

Insulin

Handelspräparate:

Hoechst Marion Roussel:

Insulin Hoechst
H-Insulin
H-Tronin

Berlin-Chemie:

Insulin Berlin-Chemie
Berlinsulin

Lilly:

Huminsulin

Novo Nordisk:

Insulin-Actrapid
Insulin Velasulin

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Antidiabetikum, endogenes Proteinormon mit 2 Polypeptidketten, MG 6000. Geringe Eiweißbindung. Insulin fördert den Transport von Glucose in die Körperzelle. In der Leber wird die Glykogen-Neusyntheserate erhöht. Die Verwendung von Pyruvat wird begünstigt und die Aufnahme von Fettsäuren in das Fettgewebe gefördert. Ebenso erhöht Insulin die Aufnahme von Aminosäuren in die Körperzellen und fördert die Proteinsynthese. Auch die Aufnahme von Kalium in die Zelle wird durch Insulin begünstigt. Insulin wirkt darüber hinaus der katabolen Wirkung von Glucocorticoiden und Schilddrüsenhormonen entgegen.

Stoffwechselverhalten:

Metabolismus:

Die orale Resorption von Insulin ist wegen der schnellen Zerstörung im Darm unzureichend. Die parenterale Resorption ist vollständig und lässt sich durch die Bildung von schwer wasserlöslichen Verbindungen verändern (Prinzip der Verzögerungsinsuline). Maximale Plasmaspiegel treten bei Alt-Insulin am frühesten auf (s. Tab.), am spätesten nach Gabe des in kristalliner Form vorliegenden Insulin-Zink-Komplexes Ultralente. Eine Mittelstellung nehmen Insulin-Komplexe an Humanglobin oder Aminochinorid (Surfen) ein. Durch Kombination von Alt-Insulin mit Verzögerungsinsulin lassen sich schneller Wirkungseintritt und lange Wirkungsdauer erzielen (sog. Komb-Insuline). Die Plasmaproteinbindung von Insulin liegt normalerweise bei 5–25%, sie kann um ein Vielfaches höher sein bei Vorliegen von Serumantikörpern (IgG), d.h. bei »Insulinresistenz«. Das V_D wird mit 20–37% des Körpergewichts angegeben. In der Leber wird bei einer Passage ca. 40–50% des Insulins inaktiviert. In der Niere wird Insulin glomerulär filtriert und anschließend im Tubulus zerstört, insgesamt bis zu 30% der resorbierten Insulindosis. Weniger als 1,5% werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die Daten über die HWZ von Insulin sind widersprüchlich. Die Halbwertszeit des Verschwindens von Insulin aus der Blutbahn nach i.v. Applikation liegt übereinstimmend bei 5–9–16 min, nach i.m. Applikation wurden 2 h, nach s.c. Gabe 4 h gemessen. In einem Mehrkompartiment-Modell wurde nach i.v. Applikation für die schnelle Verteilungsphase eine Halbwertszeit von 1,2–2,5 min gemessen, die Verteilung in der Interstitialflüssigkeit verlief mit einer HWZ von 10–15 min, während die HWZ für die Insulinutilisation und Insulindegradation bei Normalpersonen über 2 h, bei Diabetikern 1,7 h betrug. Bei Niereninsuffizienz wurde eine HWZ von 4,5 h gemessen (siehe auch Tab. 1).

Tabelle 1: Eigenschaften typischer Insulinformen

Typ	Zubereitung	Wirkungsbeginn (h)	Wirkungsmaximum (h)	Wirkungsdauer (h)
Alt-Insulin (i.v., s.c., i.m.)	klare Lösung pH3	0,5-1 i.v. 0,25	1-2-4 i.v. 0,5	6-8 i.v. 2
Depot-Insulin (s.c., i.m.)	klare Lösung pH 3 Surfen-Komplex	1-1,5	2-3-6	10-16
Humanglobin-Insulin (s.c., i.m.)	klare Lösung pH3 Globin-Komplex	1-2-3	3-7	12-14-16
Komb-Insulin (s.c., i.m.) z.B. 1/3 Alt-Insulin + 2/3 Depot-Insulin	klare Lösung pH3 z.B. Surfen-Komplex	1	1,5-2-4	9-14
Long-Insulin (s.c.)	Suspension pH7 z. B. amorphes Insulin + Surfen-Insulin	1	3-4-8	18-24
Ultralente-Insulin (s.c.)	Suspension Zink-Insulin	3-6-8	6-10-18	34-36

Indikationen:

Insulinpflichtiger Diabetes mellitus

Kontraindikationen:

Hypoglykämie, Insulinom

Toxizität:

