

W. Turkie

Pharmacopius International PLC, The Barnes Hospital, Cheadle, Wielka Brytania

Ocena biorównoważności i dostępności biologicznej nowej rekombinowanej insuliny (Gensulin-BIOTON) w porównaniu z referencyjną rekombinowaną insuliną (Human Actrapid-NND) przy użyciu procedury *euglycaemic clamp**

Evaluation of the bioequivalence and biological availability of a new recombinant insulin (Gensulin-BIOTON) in comparison with a reference recombinant insulin (Human Actrapid-NND) using the euglycaemic clamp

STRESZCZENIE

WSTĘP. Na całym świecie zwiększa się liczba chorych na cukrzycę. Wszystkie postacie tej choroby powodują względny lub bezwzględny brak insuliny oraz zmniejszenie jej obwodowej skuteczności oraz prowadzą do rozwoju powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii. Znaczna część chorych wymaga stałego lub okresowego leczenia insuliną. Obecnie stosuje się prawie wyłącznie insulinę ludzką, która jest wytwarzana na skalę przemysłową metodą inżynierii genetycznej.

Celem badania było porównanie dostępności biologicznej nowej rekombinowanej insuliny firmy BIOTON Sp. z o.o. (preparatu Gensulin) z referencyjną rekombinowaną insuliną firmy NovoNordisk (Human Actrapid) przy zastosowaniu dożylnego drogi podawania.

MATERIAŁ I METODY. W otwartym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem metody krzyżowego podania leku wzięło udział 18 zdrowych ochotników płci męskiej (średnia wieku $32,94 \pm 5,21$ roku, wzrost $182,5 \pm 4,81$ cm, masa ciała $80,94 \pm 7,93$ kg). Badanie składało się z 2 serii z 1-tygodniową przerwą (*washout period*). Wszyscy uczestnicy w każdej serii otrzymywali losowo dożylny wlew nowej rekombinowanej insuliny (Gensulin) lub insuliny referencyjnej. W celu uniknięcia hipoglikemii podczas trwającego 100 minut wlewu stosowano metodę kłamry euglikemicznej (*euglycaemic clamp*), czyli jednoczesnego wlewu insuliny i 20% glukozy. Efektywność działania preparatu określano na podstawie stosunku ilości glukozy, którą należało podać na jednostkę insuliny w ciągu ostatnich 20 minut procedury. Dodatkowo oceniano stężenia insuliny, peptydu C oraz jonów potasu w surowicy w danych przedziałach czasowych.

WYNIKI

1. Analiza porównywanych wyników wykazała ogólne podobieństwo między testowaną nową rekombinowaną insuliną Gensulin a insuliną referencyjną (Actrapid).
2. W przedziale czasowym 0–100 minut u większości ochotników stężenie insuliny Gensulin w surowicy krwi (pmol/l) było nieznacznie wyższe niż stężenie insuliny Actrapid.

Adres do korespondencji: Dr W. Turkie
Pharmacopius International, Phase 1 Unit
Barnes Hospital, Kingsway
Cheadle, SK8 2NY UK

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 4, 299–304
Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 10.10.03 Przyjęto do druku: 17.11.03

*Pierwotna wersja pracy ukazała się w: *Gensulin — pierwsza polska insulina ludzka*. Warszawa 2003: 81–88.

3. Stężenia glukozy (mmol/l) w obu testowanych grupach były podobne i utrzymywały stałą wartość od początku do końca infuzji insuliny.
 4. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic między grupami w zakresie średniej szybkości wlewu glukozy (mg/kg/min) w ciągu końcowych 20 minut wlewu utrzymującego stężenie glukozy w założonym przedziale.
 5. Średnie stężenia insuliny (j.m./l) z 2 ostatnich oznaczeń testu nie różniły się znamienne.
 6. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic w stężeniach peptydu C (pmol/l) w czasie trwania testu.
 7. Nie występowały statystycznie znamienne różnice między parametrami farmakokinetycznymi porównywanych insuliny (okres połowicznej eliminacji oraz $AUC_{100-140}$).
- WNIOSKI.** Uzyskane wyniki wskazują na równoważność biologiczną nowej rekombinowanej insuliny firmy BIOTON Sp. z o.o. (Gensulin) i referencyjnej rekombinowanej insuliny firmy NovoNordisk (Human Actrapid).

