

Új generációs bólusanalógok alkalmazása gyerekeknél és serdülőknél

Körner Anna dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, I. Gyermekklinika, Budapest

Kulcsszavak

- gyermekek és serdülők
- új generációs bólusanalóg inzulinok

Key words

- children and adolescents
- new generation bolus insulin analogues

Összefoglalás

A szerző az új generációs bólusanalógok gyermek- és serdülőkorban történő alkalmazását ismerteti. Leírja az élettani és farmakológiai hátteret, amely ezeknek a készítményeknek a fejlesztését szükségessé tette és ismerteti az oda vezető utat. Röviden leírja az első generációs bólusanalógok sajátosságait, majd részletesen kifejti a második generációs ultragyors hatású inzulinanalógok kémiai szerkezetét, legfontosabb farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságait. Részletesen ismerteti a gyermek- és serdülőkorban egyedül alkalmazható ultragyors hatású bólusanalóggal, a gyors aszparttal végzett klinikai vizsgálatok eredményeit. Röviden megemlíti azokat a készítményeket is, amelyek jelenleg még a kipróbálás fázisában vannak, de ebben a korosztályban egyelőre még nem alkalmazhatóak. A közleményt a szerző egy rövid jövőbe tekintéssel fejezi be.

Application of new generation bolus analogs in children and adolescents

The author expands the application of new generation bolus insulins in children and adolescents. Describes the physiological and pharmacological background necessitating the development of these compounds as well as the road leading to it. Briefly expands the specialty of the first generation bolus analogs, and gives a detailed description of the chemical structure, pharmacodynamic and pharmacokinetic



peculiarities of the second generation bolus analogs. Outlines in detail the results of clinical studies performed with the only applicable ultrarapid insulin analog, faster aspart in children and adolescents. Briefly mentions the compounds which are in the trial phase and are not suitable yet for clinical use in this age group. The paper ends with a short look into the future

I TÖRTÉNELMI VISSZATEKINTÉS

Az inzulin a legfontosabb anabolikus hormonunk, amely elsősorban a szénhidrát-anyagcserét befolyásolja. 1-es típusú diabéteszben (T1DM) – amely gyermekekben a domináló diabéteszforma – relatív, majd abszolút inzulinhiány alakul ki, ami az inzulin felfedezése előtt minden esetben fatális volt.

A 20. század elején már ismert volt, hogy az 1-es típusú diabéteszt egy, a hasnyálmirigy szigetsejtjeiben termelődő anyag hiánya okozza, de a szubsztancia izolálása még váratott magára. 1921-ben Torontóban egy sebészből, orvostanhallgatóból, élettanászból és biokémikusból álló csapat sikeresen előállította a vércukorszint csökkenését előidéző hasnyálmirigyhormont. Ez elindította a kutatók és a gyógyszeripar kapcsolatának fejlődését. A torontói csapat 1923-ban megkapta az inzulin felfedezéséért a Nobel-díjat, de a későbbiekben több Nobel-díjat is kiosztottak az inzulin aminosavsorrendjének és kristályszerkezetének a megállapításáért, valamint a radioimmunoassay módszerének a kifejlesztéséért, amellyel a keringő hormonok koncentrációjának meghatározása lehetővé vált.

Az inzulin volt az első hormon, amelyet rekombináns módszerrel szintetizáltak, ami olyan módosításokat tett lehetővé a hormon szerkezetében, amelyek a hatástartam megváltoztatását és a felszívódás javítását tették lehetővé. Az inzulin azonban nem gyógyította meg a diabéteszt, és az élettartam meghosszabbítása és a mindennapos inzulinkezelés a T1DM-et egy halálos betegségből egy krónikus állapottá változtatta, amelynek a mindennapos terhei számottevőek és a krónikus szövödmények veszélyével fenyegetnek. Rövidesen nyilvánvalóvá vált, hogy a diabéteszkezelés célja a jó anyagcsere-állapot elérése és fenntartása, amivel a krónikus komplikációk fellépése elodázható.¹

