Εισπνεύσιμη ινσουλίνη για διαβητικούς ασθενείς

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΥ
Αν. Καθηγητής Ενδοκρινολογίας ΔΠΘ, Διευθυντής Ενδοκρινολογικής Κλινικής Θεραπευτηρίου «Metropolitan»

Από το Μάρτιο του 2007 θα κυκλοφορεί επίσημα και στη χώρα μας ανθρώπινη ινσουλίνη σε εισπνεύσιμη μορφή. Αποτελεί την πρώτη μη ενέσιμη ινσουλίνη που εγκρίθηκε (τον Ιανουάριο του 2006 από διεθνείς οργανισμούς και το Νοέμβριο του 2006 από τον ΕΟΦ) για θεραπευτική αντιμετώπιση ενηλίκων (προς το παρόν) ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) (τόσο τύπου Ι όσο και τύπου ΙΙ).

Ο ΣΔ είναι μία συχνή και σοβαρή πάθηση. Χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, οξείες μεταβολικές επιπλοκές και μακροπρόθεσμες επιπλοκές από την καρδιά, τα μικρά και μεγάλα αγγεία, τους νεφρούς, το νευρικό σύστημα και ουσιαστικά από τα περισσότερα όργανα του σώματος. Οι αλλοιώσεις αυτές συνδέονται αιτιολογικά με απόλυτη ή σχετική ένδεια ινσουλίνης.

