

## Diabetológia

## 100 éves az inzulin: vajon mikor lesz gyógyítható az 1-es típusú diabetes?

**Az inzulin első emberi felhasználásának 100 éves évfordulójára emlékezik ez a cikk. Száz évvel ezelőtt, az akkor kamasz Leonard Thompson volt az első 1-es típusú diabeteses beteg, akit sikeresen kezeltek inzulinnal és ezzel megmentették az akkoriban biztosan halálos ítéletnek számító betegségtől.**

*Medscape, 2022. február*

Az inzulin felfedezése és első alkalmazása óta eltelt 100 évben a rekombináns DNS-technológia lehetővé tette az inzulinmolekula módosítását, és számos rövid és hosszú hatású analóg inzulint sikerült előállítani. Mára már az automatizált inzulinadagolásnak és a rendszeres vércukorszint-ellenőrzésnek köszönhetően a betegek életminősége jelentősen javult, és kevesebb életveszélyes szövődménnyel kell szembenézniük. Ugyanakkor a vitathatatlan fejlődés ellenére a betegség kezelését tekintve még mindig van lehetőség a további fejlődésre, a „szent grál” pedig az inzulintermelésre képes, összejtek-ből származó hasnyálmirigy-szigetsejtek transzplantációja lenne, ideális esetben valamilyen védőburokba zárva, hogy ne legyen szükség immunuszuppresszív terápiára sem. Valójában nem elrugaszkodott elképzelés azt remélni, hogy az 1-es típusú diabetes a következő 100 évben gyógyítható betegség lesz.

Az 1-es típusú diabetes epidemiológiája 1922 óta jelentősen megváltozott. Egy évszázaddal ezelőtt – mivel az Egyesült Államokban a várható átlagos élettartam 54 év körül volt – ez volt az egyetlen diabe-

tes-típus, amellyel az orvosok találkoztak. Eredetileg fiatalkori cukorbetegségnek nevezték el, mert úgy vélték, kizárólag gyermekeket érint.

Az Egyesült Államokban mintegy 1,4 millió 20 éves és ennél idősebb felnőtt és 187 000, 20 évnél fiatalabb gyermek szenved a betegségben az amerikai Betegség-ellenőrzési és Megelőzési Központ (CDC) 2020-as nemzeti diabetes-statisztikai jelentésének adatai szerint, mely közel 30%-os növekedést jelent a 2017-es adatokhoz képest.

Az 1-es típusú diabetes okára vagy kiváltó tényezőjére vonatkozóan többféle elmélet született: elsősorban a tehéntejet és a vírusszerű fertőzéseket okolják, ám a legvalószínűbb, hogy genetikai hajlam és valamilyen expozíció az, ami közrejátszik a betegség kialakulásában. Vannak arra utaló jelek is, hogy a COVID-19 egyes embereknél előidézheti az 1-es típusú diabeteset. A közelmúltban a CDC megállapította, hogy a fiatalok körében előforduló SARS-CoV-2-fertőzés a diabetes (bármely típusának) megnövekedett kockázatával jár. Két további, a világ különböző részeiről származó tanulmány pedig nemrégiben az

1-es típusú diabetes előfordulásának növekedését állapította meg a gyermekek körében a COVID-19-világjárvány kezdete óta, ám ennek okai továbbra sem világosak. Létrehoztak egy globális CoviDiab-regisztert is annak érdekében, hogy a COVID-19-hez kapcsolódó diabetesben szenvedő betegek adatait összegyűjtsék. A kérdés magától értetődő: maga a SARS-CoV-2-fertőzés idézi elő a diabeteset vagy az arra hajlamos egyéneknél „csak” kiváltja azt? Sajnos a választ nem tudjuk.

Az 1-es típusú diabetes kezelésében az elmúlt 15–20 évben – a technológiai fejlesztéseknek köszönhetően – hatalmas előrelépés történt. A folyamatos glükózmonitorizáló rendszerek (CGM) és az inzulin beadásának automatizált módjai, például az intelligens tollak és inzulinpumpák jelentősen megkönnyítik az 1-es típusú diabeteses betegek mindennapjait. A CGM-ek folyamatosan továbbítják az adatokat egy alkalmazásnak – gyakran vezeték nélkül – az inzulinpumpával szinkronban. Sajnálatos módon azonban ezek a lehetőségek globális szinten csak néhány szerencsés beteg számára elérhetők. Angliában a NICE (National Institute for Health and Care Ex-

cellence) jóváhagyásáig, ez év áprilisától minden jogosult 1-es típusú diabeteses beteg számára elérhetővé kell válnia bármilyen CGM-nek a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat (NHS) terhére. Az Egyesült Államokban a CGM-ek gyakran megfizethetetlenek, és a hozzáférés többnyire az adott beteg egészségbiztosításától függ.