I POSZTPRADIÁLIS HIPERGLIKÉMIA

Az anyagcserekontroll minőségének meghatározásában mind az éhezési, mind a posztprandiális vércukorszint szerepet játszik. A posztprandiális hiperglikémiás kilengések a glikált hemoglobin (HbA_{1c}) szintjének emelkedését és ezen keresztül a szövödmények kialakulását okozzák, ezért ezek mérséklése a diabéteszterápia nagy kihívása.² A kezelés legfőbb próbatétele abból fakad, hogy a szubkután adagolt inzulin felszívódása eltér a fiziológián termelődő inzulin abszorpciós sajátosságaitól. Míg az utóbbi az étel elfogyasztásakor gyorsan termelődik, ezzel megakadályozva a vércukorszint emelkedését, addig az előbbi a szubkután beadást követően hexamerekké áll össze, a hexamerek csak lassan alakulnak át monomerekké, amelyek a raktárból a kapillárisokon keresztül a keringésbe jutnak. Ezért az ún. „designer” inzulinanalógok megtervezésénél az önasszociációs tulajdonságokat igyekeznek úgy megváltoztatni, hogy felszívódási sajátságaik kedvezőbbek legyenek.³

Az endogén inzulinszekréción egy feedback mechanizmuson keresztül a szigetsejtek által észlelt vércukorszint, illetve annak változásai szabályozzák.⁴ Az exogén módon bejuttatott inzulinak természetesen nincsen ilyen feedback szabályozása, így a vércukorszint változásaihoz nem képes automatikusan alkalmazkodni. Ezért a betegeknek folyamatosan kell ellenőrizniük a vércukorszintjüket és mérni a szénhidrát-bevitelüket.

Az inzulin felszívódásának sebességét számos körülmény befolyásolja. Az injiciált inzulinak a szubkután szövet extracelluláris matrixában történő elterjedését a szerkezeti makromolekulák határozzák meg, amelyek befolyásolják, hogy a beadott gyógyszer milyen sebességgel jut át az intersticiumba, mielőtt felszívódik a véráramba. Az inzulin felszívódásának gyorsítására tett törekvések ezen tényezők valamelyikének a befolyásolásán alapszik,

mint például a szubkután interstícium sajátosságainak a megváltoztatása, amelyen keresztül az inzulinmolekuláknak át kell hatolni ahhoz, hogy elérjék a kapillárisokat, vagy az inzulinmolekula méretének csökkentése (hexamerből dimerré/monomerré változtatva azt), vagy a permeabilitás növelése a kapillárisokon keresztül a véráramba.

A kereskedelembe kapható reguláris prandiális inzulinoknak magas a koncentrációja, és így az inzulinmolekulák cink jelenlétében hexamerekké állnak össze, hasonlóan ahhoz, ahogyan a béta-sejtben tárolódnak. Az inzulinmolekulák oldatban hexamerek, dimerek és monomerek dinamikus egyensúlyi állapotban léteznek, amelyek aránya az oldat koncentrációjától és pH-jától függ. A semleges vegyhatású inzulinkészítményekben az egyensúlyi állapot a cink által összetartott hexamereknek kedvez, ami a stabilitásukat biztosítja. Egy vízoldékony anyag molekulásúlya meghatározza annak felszívódási sebességét.⁵ A ~36 000 Da molekulású és 5,6 nm átmérőjű inzulinhexamerek mérete megakadályozza gyors felszívódásukat a szubkután raktárból. Ezért ezeknek az inzulinkészítményeknek fel kell hígulniuk a depóban ahhoz, hogy 3,5 nm átmérőjű dimerekké és 2,5 nm átmérőjű monomerekké disszociáljanak és gyorsan felszívódhassanak.⁶

I AZ ELSŐ GENERÁCIÓS BÓLUSANALÓGOK

Az inzulin hatásprofilja a hexamer szerkezetétől és stabilitásától függ, ami a hatáskezdetet meghatározza. Mint hogy a legkorábbi inzulinkészítmények és a fiziológiás inzulinszekréciónak hatásprofilja között hatalmas volt a különbség, a kutatók rekombináns DNS technológiát alkalmaztak, hogy az aminosavsorrend megváltoztatásával kedvezőbb farmakokinetikájú és farmakodinamikájú inzulinanalógokat hozzanak létre. Az FDA által elsőként elfogadott inzulinanalóg a lizpro inzulin (Humalog®, Eli Lilly and Company) volt 1996-ban. Ezt követte a többi rapid hatású inzulinanalóg, az aszpart (NovoRapid®, Novo Nordisk A/S) 2000-ben és a glulizin (Apidra®, Sanofi S/A) 2004-ben. A B 28-as pozícióban levő prolin és a B 29-es pozícióban levő lizin felcserélésével a hexamerek gyorsabb disszocióját és a monomerek jobb felszívódását érték el. Így a humán reguláris inzulinokkal összehasonlítva