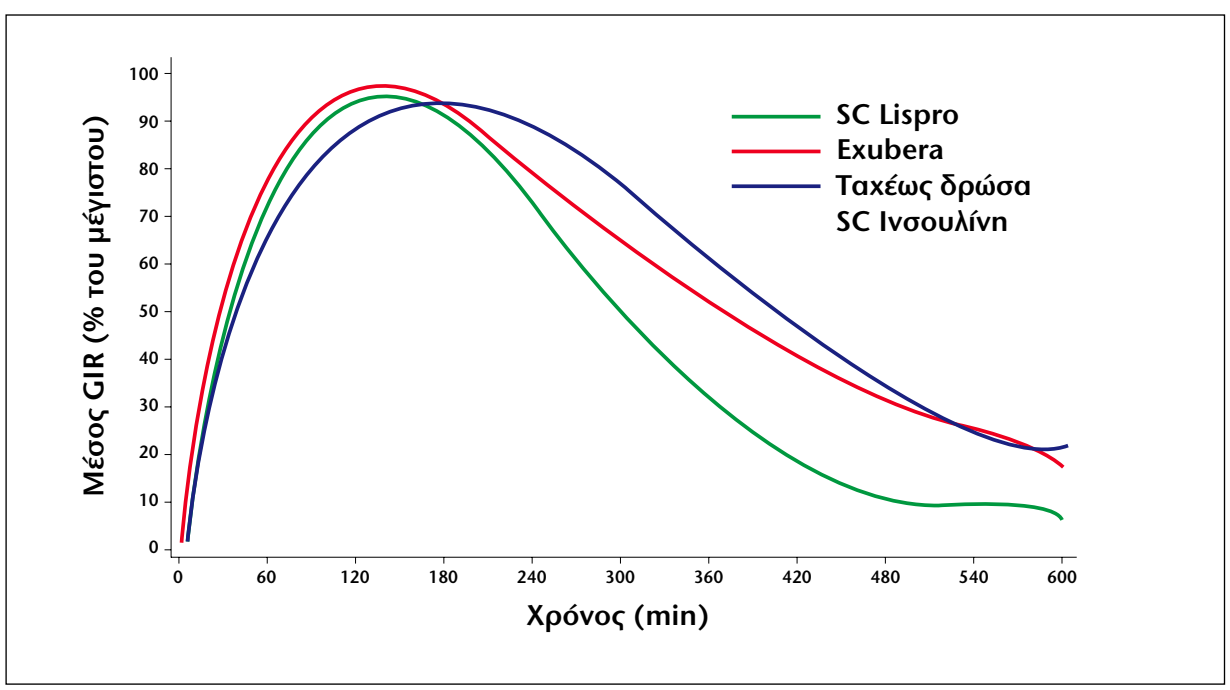
Ινσουλίνη και ομοιόσταση γλυκόζης

Η ινσουλίνη είναι η ορμόνη-κλειδί στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Εκκρινόμενη από τα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων, με διφασικό τρόπο, σε ανταπόκριση προς τροφικά, ορμονικά και νευρικά ερεθίσματα, επιτυγχάνει με τη δράση της η στάθμη της γλυκόζης να παραμένει στο αίμα σταθερή (ομοιοστασία γλυκόζης) ελέγχοντας την άνοδό της μετά από γεύμα και προάγοντας την γρήγορη επανάκαμψη στα βασικά επίπεδα. Η δράση της αυτή αφορά στην αναστολή της εξόδου της γλυκόζης από το ήπαρ (που αντιπροσωπεύει σημαντικό μηχανισμό διατήρησης ευγλυκαιμίας σε περιόδους νηστείας) και στην προαγωγή της εισόδου γλυκόζης στους μυς και στο λιπώδη ιστό (για οξείδωση ή αποθήκευση). Πέραν αυτών, η ινσουλίνη ασκεί ποικίλες άλλες μεταβολικές δράσεις, όπως π.χ. στα λίπη (λιπογένεση, αναστολή λιπόλυσης) και τις πρωτεΐνες (αναβολισμός). Ακόμη, δρα στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση ποικίλων κυττάρων (π.χ. λείες μυϊκές ίνες), ενώ περνώντας τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό, μέσω ειδικών μεταφορικών πρωτεϊνών, δρα στον υποθάλαμο ως ρυθμιστής ισοζυγίου ενέργειας.

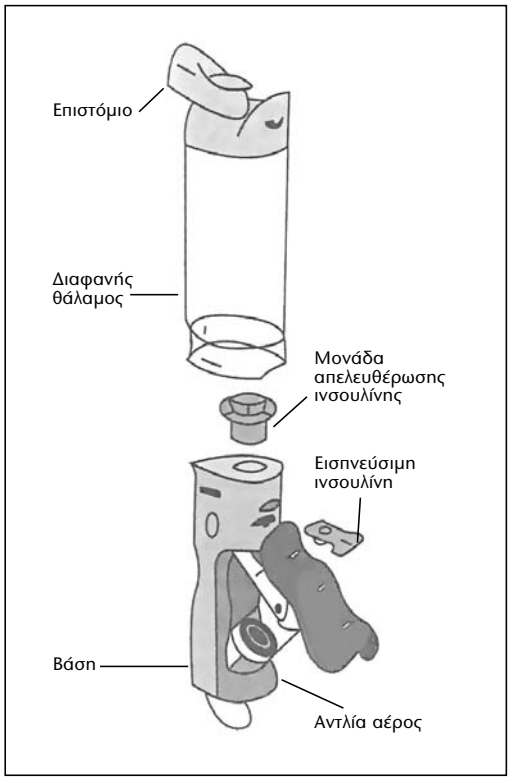
Ινσουλίνη και ΣΔ

Στον ΣΔ Ι ελλείπει παντελώς η ινσουλίνη, καθώς τα παγκρεατικά νησίδια έχουν καταστραφεί από αυτοάνοση νησιΐτιδα. Οι ασθενείς με ΣΔ Ι (πολλοί εκ των οποίων ανήλικα παιδιά και έφηβοι) ζουν εξαρτώμενοι απολύτως από την ένεση ινσουλίνης. Η ρύθμισή τους σπάνια είναι ικανοποιητική, καθώς 1-2 ενέσεις ινσουλίνης στο 24ωρο δεν δύνανται να υποκαταστήσουν τη σύνθετη φυσιολογική λειτουργία του παγκρεατικού νησιδίου, το οποίο ανιχνεύει τις κάθε στιγμή διαφορετικές στάθμες γλυκόζης (και επίσης λιπαρών οξέων και αμινοξέων) και ταυτόχρονα παράγει τις κάθε φορά κατάλληλες ποσότητες ινσουλίνης. Σε μία προσπάθεια καλύτερης ρύθμισης, οι ασθενείς υποβάλλονται συνήθως σε πολλαπλές ενέσεις την ημέρα. Έτσι, σε ένα σύνηθες σχήμα, οι ασθενείς λαμβάνουν στο 24ωρο 1-2 ενέσεις ινσουλίνης βραδείας δράσης για κάλυψη των βασικών αναγκών και τρεις φορές την ημέρα ενέσεις ινσουλίνης ταχείας δράσης (μία πριν από κάθε κύριο γεύμα) για την αντιμετώπιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

