

INSULINOTERAPIA CUKRZYCY

OPARTA NA PATOFIZJOLOGII – EBM

Jan Tatoń, Anna Czech



Jan Tatoń, Anna Czech

INSULINOTERAPIA CUKRZYCY

OPARTA NA PATOFIZJOLOGII – EBM

termedia
wydawnictwa
medyczne

INSULINOTERAPIA CUKRZYCY

Jan Tatoń, Anna Czech

© Copyright by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010



Wszystkie prawa zastrzeżone

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Wenedów 9/1
61-614 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2010 r.
Wydanie I

projekt okładki: Olga Reszelska
skład i łamanie: studio graficzne TERMEDIA
druk: Zakład Poligraficzny Moś i Łuczak sp.j.

ISBN: 978-83-62138-22-7

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autor nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.



Jan Tatoń, Anna Czech

*Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,
II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Warszawa*

INSULINOTERAPIA CUKRZYCY

OPARTA NA PATOFIZJOLOGII – EBM

Podręcznik dla:

- lekarzy wszystkich specjalności*
- pielęgniarek diabetologicznych*
- farmaceutów*
- organizatorów opieki zdrowotnej*

Poznań 2010 r.



Professor zw. dr hab. med. Jan Tatoń ukończył Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z odznaczeniem.

Kształcił się i pracował z profesorami: Jakubem Węgieńko, Eugeniuszem Kodejszko, Zdzisławem Askanasem, Walentym Hartwigiem, Tadeuszem Orłowskim. Był założycielem Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii II Wydziału Lekarskiego.

Pracował w Joslin Clinic, Harvard Medical School w Bostonie (Stany Zjednoczone), Klinicznym Szpitalu Uniwersytetu Genewskiego i Uniwersytetu w Düsseldorfie, Szpitalu Diabetologicznym Steno w Kopenhadze oraz Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu w Lund w Szwecji. Był członkiem Rady Europejskiego Towarzystwa Badań Cukrzycy i ekspertem Światowej Organizacji Zdrowia w dziedzinie cukrzycy.

Pełni funkcję przewodniczącego Towarzystwa Edukacji Terapeutycznej, Fundacji „Dla Dobra Chorych” im. prof. Jakuba Węgieńko, Oddziału Warszawsko-Mazowieckiego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Jest redaktorem naczelnym czasopisma naukowego „Medycyna Metaboliczna” i członkiem rad redakcyjnych innych czasopism, również zagranicznych. Autor 460 prac naukowych z dziedziny klinicznych problemów cukrzycy i chorób metabolicznych, autor lub współautor 32 monografii zawodowo-naukowych dla lekarzy, w tym także tłumaczonych na języki obce. Jest laureatem odznaczenia „Bene Meritus” PTL, członkiem honorowym towarzystw diabetologicznych w Polsce i Słowacji. Za osiągnięcia naukowe i dydaktyczne był uhonorowany 17 razy nagrodami ministra zdrowia I stopnia i nagrodami międzynarodowymi.



Profesor dr hab. med. Anna Czech jest kierownikiem Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Prowadzi największy w Polsce Oddział Diabetologii i Regionalną Poradnię Diabetologiczną. Należy do grona najwybitniejszych diabetologów, opublikowała 356 prac naukowych z zakresu diabetologii i chorób metabolicznych – w tym wiele przedstawianych na zjazdach międzynarodowych. Jest autorką lub współautorką

21 monografii zawodowych i naukowych.

Jest czterokrotną laureatką nagrody ministra zdrowia za osiągnięcia naukowe, otrzymała także wiele innych prestiżowych wyróżnień. Pełniła funkcję konsultanta krajowego w dziedzinie diabetologii, jest z wyboru członkiem zarządów wielu towarzystw naukowych i komitetów naukowych czasopism. Bardzo aktywnie działa na rzecz polepszania warunków leczenia osób z cukrzycą i poprawy jakości ich życia, za co została odznaczona specjalnymi nagrodami Stowarzyszenia Osób z Cukrzycą w Polsce.



Spis treści

Przedmowa	11
Misja książki o innowacyjnej insulinoterapii cukrzycy	
Wprowadzenie	13
Kronika historyczna – od odkrycia insuliny do współczesnych ulepszeń insulinoterapii cukrzycy	
Część I	27
Patofizjologiczne podstawy insulinoterapii cukrzycy	
Rozdział 1	29
Struktura i funkcje endokrynych wysp trzustkowych: odniesienie do insulinoterapii cukrzycy	
Rozdział 2	55
Fizjologiczna regulacja wydzielania insuliny – znaczenie w kształtowaniu klinicznych zasad insulinoterapii	
Rozdział 3	73
Rola inkretyn w insulinoterapii	
Część II	89
Cele, wskazania oraz rozpoczęcie insulinoterapii cukrzycy	
Rozdział 4	91
Patofizjologiczne i kliniczne cele oraz kryteria oceny jakości insulinoterapii cukrzycy	
Rozdział 5	107
Wskazania do insulinoterapii cukrzycy	
Rozdział 6	115
Jak racjonalnie rozpocząć insulinoterapię?	

