

# Insuline

## Goldstandard in der Therapie des Diabetes mellitus



In Deutschland sind etwa 5% der Bevölkerung an Diabetes mellitus erkrankt. Davon sind 5–10% Typ I-Diabetiker. Schon im 2.Jhd. wird von Aretaios von Kappadokien die Symptomatik des Diabetes mellitus (Diabetes = griech. „Harnruhr“, mellitus = „honigartig“) beschrieben:

„Eine wunderbare Krankheit ist der Diabetes...Fleisch und Bein schmilzt im Urin zusammen...Nie hören die Kranken auf, Harn zu lassen, sondern wie aus geöffneten Schleusen rinnt er unaufhörlich. Über die Entstehung und weiteren Entwicklung der Krankheit geht eine geraume Zeit hin: ist sie aber vollkommen ausgebildet, so befindet sich auch der Mensch nahe am Ende seiner Tage: denn die Abzehrung nimmt rasch Überhand: und nach einem elenden, schmerzvollen Leben erfolgt schleunig der Tod.“



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

Seit Einführung der Insulintherapie in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts ist das Risiko der vital bedrohlichen Stoffwechsellage durch Insulinmangel bei TypI-Diabetikern zurückgegangen. In der Vorinsulinära war die Lebenserwartung eines TypI-Diabetikers wesentlich geringer als heute. Die Problematik heutzutage ist nicht mehr die akute Stoffwechsellage, sondern die Bedrohung durch diabetische Spätkomplikationen.

### Diabetesformen

Als Diabetes mellitus bezeichnet man ein Syndrom der chronischen und akuten Hyperglykämie mit weiteren Folgestörungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels mit unterschiedlicher Ätiologie und Symptomatik. Ein Diabetes mellitus liegt vor, wenn der Blutzucker, wiederholt nüchtern gemessen 120mg/dl (6,7mmol/l) übersteigt oder, wenn 2h nach 75g Glucosetoleranztestung ein Wert von 200mg/dl (11,1mmol/l) überschritten wird (Tabelle 1).

Tabelle 1: Diagnosekriterien bei manifestem Diabetes mellitus (WHO 1985)

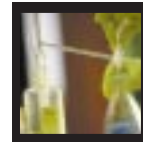
| ZEITPUNKT DER BLUTENTNAHME                            | BLUTGLUCOSEKONZENTRATION |          |
|---|--------------------------|----------|
|   | [MG/DL]                  | [MMOL/L] |
| nüchtern  | ≥ 120                    | ≥ 6,7    |
| nicht nüchtern (unstandardisiert)                     | ≥ 200                    | ≥ 11,1   |
| 2 h nach Glucosetoleranzbelastung (75 g Glucose oral) | ≥ 200                    | ≥ 11,1   |

Ein Kriterium zur Klassifizierung der unterschiedlichen Formen des Diabetes mellitus ist die Fähigkeit zur körpereigenen Insulinproduktion.

Beim so genannten TypI-Diabetes oder juvenilen Diabetes ist die residuale Insulinproduktion reduziert oder völlig eingestellt, während beim TypII- oder Altersdiabetes eine Kombination aus Insulinresistenz der insulinabhängigen Zellen und Insulinsekretionsstörung besteht. Nach WHO bezeichnet man den insulinpflichtigen TypI-Diabetes auch als IDDM (insulin-dependent-diabetes mellitus) und den TypII-Diabetes als NIDDM (non-insulin-dependent-diabetes mellitus). Darüber hinaus werden weitere sekundäre Diabetes Formen unterschieden, wie Schwangerschaftsdiabetes, oder Diabetes, der im Verlauf anderer Erkrankungen auftritt z.B. durch Störungen der Pankreasfunktion oder des endokrinen Systems, sowie Diabetes bedingt durch genetische oder chromosomale Syndrome.

### Insulin und Regulation des Blutzuckers

In den Fällen des TypI-Diabetes, der anders als TypII-Diabetes durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist, ist eine Insulin-Substitution unerlässlich. Bei TypII-Diabetikern steht in der Therapie zunächst Diät bzw. Gabe oraler Antidiabetika im Vordergrund. Da die Insulinproduktion bei dieser Diabetesform an sich nicht beeinträchtigt ist, ist das therapeutische Ziel die Bekämpfung der Insulinresistenz. Erst bei einem Sekundärversagen, wenn die primäre Therapie keinen Erfolg zeigt, ist auch hier die Zufuhr von Insulin erforderlich. Insulin ist ein Proteohormon bestehend aus zwei Aminosäurenketten. Die A-Kette



| TYP I-DIABETES                             | TYP II-DIABETES  |
|--|--|
| • Frühe Manifestation (15.–24. Lebensjahr) | • Späte Manifestation (> 40. Lebensjahr)   |
| • Insulinmangel                            | • Hyperinsulinämie Insulinresistenz  |
| • Normalgewicht (Astheniker)               | • Übergewicht (Pykniker)   |
| • Instabiler Stoffwechsel                  | • Stabiler Stoffwechsel  |
| • selten Begleiterkrankung                 | • häufig Begleiterkrankungen, z.B. Hypercholesterolämie, Hyperurikämie, Hypertonie |

besteht aus 21 Aminosäuren, die B-Kette enthält 30 Aminosäuren. Alle vorhandenen Cystein Aminosäuren sind in Disulfidbrücken eingebunden. Zwei Disulfidbrücken verbinden die beiden Aminosäurenketten zu einem Molekül. Die dritte Disulfidbindung befindet sich intramolekular in der A-Kette (Abbildung 1).