Słowa kluczowe: insulina, cukrzyca, Gensulin

ABSTRACT

INTRODUCTION. The number of diabetic patients increases all over the world. All types of diabetes cause relative or absolute deficiency of insulin and its reduced peripheral effectiveness and lead to micro- and macroangiopathy. A considerable group of diabetic patients requires constant or periodic supplementation of insulin. Currently most of insulin preparations are composed of human insulin, produced on major scale with genetic engineering methods. The aim of the study was to compare biological availability of two insulin preparations administered intravenously: a new recombinant insulin by BIOTON Sp. z o.o. (Gensulin) and reference recombinant insulin by NovoNordisk (Human Actrapid).

MATERIAL AND METHODS. This open, randomized, cross-over study included 18 healthy male volunteers (mean age 32.94 ± 5.21 years, height 182.5 ± 4.81 cm, weight 80.94 ± 7.93). The study was composed of two treatment periods divided with a one week washout period. All patients were randomized to receiving either recombinant insulin (Gensulin) or reference insulin at the first stage of the study and after washout period the treatment groups were crossed-over. Insulin injection (100 min) was performed with the method of euglycaemic clamp; simultaneous injection of insulin and 20% glucose. The effectiveness of each preparation was assessed on the basis of calculating the amount of glucose needed for one unit of insulin during last 20 minutes

of the injection. Insulin concentration, C peptide and serum potassium were additionally assessed in planned time intervals.

RESULTS

1. The analysis of results showed general similarities between new tested recombinant insulin (Gensulin) and reference insulin (Actrapid).
2. During the time period of insulin injection (0–100 min) in most of the study participants serum concentration (pmol/l) of Gensulin was slightly higher than concentration of Actrapid.
3. Serum glucose (mmol/l) was similar in both tested groups and remained stable during the course of insulin injection.
4. There were no statistically significant differences in mean velocity of glucose injection (mg/kg/min) during last 20 minutes of insulin injection.
5. Mean insulin concentration (i.u./l) in two last measurements during the injection were not statistically different.
6. There were no statistically significant differences in C peptide concentration (pmol/l) during the test.
7. There were no statistically significant differences in pharmacokinetic parameters (half-elimination time and $AUC_{100-140}$).

CONCLUSIONS. The results of the study suggest that recombinant insulin (Gensulin, BIOTON) is bioequivalent with reference recombinant insulin (Actrapid, NovoNordisk).

Key words: insulin, diabetes, Gensulin

Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) pod koniec lat 90. XX wieku na cukrzycę chorowało ponad 135 milionów ludzi na świecie (ok. 6% światowej populacji). Szacuje się, że w 2010 roku liczba ta wzrośnie do 230 milionów, a w 2025 wyniesie nawet 300 milionów [1].

We wszystkich postaciach cukrzycy występuje względny lub bezwzględny niedobór insuliny z zahamowaniem jej działania w tkankach i narządach, czego skutkiem jest wiele zaburzeń metabolicznych oraz rozwój patologicznych zmian strukturalnych, przede wszystkim makro- i mikroangiopatii [2]. Istnieją dowody, że to hiperglikemia jest głównym czynnikiem rozwoju i postępu mikroangiopatii cukrzycowej pod postacią nefropatii, neuropatii i retinopatii [3]. U chorych na cukrzycę typu 1 (podobnie jak u chorych po całkowitej pankreatektomii) występuje bezwzględny niedobór insuliny, a utrzymanie ich przy życiu zależy od leczenia substytucyjnego tym hormonem przez całe życie.

Obecnie w terapii cukrzycy powinno się stosować tylko preparaty insuliny ludzkiej. Jednak chorzy na cukrzycę leczeni od dłuższego czasu preparatami insuliny zwierzęcej (wieprzowej, wołowej) mogą pozostać przy tej terapii, jeśli nie obserwuje się u nich: uczulenia na tę insulinę, insulinooporności, lipodystrofii poinsulinowej lub objawów postępującej nefropatii, retinopatii i polineuropatii cukrzycowej [4, 5].