Spis treści

Część III	127
Długotrwała, planowa insulinoterapia	
Rozdział 7	129
Wybór systemu insulinoterapii oraz ustalanie dawkowania insuliny lub jej analogów w planowej, długotrwałej insulinoterapii	
Rozdział 8	153
Preparaty insuliny i jej analogów zarejestrowane w Europie i w Polsce	
Rozdział 9	173
Algorytmy planowej insulinoterapii	
Część IV	185
Technika podawania insuliny	
Rozdział 10	187
Instrumenty do wstrzykiwania insuliny	
Rozdział 11	197
Insulinoterapia za pomocą osobistych pomp insulinowych działających w układzie otwartym	
Część V	213
Insulinoterapia w stanach nagłych oraz w szczególnych okolicznościach klinicznych	
Rozdział 12	215
Insulinoterapia w zagrażających życiu stanach nagłych – wzory leczenia ostrego niedoboru insuliny	
Rozdział 13	229
Insulinoterapia cukrzycy w szczególnych okolicznościach klinicznych	



Spis treści

Część VI	251
Działania niepożądane insulinoterapii	
Rozdział 14	253
Hipoglikemia poinsulinowa	
Rozdział 15	265
Otyłość poinsulinowa i inne działania uboczne	
Rozdział 16	269
Insulina a ryzyko wystąpienia raka	



Przedmowa



isja książki o innowacyjnej insulinoterapii cukrzycy

Na świecie insulinoterapia utrzymuje przy życiu w stanie uwarunkowanego tym leczeniem zdrowia ok. 30 mln ludzi. Jest to koszt ok. 12 mld dolarów rocznie i olbrzymi wysiłek zarówno osób z cukrzycą, jak i lekarzy.

W Polsce insulinoterapia cukrzycy daje życie i względną sprawność zdrowotną ok. 400 tys. chorym. Jest to koszt dla NFZ w 2009 r. 562 mln zł i także olbrzymi wysiłek osób z cukrzycą, medyków i społeczeństwa.

Insulinoterapia jest centralnym problemem medycyny. Medyczne, społeczne, po prostu ludzkie znaczenie insulinoterapii można porównać tylko z takimi osiągnięciami medycyny i cywilizacji, jak antybiotykoterapia czy transplantologia nerek albo serca. Insulinoterapia jest bowiem dla wielu osób warunkiem utrzymania życia, jest dla nich głównym problemem egzystencji.

Z tych powodów produkcja, formy farmakologiczne, sposoby stosowania i monitorowania wyników insulinoterapii, a także opanowanie problemów społecznych i ekonomicznych, jakie ona sprawia, muszą być bezwzględnie optymalne. Tylko w ten sposób mogą one stworzyć obiektywną podstawę praktycznych wzorców insulinoterapii ukierunkowanych na osiągnięcie w bezpieczny sposób pożądaných celów leczenia.

W niniejszej książce starano się przedstawić praktyczne aspekty insulinoterapii cukrzycy w takim właśnie ujęciu.



W tym zakresie opiera się ona na doświadczeniach zespołu medycznego i pacjentów Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i Szpitala Bródnowskiego w Warszawie, a także na doświadczeniach i przykładach uzyskanych przez autorów tej książki w znanych ośrodkach diabetologicznych za granicą.

Pragną oni wyrazić nadzieję, że monografia niniejsza będzie skutecznym narzędziem w opiece diabetologicznej – dla dobra chorych na cukrzycę.

Autorzy

prof. zw. dr hab. med. Jan Tatoń

prof. dr hab. med. Anna Czech

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,
II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Szpital Bródnowski, Warszawa



Wprowadzenie



ronika historyczna – od odkrycia insuliny do współczesnych ulepszeń insulinoterapii cukrzycy

Insulina i insulinoterapia były od czasu ich pierwszego zastosowania w leczeniu przedmiotem dziesiątków tysięcy badań naukowych. Zapewniono powszechną dostępność do nich, udoskonalono preparaty i sposoby podawania, wytworzono nowe, ulepszone insulinopodobne cząsteczki – analogi insuliny. Trwają prace nad biologiczną alternatywą leczenia insuliną egzogenną, nad ulepszaniem metod przeszczepiania trzustki oraz zawiesin komórek β naturalnych i uzyskiwanych za pomocą klonowania i odpowiedniego przekształcania komórek macierzystych (*stem cells*) w produkujące insulinę „paranaturalne komórki β ”. Przy przeszczepach stosuje się innowacyjną farmakologiczną ochronę przed odrzuceniem komórek β przez organizm gospodarza bez podawania szkodliwych steroidów. Notuje się też postępy terapii genowej, która – miejmy nadzieję – już wkrótce znajdzie zastosowanie w praktyce.

