

## آنالوگ های انسولین

ترجمه: دکتر محمدرضا جعفری، بهروز رحمانی، سمیه کیانی مجد

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

یعنی Protamine Zinc Insulin به دلیل کاهش تعداد تزریقات لازم جهت هورمون درمانی جایگزین گسترش یافت. این محصول در اغلب موارد یکبار در روز و بدون افزودن انسولین رگولار مصرف می‌گردد. تا این که در اواخر دهه ۱۹۵۰ دو ترکیب (Lente) Insulin zic و (NPH) Neutral Protamine Hagedon معرفی شدند و طی دو دهه بعد پوشش کامل تری از درمان با انسولین ایجاد گردید که صورت استفاده از روش Split Mix شامل مصرف دو

کشف انسولین بیش از ۸۰ سال پیش صورت گرفته و به عنوان یکی از مهم ترین یافته های پزشکی در قرن بیستم مورد توجه بوده است. اولین ترکیبات تجاری انسولین حاوی ناخالصی های متعدد بود و قدرت سری های مختلف ساخت آن ها تا حدود ۲۵ درصد با هم تفاوت داشت. با پیشرفت سریع تکنولوژی، ساخت و تولید محصولات با کیفیت بهتر از منابع حیوانی (گاو - خوک) فراهم گردید. در دهه ۱۹۳۰ استفاده از اولین ترکیب طولانی اثر

بار در روز از انسولین NPH و Regular بود و تا به امروز نیز ادامه دارد. در اوایل دهه ۸۰ پیدایش فرآورده‌های خالص انسولین خوکی و سپس فرآورده‌های نوترکیب انسولین انسانی، نقش مهمی در حذف حساسیت به انسولین و لیپوآتروفی وابسته به سیستم ایمنی در پی داشت. این موفقیت‌ها موجب کاهش ساخت محصولات جدیدتر شد تا این که در دهه ۹۰ گزارش‌هایی از تحقیقات انجام گرفته در مورد کنترل دیابت و عوارض آن، ارزش کنترل روزانه گلوکز خون را در جلوگیری یا به تاخیر انداختن عوارض دیابت مشخص ساخت. محدودیت‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک انسولین‌های استاندارد، برای رسیدن به میزان طبیعی هموگلوبین (Hb) گلیکوزیله منجر به ایجاد هیپوگلیسمی‌های مکرر می‌گردید و این موضوع انگیزه‌ای برای تولید انسولین‌های مناسب‌تر و

نزدیک‌تر به شکل ترشحاتی انسولین آندوژن شامل دو سطح ترشح پایه (Basal) و پس از غذا (Prandial) گردید. آنالوگ‌های انسولین ساخته شده با رژیم‌های درمانی انعطاف پذیرتر باعث کاهش خطر هیپوگلیسمی شدند (جدول ۱ و ۲). این مقاله استفاده از ترکیبات جدیدتر انسولین را در مطالعات بالینی بررسی می‌کند. از نظر بالینی درمان جایگزین شامل موارد زیر است:

- ۱- انسولین بولوس (Prandial)
- ۲- انسولین پایه (Basal)
- ۳- انسولین به صورت دوز تصحیح‌کننده (Correction dose)
- ۱- انسولین Prandial که با توجه به پاسخ ترشحاتی انسولین آندوژن پس از غذا تجویز می‌گردد. به طور طبیعی این پاسخ به صورت یک مرحله ترشحاتی نیرومند و سپس به صورت

جدول ۱- طول اثر انسولین‌های استاندارد و آنالوگ‌های انسولین

مدت اثر (ساعت)	حداکثر اثر (ساعت)	شروع اثر (ساعت)	نوع انسولین
۸-۱۰	۲-۳	۰/۵-۱	■ استاندارد رگولار
۱۲-۱۸	۴-۱۰	۲-۴	■ آن پی اچ انسولین-روی (طولانی اثر)
۱۲-۲۰	۴-۱۲	۲-۴	■ انسولین-روی (بسیار طولانی اثر)
۱۸-۲۴	۱۰-۱۶	۶-۱۰	
			■ آنالوگ‌ها
۴-۶	۰/۵-۱/۵	۰/۱-۰/۲۵	لیسپرو
۴-۶	۰/۵-۱/۵	۰/۱-۰/۲۵	آسپارت
۲۰-۲۴	.....	۲-۴	گلارژین

پروفایل انسولین سرمی بر اساس تزریق زیرجلدی ۰/۱ تا ۰/۲ واحد بر کیلوگرم وزن بدن اندازه‌گیری شده است.

جدول ۲- قیمت آنالوگ‌های انسولین

نوع انسولین	قیمت (دلار)
لیسپرو (ویال)	۵۸/۹۹
آسپارت (ویال)	۶۳/۳۸
مخلوط لیسپرو ۲۵/۷۵ (ویال)	۶۴/۶۲
گلارژین (ویال)	۵۷/۷۶
لیسپرو ۳ میلی لیتر (قلم تزریق)	۸۵/۰۱
آسپارت ۳ میلی لیتر (قلم تزریق)	۸۳/۵۲
مخلوط گلارژین ۳۰/۷۰ (قلم تزریق)	۸۹/۳۹

تمام غلظت‌ها یکسان و برابر با ۱۰۰ واحد بر میلی لیتر و بر اساس حجم ۱۰ میلی لیتر می‌باشد.

تمایلی به تفکیک خود به خودی ندارد که علت احتمالی آن تفاوت بخش C-Terminal زنجیره بتا ۱-IGF نسبت به انسولین Regular می‌باشد. جابه‌جایی اسید آمینه لیزین B<sub>29</sub> و پرولین در موقعیت B<sub>27</sub> نسبت به انسولین انسانی، منجر به تغییر ساختاری انسولین Lispro می‌شود که در نتیجه آن اتصالات پروتئینی C-Terminal در زنجیره بتا تغییر می‌کند و این امر منجر نیز به کاهش تشکیل دیمرها و هگزامرها می‌گردد. از نظر ایمنوژنیک انسولین Lispro مشابه انسولین نوترکیب می‌باشد. حتی ممکن است قبل از در معرض قرار گرفتن انسولین Lispro، آنتی‌بادی‌های دارای واکنش متقاطع در سرم وجود داشته باشند (به این معنا که سرم با هر دو نوع انسولین انسانی و Lispro به یک نسبت واکنش می‌دهد). این واکنش‌ها به دلیل وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه Lispro و یا خود انسولین انسانی نمی‌باشد.

