

Инсулин гларгин: фармакокинетические и фармакодинамические основы клинического эффекта

Климонтов В.В., Мякина Н.Е.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск
(директор – акад. РАН В.И. Коненков)

Гларгин стал первым длительно действующим аналогом инсулина, разработанным для удовлетворения потребности в базальном инсулине на протяжении суток в режиме одной инъекции. Фармакокинетика гларгина характеризуется биотрансформацией в метаболиты M1 и M2, что делает В-цепь молекулы гларгина идентичной В-цепи инсулина человека. Концентрации активных метаболитов M1 и M2 в плазме не имеют выраженного пика, что обуславливает более низкую вариабельность гликемии и риск гипогликемии по сравнению с НПХ-инсулином. По метаболической активности метаболиты M1 и M2 подобны инсулину гларгин, в то время как их митогенный эффект не превышает таковой у инсулина человека. Несмотря на то, что аффинность гларгина к рецептору инсулиноподобного фактора роста-1 значительно выше, чем у человеческого инсулина, *in vivo* гларгин не оказывает пролиферативный эффект благодаря быстрому преобразованию в метаболиты. Вариабельность фармакокинетики и фармакодинамики гларгина сопоставима с другими инсулинами. Указанные особенности имеют важное значение для клинической эффективности и безопасности применения гларгина.

Ключевые слова: сахарный диабет; инсулин; гларгин; метаболит M1 и M2; фармакокинетика; фармакодинамика; вариабельность действия инсулина; гипогликемии; митогенный эффект.

Insulin glargine: pharmacokinetic and pharmacodynamic basis of clinical effect

Klimontov V.V., Myakina N.E.

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation

Glargine became the first long-acting insulin analogue. Glargine was designed to meet basal insulin requirements throughout the day with a single injection. Pharmacokinetics of insulin glargine is characterized by biotransformation into metabolites M1 and M2 that transforms the B chain of glargine so it is similar to the B chain of human insulin. Plasma concentrations of active M1 and M2 metabolites have no pronounced peaks during the day, resulting in lower glucose variability and hypoglycaemia risk when compared with NPH insulin. The metabolic activities of M1 and M2 metabolites are similar to the effect of glargine, whereas the mitogenic effects of these metabolites do not exceed the effect of human insulin. Insulin glargine shows a higher affinity for the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor when compared with human insulin. Glargine has no proliferative effect *in vivo* owing to its rapid conversion into metabolites. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability of glargine is comparable to other insulins. These characteristics are important for the clinical efficacy and safety of glargine.

Keywords: diabetes; insulin glargine; metabolite M1; metabolite M2; pharmacokinetics; pharmacodynamics; variability of insulin action; hypoglycemia; mitogenic effects

DOI: 10.14341/DM2014499-107

Инсулин гларгин – первый и наиболее изученный аналог инсулина длительного действия. Молекула гларгина создана фирмой HOECHST AG, предшественником SANOFI-Aventis, запатентована в 1988 г., в 2000 г. препарат выведен на фармацевтический рынок [1]. Более трех десятилетий интенсивных исследований показали очевидные преимущества гларгина перед человеческими инсулинами длительного действия. Однако механизм действия данного инсулина, и в частности, его митогенный эффект, остаются предметом интенсивных исследований и дискуссий [2, 3]. В настоящем обзоре мы обобщили данные литературы о фармакокинетических и фармакодинамических аспектах действия

гларгина, важных для понимания особенностей его клинически значимых эффектов.

Абсорбция из места введения и суточный профиль действия гларгина

Молекула гларгина отличается от молекулы инсулина человека наличием двух дополнительных остатков аргинина в карбоксильном конце В-цепи (положения В31 и В32), а также заменой аспарагина на глицин в 21 положении А-цепи. Изоэлектрическая точка гларгина смещена в сторону нейтральных значений, с рН 5,4 (в нативном инсулине) до 7,0. Это обеспечивает хо-

рошую растворимость в кислом содержимом флакона и микропреципитацию при физиологических значениях рН. При инъекции в подкожную клетчатку гларгин преципитирует и образует депо, из которого постепенно поступает в кровоток [4].

Исследования фармакодинамики гларгина проведены с использованием клэмп-технологий. Клэмп-методы (от англ. clamp – закреплять, фиксировать) основаны на временном искусственном поддержании в крови определенных концентраций глюкозы и инсулина, интересующих исследователя. По уровню поддерживаемой гликемии клэмп может быть гипо-, эу- и гипергликемическим. Часто используется гиперинсулинемический эугликемический клэмп, который подразумевает создание заведомо избыточной концентрации инсулина и введение глюкозы с той скоростью, которая нужна для поддержания нормогликемии. Так как пациент при таком исследовании находится в покое, можно считать, что скорость введения глюкозы, необходимая для поддержания нормогликемии, отражает внутри- и межиндивидуальную вариабельность фармакологических свойств инсулина. Применение клэмп-методик показало более раннее начало и более равномерный профиль действия, с достижением стабильного плато, у гларгина по сравнению с НПХ (нейтральный протамин Хагедорна)-инсулинами [5, 6]. Установлено, что длительность действия гларгина в большинстве случаев близка к 24 ч. Суточный дозозависимый эффект сохраняется и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), имеющих ожирение: в условиях эугликемического клэмпа при подкожном введении гларгина в дозах 0,5–2 ЕД/кг максимальная скорость инфузии глюкозы составила 9,4, 6,6, 5,5 и 2,8 мкмоль/кг/мин для дозы 2, 1,5, 1 и 0,5 ЕД/кг соответственно [7].