hasonló hatásfokú, de előnyösebb farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságokkal rendelkező prandiális inzulinkészítményeket hoztak létre, amelyek alkalmazásakor kisebb volt a hipoglikémia veszélye.⁷ A három, jelenleg a piacon levő, első generációs, gyors hatású inzulinanalóg farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságaikban egymástól alig különböznek. Ugyan a glulizint a lizpro és az aszpart inzulinnal szemben cinkmentes formában állítják elő, funkcionálisan nem tér el a két utóbitól. A humán reguláris inzulinokkal összehasonlítva a rapid hatású inzulinanalógokkal napi többszöri inzulinadással (MDI rendszerben) 0,15%-kal, inzulinpumpában 0,2%-kal alacsonyabb HbA_{1c} érhető el.⁸ A későbbiekben olyan változtatásokat is eszközöltek az inzulinkészítményekben, amelyekről azt remélték, hogy jobban meg tudják közelíteni a fiziológiás inzulinszekréciónak.⁹ Próbálkoztak rekombináns hialuronidáz enzimnek (rHuPH20) a lizpro, aszpart és glulizin inzulinhoz történő hozzáadásával, amitől a szubkután szövet intersticiális mátrixának a megbontását és ezáltal gyorsabb felszívódást reméltek.¹⁰ Az elvárások azonban nem teljesültek, és a vizsgálatokat abbahagyták. További próbálkozások történtek etilén-diamin-teraacetát, citrát, illetve magnézium-szulfát hozzáadásával a humán inzulinmolekulához, de ezek a kísérletek sem jutottak el a klinikai kipróbálás szintjéig.¹¹

I A MÁSODIK GENERÁCIÓS BÓLUSANALÓGOK

Az alábbiakban azokat a második generációs rapid hatású inzulinanalógokat ismertetem, amelyeket már alkalmazunk a gyermekgyógyászati gyakorlatban, illetve jelenleg kipróbálás alatt állnak.

Gyors aszpart (Faster Aspart)

2017-ben egy újabb, még gyorsabban ható inzulinkészítmény, a Fiasp® (Novo Nordisk A/S) került a piacra. Ebben a B 28-as pozícióban levő prolint aszpartáttal cserélték ki, és az aszpart inzulin két segédanyaggal is bővült: L-argininnal, amely stabilizáló hatást fejt ki és nikotinammal (B₃-vitamin), ami a gyorsabb abszorpciót eredményezi. Az eredeti aszpart inzulinban a molekulák többsége hexamer formában fordul elő, amely túl nagy

a gyors felszívódáshoz. A nikotinamid növeli a gyorsabban felszívódó monomerek részarányát, ezáltal elősegítve az aszpart transzendenteliális transzportját. Állatkísérletek tanúsága szerint a nikotinamid lokális vazodilatáció előidézésével növeli a bőr vérátáramlását, ami szintén fokozza az abszorpció sebességét.¹²

A legtöbb gyors aszparttal végzett klinikai farmakológiai vizsgálatban a glükózcsökkentő hatást euglikémiás glükóz clampel vizsgálták ClampArt-ot (Profil, Neuss, Germany), Biostatort (MTB Medizintechnik, Amstetten, Germany), STG-22 glükózkontrollált inzulininfúziós rendszert (Artificial Endocrine Pancreas; NIKKISO Co. Ltd., Tokyo, Japan), illetve manuális clampet alkalmazva.^{13,14} Számos III-as fázisú vizsgálatban egy standardizált, 4–6 órás tesztétkezést használtak az aszpart és a gyors aszpart által előidézett posztprandiális vércukorszint-emelkedés kiértékelésére.

A gyors aszpartnak az aszpart inzulinnal történő összehasonlítását szubkután inzulin alkalmazásakor 218 T1DM-ben szenvedő, felnőtt betegben végzett 3 klinikai farmakológiai vizsgálat összesített adatelemzése során végezték el.¹⁵ Gyors aszpart alkalmazásakor a farmakokinetikai profil következetesen balra tolódott, ami egyértelműen jelezte, hogy a gyors aszpart farmakokinetikai profilja sokkal jobban megközelíti az endogén inzulinsekreációs mintát, mint az első generációs rapid hatású inzulinanalógok.