مرحله ثانویه ترشحاتی و طولانی مدت در گردش خون ورید باب اتفاق می‌افتد. تزریق زیرجلدی انسولین هیچ‌گاه به طور دقیقه جایگزین مرحله ترشحاتی ثانویه نخواهد شد.

۲- انسولین (Basal) یا پایه ترشح نسبتاً کم ولی ثابت انسولین را تقلید می‌کند و لیپوفیز و خروجی گلوکز کبدی را تنظیم می‌نماید.

۳- در نهایت، انسولین به صورت دوز تصحیح‌کننده برای جلوگیری از افزایش قند خون پس از میان وعده‌های غذایی، مستقل از انسولین Prandial به کار می‌رود. بر اساس این تعاریف انسولین Regular و NPH هر دو بخش basal و prandial درمان جایگزین هورمونی را با هم، شامل می‌شوند در صورتی که هدف آنالوگ‌های انسولین تقلید هر یک از این دو بخش به تنهایی است.

### ■ آنالوگ‌های سریع اثر

علت جذب نسبتاً کند انسولین Regular، این است که به محض اضافه شدن اتم‌های روی (Zinc) به محلول حاوی دیمرانسولین (انسولین Regular)، آن‌ها به صورت هگزامر آرایش می‌یابند. این مولکول‌های بزرگ‌تر با سرعت کمتری به داخل گردش خون انتشار می‌یابند در حالی که دیمرها و منومرهای انسولین با سرعت بیشتری جذب می‌شوند. انسولین لیسپرو (Lispro) اولین آنالوگ تند اثر می‌باشد که تجزیه آن به منومر انسولین در بافت زیرپوستی، از انسولین Regular سریع‌تر است و بر اساس ساختار فضایی فاکتور رشد مشابه انسولین - ۱ (IGF-1) تهیه شده است. این ماده

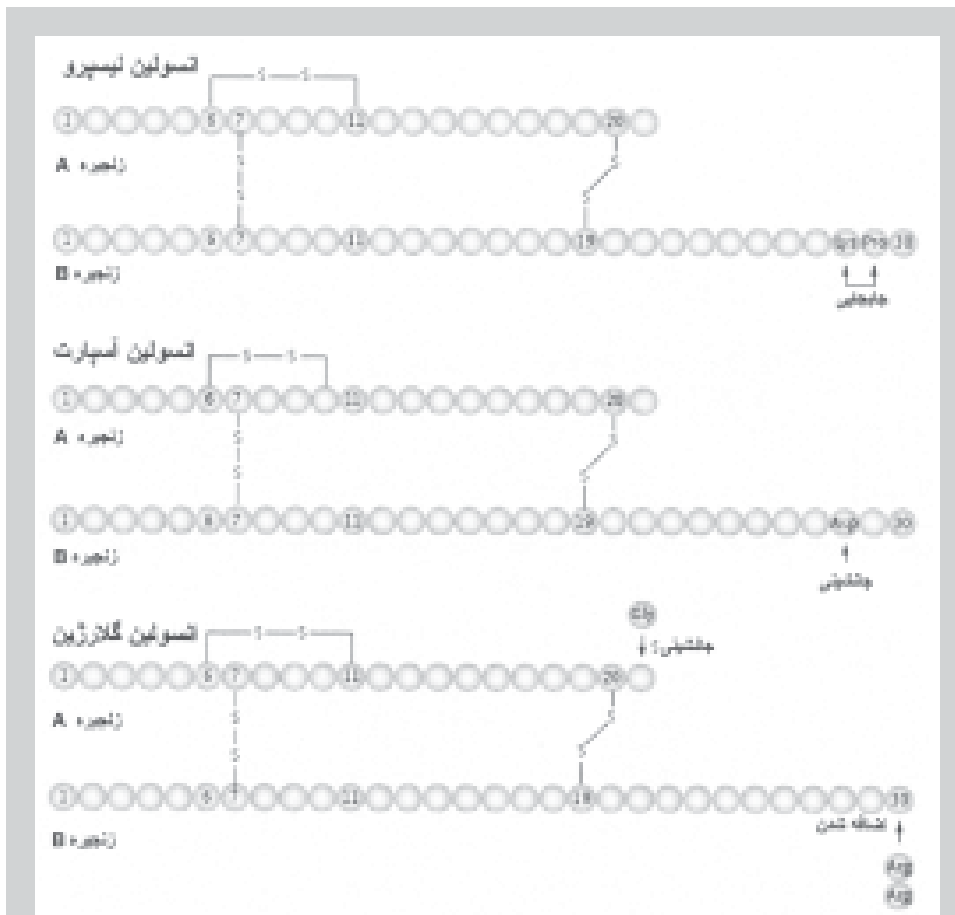
### ■ فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

آنالوگ های سریع اثر Lispro و Aspart خصوصیات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک مشابهی دارند (شکل ۲).