Сравнение гларгина с другим аналогом инсулина длительного действия – детемиром в условиях эугликемического клэмпа показало, что при введении больным СД 1 типа (СД1) в дозе 0,35 ЕД/кг аналоги проявляли одинаковый сахароснижающий эффект лишь в первые 12 ч; в последующие часы скорость инфузии глюкозы снижалась более резко при использовании детемира ($p < 0,001$), что означает более выраженный пик действия детемира. Средняя длительность действия гларгина составила 24 ч, детемира – 17,5 ч ($p < 0,001$) [8]. В другом исследовании с повторным эугликемическим клэмпом, проведенном с интервалом в одну неделю, сравнивались фармакодинамика гларгина и детемира у больных СД2. При однократном подкожном введении в дозе 0,5 ЕД/кг оба аналога имели одинаковую продолжительность дей-

ствия, при этом максимальная скорость инфузии глюкозы, необходимая для поддержания нормогликемии, была больше при использовании детемира, чем при использовании гларгина [9].

Биотрансформация гларгина в условиях *in vivo*

Установлено, что в условиях *in vivo* гларгин подвергается биотрансформации с образованием двух основных метаболитов: М1 и М2, а также промежуточного продукта IM (рис. 1). Вначале с карбоксильного конца В-цепи удаляется остаток аргинина (образуется промежуточный метаболит IM), далее удаляется еще один аргининовый остаток с того же конца, при этом В-цепь становится идентичной таковой в молекуле инсулина человека (метаболит М1). В ходе дальнейшего метаболизма от В-цепи отщепляется остаток треонина с образованием метаболита М2. Наличие метаболитов М1 и М2 обнаружено в образцах подкожной клетчатки, взятых через 2 ч после введения гларгина. Таким образом, биотрансформация начинается уже в месте инъекции [10]. В плазме крови гларгин подвергается быстрому энзиматическому преобразованию в метаболиты М1 и М2, предположительно с участием карбоксипептидаз [11].

Основным метаболитом гларгина является М1. У больных СД1 после подкожной инъекции в дозе 0,4 ЕД/кг М1 быстро появляется в кровотоке и преобладает над концентрацией интактного гларгина и всех других метаболитов в течение 24 ч (рис. 2) [12]. Установлено наличие корреляции между концентрацией М1 и дозой гларгина у пациентов с СД1 [13] и СД2 [14, 15]. Изучение соотношений концентраций гларгина и его метаболитов у больных СД2 после инъекции в дозе 0,4 и 0,8 ЕД/кг показало присутствие М1 в кровотоке в качестве преобладающей формы у всех пациентов; концентрация гларгина *per se* составляла лишь 4,6–15%, у некоторых обследованных неизменный гларгин не выявлялся вовсе [15]. У пациентов с СД2, получавших гларгин в течение 36 нед, концентрация М1 в сыворотке крови возросла от неопределяемой ($< 0,2$ нг/мл) до 1,5 нг/мл, в то время как концентрация гларгина и М2 не превышала порог чувствительности метода [14].

Таким образом, инсулин гларгин в определенной степени является пролекарством: в условиях *in vivo* он быстро и почти полностью метаболизируется с образованием активных соединений с В-цепью, идентичной или близкой по структуре человеческому инсулину. Процесс биотрансформации начинается в депо в месте инъекции и продолжается в системном кровотоке.

В настоящее время исследуется новый препарат гларгина с концентрацией 300 ЕД/мл (гларгин U300). У пациентов с СД1 в условиях 36-часового эугликемического клэмпа не обнаружено принципиальных различий в метаболизме «обычного» и концентрированного гларгина, однако стабильная концентрация метаболита М1 после введения гларгина U300 сохранялась дольше, а его профиль был более «плоским» по сравнению с тра-



Рис. 1. Биотрансформация гларгина *in vivo*.

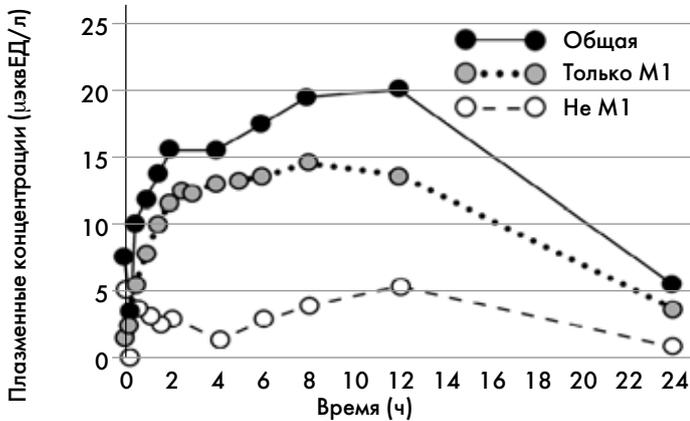


Рис. 2. Концентрация гларгина и его метаболитов в крови у больных СД1 во время 24-часового эугликемического клэмпа [12].

диционной формой препарата [16]. Можно предполагать, что оптимизированные фармакокинетические свойства концентрированного гларгина реализуются в клинически значимые особенности его сахароснижающего эффекта.

Вариабельность действия гларгина

Известно, что метаболические эффекты, индуцированные одной и той же дозой инсулина, существенно отличаются у разных людей и даже у одного человека. Данные отличия обозначаются как межиндивидуальная и внутрииндивидуальная (интраиндивидуальная) вариабельность действия. Различия эффекта могут быть связаны с особенностями скорости абсорбции и метаболизма инсулина (фармакокинетический аспект вариабельности), а также с отличиями в действии инсулина на чувствительные клетки (фармакодинамический аспект). О вариабельности фармакокинетики инсулина судят по его концентрации в плазме крови, для оценки фармакодинамической вариабельности применяют клэмп-методы. Высокая вариабельность кинетики и действия инсулина затрудняет подбор дозы и повышает риск гипогликемий [17].