Στο ΣΔ τύπου ΙΙ υπάρχει ινσουλίνη αλλά παρατηρούνται διαταραχές τόσο στην έκκριση όσο και στη δράση της. Έτσι, ελλείπει η α΄ και καθυστερεί η β΄ φάση ινσουλινικής έκκρισης μετά τη λήψη γλυκόζης από το στόμα (OGTT). Ακόμη, για τις υψηλές στάθμες γλυκόζης των



Σχήμα 1. *Μέσος ρυθμός έγχυσης γλυκόζης (GIR) ως ποσοστό του μέγιστου, για κάθε θεραπευτικό σκεύασμα, ως συνάρτηση του χρόνου, σε υγιείς εθελοντές.*



Σχήμα 2. *Συσκευή εισπνοής ινσουλίνης.*

ασθενών αυτών, η εκκριτική ανταπόκριση ινσουλίνης είναι «λίγη». Υπάρχει δηλαδή «σχετική ένδεια ινσουλίνης». Πρόσθετα στα προβλήματα έκκρισης είναι μειονεκτική η δράση της ινσουλίνης, τόσο στο να αναστείλει ικανοποιητικά την έξοδο γλυκόζης από το ήπαρ, όσο και στο να προάγει επαρκώς την είσοδο γλυκόζης στους μυς και τον λιπώδη ιστό για οξείδωση ή αποθήκευση. Υπάρχει δηλαδή «ινσουλινική αντοχή». Κατάλληλη δίαιτα, άσκηση και δισκία που προάγουν την έκκριση ινσουλίνης (σουλφονυρουρίες, μεταγλιδίνες) ή ενισχύουν τη δράση της (διγουανίδια, θειοδιαζολινενδιόνη) είναι τα συνήθη σύγχρονα μέσα αντιμετώπισης του ΣΔ ΙΙ. Όμως, συχνά, η ρύθμιση με αυτά τα μέσα δεν είναι ικανοποιητική και απαιτείται η χορήγηση ινσουλίνης για βελτίωσή της. Έτσι, ενώ τα συνήθη μέσα είναι επαρκή σε μικρής ή μέσης βαρύτητας νόσο, σε νόσο με αληθή ινσουλινοπενία (που μπορεί να είναι έκδηλη εξ' αρχής ή να προκύψει, π.χ. κατά την πορεία της νόσου και την προοδευτική εξουθένωση του β-κυττάρου) απαιτείται ινσουλίνη. Ομοίως, ινσουλίνη απαιτείται σε συνθήκες stress που αυξάνει έντονα η ινσουλινική αντοχή.

Επιπλέον, τα τελευταία 15 χρόνια, έχει καλά τεκμηριωθεί, κυρίως με διάφορες πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες (μεταξύ των οποίων η DCCT και η UKPS), ότι ο καλός έλεγχος της υπεργλυκαιμίας μειώνει σε σημαντικό βαθμό την εμφάνιση ή/και την εξέλιξη επιπλοκών και στους δύο τύπους διαβήτη. Πιο πολλές ενέσεις ινσουλίνης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι και νωρίτερη έναρξη αγωγής με ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ, στους οποίους τα άλλα μέσα πραγματικά απέτυχαν, αποτελούν τις στρατηγικές προσεγγίσεις αυτού του στόχου. Όμως, το επώδυνο των ενέσεων και ο φόβος της ένεσης που διακατέχει πολλούς ασθενείς αποτελούν συχνά εμπόδια στην εφαρμογή τους.