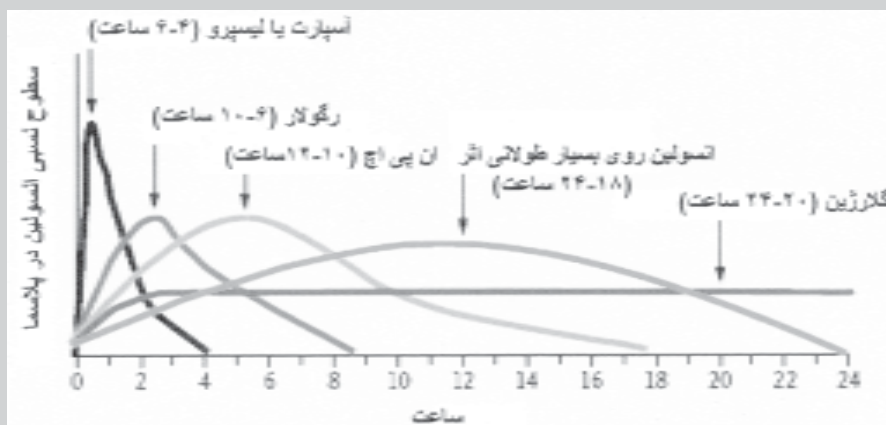
در مجموع، تزریق این آنالوگ های سریع اثر با دوز یکسان نسبت به انسولین Regular در نصف مدت مورد نیاز، غلظت حداکثر دو برابر

این آنتی بادی ها پس از گذشت زمان کاهش یافته و مشکل بالینی ایجاد نمی کنند.

آنالوگ تند اثر دیگر آسپارت (Aspart) می باشد که اسید آمینه پرولین آن با اسید آمینه دارای بار منفی آسپارتات جایگزین شده است. قدرت اتصال رسپتوری این آنالوگ مشابه به انسولین انسانی است (شکل ۱).



شکل ۱- تغییرات آمینواسیدی در ساختار انسولین Lispro، انسولین Aspart و انسولین Glargine



شکل ۲- نمودار تقریبی فارماکوکینتیک انسولین انسانی و آنالوگ‌های انسولین. طول اثر نسبی اشکال مختلف انسولین نشان داده شده است. طول اثر در افراد مختلف متفاوت خواهد بود.

رفته و زمان حداکثر اثر برابر  $46 \pm 94$  دقیقه برای انسولین Aspart بود که این معیار برای انسولین Regular  $62 \pm 173$  دقیقه می‌باشد ( $p < 0.001$ ). استفاده از این آنالوگ‌های تند اثر نیز کمتر منجر به تفاوت‌هایی در میزان جذب از محل تزریق شده و تفاوت بین فردی کمتری در بیماران به دنبال داشته است.

### ■ اثربخشی بالینی

#### □ دیابت تیپ I

به جز روش درمانی با پمپ انسولین، این آنالوگ‌های کوتاه اثر به عنوان انسولین Prandial مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هر دو نوع انسولین Lispro و Aspart نسبت به انسولین Regular برای کاهش هیپرگلیسمی پس از غذا ارجحیت دارند. به هر حال، نتایج حاصل از تزریقات

ایجاد می‌کند. از نظر مطالعات بالینی و اثر انسولین بر قند خون، معیارهای فارماکودینامیک معتبرتر از فارماکوکینتیک هستند. در طی یک مطالعه بالینی که در آن از روش Eglycemic clamp استفاده شده (به این صورت که ابتدا انسولین تزریق می‌شود و سپس گلوکز وریدی انفوزیون می‌شود تا سطوح پایدار گلوکز حاصل شود)، مشخص گردید که حداکثر اثر آنالوگ‌های تند اثر انسولین تقریباً دو برابر سریع‌تر از انسولین Regular می‌باشد. در یک مطالعه نشان داده شده است که با تجویز ۱۰ واحد انسولین Lispro میانگین ( $\pm SD$ ) حداکثر اثر انسولین برابر  $39 \pm 99$  دقیقه بوده که این معیار برای انسولین Regular  $39 \pm 179$  می‌باشد ( $p < 0.05$ ). در مطالعه‌ای دیگر انسولین Aspart با دوز ۰/۲ واحد بر کیلوگرم وزن بدن به کار

شروع انسولین درمانی با انسولین Lispro قبل از صرف غذا تأثیر بیشتری در کاهش میزان Hb گلیکوزیله نسبت به تجویز انسولین NPH یا مت فورمین هنگام خواب داشته است. محققان به این نتیجه رسیده‌اند که اضافه کردن هر عامل ثانویه با مکانیسم اثر متفاوت، در تثبیت مقادیر قند خون موثر است ولی تمرکز اثر آن باید بر کاهش هیپرگلیسمی به دنبال صرف غذا باشد. انسولین درمانی با انسولین‌های Prandial به تنهایی، به ندرت توصیه می‌گردد ولی هنگام شروع انسولین درمانی در بیماران دیابتی تیپ II می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

### ■ هیپوگلیسمی

به علت اثرات فارماکودینامیک سریع‌تر انسولین Lispro و Aspart کمتر منجر به کاهش قند خون نسبت به انسولین Regular می‌شود. یک مطالعه گسترده طی چندین سال در بیش از ۱۴۰۰ بیمار نشان داده که تواتر کاهش قند خون شدید (که احتیاج به کمک فرد دیگری برای بهبود داشته باشد)، با تجویز انسولین Lispro، ۲۵ درصد کمتر از انسولین Regular است. البته، این موضوع تعجب‌آور نخواهد بود، زیرا هیپوگلیسمی توسط آنالوگ‌های تند اثر سریع‌تر از انسولین Regular ایجاد می‌گردد. اثر سریع‌تر آنالوگ‌های تند اثر همچنین خطر هیپوگلیسمی ناشی از حرکات بدنی را نیز کاهش می‌دهد. بیمارانی که پس از صرف غذا، سریع‌تر فعالیت بدنی را شروع می‌کنند (۳-۱ ساعت پس از صرف غذا) نیازمند کاهش دوز انسولین هستند، در حالی که اگر فعالیت بدنی دیرتر شروع گردد

