:1569–81.
11. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab* 2007;9:209–17.
12. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, et al. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia* 2005;48:420–6.
13. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24:635–42.
14. Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract* 2007;61:523–8.

## Summary

### Insulin detemir – a novel basal insulin

In insulin therapy of diabetes, short-acting prandial insulin and long-acting basal insulin are combined, the former mimicking insulin response after food intake and the latter mimicking constant release of insulin that regulates lipolysis and the output of hepatic glucose. The major pitfall of classical basal insulin – NPH insulin – is the increased risk of hypoglycemia attributable to its peak action profile and high variability of plasma concentration. Novel long-acting insulin analogues – glargine and detemir – are designed to mimic the level of basal insulin more physiologically. In Estonia, insulin glargine

has been successfully used since 2004, while insulin detemir became available only recently. Insulin detemir is an acylated insulin analogue, which binds to albumin in the subcutis and plasma to create a long-lasting reservoir of insulin. Clinical studies have demonstrated more stable blood glucose level and a significantly reduced risk of daily and nocturnal hypoglycemia with insulin detemir compared with NPH insulin. In addition, trials have consistently shown that insulin detemir has a weight-sparing effect both in patients with type 1 and type 2 diabetes.

tarvo.rajalu@kliinikum.ee