Diabetiker Thueringen e.V.

100 Jahre Insulintherapie

Dr. med. Sven Becker

Landesdiabetikertag 2021

26.06.2021

DIABETESZENTRUM ERFURT
Internistische Gemeinschaftspraxis

Interessenkonflikte

Bei der Erstellung dieses Referates bestanden keine Konflikte.
Der Autor legt aber folgende potenzielle Interessenkonflikte offen:

Beratertätigkeiten:
Abbott, Menarini, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi

Vortragstätigkeiten:
Sanofi, AstraZeneca, Novo Nordisk, Abbott, Lilly, Medtronic, Ypsomed, Boeringer Ingelheim, MSD

Studien/Forschungsunterstützung:
Sanofi, Ypsomed, Abbott, Menarini, Novo Nordisk

100 Jahre Insulintherapie

Prof. Dr. Hellmut Mehnert,
Nestor der deutschen Diabetologie

100 Jahre Insulin: ein Jubiläum, das kein anderes Medikament – vielleicht mit Ausnahme von Aspirin – für sich in Anspruch nehmen kann. Das Insulin ist ein unentbehrliches lebensrettendes Medikament, was für alle Typ-1-Diabetiker sofort und bei Typ-2-Diabetikern in vielen Fällen im Laufe des Lebens dann ebenfalls herangezogen werden muss. Man kann dieses Jubiläum gar nicht hoch genug einschätzen. Und ich freue mich, dass **der Kirchheim-Verlag**, der sich in vielen Jahren so sehr um die Diabetologie verdient gemacht hat, hier tätig wird.

„Man kann dieses Jubiläum gar nicht hoch genug einschätzen."

„Ohne Insulin wäre der Diabetes immer noch ein Schreckgespenst für die Betroffenen und deren Angehörige."

Prof. Dr. Thomas Haak,
Chefarzt Diabetes Zentrum Mergentheim

100 Jahre liegen zwischen der Entdeckung des Insulins und heute. Durch Insulin wurde aus einer tödlichen Erkrankung eine gut behandelbare Stoffwechselstörung. Es war nicht Insulin allein, was diese Wendung im Schicksal von Millionen Menschen mit Diabetes weltweit gebracht hatte. Auch Schulung, Medizintechnik, Disease-Management-Programme und natürlich die Bildung von Diabetes-Teams haben unter vielem anderem den gewaltigen Fortschritt in der Diabetologie ermöglicht. Aber ohne Insulin wäre der Diabetes immer noch ein Schreckgespenst für die Betroffenen und deren Angehörige. Trotzdem werden Forscher und Therapeuten in aller Welt nicht müde, die Versorgung von Menschen mit Diabetes weiter zu verbessern. Und das ist auch gut so, denn das Bessere ist immer noch der Feind des Guten. Auch wenn es kleine Schritte sind, so kommen wir dem Ziel immer näher: mit Diabetes genau so lange und mit so viel Freude leben zu können, als würde es die eigene Erkrankung nicht geben. Das erfordert Querdenken und Pioniergeist, so wie damals vor 100 Jahren, **als Banting und Best** Insulin für die Menschen nutzbar machten. Mal sehen, wie die Erfolgsgeschichte des Insulins weitergehen wird.

100 Jahre Insulintherapie

- 30. Juli 1921 erste Insulininjektion an einem pankreatektomierten Hund
- 23. November Eigeninjektion von 1,5 ml Insulin (Banting)
- 23. Januar 1922 erste Injektion am Patienten (Leonard Thompson)

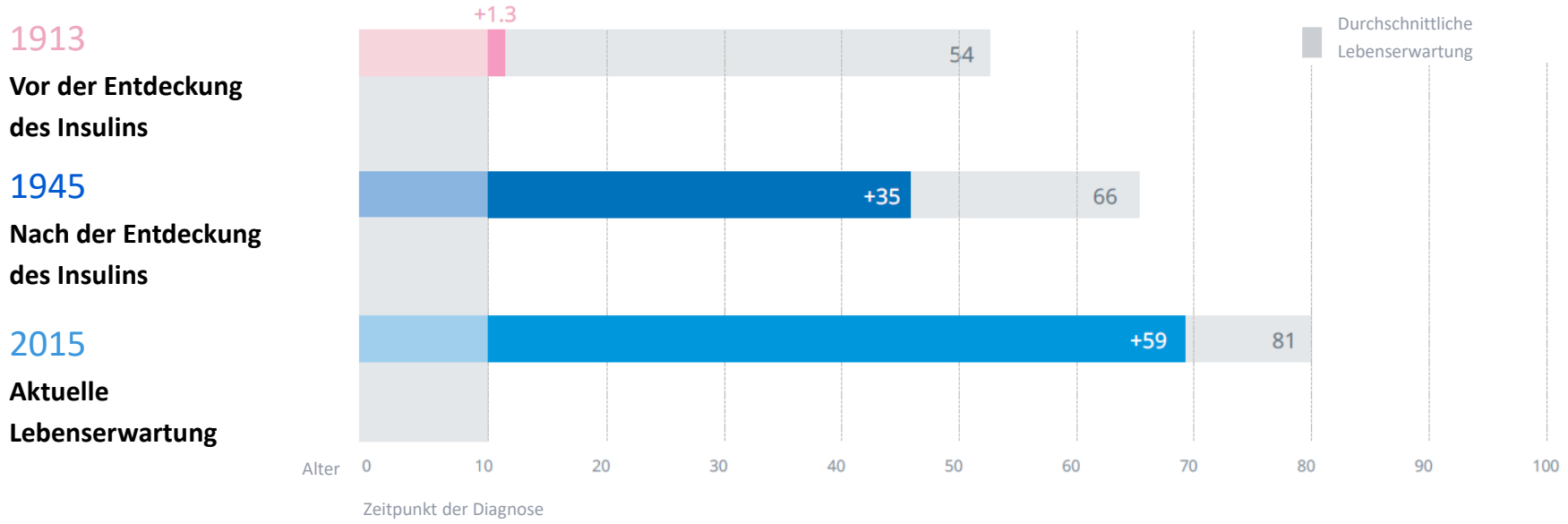
Banting and Best with the first dog treated with insulin

100 Jahre Insulintherapie

Die Entdeckung des Insulins verbesserte die Lebens-erwartung für Menschen mit Typ 1 Diabetes

Anstieg der Lebenserwartung für Menschen mit Diabetes

Nach der Entdeckung des Insulins verbesserte sich die durchschnittliche Lebenserwartung eines Menschen mit Diabetes deutlich.[1] Im Jahr 1945 konnte ein Kind, bei dem im Alter von 10 Jahren Typ 1 Diabetes diagnostiziert wurde, damit rechnen, mehr als 30 Jahre länger zu leben als ein 10-jähriges Kind, bei dem vor der Entdeckung des Insulins Typ 1 Diabetes diagnostiziert wurde. Dies war eine signifikante Verbesserung der Lebenserwartung, sie blieb aber immer noch weit hinter der der Allgemeinbevölkerung zurück.[1,2]



Die Entdeckung des Insulins verbesserte die Lebenserwartung von Menschen mit Typ 1 Diabetes, dargestellt anhand der Diagnose im Alter von 10 Jahren[1-4]

1. Joslin EP. The Unknown Diabetic. Postgraduate Medicine. 1948;4(4):302–306.
2. Riley JC. Estimates of regional and global life expectancy, 1800–2001. Population and development review. 2005;31(3):537–543.
3. Livingstone S, Levin D, Looker H, et al. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. Jama. 2015;313:37-44.
4. United Nations. Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision, World Population 2015. ST/ESA/SER. A/378.: Department of Economic and Social Affairs; 2015.

Historische Meilensteine

Historische Meilensteine

Um 1550 v. Chr.

In einem ägyptischen Papyrus (*Papyrus Elbers*) wird ein Zustand erwähnt, der mit einem erhöhten Volumen und einer erhöhten Häufigkeit des Wasserlassens verbunden ist, zusammen mit übermäßigem Durst und schwerem Gewichtsverlust. Dies ist die früheste bekannte Aufzeichnung von Diabetes.

Behandlungsempfehlung zu dieser Zeit: unterschiedliche Diäten auf Kornbasis (Weizen- oder Haferkorn vermischt mit Wasser und Honig) und den Gebrauch von Pflanzenextrakten.[1]

1. Jahrtausend v. Chr.

Der indische Mediziner Sushruta beschreibt eine Krankheit mit dem Symptom „Honig-Urin“. Die Diagnose stellt er, indem er den Urin von Patienten probiert. Schmeckte er süß, schließt er auf die Erkrankung. Alternativ schüttet er den Urin auf den Boden. Wenn sich an dieser Stelle Ameisen sammeln enthält der Urin viel Zucker.[2]

250 v. Chr.

Apollonius von Memphis prägte den Begriff „Diabetes“ (griechisch „hindurchfließen“, „hindurchgehen“) für eine Krankheit, bei der Patienten mehr Flüssigkeit verlieren, als sie aufnehmen können.[2]

v. Chr. = vor Christus

1. Principles of Diabetes Mellitus, 2nd ed. Poretsky, L. (ed) The Main Events in the History of Diabetes Mellitus, Springer, 2010
2. www.thediabetescouncil.com/the-history-of-diabetes//

Historische Meilensteine

164 n. Chr.

Galen von Pergamon (heutiges Bergama, Provinz Izmir in der Türkei) diagnostizierte Diabetes als Nierenleiden.[1]

1776

Der englische Arzt Matthew Dobson beobachtete, dass Diabetes bei einigen Menschen in weniger als fünf Wochen zum Tode führte, während es bei anderen eine chronische Erkrankung war. Dies ist die erste „moderne“ Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes.[3]

1675

Der Londoner Arzt Thomas Willis sammelte Urinproben von Patienten mit Diabetes.[2]

Wenn der Urin süß schmeckte, wurde bei den Patienten „Honigdiabetes“ diagnostiziert.

"Mellitus" (lateinisch für Honig) wurde dem Begriff "Diabetes" hinzugefügt.

1850

Der französische Arzt Pierre Piorry riet Patienten mit Diabetes, große Mengen Zucker zu sich zu nehmen, um ihre Krankheit zu behandeln.[4]

n. Chr. = nach Christus

1. Christopoulou-Aletra, H., Papavramidou, N. (2008, March 26). 'Diabetes' as described by Byzantine writers from the fourth to the ninth century AD: the Graeco-Roman influence. Diabetologia. https://doi.org/10.1007/s00125-008-0981-4.
2. Rlyaz-i-Qadeer, A. (2015). The History of Diabetes Mellitus. Fighting Diabetes. http://www.arqdiabetes.com/History.php
3. Weatherspoon, D. (2020, June 17). Diabetes: Past treatments, new discoveries. Medical News Today. https://www.medicalnewstoday.com/articles/317484.
4. Vecchio I et al: The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine, Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 613

Historische Meilensteine

1869

Paul Langerhans, ein Medizinstudent aus Berlin, entdeckte eine deutliche Ansammlung von Zellinseln in der Bauchspeicheldrüse, konnte jedoch deren Funktion nicht bestimmen.[1]

1893

Gustave-Édouard Laguesse nannte die Inselzellen „Langerhans-Inseln".[2]

Er vermutete, dass die Funktion der Inseln nicht im Rahmen der Verdauung zu suchen ist.

1909

Jean De Mayer führte den Begriff „Insuline" ein (abgeleitet vom lateinischen Wort „Insula", was Insel bedeutet).[3]

1916

Dr. Elliot Joslin veröffentlichte die erste Ausgabe seines Lehrbuchs „Die Behandlung von Diabetes mellitus".[4]

1916

Der rumänische Professor Nicolae Paulescu entwickelte einen Extrakt aus der Bauchspeicheldrüse und zeigte, dass er den Blutzucker bei diabetischen Hunden senkt.[5]

Der Erste Weltkrieg verhinderte die Fortsetzung der Experimente. Paulescu veröffentlichte 1921 die Ergebnisse seiner Experimente.