Insulin wird beim Stoffwechselgesunden bedarfsgerecht zur Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase aus den  $\beta$ -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas sezerniert. Als Signal für die Insulinfreisetzung dient der Anstieg des Blutzuckerspiegels. Daneben spielt auch die Erhöhung der Konzentration an freien Fett- und Aminosäuren eine Rolle bei der Insulinsekretion. Als Modulatoren

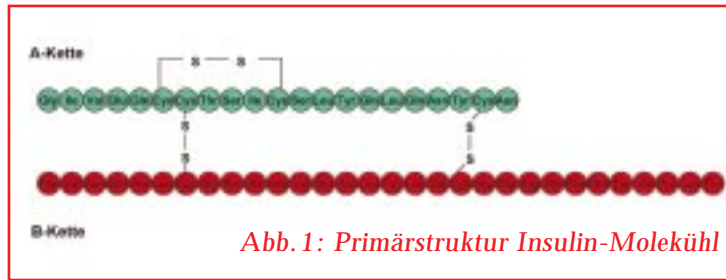
für das Ausmaß der Insulinfreisetzung fungiert das vegetative Nervensystem durch parasympathische Impulse und gastrointestinale Hormone, wie GLP (Glucagon-like-peptide)

Unter dem Einfluss von Insulin wird der Blutzuckerspiegel gesenkt. So steigert Insulin die Aufnahme von Glucose in Muskel-

und Fettgewebe und fördert die Speicherung in Form von Glycogen. Darüber hinaus hemmt Insulin die Entspeicherung von Glucose durch Inhibition des glycolyspaltenenden Enzymsystems und supprimiert die hepatische Gluconeogenese. Neben den blutzuckersenkenden Eigenschaften hat Insulin als anaboles Hormon auch Auswirkungen auf den Lipid- und Proteinstoffwechsel.

### Folgen eines Insulinmangels

Bei allen Diabetesformen liegt ein Mangel an zellulärer Insulinwirkung vor. Es kommt aufgrund der >>



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

# Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Apothekenstempel

### Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer  
Fax: 0211-81-13847  
Tel. 0211-81-12532  
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

### Biologie

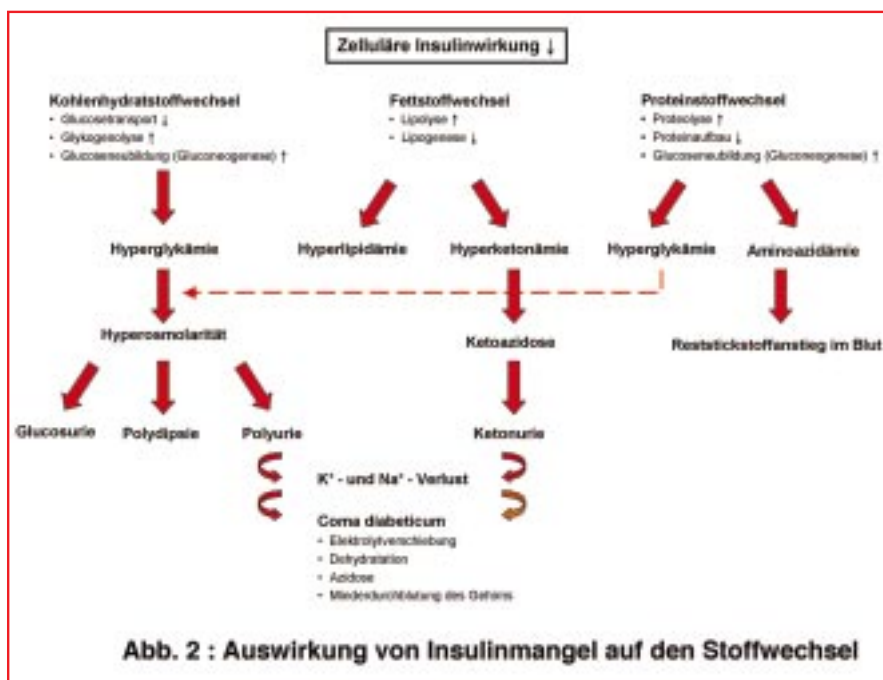
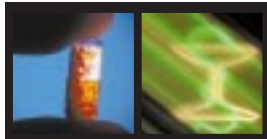
PD Dr. C. Passreiter  
Fax: 0211-81-11923  
Tel. 0211-81-14172  
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

### Technologie

Prof. Dr. C. Leopold  
Fax: 0341-4123007  
Tel. 0341-4229745  
Email: cleopold@uni-leipzig.de

### Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda  
Fax: 0211-81-14781  
Tel: 0211-81-12518  
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



>> FORTSETZUNG VON SEITE 9



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

fehlenden anabolen Wirkung des Insulins zu einer überwiegenden katabolen Stoffwechselregulation mit Auswirkungen auf den Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel (Abb.2).