Do bezwzględnych wskazań do okresowego stosowania insuliny ludzkiej lub ewentualnie wysoko oczyszczonych insulin zwierzęcych w cukrzycy typu 2 należą następujące sytuacje [4–7]: zakażenia o cięższym przebiegu (ostre, np. ropowica i odmiedniczkowe zapalenie nerek, oraz przewlekłe, np. gruźlica), okres okołoperacyjny, zawał serca, a także poważniejsze urazy [8]. Również cukrzyca ciężarnych niepoddająca się kontroli dietą wymaga leczenia insuliną ludzką [9].

Insulinę ludzką wytwarza się na skalę przemysłową za pomocą 4 podstawowych metod: enzymatycznej modyfikacji insuliny wieprzowej (emp) [10] oraz 3 metod z zastosowaniem technik inżynierii genetycznej. Pierwsza z nich polega na wprowadzeniu plazmidu zawierającego fragmenty DNA kodujące łańcuchy A i B białka do bakterii *Escherichia coli*, a następnie oczyszczeniem i odtworzeniem 2-członowej cząsteczki aktywnego hormonu (crb). Dwie pozostałe metody polegają na wprowadzeniu genu kodującego prohormon do bakterii (prb) lub drożdży (pyr) i jego późniejszej obróbce enzymatycznej [11–13]. Omawianą w niniejszej pracy nową rekombinowaną insulinę wytwarza się właśnie metodą prb.

Obecnie najpowszechniejszą drogą podawania insuliny są wstrzyknięcia podskórne, wykonywane samodzielnie przez chorego. W cukrzycy typu 1 leczenie zaczyna się zazwyczaj od podskórnego podania 0,6–0,75 j.m./kg m.c. na dobę w dawkach podzielonych. W okresie wyrównania dawkowanie obniża się nawet do 0,1–0,5 j.m./kg m.c. na dobę [2, 14].

Podczas badania lek zastosowano dożylnie. Insulina podana w ten sposób ma bardzo krótki okres półtrwania w osoczu, około 4–5 minut, gdyż jest szybko inaktywowana przez insulinazy. Jej działanie ustaje całkowicie w ciągu 20–30 minut, dlatego przy podawaniu dożylnym jest konieczny ciągły wlew insuliny, aby utrzymać jej przedłużony efekt.

Cel badania

Celem badania było porównanie dostępności biologicznej nowej rekombinowanej insuliny firmy BIOTON Sp. z o.o. (preparat Gensulin) z wybraną jako referencyjną, dostępną w handlu, rekombinowaną insuliną firmy NovoNordisk (preparat Human Actrapid) przy zastosowaniu dożylnego podania.

Materiał i metody

Do badania przystąpiono po uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Etycznej (IEC, *Independent Ethics Committee*) — *North West Ethical Committee*. Przeprowadzono je zgodnie z Zasadami Dobrej Praktyki Badań Klinicznych (GCP, *Good Clinical Practice*) uaktualnionymi przez Międzynarodową Konferencję ds. Harmonizacji (ICH, *International Conference on Harmonisation*) we wrześniu 1997 roku i uwzględniającymi wytyczne Deklaracji Helsińskiej (1996).

W badaniu zastosowano metodę krzyżowego podania badanego leku i jego odpowiednika po uprzednim podzieleniu ochotników na 2 grupy według tabeli randomizacyjnej (*open, randomised, cross-over study*). Losowy dobór zabezpieczał przed systematycznym błędem selekcji. Badanie składało się z 2 serii, z 1-tygodniową przerwą (*washout period*). Oba etapy przeprowadził *Pharmacopius International PLC, Phase 1 Clinical Unit, The Barnes Hospital, Kingsway, Cheadle* w Wielkiej Brytanii.

Ochotnicy

Kwalifikacja osób do udziału w badaniu odbyła się 7–14 dni przed jego rozpoczęciem, na podstawie wyników szczegółowych badań lekarskich oraz laboratoryjnych. Zgodnie z ustalonymi kryteriami włączania i wyłączenia zwracano uwagę między innymi na: dobry stan ogólny, brak cech niewydolności któregośkolwiek z układów, prawidłową masę ciała, niewystępowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej w rodzinie, brak uczulenia lub uzależnienia od leków oraz ujemny wynik testów wykrywających antygeny HIV i HBV.