Kersten Hall, brit tudós és orvostörténész, nemrég írt könyvet „*Insulin, the Crooked Timber*” címmel, amelyben feltárja az inzulin felfedezésének kevésbé ismert történetét. Hallnál 41 éves korában diagnosztizálták a felnőttkori 1-es típusú diabetest. Ahogy könyvében írja, a legelső inzulinkezeléstől a tömegeket ellátó terápiáig vezető út akkor kezdődött, amikor dr. James Collip biokémikus felfedezte, hogyan lehet megtisztítani az eleinte használt állati hasnyálmirigy-kivonatokat. A nagyüzemi előállítás azonban óriási kihívást jelentett. 1924-ben, az Eli Lilly a sörfőzés során alkalmazott technikát – ahol a pH határozza meg a sör keserűségét – vette alapul az inzulin tisztításához és nagy mennyiségű inzulin előállításához. 1936-ra a Novo Nordisk Pharmaceuticals kifejlesztett egy sor lassabban ható, szarvasmarhából és sertésből származó inzulint. Akkoriban körülbelül 0,5 kg tisztított inzulin előállításához 23 500 állat hasnyálmirigyéből kivont, nagyjából 3600 kg inzulinra volt szükség, ezért hatékonyabb eljárások kellettek. Hatalmas előrelépés volt az 1970-es évek végén, amikor a Genentech a rekombináns DNS-technológia alkalmazásával szintetikus humán inzulint állított elő az Eli Lilly számára a klinikai vizsgálatok elvégzéséhez.

A humán inzulin leginkább a sertésinzulin szerkezetére és működésére hasonlít, és csak egyetlen aminosavban különbözik tőle, míg a szarvasmarha-inzultól három aminosavban. A szintetikus humán inzulin nagy előnye még, hogy használatával kiküszöbölték az állati eredetű készítmények ellen fellépő allergiás reakciókat.

Az 1980-as évek elején az Eli Lilly kezdte gyártani a Humulint, az első bioszintetikus (*Escherichia coli*-ban előállított) humán inzulint. A rekombináns DNS-technológia végül lehetővé tette az inzulin fehérjeszekvenciájában lévő specifikus aminosavak megváltoztatását, hogy olyan inzulinanalógokat – *Escherichia coli*-ban előállított és különböző tulajdonságok tekintetében genetikailag módosított szintetikus változatokat – állítsanak elő, amelyek gyorsabban vagy lassabban hatnak, mint a normál humán inzulin. A lassú és gyors hatású inzulinok együttes alkalmazásával a betegek sokkal finomabban és pontosabban tudják szabályozni a vércukorszintet.

Ma már inzulinok egész sora áll rendelkezésre, beleértve az ultragyors hatású, a gyors hatású, a közepesen gyors hatású, a hosszú hatású, az ultrahosszú hatású és még az inhalációs inzulint is, bár ez utóbbi drága, mellékhatásokkal jár, és ritkábban használják. Az orális inzulinformulák jelenleg még a fejlesztés korai szakaszában vannak, a Generex és az Oralis projekt gyógyszerjelöltjeivel.

Analóg inzulinokat csak három cég (Eli Lilly, Novo Nordisk és Sanofi) gyárt, és általában sokkal drágábbak, mint a nem analóg humán inzulinok. Az Egyesült Államokban például ma az 1-es típusú diabetes megfelelő kezelésének egyik legnagyobb akadálya az inzulin ára, ami korlátozhatja az inzulinhoz való hozzáférést a betegek számára. Mivel a piacot ez a három nagyvállalat tartja kézben, a RAND kutatása szerint 2021 januárjában az Egyesült Államokban egy egység inzulin átlagos ára 98,17 dollár volt, míg az Egyesült Királyságban 7,52 dollár, Kanadában pedig 12,00 dollár. A betegek érdekében több amerikai államban törvényileg szabályozzák az inzulin árából az önrész maximum havi 100 dolláros költségét. A szövetségi Build Back Better Framework Act – amely 35 dollárban maximalizálná az inzulin árából fizetendő önrész összegét – azonban jelenleg függőben van.

