

INZULIN A HOJENÍ RAN (přehled a kazuistika)

Insulin and wound healing (an overview and case report)

Brigita Janečková¹, Hana Kalová^{1, 2}, Jaromíra Procházková³, Miroslav Děták³,
Petr Petr^{1, 4}

¹Nemocnice České Budějovice, a. s., Pracoviště klinické farmakologie

²Nadační fond EMA (European Medical Agency)

³Nemocnice České Budějovice, a. s., Ústavní lékárna

⁴Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra klinických a pre-klinických oborů

Summary

Insulin, introduced into clinical practice in January 1922, secured in 1923 for its discoverers the Nobel Prize. Insulin did not wait long for a relatively surprising finding that it is also very beneficial in indications other than the treatment of diabetes. Since 1928, mere five years after the Nobel Prize, there have been reports on its effects in healing wounds. This phenomenon is attributed to its effect on the replication of DNA, to protein synthesis, regulation of the cellular and humoral inflammatory response, and other effects. In summary, we can see cytoprotective effects, anti-inflammatory effects and effects similar to the growth factor. The authors, in a short review, highlight the current views regarding the potential role of insulin applied topically for wound healing, particularly ischemic defects of the lower limbs. They add a case report describing the complete healing of torpid defects of the lower limbs. This healing was a result of a 7-month combination treatment with Prostvasin in complete infusion, and insulin in topical application.

Key words: *insulin – wound healing – topical application of insulin*

Souhrn

Inzulin, uvedený do klinické praxe v lednu roku 1922, zajistil v roce 1923 pro své objevitele Nobelovu cenu. Inzulin nečekal dlouho na poměrně překvapivé zjištění, že je velice prospěšný i v jiných indikacích, než je léčba diabetu. Již od roku 1928, tedy pouhých pět let po ocenění Nobelovou cenou, se množí zprávy o jeho účincích při hojení ran. Tento jev se přičítá jeho vlivu na replikaci DNA, na proteosyntézu, na regulaci zánětlivé odpovědi buněčné i humorální a dalším účinkům. Souhrnně lze tedy mluvit o účincích cytoprotektivních, růstovému faktoru podobných a o účincích protizánětlivých. Autoři v krátkém přehledu upozorňují na současné názory ohledně potenciální role topicky aplikovaného inzulinu při hojení ran, zejména ischemických defektů dolních končetin. Připojují kazuistiku, popisující úplné zhojení torpidních defektů dolních končetin. K tomuto zhojení vedla celkem 7 měsíců trvající kombinovaná léčba Prostvasinem v celkové infuzní aplikaci a inzulinem v topické lokální aplikaci.

Klíčová slova: *inzulin – hojení ran – lokální aplikace inzulinu*

Submitted: 2014-02-24 • Accepted: 2014-03-19 • Published online: 2014-06-30

PREVENCE ÚRAZŮ, OTRAV A NÁSILÍ: 10/1: 71–75 • ISSN 1801-0261 (Print) • ISSN 1804-7858 (Online)

ÚVOD

Hojení ran a defektů představuje závažný zdravotní, zdravotnický a ekonomický problém u nás i v zahraničí (Greenway et al., 1999; Pospíšilová, 2008a; Veverková, 2008; Vlhová, Kameníček, 2008). Zvláštní postavení zde má tzv. diabetická noha (Veverková, 2008; Vlhová, Kameníček, 2008). Avšak i u nediabetiků je hojení defektů, zejména dolních končetin, celospolečensky závažným problémem (Rosenthal, 1968; Greenway et al., 1999). Po posouzení hlavní příčiny vzniku defektu, včetně zvažování účasti mechanických nepříznivých podnětů, je nutné zajistit terapeutickou intervenci ve všech třech fázích hojení defektu – tj. fázi čištění, granulace a epitelizace (Pospíšilová, 2008b). Důležitý je souběh celkových intervencí, zejména ovlivňujících prokrvení tkáně (Kalová et al., 2005a, b) a lokálních (Pospíšilová, 2008a, b; Veverková, 2008; Vlhová, Kameníček, 2008). Nezanedbatelnou roli zde hrají faktory celkového stavu výživy (Albina, 1994). Inzulin je schopen příznivě ovlivnit hojení ran jak na této celkové úrovni výživové, kdy zvyšuje příjem karbohydrátů, tuků i bílkovin do tkáně – což je vlastně ukazatel růstu (growth), tak svým účinkem lokálním (Hill, Milner, 1985; Benett, Schultz, 1993; Ram, Sperling, 1996). Role bílkovin je zde zřejmě nejdůležitější (Schmid, 1995). Z intervencí lokálních vyzdvihujeme právě tuto topickou aplikaci inzulinu, která se diskutuje a používá prakticky od roku 1928 (King et al., 1928). Kombinovaný příznivý účinek jak na prokrvení tkáně, tak na reologické, hemokoagulační/fibrinolytické a protizánětlivé úrovni vykazují v tomto ohledu i huminové substance v rašelině a slatině a v jejich extraktech (Petr et al., 2012).