**Kohlenhydratstoffwechsel**

Der Glucosetransport und damit die zelluläre Glucoseverwertung ist vermindert. Bei gleichzeitiger Entspeicherung von Glucose durch eine erhöhte Glycogenolyse und gesteigerter Glucoseneubildung durch Gluconeogenese in der Leber entsteht eine Hyperglykämie, die bei Überschreitung der Nierenschwelle zu Glucosurie führt.

**Lipidstoffwechsel**

Die Zunahme der Lipolyse und gehemmte Liponeogenese im Bereich des Fettstoffwechsels bewirkt einen Anstieg von freien Fettsäuren im Blut. Die Folge ist ein erhöhtes Fettsäureangebot in der Leber. Es kommt zu einer verstärkten Bildung von Ketonkörpern und zu einer vermehrten Reveresterung in triglyceridreicher Lipoproteine. Somit steigt der Lipoproteinanteil im Blut.

**Proteinstoffwechsel**

Durch eine verstärkte Proteolyse in der Muskulatur beim Abbau ketogener Aminosäuren entstehen ebenfalls Ketonkörper. Bei der Bildung größerer Mengen an Ketonkörper entwickelt sich eine Acidose im Blut, die zur akuten diabetischen Stoffwechselentgleisung, dem diabetischen Koma führen kann. Die Folgen sind neben der Acidose, Elektrolytstörungen und Deydratation mit Minderdurchblutung des Gehirns.

**Diabetische Spät komplikationen**

Neben den akut auftretenden Effekten des zellulären Insulinmangels bzw. der verminderten Insulinwirkung leiden Diabetiker an charakteristischen Spätschäden,

die in erster Linie das Gefäßsystem beeinträchtigen. Nach Einführung der Insulintherapie ist die Letalität durch akute Stoffwechselentgleisungen, von denen Diabetiker der Vorinsulinära betroffen waren, zurückgegangen. Mit Zunahme der Lebenserwartung hat aber auch die Inzidenz für die Entwicklung diabetischer Spätschäden zugenommen. Betroffene sind neben Typ1- und Typ2-Diabetiker auch Prädiabetiker, bei denen das Krankheitsbild des Diabetes noch nicht manifestiert ist. Prädiabetiker mit dem so genannten „metabolischen Syndrom“ erreichen einen normalen Blutzuckerspiegel nur durch eine erhöhte Insulinausschüttung. Das „metabolische Syndrom“ ist symptomatisch gekennzeichnet durch die Koinkidenz von stammesbetonter Adipositas, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, essentielle Hypertonie und eine Glucosetoleranzstörung (NIDDM). Obwohl die Glucosehomöostase weitgehend aufrechterhalten wird, liegt ein Hyperinsulinismus neben anderen Faktoren, wie Adipositas und Hypertonie vor, die begünstigend auf die Ausbildung vaskulärer Komplikationen wirken.

Ursache für die diabetische Spät komplikationen ist eine nicht ausreichend kompensierte Hyperglykämie. Die erhöhte Glucosekonzentration im Blut begünstigt nicht-enzymatische Glycosylierungen körpereigener Proteine. Die auf diese Weise entstandenen AGE-Produkte (advanced glycosylation end products) führen zu Strukturveränderungen und Funktionsstörungen der betroffenen Proteine. Die entstehenden Gefäßschäden beeinträchtigen die Lebensqualität des Erkrankten und erhöhen das Risiko einer vorzeitigen Mortalität.

Man unterscheidet bei den diabetischen Spät komplikationen Mikro- und Makroangiopathien. Zu dem Krankheitsbild der Mikroangiopathie gehört die Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie. Diese Art der Gefäßschäden sind charakterisiert durch spezifische Veränderungen an Arteriolen, Kapillaren und Venolen.

Bei der Makroangiopathie handelt es sich um atherosklerotische Gefäßveränderungen, die schon in frühem Alter mit rascher Progredienz fortschreiten kann. Als Folge treten gehäuft Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf. So verstirbt jeder zweite Diabetiker am Herzinfarkt. Insbesondere Typ2-Diabetiker sind Betroffene kardiovaskulärer Komplikationen, verursacht durch atherogene Gefäßveränderungen, da sie neben der Insulinresistenz und Hyperglykämie häufig unter Übergewicht und Hypertonie leiden.