Badanie przeprowadzono w grupie 18 zdrowych ochotników płci męskiej w wieku 22–42 lat (średnia \pm \pm odchylenie standardowe, $32,94 \pm 5,21$ roku), o wzroście 174–190 cm ($182,5 \pm 4,81$ cm) i masie ciała 72–96 kg ($80,94 \pm 7,93$ kg), dla której dopuszczono 15-procentowe odchylenie od idealnej wartości zgodnie z *Metropolitan Height and Weight Tables for Men and Women on Metric Basis* (1983).

Wszystkich ochotników dokładnie poinformowano o celu oraz ewentualnych skutkach badania i wyrazili oni pisemną zgodę na uczestnictwo. Aby zapewnić maksymalne bezpieczeństwo w trakcie całej próby, dokonywano wielokrotnie oceny stanu ich zdrowia (w tym oceny takich parametrów, jak: częstość skurczów serca, częstość oddechów, ciśnienie tętnicze, temperatura ciała, masa ciała, parametry morfologiczne i biochemiczne krwi, badanie ogólne moczu, rejestracja zapisu EKG). Podczas każdego z 2 etapów osoby uczestniczące w badaniu przebywały pod stałą opieką fachowego personelu medycznego na oddziale szpitalnym, który opuszczali dopiero 10–12 godzin po zakończeniu próby.

W ciągu 14 dni przed badaniem i w czasie jego trwania ochotnicy nie mogli przyjmować żadnych leków (w wypadku preparatów steroidowych stosowanych ogólnie okres ten obejmował 3 miesiące). Ponadto nie spożywali oni alkoholu przez 24 godziny, a używek zawierających kofeinę — przez 6 godzin przed i po każdym okresie próby. Palenie tytoniu było niedozwolone na oddziale. Przez 3 doby poprzedzające I i II etap badania wszystkie zakwalifikowane osoby stosowały dietę bogato węglowodanową (≥ 150 g węglowodanów/d.), natomiast przez 8 godzin bezpośrednio przed jego rozpoczęciem (od 24.00) nie wolno im było przyjmować żadnych posiłków stałych i płynów, z wyjątkiem wody. Standaryzowany posiłek otrzymywali po kolejnych 2 godzinach.

Zapewnienie dostępu do żył w zgięciach łokciowych obu kończyn górnych u każdego ochotnika umożliwiło jednoczesne podawanie leków i pobieranie próbek krwi do analiz laboratoryjnych.

Określenie efektywności działania testowanych preparatów

Zgodnie z doborem losowym wszyscy uczestnicy badania otrzymywali w każdej serii dożylny wlew nowej rekombinowanej insuliny (Gensulin) lub insuliny referencyjnej (Actrapid) w stężeniu 0,2 j.m./ml. Wlewu dokonywano za pomocą pompy infuzyjnej przez 100 minut. W ciągu pierwszych 10 minut szybkość infuzji wynosiła 2 mj.m./kg/min (tzw. *priming*), a przez dalsze 90 minut — 1 mj.m./kg/min, co zapewniało stałą wartość stężenia insuliny w osoczu.

W celu uniknięcia epizodów hipoglikemii podczas wlewu insuliny zastosowano metodę *euglycaemic clamp* (patrz dalej).

Efektywność działania preparatu określano na podstawie stosunku między stężeniem insuliny w surowicy (mj.m./l) a szybkością wlewu glukozy (mg/kg/min) podczas ostatnich 20 minut procedury *euglycaemic clamp*, to znaczy na podstawie wyliczenia, ile glukozy należało wówczas podać na jedną jednostkę insuliny. Dodatkowo oceniano stężenia insuliny, peptydu C oraz jonów potasu w surowicy w danych przedziałach czasowych.

Metoda *euglycaemic clamp* (ec)

Metodę *euglycaemic clamp* dostosowano do wymogów badania, zgodnie z danymi z piśmiennictwa [15]. Zależnie od przyjętych założeń badawczych możliwe jest wykorzystanie różnych modyfikacji tej techniki. Od lat 80. XX wieku metodę tę stosuje się jako postępowanie z wyboru do pomiaru wrażliwości na insulinę u osób z zaburzoną tolerancją glukozy [16]. Ponadto, stanowi ona precyzyjne i klinicznie апробowane narzędzie służące do oceny właściwo-

ści *in vivo* nowych analogów insuliny w porównaniu z insuliną ludzką jako standardem [17].