Na kolejnych stronach przypomniano najważniejsze historyczne wydarzenia z tego zakresu.

Historię insuliny i insulinoterapii podzielono na 4 działy:

- I. Odkrywanie (proces), a nie odkrycie (jednorazowe wydarzenie) insuliny – sekwencja badań prowadzących do odkrycia insuliny.
- II. Kronika głównych wydarzeń historycznych dotyczących poznawania insuliny.



- III. Kronika wydarzeń historycznych w zakresie doskonalenia insuliny jako leku oraz uzyskanie analogów insuliny.
- IV. Tworzenie biologicznej alternatywy dla insulinoaterapii insuliną egzogenną.

Świat

Odkrywanie insuliny

Jak już wspomniano, uzyskanie możliwości izolacji, określenia chemicznej budowy, poznanie molekularnych mechanizmów fizjologicznego działania, a także rozwój leczniczych preparatów insuliny, sposobów ich podawania i w końcu rozkwit biologicznych metod przywracających zdolność biosyntezy endogennej insuliny jest długotrwałym i ciągle dalekim od zakończenia procesem. Sekwencję wydarzeń w tym zakresie można by podzielić na etapy rozwiązujące kolejne problemy.

Merytoryczna sekwencja badań prowadzących do odkrycia insuliny mogłaby być przedstawiona następująco:

- Historycznie udokumentowane pierwsze opisy objawów cukrzycy, wyodrębnienie i zdefiniowanie choroby.
- Badanie anatomii i struktury mikroskopowej trzustki i układu wyspowego.
- Połączenie klinicznego zespołu cukrzycy z uszkodzeniami trzustki i układu wyspowego, komórek β , uznanie cukrzycy za wynik uszkodzenia trzustki, później układu wyspowego, jeszcze później komórek β .
- Koncepcja substancji regulującej metabolizm glukozy, hormonu wydzielanego przez układ wyspowy („pankreina”, „insulina”). Metody eliminacji zewnątrzwydzielniczego działania trzustki przez podwiązanie przewodu Wirsunga, z zachowaniem układu wyspowego.
- Uzyskanie aktywnych wyciągów z trzustki, oczyszczanie wyciągów, pierwsze próby leczenia cukrzycy typu 1.
- Izolacja hormonu wyspowego:
 - prekursorzy,
 - odkrywcy finalni – eksperyment i klinika,
 - oczyszczanie i doskonalenie preparatów insuliny.
- Badania fizjologii, patofizjologii i farmakologii insuliny, metody oznaczania insuliny.
- Biotechnologiczne uzyskiwanie insuliny ludzkiej i jej analogów.



- Badania wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania kompleksu insulina–receptor i zjawisk proreceptorowych.
- Biosynteza insuliny w izolowanych i przeszczepionych komórkach β , wszczepianie genu insuliny do DNA komórek innych niż komórki β , do celów transplantacji i leczenia.

Kronika ważniejszych wydarzeń z zakresu historii insuliny i insulinoterapii

Kronikę przedstawiono w postaci 25 not historycznych, poczynając od przedstawienia pierwszego historycznego opisu anatomii trzustki aż do podania informacji o terapii genetycznej niedoboru insuliny w 2001 r. Jest to więc 25 wydarzeń, które warunkują obecny stan wiedzy o insulinie oraz perspektywy postępu.