1. Jolles, S. (2002, April). Paul Langerhans. Journal of Clinical Pathology. https://dx.doi.org/10.1136%2Fjcp.55.4.243.
2. Hoet, J. (1953, July). Gustave Edouard Laguesse: His Demonstration of the Significance of the Islands of Langerhans. Diabetes. https://doi.org/10.2337/diab.2.4.322
3. Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N., and Martini, M. (2018, October 23). The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. Frontiers in Endocrinology. https://dx.doi.org/10.3389%2Ffendo.2018.00613.
4. Mazur, A. (2011, March 11). Why were "starvation diets" promoted for diabetes in the pre-insulin period? Nutrition Journal. https://dx.doi.org/10.1186%2F1475-2891-10-23.
5. Nicolae Paulescu. (2019, January 15). Diabetes.co.uk. https://www.diabetes.co.uk/pioneers/nicolae-paulescu.html.

Geschichte der Diabetesklassifizierung

Die Geschichte der Diabetesklassifikation

1763

Francois Boissier de Sauvages veröffentlichte eine Liste mit 7 Formen von Diabetes:[1]

- *Diabetes legitimus aretaei*
- *Diabetes anglicus*
- *Diabetes hystericus*
- *Diabetes arteficialis*
- *Diabetes a vino*
- *Diabetes arthriticus*
- *Diabetes febricosus*

1880

Die französischen Wissenschaftler Apollinaire Bouchardat und Etienne Lancereaux beobachteten, dass Diabetes mindestens zwei verschiedene klinische Typen hatte:[2]

- *Diabetes gras* (adipös)
- *Diabetes maigre* (hager)

1936

Anhand der Untersuchungen von Harold Himsworth (UK) werden Patienten mit Diabetes basierend auf der „Insulinsensitivität" in zwei Typen unterteilt.[3]

1959

Solomon Berson und Rosalyn Yalow klassifizierten Diabetes basierend auf der Abhängigkeit von Insulin in zwei verschiedene Typen.[4]

- *Insulin abhängig*
- *nicht-insulin abhängig*

1. Boissier de Sauvages, F. (1763). Nosologia Methodica, vol 3, pt 2. Amsterdam, Tournes.
2. Nwaneri, C. (2015, February 15). Diabetes mellitus: a complete ancient and modern historical perspective. WebmedCentral Diabetes. https://dx.doi.org/10.9754/journal.wmc.2015.004831.
3. Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N., and Martini, M. (2018, October 23). The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. Frontiers in Endocrinology. https://dx.doi.org/10.3389%2Ffendo.2018.00613.
4. Rosalyn Yalow and Solomon A. Berson. (2017, December 1). Science History Institute. https://www.sciencehistory.org/historical-profile/rosalyn-yalow-and-solomon-a-berson.

Die Geschichte der Diabetesklassifikation

1979 veröffentlichte die *National Diabetes Data Group* in den USA das erste allgemein anerkannte Klassifizierungssystem, in dem **zwei Hauptformen** von Diabetes beschrieben wurden.[1]
Dieses System wurde 1980 von der Weltgesundheitsorganisation zunächst bestätigt.[2]

- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (IDDM)
- Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM)

1985 veröffentlichte die WHO ein neues Klassifizierungssystem das besagte, dass Diabetes mellitus eine ätiologisch und klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen darstellt, die in **fünf verschiedene Typen** unterteilt werden kann – mit einer Gemeinsamkeit: Hyperglykämie.

FÜNF VERSCHIEDENE TYPEN VON DIABETES MELLITUS:

- Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus (IDDM)
- Nicht-Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM)
- Gestationsdiabetes mellitus (GDM)
- Ernährungsbedingter Diabetes mellitus (MRDM)
- Andere spezifische Typen

1. National Diabetes Data Group. (1979, December). Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. Diabetes. https://doi.org/10.2337/diab.28.12.1039.
2. World Health Organization. (1985, February 16). Diabetes mellitus: report of a WHO study group. https://apps.who.int/iris/handle/10665/39592.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2003, January). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S5.

Die Geschichte der Diabetesklassifikation

1997

Neue ADA Empfehlungen zur Diabetesklassifizierung und Definition von Blutzucker-Grenzwerte.[1]
Die aktualisierten Klassifikationen waren wie folgt:

Typ-1-Diabetes umfasst immunvermittelte und idiopathische Formen der β-Zell-Dysfunktion, die zu einem absoluten Insulinmangel führen.

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung bei Erwachsenen, die auf Insulinresistenz und relativen Insulinmangel oder auf einen sekretorischen Defekt zurückzuführen sein kann.

Andere spezifische Typen decken ein breites Spektrum spezifischer Arten von Diabetes ab, einschließlich der verschiedenen genetischen Defekte der β-Zellfunktion, genetischer Defekte der Insulinwirkung und Erkrankungen der exokrinen Bauchspeicheldrüse.

Schwangerschaftsdiabetes mellitus (GDM) ist definiert als jeder Grad an Glukoseintoleranz mit Beginn oder erster Erkennung während der Schwangerschaft.

2003

Das ADA-Expertengremium für die Diagnose und Klassifizierung von Diabetes mellitus definierte eine weitere Gruppe von Personen: Prädiabetes mit einem FPG-Grenzwert von ≥ 100 mg / dl (5,6 mmol / l.[2]

2010

Die ADA veröffentlichte 2010 eine Überarbeitung ihrer Praxisempfehlungen für Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Auch der HbA1c kann zur Diabetesdiagnose (HbA1c ≥6,5%) und zur Identifizierung von Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko (HbA1c zwischen 5,7 und 6,4%) verwendet werden.[3]

1997 ADA-Kriterien für die Diagnose von Diabetes[1]

1) Symptome von Diabetes plus gelegentliche Plasmaglukosekonzentration ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol / l). „Gelegentlich“ ist definiert als jede Tageszeit ohne Rücksicht auf die Zeit seit der letzten Mahlzeit. Typische Diabetes Symptome sind: Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust.
2) FPG ≥ 126 mg / dl (7,0 mmol / l). „Nüchtern“ ist definiert als keine Kalorienaufnahme für mindestens 8 Stunden.*
3) 2hPG ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol / l) während eines OGTT. Der Test sollte wie von der Weltgesundheitsorganisation beschrieben durchgeführt werden (75 g Glukose gelöst in Wasser).*

** in Abwesenheit einer eindeutigen Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation sollten diese Kriterien durch wiederholte Tests an einem anderen Tag bestätigt werden. Die dritte Maßnahme (OGTT) wird für die routinemäßige klinische Anwendung nicht empfohlen.*

FPG = Nüchternplasmaglukose; 2hPG = 2 Stunden Plasmaglukose; OGTT = oraler Glukosetoleranztest

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997, July). Diabetes Care. https://doi.org/10.2337/diacare.20.7.1183.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2003, January). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S5.
3. diabetesDE_DDG_Stellungnahme_HbA1c_Biomarker_10.2010.pdf

Auf der Suche nach der Heilung

Die Suche beginnt …

- Frederick Banting schloss 1916 sein Medizinstudium an der University of Toronto ab. Er diente im Ersten Weltkrieg und begann nach dem Krieg ein Aufbaustudium in Chirurgie. Parallel arbeitete er als Teilzeitlehrer in der Abteilung für Physiologie der University of Western Ontario.
- Parallel zu seiner Lehrtätigkeit forschte er an Pankreasextrakten. Um seine vielversprechende Forschung fortführen zu können, wurde Banting von der University of Western Ontario angewiesen, seine Idee der University of Toronto vorzustellen, da diese über umfangreiche Forschungseinrichtungen unter der Leitung von Dr. John James Rickard Macleod verfügte.
- Im Dezember 1921 wurden von den vier Forschern – Banting, Charles Best, J.B. Collip und ihr Vorgesetzter, J.J.R. Macleod – die ersten Ergebnisse ihrer Insulinforschung der American Physiological Society vorgestellt.
- Im darauffolgenden Jahr erschien die erste Publikation und es erfolgte die Patenteinreichung. Die Forscher verkauften das Patent zum symbolischen Preis von einem Dollar an die Universität von Toronto. Über den Verkauf des Insulinpatents soll Banting berichtet haben "Insulin gehört der Welt, nicht mir."

Banting

Macleod

Bliss, M. (2018, November 8). The Discovery of Insulin. The Canadian Encyclopedia. http://www.thecanadianencyclopedia.ca/en/article/the-discovery-of-insulin/.

Von der Entdeckung zur Produktion

Banting's Notizen

1920

Nachdem Frederick Banting einen Artikel über die Beziehung der Langerhans-Inseln zu Diabetes gelesen hatte, kam er auf die Idee, Insulin aus den ligierten Pankreasgängen von Hunden zu extrahieren.[1]

Best, Banting und Hund 408

November 1921

Marjorie, Hund 33, wurde nach Pankreastektomie 70 Tage lang mit Pankreasextrakten am Leben gehalten.[3]

Januar 1922

Der erste mit tierischem Insulin behandelte Mensch hatte eine allergische Reaktion.

Dr. James Collip half bei der Verfeinerung des Insulinextrakts für die Anwendung beim Menschen.[2]

Mai/Juni 1922

Im Mai erschien die erste Veröffentlichung von Banting und Best im Journal of Laboratory and Clinical Medicine.[3] Im Juni wurde das Patent für Insulin angemeldet.[1]

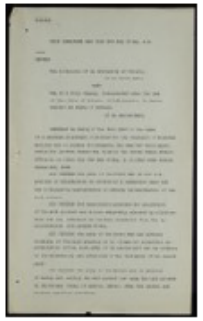
Mai 1921

John Macleod bot Banting Laborraum, Laborhunde und einen Assistenten, Charles Best, an, der einen Münzwurf für die Zusammenarbeit mit Banting gewonnen hatte.

Banting und Best begannen ihre Experimente unter Macleods Leitung an der University of Toronto am 17. Mai 1921.[2]

Dezember 1921

Die Ergebnisse der ersten Forschung wurden der American Physiological Society vorgestellt. George Clowes von Eli Lilly & Company bot an, Insulin für den kommerziellen Markt herzustellen.[3]



Vereinbarung zwischen der Universität of Toronto und Lilly

April 1922

Eli Lilly & Company begann in Zusammenarbeit mit der University of Toronto mit der kommerziellen Herstellung von Insulin.[3]

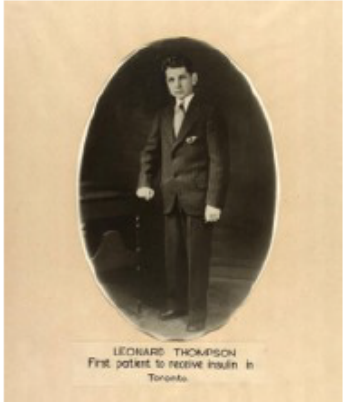
Der Lilly-Chemiker George Walden leitete die Entwicklung von Verfahren zur Massenproduktion von Insulin.[4]

August 1922

Eli Lilly and Company liefert das erste kommerzielle Insulin nach Toronto.[1]

1. Hegele, R. (2020, October 29). Insulin's centenary: the birth of an idea. The Lancet. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30337-5.
2. Bliss, M. (2018, November 8). The Discovery of Insulin. The Canadian Encyclopedia. http://www.thecanadianencyclopedia.ca/en/article/the-discovery-of-insulin/.
3. Discovery of Insulin at University of Toronto. Heritage U of T. https://heritage.utoronto.ca/insulin. https://insulin.library.utoronto.ca/
4. McCormick, G. (2005). The Discovery and Manufacture of Insulin. Eli Lilly and Company Archives. https://www.lillyindia.co.in/_Assets/pdf/insulindiscovery.pdf.