Podsumowując, utrzymaniu stężenia glukozy we krwi w bezpiecznych dla badanego granicach 3,9–5,2 mmol/l (70–90 mg/dl) podczas ciągłego wlewu insuliny służył jednoczesny wlew 20% glukozy. Jego szybkość obliczano na podstawie specjalnego algorytmu z wykorzystaniem chwilowego (mierzonego co 5 min) stężenia glukozy we krwi.

Wlew egzogennej insuliny przerywano po 100 minutach. Stałe stężenie tego hormonu utrzymywało się we krwi jeszcze przez około 20 minut. W tym czasie uwalnianie glukozy przez wątrobę było minimalne lub zerowe i, aby zachować stałą glikemię, konieczne było dożylnie podawanie glukozy. Ilość podanej wówczas glukozy pozwalała na ocenę wrażliwości tkanek na insulinę.

Próbę uznawano za zakończoną, gdy utrzymanie założonego stężenia glukozy w surowicy (3,9–5,0 mmol/l) nie wymagało dalszego wlewu glukozy. Stan taki zazwyczaj osiągnano między 4. a 6. godziną od chwili jego rozpoczęcia.

Badania laboratoryjne

Stężenie glukozy oznaczano co 5 minut, począwszy od 20. minuty przed rozpoczęciem wlewu insuliny (–20 min, pomiar kontrolny) do zakończenia próby, pobierając po 2 ml krwi do próbkówki zawierającej środek przeciwkrzepliwy. Analizę przeprowadzano metodą oksydacyjną (*Beckman Glucose 2 Analyser*). Podczas badania dążono do utrzymania uzyskanej w 1. oznaczeniu wartości wyjściowej, która u każdego ochotnika musiała wynosić 3,9–5,2 mmol/l.

Oprócz ciągłej kontroli stężenia glukozy w trakcie badania, w określonych przedziałach czasowych pobierano dodatkowo po 10 ml krwi na skrzep. Otrzymaną po odwirowaniu próbki surowicę w ciągu 30 minut rozlewano do probówek, zamrażano i przechowywano w temperaturze -20°C w celu późniejszego oznaczenia stężeń insuliny, peptydu C i jonów potasu. Przedziały czasowe pozyskiwania kolejnych próbek wraz z metodami oznaczania poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli 1.

Analiza farmakokinetyczna

Farmakokinetykę insuliny w surowicy krwi określano przy końcu badania (między 100. a 140. min). Parametry farmakokinetyczne określające dostępność biologiczną: C_{\max} , T_{\max} , AUC_{0-140} , $AUC_{100-140}$ i $AUC_{0-\infty}$ oraz szybkość eliminacji i okres półtrwania eliminacji oceniano przy zastosowaniu programu *Win Nonlin*. **Ocena statystyczna.** Stężenia insuliny i peptydu C w surowicy oraz szybkość wlewu glukozy w ostatnich 20 minutach tej metody uzyskane dla każdego

Tabela 1. Przedziały czasowe i metody oznaczeń dla glukozy, insuliny, peptydu C i K⁺

Substancja	Przedziały czasowe [min]	Metoda oznaczania
Glukoza	Co 5 min, od -20 min do momentu zakończenia badania	Metoda oksydacyjna <i>Beckman Glucose 2 Analyser</i>
Insulina	-20, 0, 20, 40, 60, 80, 81, 83, 85, 90, 95, 100, 110, 120	Metoda immunoenzymatyczna <i>MTPL-EIA</i> , <i>DRG Instruments GmbH</i>
Peptyd C	-20, 0, 40, 80 i 130	Metoda chemiluminescencyjna, <i>Immulite C Peptide kit DPC</i>
Jony potasu (K ⁺)	0, 140	Jonoselektywna elektroda <i>Beckman CXS Delta Analyser</i>

Tabela 2. Porównawcze zestawienie parametrów farmakokinetycznych dla insuliny Gensulin i Actrapid (średnia ± odchylenie standardowe)