Αναζήτηση των παραμέτρων που οδηγούν σε επιπλοκές ή ευοδώνουν την εμφάνιση και εξέλιξή τους οδήγησε στην παρατήρηση ότι οι μεταγευματικές αιχμές υπεργλυκαιμίας είναι σημαντικές στη διαμόρφωση της κλινικής συνδρομής του διαβήτη και στην εμφάνιση και εξέλιξη των επιπλοκών. Διάφορες προσεγγίσεις που εστιάζουν στην άμβλυνση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας εφαρμόζονται σήμερα στην κλινική πράξη. Μεταξύ τους συγκαταλέγονται δίαιτες με κατανομή σε πολλά και μικρά γεύματα, χρήση ακαρβόζης (αναστολέα των εντερικών γλυκοσιδασών) και ακόμη χρήση διαφόρων αναλόγων ινσουλίνης (π.χ. Lys-Pro, Novovapid, κ.λπ.) πριν το κάθε γεύμα. Η τελευταία λύση, παρ' ότι αρκετά αποτελεσματική, παρουσιάζει τα μειονεκτήματα των «πολλαπλών ενέσεων».

Εισπνεύσιμη ινσουλίνη

Ογδόντα χρόνια μετά την εφαρμογή της πρώτης ενέσιμης ινσουλίνης, παρουσιάζεται η πρώτη μη ενέσιμη, για να γίνει τμήμα της φαρμακευτικής φαρέτρας στην αντιμετώπιση του ΣΔ. Από την έναρξη της χρήσης ινσουλίνης υπήρξαν διάφορες προσπάθειες για την εύρεση λύσης για αποφυγή «ενέσεων», μεταξύ των οποίων η χορήγηση ινσουλίνης μέσω ρινικού βλεννογόνου, στοματικού βλεννογόνου ή διαρκής διαδερμική οδός, κ.λπ. Από τους τρόπους αυτούς αποτελεσματικότερος έχει δειχθεί να είναι αυτός μέσω της αναπνευστικής οδού. Η μεγάλη επιφάνεια του αναπνευστικού επιθηλίου (~140 m^2), η στενή σχέση κυψελίδων και το πλούσιο αρτηριακό δίκτυο των πνευμόνων (με απόσταση 1-2 μm μεταξύ τους) που καλύπτεται από μονόστιβο επιθήλιο, δημιουργούν συνθήκες διαπερατότητας για μόρια των 40 KDa, πολλώ μάλλον δε για την ινσουλίνη (με ΜΒ 5,7 KDa). Η ανάπτυξη αυτής της οδού πέρασε διάφορα ερευνητικά στάδια, με τη χρήση ινσουλίνης τόσο σε υγρή μορφή (Aqueus Mist Inhaler) όσο και σε ξηρά σκόνη (Dry Powder Inhaler).

Κλινική Φαρμακολογία

Τα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα έχουν δειχθεί με τη χρήση ξηράς σκόνης. Η πρόσφατα εγκριθείσα (Exubera Pfeizer) για θεραπευτική εφαρμογή αποδίδει ικανοποιητική ποσότητα ινσουλίνης ανά εισπνοή, είναι ανθεκτική σε συνήθεις θερμοκρασίες και επίσης σε επιμολύνσεις από μικροοργανισμούς, σε σύγκριση με άλλα ανάλογα συστήματα εισπνεύσιμης ινσουλίνης. Η ινσουλίνη αυτή είναι αποθηκευμένη σε καψίδια μίας δόσης του 1 mg ή των 3 mg και κάθε 1mg Exubera αντιστοιχεί περίπου σε 3 μονάδες υποδόριας ινσουλίνης ταχείας δράσης. Έναντι της τελευταίας, η δράση της Exubera αρχίζει γρηγορότερα από τα ανάλογα ινσουλίνης και διαρκεί όσο η δράση της ταχείας δράσης ινσουλίνης (σχήμα 1).