Die ersten Patienten: Leonard Thompson/Jim Havens



Dezember 1921

Mit 14 Jahren wurde **Leonard Thompson** in das Toronto General Hospital eingeliefert. Aufgrund seiner Erkrankung – Diabetes mellitus – wog er nur 29,5 kg und war dem Tode nah.[1]

11. Januar 1922

Thompson war der erste Patient, der Pankreasextrakt von Banting und Best erhielt. Dieser konnte den Blutzucker um 25% und die Uringlukose senken, jedoch keine Ketone.[2] Leider reagierte Thompson allergisch auf Verunreinigungen im Ausgangsextrakt.[1]

Januar 1922

Banting und Best beschlossen, dass es sicher sei, wenn sie beginnen, ihre Pankreasextrakte an Menschen zu testen.[1]

11. - 23. Januar 1922

James Collip entwickelte ein verbessertes Extraktionsverfahren, bei dem Verunreinigungen aus Banting und Bests Extrakt entfernt werden konnten.[1]

Mit der Behandlung mit Collips Rinderextrakt konnten Glukose und Ketone im Urin eliminiert werden.[2]

Der erste Patient in den USA, der diese Behandlung erhielt, war **Jim Havens** im Mai 1922.[3]

1. Bliss, M. (2018, November 8). The Discovery of Insulin. The Canadian Encyclopedia. http://www.thecanadianencyclopedia.ca/en/article/the-discovery-of-insulin/.
2. Espinal, J. (2011). Understanding Insulin Action Principles and Molecular Mechanisms. Springer Verlag.
3. Discovery of Insulin at University of Toronto. Heritage U of T. https://heritage.utoronto.ca/insulin.

Die ersten Patienten: Ted Ryder

10. Juli 1922

Wog im Alter von 6 Jahren vor Beginn der Insulinbehandlung nur 12,3 kg.[1]

10. Juli 1923

Gewicht mit fortgesetzter Insulinbehandlung nach einem Jahr: 22,2 kg.[1]

16. Januar 1923

Gewicht nach 6 Monaten Insulinbehandlung: 18,1 kg.[1]

1990

Besuch vom 74-jährigen Ted Ryder bei Eli Lilly & Company.[2]

1. Delle Palme, R. (2018, September 27). The Long Life of One of Banting's First Patients. Banting House National Historic Site. https://bantinghousenhsc.wordpress.com/2018/09/27/the-long-life-of-one-of-bantings-first-patients/.
2. Eli Lilly and Company Archives.

Die Massenproduktion von Insulin beginnt

1923

Die Insulinproduktion wurde von Eli Lilly & Company perfektioniert, und das erste kommerzielle Insulinprodukt Iletin® wurde auf den Markt gebracht. Es war in den Konzentrationen U-10, U-20 und U-40 erhältlich.[1]

Die ersten internationalen Patienten wurden mit Insulin behandelt, das vom Novo Nordisk Insulinlaboratorium hergestellt wurde.[2]

Bis Ende 1923 hatten Eli Lilly & Company 60 Millionen Einheiten verschickt und konnten damit Millionen von Patienten helfen.[1]

1925

Insgesamt wurden 217 Millionen Insulin-Einheiten verteilt, von denen 13 Millionen außerhalb der USA exportiert wurden.[1]

1923

Banting und Macleod erhielten 1923 den Nobelpreis für Physiologie/Medizin.

Banting teilte seine Auszeichnung mit Best, während Macleod seine mit Collip teilte.[3]

Insulin finishing line

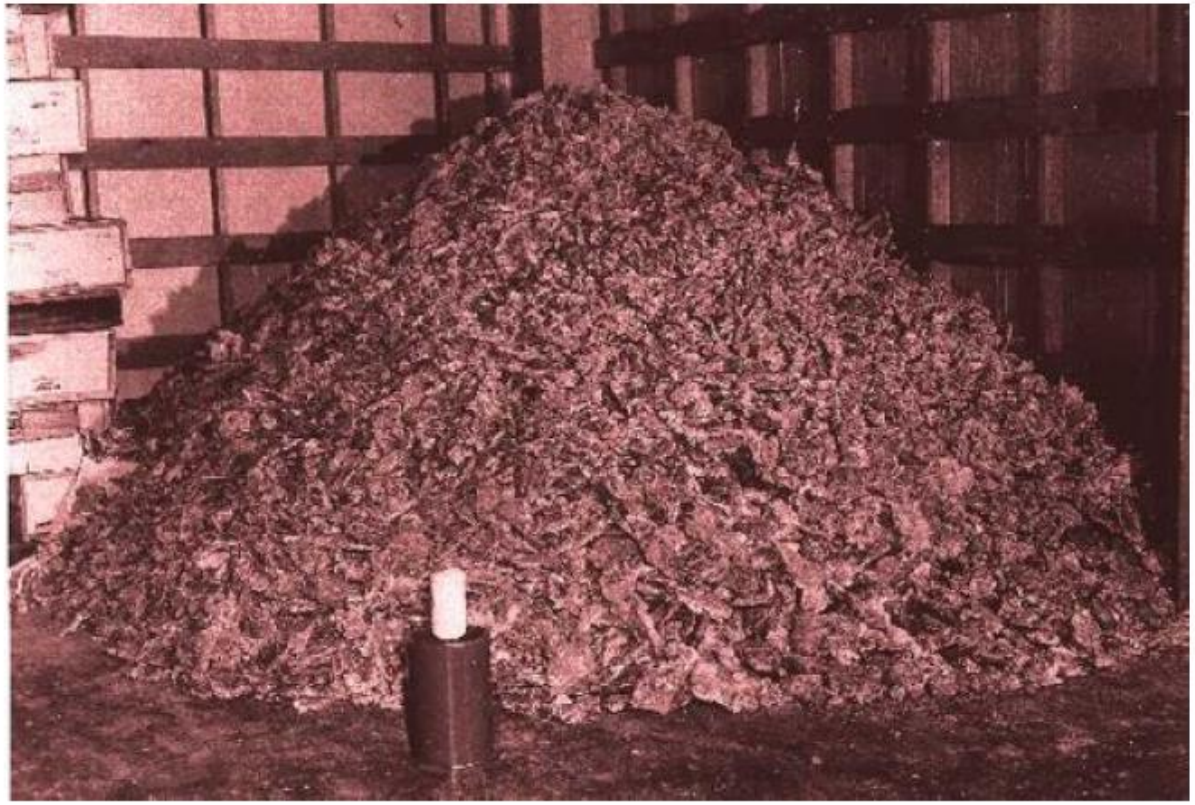
1924

Eli Lilly & Company führte die Iletin U-80-Konzentration ein.[1]

1. McCormick, G. (2005). The Discovery and Manufacture of Insulin. Eli Lilly and Company Archives. https://www.lillyindia.co.in/_Assets/pdf/insulindiscovery.pdf.
2. The Founders. Novo Nordisk. https://www.novonordisk-us.com/whoweare/about-novo-nordisk/novo-nordisk-history/the-founders.html.
3. Hegele, R. (2020, October 29). Insulin's centenary: the birth of an idea. The Lancet. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30337-5.
4. Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N., and Martini, M. (2018, October 23). The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. Frontiers in Endocrinology. https://dx.doi.org/10.3389%2Ffendo.2018.00613.

Das Fortschreiten der Insulinentwicklung

Frühes Insulin …



Schweine- und Kuhpankreata zur Insulinproduktion

Von 1922 bis in die 1980er Jahre wurden große Mengen von Schweine- und Kuhpankreata von den umliegenden Bauernhöfen in Zügen nach Indianapolis gebracht.

Schweine und Kühe waren aufgrund der Verfügbarkeit ihrer Pankreata und der Ähnlichkeit ihrer Proteinstruktur mit der des Menschen die vorherrschenden Quellen für die Insulinproduktion (Schweine- und Rinderinsuline).

1. Gebel, E. (2013, July). Making Insulin. Diabetes Forecast. http://www.diabetesforecast.org/2013/jul/making-insulin.html.

Frühes Insulin …

Pankreasverarbeitung

1922

Das erste Insulin, das einem Menschen durch Injektion verabreicht wurde war Rinderinsulin.

Mehr als 2 Tonnen tierisches Pankreas wurden benötigt, um 227 Gramm gereinigtes Insulin herzustellen.[1]

1936

Laut Hans Hagedorn und B. Norman Jensen könnte die Zugabe von Protamin aus dem „Melcher“ oder Sperma von Flussforellen die Wirkung von injiziertem Insulin verlängern.[3]

Hagedorn

1937

Die Einführung von Protamininsulin im Jahr 1936 und PZI durch Forscher der Connaught Laboratories ermöglichte es Eli Lilly & Company, PZI-Insulin herzustellen.[2]

1946

Novo Nordisk entwickelte ein intermediär wirkendes Insulin durch Bildung von Protamin- und Insulinkristallen, das 1950 als NPH-Insulin vermarktet wurde. NPH-Insulin kann mit einem schnell einsetzenden Insulin gemischt werden, um seine lang anhaltende Wirkung zu ergänzen. Diese Lösungen wurden als „Misch„-Insuline bekannt.[3]

1950

Lilly führte tierisches NPH-Insulin ein.[4]

NPH = Neutral Protamine Hagedorn; PZI = Protamine Zinc Insulin

1. Gebel, E. (2013, July). Making Insulin. Diabetes Forecast. http://www.diabetesforecast.org/2013/jul/making-insulin.html.
2. White, J. (2014, May). A Brief History of the Development of Diabetes Medications. Diabetes Spectrum. https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.82.
3. Payne, S. (2017). NPH Insulin. The Info List. http://www.theinfolist.com/php/SummaryGet.php?FindGo=NPH insulin.
4. Hughey, J. (2001, April 16). When insulin was marketed. Insulin-Pumpers.org. http://www.insulin-pumpers.org/mail/archive/mail-insulin-pumpers/Apr2001/msg01911.html.

Frühes Insulin …

1953

Novo Nordisk führt Lente Insuline - länger wirkende Insulinsuspensionen - (Semilente, Lente und Ultralente) ein.[1]

Lente-Insulin hat einen eigenen Grad an Langzeitwirkung, der durch eine chemische Kombination von Insulin und Zink erreicht wird. Auf diese Weise können Ärzte ein Dosierungsschema verschreiben, das auf die Bedürfnisse eines individuellen Patienten zugeschnitten ist.[1]

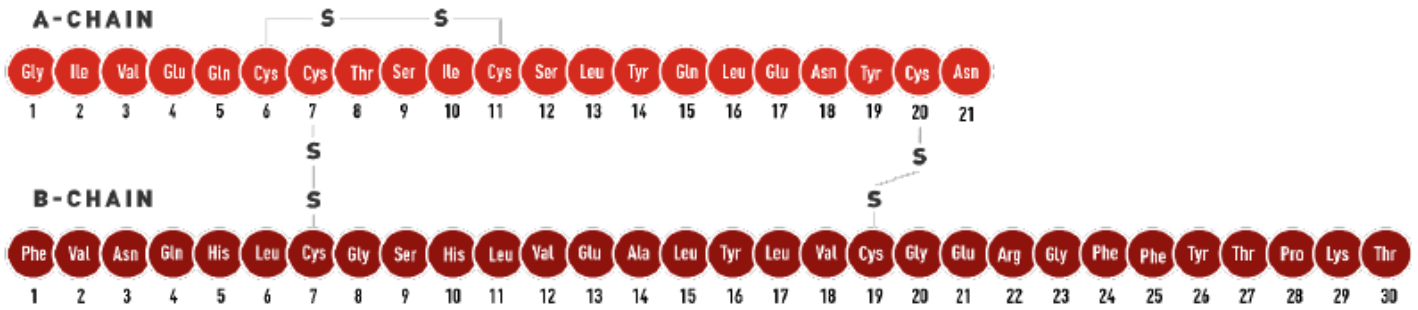
1954

Eli Lilly & Company bringt Lente Insulin auf den Markt.[2]

1955

Frederick Sanger und seine Kollegen an der Universität Cambridge haben die Primärstruktur von Insulin aufgeklärt.

