

## Επίκαιρα θέματα

### Ανθρώπινη ινσουλίνη και υπογλυκαιμία

#### Περίληψη

Στο παρόν άρθρο συζητούνται τα ερωτηματικά που προέκυψαν, μετά την κυκλοφορία της ανθρώπινης ινσουλίνης στη θεραπευτική του σακχαρώδη διαβήτη, για την πιθανή σχέση της με τη συχνότερη εμφάνιση υπογλυκαιμίας και τη μεταβολή της αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Αν και οι υπάρχουσες ενδείξεις δεν είναι πολύ ισχυρές, φαίνεται αρκετά πιθανό η ανθρώπινη ινσουλίνη, ιδίως σε συνδυασμό με την εντατικοποίηση της θεραπείας, να μεταβάλλει την αντίληψη υπογλυκαιμίας, γιαυτό χρειάζεται ενημέρωση των ασθενών.

#### Ανθρώπινη ινσουλίνη και υπογλυκαιμία

Η εισαγωγή της «ανθρώπινης ινσουλίνης» στη θεραπευτική του σακχαρώδη διαβήτη συνοδεύτηκε από υπερβολική δημοσιότητα και διαφήμιση και συνεπώς από υπερτροφικές ελπίδες. Η ανθρώπινη ινσουλίνη παράγεται είτε από τη χοίρεια ινσουλίνη με ημισυνθετική μέθοδο είτε με βιοσυνθετική μέθοδο που βασίζεται στο μεγάλο τεχνολογικό επίτευγμα της χρησιμοποίησης μικροοργανισμών για την παρασκευή πολυπεπτιδίων. Ωστόσο η αντιγονικότητα, που θεωρείται το μειονέκτημα της υψηλής καθαρότητας χοίρειας ινσουλίνης, είναι στην πραγματικότητα τόσο ασήμαντη ώστε ο καθένας να διερωτάται αν πράγματι υπάρχει κάποιο ουσιαστικό πλεονέκτημα από τη χρήση της ανθρώπινης ινσουλίνης. Οι αλλεργίες από τη χοίρεια ινσουλίνη ήταν τόσο σπάνιες και όταν εμφανίζονταν, πάντοτε είχε προηγηθεί ευαισθητοποίηση από παροδική ινσουλινθεραπεία στο παρελθόν<sup>1</sup>. Επιπλέον και η παραγωγή αντισωμάτων είναι από κλινικής απόψεως αμελητέα. Η ανθρώπινη ινσουλίνη κοστολογήθηκε υψηλότερα από τη χοίρεια, πράγμα που έκανε τις φαρμακοβιομηχανίες να προωθούν το νέο τους προϊόν είτε γιατί είχε περισσότερα περιθώρια κέρδους είτε γιατί έτσι επιβάλλουν οι κανόνες του marketing.

Η ανθρώπινη ινσουλίνη κατηγορήθηκε τον περασμένο χρόνο ως υπεύθυνη για θανάτους από υπογλυκαιμία. Συγκεκριμένα αναφέρθηκαν στη Μ. Βρετανία 16 αιφνίδιοι θάνατοι σε ινσουλινεξαρτώμενους διαβητικούς από τους οποίους οι 8 είχαν αλλάξει πρόσφατα τύπο ινσουλίνης από χοίρεια σε ανθρώπινη. Το

Δ.Θ. Καραμήτσος

Β' Προπαιδευτική Διαβητολογική  
Κλινική ΑΠΘ,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,  
Θεσσαλονίκη  
(πρώην Αγία Σοφία)

γεγονός αυτό είδε το φως της δημοσιότητας σε διάφορες οικονομικές εφημερίδες και είχε μία παροδική επίπτωση στην εμπιστοσύνη του κόσμου στην ανθρώπινη ινσουλίνη<sup>2</sup>. Τα ερωτήματα που προέκυψαν ήταν τα εξής:

1) Έχουν σχέση οι θάνατοι αυτοί με την ινσουλίνη;

2) Οι θάνατοι προκλήθηκαν από υπογλυκαιμία;

3) Είναι η υπογλυκαιμία συχνότερη και εντονότερη με την ανθρώπινη ινσουλίνη;

4) Έχει σχέση η ανθρώπινη ινσουλίνη με τη μεταβολή της αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας;

Η απάντηση του πρώτου ερωτήματος είναι συνυφασμένη με την απάντηση που θα δοθεί στο δεύτερο ερώτημα.