**Darstellung von Insulin**

**Biosynthese des Insulins**

In den β-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas wird als Primärprodukt zunächst das Prä-Proinsulin gewonnen. Dieses besteht aus nur einer Kette, die das Signalpeptid, die B-Kette, das C-Peptid und die A-Kette enthält. Das Signalpeptid aus 24N-terminalen Aminosäuren wird nach dem Sekretionsprozess in die Zisternen des endoplasmatischen Retikulums abgespalten. Das entstehende Proinsulin wird in Vesikeln des Golgi-Apparates gespeichert, wo die Abspal-

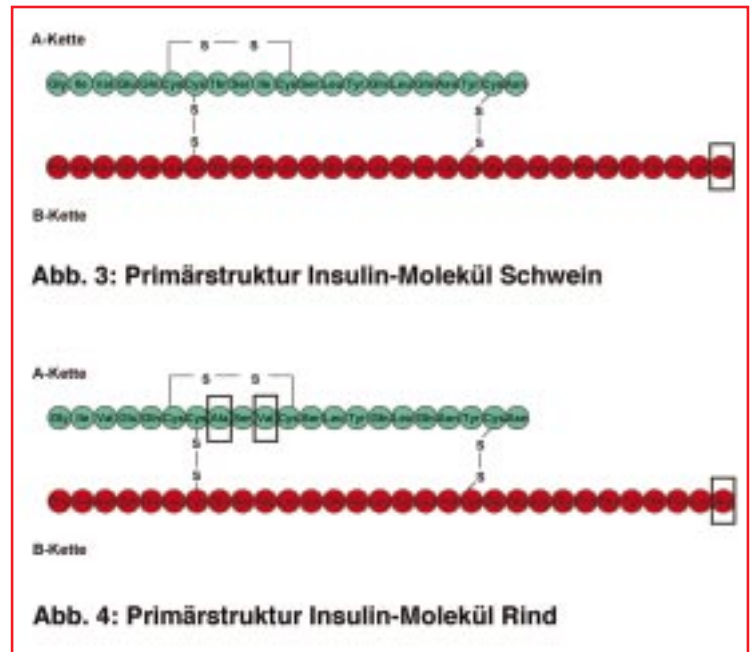


>> FORTSETZUNG von SEITE 10

tion des C-Peptides zu dem endgültigen Insulin erfolgt.

**Tierische Insuline**

Die kanadischen Forscher Banting und Best gewannen 1921 Insulin aus Pankreasextrakten und führten es nur zwei Jahre nach seiner Entdeckung in die Therapie des Diabetes mellitus ein. Insulin ist bei allen Säugern als endokrines Hormon für Blutzuckerregulation existent. Die Unterschiede hinsichtlich der Primärstruktur sind so gering, dass Insuline aus verschiedenen Säugertierspezies auch beim Menschen wirksam sind (Abb. 3 u. Abb. 4). Die Therapie mit tierischen Insulinen ist aber aufgrund der Antigenität der Begleiteiweiße problematisch, so dass eine chromatographische Aufreinigung zu hochgereinigten Präparationen notwendig ist. Zudem verursachen die dennoch vorhandenen Strukturunterschiede immunologische Sensibilisierungsreaktionen, die zu Allergien gegen tierische Insuline führen. Der weltweit hohe Bedarf an Insulin ließe sich auch nicht allein aus tierischen Quellen decken. So müssten für einen Diabetiker zur Deckung seines Jahresbedarfs an Insulin 50 Schweine geschlachtet werden.



- Biosynthese aus Escherichia coli Bakterien
- Biosynthese aus Saccharomyces cerevisiae

Unabhängig von dem jeweiligen Herstellungsverfahren resultiert immer Humaninsulin, das von Struktur und Wirkung dem physiologischen Humaninsulin entspricht. In äquimolaren Mengen sind sie äquipotent. Die Zulassungsbehörde BfArM definiert die unterschiedlichen Humaninsuline aber aufgrund ihrer differierenden Produktionsverfahren als unterschiedliche Wirkstoffe. Das heißt, eine Änderung des Herstellungsverfahrens würde eine Neuzulassung notwendig machen.

**Semisynthese aus Schweineinsulin**

Human- und Schweineinsulin unterscheiden sich nur in der letzten Aminosäure der B-Kette. Humaninsulin trägt an dieser Position Threonin, während Schweine-

**Humaninsulin**

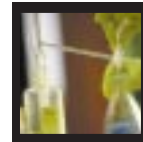
Humaninsulin lässt sich durch unterschiedliche Herstellungsverfahren gewinnen:

- Biotechnische semisynthetische Herstellung aus Schweineinsulin
- Gentechnische Herstellung von rekombinanten Insulin

EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

*Tabelle 2: Insulinpräparate*

| INSULINZUBEREITUNG                | WIRKUNG   | INDIKATION  |
|-----------------------------------|---|---|
| Normalinsulin                     | Beginn: nach 15–30 Min.<br>Dauer: 5–8 Stunden     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ersteinstellung</li> <li>• Stoffwechsellgleichung</li> <li>• Möglichkeit der i.v. Applikation</li> <li>• Insulinpumpe</li> <li>• ICT: prandialer Insulinbedarf in Abhängigkeit vom Blutzuckerausgangswert</li> </ul> |
| Insulinanaloga<br>Kurzzeitinsulin | Beginn: nach 0–15 Min.<br>Dauer: 2–5 Stunden      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICT: prandialer Insulinbedarf (negativer Spritz-Ess-Abstand bei niedrigem Blutzuckerausgangswert)</li> <li>• Korrekturinsulin postprandial (Insulin aspart)</li> </ul>   |
| Intermediärinsulin                | Beginn: nach 30–60 Min.<br>Dauer: 12–18 Stunden   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICT: basaler Insulinbedarf</li> <li>• CT</li> <li>• Kombinationstherapie Insulin/Antidiabetika</li> </ul>  |
| Langzeitinsulin                   | Beginn: nach 3–4 Stunden<br>Dauer: bis 28 Stunden | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICT: basaler Insulinbedarf</li> </ul>  |
| Mischinsulin                      | Beginn: nach 30 Minuten<br>Dauer: 12–18 Stunden   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CT</li> <li>• Kombinationstherapie Insulin/Antidiabetika</li> </ul>  |



|                 | BERLIN CHEMIE   | AVENTIS PHARMA                               | LILLY             | NOVO-NORDISK   |
|-----------------|---|--|-------------------|--|
| Schweineinsulin | Insulin S.N.C. Berlin-Chemie<br>Insulin S Berlin-Chemie | Insulin S. Hoechst                           |                   | Insulin Velasulin MC   |
| Rinderinsulin   |   | Insulin Hoechst                              |                   |  |
| Humaninsulin    | Berlinsulin H Normal                                    | H-Tronin<br>Insuman Infusat<br>Insuman Rapid | Huminsulin Normal | Actrapid Human<br>Insulin Velasulin Human<br>Insulin Actrapid HM |

Tabelle 3: Normalinsuline Auswahl (Stand Rote Liste 2001)

insulin die Aminosäure Alanin enthält. Durch eine Transpeptidierung wird Alanin gegen Threonin ausgetauscht und somit aus Schweineinsulin biotechnologisch Humaninsulin hergestellt.

**Gentechnische Herstellung**

Die gentechnische Insulinherstellung ist nicht auf tierisches Ausgangsmaterial angewiesen, was die Kosten erheblich einschränkt und die Produktion effektiviert. Zur gentechnischen Herstellung von Insulin verwendet man eine synthetisch hergestellte DNA, die nicht dem humanen Insulin Gen entspricht. Die Aminosäuresequenz wird dem verwendeten Expressionsorganismus angepasst, um eine effektive Expression zu erlangen. Das entstehende Insulinprodukt ist aber immer dem Humaninsulin identisch.

**Expression in E.coli:**

Die Biosynthese der A- und B-Kette erfolgt getrennt in zwei unterschiedlichen Bakterienstämmen. Anschließend werden die beiden Ketten zu dem Gesamtmolekül vereinigt, indem sie oxidativ über die Ausbildung von Disulfidbrücken miteinander verknüpft werden.

Bei einer anderen Methode erfolgt die Expression von Proinsulin in E.coli. Erst durch weitere biotechnische Verfahren erhält man aus dem bakteriell produzierten einkettigen Protein aktives Insulin.

**Expression von Proinsulin in S.cerevisiae (Bäckerhefe):**

Diese rekombinanten Hefezellen sezernieren eine Pro-Insulin-Variante mit einem verkürzten C-Peptid-Anteil. Dieses C-Peptid ermöglicht die Ausbildung der Disulfidbrücken. Bei dieser Proinsulin Variante entfällt die biotechnologisch aufwendige Aufarbeitung, da sowohl der korrekte N-Terminus,

als auch die Disulfidbrücken bereits in dem vom Wirtsorganismus sezernierten Molekül vorhanden sind.

**Insulinpräparate**

Durch unterschiedliche galenische Zubereitung des Insulins unterteilt man nach Initialwirkung, Wirkdauer und Wirkungseintritt die auf dem Markt befindlichen Insuline in:

- Altinsulin (Normalinsulin)
- Verzögerungsinsulin (Depotinsuline)
  - Intermediärinsuline/semilente Insuline (Wirkungsdauer < 24h)
  - Langzeitinsuline/lente Insuline (Wirkungsdauer 24–36 h)
- Mischinsuline
- Insulinanaloga