Az adatelemzés megmutatta, hogy a hatáskezdet kb. 5 perccel hamarabb jelentkezett, a maximális glükóz-infúziós ráta eléréséig eltelt idő pedig 11 perccel rövidebb volt, mint az aszpart alkalmazásakor. A gyors aszpart hatása a szubkután beadást követő 1–3 óra múlva tetőzött. A vércukorcsökkentő hatás gyors aszpart esetében az első 30 percben 74%-kal nagyobb volt és a terápiás dózistarományban az adag emelésével párhuzamosan lineárisan nőtt. A hatástartam gyors aszpart alkalmazásakor rövidebb volt, mint az aszpart esetében, a hatás 3–5 órán keresztül maradt fent.¹³

A glükózvariabilitás egy fontos paraméter a diabéteszes betegek anyagcsere-állapotának a megítélésében. Az egyéni belüli variabilitást vizsgálták gyors aszpart, illetve aszpart inzulin hatására egy keresztezett vizsgálatban, ahol a betegek 3 különböző napon kaptak 0,2 E/kg-ot a megfelelő inzulinból. Az egyéni belüli variabilitásban

nem volt szignifikáns különbség a gyors aszpart és az aszpart között.¹³

A gyors aszpart fokozott korai glükózcsökkentő hatásának mechanizmusát egy tesztétkezéssel vizsgálták. Egy órával az étkezés után a gyors aszpart nemcsak a glükóz fokozott perifériás eliminálódásához vezetett, hanem az endogén glükózprodukciónak kifejezettebb csökkenését is eredményezte.¹⁶ Egészséges emberben étkezést követően rapid inzulinsekreáció indul be a portális vénába annak érdekében, hogy csökkenjen a hepaticus glükózprodukciónak és növekedjen a perifériás glükózfelvétel, ezáltal csökkenjen a vércukorszint. Míg egészségesekben a termelődő inzulin koncentráltan kerül a májba, a perifériára beadott inzulin ezzel szemben először megjárja a kisvérkört, majd ezt követően – jelentősen hígulva – a kisebb átmérőjű a. hepaticán keresztül lassabban jut a májba. Az a tény, hogy a gyors aszpart által előidézett posztprandiális vércukorszint-csökkenés részben a májra kifejtett hatáson alapul, alátámasztja a gyors inzulinfelszívódás előnyeit. Egy, a közelmúltban végzett vizsgálat igazolta, hogy T1DM-ben szenvedő betegekben gyors aszpart esetében a vegyes étkezést követő posztprandiális vércukorkilengések sokkal közelebb álltak az egészséges emberben megfigyelt vércukorszint-változásokhoz, mint aszpart esetében.¹⁷

A humán reguláris inzulinokat előírás szerint 30 perccel az étkezés megkezdése előtt kell beadni. A gyermekek számára a kivárási idő betartása különös nehézséget jelent, ezért ez a gyakorlatban sokszor nem valósul meg, ami jelentős posztprandiális vércukorkilengést eredményez. Sajnos az is előfordul, hogy a korábban beadott prandiális inzulint nem követi étkezés (például a reggelinél a gyerek visszalszik), ami súlyos hipoglikémiás epizód fellépéséhez vezet. Mindezek alapján gyermekekben és serdülőkben az első és második generációs rapid hatású inzulinanalógok bevezetése egy új perspektívát nyitott.

A gyors aszpart hatását az aszparttal hasonlították össze egy farmakokinetikai és tesztétkezéssel járó vizsgálatban 6–11 éves, T1DM-ben szenvedő gyermekekben és 12–17 éves serdülőkben. A hatás 5–7 perccel hamarabb következett be és a korai glükózcsökkentő hatás 78–147%-kal kifejezettebb volt gyors aszpart esetén az aszparttal összehasonlítva. Egy standardizált folyékony tesztétkezést követően gyermekekben az első és második órában észlelt átlagos glükózkilengések, valamint a maximális

glükózemelkedés 1,2–1,6 mmol/-rel kisebb volt gyors aszpart alkalmazásakor az aszparttal összehasonlítva. Hasonló, bár nem szignifikáns különbség a serdülőknél is megfigyelhető volt.¹⁷