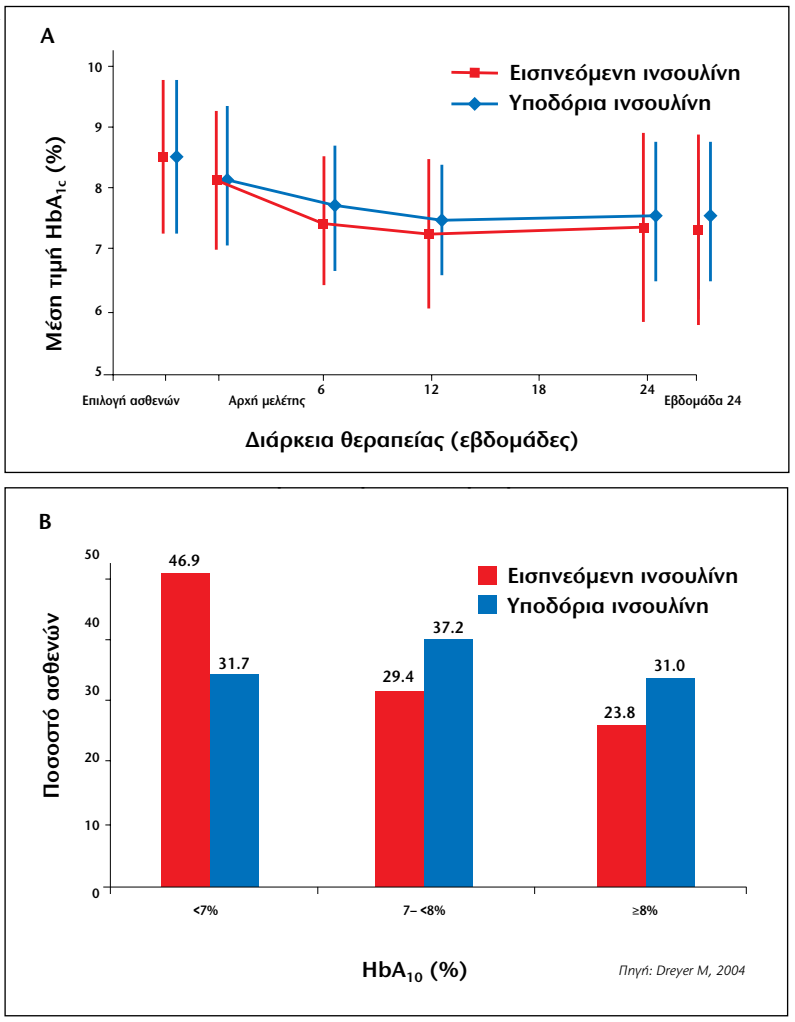
Η εισπνεύσιμη ινσουλίνη χορηγείται με ειδική συσκευή (σχήμα 2) 10min πριν το κάθε κύριο γεύμα. Το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα της είναι ορατό σε 10-20min. Φθάνει σε μέγιστη δράση σε περίπου 2 ώρες μετά την εισπνοή της. Η δράση της «σβήνει» σε περίπου 6 ώρες. Έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα, αν και πρέπει να υπολογιστεί ότι με την αναπνοή υπάρχουν απώλειες προς το γαστρεντερολογικό σύστημα. Έτσι, ουσιαστικά απορροφάται περί το 15-20% της χορηγούμενης δόσης.

Κλινικές δοκιμές

Διάφορες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ινσουλίνη αυτή εισπνεόμενη ασκεί ινσουλινική δράση σε ικανοποιητικό βαθμό. Έτσι, σε διαβητικούς τύπου Ι, όταν δοθεί πριν από κάθε κύριο γεύμα και συνδυαστεί με μία δόση ινσουλίνης βραδείας δράσης, επιτυγχάνει αποτελέσματα συγκρίσιμα (ή καλύτερα) εκείνων του ενέσιμου αναλόγου ινσουλίνης. Ακόμη, σε διαβητικούς τύπου ΙΙ, συνδυαζόμενη με φάρμακα που ενισχύουν την ινσουλινική αντοχή, δύναται να επιτύχει ικανοποιητικό έλεγχο της υπεργλυκαιμίας (σχήμα 3). Το πλεονέκτημα βεβαίως είναι ότι τα αποτελέσματα αυτά επιτυγχάνονται χωρίς ενέσεις πλέον. Αξιοσημείωτο είναι ότι όλοι οι ασθενείς που τη δοκίμασαν έδειξαν καλύτερη συμμόρφωση στην αγωγή του διαβήτη και δήλωσαν ευχαρίστηση για την αγωγή αυτή, έναντι εκείνης με ενέσιμη.