1. Opis anatomii trzustki.
Johann Georg Wirsung (1589–1643, Włochy, Padwa) – dokonał opisu przewodów odprowadzających wydzielinę zewnątrzwydzielniczą trzustki.
2. Nieudana pierwsza pankreatektomia.
Johann Conrad Brunner (1653–1727) – usuwanie trzustki psom, niestety niepełne, bez objawów cukrzycy.
3. Stwierdzenie cukru w moczu osób z cukrzycą.
Matthew Dobson (1735–1784, Anglia, Liverpool) w 1776 r. opisał obecność „słodkiej” substancji w moczu, którą zidentyfikował jako cukier. Twierdził, że cukier ten powstaje w organizmie, a tylko przechodzi przez nerki do moczu, co powoduje wychudzenie osób z cukrzycą. Dobson opublikował swoje obserwacje w 1772 r.
4. Badania homeostazy glikemii.
Claude Bernard (1813–1878, Francja) – ogłosił wiele publikacji dotyczących badań homeostazy glukozy i glikogenostaticznej czynności wątroby. Podał opis „La pique diabétique” dna IV komory mózgu. Zajmował się fizjologią trawienia – C. Bernard „Du suc pancreatique et son role dans le phenomene de la digestion”. C R Soc Acad Sci Paris 1849; 850: 99-119.
5. Pierwszy opis wysp trzustki.
Paul Langerhans (1847–1888, Niemcy, Berlin) – uczeń R. Virchowa. Zastosował mikroskop świetlny do badania trzustki. Opisał wyspy



trzustkowe (Langerhansa), nie rozumiał jednak ich czynnościowego znaczenia (1869 r.).

6. Opisy przypadków uszkodzenia trzustki objawiającego się cukrzycą. Etienne Lancereaux (Francja).

Wykazanie kliniczno-anatomopatologicznego powiązania pomiędzy uszkodzeniem trzustki w „le diabète pancreatique” (obecnie cukrzyca typu I). „Note et reflexions sur deux cases de diabète sucré avec alterations du pancreas”. Bull Acad Med, 2-e serie, 1877; 6: 1215.

7. Opis cukrzycy spowodowanej uszkodzeniem trzustki.

Thomas Cawley (Anglia) w 1788 r. opisał przypadek cukrzycy spowodowanej „zwapnieniem trzustki” i prowadził dyskusję dotyczącą roli trzustki w powstawaniu cukrzycy – T. Cawley „A singular case of diabetes consisting entirely in the quality of the urine; with the inquiry into the different theories of that disease”. London Med J 1788; 9: 286.

8. Uzyskanie doświadczalnego dowodu, że operacyjne usunięcie trzustki powoduje cukrzycę u psa.

Joseph von Mering i Oskar Minkowski (Niemcy) w pracy „Diabetes Mellitus nach Pankreasextirpation” (Zentralbl Klin Med 1889; 10: 393) opisują obserwacje łączące operacyjne usunięcie trzustki z powstawaniem cukrzycy u psa.

9. Histopatologiczne badania wysp trzustki u osób z cukrzycą.

Eugene Lindsay Opie (1873–1971, Stany Zjednoczone). John Hopkins Hospital, Baltimore. Seria histopatologicznych prac o zmianach zwyrodnieniowych w wyspach u osób z cukrzycą i bez cukrzycy.

Wnioski: cukrzyca powstaje z powodu zwyrodnienia wysp. Publikacja: „On the relation of the chronic, interstitial pancreatic changes to the islands of Langerhans and diabetes mellitus”. J Exp Med 1900; 419: 397.

10. Opis metody umożliwiającej uzyskanie preparatów anatomicznych samych wysp trzustki.

Leonid Wasiliewicz Sobolew (1876–1919, Rosja, St Petersburg) w serii prac (np. Virchow Archiv 1902; 48: 168) wyjaśnia czynnościowe znaczenie wysp. Wprowadził podwiązywanie przewodu Wirsunga w celu uzyskania czystego „preparatu” wysp *in vivo*.

11. Prace nad uzyskaniem wyciągu z trzustki („fermentu”) do leczenia cukrzycy.

George Ludwig Zuelzer (Niemcy, Berlin): „Über Versuche einer spezifischen Fermentherapie des Diabetes”, Zeit für Exp Path und Ther 1908; 307.



12. Uzyskanie pierwszego wyciągu z trzustki psa, obniżającego glikemię. Nicolae C. Paulescu (Rumunia) – fizjolog, który 5 miesięcy przed Frederikiem Grantem Bantingiem i Charlesem Herbertem Bestem opublikował w *Compt Rendu de la Soc De Biol* w lipcu 1921 r. i w *Archive Internationale de Physiologie* 31.08.1921 r. prace o odkryciu ekstraktu z trzustki („pankreina”). Ekstrakt ten po wstrzyknięciu psom z cukrzycą zmniejszył glukozurię.

Doświadczenia te wykonywał już wcześniej, od 1916 r., publikacja opóźniła się z powodu wojny.