Ezzel párhuzamosan az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) 2020-ban engedélyezte az első felcserélhető biohasonló inzulint, a Semglee-t (Mylan Pharmaceuticals), amely az 1-es típusú diabetes (és az inzulinfüggő 2-es típusú diabetes) kezelésére szolgál gyermekek és felnőttek számára. A biohasonlók (lényegében a nagy cégek által előállított inzulinok generikus változatai) várhatóan mintegy 20%-kal olcsóbbak lesznek, mint az eredeti inzulinanalógok. Az inzulin sokak számára azonban továbbra is megfizethetetlen számos alacsony és közepes jövedelmű országban, ahol a betegek többsége maga finanszírozza gyógyszereit. Becslések szerint világszerte mintegy 30 millió ember él, akinek szüksége lenne inzulinra, de nem engedheti meg magának.

Az elkövetkező évekre, ha nem is a következő 100 évre előre tekintve két fontos szempontot emelnek ki az ellátással kapcsolatban. Először is, az inzulinpumpával kombinált CGM készülék (más néven zárt hurkú rendszer vagy mesterséges hasnyálmirigy) használata – ahol a CGM hatékonyan vezérli az inzulinpumpát, hogy mennyi inzulint kell automatikusan adagolnia – forradalmasíthatja az ellátást. A közelmúltban számos ilyen zárt hurkú rendszert hagytak jóvá mind az Egyesült Államokban, mind Európában, köztük a Medtronic és az Omnipod rendszereit.

A második érdekes törekvés az inzulint termelő sejtek fejlesztése és transzplantációja. A Vertex Pharmaceuticals eddig egyetlen beteget, Brian Sheltont – aki körülbelül 40 éve 1-es típusú diabeteses, és visszatérő súlyos hypoglykaemiás epizódjai voltak – kezelt sikeresen májba adott, őssejtekből származó differenciált szigetsejtek infúziójával. Az eljárás eredményeként a beteg szinte teljesen meggyógyult, az inzulinadag 34 egységről 3 egységre, a HbA<sub>1c</sub> értéke pedig 8,6%-ról 7,2%-ra csökkent. A beteg állítása szerint új életet kapott annak ellenére is, hogy immunszuppresszív készítményeket

kell szednie, hogy megakadályozzák az őssejtekből származó szigetsejtek kilökődését.

Jelenleg is folynak olyan terápiás beavatkozásokra vonatkozó klinikai kísérletek, amelyek célja, hogy megelőzzék vagy késleltessék a tünetmentes 1-es típusú diabetes klinikai manifesztációját. A legfejlettebb készítmény a teplizumab (Tziel, Provention Bio), egy CD3-ellenes monoklonális antitest, melyet az FDA tavaly nyáron elutasított, de azóta újra benyújtották az engedélyeztetéshez szük-

séges kérelmeket. A vállalat 2022. március végére várja a végső határozatot.

Hall könyvében, elmondása szerint, egyetért a néhai kiváló brit diabetes-specialista, Robert Tattersall megállapításával azzal kapcsolatban, amit az 1-es típusú diabetes kezelésében az egyik legfontosabb előrelépésnek tart: mégpedig a diabetes-szakápolók megjelenését. „Ezek a szakápolók a 20. század utolsó két évtizedében többet tettek a diabetes-ellátás színvonalának javításáért, mint bármely más innováció

vagy gyógyszer. Mindenekelőtt humanizálták az ellátást, és beleszólást biztosítottak a betegnek a mindenható orvosokkal való, egyébként egyenlőtlen kapcsolatba.”

*Dr. Dobos Nikolette*  
Orvostovábbképző Szemle

**Az ismertetés alapjául szolgáló közlemény:**

*McCall B. Inside insulin (part 2). Approaching a cure for type 1 diabetes? Medscape 2022. február 28. [https://www.medscape.com/viewarticle/969298?src=#vp\\_1](https://www.medscape.com/viewarticle/969298?src=#vp_1)*