Sie zeigten, dass Insulin aus einer 21-Aminosäure-lange A-Kette und einer 30-Aminosäure-lange B-Kette bestehen, die durch zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.[3]



1. Novo Nordisk. (2011). Novo Nordisk History. https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/documents/HistoryBook_UK.pdf.
2. Hughey, J. (2001, April 16). When insulin was marketed. Insulin-Pumpers.org. http://www.insulin-pumpers.org/mail/archive/mail-insulin-pumpers/Apr2001/msg01911.html.
3. Frederick Sanger. (1958, December 11). The chemistry of insulin. Nobel Prize Lecture. https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/sanger-lecture.pdf.

Frühes Insulin …

1974

Chromatographische Verfahren ermöglichten die Herstellung hochgereinigter tierischer Insuline, die von Novo Nordisk als "Monocomponent (MC)" - Insuline und von Eli Lilly and Company als "Single Peak" -Insuline bezeichnet wurden.

Vor dieser Entwicklung verursachten Schweine- und Rinderinsulin zeitweise Antikörper-vermittelte Allergien und Lipoatrophie.[1]

1978

David V. Goeddel und seine Genentech-Mitarbeiter Arthur Riggs und Keiichi Itakura arbeiteten mit Wissenschaftlern von Lilly zusammen, um die Verwendung rekombinanter DNA-Methoden zur Herstellung von Humaninsulin zu demonstrieren.[2]

Genentech produzierte das erste rekombinante Humaninsulin durch Kombination der in Escherichia coli exprimierten A- und B-Insulinketten aus chemisch vorbereiteten Genen.[2]

Lilly lizenzierte das rekombinante Insulin und begann mit dessen Entwicklung, wobei sie das Know-how von Genentech bei der Reinigung und Handhabung von Insulin nutzte.[3]

Genentech

1. Teuscher, A. (1974). Treatment of insulin lipoatrophy with monocomponent insulin. Diabetologia. https://doi.org/10.1007/BF00423037.
2. Fraser, L. . (2016, April 7). Cloning Insulin. Genentech. https://www.gene.com/stories/cloning-insulin.
3. Thayer, A. (2005, June 20). Insulin. Chemical & Engineering News: The Top Pharmaceuticals That Changed The World. http://pubsapp.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325insulin.html.

Genentech and the Genentech logo are registered trademarks of Genentech, Inc.

Struktur von Humaninsulin

Humaninsulin ist ein Peptid, das aus zwei Aminosäureketten (A und B) besteht. Kette A hat 21 Aminosäuren und Kette B hat 30 Aminosäuren.

Zwei Disulfidbrücken (von A7 nach B7 und von A20 nach B19) verbinden die Ketten.

Kette A enthält zudem eine interne Disulfidbrücke.

Insuline von Schwein und Rind Unterscheiden sich nur in einer bzw. drei Aminosäuren vom Humaninsulin.

Änderung gegenüber Rinderinsulin: Die endständige Aminosäure Alanin in der B-Kette wird durch die Aminosäure Threonin ersetzt. Die Aminosäuren in den Positionen 8 und 10 der A-Kette - Alanin und Valin - werden durch Threonin und Isoleucin ersetzt.
Änderung gegenüber Schweineinsulin: Die endständigen Aminosäure Alanin in der B-Kette wird durch die Aminosäure Threonin ersetzt.[2]

1. Weiss, M., Steiner, D., and Philipson, L. (2014, February 1). Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. Endotext. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279029/.
2. http://www.tb.bci.tu-dortmund.de/Pharmaceutical%20Bio-Engineering/Peptidmustercharakterisierung%20mittels%20HPLC;%20Selektive%20Spaltung%20von%20Insulin.pdf

Rekombinantes Humaninsulin

1959

Rosalyn Yalow und Solomon Berson entdeckten, dass Humaninsulin eine bessere Behandlungsoption wäre, da Rinderinsulin eine Immunantwort auslöst. Die Produktion von Humaninsulin in großem Maßstab wurde später durch gentechnisch veränderte Bakterien erreicht.[1]

1980

Erste Dosen von rekombinantem Humaninsulin, die nichtdiabetischen Freiwilligen in London, England, verabreicht wurden, markieren den Beginn klinischer Tests bei Patienten mit Diabetes.[2]

Eine Frau aus Kansas mit Diabetes war die erste Person in den USA, die rekombinantes Humaninsulin erhielt.[3]

1989

Lilly erhielt die Genehmigung für Humulin® 70/30, ein vorgemischtes rekombinantes Humaninsulin mit festem Insulin-Verhältnis.[6]

1982

Lilly führte Humulin® R ein, das erste Humaninsulin rDNA-Ursprungs, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wurde.[3] Humulin® wurde hergestellt, indem die A- und B-Ketten von Insulin kombiniert und dieses Insulingen in den Vektor Escherichia coli inseriert wurden.[4]

Ebenso führte Lilly Humulin® N ein, ein neutrales Protamin-Hagedorn-Humaninsulin, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.[5]

1991

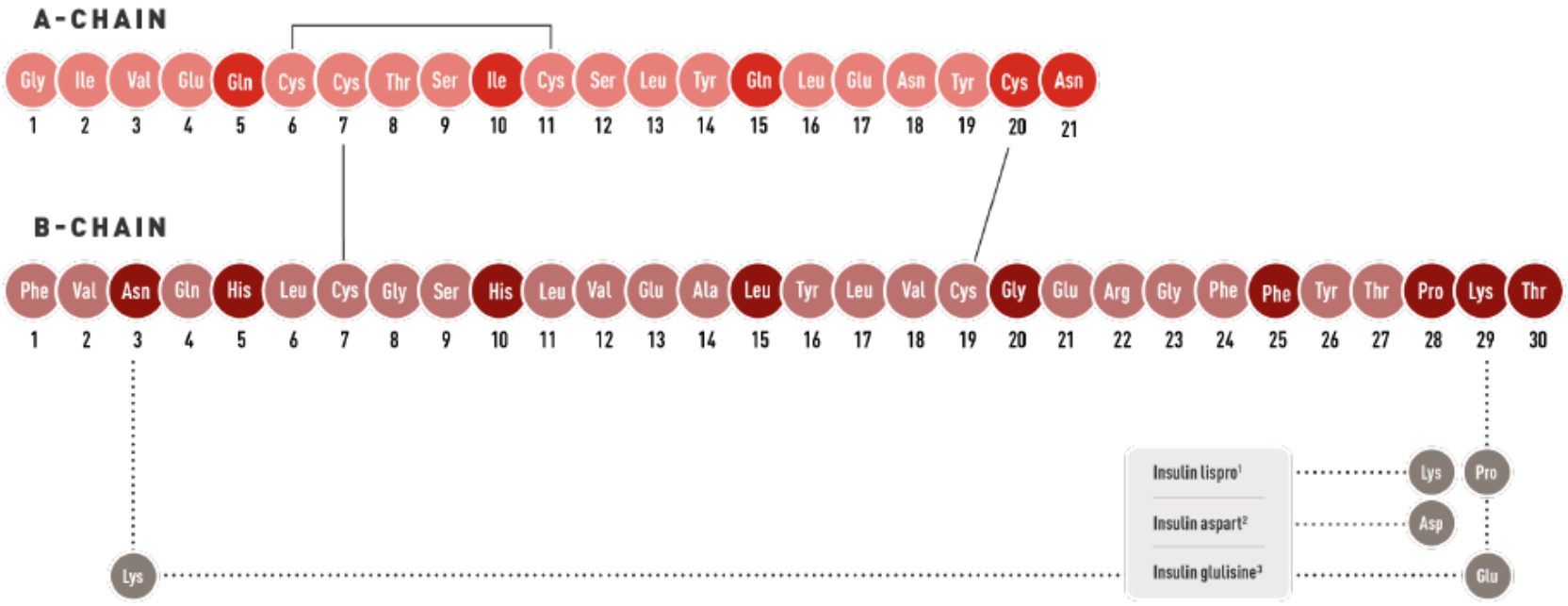
Das rekombinante Humaninsulin Novolin® R von Novo Nordisk erhielt die FDA-Zulassung.

Novolin® wird durch rekombinante DNA-Technologie unter Verwendung von Saccharomyces cerevisiae (Bäckerhefe) als Vektor (Produktionsorganismus) hergestellt.[6,7]

1. Rosalyn Yalow and Solomon A. Berson. (2017, December 1). Science History Institute. https://www.sciencehistory.org/historical-profile/rosalyn-yalow-and-solomon-a-berson
2. Keen, H., Glynne, A., Pickup, J., et al. (1980, August 23). Human insulin produced by recombinant DNA technology: safety and hypoglycaemic potency in healthy men. Lancet. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)90443-2.
3. Henderson, J. (2018, December). John A. Galloway, MD, FACP: A Pharmaceutical Physician and Leader in Diabetes Therapy. Diabetes Care. https://doi.org/10.2337/dci18-0042.
4. Baeshen, N., Baeshen, M., Sheikh, A., et al. (2014, October 2). Cell factories for insulin production. Microbial Cell Factories. https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12934-014-0141-0.
5. Humulin N, NPH, human insulin (recombinant DNA origin) isophane suspension. National Museum of American History. https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1000967.
6. Novolin R. (2020, July 22). Drugs.com. https://www.drugs.com/pro/novolin-r.html.
7. Novolin® R Full Prescribing Information. (2019, November). Novo Nordisk. https://www.novo-pi.com/novolinr.pdf.

Humulin® is trademark of Eli Lilly and Company. Other company and product names are trademarks of their respective owners.

Analoginsulin

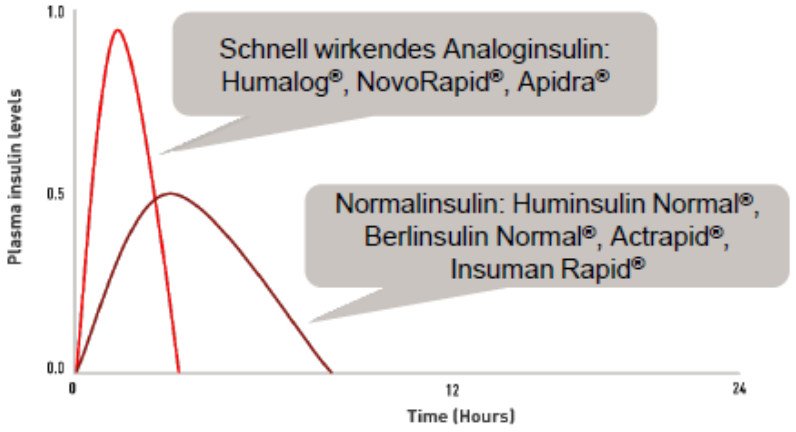


Analoginsulin ist eine genetisch veränderte Form von Insulin, bei der die Aminosäuresequenz geändert wird, um die Absorptions-, Verteilungs-, Metabolisierungs- und Ausscheidungsprozesse von Insulin zu ändern.

Bei schnell wirkenden Analoga ermöglicht dies einen schnelleren Wirkungseintritt, wodurch das Timing des Insulins zu den Mahlzeiten erleichtert wird.