**Altinsulin (Normalinsulin)**

Normalinsulin ist eine relativ kurz wirksame Insulinzubereitung ohne Resorptionsverzögerung. Die Wirkdauer beträgt je nach injizierter Gesamtmenge 4–6 Stunden. Natives Insulin liegt in Lösung vorwiegend als Hexamer vor. Erst nach der subkutanen Injektion in das Fettgewebe findet eine Dissoziation in Di- und Monomere statt, die eine Diffusion in das umliegende Gewebe und in die Blutkapillaren möglich macht. Durch diese Verzögerung in der Resorption des Insulins erfolgt der Wirkungseintritt erst ca. 30 min nach der Applikation. Die maximale Wirkung tritt nach 2–3 Stunden ein. Der Patient muss wegen der verzögerten Initialwirkung des Normalinsulins einen 30–60 minütigen Spritz-Ess-Abstand einhalten, um die Blutzuckerregulation nach der Nahrungsaufnahme zu gewährleisten. Normalinsulin ist intravenös applizierbar und wird als Korrekturinsulin bei akuten Stoffwechsellagen und Coma Diabeticum eingesetzt.

**Verzögerungsinsuline**

Verzögerungsinsuline sind Insulinpräparationen, die eine längere Wirkdauer als Normalinsuline haben. Die Compliance für den Patienten ist verbessert, da er mit weniger Injektionen pro Tag auskommt. Die Anpassung der Insulingabe an die Blutzuckersituation nach der Nahrungsaufnahme ist allerdings erschwert, weshalb Langzeitinsuline heute klinisch nur noch eine untergeordnete Rolle spielen. Mit der Wirkdauer des Insulins steigt die Gefahr nächtlicher Hypoglykämien. Die protrahierte Freisetzung des Insulins wird durch galenische Veränderung der Präparation erreicht (Tab. 4, S. 14).

**NPH-Insuline (NPH = Neutral Protamin Hagedorn)**

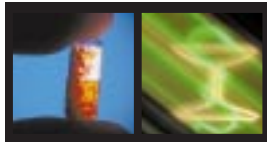
Das sauer reagierende Insulin liegt gebunden an den basischen Eiweißkörper Protamin vor. Der Verzögerungseffekt entsteht durch die langsame Dissoziation des Insulins von dem Protaminmolekül im subkutanen Fettgewebe. Das Protamin wird dann durch fibrinolytische Enzyme gespalten. NPH-Insuline sind trübe Suspensionen und müssen daher vor der Applikation vermischt werden. NPH-Insuline sind mit Normalinsulin individuell mischbar unter Erhalt der charakteristischen Wirkprofile der beiden Insuline. Auf dem Markt befinden sich vornehmlich Fertigmischungen mit 25 % bzw. 30 % Normalinsulin und 70 bzw. 75 % NPH-Insulin

**Surfeninsuline**

Aminoquinurid (Surfen®) ist ein synthetisches Harnstoffderivat, das mit Insulin im sauren Milieu einen löslichen Komplex bildet. Im neutralen pH-Milieu des Gewebes kommt es nach subkutaner Applikation zur Ausfällung amorpher Insulin-Surfen-Partikel. Surfenver-







|                                | BERLIN CHEMIE              | AVENTIS PHARMA         | LILLY                  | NOVO-NORDISK                                    |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|---|
| <b>NPH-Insuline</b>            |                            |                        |                        |   |
| Schweineinsulin                |                            |                        |                        | Insulin Insulatard MC                           |
| Humaninsulin                   | Berlinsulin H Basal        | Insuman Basal          | Huminsulin Basal (NPH) | Insulin Isulatard Human<br>Insulin Protaphan HM |
| <b>Surfen-Insuline</b>         |                            |                        |                        |   |
| Schweineinsulin                | B-Insulin S Berlin-Chemie  | Depot InsulinS Hoechst |                        |   |
|                                | B-Insulin SC Berlin-Chemie | Depot Insulin Hoechst  |                        |   |
| <b>Insulin-Zink-Suspension</b> |                            |                        |                        |   |
| Schweineinsulin                |                            |                        |                        | Insulin Novo Semilente MC                       |
| Humaninsulin                   |                            |                        |                        | Insulin Monotard HM                             |

Tabelle 4: Verzögerungsinsuline Auswahl (Stand Rote Liste 2001)

>> FORTSETZUNG von SEITE 13

zögerte Insuline sind nicht mit Normalinsulinen mischbar, da sie nicht isophan reagieren. Das heißt, die schnelle kurze Wirkcharakteristik des Normalinsulins geht in der Mischung verloren.

**Insulin-Zink-Suspensionen**

Die Bildung von Insulin-Zink-Komplexen in Gegenwart von Acetatpuffer führt zu einer Resorptionsverzögerung in Abhängigkeit von der physikalischen Zustandsform des an der Komplexbildung beteiligten Insulins (Lente Verzögerungsprinzip). Amorphe (aggregierte) Insulin-Zink-Suspensionen haben eine mittlere, während Kristallsuspensionen eine lange Wirkdauer aufweisen.