Πράγματι δεν είναι δυνατό να σκεφθεί κανείς ως πιο πιθανό αίτιο αιφνίδιου θανάτου που να σχετίζεται με την ινσουλινοθεραπεία παρά μόνο την υπογλυκαιμία. Η υποκαλιαιμία που προκαλείται από την ινσουλίνη είναι δυνατό να προκαλέσει αρρυθμίες δυναμικά θανατηφόρες αλλά κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί μόνο σε ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης και εφόσον η πτώση του σακχάρου σε απορρυθμισμένο διαβητικό είναι ραγδαία.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η υπογλυκαιμία ως αίτιο θανάτου διαβητικών. Βέβαια, αιφνίδιος θάνατος στους διαβητικούς είναι περισσότερο πιθανό να προκληθεί από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή από εγκεφαλικό επεισόδιο. Η νεκροτομή σε θανάτους από υπογλυκαιμία δεν δείχνει τίποτε το παθολογικό εκτός από εγκεφαλικό οίδημα το οποίο εξάλλου μπορεί να συνοδεύει λόγω υποξίας διάφορες αιτίες θανάτου. Αν όμως ο θάνατος είναι πράγματι αιφνίδιος, δεν προλαβαίνουν να αναπτυχθούν αλλοιώσεις στον εγκέφαλο<sup>3</sup>. Έτσι δεν μπορούμε να αποδώσουμε ένα θάνατο σε υπογλυκαιμία, παρά μόνο αν έχουμε λίγα λεπτά προ του θανάτου μετρημένη υπογλυκαιμική τιμή γλυκόζης στο αίμα, πράγμα πολύ σπάνιο.

Έχει υπολογιστεί πως ο μέσος ινσουλινοθεραπευόμενος ασθενής παρουσιάζει περίπου 4000 συμπτωματικές υπογλυκαιμίες<sup>3</sup>. Σε αυτές πρέπει να προστεθεί άγνωστος αριθμός ασυμπτωματικών και νυχτερινών υπογλυκαιμιών που δεν γίνονται αντιληπτές. Έχει υπολογιστεί ότι 30% των ασθενών έπεσαν σε βαρύ υπογλυκαιμικό κώμα τουλάχιστον μια φορά στη ζωή τους, 10% έπεσαν σε κώμα τον περασμένο χρόνο και 3% παθαίνουν

κατ' επανάληψη βαρύ κώμα<sup>4</sup>. Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας όμως εξαρτάται και από το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας. Εντατικοποιημένη θεραπεία – πολλαπλές ενέσεις ή αντλίες ινσουλίνης – θεωρείται ότι αυξάνουν 2,6 φορές τη συχνότητα της βαρείας υπογλυκαιμίας<sup>5,6</sup>. Ο μηχανισμός του φαινομένου δεν είναι πλήρως γνωστός. Φαίνεται ότι η βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου ελαττώνει τον ουδό αντίληψης υπογλυκαιμίας<sup>6</sup>. Εξάλλου στην εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία ο στόχος της ρύθμισης είναι αυστηρότερος και κατά συνέπεια οι πιθανότητες υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερες. Σε αναδρομικές μελέτες έχει υπολογιστεί ότι ένας στους 24 ασθενείς με νεανικό διαβήτη θα πεθάνει με αίτιο θανάτου την υπογλυκαιμία<sup>7</sup>. Οι υπολογισμοί αυτοί όμως έχουν μεγάλο περιθώριο λάθους, γιατί δεν είναι βέβαιο ότι όλοι οι θάνατοι ήταν αποτέλεσμα υπογλυκαιμίας. Εξάλλου αν η μετάταξη από τη χοίρεια σε ανθρώπινη ινσουλίνη προκαλούσε υπογλυκαιμίες θα είχαμε μεγάλη αύξηση των θανάτων από υπογλυκαιμία σε χώρες όπου έγινε σχετικά γρήγορα και μαζικά μια τέτοια μεταβολή. Στην Ελλάδα η εταιρεία NOVΟ διέκοψε απότομα την κυκλοφορία της Monosemproneni χοίρειας ινσουλίνης και κατά συνέπεια μέσα σε δύο-τρεις μήνες χιλιάδες ασθενείς μετατάχθηκαν σε ανθρώπινη ινσουλίνη. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι άρρωστοι συνέχιζαν τις ίδιες δόσεις ή λίγο μικρότερες. Αν και δεν έγινε κάποια οργανωμένη στατιστική καταγραφή, η εντύπωσή μας είναι ότι, σε μικρό ποσοστό, μας αναφέρθηκαν πράγματι εντονότερες υπογλυκαιμίες ή αλλαγή των χαρακτήρων τους έως και τη μεταβολή της αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Ωστόσο δεν υπέπεσαν στην αντίληψή μας θάνατοι από υπογλυκαιμία. Θεωρητικά η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι συχνότερη με μια ινσουλίνη που έχει διαφορετική φαρμακοκινητική και που δεν δημιουργεί αντισώματα. Η ανθρώπινη ινσουλίνη δρα λίγο πιο γρήγορα από ότι η χοίρεια ινσουλίνη οπότε αν η γλυκόζη στο αίμα πέφτει πολύ απότομα μπορούμε να υποθέσουμε ότι σε μερικά άτομα καλά ρυθμισμένα η πτώση αυτή δεν προλαβαίνει να γίνει αντιληπτή και εμφανίζουν εύκολα έντονη νευρογλυκοπενία. Στη απώλεια αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας οφείλονται οι βαρείες υπογλυκαιμίες που εμφανίζονται με κατευθείαν εκδήλωση σοβαρών νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων. Αρκετοί άρρωστοί μας ανέφεραν δύο-τρεις μήνες μετά τη μετάταξη σε ανθρώπινη ινσουλίνη κάποια μεταβολή της εισβολής της