У здоровых лиц в условиях эугликемического клэмпа интраиндивидуальная вариабельность концентрации гларгина находится в пределах 19–21%, межиндивидуальная вариабельность концентрации составляет 19%, а различия в скорости инфузии глюкозы (фармакодинамическая вариабельность) — 34% [18]. Возможно, межиндивидуальная вариабельность эффекта гларгина связана с неодинаковой скоростью образования метаболита М1: количество гларгина, определяемого в виде М1, варьирует от 52,5 до 87% у разных людей [11].

Различия в дизайне, методологических аспектах и методах статистического анализа требуют осторожности при сопоставлении данных разных исследований по вариабельности инсулинов. В нескольких работах проводилось прямое сравнение показателей вариабельности гларгина и других препаратов базального инсулина. У здоровых лиц интраиндивидуальная фармакодинамическая вариабельность эффекта гларгина и НПХ-инсулина

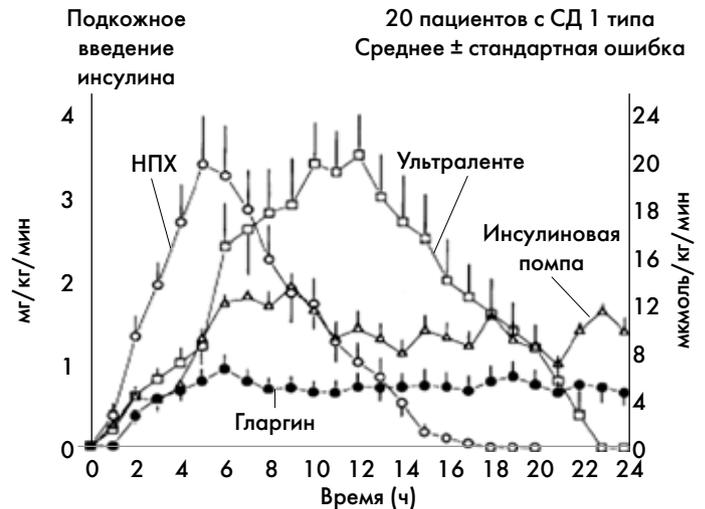


Рис. 3. Почасовая скорость инфузии раствора глюкозы на фоне применения НПХ, гларгина, непрерывной подкожной инфузии ультракороткого инсулина у больных СД1 во время 24-часового эугликемического клэмпа [20].

при подкожной инъекции в дозе 0,4 ЕД/кг оказалась сопоставимой и составила 31% и 22% соответственно ($p > 0,05$). При этом внутрииндивидуальная вариабельность суточного профиля была меньше на 30% ($p < 0,05$) у гларгина, чем у НПХ-инсулина [19]. Как показано на рис. 3, у больных СД1 межиндивидуальная фармакокинетическая и фармакодинамическая вариабельность гларгина при введении в дозе 0,3 ЕД/кг была достоверно ниже таковой НПХ-инсулина ($p < 0,05$) и оказалась сравнима с вариабельностью эффекта подачи инсулина в режиме непрерывной подкожной инфузии [20].

Сравнительные данные о вариабельности гларгина и детемира неоднозначны. У пациентов с СД1 интраиндивидуальная фармакодинамическая вариабельность детемира при однократном подкожном введении в дозах 0,4, 0,8 и 1,4 ЕД/кг была достоверно ниже, чем у гларгина ($p < 0,001$). Межиндивидуальная вариабельность эффекта аналогов не различалась [21]. У больных СД2 более низкую межиндивидуальную фармакодинамическую вариабельность в дозе 0,5 ЕД/кг продемонстрировал гларгин ($p = 0,025$) [9].

Оказалось, что вариабельность кинетики гларгина имеет тенденцию к снижению с увеличением длительности терапии. Исследование с применением 32-часового эугликемического клэмпа у 20 лиц с СД1, переведенных на гларгин с НПХ-инсулина, показало, что на 7-е сутки введения гларгина начало его действия стало более ранним, эффект более выраженным и длительным, а межиндивидуальная вариабельность — более низкой по сравнению с первыми сутками [22]. Эти результаты целесообразно учитывать на практике при подборе дозы гларгина в первые дни применения.

Таким образом, несмотря на сложный процесс биотрансформации, вариабельность эффекта гларгина оказывается сопоставимой или даже более низкой по сравнению с вариабельностью других базальных инсулинов.

Влияние гларгина на вариабельность гликемии и риск гипогликемии

В последние годы большое внимание привлекает проблема вариабельности гликемии (ВГ) у больных СД. Имеются данные, что использование параметров ВГ, в совокупности с уровнем HbA_{1c} и другими традиционными факторами риска, способно повышать точность прогноза развития сосудистых осложнений СД и гипогликемии [23, 24].

Опубликованы первые результаты сравнительных исследований влияния терапии гларгином и другими инсулинами на ВГ. В многоцентровом исследовании, включавшем 116 больных СД2 с уровнем HbA_{1c} 4,5–8,0%, оценивалось влияние перевода с НПХ-инсулина на гларгин на показатели ВГ, рассчитанные по данным непрерывного мониторинга гликемии (НМГ). После перевода на гларгин наблюдалось значительное увеличение площади под кривой гликемии (AUC), ограниченной нормальными значениями, уменьшение AUC в зоне гипергликемии, а также снижение суточных колебаний уровня глюкозы [25].