Therapeutische Dosis: 11 nE/ml im Blut

Letale Dosis: 1830-2010 [iE/ml im Blut (nach 980 E s.c. Tod am 9. Tag) 90 [^]E/ml in der Galle

Nebenwirkungen:

Lipohypertrophie (am Inj.-Ort), Lipoatrophie, Juckreiz, Exantheme, Transitorische Akkomodationsstörungen (z.B. Hypermetropie), Transitorische Ödeme, Hypoglykämie, Allergische Reaktionen (z.B. Hautreaktionen, in Einzelfällen Anaphylaxie)

Symptome:

Meist langsam eintretende Hypoglykämie mit Psychose, Koma und Krämpfen. Oft lange anhaltendes apoplektiformes Krankheitsbild, das unbehandelt in zerebralen Dauerschaden übergehen kann. Lungenödem bei kardialer Dekompensation. Exitus durch zentrale Lähmung.

Nachweis:

Radioimmunoassay (Gennaro); Zellen vom Injektionsort müssen vorher extrahiert werden (PHILLIPS; DICKSON; FLETCHER)

Therapie:

Sofortige i.v. Injektion von 20–40 g Glucose. Dann erst Giftentfernung. Klinische Behandlung mit Blutzuckerkontrolle und intravenöse Glucosezufuhr über mehrere Tage, da sich die Hypoglykämie wiederholen kann. Glucocortikosteroide i.v., ggf. auch 1-2 mg Glucagon.

Literatur:

- BASELT, R. C., CRAVEY, R. H.: A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. *J. Anal. Tox.* 1: 81-103, 1977.
- BAUMAN, W. A., YALOW, R. S.: Insulin as a lethal weapon. *J. For. Sci.* 26: 594-598, 1981.
- BIRKINSHAW, V. J., GURD, M. R., RANDALL, S.S. et al.: Investigations in a case of murder by insulin poisoning. *Brit. Med.* 2: 463-468, 1958.
- CHAMBERLAIN, M. J., STIMMLER, L.: The renal handling of insulin. *J. Clin. Invest.* 46: 911-919, 1967.
- DICKSON, S. J., CAIRNS, E. R., BLAZEY, N. D.: The isolation and quantitation of insulin in postmortem specimens – a case report. *For. Sci.* 9: 37-42, 1977.
- FLETCHER, S. M., RICHARDS, L., MOFFAT, A. C.: The detection of fatal insulin poisoning by tissue analysis. *Vet. Hum. Tox.* 21 (Suppl.): 197-199, 1979.
- GENNARO, W. D., van NORMAN, J. D.: Quantitation of free, total, and antibody-bound insulin in insulin-treated diabetics. *Clin. Chem.* 21: 873-879, 1975.
- HEYNDRIKX, A. van PETEGHEM, C., van den HEEDE, M. et al.; Insulin murders: isolation and identification by radio-immunoassay after several months of inhumation. In *Forensic Toxicology* (J. S. Oliver, ed.), Croom Helm, London, 1979, pp.48-57.
- LARNER, J., HAYNES, R. C. Jr.: Insulin and oral hypoglycemic drugs: glucagon. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed. (L. S. Goodman and A. Gilman, eds.), MacMillan, New York, 1975, pp. 1507-1533.
- LINDQUIST, O., RAMMER, L.: Insulin in post-mortem blood. *Z. Rechtsmed.* 75: 275-277, 1975.
- PHILLIPS, A. P., WEBB, B., CURRY, A. S.: The detection of insulin in postmortem tissues. *J. For. Sci.* 17: 460-463, 1972.
- STEFAN, J.: Beitrag zur postmortalen Diagnose der Insulinvergiftung. *Zbl. Allg. Path.* 11: 56-59, 1975.
- STOFER, A. R.: Suicid mit Insulin und Nachweis des Insulins an der Leiche. *Arch. Tox.* 26: 1-7, 1970.
- STURNER, W. Q., PUTMAN, R. S.: Suicidal insulin poisoning with nine day survival: recovery in bile at autopsy by radioimmunoassay. *J. For. Sci.* 17: 514-521, 1972.
- VAN ROOYEN, R. J., DE BRUIN, E. J. P., BIELLER, E. U., HOOG, J. M. C.: The half-life of ¹³¹I-insulin in different groups of patients compared with normal subjects. *S.Afr. Med. J.* 46: 1927-1931, 1972.
- VELASCO, C. A., COLE, H. S., CAMERINI-DAVALOS, R. A.: Radioimmunoassay of insulin, with use of an immunosorbent. *Clin. Chem.* 20: 700-702 1974