υπογλυκαιμίας («Ποιό απότομα» ή «δεν την καταλαβαίνο όπως παλιά»). Το φαινόμενο αυτό όμως ήταν γνωστό από παλιότερα, τότε που δεν κυκλοφορούσε ακόμη η ανθρώπινη ινσουλίνη και ήταν συχνότερο όσο μεγάλωνε η χρονική διάρκεια του διαβήτη και της ινσουλινοθεραπείας. Οι παράγοντες που πιθανώς σχετίζονται αιτιολογικά με το φαινόμενο αυτό, το οποίο ακόμα ερευνάται, είναι τρεις: 1) Η διάρκεια του διαβήτη, 2) Η πολύ αυστηρή ρύθμιση του διαβήτη, 3) Μία μείωση της αδρενεργικής απάντησης στην υπογλυκαιμία που σχετίζεται με την ύπαρξη νευροπάθειας του ΦΝΣ<sup>3</sup>. Αν και η παθογένεια του φαινομένου αυτού δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη ωστόσο τίθεται το ερώτημα «αν η μετάταξη σε ανθρώπινη ινσουλίνη ευθύνεται σε ορισμένες περιπτώσεις για την έλλειψη αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας».

Για να αποδώσουμε στην ανθρώπινη ινσουλίνη την αύξηση του αριθμού και της βαρύτητας των υπογλυκαιμιών πρέπει να μη δημιουργήθηκε με την μετάταξη καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη. Επειδή η απώλεια της αντίληψης της υπογλυκαιμίας είναι μια βραδεία διεργασία που ενδεχομένως έτσι και αλλιώς θα συνέβαινε στο μέλλον, έστω και αν οι ασθενείς συνέχιζαν την παλιά τους ινσουλίνη, είναι δύσκολο χωρίς την πειραματική παρατήρηση να καταλήξουμε σε συμπεράσματα. Από την άλλη μεριά πάλι είναι παρατηρημένο ότι οι ασθενείς, πολύ συχνά, αποδίδουν κάθε νέο πρόβλημά τους στην πιο πρόσφατη φαρμακευτική μεταβολή.

Η έλλειψη αντίληψης υπογλυκαιμίας υπολογίστηκε ότι συμβαίνει με ρυθμό 1,5% το χρόνο<sup>2</sup>. Άρα για 500 ασθενείς που παρακολουθούνται θα περίμενε κανείς 7-8 νέες περιπτώσεις το χρόνο. Ας μη λησμονούμε όμως ότι η συχνότητα διαπίστωσης μεταβολής στην αντίληψη της υπογλυκαιμίας αυξάνεται όταν αναζητείται ενεργητικά από το γιατρό, σε σύγκριση με αυτή που αναφέρεται αυτόματα. Πρόσφατα είχαμε προσωπική εμπειρία στο θέμα αυτό, στα πλαίσια έρευνας που διεξάγεται στη διαβητολογική μονάδα της Β' Προπ. Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ.