В другом многоцентровом исследовании при переводе 78 больных СД1 с гларгина на детемир или с детемира на гларгин (каждый аналог применялся в течение 16 нед.) не найдено различий в коэффициенте вариации гликемии натошак при лечении двумя препаратами [26]. В небольшом исследовании, включавшем 4 пациентов с СД1 и 5 больных СД2, сравнивались показатели ВГ по данным НМГ на фоне смены НПХ-инсулина на аналог (гларгин, затем детемир, либо наоборот). Показатели суточной и межсуточной ВГ оказались достоверно ниже при использовании гларгина ($p=0,01$) [27].

В ряде работ показана прямая взаимосвязь между ВГ и риском гипогликемий у больных СД на инсулинотерапии [28–30]. Имеются данные о том, что перевод больных СД1 с НПХ-инсулина на гларгин уменьшает суточные колебания глюкозы и частоту снижения гликемии $<2,3$ ммоль/л в ночные часы ($p=0,006$) [31]. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 443 пациентам с СД2, имеющим неадекватный гликемический контроль на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), была назначена терапия НПХ-инсулином или гларгином, в сочетании с глимепиридом. В течение 24 недель исследования частота всех эпизодов гипогликемии, случаев тяжелой и ночной гипогликемии была ниже при лечении гларгином на 49%, 82% и 64% соответственно ($p<0,004$, $p<0,03$ и $p<0,001$) [32]. В другом РКИ, включавшем 204 больных СД2, при титрации базального инсулина до достижения гликемии натошак 4–7 ммоль/л, эпизоды ночной гипогликемии в течение 4 нед наблюдались у 19,1% больных из группы НПХ-инсулина и у 7,3% больных, получавших гларгин ($p=0,01$) [33]. Метаанализ 52 РКИ, сравнивавших частоту гипогликемии на терапии НПХ-инсулином и инсулиновыми аналогами у пациентов с СД1 и СД2, не показал различий в риске гипогликемий при лечении НПХ-инсулином и гларгином

у больных СД1. Достоверно более низкий риск ночных гипогликемий при использовании гларгина подтвержден для больных СД2, получавших базальный инсулин в сочетании с ПССП ($RR=0,56$) или в качестве монотерапии ($RR=0,78$) [34]. В недавно завершеном 5-летнем исследовании с участием больных СД2, 513 из которых вводили НПХ-инсулин и 504 получали гларгин, суммарное количество эпизодов симптоматической дневной и тяжелой гипогликемии было достоверно ниже на гларгине, чем на НПХ-инсулине ($OR=0,74$ и $OR=0,64$ соответственно, $p<0,05$) [35].

Интересны данные метаанализа девяти РКИ, сравнившего методы усиления сахароснижающей терапии у пациентов с СД2, получавших только пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и имевших неудовлетворительные показатели гликемии. Интенсификация терапии предполагала одно из следующих вмешательств: изменение образа жизни, добавление других ПССП, инсулина гларгин, НПХ-инсулина, лизпро или комбинированных инсулинов. Перевод на гларгин, по сравнению с интенсификацией лечения всеми другими способами, сопровождался более выраженным снижением уровня HbA_{1c} (-1,68% против -1,51% соответственно; $p<0,001$) и был ассоциирован с меньшей частотой симптоматических гипогликемических состояний (5,04 против 7,01 событий на одного пациента в год, $p<0,001$) [36].

Мета-анализ четырех РКИ, включавших в общей сложности 2250 больных СД2, рандомизированных на терапию гларгином или детемиром, не выявил различий в параметрах ВГ и частоте гипогликемии при лечении данными аналогами. Лечение детемиром было ассоциировано с меньшей прибавкой массы тела, лечение гларгином – с меньшим количеством инъекций, побочных реакций в месте инъекции и меньшей суточной дозой базального инсулина [37].

Таким образом, обеспечивая более равномерный профиль действия по сравнению с НПХ-инсулином, гларгин способствует уменьшению ВГ и риска гипогликемии.

Фармакокинетика и фармакодинамика гларгина в особых группах пациентов

Пациенты с нарушенной функцией почек

В настоящее время имеются крайне ограниченные данные об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики гларгина у лиц с потенциальными нарушениями элиминации.

Особенности биотрансформации гларгина у больных с хронической болезнью почек не изучены. Вместе с тем показано, что у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² доза гларгина оказывается в среднем на 29,7% меньше, чем у пациентов с СКФ >90 мл/мин/1,73 м² [38]. В другом исследовании сравнивались эффективность и безопасность лечения гларгином в комбинации с глизулином в суммарной суточной дозе инсулина 0,5 и 0,25 ЕД/кг (допускалась коррекция дозы в пределах 20%). Процент целевых значений гликемии оказался одинаковым в обеих группах, при этом

в группе, получавшей 0,25 ЕД/кг инсулина, распространенность эпизодов гипогликемии оказалась почти вдвое ниже ($p=0,08$) [39]. У пациентов с СД2, находящихся на гемодиализе, после перевода с НПХ-инсулина или комбинированных инсулинов на гларгин значительно улучшился уровень HbA_{1c} , снизился уровень гликемии натощак, уменьшилось количество эпизодов гипогликемии, а также улучшилось качество жизни [40].

Таким образом, у пациентов с выраженным снижением функции почек особые фармакокинетические свойства гларгина позволяют снизить риск гипогликемии при условии своевременного снижения дозы.