*Neue gentechnisch hergestellte Insulinanaloge*

**Insulin Lispro (Humalog®) / Insulin Aspart (Novo Rapid®)**

Normalinsulin liegt in gebrauchsfertiger Lösung assoziiert in Form von Hexameren vor. Die zur Entfaltung

der Wirksamkeit des applizierten Insulins notwendige Dissoziation in der Subkutis führt zu einer Resorptionsverzögerung. Die Folge ist ein postprandial zu langsam einstellender Insulinspiegel, der zudem unphysiologisch lange erhöht bleibt. Zur Vermeidung von postprandialem Blutzuckeranstieg und der Gefahr von Hypoglykämien ist die Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes notwendig. Die Herstellung modifizierter Insulinanaloge führte zu einer verbesserten Pharmakokinetik. Das C-terminale Ende der B-Kette ist für die Assoziation des Insulinmoleküls zu Hexameren von Bedeutung. Durch eine gentechnische Modifikation in der Aminosäuresequenz am Ende der B-Kette ist die Fähigkeit des Insulins zur Bildung von Hexameren deutlich herabgesetzt. Bei Insulin Lispro sind die beiden Aminosäuren Lysin und Prolin in Position 28 und 29 der B-Kette vertauscht. Im Fall von Insulin aspart ist die Aminosäure Prolin in Position 28 durch Asparaginsäure ersetzt. Die Position 29 ist hier unverändert (Abb.5). Diese modifizierte Insuline zeichnen sich durch einen schnelleren Wirkungseintritt im Vergleich zu Humaninsulin aus. Somit ist eine Applikation unmittelbar vor den

Mahlzeiten möglich, ohne Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes. Insulin aspart kann auch postprandial appliziert werden.

**Insulin glargin (Lantus®)**  
Insulin glargin ist ein modifiziertes Insulinanalogon des Humaninsulins, bei dem die B-Kette am Carboxylende um zwei Argininmoleküle verlängert und zusätzlich der Asparagin-Rest in Position 21 der A-Kette

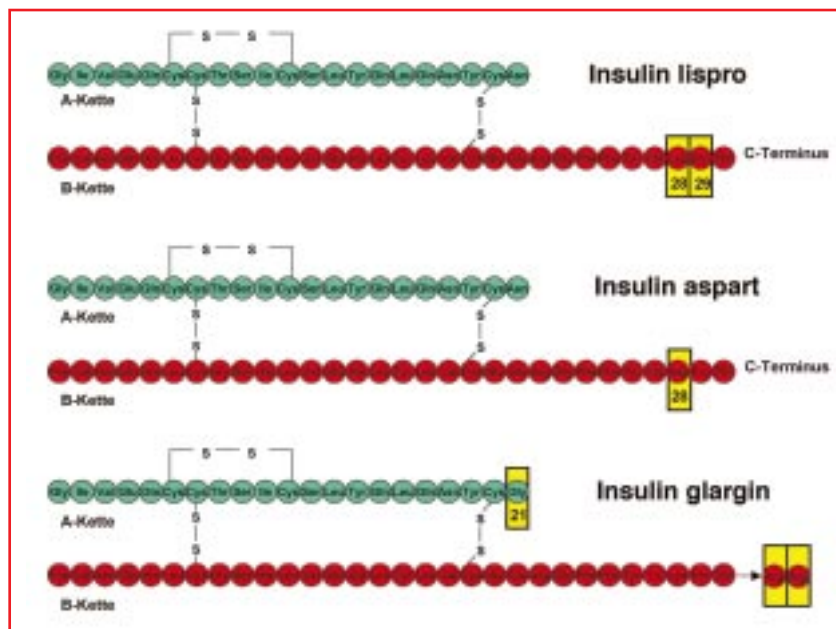
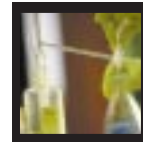


Abbildung 5: Insulinanaloge

EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



|                                  | NORMALINSULIN [%] | BERLIN CHEMIE       | AVENTIS PHARMA  | LILLY                 | NOVO-NORDISK                |
|----------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>NPL-Misch-Insuline</b>        |                   |                     |                 |                       |                             |
|                                  |                   |                     |                 | Humalog Mix 25        |                             |
|                                  |                   |                     |                 | Humalog Mix 30        |                             |
| <b>NPH-Misch-Insuline</b>        |                   |                     |                 |                       |                             |
| Humaninsulin                     | 15                |                     | Insuman Comb 15 |                       |                             |
|                                  | 25                |                     | Insuman Comb 25 |                       |                             |
|                                  | 50                |                     | Insuman Comb 50 |                       |                             |
|                                  | 10                | Berlinsulin H 10/90 |                 |                       | Insulin Actraphane 10/90HM  |
|                                  | 20                | Berlinsulin H 20/80 |                 | Huminsulin Profil II  | Insulin Actraphane 20/80HM  |
|                                  | 30                | Berlinsulin H 30/70 |                 | Huminsulin Profil III | Insulin Actraphane 30/70HM  |
|                                  |                   |                     |                 |                       | Insulin Mixtard 30/70 Human |
|                                  | 40                | Berlinsulin H 40/60 |                 |                       | Insulin Actraphane 40/60HM  |
|                                  | 50                | Berlinsulin H 50/50 |                 |                       | Insulin Actraphane 50/50HM  |
| <b>Surfen-Misch-Insuline</b>     |                   |                     |                 |                       |                             |
| Schweineinsulin                  | 33                |                     | Komb-Insulin S  |                       |                             |
| Rinderinsulin                    | 33                |                     | Komb-Insulin R  |                       |                             |
| <b>Insulin-Zink-Suspensionen</b> |                   |                     |                 |                       |                             |
| Humaninsulin                     | 30                |                     |                 | Huminsulin Long       |                             |