Για τη διερεύνηση των πιθανών προβλημάτων που συνεπάγεται η μετάταξη σε ανθρώπινη ινσουλίνη έγιναν και κλινικές μελέτες. Σε μια αναδρομική μελέτη που βασίστηκε σε ερωτηματολόγιο, το 36% των ερωτηθέντων απάντησε ότι πράγματι παρατήρησε αλλαγή στα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας<sup>8</sup>. Τα άτομα όμως που είχαν παρουσιάσει μεταβολή των συμπτωμάτων της

υπογλυκαιμίας, είχαν μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη ενώ δεν ερωτήθηκαν αν είχαν παρόμοια μεταβολή οι ασθενείς που εξακολούθουσαν τη χορεία ινσουλίνη. Πριν από την εισαγωγή της ανθρώπινης ινσουλίνης στη θεραπευτική είχαν γίνει δύο μεγάλες κλινικές μελέτες που έδειξαν ότι ένας στους τρεις ασθενείς που υποβάλλονται πολλά χρόνια σε ινσουλινοθεραπεία εμφανίζουν μεταβολή της αντίληψης της υπογλυκαιμίας<sup>2</sup>. Σε άλλη μελέτη, από 145 ασθενείς δώδεκα ανέφεραν απώλεια προειδοποιητικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας και έξι ενίσχυσή τους<sup>9</sup>. Στη μελέτη αυτή δεν αποδείχθηκε μια ξεκάθαρη επίδραση της ανθρώπινης ινσουλίνης. Σε διπλή διασταυρωμένη μελέτη επί 32 ασθενών - τρεις μήνες χορεία και τρεις μήνες ανθρώπινη ινσουλίνη - καταγράφηκαν η συχνότητα και τα συμπτώματα των υπογλυκαιμιών. Τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα ήταν συχνότερα με την ανθρώπινη ινσουλίνη - 41% έναντι 20% - και στο τέλος της μελέτης 18 ασθενείς ανέφεραν μειωμένη αντίληψη υπογλυκαιμίας στην ανθρώπινη ινσουλίνη και 6 στη χορεία<sup>10</sup>. Η μελέτη αυτή πάντως δέχθηκε κριτική γιατί χαρακτηριζόταν από εξαιρετικά υψηλή συχνότητα βαρείας υπογλυκαιμίας. Ωστόσο, είναι μια καλά σχεδιασμένη μελέτη που εγείρει ισχυρές υπόνοιες για την ευθύνη της ανθρώπινης ινσουλίνης στην εμφάνιση σοβαρών υπογλυκαιμιών. Το αν αυτό όμως μπορεί να το επεκτείνει κανείς έως την απόδοση θανάτων στην ανθρώπινη ινσουλίνη είναι συζητήσιμο. Έχουμε την εμπειρία εκατοντάδων υπογλυκαιμιών και κανενός θανάτου. Την εποχή της εφαρμογής ινσουλικών shock για τη θεραπεία ψυχώσεων οι θάνατοι ήταν πολύ σπάνιοι, της τάξεως των τριών θανάτων στα 100.000 shock<sup>11</sup>. Υπάρχουν περιπτώσεις που οι άνθρωποι επιβίωσαν μετά από βαρύτερη υπογλυκαιμία που έγινε είτε από λάθος δοσολογίας είναι μετά από απόπειρα αυτοκτονίας. Από την άλλη μεριά οι θάνατοι, που έχουν τεκμηριωμένα αποδοθεί σε υπογλυκαιμία, δεν ήταν αιφνίδιοι αλλά οφείλονται σε εγκεφαλικό επεισόδιο που προκάλεσε η υπογλυκαιμία.

Άλλο ενδεχόμενο συσχετισμού ινσουλινοθεραπείας και θανάτου είναι να προκλήθηκε από την ινσουλίνη υποκαλαιμία που είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρες αρρυθμίες. Ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι η ανθρώπινη ινσουλίνη προκαλεί ευκολότερα υποκαλαιμία από ότι η χορεία<sup>12</sup>.

Υπάρχει όμως και άλλος λόγος, στον οποίο μπορεί να αποδοθεί η αυξημένη συχνότητα υπο-

γλυκαιμίας που παρατηρείται με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η ανθρώπινη ινσουλίνη έχει μερικές φαρμακοκινητικές διαφορές από τη χοίρεια. Η απορρόφηση της γίνεται ταχύτερα και η διάρκεια δράσης της είναι μικρότερη. Οι διαφορές μπορεί να μην είναι μεγάλες αλλά ωστόσο ήταν αρκετές για να οδηγήσουν σε ανάγκη σχημάτων πολλαπλών ενέσεων<sup>13</sup>. Με τα σχήματα αυτά επιδιώκεται συνήθως αυστηρότερος έλεγχος της γλυκαιμίας με φυσικό επακόλουθο την συχνότερη εμφάνιση υπογλυκαιμιών. Παράλληλα η τάση για αυστηρότερο έλεγχο της γλυκαιμίας αυξήθηκε την ίδια εποχή της κυκλοφορίας της ανθρώπινης ινσουλίνης γιατί περίπου τότε συνειδητοποιήθηκε ότι με τη συμβατική ινσουλinoθεραπεία δεν αποτρέπονται οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη. Αλλά και αν ακόμη ληφθούν υπόψη η ποιότητα ρύθμισης του διαβήτη και άλλοι συμπαρομαρτούντες παράγοντες, πάλι φαίνεται ότι υπάρχει στατιστική συσχέτιση εμφάνισης σοβαρών υπογλυκαιμιών με τη χρήση ανθρώπινης ινσουλίνης<sup>14</sup>.