Humalog® Fachinformation Stand Sept 2020
Novorapid® Fachinformation Stand Sept 2020
Apidra® Fachinformation Stand Juli 2020

Erstes analoges MZ-Insulin/erstes analoges Basalinsulin

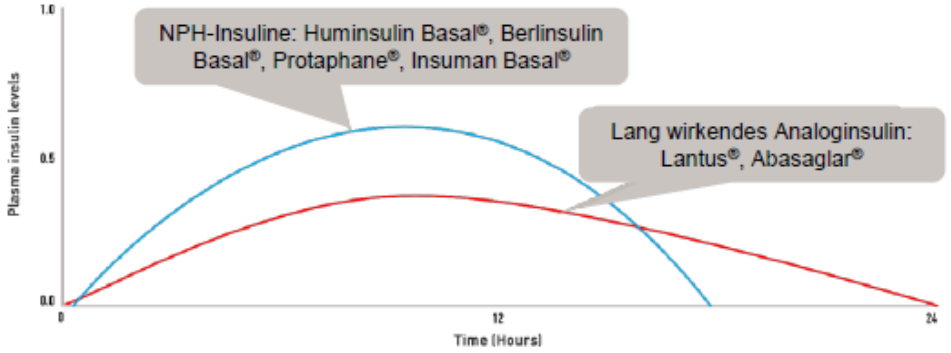


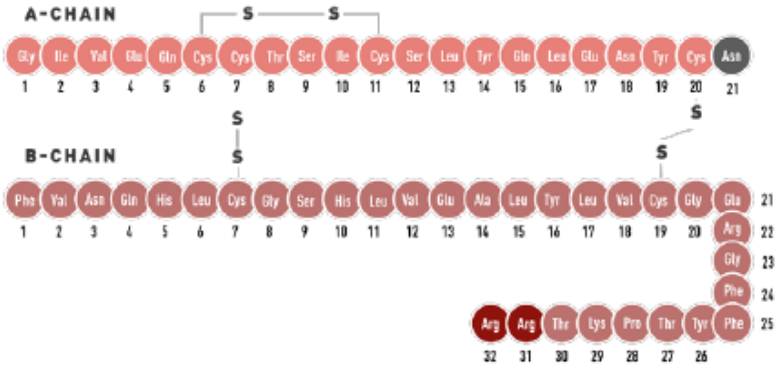
1996

Eli Lilly & Company vermarktete Insulin lispro, das als erstes schnell wirkendes Insulinanalogon unter dem Handelsnamen. Humalog® zugelassen wurde.

2000

Sanofi (Aventis im Jahr 2000) erhielt die Zulassung für das erste langwirksame basale Insulinanalogon, Insulin glargin, unter dem Handelsnamen Lantus®.





Aminosäurestruktur von Insulin glargin

Humalog® Fachinformation Stand Sept 2020; Lantus® Fachinformation Stand Juli 2020; Novorapid® Fachinformation Stand Sept 2020; Apidra® Fachinformation Stand Juli 2020; Huminsulin Normal® Fachinformation Stand Juni 2012; Berlinsulin Normal® Fachinformation Stand Aug 2020; Actrapid® Fachinformation Stand Sept 2020; Huminsulin Basal® Fachinformation Stand Juni 2012; Berlinsulin Basal® Fachinformation Stand Dez 2017; Protaphane, Inauman Basal ® Fachinformation Stand Jun 2014

Inhalierbares Insulin

Januar 2006

Die FDA genehmigte die Verwendung von Exubera®, einer von Pfizer entwickelten Form von schnell wirkendem inhalierbarem Insulin.[1]

EXUBERA®
(insulin human [rDNA origin])
Inhalation Powder

2007

Pfizer stellte die Herstellung und Vermarktung von Exubera® ein.[2]

Pfizer

Juni 2014

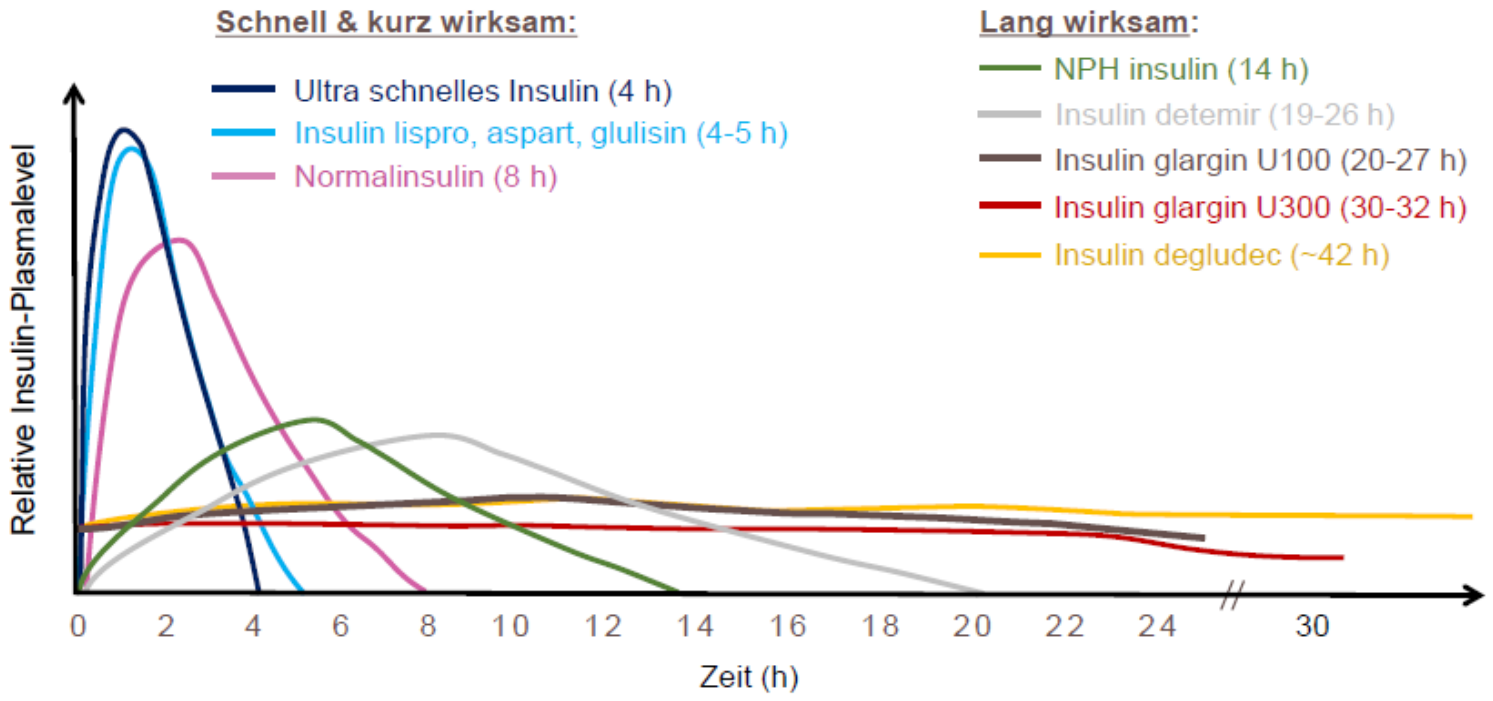
Die FDA erteilt Afrezza® (Insulin Human) Inhalationspulver die Zulassung.[3]

afrezza®
(insulin human) Inhalation Powder

1. Exubera FDA Approval History. Drugs.com. https://www.drugs.com/history/exubera.html.
2. Exubera Inhaled Insulin Is No Longer Available. (2007, October 23). Diabetes In Control. http://www.diabetesincontrol.com/exubera-inhaled-insulin-is-no-longer-available/.
3. Afrezza FDA Approval History. Drugs.com. https://www.drugs.com/history/afrezza.html.

Company and product names are trademarks of their respective owners.
Exubera® and Pfizer logos are registered trademarks of Pfizer, Inc. Afrezza ® logo is a registered trademark of MannKind Corporation.

Schematische Wirkprofile von exogen verabreichten Insulin



Wirkprofile:

Wirkeintritt: wie schnell das Insulin zu wirken beginnt

Peak: wie schnell nach der Injektion erreicht es die maximale Wirkung

Dauer: wie lange die Insulinwirkung andauert

Die normale physiologische Insulinsekretion umfasst beides:

Eine **kontinuierliche basale (niedrige) Sekretion**

Glukose-abhängige schnelle Sekretion nach den Mahlzeiten

Insulinformulierungen wurden entwickelt, um Zeit-Wirkungs-Profile zu verändern, um mit dem Insulinersatz so weit wie möglich das körpereigene Insulinfreisetzungsmuster nachzuahmen.

Therapie des Typ-1-Diabetes. S3-Leitlinie der DDG, Therapie des Typ-1-Diabetes – 2. Auflage, 2018

Zeitachse der Insulinentwicklung

1921
Entdeckung des Insulins[1]

1923
Insulin Iletin® 10 U/ml, 20 U/ml, 40 U/ml, 80 U/ml[1]

1923
Erstes gereinigtes tierisches Insulin[1]
Die ersten verkauften Insuline enthielten ungefähr 3 U/ml. Sie variierten oft in Reinheit und Stärke.

1950
Entdeckung von intermediate-acting Insulin[1]

1952
Tierisches Insulin 500 U/ml[1]

1973
Standardisierung der Insulineinheiten auf 100 U/ml[1]

1982
Erstes Humaninsulin durch rekombinante DNA 100 U/ml[1]

1996
Erstes "Analoginsulin" schnell-wirkendes Insulin lispro 100 U/ml[1,3]

1997
Human insulin 500 U/ml[1,4]

2000
Insulin aspart 100 U/ml[5]

2000
Erstes analoges langwirksames (Basal) Insulin glargin 100 U/ml[6]

2004
Insulin glulisin 100 U/ml[7]

2005
Insulin detemir 100 U/ml[8]

2013
Insulin degludec 100 U/ml, 200 U/ml[11]

2015
Insulin lispro 200 U/ml[3]

2015
Insulin glargin 300 U/ml[9]

2015
Erstes "biosimilare" langwirksame analoge Insulin glargin 100 U/ml[10]

2017
Ultra-schnell wirkendes Insulin aspart 100 U/ml[12]

2020
Ultra-schnell wirkendes Insulin lispro 100 U/ml, 200 U/ml.[13]

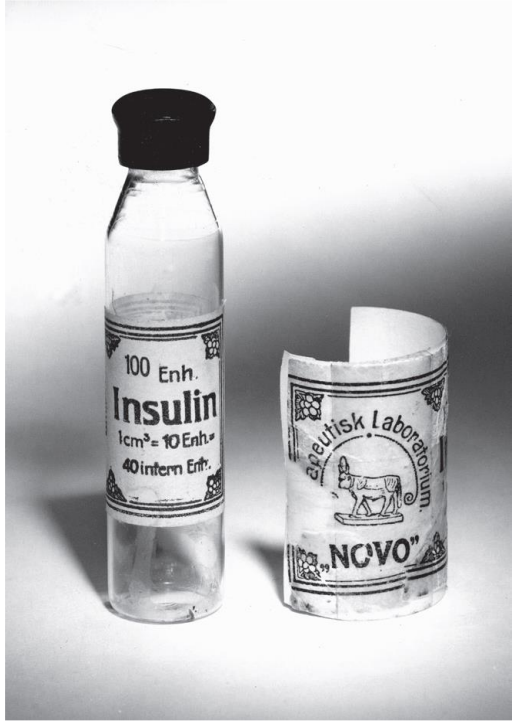
1. Hirsch I et al: The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choice. Endocrine Review. 5. Okt 2020; https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa015
2. Moss J and Galloway J: U100 Insuliin – A Progress Report, JAMA; https://doi.org/10.1001/jama.1977.03280180027018
3. Fachinformation Humalog® Stand September 2020
4. Humulin® FullPrescribing Information (2019 November) https://pi.lilly.com/us/humulin-r-u500-pi.pdf
5. Fachinformation Insulin Aspart Sanofi® Stand August 2020
6. Fachinformation Lantus® Stand Juli 2020
7. Fachinformation Apidra® Stand Juli 2020
8. Fachinformation Levemir ® Stand September 2020
9. Fachinformation Toujeo ® Stand Juli 2020
10. Fachinformation Abasaglar® Stand Juli 2020
11. Fachinformation Tresiba® Stand November 2020
12. Fachinformation Fiasp® Stand September 2020
13. Fachinformation Lyumjev® Stand Januar 2021

*Nicht alle Produkte sind in allen Regionen im Handel erhältlich. Die Platzierung zeigt die erste Verfügbarkeit auf dem Markt an.