Беременные

В опытах с перфузируемой плацентой человека установлено, что гларгин в физиологических концентрациях не проникает в фетальный кровоток. Медленный трансплацентарный перенос возможен лишь при создании сверхвысоких концентраций гларгина, в сотни раз превышающих уровень при введении обычных фармакологических доз [41].

По результатам анализа 23 исследований, включивших 1001 случай применения гларгина во время беременности, был сделан вывод о его безопасности как для матери, так и для плода [42]. Метаанализ, включивший данные восьми исследований по использованию гларгина (всего 331 случай) и НПХ (371 случай), не выявил различий в эффективности и безопасности применения гларгина и НПХ-инсулинов при беременности [43].

В будущих исследованиях необходимо уточнить особенности фармакокинетики и фармакодинамики гларгина у лиц с поражениями печени, почек, пожилых, беременных.

Гларгин и сердечно-сосудистый риск

В крупном рандомизированном исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) было показано отсутствие увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с дисгликемией при использовании гларгина в течение 6,2 лет [44]. Влиянию гларгина на углеводный обмен и развитие атеросклероза у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) был посвящен фрагмент данного исследования — ORIGIN-GRACE (The Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation Study). Анализ включал данные о 1184 пациентах с кардиоваскулярной патологией и/или факторами риска ССЗ, имевших небольшую длительность СД2, нарушенную толерантность к глюкозе и/или нарушенную гликемию натощак. Участники исследования получали гларгин с титрацией дозы до достижения гликемии натощак менее 5,3 ммоль/л, либо стандартную терапию ПССП, в течение 6 лет. Через 2 года от начала, а также в конце исследования, в группе гларгина были достоверно ниже уровень гликемии натощак, уровни HbA_{1c} и триглицеридов по сравнению с группой стандартной терапии. Кроме того, через 4,9 лет

у лиц с ССЗ и/или факторами риска ССЗ применение гларгина, по сравнению со стандартной терапией, было ассоциировано с достоверным замедлением утолщения комплекса интима-медиа в стволе общей сонной артерии ($p=0,032$) и в области ее бифуркации ($p=0,049$) [45].

По заключению авторов исследования, замедление прогрессирования атеросклероза является самостоятельным фармакодинамическим эффектом гларгина и не зависит от улучшения показателей углеводного обмена. Это предположение подтверждается данными экспериментальных работ, показавшими улучшение функции эндотелия под воздействием гларгина [46], а также противовоспалительный и антифибротический эффект инсулина у пациентов с острым инфарктом миокарда [47].

Митогенная активность гларгина

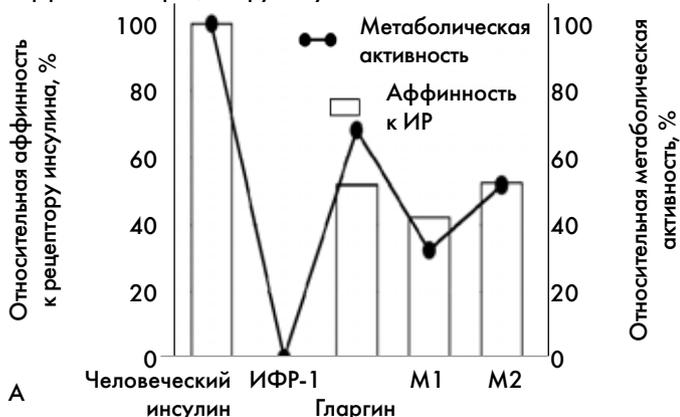
Как и человеческий инсулин, гларгин проявляет метаболический и рост-стимулирующий (митогенный) эффект в клетках-мишенях. Данные эффекты реализуются через инсулиновый рецептор и рецептор инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Инсулиновый рецептор существует в виде двух изоформ (ИР-А и ИР-В), образующихся в результате альтернативного сплайсинга одного гена. Биологические свойства изоформ несколько различаются. Классическая длинная изоформа ИР-В представлена в печени, мышцах и жировой ткани и определяет основные метаболические эффекты инсулина. Короткая изоформа ИР-А в наибольшей степени экспрессируется в гематопоэтических клетках, центральной нервной системе и в опухолях, с ее стимуляцией связан митогенный эффект [3, 48]. В наибольшей степени митогенный эффект инсулина реализуется через рецепторы ИФР-1 [49].

Показано, что гларгин имеет равную аффинность к обеим изоформам инсулинового рецептора, не превышающую аффинность инсулина человека, то есть метаболическая активность гларгина и его метаболитов сравнима с человеческим инсулином (рис. 4а). Однако способность гларгина вызывать активацию (аутофосфорилирование) рецептора ИФР-1 оказалась в 5–8 раз выше, чем у нативного инсулина [12, 49].

При рассмотрении вопроса о митогенном эффекте гларгина важно принять во внимание результаты недавних исследований, раскрывающих молекулярные механизмы действия гларгина с учетом его биотрансформации *in vivo*. Как уже отмечалось, при введении в организм гларгин быстро превращается в метаболиты М1 и М2. Отщепление дополнительных аргининовых остатков в процессе биотрансформации нивелирует повышенную способность гларгина к стимуляции рецептора ИФР-1. Таким образом, митогенная активность и сродство к рецептору ИФР-1 у метаболитов гларгина значительно ниже, чем у человеческого инсулина (рис. 4б) [12].