متعدد روزانه آنالوگ‌های انسولین کوتاه اثر، مدارکی دال بر بهبود سطوح Hb گلیکوزیله به دست ن داده است. علت احتمالی این می‌باشد که اکثر این مطالعات ممکن است همراه با درمان مناسب انسولین پایه نبوده باشند و یا شاید علت آن کنترل کافی قند خون قبل از مصرف این آنالوگ‌ها بوده باشد که اثبات برتری این آنالوگ‌ها را دشوار کرده است. به هر حال، ممکن است کنترل مطلوب هیپرگلیسمی پس از غذا و نیز تغییرات نسبی قند خون که به خوبی با Hb گلیکوزیله قابل بررسی نیستند در عدم پیشرفت عوارض ناشی از دیابت مهم و ضروری باشد. به نظر می‌رسد اثر کاهنده هیپرگلیسمی به دنبال صرف غذا، حاصل از تجویز آنالوگ‌های سریع اثر (به خصوص در ترکیب با آنالوگ‌های طولانی اثر یا انفوزیون مداوم زیرجلدی انسولین)، می‌تواند اثربخشی بهتری نسبت به انسولین Regular در کاهش عوارض دیابت داشته باشد. در یک مطالعه، هنگامی که انسولین درمانی پایه توسط دوزهای کوچک انسولین NPH قبل از غذا و خواب تشدید شد، اثر انسولین Lispro در بهبود سطوح Hb گلیکوزیله بهتر از انسولین Regular بوده است. در کل مطالعات نشان داده‌اند که تأثیر آنالوگ‌های تند اثر انسولین نسبت به انسولین Regular در کاهش مقادیر Hb گلیکوزیله، در بیمارانی که تحت درمان با انسولین به صورت انفوزیون مداوم زیرجلدی قرار داشته‌اند، مناسب‌تر بوده است.

### □ دیابت تیپ II

در بیماران دیابتی تیپ II که نسبت به اثر گلیبوراید (گلی بن کلامید) مقاوم شده‌اند،

Crystalline Aspart ترکیب اول حاوی ۲۵ درصد انسولین Lispro است در حالی که ترکیب دوم ۳۰ درصد انسولین Aspart دارد. از نظر عملی میزان پروتامین این دو فرآورده با NPH یکسان است. مطالعات نشان داده‌اند که اثربخشی این ترکیبات در مقایسه با انسولین ترکیبی (شامل ۷۰ درصد NPH و ۳۰ درصد انسولین Regular) در هیپرگلیسمی پس از غذا بیشتر است اما تفاوتی میان تاثیر آن‌ها در کاهش سطوح Hb گلیکوزیله وجود ندارد. تجویز این ترکیبات انسولینی به تنهایی، مشکل‌ساز است مخصوصاً برای افرادی که کمبود شدید انسولین دارند (بیشتر بیماران تیپ I و بسیاری از بیماران تیپ II دیابت) زیرا انسولین اگزوزن کافی، به دنبال صرف نهار در دسترس نخواهد بود. همچنین هنگامی که انسولین ترکیبی توسط قلم تزریق استفاده می‌شود باید یک انسولین سریع اثر برای تجویز قبل از صرف غذا در دسترس باشد، زیرا انسولین پروتامین را نمی‌توان برای تنظیم سریع سطوح قند خون به کار برد. انسولین‌های ترکیبی به جز دو مورد می‌توانند نیازهای بدنی Prandial بیماران را برآورده سازند، یکی بیماران تیپ II دیابت که نهار کمی مصرف می‌نمایند و دوم کسانی که نباید رژیم‌های غذایی پیچیده استفاده کنند.

### ■ خودکنترلی قند خون

اغلب دستورالعمل‌های اخیر انجمن دیابت آمریکا (حاصل بررسی‌های وسیع بالینی)، پیشنهاد می‌کنند که بیماران تیپ I باید میزان قند خون خود را ۳ بار یا بیشتر طی روز کنترل

(۵-۳ ساعت پس از صرف غذا) نیاز کمتری به کاهش دوز خواهند داشت.

### ■ موارد کاربرد

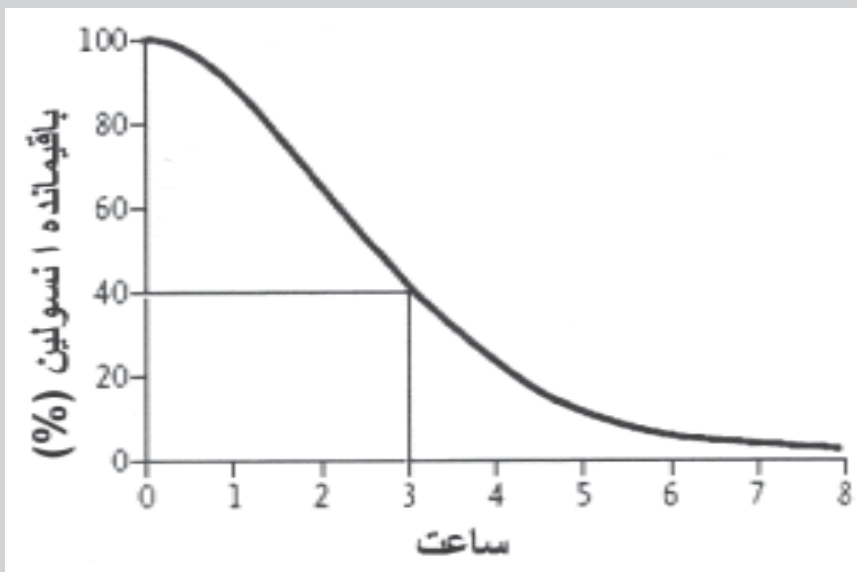
قلم‌های انسولین، هورمون درمانی Prandial را عملی‌تر نموده‌اند. از موارد قابل توجه دیگر در کاربرد آنالوگ‌های تند اثر انسولین این است که نیاز به صرف میان وعده‌های غذایی را کاهش داده‌اند. تجویز انسولین Regular قبل از شام، به علت داشتن طولانی بودن اثر نیاز به مصرف شبانه میان وعده غذایی را افزایش می‌دهد اما با تجویز آنالوگ‌های تند اثر، مصرف این میان وعده غذایی شبانه، غیر ضروری خواهد بود. مصرف کالری اضافه هنگام خواب جهت درمان هیپرگلیسمی احتیاج به تجویز انسولین اضافی خواهد داشت. زمان تلف شده میان تزریق انسولین و صرف غذا که به عنوان Lag time شناخته می‌شود در کنترل هیپرگلیسمی پس از غذا بسیار اهمیت دارد، به عنوان مثال هیپرگلیسمی به دنبال صرف غذا با سطوح اولیه گلوکز حدود ۱۸۰ mg/dl (۱۰ mmol/lit) با time Lag حداقل ۱۵ دقیقه کنترل می‌شود. هر چه سطح گلوکز اولیه قبل از صرف غذا بیشتر باشد، طولانی بودن Lag time مطلوب‌تر خواهد بود.