100 Jahre Insulintherapie

Jeder Fortschritt hat auf die eine oder andere Weise Grenzen früherer Behandlungen überwunden

Jede Generation führte zu neuen Freiheiten und mehr Flexibilität



1980er

Humaninsulin

Verfügbarkeit

Humaninsulin ist hoch gereinigt und kann in unbegrenzter Menge produziert werden[1]

2000er

Insulinanaloga

Flexibilität

Die Wirkprofile der Insulinanaloga bieten mehr Flexibilität als Humaninsulin bei der Planung der Insulindosis[2]

2010er

Insuline der neuesten Generation

Geringeres Risiko für Hypoglykämien

Durch die langsame und kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffs kann das Risiko von Hypoglykämien reduziert werden[3]

Komfort

Ein schnell wirksames Mahlzeiteninsulin ermöglicht es Patienten, das Insulin bei Bedarf erst während oder nach der Mahlzeit zu injizieren[4]

Einfachheit

Ein besonders langes Wirkprofil bedeutet weniger Injektionen und größere Flexibilität bei der Wahl des Injektionszeitpunkts[3]

1. Richter B, Neises G. 'Human'insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005(3).
2. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2011;13(8):677–684.
3. Davis CS, Fleming JW, Malinowski SS, Brown MA, Fleming LW. Ultra-long-acting insulins: A review of efficacy, safety, and implications for practice. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2018;30(7):373–380
4. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clinical pharmacokinetics.* 2017;56(5):551–559.

Entwicklung der Insulinenapplikation

Insulinspritzen, Pumpen, Pens …

1920er

Zur Injektion von Insulin wurden große wiederverwendbare Glasspritzen und -nadeln verwendet.[1]

1944

Die Entwicklung von Standard-Insulinspritzen führte zu einem einheitlichen Diabetes-Management.

Die "Standard„-Spritze wurde zuerst für 40 U/ml und später für 80 U/ml entwickelt.[1]

1954

Becton, Dickinson & Co. stellten die erste Einweg-Glasspritze Hypak® für die Polioimpfung her, die auch zur Injektion von Insulin verwendet wurde.[1]

1955

Die erste Vollkunststoffspritze für die Insulinabgabe, Monoject®, wurde eingeführt und führte Mitte der 1960er Jahre zur weit verbreiteten Verwendung von Kunststoffspritzen.[1]

1. Fry, A. (2012, July 1). Insulin Delivery Device Technology 2012: Where Are We After 90 Years? Journal of Diabetes Science and Technology. https://dx.doi.org/10.1177%2F193229681200600428.

Insulinspritzen, Pumpen, Pens …

1963

Die erste Insulinpumpe wurde von Arnold Kadisch entworfen.[1]

Mitte der 1980er Jahre

Viele Hersteller in den USA, Europa und Japan haben begonnen, eine Reihe tragbarer, kompakter, elektronisch gesteuerter kontinuierlicher subkutaner Insulininfusionspumpen anzubieten.[1]

1981

Cardiac Pacemakers, Inc, eine Tochtergesellschaft von Lilly, stellte die erste mikroprozessorgesteuerte Insulininfusionspumpe vor.[2]

1985

Novo Nordisk stellte den ersten Insulinpen vor, NovoPen®.[1]

1. Fry, A. (2012, July 1). Insulin Delivery Device Technology 2012: Where Are We After 90 Years? Journal of Diabetes Science and Technology. https://dx.doi.org/10.1177%2F193229681200600428.
2. Eli Lilly and Company Archives.

Company and product names are trademarks of their respective owners.

Evolution des Insulin-Pens …

Frühe 1990er Jahre

Aufgrund von Problemen mit der Dosierkontrolle, den Kosten und der Zuverlässigkeit wurden viele Pumpen vom Markt genommen und einige Pumpenhersteller stellten die Entwicklung ein. Ersatz waren größtenteils die Insulinpens.[1]

1999

Eli Lilly & Company bringt HumaJect® auf den Markt, den ersten von Lilly entworfenen vorgefüllten Einwegpen.

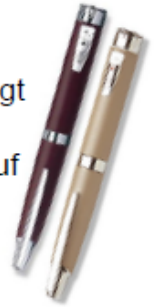
Gleichzeitig kommt als wiederbefüllbarer Pen der HumaPen Ergo in den Handel.[2]

2002

Novo Nordisk bringt den NovoPen Echo® auf den Markt, um den Bedürfnissen von Kindern und Jugendlichen gerecht zu werden.[3]

2005

Eli Lilly & Company bringt einen neuen Pen mit aktualisiertem Design auf den Markt (HumaPen Luxura®).[2]



2007

Eli Lilly & Company bringt den Luxura® HD auf den Markt, einen Pen, der speziel für pädiatrische Patienten entwickelt wurde und eine Dosierung von einer halben Einheit ermöglicht.[2]

2013

Der HumaPen Savvio ® löst den Luxura auf dem Markt ab. Sechs verschiedene Farben stehen zur Auswahl.[2]

2009

Eli Lilly & Company bringt den HumaPen MEMOIR®, den ersten elektronischen Pen mit Dosis-Speicherfunktion, sowie den Humalog KwikPen®, einen kompakten Einweg-Insulinpen, auf den Markt.[2]

2016

Die FDA hat den InPen® von Companion Medical genehmigt, ein digitales Insulin-Pen-System, das Patienten im richtigen Intervall über die richtige Dosierung informiert und Behandlungsdaten protokolliert.

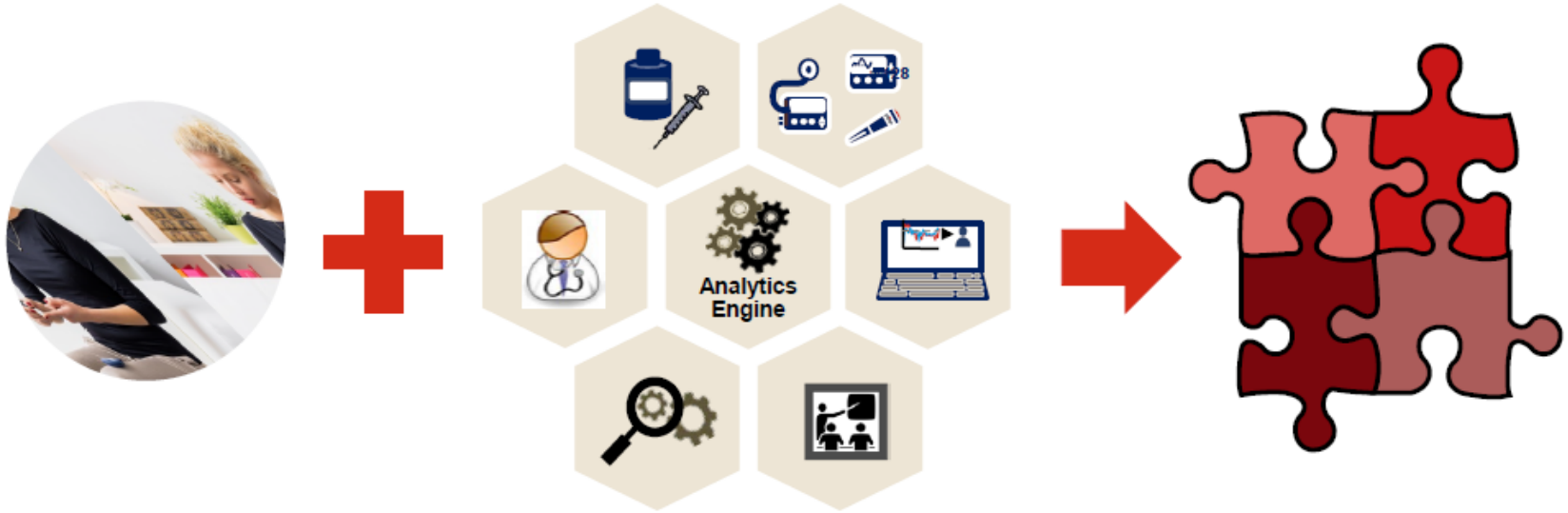
Eli Lilly and Company is an investor in Companion Medical.

1. Fry, A. (2012, July 1). Insulin Delivery Device Technology 2012: Where Are We After 90 Years? Journal of Diabetes Science and Technology. https://dx.doi.org/10.1177%2F193229681200600428.
2. Eli Lilly and Company Archives.
3. Novo Nordisk. (2011). Novo Nordisk History. https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/documents/HistoryBook_UK.pdf.
4. Why InPen? Companion Medical. https://www.companionmedical.com/why-inpen/.

Company and product names are trademarks of their respective owners.

Die Zukunft der Insulintherapie

Weiterentwicklung der Insulintherapie durch Technologie

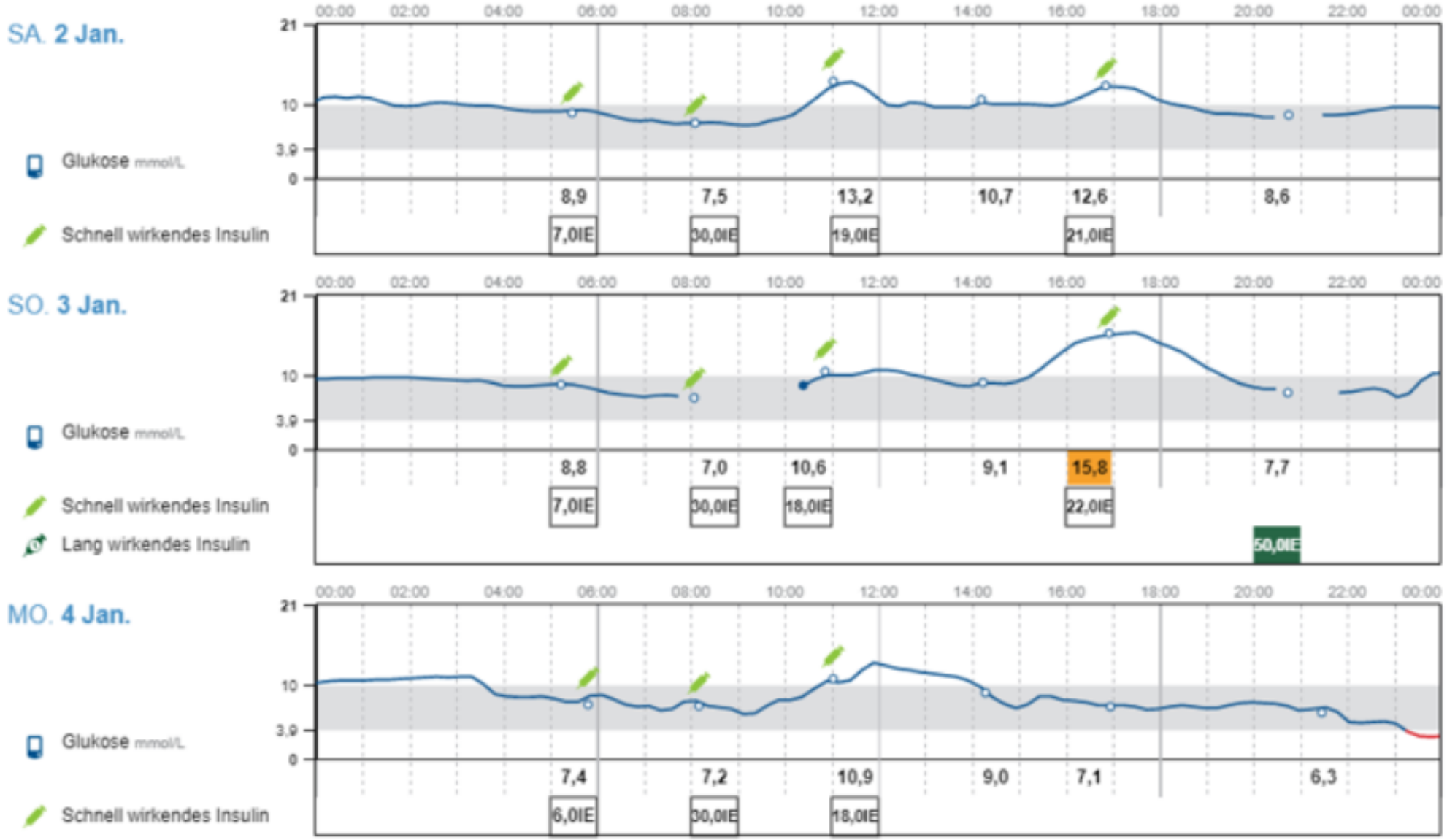


Diabetes ist für viele Patienten wie ein Puzzle. Auch wenn sie die richtigen Teile haben, bestehen manchmal Schwierigkeiten, sie zusammenzufügen.