Προς το παρόν, έχει εγκριθεί για ενήλικες διαβητικούς. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι ασθενείς τύπου Ι που έχουν ενηλικιωθεί και εκείνοι οι διαβητικοί με ΣΔ τύπου ΙΙ που έχει δειχθεί ότι χρειάζονται ινσουλίνη.

Είναι άξιο μνείας ότι σε ασθενείς με ΣΔ ΙΙ (τουλάχιστον με τα σήμερα κρατούντα) ινσουλίνη απαιτείται πραγματικά: i) στους ινσουλινοπενι-



Σχήμα 3. *Α. HbA1c (μέση ± SD) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εισπνεόμενη ινσουλίνη, σε σύγκριση με την υποδόρια χορήγηση (n=141 και 145), baseline (n=141 και 145) και για έξι εβδομάδες (n=137 και 130), για 12 (n=143 και 145) και για 24 (n=134 και 140).*
Β. Ποσοστό των ασθενών που βρίσκονται στα καθορισμένα επίπεδα HBA1c την 24η εβδομάδα με εισπνεόμενη (n=143) έναντι της υποδόριας (n=145) ινσουλίνης.

κούς, δηλαδή εκείνους που στην πορεία της νόσου τους οδηγήθηκαν σε έκπτωση της εκκριτικής δραστηριότητας του β-κυττάρου, και, ii) στους έχοντες παροδική απορρύθμιση από κάποια αιτία (π.χ. φλεγμονή, επέμβαση, χρήση κορτικοειδών κ.λπ). Θα ήταν λάθος, λόγω της ευκολίας χρήσης έναντι της ενέσιμης, η εισπνεύσιμη ινσουλίνη να αποτελέσει βασική αγωγή για κάθε διαβητικό τύπου ΙΙ. Αυτό θα ενθάρρυνε τη μη τήρηση διαιτητικών κανόνων και άσκησης και θα ευόδωνε την προσθήκη σωματικού βάρους οδηγώντας μακροπρόθεσμα σε μεταβολική απορρύθμιση και επιπλοκές.

Παρενέργειες και περιορισμοί

Αναφορικά με τις παρενέργειες της εισπνεύσιμης ινσουλίνης ή τους περιορισμούς χρήσης σημειώνεται ότι:

Α. Αντεδείκνυται σε ενεργούς καπνιστές ή σε όσους διέκοψαν το κάπνισμα πρόσφατα (λιγότερο από έξι μήνες) και τους πάσχοντες από πνευμονική νόσο.

Β. Σχετικά συχνά παρουσιάζεται βήχας ή λιγότερο συχνά δύσπνοια, που όμως με την πάροδο του χρόνου υποχωρούν.

Γ. Δεν έχει ερευνηθεί η ασφάλειά της για μεγάλο χρονικό διάστημα στη φυσιολογική λειτουργία και ακεραιότητα του αναπνευστικού επιθηλίου. Έτσι παραμένει άγνωστη η δράση της στο αναπνευστικό επιθήλιο ανηλίκων παιδιών (για τα οποία μέχρι στιγμής δεν υπάρχει έγκριση). Ας σημειωθεί ότι η ινσουλίνη αποτελεί παράγοντα διαφοροποίησης κυττάρων και οι συνθήκες εισπνοής εκθέτουν τους πνεύμονες σε μεγάλες συγκεντρώσεις της. Το αν αυτό αποτελεί «θέμα» μακροπρόθεσμης ασφάλειας παραμένει προς διερεύνηση. Η σχέση εισπνεύσιμης ινσουλίνης και πνεύμονα παρουσιάζεται αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο, από την ματιά του πνευμονολόγου.