### ■ انسولین‌های ترکیبی

در حال حاضر در آمریکا دو انسولین ترکیبی حاوی آنالوگ‌های سریع اثر، در دسترس است: ۱- Neutral Protamine Lispro (یا انسولین لیسپرو پروتامین) و ۲- ترکیب Protamine

تنظیم دوز بعدی انسولین قرار گیرد. برای آن دسته از بیمارانی که دوز انسولین خود را قبل از غذا و بین وعده‌های غذایی خود را اضافه می‌کنند، اطلاع از میزان انسولین جذب شده قبل از تجویز دوز جدید ضروری می‌باشد، در غیر این صورت، ممکن است به دنبال اثر توده انسولین، هیپوگلیسمی ایجاد شود. اثر توده انسولین با مطالعه تحقیقات انجام شده توسط پژوهشگران، با استفاده از روش Clamping Euglycemic به بهترین وجه قابل درک است. این محققان دریافتند که هنگام تزریق ۰/۲ واحد بر کیلوگرم انسولین Aspart یا Regular

نمایند. در مرکز مراقبت دیابت، واقع در مرکز پزشکی دانشگاه واشنگتن، بیماران دیابت تیپ I که تحت درمان با تزریقات مکرر یا پمپ انسولین هستند، قند خونشان را به طور متوسط ۵ بار در روز کنترل می‌نمایند که اغلب این موارد Post-prandial می‌باشند. افرادی که به طور مکرر میزان قند خون خود را اندازه می‌گیرند باید در مورد پدیده توده انسولین (Insulin Stacking) محتاط باشند، چرا که کنترل و اندازه‌گیری گلوکز خون قبل از حداکثر اثر دوز قبلی انسولین (و یا قبل از حداکثر اثر انسولین NPH)، نباید معیاری برای



شکل ۳- زمان اثر انسولین Aspart. برای تجویز انسولین Aspart از روش Euglycemic clamp استفاده شده است (۰/۲ واحد بر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی). استفاده از این منحنی برای جلوگیری از Insulin Stacking بیمار قابل استفاده خواهد بود. برای مثال، ۳ ساعت بعد از تزریق ۱۰ واحد انسولین Aspart، در حدود ۴۰ درصد دوز اولیه یا ۴ واحد انسولین در بدن باقی می‌ماند.



انسولین NPH دیرتر است و حداکثر فعالیت پایین تری دارد. سرعت جذب انسولین Glargine از محل‌های مختلف تزریق تفاوت چندانی ندارد. به علاوه، هیچ مدرکی مبنی بر تجمع انسولین Glargine پس از چند تزریق وجود ندارد. داده‌های فارماکودینامیک نیز با این مشاهدات همسو هستند، زیرا فعالیت متابولیک این نوع انسولین در افراد داوطلب طبیعی به بیش از ۳۰ ساعت می‌رسد که پس از زمان در مقایسه با انسولین NPH که پس از حدود ۴ تا ۸ ساعت به حداکثر اثر می‌رسد و سپس یک افت سریع اثر طی مدت ۱۲ تا ۱۴ ساعت دارد، متفاوت است. در مطالعه‌ای دیگر بر روی فارماکودینامیک Glargine مشخص شده که این فرآورده حداکثر اثر نداشته و میانگین و انحراف معیار طول اثری برابر  $4 \pm 22$  ساعت داشته است. همچنین تفاوت‌های بین فردی سرعت انفوزیون گلوکز مورد نیاز برای حفظ وضعیت یوگلیسمی با انسولین گلارژین، کمتر از هر دو فرآورده NPH و انسولین روی طویل اثر بوده است. توجه بیشتر به مطالعات فارماکودینامیک انجام شده اهمیت چندانی ندارد چرا که نتایج اکثر این مطالعات حاصل از جمعیت‌های نسبتاً کوچک است و ممکن است تفاوت‌های بین فردی میان شروع اثر و طول اثر وجود داشته باشد. همچنین دوزهای انسولین استفاده شده در مطالعات مختلف یکسان نبوده و نیز مطالعات بر روی افراد و جمعیت‌های مختلفی صورت پذیرفته که منجر به نتایج متفاوت در نحوه اثر دارو شده است.

به صورت زیرجلدی در محفظه شکمی ۲۰ فرد غیر دیابتی سرعت انفوزیون گلوکز، به عنوان یک معیار عملکرد انسولین، در مقایسه با سیر ظهور انسولین در خون، طولانی‌تر بوده است. حداکثر اثر انسولین Regular بر گلوکز خون پس از ۱۸۰ تا ۳۰۰ دقیقه ظاهر می‌شود که این زمان برای انسولین Aspart ۹۰ تا ۱۶۰ دقیقه می‌باشد، البته انسولین Aspart پس از ۳۰۰ دقیقه هنوز دارای فعالیت قابل توجه است (شکل ۳)، همچنین تفاوت‌هایی میان بیماران بر اساس میزان جذب دارو وجود دارد. الگوهای موجود پمپ‌های انسولین، بر مبنای این اطلاعات برنامه‌ریزی شده‌اند، بنابراین خطر حاصل از توده انسولین با آن‌ها کمتر خواهد بود.