A gyors aszpart előnyét az aszparttal szemben egy portugál gyermekdiabetológiai központ „való élet” vizsgálatokban kutatta, szöveti glükózmonitorozást alkalmazva, bevonva inzulinpumpával kezelt gyermekeket is. A retrospektív vizsgálatban a gyors aszpart szignifikánsan javította az anyagcserekontroll minőségét: a normál tartományban eltöltött idő (time in range – TIR) 42%-ról 54%-ra emelkedett, a normál tartomány felett eltelt idő (time above range – TAR) 52%-ról 40%-ra csökkent, miközben a hipoglikémiában eltöltött idő nem emelkedett. Az inzulinpumpával kezelt gyerekek alcsoportjában a TIR szintén szignifikánsan emelkedett (38 vs. 50%).¹⁸

Egy másik, kifejezetten szenzoraugmentált inzulinpumpával kezelt gyermekekben, viszonylag szerény számú résztvevővel végzett multicentrikus, longitudinális, prospektív vizsgálatban a gyors aszpart használatakor az aszparttal összehasonlítva rövidebb volt a hiperglikémiában eltöltött idő és hosszabb a TIR (71,4±10,0 vs. 74,3±9,2%). A hipoglikémiában eltöltött időben, a HbA_{1c}-ben, az inzulinigényben és a bázis/bólus arányban nem találtak érdemi eltérést. A gyors aszpartot a betegek és a gondozók egyaránt biztonságosnak ítélték.¹⁹

A gyermekekben és serdülőknél a gyors aszparttal végzett legrészletesebb vizsgálat az Onset 7 volt, amely egy 26-hetes, III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak elrendezésű vizsgálat volt, amely a gyors aszpart és az aszpart inzulint hasonlította össze hatásosság és biztonsági szempontok alapján degludek bázisinzulinnal kombinálva. A vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsanak egy, a gyermekpopulációra vonatkozó átlagos hatást függetlenül a betegek adherenciájától és az alkalmazott kiegészítő kezeléstől. A vizsgálat tartalmazott egy nyílt („open-label”) kart is, amelyben a résztvevők a gyors aszpartot étkezés után kapták ugyancsak degludekkel kombinálva. 17 országból 150 vizsgálóhelyet vontak be összesen 777 beteggel. A randomizáció során a betegeket életkor szerint osztályozták: ≥1-től <3, ≥3-tól <6, ≥6-tól <12 és ≥12-től <18 éves korcsoportba. A követés a vizsgálat befejezése után 7, illetve 30 nappal történt. A kététes szűrési időszakot 12 hetes bevezető („run-in”) szakasz

követe, amely alatt a betegek egyrészt a korábban alkalmazott bázisinzulinról áttértek a degludekre, illetve bázisinzulinként aszpartra. Ezt követően a betegeket 1: 1 arányban randomizálták az étkezéskor beadott aszpart vagy gyors aszpart kezelésre dupla-vak elrendezésben, illetve étkezés után adagolt gyors aszpart terápiára a nyílt karon. A bázisinzulinokat a résztvevők mindhárom főétkezéskor (reggeli, ebéd, vacsora) vagy 0–2 perccel az étkezés megkezdése előtt, illetve 20 perccel utána kapták. Az eredmények alapján az étkezéskor, illetve az étkezés után beadott gyors aszpart a randomizáció után 26 héttel elvégzett HbA_{1c}-vizsgálat szerint non-inferiornak mutatkozott az étkezéskor alkalmazott aszpart inzulinnal szemben. Az életkor alapján megállapított alcsoportok között nem volt érdemi különbség a HbA_{1c}-ben. A főétkezésekkor mért 1 órás posztprandiális vércukor alapján az étkezéskor alkalmazott gyors aszpart előnyösebb volt az étkezéskor adagolt aszparttal, illetve az étkezés után beadott gyors aszparttal szemben. A 135 betegből álló alcsoportban, ahol a vércukor-meghatározások mellett szöveti glükózmonitorozást is alkalmaztak, az eredmények megerősítették, hogy az étkezéskor beadott gyors aszpart előnyösebb az aszparttal összehasonlítva. Ugyanakkor az étkezéskor beadott aszpart kisebb cukorszint-emelkedést okozott, mint az étkezés megkezdése után adagolt gyors aszpart. Hasonló eredményeket találtak a 2 órával az étkezést követő posztprandiális cukorszintek vizsgálatkor is: 26 héttel a randomizációt követően az étkezéskor, illetve étkezés után adagolt gyors aszparttal kezelt betegek szignifikánsan hosszabb időt töltöttek a normál tartományban, mint az étkezéskor aszpartot kapó gyermekek (53% vs. 51%). A szöveti cukormonitorozás eredménye alapján a hipoglikémiában eltöltött idő tekintetében (6%) nem volt különbség az egyes vizsgálati csoportok között. A súlyos, illetve vércukorméréssel igazolt hipoglikémia előfordulása az egyes vizsgálati karokban szereplő betegekben nem különbözött egymástól, bár a súlyos éjszakai hipoglikémia fellépése az aszpart inzulinnal kezelt alcsoportban volt a legritkább.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az Onset 7 vizsgálat eredményei alapján diabéteszes gyermekekben és serdülőknél az étkezéskor adagolt gyors aszparttal kezelt gyermekek anyagcsere-állapota jobb, mint az étkezéskor alkalmazott aszpartot kapó betegeké. Az étkezés