Установлено, что метаболиты М1 и М2 оказывают такое же стимулирующее действие на этот рецептор,

Аффинность к рецептору инсулина и метаболическая активность



Аффинность к рецептору инсулина и митогенная активность

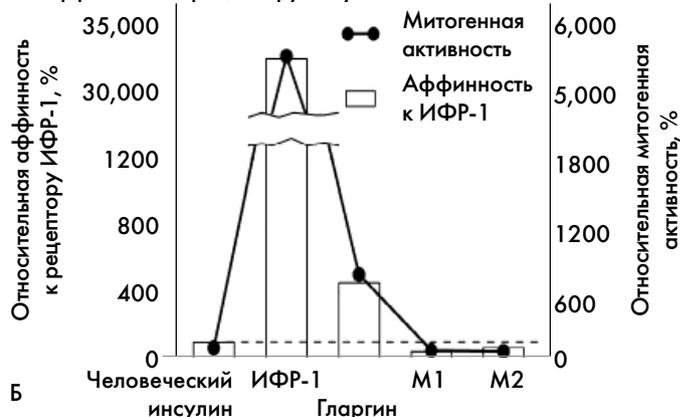


Рис. 4. Метаболические (А) и митогенные (Б) свойства человеческого инсулина, инсулина гларгин и метаболитов гларгина [12].

что и НПХ-инсулин [12, 14]. Аффинность метаболитов гларгина (М1, М2) к ИР-А и ИР-В не различается [12]. По данным Varghese и соавт., гларгин и М2 сильнее активируют ИР-А по сравнению с НПХ-инсулином, однако основным метаболит гларгина М1 активирует ИР-А в той же степени, что и НПХ-инсулин. Сыворотка крови больных СД2 продемонстрировала одинаковую способность стимулировать ИР-А и ИР-В в условиях *in vitro*, независимо от того, получали ли больные гларгин или НПХ-инсулин в течение последних 36 недель. Способность сыворотки к активации ИР-А положительно коррелировала с суточной дозой НПХ-инсулина и концентрацией метаболита М1 [14].

Помимо классических инсулиновых рецепторов и рецепторов к ИФР-1, во многих тканях человека обнаружены гибридные рецепторы к инсулину/ИФР-1, состоящие из пары $\alpha\beta$ субъединиц ИР и пары $\alpha\beta$ -субъединиц рецептора ИФР-1. Гибридные рецепторы в большей степени аффинны к ИФР-1, чем к инсулину [50]. В условиях *in vitro* показано, что гларгин в высоких концентрациях в большей степени стимулирует гибридные рецепторы по сравнению с инсулином человека. Метаболиты гларгина М1 и М2, напротив, показали достоверно более низкий потенциал к стимуляции гибридных рецепторов по сравнению с человеческим инсулином [51].

Недавние эксперименты на двух линиях клеток рака молочной железы человека (MCF-7), в различной степени экспрессирующих рецептор ИФР-1 и ИР, показали, что пролиферативный эффект гларгина не отличается от

эффекта человеческого инсулина и других инсулиновых аналогов. Митогенные свойства, связанные с активацией сигнального пути ИРФ-1, не сопровождалось усилением пролиферативного ответа благодаря быстрому превращению гларгина в метаболиты М1 и М2 [52]. Анализ результатов экспериментальных исследований, посвященных митогенным свойствам инсулиновых аналогов, показал, что пролиферативный и онкогенный потенциал гларгина не отличается от потенциала инсулина человека [3].

Результаты последних клинических исследований свидетельствуют о сходном риске развития онкологических заболеваний при лечении гларгином и другими инсулинами. Мета-анализ 29 РКИ 2–4-й фазы, включавших в общей сложности 10 880 больных СД1 и СД2, из которых 5657 получали гларгин, показал, что терапия данным аналогом не ассоциирована с увеличением частоты злокачественных новообразований [53]. В табл. 1 приведены данные уже упоминавшегося исследования ORIGIN, наиболее масштабного по количеству участников (12 537 человек) и длительности наблюдения (6,2 года). Это исследование также не выявило каких-либо изменений в частоте развития рака и смертности от онкологических заболеваний у лиц с дисгликемией, получавших гларгин, по сравнению со стандартным лечением [54].

Таким образом, результаты современных экспериментальных и клинических исследований не подтверждают ранее выдвигавшиеся предположения о повышенном пролиферативном и канцерогенном эффекте гларгина в сравнении с другими инсулинами.

Таблица 1

Эффект гларгина и стандартной терапии на риск развития рака различной локализации [54]

Локализация опухоли	Отношение рисков (95% ДИ)	p	Инсулин гларгин		Стандартное лечение	
			N (%)	N на 100 пациентов в год	N (%)	N на 100 пациентов в год
Молочная железа	1,01 (0,60; 1,71)	0,95	28 (0,4)	0,08	28 (0,4)	0,08
Легкое	1,21 (0,87; 1,67)	0,27	80 (1,3)	0,22	66 (1,1)	0,18
Толстая кишка	1,09 (0,79; 1,51)	0,61	76 (2,1)	0,21	70 (1,1)	0,19
Простата	0,94 (0,70; 1,26)	0,70	88 (2,1)	0,36	89 (2,2)	0,38
Меланома	0,88 (0,44; 1,75)	0,71	15 (0,2)	0,04	17 (0,3)	0,05
Другая локализация	0,95 (0,80; 1,14)	0,59	233 (3,7)	0,64	245 (3,9)	0,67

Заключение

Создание аналогов инсулина человека явилось важным этапом в развитии инсулинотерапии. Гларгин стал первым длительно действующим аналогом, способным удовлетворять потребность в базальном инсулине на протяжении суток. Фармакокинетика гларгина характеризуется биотрансформацией в метаболиты М1 и М2, в процессе которой В-цепь молекулы гларгина становится идентичной В-цепи инсулина человека. Метаболиты гларгина сохраняют свойственную гларгину метаболическую активность, а их митогенный эффект не превышает таковой у инсулина человека. Фармакодинамику

гларгина отличает 24-часовой сахароснижающий эффект и равномерный профиль действия на протяжении суток. Вариабельность действия гларгина сопоставима с таковой других инсулинов. Указанные особенности определяют высокую клиническую эффективность и безопасность применения гларгина в клинической практике.