Przypomniał to Jon Pavel w 1971 r. Pankreina uzyskała patent Ministerstwa Przemysłu Rumunii jako lek dla osób z cukrzycą. Prace Paulescu były znane Johnowi J.R. Macleodowi oraz Bantingowi. Publikacje: „Action de l'extrait pancreatique injecté dans le sang chez un animal diabétique”, *C R Soc Biologie*, 27, 23 juillet, 1921. Ekstrakt uzyskany przez Paulescu uzyskał patent: „La pancreine et le procedé de la fabrication”, *Brevet d'Invention No 6254, Ministère de l'Industrie et du Commerce de Roumanie*, 10 Avril, 1922.

13. Dalsze postępy w uzyskiwaniu wyciągu z trzustki.

Israel Kleiner (Stany Zjednoczone, Nowy Jork, Rockefeller Institute) wykonywał doświadczenia w latach 1915–1919, z przerwą z powodu wojny. W pracach po 1919 r. uzyskał wyciąg z trzustki, obniżający glikemię u psów z cukrzycą po pankreatektomii. Zaprzestał badań z powodu braku funduszy.

14. Uzyskanie wyciągu z trzustki psa o znacznej zawartości insuliny, obniżającego glikemię.

Na zdjęciu obok Frederick Grant Banting, Charles Herbert Best (Kanada, Toronto) z psem Marjorie w lecie 1921 r. w Toronto, przed swoją ubogą pracownią w Katedrze Fizjologii Uniwersytetu prof. Johna J.R. Macleoda. Marjorie to pierwszy pies z cukrzycą po usunięciu trzustki, u którego wstrzyknięcie kwaśnego wyciągu z trzustki innego psa obniżyło glikemię. Publikacje: F.G. Banting, C.H. Best, J.B. Collip. „Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus”. *Can Med Association J* 1922; 12: 141.





- F.G. Banting, C.H. Best, R. J. Macleod. „The internal secretion of the pancreas”. *Amer J Physiol* 1922; 59: 479. Proceedings of the American Physiological Society, 34th Annual Meeting, Washington, USA.
15. Uzyskanie wysoko oczyszczonego wyciągu z trzustki obniżającego glikemię.
Bertram J. Collip (1922 r., Kanada, Toronto) – oczyszczenie wyciągu z trzustek użytego po raz pierwszy do skutecznego leczenia cukrzycy – ketozy u Leonarda Thompsona.
 16. Pierwszy pacjent wyleczony z ketozy cukrzycowej.
Toronto, Hospital for Sick Children, styczeń 1922 r.
Leonard Thompson w styczniu 1922 r. jako 14-letni chory na świeżą ciężką cukrzycę pierwszy otrzymuje podskórne wstrzyknięcia wyciągu z trzustki, uzyskanego przez F.G. Bantinga i C.H. Besta, zawierającego insulinę, 5 ml na zastrzyk. Preparat ten uwolniony był od toksycznych składników przez B.J. Collipa. Uzyskano spadek glikemii z 520 mg/dl do 120 mg/dl i zmniejszenie glukozurii. Leonard Thompson to pierwszy człowiek uratowany od niechybnej śmierci z powodu ketozy cukrzycowej dzięki nowo odkrytej wtedy insulinie. Obecnie ok. 30 mln ludzi na świecie i 300 tys. w Polsce żyje dzięki insulinie. Jest to miara niezwykłego znaczenia insuliny i insulinoterapii dla medycyny i ludzkości.
 17. Uzyskanie wysoce aktywnego wyciągu z trzustki (insuliny).
John J.R. Macleod (1876–1935, Kanada, Toronto).
Profesor fizjologii, kierownik Oddziału Fizjologii Uniwersytetu w Toronto, przełożony F.G. Bantinga i C.H. Besta, w tym charakterze uczestnik odkrycia insuliny. Otrzymał Nagrodę Nobla wspólnie z F.G. Bantingiem, podzielił ją z B.J. Collipem. Publikacje: „The Source of Insulin”. *J Metab Res* 1922; 2: 149.
 18. Podjęcie prac przemysłowych w celu uzyskania wyciągu z trzustki jako leku do powszechnego stosowania.
G.H.A. Clowes – dyrektor Eli Lilly Company (Stany Zjednoczone, Indianapolis). Już od 1922 r. zarządził współpracę i inwestycje w celu stworzenia programu wytwarzania insuliny na skalę przemysłową.
 19. Uzyskanie kryształów insuliny z wyciągów trzustkowych.
John Jacob Abel (1857–1938, Stany Zjednoczone, Baltimore) w 1926 r. pierwszy uzyskał kryształy insuliny – heksagonalne – opracował metodę oczyszczania przez krystalizację. Publikacja: „Crystallization of insulin”. *Science* 1927; 66: 301.