megkezdése után beadott gyors aszpart sem volt inferior az étkezéskor adagolt aszparttal összehasonlítva a HbA_{1c} -értékek alapján. Kiemelendő, hogy az étkezéskor alkalmazott gyors aszpart esetén az aszparttal összehasonlítva a posztprandiális hiperglikémia mérséklődött, miközben a hipoglikémia előfordulása az egyes csoportokban egymástól nem különbözött.²⁰

Ultrarapid lizpro inzulin

Jelenleg az ultrarapid lizpro inzulin (URLi), csak 1-es, illetve 2-es típusú diabéteszben szenvedő felnőttekben alkalmazható. Az Amerikai Diabetes Társaság 2022 júniusában megrendezett éves kongresszusán beszámoltak az URLi hatásáról gyermekekben és serdülőkben. Ez a III. fázisú, egy adott célérték elérésére irányuló („treat-to-target”) vizsgálat az URLi hatásosságát és biztonságosságát kutatta a lizpróval szemben 716 T1DM-ben szenvedő gyermekben. A 4 hetes bevezető szakasz után, amelynek során optimalizálták a gyermekek bázisinzulin-kezelését, a betegeket 3 csoportra randomizálták: Az első és második csoport kettős vak elrendezésben URLi-t, illetve lizpro inzulint kapott az étkezés megkezdése előtt 0–2 perccel, a harmadik csoport tagjai nyílt vizsgálatban 20 perccel az étkezés megkezdése után URLi-kezelésben részesültek. Bázisinzulin-terápiaként az eredetileg beállított degludeket, detemirt vagy glargint kapták tovább a vizsgálat alatt. Elsődleges végpontnak a 26 hét után vett HbA_{1c} -értékben bekövetkező változást tekintették. A HbA_{1c} -érték alapján az URLi non inferiornak mutatkozott a lizpróval szemben függetlenül attól, hogy étkezés előtt vagy az étkezés megkezdése után adagolták. A posztprandiális vércukorszint 1 órával a reggeli, illetve a vacsora után szignifikánsan alacsonyabb volt URLi

esetében. A vizsgálat során nem találtak különbséget a súlyos, illetve az éjszakai hipoglikémia előfordulásában, ugyanakkor az étkezéskor, illetve az étkezés megkezdése után 20 perccel adagolt URLi esetében az összesített hipoglikémia-ráta szignifikánsan magasabb volt a lizpróval összehasonlítva.²¹

A BioChaperone Lispro (BCLIS) szintén egy ultrarapid inzulinkészítmény, amely segédanyagként egy természetes oligoszacharidával, a BioChaperone BC222-vel módosított természetes molekulát és citrátot tartalmaz a felszívódás növelésére.²² Ezt a készítményt eddig 9 I. és II. fázisú vizsgálatban tesztelték 1-es és 2-es típusú diabéteszben szenvedő felnőtt betegekben.