Die Implementierung eines umfassenden vernetzten Pflegesystems könnte das Leben von Patienten mit Diabetes verbessern, indem sie dabei helfen, ihre Puzzleteile zusammenzusetzen.

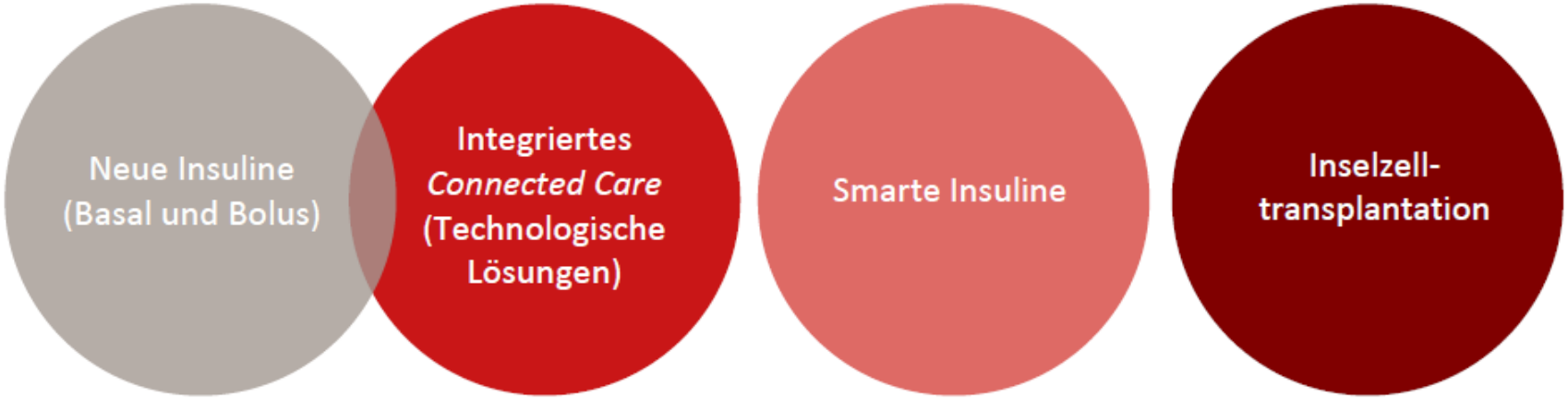
Copyright © 2020 Eli Lilly and Company

Weiterentwicklung der Insulintherapie durch Technologie



Bereiche der Insulininnovationen

AKTUELLE FORSCHUNGSANSTRENGUNGEN UMFASSEN :



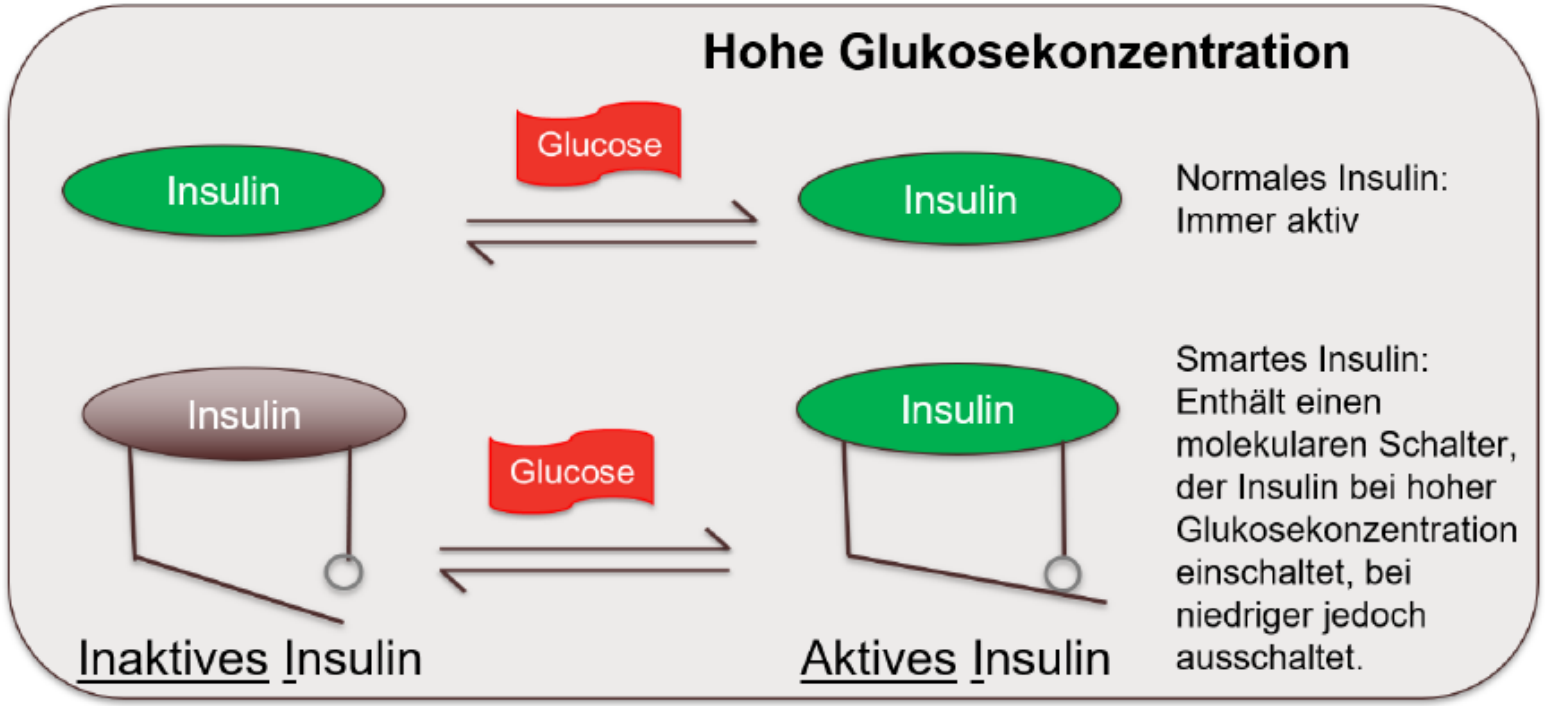
Die weltweite Verbreitung von Diabetes und Fortschritte in der Gesundheitstechnologie erfordern weitere Innovationen bei der Insulinformulierung und Diabetesbehandlung.

Wenn wir verstehen, wie Insulin wirkt und wie es absorbiert, verteilt, metabolisiert und ausgeschieden wird, können wir Proteine entwickeln, um die zeitliche Wirkung und die biologischen Profile zu modulieren.

Smarte Insuline

Heute

In der Zukunft



Entwurf eines molekularen Schalters, der in ein Insulinmolekül eingebaut werden kann.

Insulin kann als Reaktion auf Änderungen der zirkulierenden Glukosekonzentration über diese Schalter ein- und ausgeschaltet werden.

Hoeg-Jensen T: Review: Glucose-sensitive insulin, Molecular Metabolism 2021, https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101107

Neue wöchentliche Basalinsuline in der Entwicklung

Einmal wöchentliche basale Insuline werden entwickelt, um die Anzahl der Injektionen zu verringern, die von Menschen mit Diabetes benötigt werden.

ICODEC[1]

Ein einmal wöchentliches Insulinanalogon. Das Modifizieren von drei Aminosäuren gegenüber dem menschlichen Insulinmolekül verringert den enzymatischen Abbau. Hinzufügen einer C20-Fettdiacylseitenkette erhöht die Bindung an Albumin.

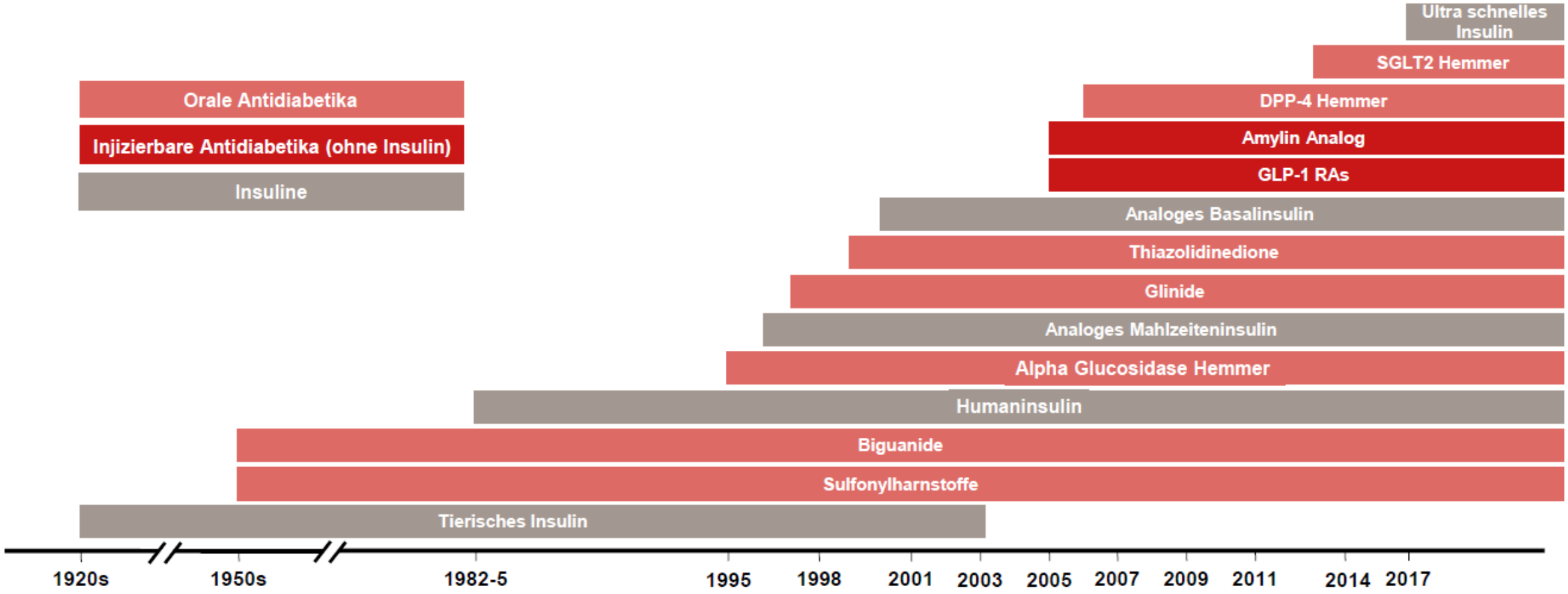
LY3209590[2]

Ein einmal wöchentlicher Insulinrezeptoragonist bei dem ein einkettiges Insulin an eine Antikörper-Fc-Domäne fusioniert und damit das Zeitwirkungsprofil verlängert.

1. Rosenstock, J. Bajaj, H.S., Janež, A., et al. (2020, November 26). *Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment.* The New England Journal of Medicine. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022474.
2. Eli Lilly and Company. (2020, March 17). *A Study of LY3209590 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus.* ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03736785.

Was gib es noch?