Информация о конфликте интересов

Климонт В.В. получал гонорары за чтение лекций от компании SANOFI-Aventis. Сотрудники компании SANOFI-Aventis не принимали участия в сборе, анализе и интерпретации материала статьи.

Список литературы

- Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, Owens DR. The Evolution of Insulin Glargine and its Continuing Contribution to Diabetes Care. *Drugs* 2014;74(8):911–927. doi: 10.1007/s40265-014-0226-4
- Varewijck AJ, Janssen JA. Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(5):63–75. doi: 10.1530/ERC-12-0026
- Tennagels N, Werner U. The metabolic and mitogenic properties of basal insulin analogues. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2013;119(1):1–14. doi: 10.3109/13813455.2012.754474
- Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000;23(6):813–819. doi: 10.2337/diacare.23.6.813
- Roskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care* 1999;22(suppl 2):109–113. PMID: 10097910
- Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000;23(5):644–649. doi: 10.2337/diacare.23.5.644
- Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, Briscoe VJ, Richardson MA, Younk L, et al. Dose-Response Effects of Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(7):1555–1560. doi: 10.2337/dc09-2011
- Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, et al. Comparison of Pharmacokinetics and Dynamics of the Long-Acting Insulin Analogs Glargine and Detemir at Steady State in Type 1 Diabetes: A double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2007;30(10):2447–2452. doi: 10.2337/dc07-0002
- Luzio SD, Dunseath GJ, Atkinson MD, Owens DR. A comparison of the pharmacodynamic profiles of insulin detemir and insulin glargine: A single dose clamp study in people with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2013;39(6):537–542. doi: 10.1016/j.diabet.2013.09.002
- Kuerzel GU, Shukla U, Scholtz HE, et al. Biotransformation of insulin glargine after subcutaneous injection in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2003;19(1):32–38.
- Agin A, Jeandidier N, Gasser F, Grucker D, Sapin R. Glargine blood biotransformation: in vitro appraisal with human insulin immunoassay. *Diabetes & Metabolism* 2007;33(3):205–212. doi: 10.1016/j.diabet.2006.12.002
- Sommerfeld MR, Müller G, Tschank G, Seipke G, Habermann P, Kurrle R, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *PLoS ONE* 2010;5(3):9540. doi: 10.1371/journal.pone.0009540
- Bolli GB, Hahn AD, Schmidt R, Eisenblatter T, Dahmen R, Heise T, et al. Plasma Exposure to Insulin Glargine and Its Metabolites M1 and M2 After Subcutaneous Injection of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Glargine in Subjects With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(12):2626–2630. doi: 10.2337/dc12-0270
- Varewijck AJ, Janssen JA, Vähätalo M, Hofland LJ, Lamberts SWJ, Yki-Järvinen H. Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly. *Diabetologia* 2012;55(4):1186–1194. doi: 10.1007/s00125-011-2435-7
- Lucidi P, Porcellati F, Candeloro P, Cioli P, Andreoli AM, Marzotti S, et al. Glargine metabolism over 24 h following its subcutaneous injection in patients with type 2 diabetes mellitus: A dose-response study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2014;24(7):709–716. doi: 10.1016/j.numecd.2014.02.008
- Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RH. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(9):873–876. doi: 10.1111/dom.12283
- Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(5):648–659. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00756.x
- Becker RHA, Frick AD, Teichert L, Nosek L, Heinemann L, Heise T, et al. Fluctuation and reproducibility of exposure and effect of insulin glargine in healthy subjects*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10(11):1105–1113. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00874.x
- Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Becker RHA. Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 2005;48(10):1988–1995. doi: 10.1007/s00125-005-1916-y
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and

- ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49(12):2142–2148. doi: 10.2337/diabetes.49.12.2142
21. Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(3):290–299. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00685.x
 22. Porcellati F, Rossetti P, Ricci NB, Pampanelli S, Torloni E, Campos SH, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Long-Acting Insulin Analog Glargine After 1 Week of Use Compared With Its First Administration in Subjects With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(5):1261–1263. doi: 10.2337/dc06-2208
 23. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose Variability; Does It Matter. *Endocrine Reviews* 2010;31(2):171–182. doi: 10.1210/er.2009-0021
 24. Климонтов ВВ, Мякина НЕ. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет*. 2014;(2):77–83. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus*. 2014;(2):77–83]. doi: 10.14341/DM2014277-83
 25. Zdarska DJ, Kvapil M, Rusavy Z, Krcma M, Broz J, Krivska B, et al. Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: The COBIN2 study. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126(7–8):228–237. doi: 10.1007/s00508-014-0508-6
 26. Renard E, Dubois-Laforgue D, Guerci B. Non-Inferiority of Insulin Glargine Versus Insulin Detemir on Blood Glucose Variability in Type 1 Diabetes Patients: A Multicenter, Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011;13(12):1213–1218. doi: 10.1089/dia.2011.0063
 27. Abe S, Inoue G, Yamada S, Irie J, Nojima H, Tsuyasaki K, et al. Two-way crossover comparison of insulin glargine and insulin detemir in basal-bolus therapy using continuous glucose monitoring. *DMSO* 2011;4:283–288. doi: 10.2147/DMSO.S21513
 28. Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, Wolka LL, DeVries JH. Rate of Hypoglycemia in Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes Can Be Predicted from Glycemic Variability Data. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2012;14(11):1008–1012. doi: 10.1089/dia.2012.0099
 29. Crenier L, Abou-Elias C, Corvilain B. Glucose Variability Assessed by Low Blood Glucose Index Is Predictive of Hypoglycemic Events in Patients With Type 1 Diabetes Switched to Pump Therapy. *Diabetes Care* 2013;36(8):2148–2153. doi: 10.2337/dc12-2058
 30. Климонтов ВВ, Циберкин АИ, Фазуллина ОН, Прудникова МА, Тян НВ, Коненков ВИ. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторинга глюкозы. *Сахарный диабет*. 2014;(1):75–80. [Klimontov VV, Tsiberkin AI, Fazullina ON, Prudnikova MA, Tyan NV, Konenkov VI. Hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with insulin: the advantages of continuous glucose monitoring. *Diabetes mellitus* 2014;(1):75–80.] doi: 10.14341/DM2014175-80
 31. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2009;19(8):571–579. doi: 10.1016/j.numecd.2008.05.003
 32. Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(1):111–118.
 33. HOE 901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2003;20(7):545–551. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.00999.x
 34. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes. *CADTH Technology Overviews* 2010;1(1):8–45.
 35. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *Diabetes Complications* 2014;28(5):742–749. doi: 10.1016/j.jdiacom.2014.04.003.
 36. Blonde L, Baron M, Zhou R, Banerji M. Efficacy and Risk of Hypoglycemia With Use of Insulin Glargine or Comparators in Patients With Cardiovascular Risk Factors. *Postgrad Med* 2014;126(3):172–189. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2766
 37. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD006383. doi: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.
 38. Kulozik F, Hasslacher C. Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2013;4(4):113–121. doi: 10.1177/2042018813501188
 39. Baldwin D, Zander J, Munoz C, Raghu P, DeLange-Hudec S, Lee H, et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012;35(10):1970–1974. doi: 10.2337/dc12-0578
 40. Toyoda M, Kimura M, Yamamoto N, Miyauchi M, Umezono T, Suzuki D. Insulin glargine improves glycemic control and quality of life in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *JN* 2012;25(6):989–995. doi: 10.5301/jn.5000081
 41. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin Glargine Safety in Pregnancy: A transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010;33(1):29–33. doi: 10.2337/dc09-1045
 42. Pantalone KM, Faiman C, Olansky L. Insulin Glargine Use During Pregnancy. *Endocrine Practice* 2011;17(3):448–455. doi: 10.4158/EP11083.RA
 43. Lepercq J, Lin J, Hall GC, Wang E, Dain M, Riddle MC, et al. Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology International* 2012;2012:1–11. doi: 10.1155/2012/649070
 44. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319–328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858
 45. Lonn EM, Bosch J, Diaz R, Lopez-Jaramillo P, Ramachandran A, Hancu N, et al. Effect of Insulin Glargine and n-3FA on Carotid Intima-Media Thickness in People With Dysglycemia at High Risk for Cardiovascular Events: The Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation Study (ORIGIN-GRACE). *Diabetes Care* 2013;36(9):2466–2474. doi: 10.2337/dc12-2129

46. Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. 3.5 Years of Insulin Therapy With Insulin Glargine Improves In Vivo Endothelial Function in Type 2 Diabetes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003;24(2):325–330. doi: 10.1161/01.ATV.0000113817.48983.c5
47. Chaudhuri A. Anti-Inflammatory and Profibrinolytic Effect of Insulin in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004;109(7):849–854. doi: 10.1161/01.CIR.0000116762.77804.FC
48. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin Receptor Isoforms and Insulin Receptor/Insulin-Like Growth Factor Receptor Hybrids in Physiology and Disease. *Endocrine Reviews* 2009;30(6):586–623. doi: 10.1210/er.2008-0047
49. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49(6):999–1005. doi: 10.2337/diabetes.49.6.999
50. Federici M, Porzio O, Zucaro L. Distribution of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors in human tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1997;129(2):121–126.
51. Pierre-Eugene C, Pagesy P, Nguyen TT, et al. Effect of insulin analogues on Insulin/IGF1 hybrid receptors: Increased activation by glargine but not by its metabolites M1 and M2. *PLoS One* 2012;7(7):e41992. doi: 10.1371/journal.pone.0041992.
52. ter Braak B, Siezen CL, Kannegieter N. Classifying the adverse mitogenic mode of action of insulin analogues using a novel mechanism-based genetically engineered human breast cancer cell panel. *Arch Toxicol* 2014;88(4):953–966. doi: 10.1007/s00204-014-1201-2
53. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009;52(12):2499–2506. doi: 10.1007/s00125-009-1530-5
54. Bordeleau L, Yakubovich N, Dagenais GR, Rosentock J, Probstfield J, Chang Yu P, et al. The Association of Basal Insulin Glargine and/or n-3 Fatty Acids With Incident Cancers in Patients With Dysglycemia. *Diabetes Care* 2014;37(5):1360–1366. doi: 10.2337/dc13-1468

Климонт Вадим Валерьевич

д.м.н., зам. директора по научной работе, зав. лабораторией эндокринологии, ФГБНУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: klimontov@mail.ru

Мякина Наталья Евгеньевна

м.н.с. лаборатории эндокринологии, ФГБНУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, Российская Федерация