20. Określenie struktury chemicznej insuliny.
Frederick Sanger (ur. 1918, Anglia) ustalił wzór chemiczny insuliny, laureat Nagrody Nobla. Publikacja: „Chemistry of insulin: determination of the structure of insulin opens the way to greater understanding of life process”. Science 1959; 129: 1340.
21. Opis metody radioimmunologicznej oznaczania insuliny w płynach biologicznych (krew).
Solomon A. Berson, Rosalyn S. Yalow (Stany Zjednoczone, Nowy Jork) – wprowadzenie radioimmunologicznej metody oznaczania insuliny we krwi. Publikacja: „Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody”. J Clin Investig 1959; 38: 1996.
22. Odkrycie proinsuliny i peptydu C.
D. Steiner, P.E. Oyer (Stany Zjednoczone) – w 1967 r. odkrycie proinsuliny, preproinsuliny i peptydu C, propozycje oczyszczania preparatów insuliny.
23. Rozwój analogów insuliny uzyskiwanych za pomocą technologii rekombinacji DNA – wiele prac:
Analogi szybko działające 10 min – 4–5 godz.:
- Lys B 28 Pro B29-insulin
 - (insulina LisPro-Humalog zespół Eli Lilly)
 - insulina Aspart B28
 - (preparat Novo Rapid, zespół Novo Nordisk)
 - Lys B3Glut acid B29-insulin (glulizine – preparat Apidra, zespół Sanofi-Aventis)
 - insulina Lys B39 – tetradecanoyl Des-B30, analog detemir
 - preparat Levemir (zespół Novo Nordisk)
 - analog glargine – Gly A21, Arg B 31, Arg B 32
 - preparat Lantus (zespół Sanofi-Aventis)
- Analogi powolne:
do wytworzenia podstawowego stężenia insuliny z działaniem okołodobowym
- Tworzenie biologicznej alternatywy dla insulinoterapii egzogenną insuliną – wiele prac.



24. Przeszczepianie trzustki i komórek β .

Działanie	Cel	Uwagi	Autorzy
przeszczepianie trzustki łącznie z nerką, w cukrzycy typu 1 z zaawansowaną nefropatią cukrzycową	stabilizacja glikemii, usunięcie niewydolności nerek	znaczne działania uboczne terapii immunosupresyjnej, stosowanie ograniczone	pierwsza propozycja Lacy, 1970, Stany Zjednoczone, później wiele zespołów
przeszczepianie komórek β w cukrzycy typu 1, bez C-peptydu w surowicy	stabilizacja glikemii	protokół Edmonton, wyspy pobierane ze zwłok, zapobieganie odrzuceniu bez stosowania steroidów	pierwsza propozycja Secchi, Mediolan, później: 1988 International Transplant Registry, 344 przypadki, różne zespoły, szczególnie Shapiro i wsp. (Edmonton, NEJM 2000; 343: 230, a także Pretzel, Giessen, Diabet Stoffw 1993; 2: 378)

25. Terapia genowa.

Zamiana genu insuliny w komórce β pobranej od innego gatunku przez gen insuliny ludzkiej na drodze „inżynierii” komórkowej, podobnie wszczepienie genu insuliny do autologicznych hepatocytów, fibroblastów; komórki do przeszczepiania		Newark, Diabetes 1994; 43: 341. Clark i wsp. Diabetes 1997; 46: 959.
Klonowanie komórek macierzystych i przekształcenie ich do formy i struktury komórki β w celu przeszczepu		Sachs, Bonner-Weir Nat Med 2000; 6: 250; Seria B. Diabetologia 2001; 44: 407.

Kronikę rozwoju produkcji i stosowania insuliny na świecie podsumowano w tabeli 1.



Tabela 1. Kronika wydarzeń w zakresie doskonalenia produkcji insuliny jako leku.