ÖSSZEFOGLALÁS

A számos jelentős fejlődés ellenére az inzulinkezelés még napjainkban is számos gáttal, kihívással és bizonytalansággal küzd. Az újabb farmakológiai és technikai megközelítésekkel remélhetőleg fokozatosan leküzdhetővé válnak az eddigi akadályok, mint az immunogenitás, a biokompatibilitás, a molekulák stabilitása, az adagolás pontossága, a reprodukálhatóság és a biztonságosság. A fiziológiás inzulinszekrécióval szemben az exogén módon bejuttatott inzulin nem áll endogén feedback szabályozás alatt. Így a leggondosabban megtervezett kezelés, a modern inzulinkészítmények (mint az inzulinanalógok) és a diétás szabályok alkalmazása mellett sem kerülhetők el teljesen az időnkénti hipo- és hiperglikémiák. Nagy remények fűződnek az ún okos („smart”), glükózreszponzív inzulinok klinikai alkalmazásához, amelyekben az inzulinadagolást egy endogén feedback (glükózérzékelő) rendszer irányítja.²³

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

HbA_{1c}: hemogloblin A_{1c}; **MDI**: napi többszöri inzulinadás (multiple daily injection); **T1DM**: 1-es típusú diabétesz (type 1 diabetes mellitus); **TAR**: a normál tartomány felett eltöltött idő (time above range); **TIR**: a normál tartományban eltöltött idő (time in range); **URLi**: ultrarapid lizpro inzulin

IRODALOMJEGYZÉK

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
2. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al.: Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA_{1c} levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 280-285. doi: 10.1016/j.diabres.2006.11.011
3. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, et al.: The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev* 2020; 41: 733-755. doi: 10.1210/endo/bnaa015
4. Schuit FC, Huypens P, Heimberg H. et al.: Glucose sensing in pancreatic beta-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes* 2001; 50(1): 1-11. doi: 10.2337/diabetes.50.1.1
5. Supersaxo A, Hein WR, Steffen H: Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration. *Pharm Res* 1990; 7(2): 167-169. doi: 10.1023/a:1015880819328
6. Brange J, Ribbel U, Hansen JF, et al.: Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature* 1988; 333(6174): 679-682. doi: 10.1038/333679a0
7. Home PD: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 780-788. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x
8. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al.: Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD012161. doi: 10.1002/14651858.CD012161
9. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K: Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 385-399. doi: 10.1038/nrendo.2017.39
10. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, et al.: Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care* 2013; 36: 273-275. doi: 10.2337/dc12-0808
11. Hedrington MS, Davis SN: Discontinued drug therapies to treat diabetes in 2015. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 219-225. doi: 10.1080/13543784.2017.1274732
12. Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, et al.: Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res* 2019; 36: 49. doi: 10.1007/s11095-019-2578-7
13. Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart vs. insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 649-660. doi: 10.1007/s40262-016-0473-5
14. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al.: Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs. insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 208-215. doi: 10.1111/dom.12803
15. Heise T, Pieber TR, Danne T, et al.: A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 551-559. doi: 10.1007/s40262-017-0514-8
16. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, et al.: Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(7): 1615-1622. doi: 10.1111/dom.13270
17. Fath M, Danne T, Biester T, et al.: Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs. insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 903-910. doi: 10.1111/pedi.12506
18. Costa C, Linhares MI, Bastos F, et al.: Effect of ultra-rapid insulin aspart on glycemic control in children with type 1 diabetes: the experience of a Portuguese tertiary centre. *Diabetol Int* 2022; 13(3): 531-537. doi: 10.1007/s13340-021-00565-8
19. González de Buitrago Amigo J, González García A, Díaz Fernández P, et al.: The impact of "faster aspart" on blood glucose control in children and adolescents with type 1 diabetes treated using a sensor-augmented insulin pump. *An Pediatr (Engl Ed)* 2021; 95(5): 321-329. doi: 10.1016/j.anpede.2020.11.006
20. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al.: Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(7): 1255-1262. doi: 10.2337/dc19-0009
21. Wadwa RP, Laffel LM, Franco DR, et al.: Glycemic Control with Ultrarapid Lispro (URLi) vs. Lispro in Children and Adolescents with T1D: PRONTO-Peds. *Diabetes* 2022; 71(Supplement_1): 38-OR. doi: 10.2337/db22-38-OR
22. Andersen G, Meiffren G, Lamers D, et al.: Ultra-rapid BioChaperone Lispro improves postprandial blood glucose excursions vs. insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(11): 2627-2632. doi: 10.1111/dom.13442
23. Rege NK, Phillips NFB, Weiss MA: Development of glucose-responsive "smart" insulin systems. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 267-278. doi: 10.1097/MED.0000000000000345