Parametry farmakokinetyczne	Gensulin (LB)	Actrapid (OLB)
Szybkość wlewu glukozy (ostatnie 20 min) [mg/kg/min]	7,7 ± 5,5	7,3 ± 3,8
Stężenia insuliny w surowicy (mj.m./l) podczas EC w:		
2 ostatnich próbkach insuliny	110,0 ± 30,3	94,9 ± 23,1
przedostatniej próbce insuliny	104,4 ± 26,6	96,1 ± 26,3
ostatniej próbce insuliny	101,6 ± 38,3	93,8 ± 21,4
Stężenie peptydu C (pmol/l)	560,0 ± 183,5	522,1 ± 153,2
C _{max} (mj.m./l)	123,1 ± 40,0	107,6 ± 34,4
T _{max} (mj.m./l)	68,0 ± 31,0	69,1 ± 33,9
Szybkość eliminacji (mj.m./l/min)	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0
Okres połowicznej eliminacji (mj.m./l/min)	15,7 ± 5,5	14,3 ± 3,6
AUC ₀₋₁₄₀ (mj.m./l)	10 715,9 ± 2952,6	9710,7 ± 2603,0
AUC ₁₀₀₋₁₄₀ (mj.m./l)	1367,9 ± 453,9	1177,3 ± 310,1
AUC _{0-∞} (mj.m./l)	11 293,1 ± 3075,4	10 177,4 ± 2618,3

ochotnika podczas 2 etapów procedury *euglycaemic clamp*, po zestawieniu w tabelach, zsumowano, a następnie obliczono między innymi średnie wraz z odchyleniami standardowymi (tab. 2). Parametry farmakokinetyczne najpierw przekształcano logarytmicznie. Ocenę statystyczną różnic między wybranymi średnimi wykonano metodą 2-czynnikowej analizy wariancji (ANOVA). Różnice między badanymi grupami uznano za znamienne przy $p < 0,05$.

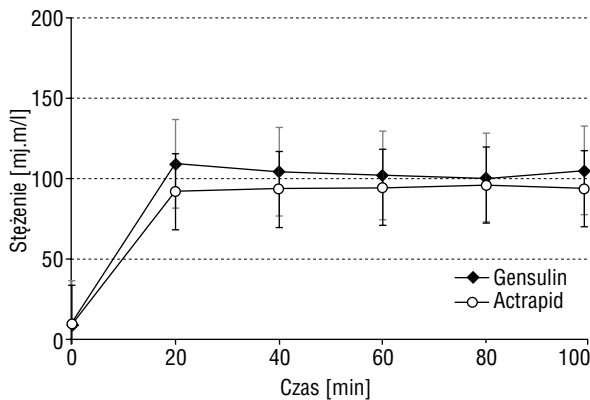
Do oceny statystycznej uzyskanych wyników wykorzystano program SAS, wersję 6.12.

Wyniki

1. Analiza porównywanych wyników wykazała ogólne podobieństwo między testowaną nową rekombinowaną insuliną Gensulin a insuliną referencyjną (Actrapid).
2. W przedziale czasowym 0–100 minut u większości ochotników stężenia insuliny Gensulin w su-

rowicy krwi (pmol/l) były nieznacznie wyższe niż stężenia insuliny Actrapid (ryc. 1).

3. Stężenia glukozy (mmol/l) w obu testowanych grupach były podobne i utrzymywały stałą wartość od początku do końca infuzji insuliny.
4. Nie wykazano statystycznie znamienych różnic między grupami w zakresie średniej szybkości wlewu glukozy (mg/kg/min) w ciągu końcowych 20 minut wlewu utrzymującego stężenia glukozy w założonym przedziale.
5. Średnie stężenia insuliny (j.m./l) z 2 ostatnich oznaczeń testu nie różniły się znamienne.
6. Nie wykazano statystycznie znamienych różnic w stężeniach peptydu C (pmol/l) w czasie trwania testu.
7. Nie występowały statystycznie znamienne różnice między parametrami farmakokinetycznymi porównywanych insuliny (okres połowicznej eliminacji oraz AUC₁₀₀₋₁₄₀).



Rycina 1. Średnie stężenia insuliny w surowicy ochotników jako funkcja czasu podczas euglycaemic clamp [w m.j.m./l]

Omówienie

Uzyskane wyniki krzywych glikemii i insulinemii potwierdzają zbliżone działanie obu badanych preparatów insuliny. W badaniu klinicznym wykazano nieco wyższe stężenia insuliny Gensulin w surowicy krwi w porównaniu z referencyjną insuliną Actrapid w czasie 0–100 minut testu, co jednak nie wskazuje na hiperinsulinemię.