### ■ آنالوگ‌های طولانی اثر

اولین آنالوگ طولانی اثر انسولین، انسولین Glargine بود که در بهار سال ۲۰۰۱ معرفی گردید. این محصول توسط جایگزینی اسید آمینه گلیسین به جای آسپاراژین در موقعیت  $A_{21}$  و نیز اضافه کردن دو مولکول آرژنین در موقعیت  $B_{30}$  شکل گرفته است (شکل ۱). این تغییرات ساختاری منجر به تغییر نقطه ایزوالکتریک به سمت یک pH خنثی شده که موجب تولید یک مولکول انسولین با حلالیت کمتر در محل تزریق گردید که پس از تزریق زیرجلدی در محل تزریق رسوب و یک شکل ذخیره‌ای ایجاد می‌کند که به آرامی انسولین آزاد خواهد کرد (شکل ۲).

### ■ فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

جذب انسولین Glargine در مقایسه با

## ■ اثربخشی بالینی

### □ دیابت تیپ I

در اکثر مطالعات انسولین Glargine با انسولین NPH مقایسه شده است. از آنجایی که انسولین Glargine دارای ظاهری شفاف و انسولین NPH کدر می‌باشد، معمولاً بررسی بالینی به صورت Open Label (برچسب مشخص) بوده است. در مجموع، مطالعات نشان‌دهنده عدم وجود یا تفاوت جزئی در میزان کنترل قند خون، میان انسولین Glargine و انسولین NPH بوده است اما خطر ایجاد هیپوگلیسمی، به ویژه هیپوگلیسمی شبانه با انسولین Glargine کمتر بوده است. زمانی که انسولین Glargine به بیماران دیابتی تیپ I در قبل از شام و یا موقع خواب تجویز گردید، سطح Hb گلیکوزیله کاهش یافت اما در افرادی که روزانه چهار تزریق انسولین NPH را به عنوان انسولین پایه دریافت کرده بودند، تغییری در سطوح Hb گلیکوزیله دیده نشد. هیپوگلیسمی شبانه، با انسولین Glargine، کمتر از NPH بود و نیز سطوح Hb گلیکوزیله در دو گروه مورد بررسی به ترتیب ۶/۴ و ۶/۶ درصد بوده است (میزان هموگلوبین گلیکوزیله طبیعی کمتر از ۶/۵ درصد باید باشد).

در هر حال، دو مطالعه در آمریکا بر روی افراد چاق دیابتی تیپ I انجام گرفته است. در مطالعه اول ۳۳۴ نفر انسولین Regular و در مطالعه دیگر ۶۱۹ نفر انسولین Lispro را به ترتیب به مدت ۲۸ و ۱۶ هفته به عنوان انسولین Prandial استفاده کرده بودند، در این دو گروه تفاوت چندانی در سطوح Hb گلیکوزیله، با

مصرف انسولین Glargine یا NPH، به عنوان انسولین Basal، مشاهده نگردید اما خطر ایجاد هایپوگلیسمی فقط با استفاده از انسولین Regular به عنوان انسولین Prandial کاهش یافت (به ترتیب ۳۹/۹ درصد و ۴۹/۲ درصد).

### □ دیابت تیپ II

برای درمان افراد دیابتی تیپ II، تاثیر انسولین Regular همراه یک داروهای خوراکی کاهش‌دهنده قند خون، به اندازه انسولین NPH است. در گسترده‌ترین مطالعه انجام شده تا به امروز که توسط Riddle و همکاران انجام شده دو نوع انسولین Regular و NPH به صورت تصادفی به ۷۵۶ بیمار دیابتی تیپ II با میزان متوسط Hb گلیکوزیله ۸/۶ درصد بدون دریافت انسولین Prandial، تجویز گردید. تقریباً در ۶۰ درصد بیماران در هر دو گروه میزان Hb گلیکوزیله به زیر ۷ درصد کاهش یافت ولی تواتر ایجاد هایپوگلیسمی شبانه در گروهی که انسولین NPH دریافت کرده بودند، بیشتر بود.

در بیماران دیابتی تیپ II با سطوح بالاتر Hb گلیکوزیله (سطوح بالاتر از ۱۰ درصد)، رسیدن به مقادیر هدف زیر ۷ درصد، با انسولین Basal به تنهایی مشکل‌تر است. در یک مطالعه به عمل آمده بر روی ۴۲۶ بیمار یا Hb گلیکوزیله نزدیک به ۹، با وجود تجویز انسولین Glargine یا NPH به مدت ۱۲ ماه سطوح Hb گلیکوزیله، بالاتر از ۸ درصد باقی ماند. برای افرادی که با انسولین Glargine یا NPH سطوح گلوکز ناشتای خونشان به ۱۲۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر رسیده بود، میزان Hb گلیکوزیله پس از ۱۲ ماه به ترتیب بالای ۷/۷ درصد و ۷/۶ درصد بوده است. دلیل

بنابراین، بر اساس این سناریوی معمول بالینی، دستیابی به سطوح قند خون مناسب، با انسولین Basal به تنهایی میسر نخواهد بود.

پرسش دوم بیماران مربوط به زمان تزریق انسولین Basal است. به طور کلی، به نظر می‌رسد تزریق شبانه NPH، به عنوان انسولین Basal، نسبت به تزریق همان دوز در صبح بهتر است. در اکثر تحقیقات انجام شده جهت ارزیابی اثر انسولین Glargine در افراد مبتلا به دیابت تیپ II، بدون حضور انسولین Prandial، انسولین قبل از خواب شبانه تزریق شده است. در هر حال، در یک بررسی گسترده شامل ۶۹۵ بیمار دیابتی تیپ II، سطوح Hb گلیکوزیله با تزریق صبحگاهی انسولین Glargine نسبت به تزریق شبانه آن، کاهش بیشتری پیدا کرده است (هر دو گروه مورد بررسی صبح‌ها Glimepride نیز دریافت کرده بودند). در تحقیق دیگری که بر روی ۳۷۸ مورد دیابتی تیپ II انجام گرفته، مشخص شده است که هنگام تزریق انسولین Glargine (روزانه یک بار) همراه انسولین prandial تفاوتی میان تزریق هنگام صبح، شام یا قبل از خواب در پروفایل ۲۴ ساعت قند خون مشاهده نشده است. در هر حال، نتایج حاصل بیانگر آن است که تجویز روزانه انسولین Glargine به عنوان انسولین Basal برای تمام بیماران دچار کمبود شدید انسولین، به ویژه بیماران تیپ I ممکن است کافی نباشد.