Rok	Osiągnięcie	Badacze
1922	pierwsze kliniczne zastosowanie insuliny	<i>Hospital for Sick Children</i> , Toronto
1926	otrzymanie insuliny w stanie krystalicznym	Abel
1928	stwierdzenie, że insulina jest białkiem	Wintersteiner i wsp.
1934	zastosowanie cynku do krystalizacji insuliny	Scott
1936	uzyskanie insuliny protaminowej	Hagedorn i wsp.
1936	uzyskanie insuliny cynkowo-protaminowej	Scott i Fisher
1946	uzyskanie insuliny izofanowej (NPH)	Krayenbühl i Rosenberg
1949	rekrytalizacja (oczyszczanie) zmniejsza liczbę odczynów alergicznych	Jorpes
1951–1952	uzyskanie preparatów insuliny typu Lente	Hallas-Möller i wsp.
1959	uzyskanie preparatu mieszaniny insuliny o dwufazowym szczycie działania (Rapitard)	Schlichtkrull
1961	uzyskanie preparatu insuliny w roztworze o odczynie obojętnym	Schlichtkrull i wsp.
1961	wykrycie proinsuliny	Steiner
1966	wykazanie za pomocą elektroforezy dyskowej heterogenności preparatów insuliny	Mirsky i Kawamura
1970	wytworzenie insuliny monokomponentnej (wysoko oczyszczonej)	Schlichtkrull i wsp.
1974	wprowadzenie ciągłego wlewu insuliny – pompa insulinowa	Pfeiffer i wsp., Albisser i wsp.
1979–1984	uzyskanie ludzkiej insuliny	Goedler i wsp., Chance i wsp., Marcussen i wsp.
1980–1982	implantacja pomp insulinowych, udoskonalenie zewnętrznych pomp insulinowych	Buchwald i wsp., Irsigler i wsp., Scheda i wsp.
1985–1988	wytworzenie technologii biosyntezy insuliny ludzkiej przez rekombinowane pałeczki okrężnicy (<i>Escherichia coli</i>) – wiele preparatów	Chance i wsp. (Eli Lilly), Goedler i wsp.
1986	biotechnologiczne otrzymywanie ludzkiej insuliny przez rekombinowane drożdże piekarskie (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) – wiele preparatów	Marcussen i wsp. (Novo-Nordisk), Thim i wsp. (Novo-Nordisk), Brange i wsp. (Novo-Nordisk)



Tabela 1. cd.

Rok	Osiągnięcie	Badacze
1999	wprowadzenie izofanowej, krystalicznej formy analogów insuliny	Brange, Marcussen i zespoły (Novo Nordisk)
2000	zastosowanie w leczeniu fabrycznie przygotowanych mieszanin szybkich analogów insuliny Lis 28 Pro 29 (Humalog – Eli Lilly) i powolnej, izofanowej formy tego analogu – Humalog-NPL	liczne zespoły badawcze Eli Lilly (USA)
2000	wprowadzenie do leczenia szybko działającego analogu insuliny Aspart B 28 (Novo Rapid – Novo Nordisk) i powolnego preparatu Lis B 29 – tetradecanoyl des B 30 (z ligandem – reszta kwasu mirystynowego) – preparat insuliny detemir – Novo Nordisk	Marcussen i zespoły Novo Nordisk (Dania)
2001	wprowadzenie do leczenia insuliny 21 A – Gly – 30 Ba – L – Arg – 30 B – L – Arg (HOE 901), powolnego analogu insuliny – insulina glargine Lantus – Sanofi-Aventis)	zespoły Sanofi-Aventis (Niemcy)
2008	wprowadzenie do praktyki leczniczej analogów GLP-1 oraz inhibitorów DPP-IV	wiele zespołów



Polska

Produkcja insuliny w Polsce

Produkcję insuliny w Polsce rozpoczęto już w 1924 r. w Państwowym Zakładzie Higieny w Warszawie. Na tym polu istotne zasługi organizacyjne ma dyrektor dr Józef Celarek, początkowo działał w tym zakresie późniejszy odkrywca witamin Kazimierz Funk. Najbardziej istotny wkład wniósł inż. Tomasz Spasowicz (na zdjęciu). Zdobył on doświadczenie zarówno w Kanadzie, jak i Stanach Zjednoczonych. Wykorzystał je skutecznie przy doskonaleniu produkcji insuliny



w PZH w Warszawie. Po wojnie Tomasz Spasowicz pracował w Tarchomińskich Zakładach Farmaceutycznych, przyczyniając się wybitnie do rozwoju i udoskonalenia produkcji insuliny.

Wybrane momenty z kroniki wydarzeń w rozwoju produkcji i stosowania insuliny w Polsce podano w tabeli 2.

Tabela 2. Kronika rozwoju produkcji i stosowania insuliny w Polsce.