Na podstawie podobieństwa farmakokinetycznych parametrów dostępności biologicznej, $AUC_{100-140}$ i okresu połowicznej eliminacji można uznać 2 porównywane preparaty rekombinowanej insuliny ludzkiej w czasie 100–140 minut testu za biorównoważne.

Intensywne leczenie farmakologiczne z obniżeniem stężenia glukozy we krwi prowadzi do statystycznie znaczącego zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań typu mikroangiopatii: retinopatii, nefropatii oraz neuropatii. Na podstawie wyników kontrolowanych prób klinicznych przeprowadzanych zarówno wśród chorych na cukrzycę typu 1 [3, 18], jak i wśród chorych na cukrzycę typu 2 leczonych intensywnie insuliną [19] stwierdzono, że hiperglikemia jest głównym czynnikiem decydującym o późnych powikłaniach cukrzycy. W badaniach epidemiologicznych wykazano występowanie ujemnej zależności między dobrym wyrównaniem glikemii a rozwojem późnych powikłań: incydentów mózgowych, niewydolności serca, zawału serca i zgonów zależnych od cukrzycy.

Dzięki zastosowaniu testowanej rekombinowanej insuliny Gensulin uzyskano właściwą kontrolę glikemii u zdrowych ochotników.

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują na równoważność biologiczną nowej rekombinowanej insuliny firmy

BIOTON Sp. z o.o. (Gensulin) i referencyjnej rekombinowanej insuliny firmy NovoNordisk (Human Actrapid).

PIŚMIENNICTWO

- King H., Aubert R.E., Herman W.H.: Global burden of diabetes, 1995–2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
- Handbook of Clinical Drug Data. Anderson D., Knoben J.E. (red.). Appleton and Lange, Stanford 1997: 492–496.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- Martindale 31. The Extra Pharmacopoeia. The Royal Pharmaceutical Society, London 1996: 349–357.
- PDR — Physician Desk Reference, wyd. 52, Medical Economics, Montvale, New Jersey 1998: 1468–1471.
- Brogden R.N., Heel R.C.: Human Insulin: a review of its biological activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34: 350–371.
- Heinemann L., Richter B.: Clinical Pharmacology of human insulin. *Diabetes Care* 1993; 16: 90–100.
- Skyler J.S.: Insulin therapy in type II diabetes. *Postgr. Med.* 1997; 101: 85–96.
- Langer O., Rodriguez D.A., Xenakis E.M.J., Mc Farland M.B., Berkus M.D., Arrendondo F.: Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 1036–1047.
- Moriyama K., Oka T., Tsuzuki H.: Semi-synthesis of human insulin by trypsin-catalysed replacement of ALA-B30 by THR in porcine insulin. *Nature* 1979; 280: 412–413.
- Chan S.J., Kwok S.C., M. Steiner D.F.: The biosynthesis of insulin: some genetic and evolutionary aspects. *Diabetes Care* 1981; 4: 4–10.
- Therapeutic Drugs. Human Insulin. Dollery C. (red.). Churchill and Livingstone, London 1991–1992: H36–H40.
- Riggs A.D.: Bacterial production of human insulin. *Diabetes Care* 1981; 4: 64–68.
- Bolli G.B.: The pharmacokinetic basis of insulin therapy in diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1989; 6: 35–155.
- DeFronzo R.A., Tobin J.D., Anders R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237 (3): 214–223.
- Ponchner M., Heine R.J., Pernet A., Hanning L., Francis A.J., Cook D., Orskov H., Alberti K.G.: A comparison of the artificial pancreas (glucose controlled insulin infusion system) and a manual method for assessing insulin sensitivity during euglycaemic clamping. *Diabetologia* 1984; 26: 420–425.
- Vörlund A., Ribell U., Dam P.L., Markussen J., Langjaer L., Dolben J., Owens D.R.: Application of the euglycaemic clamp technique to bioassay of insulin analogues. *Biologicals* 1992; 20: 135–142.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983.
- Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.