#### ■ موارد خاص

با توجه به ازدیاد شیوع دیابت در کودکان،

احتمالی برای توجیه عدم کنترل بهتر دیابت در چنین مواردی این است که متوسط میزان انسولین مورد استفاده در آنان، فقط حدود ۲۰ واحد بود. هیپوگلیسمی علامت‌دار در افرادی که انسولین Glargine دریافت کرده بودند، ۳۳ درصد و در افرادی که انسولین NPH دریافت کرده بودند، ۴۱ درصد می‌باشد ( $p = 0/04$ ). بر اساس نتایج مقاله Riddle و همکاران، موارد هیپوگلیسمی با انسولین Glargine کمتر از NPH بوده است ( $P < 0/001$ ). در تحقیق دیگری که اثر انسولین Glargine و NPH را مقایسه نموده نتایج مشابه بوده است، به این صورت که موارد هیپوگلیسمی شبانه با انسولین Glargine کمتر از NPH بود و نیز سطوح Hb گلیکوزیله در دو گروه تفاوت نداشت. از این مطالعات چند سوال در مورد درمان مناسب دیابت برمی‌آید: اول این که زمان مناسب برای شروع درمان ترکیبی انسولین Basal و Prandial در افراد دیابتی تیپ II چه موقع می‌تواند باشد؟ با وجود دلایلی مبنی بر کاهش میزان Hb به زیر ۷ درصد با انسولین Basal به تنهایی، باید یادآور شد سطوح Hb گلیکوزیله در این افراد مورد بررسی در شروع پروتکل درمانی به میزان متوسطی بالاتر از هدف بوده است. به عنوان مثال، در مطالعات مورد بحث در فوق سطوح پایه Hb گلیکوزیله حدوداً ۸/۶، ۹ و ۸/۵ درصد بوده است. در ایالات متحده درمان با انسولین فقط زمانی آغاز می‌شود که سطوح گلوکز بسیار بالاتر از موارد یاد شده باشد. در یک مطالعه آینده نگر Cohort درمان با انسولین زمانی برای بیماران آغاز شده که میزان متوسط Hb گلیکوزیله حدود ۱۰/۴ درصد باشد.

## ■ مادران باردار

اطلاعات حاصل از مطالعات بالینی تصادفی دوسوکور و آینده‌نگر آنالوگ‌های انسولین در مادران باردار کم است با این حال بررسی‌های گذشته‌نگر، هیچ‌گونه تفاوتی را میان عوارض انسولین Lispro و انسولین Regular، در مادر و جنین نشان نداده‌اند. در واقع، اکثر نتایج در رابطه با سلامت آنالوگ‌های انسولین در بارداری مربوط به انسولین Lispro است. نتایج یک مطالعه حاکی از عدم عبور انسولین Lispro از جفت همچون دیگر آنالوگ‌های انسولین می‌باشد. به عنوان مثال، Bhattacharyya و همکاران گزارش کرده‌اند که از یک طرف مصرف هر دو آنالوگ انسولین (Regular در ۱۳۸ بیمار و Lispro در ۷۵ بیمار)، هیچ‌گونه عارضه‌ای بر جنین نداشته است اما سطوح Hb گلیکوزیله را کاهش داده‌اند. گزارش‌های اخیر نیز حاکی از نتایج مشابه بوده‌اند.

بیشترین نگرانی در مورد مصرف انسولین Lispro در حین حاملگی زمانی شکل گرفت که یک گزارش در سال ۱۹۹۹ اعلام داشت ۳ مورد از ۱۰ خانم بارداری که این نوع انسولین را در دوران حاملگی مصرف کرده بودند دچار پیشرفت رتینوپاتی دیابتی در سه ماهه سوم بارداری شده بودند. در هر حال، یک مطالعه آینده‌نگر جدیدتر در ۶۹ خانم باردار نشان دهنده عدم تفاوت میان بروز نفروپاتی دیابتی، میان مصرف دو آنالوگ انسولین Lispro و Regular بوده است و سطوح Hb گلیکوزیله نیز در سه ماهه اول بارداری با مصرف انسولین Lispro به میزان معنی‌داری پایین‌تر بود. در حال حاضر

مصرف انسولین در این گروه رو به افزایش است. یک مشکل عملی مربوط به استفاده از آنالوگ‌های سریع انسولین اثر در کودکان دبستانی است، زیرا اغلب آن‌ها تمایل به صرف یک غذای سبک در اواخر بعد از ظهر دارند. یک روش، تزریق دوز کوچک اضافی Prandial از انسولین Aspart یا Lispro است اما برخی متخصصان دیابت تزریق انسولین Regular قبل از نهار را ترجیح می‌دهند، زیرا موجب هیپرانسولینمی تاخیری در بعد از ظهر می‌شود که محتاج یک غذای سبک است.