Rok	Osiągnięcie	Badacze
1924	początek wytwarzania insuliny	Państwowy Zakład Higieny, Warszawa Kazimierz Funk, Józef Celarek, Tomasz Spasowicz i inni
1953	odnowienie produkcji insuliny	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Tarchomin SA w Warszawie, Zjednoczenie Wytwórni Surowic i Szczepionek „Biomed” w Warszawie
1993	uzyskanie wysoko oczyszczonych preparatów insuliny wieprzowej serii „WO-S” – 6 rodzajów preparatów, w tym NPH i preparaty cynkowe oraz mieszanki Isomix 3, 4 i 5	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Tarchomin SA, Zespół Fabryczny, Warszawa badania kliniczne: Artur Czyżyk i zespół, Jan Tatoń, Anna Czech i zespół, inne zespoły
2000	uzyskanie serii preparatów insuliny ludzkiej, „Gensulin” biotechnologiczną metodą rekombinacji szczepów pałeczki okrężnicy	Bioton Sp. z o.o., Instytut Antybiotyków i Biotechnologii w Warszawie, Bioton Sp. z o.o. (Macierzysz k. Warszawy); Piotr Borowicz, M. Jaromińska, L. Karabin i zespół badania kliniczne: Jan Tatoń, Anna Czech i zespół, Waldemar Karnafel i zespół, Józef Drzewoski i zespół i inne zespoły
2004	wprowadzenie serii preparatów insuliny ludzkiej otrzymywanych metodą biotechnologiczną	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Tarchomin SA w Warszawie badania kliniczne: Jan Tatoń, Anna Czech i zespół, inne zespoły, Józef Drzewoski i zespół



Tabela 2. cd.

Rok	Osiągnięcie	Badacze
	badanie obserwacyjne analizujące stosowanie insuliny z serii gensulin – „Progens” <i>first step</i>	wielu badaczy, opracowanie zbiorcze pod red. Anny Czech
	badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia za pomocą preparatów insuliny Polhumin	wielu badaczy, opracowanie zbiorcze pod red. Jana Tatoń

Piśmiennictwo

1. Berson S.A, Yalow R.S. Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin binding antibody. *J Clin Investig* 1959; 38: 1996.
2. Bliss M. Banting – A Biography. University of Toronto Press, Toronto, 1984.
3. Bliss M. The Discovery of Insulin. The University of Chicago Press, Chicago 1982.
4. Bliss N. Chwały wystarczy dla wszystkich. Historia odkrycia insuliny. PTBC, Łódź 2003.
5. Cawley T. A singular case of diabetes consisting entirely in the quality of the urine, with the inquiry into the different theories of that disease. *London Med J* 1788; 9: 286.
6. Di Mario U., Leontti F., Pugliese G. i wsp. Diabetes in the New Millenium. Chichester, John Wiley and Sons, New York 2000.
7. Diabetologia. Tatoń J., Czech A. (red.). T. I i II. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
8. Engelhardt D. Diabetes – Its Medical and Cultural History. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1989.
9. Historia medycyny. Brzeziński T. (red.). Wyd. III. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
10. Lancereaux E. Note et reflexions sur deux cases de diabète sucré avec alterations du pancreas. *Buli Acad Med*, 2-e serie, 1877; 6: 1215.
11. Opie E.L. On the relation of the chronic, interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. *J Exp Med* 1990; 419: 397.
12. Paulescu C.N. La pancreine et le procedé de sa fabrication. Brevet d' Invention No 6254, Ministere de l'Industrie du Commerce de Roumanie, 10 Avril 1922.
13. Sanger F. Chemistry of insulin: determination of the structure of insulin opens the way to greater understanding of life process. *Science* 1959; 129: 1340.
14. Tirgoviste C.I. The Re-Discovery of Insulin. Editure Geneze, Romtrans, Bukareszt 1990.
15. Von Mering J., Minkowski O. Diabetes Mellitus nach Pankreasextirpation. *Zentralbl Klin Med* 1889; 10: 393.
16. Zülzer G.L. Über Versuche einer spezifischen Ferment-therapie des Diabetes. *Zeit für Exp Path und Ther* 1908; 307.



Kronika rozwoju produkcji insuliny w Polsce

1. Obel E., Nowakowski A. Produkcja polskiej insuliny. *Med Metabol* 2009; 13: 63-68.
2. Tatoń J., Czech A., Bernas M. *Diabetologia kliniczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
3. Tatoń J., Czech A., Bernas M., Szczeklik-Kumala Z. *Cukrzyca w Polsce – można lepiej*. Wyd. Towarzystwo Edukacji Terapeutycznej i Sekcji Diabetologii Społecznej PTD, Egraf, Warszawa 2009.

W monografii „Insulinoterapia cukrzycy” przedstawiono w innowacyjny i jednocześnie praktyczny sposób całokształt problemów i zaleceń dotyczących postępowania w zakresie centralnego działu opieki diabetologicznej, jakim jest optymalne stosowanie insuliny. Książka łączy postępy patofizjologii i doświadczenia klinicznego w tym zakresie. Każdy lekarz lub przedstawiciel innych zawodów zajmujących się leczeniem cukrzycy znajdzie w niej oparte na dowodach standardy nakierowane na lepsze leczenie i lepszą prognozę dla swoich pacjentów.