Tabelle 5: Mischinsuline Auswahl (Stand Rote Liste 2001)

gegen Glycin ausgetauscht ist (Abbildung 5). Diese Strukturveränderungen führen zu einer modifizierten pH-Wert-abhängigen Löslichkeit. Bei schwach saurem pH-Wert (pH=4) ist das Molekül löslich und bildet nach subkutaner Injektion bei physiologischem pH-Wert (pH=7,4) durch Neutralisation ein Mikropräzipitat unter Bildung schwerlöslicher Hexamerkomplexe.

Diese Schwerlöslichkeit bedingt eine stark resorptionsverzögerte Aufnahme des Insulinanalogons in den Blutkreislauf. Somit steht mit Insulin glargin ein Insulinanalogon zur Verfügung, das ohne zusätzliche Retardierungsfaktoren eine verlängerte Wirkdauer aufweist. Es handelt es sich um eine Insulinpräparation mit prolongierter Wirkdauer unter Erhalt gleichmäßiger Plasmaspiegel und ist in der Therapie als Basalinsulin einsetzbar. Im Vergleich mit NPH-Insulin und dem sehr langwirkenden, zinkverzögerten Insulin, die beide einen deutlichen Wirkungspfel haben, zeichnet sich Insulin glargin durch eine nur geringe Variabilität der Insulinkonzentration im Plasma aus.

**Einsatz von Insulinen in der Therapie**

Man unterscheidet bei der klini-

schen Anwendung von Insulin zwei Therapieformen:

- Konventionelle Insulintherapie („CT“)
- Intensivierte konventionelle Insulintherapie („ICT“)

**Konventionelle Insulintherapie**

Es wird zweimal täglich, vor dem Frühstück und vor dem Abendessen ein Intermediär- oder Mischinsulin appliziert (Tabelle 5). Der Insulinbedarf des Patienten wird somit über 24 Stunden voll abgedeckt. Entsprechend der Wirkkinetik des eingesetzten Insulins muss diese Therapieform durch eine streng angepasste Ernährung unterstützt werden.

**Intensivierte konventionelle Insulintherapie**

Diese Therapieform, auch als „Basis-Bolus-Konzept“ bezeichnet, imitiert die physiologische Insulinsekretion. Es erfolgt eine getrennte Applikation von basalem und prandialem Insulin. Die basale Insulinversorgung wird durch eine zweimal tägliche Gabe von Intermediärinsulin gewährleistet. Auf der Basis von Blutzuckerselbstkontrollen durch den Patienten erfolgt zusätzlich eine variable Insulinanpassung vor den Mahlzeiten. Somit ist eine relativ freie Gestaltung des Tagesablaufes und Nahrungsaufnahme möglich. Diese Form der Insulintherapie setzt eine

gute Compliance des Patienten voraus, da er eine eigenständige Therapieanpassung vornehmen muss, dessen Grundlage die regelmäßige Stoffwechselfbstkontrolle ist.

**Insulinkonzentrationen**

Die Wirkstärke des Insulins wird in Internationalen Einheiten (IE) angegeben. Eine Einheit Insulin enthält 0,04 mg Insulin, das bedeutet, dass 1mg Insulin 25 IE entspricht. Die in Deutschland im Handel verfügbaren Insuline werden mit der Wirkstärke U40 und U100 angeboten.

**U40-Insulin:**

1ml Insulin enthält 40 IE Insulin

**U100-Insulin:**

1ml Insulin enthält 100 IE Insulin

U100-Insuline sind höher konzentriert und wegen des geringeren Injektionsvolumens zur Anwendung mit Insulinpens und Insulinpumpen bestimmt. Es ist für die exakte Dosierung unbedingt notwendig, die Insuline entsprechend ihrer Konzentration mit den dazugehörigen Insulinspritzen zu applizieren. Das heißt für die Praxis, U40 Insulin darf nur mit den U40 Insulinspritzen injiziert werden. Insulinzubereitungen sind lichtempfindlich und müssen zur Erhaltung der Aktivität kühl gelagert werden.