Δ. Παρατηρείται αυξημένος τίτλος αντισωμάτων ενάντια στην ινσουλίνη. Ενδιαφέρον είναι ότι τα αυξημένα αντισώματα δε φάνηκε στις διάφορες μελέτες να επηρεάζουν αρνητικά τη δράση της, υποδηλώνοντας ότι οι αντιγονικές θέσεις δεν απαντώνται στον ενεργό πυρήνα του μορίου (δομές που ενώνονται με τον ινσουλινικό υποδοχέα και τον ενεργοποιούν). Αντίθετα, θα μπορούσαν τα αυξημένα αντισώματα έναντι της ινσουλίνης να ερμηνεύουν τα παρατεινόμενα επεισόδια υπογλυκαιμίας που παρατηρήθηκαν σε ορισμένες μελέτες, καθώς συνδεδεμένα με αντισώματα μόρια ινσουλίνης αποτελούν μία κυκλοφορούσα στο αίμα «εφεδρεία ινσουλινικής δράσης». Παρ' όλα αυτά, άλλες μελέτες δεν κατάφεραν να αναπαράγουν αυτά τα αποτελέσματα και μάλιστα έδειξαν ότι η εισπνοή Exubera δεν οδήγησε παρά σε λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με την ενέσιμη ινσουλίνη.

Επίλογος

Εν κατακλείδι, είναι ευτυχές ότι μία νέα ινσουλίνη, χωρίς τον πόνο και τον φόβο που η ενέσιμη φέρνει στους ασθενείς, έρχεται στη διάθεσή μας. Δημιουργεί την ελπίδα ότι οι ασθενείς θα συμμορφώνονται περισσότερο στην ιατρική αγωγή και θα έχουν καλύτερο μεταβολικό έλεγχο, σε βοήθεια του αγώνα για αποφυγή επιπλοκών. Ταυτόχρονα, δημιουργεί τον κίνδυνο να μειωθεί η συμμόρφωση στους κανόνες δίαιτας και άσκησης που αντιπροσωπεύουν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου ΙΙ. Ο ρόλος του ιατρού είναι σημαντικός για την τήρηση των πραγματικών ενδείξεων.

Προβλήματα ασφάλειας του νέου προϊόντος και των επιρροών του στη λειτουργία και ακεραιότητα του αναπνευστικού επιθηλίου οφείλουν να ελεγχθούν, πριν γενικευτεί η χρήση του σε νέα παιδιά και ευαίσθητους ενήλικες.

Βιβλιογραφία

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; 329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-53.
3. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy of type 2 diabetes: scientific review. JAMA 2002; 60:95-113.
4. Riddle MC. The underuse of insulin therapy in North America. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18(Suppl 3):S42-9.
5. Rosensock J, Wyne K. Insulin treatment in type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Muller-Wieland D (eds). Textbook of Type 2 Diabetes. Martin Dunitz, London, 2003; 131-54.
6. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21(Suppl 1):S5-19.
7. Dreyer M. Efficacy and 2-year pulmonary safety data of inhaled insulin as adjunctive therapy with metformin or glibenclamide in type 2 diabetes patients poorly controlled with oral monotherapy. Diabetologia 2004; 47:A44.
8. Skyler J. Sustained long-term efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) during 4 years of continuous therapy. Diabetes 2004; 53:A115.
9. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. Diabet med 1999; 16:716-30.
10. Rosensock J et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes. Annals of Internal Med 2005; 143:8:549-60.
11. Hollander P et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27:10:2356-62.
12. Skyler J et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects. Diabetes Care 2005; 28:7:1630-35.
13. Kanaka-Gantenbein X. Εισπνεόμενη ινσουλίνη στο διαβήτη. Παιδιατρική θεραπευτική ενημέρωση, 2006; σελ.193-96.
14. Papachristou DN, Pham K, Zingg HH, Patel YC. Tissue specific alterations in somatostatin mRNA accumulation in streptozotocin diabetes: reversal with insulin therapy. Diabetes 1989; 38:752-757.
15. Παπαχρήστου ΔΝ. Αιτιοπαθογένεια ΣΔ τύπου ΙΙ. Σακχαρώδης Διαβήτης – Μεταβολισμός Λιπιδίων. Έκδοση Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας, 2000, σελ. 89-98.
16. Ινσουλίνη και οι άλλες ορμόνες του παγκρεατικού νησιδίου: Δομή και λειτουργία. Βασική και Κλινική Ενδοκρινολογία. Δ. Κούτρας (εκδ.), Παρισιάνος, 1994, σελ. 894-903.

IR