Μετά από όσα εκτέθηκαν παραπάνω, αν και τα υπάρχοντα στοιχεία δεν επαρκούν για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα, μπορούμε να καταλήξουμε στα εξής:

α) Με την ανθρώπινη ινσουλίνη υπάρχει πιθανώς αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας και ο κίνδυνος βαρείας υπογλυκαιμίας μάλλον αυξάνεται, ιδίως όταν ο στόχος ρύθμισης είναι αυστηρός.

β) Οι θάνατοι που αναφέρθηκαν δεν είναι εύκολο να αποδοθούν στην υπογλυκαιμία ούτε στην ανθρώπινη ινσουλίνη.

γ) Το φαινόμενο της απώλειας αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας μπορεί να σχετίζεται και με την μετάταξη στην ανθρώπινη ινσουλίνη και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

δ) Άσχετα με τα αιωρούμενα ερωτήματα είναι σκόπιμο σε κάθε μεταβολή τύπου ή σχήματος ινσουλinoθεραπείας να αυξάνεται η εγρήγορση για την πρόληψη υπογλυκαιμίας με κατάλληλη ενημέρωση των ασθενών.

ε) Είναι λογικό να αποφεύγονται άσκοπες μεταβολές τύπου ινσουλίνης.

## Summary

*Karamitsos D. Human insulin and hypoglycaemia. Hellen Diabetol Chron 1990; 1: 20-23.*

## Πρόσθετοι όροι

Έλλειψη αντίληψης υπογλυκαιμίας

In this article we discuss the questions about the relationship of human insulin to hypoglycaemia and to unawareness of hypoglycaemia. Despite the limited evidence we have on this matter it is considered wise to think about this possibilities if we transfer patients to human insulin.

## Βιβλιογραφία

1. *Karamitsos D, Σακχαρώδης Διαβήτης. Θεσσαλονίκη, Σιώκης Α, εκδ., 1987; 123-4.*
2. *Gale EAM. Hypoglycaemia and human insulin. Lancet 1989; II: 1264-66.*
3. *Cryer PE, Binder C, Bolli GP, et al. Hypoglycaemia in IDDM. Diabetes 1989; 38: 1193-9.*
4. *Gale EAM. The frequency of hypoglycaemia in insulin treated diabetic patients. In Serano Rios M, Lefebvre PJ, eds, Diabetes 1985. Amsterdam: Elsevier, 1986; 934-37.*
5. *DCCT Reserch Group. Diabetes control and complications trials. Results of feasibility study. Diabetes Care 1987; 10: 1-19.*
6. *Amiel SA, Shervin RS, Simonson DC, Tamborian WY. Effects of intensive insulin therapy of glycaemic thresholds for counterregulatory hormone release. Diabetes 1988; 37: 901-07.*
7. *Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty one. Diabetologia 1978; 14: 363-70.*
8. *Teuscher A, Berger WG. Hypoglycaemia unawareness in diabetics transferred from beef/porcine insulin to human insulin. Lancet 1989; 11: 382-85.*
9. *Hepburn DA, Eadington DW, Patrick AW, Colledge NE, Friar BM. Symtomatic awareness of hypoglycaemia: Does in change on transfer from animal to human insulin? Diabetic Med 1989; 6: 586-90.*
10. *Berger W, Keller U, Honegger B, Laeggi E. Warning symptoms of hypoglycaemia during treatment with human and porcine insulin in diabetes mellitus. Lancet 1989; 1: 1041-44.*
11. *Kinsey JL. Incidence and cause of death in shock therapy. Arch Neur Psychiatry 1941; 46: 55-58.*
12. *Landgraf-Leus MMC, Brugelmann I, Kammerer S, Lorentz R, Landgraf R. Counterregulatory hormone release after human and porcine insulin in healthy subjects and patients with pituitary disorders. Klin Wshr 1984; 62: 659-68.*
13. *Karamitsos D. Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλinoθεραπείας. Ελλ Διαβ Χρον 1988; 1: 9-23.*
14. *Eggar M, Imhoof H, Teuscher A. Human insulin: a risk factor for severe hypoglycaemia? (Abstract) Diabetes 1989; 38 (Suppl 2): 118A.*

## Key words

Hypoglycaemia unawareness