در مقایسه با نتایج حاصل از بزرگسالان، اطلاعات کمتری مبنی بر مصرف انسولین Glargine در کودکان وجود دارد. هیچ مطالعه فارماکوکینتیکی در کودکان انجام نشده، اگرچه گزارشی دال بر سطوح کمتر انسولین آزاد شبانه کودکان دریافت‌کننده انسولین Glargine نسبت به کودکان دریافت‌کننده انسولین NPH وجود دارد. در یک مطالعه در ۳۴۹ کودک ۵ تا ۱۶ ساله، سطوح Hb گلیکوزیله در کودکانی که انسولین Glargine و کودکانی که انسولین NPH دریافت کرده بودند، متفاوت نبود، در حالی که موارد هیپوپوگلیسمی در گروهی که انسولین Glargine دریافت نموده بودند، کمتر گزارش شده است. نتایج مشابه با ۱۱۴ کودک که انسولین Glargine قبل از خواب و انسولین NPH صبح هنگام استفاده کرده بودند، به دست آمده است. بنابراین، در این گروه نیازی به تجویز انسولین Prandial همراه نهار نخواهد بود.

بودند نشانگر شیوع کمتر هیپوگلیسمی با این آنالوگ‌ها بوده‌اند اما این نتایج متفاوت بودند.

### ■ آنالوگ‌های جدید

در آینده نزدیک دو آنالوگ انسولین معرفی خواهند شد، یکی انسولین Detemir که آنالوگ طولانی اثر با pH خنثی است که مشتق آسپله انسولین می‌باشد. انسولین Detemir بعد از تزریق از طریق لیزین موقعیت B<sub>29</sub>، به یک زنجیره اسید چرب موجود در آلبومین متصل می‌شود که موجب کاهش سطوح آزاد آن می‌گردد. نتایج اولیه نشان داده‌اند که تفاوت جذب بین فردی این ترکیب، کمتر از NPH می‌باشد که در نتیجه آن عوارض هیپوگلیسمی و نیز از دست رفتن وزن کمتر خواهد بود. در مقایسه با انسولین Glargine، طول اثر انسولین Detemir کوتاه‌تر است، از این رو، در دیابت تیپ I باید دو بار در روز تزریق شود.

انسولین Glulisine آنالوگ سریع اثر انسولین و دارای خواص فارماکوکینتیک مشابه انسولین Lispro و انسولین Aspart می‌باشد. در آینده نزدیک تجویز انسولین به صورت استنشاقی و خوراکی نقش مهمی در انسولین درمانی prandial خواهند داشت.

### ■ نتایج

تکامل ساختار انسولین، از فرآورده‌های حیوانی به انسانی، حاصل از تکنولوژی نو ترکیب تا آنالوگ‌های انسولین امروزی حاصل بیش از ۸۰ سال همکاری شیمیدانان، محققان بالینی و میلیون‌ها تن بیمار دیابتی بوده است.

اکثر محققان معتقدند که انسولین Lispro در بارداری بی‌خطر است. نتایج مشابه در مورد مصرف انسولین Aspart یا انسولین Glargine در دسترس نمی‌باشد. با این حال، مطالعات مرتبط با اتصال به گیرنده IGF-1 و قدرت متابولیک و میتوژنیک انسولین Glargine حاکی از افزایش میل اتصالی گیرنده‌ای به IGF-1 و قدرت میتوژنیک، در کشت سلولی انسانی استئوسارکوما، بوده است. از نظر تئوری، اثرات توکسیکولوژیک با این تغییرات مرتبط است. برای مثال IGF-1 نقش بارزی در پیشرفت سرطان‌های سینه، تخمدان، استخوان و نیز رتینوپاتی دیابتی دارد. از این جهت مصرف انسولین Glargine در بارداری عاقلانه به نظر نمی‌رسد.

### ■ انفوزیون مداوم انسولین زیرجلدی

کاربرد هر دو نوع انسولین Lispro و Aspart به صورت انفوزیون مداوم زیرجلدی مورد تایید می‌باشد. بررسی‌های اخیر شامل ۶ مطالعه جامع نگر (Meta-analysis) یکی به صورت موازی (Parallel)، تصادفی، کارآزمایی بالینی کنترل شده و ۵ مطالعه دیگر به صورت تصادفی و متقاطع، آنالوگ‌های انسولین را با انسولین Regular انسانی مقایسه کرده‌اند. محققان دریافته‌اند که با مصرف آنالوگ‌های کوتاه اثر انسولین یک کاهش جزئی اما معنی‌دار، در سطوح Hb گلیکوزیله در حدود ۰/۲۶ درصد (با حدود اطمینان ۹۵ درصد به صورت ۰/۴۷ تا ۰/۰۶ درصد و  $p = ۰/۰۱$ ) وجود دارد. برخی از این مطالعات که به صورت جامع نگر انجام گرفته

انسولین درمانی بیشتر از آن که علم باشد هنر است. همراه با تجهیزات بهتر جهت ثبت و کنترل قند خون، برای کاهش عوارض دیابت با تنظیم Hb گلیکوزیله در سطوح طبیعی نیازمند ترکیبات انسولین با حداقل خطر و بیشترین قابلیت خواهد بود. استفاده از آنالوگ‌های انسولین به صورت Basal و Prandial به میزان زیادی این امر را، با کنترل دقیق قند خون همراه با حداقل خطر هیپوگلیسمی فراهم آورده‌اند. استفاده صحیح از آنالوگ‌های انسولین انعطاف‌پذیری بیشتری برای بیمار، در رابطه با فاصله زمانی صرف غذا، میان وعده‌ها، ورزش و فعالیت‌های بدنی ایجاد می‌کند و منجر به افزایش توانایی شده و زندگی طبیعی برای او

به ارمغان می‌آورد. با این حال، هنوز انسولین درمانی کامل نبوده و در حال حاضر تقلید شرایط ترشحی انسولین طبیعی غیرممکن است. همچنین برای برخی افراد مخصوصاً کودکان و نوجوانان، رژیم انسولینی، شامل چهار بار تزریق یا بیشتر طی روز، بسیار مشکل‌آفرین بوده و گاهی منجر به شکست درمان می‌گردد. به امید روزی که پیشرفت تکنولوژی کمک بیشتری به بهبود روش‌های انسولین درمانی کند.

#### منبع

Hirsch IB. Insulin Analogues. N Engl J Med. 2005; 352: 174-183.