Glukosesenkende Therapien



Die Abbildung zeigt die Entwicklung der derzeit auf dem Markt befindlichen Diabetes-Therapien, beginnend mit der ersten Zulassung innerhalb einer Klasse. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Glukagon

1957

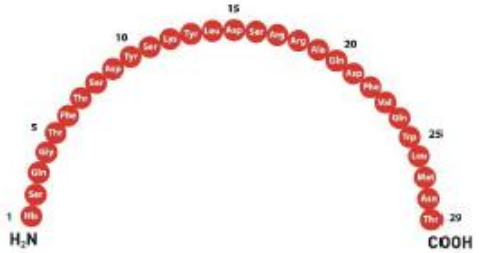
Die Wissenschaftler von Eli Lilly & Company, Bromer, Behrens und Sinn, entdeckten die Aminosäuresequenz von Glukagon.[1]

1960

Eli Lilly & Company vermarktete erstmals Glukagon zur Behandlung des Insulin-induzierten hypoglykämischen Schocks bei Patienten mit Diabetes.[1]

1999

Eli Lilly & Company haben eine rekombinante Form von Glukagon zur Behandlung schwerer Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes auf den Markt gebracht.[1]



Chemische Struktur von Glukagon

1986

Eli Lilly & Company stellten ein Glukagon-Notfall-Kit vor.[1]

2019

Eli Lilly & Company führte BAQSIMI® ein, das erste nasal zu verabreichende Glukagonpulver.[2]

Xeris stellte Gvoke ™ vor, einen vorgemischten Glucagon-Autoinjektor.[3]

1. Eli Lilly and Company Archives.
2. Baqsimi. https://www.baqsimi.com.
3. Gvoke (glucagon injection). https://www.gvokeglucagon.com/.

Inkretin

1906

Moore et al. postulierten, dass der Zwölffingerdarm ein „chemisches Erregungsmittel“ produziert, dass die Pankreas-sekretion stimuliert und sie versuchten, Diabetes durch Injektion von Darmextrakten zu behandeln.[1]

1930

J. La Barre und E.U. Still führten den Begriff „Inkretin“ ein, um die humorale Aktivität des Darms zu beschreiben, die die endokrine Sekretion der Bauchspeicheldrüse verbessern könnte.[1]

1970

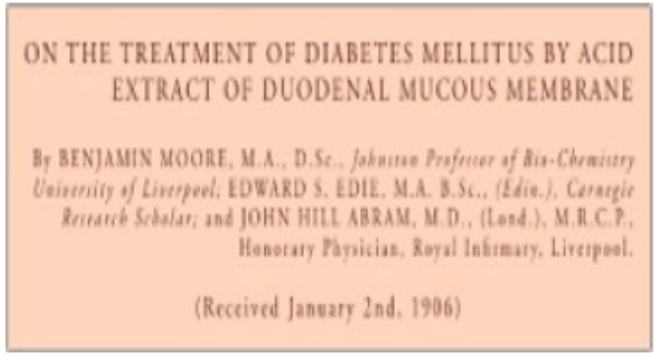
Erste Erwähnung von GIP.[1]

1978

Erste Erwähnung von GLP-1.[1]

1992

Entdeckung von Exendin-4.
Fundort: im Speichel der nordamerikanischen Krustenechse (*Heloderma suspectum*).[4]



ON THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS BY ACID EXTRACT OF DUODENAL MUCOUS MEMBRANE

By BENJAMIN MOORE, M.A., D.Sc., *Johnston Professor of Bio-Chemistry University of Liverpool*; EDWARD S. EDIE, M.A. B.Sc., (*Edin.*), *Carnegie Research Scholar*; and JOHN HILL ABRAM, M.D., (Lond.), M.R.C.P., Honorary Physician, Royal Infirmary, Liverpool.

(Received January 2nd, 1906)

Moore B, Biol Chem Journal 1906; 1: 28-38

1964

McIntyre et al. weisen den Inkretin-Effekt eindeutig nach.[1]

1979

Werner Creutzfeldt beschreibt die „enteroinsuläre Achse“ als einen Weg für neuronale und hormonelle Signale aus dem Darm, die an den Pankreasinseln die Sekretion von Insulin, Glukagon, u.a. beeinflussen.[2]

1987

Kreymann et al. beobachten, dass GLP-1 beim Menschen eine insulinotrope Wirkung hat.[3]

1. Kiefer TJ & Habener JF:The Glucagon-Like Peptides, Endocrine Reviews 20(6): 876–913, 1999
2. Creutzfeldt W, Diabetologia 1979; 16: 75-85
3. Kreymann et al: Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man, Lancet 1987 Dec 5;2(8571):1300-4
4. Eng J et al: Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas, J Biol Chem 1992 Apr 15;267(11):7402-5

Inkretinforschung bei Lilly

1992
Beginn der Entwicklung von GLP-1 basierten Molekülen bei Lilly.

1998
Das erste kurzwirksame Lilly GLP-1 Analogon kommt in die klinische Forschung (mit First Human Dose in Deutschland).

2000
Beginn der Entwicklung von langwirksamen GLP-1 Rezeptoragonisten.

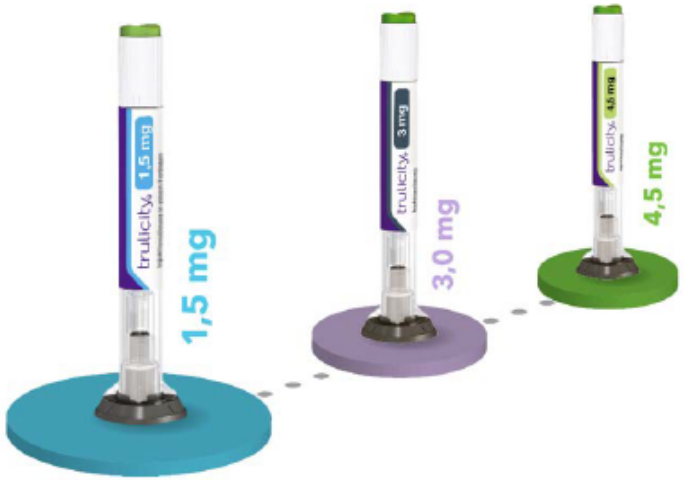
2002
Kooperation mit Amylin und gemeinsame Weiterentwicklung von Exenatid (rekombinantes Exendin-4).

2005
Erstzulassung eines GLP-1 Rezeptoragonisten: Exenatid (rekombinantes Exendin-4)

2011
Erstzulassung eines wöchentlich wirksamen Antidiabetikums: Exenatid 1x-wöchentlich

2014
Zulassung von Dulaglutid: ein langwirksamer (1x-wöchentliche Applikation) GLP-1 Rezeptoragonist im gebrauchsfertigen Pen.

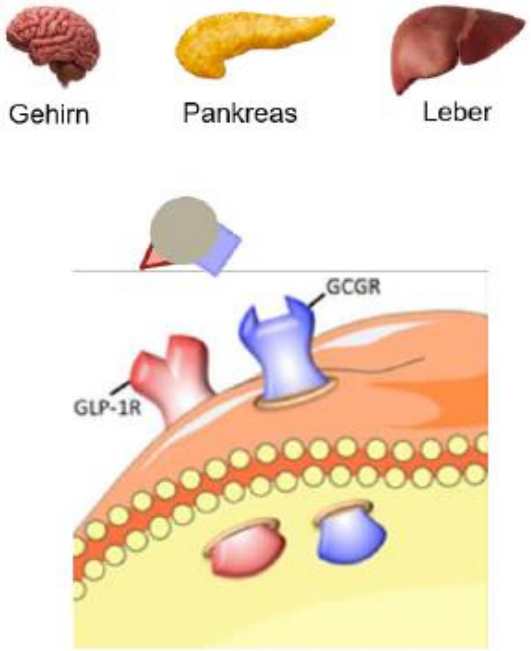
2020
Zulassung von Dulaglutid 3 mg und 4,5 mg: mehr Optionen für eine individuelle Therapie von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes.*



Eli Lilly & Company Archives
* Trulicity® Fachinformation Stand November 2020

Die Zukunft der Inkretinforschung: Kombinationen

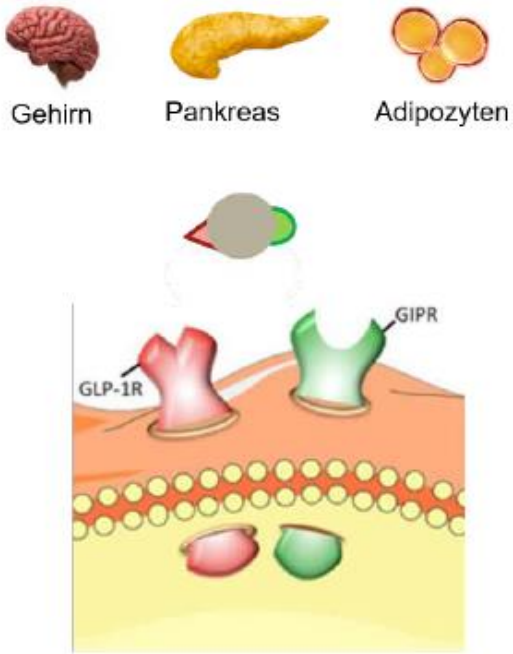
GLP-1/Glucagon co-Agonist



Verbessert:

Körpergewicht
Energieverbrauch
Blutzuckerkontrolle
Cholesterin

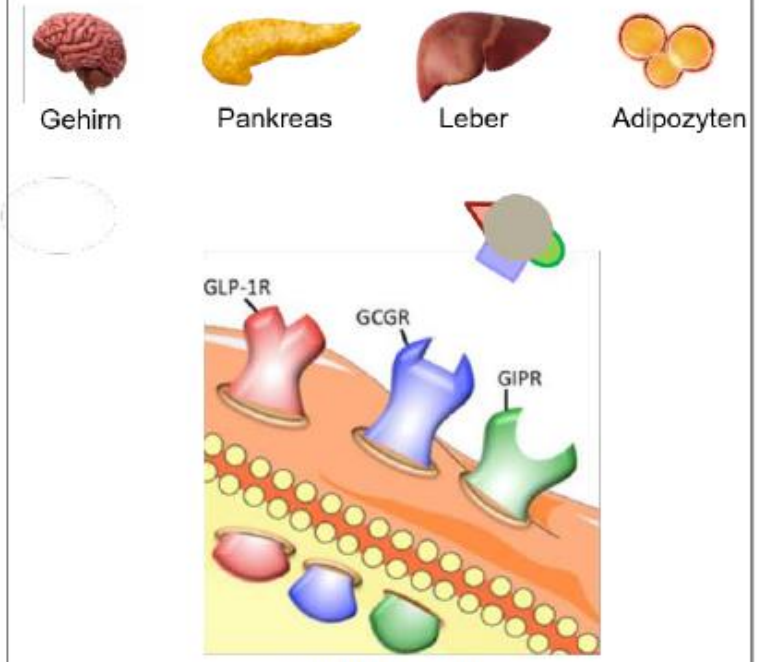
GLP-1/GIP co-Agonist



Verbessert:

Blutzuckerkontrolle
Körpergewicht
Lipolyse
Cholesterin

GLP-1/GIP/ Glucagon Tri-Agonist



Verbessert:

Blutzuckerkontrolle
Hepatosteatose
Cholesterin
Energieverbrauch
Lipolyse

GLP-1 = Glucagon-like Peptide-1; GIP = Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid; GLP-1R = Glucagon-like Peptide-1 Rezeptor; GCGR = Glucagon Rezeptor); GIPR = Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid Rezeptor

Brandt et al: Are peptide conjugates the golden therapy against obesity? Journal of Endocrinology 238:2 2018

Die Entdeckung von Insulin im Jahr 1921 hat im letzten Jahrhundert unzählige Leben gerettet und verbessert.

In den Jahrzehnten seit seiner Entdeckung haben konsequente Innovationen des Insulinmoleküls und technologische Fortschritte wie neue Pumpen, Pens und vernetzte Pflege die Versorgung von Menschen mit Diabetes auf der ganzen Welt erleichtert.

Im kommenden Jahrhundert werden neue Innovationen, darunter Glukose-Sensing-Insuline und künstliche Inseln, den Weg in eine Zukunft weisen, in der das Leben von Menschen mit Diabetes so normal wie möglich ist.

Vielen Dank
und ….

…..freuen wir uns auf die Zukunft!