Topická aplikace inzulinu při hojení ran

Topická aplikace inzulinu při hojení ran se odvíjí od velmi časného pozorování Kinga et al., že totiž inzulin má příznivé účinky i u „normálních“, tedy nikoliv diabetických, jedinců. Na tuto skutečnost upozornili autoři již pouhých 5 let po udělení Nobelovy ceny za objev inzulinu (King et al., 1928). Velký zájem o tento postup lze časově určit do závěru 60. a začátku 70. let dvacátého století. Spouštěčím faktorem byla zřejmě publikace Rosenthala et al. z roku 1968. Již krátce poté – v roce 1971 – byl inzulin takto používán, spolu se skarifikací okrajů a spodiny defektu například v OÚNZ Tábor, Nemocnici Tábor, na tamním chirurgickém oddělení, zast. prim. MUDr. Josef Kolářem a MUDr. Zdeňkem Hůlou (Kolář, Hůla, 2013). Příznivý efekt inzulinu se vysvětluje zejména dvěma okruhy mechanismů.

Jedním okruhem mechanismů je cytoprotekce a stimulace růstu – efekt růstového faktoru. Zde se zřejmě uplatňují známé vlastnosti inzulinu, ovlivňující replikaci DNA a proteosyntézu. V krásném a důvtipném experimentálním uspořádání prokazují tyto účinky Hrynyk et al. na tkáňových kulturách, které skarifikují mikropipetou, a sledují přerůstání buněk přes takto způsobený defekt (Hrynyk et al., 2010). Jakýmsi metodickým protipólem této práce jsou experimentální studie Greenwaye et al. z roku 1999. V poměrně brutálním uspořádání sledují hojení experimentálně způsobených řezných ranek na předloktí zdravých dobrovolníků. Intervenovaná skupina je topicky léčena s použitím roztoku inzulinu, kontrolní skupina s použitím fyziologického roztoku. Hojení při topické aplikaci inzulinu je významně rychlejší (Greenway et al., 1999). Na inzulin je tedy zhruba od roku 1997 nahlíženo jako na jednoho člena z tříčlenné rodiny růstových faktorů (IGF-Family), kterou tvoří společně Inzulin, IGF-I a IGF-II (Le Roith, 1997). Tím se do určité míry stírá rozdíl mezi inzulinem a IGF-I a IGF-II, které byly dříve označovány jako somatomediny, mající účinek endokrinní, parakrinní i autokrinní povahy. Inzulin je tedy účinný nejen na úrovni endokrinní, ale při topické – lokální aplikaci se připojuje i na úrovni místní – lokální, jakoby autokrinní (Ram Sperling, 1996).

Druhým okruhem mechanismů je účinek protizánětlivý. Základní práce v tomto ohledu vycházejí od Chena et al., kteří v roce 2011 upozornili na schopnost topicky aplikovaného inzulinu regulovat zánětlivý proces ve tkáních rány či defektu. Prohloubením tohoto výzkumu je práce téhož týmu autorů z roku 2012, kdy dokumentují vliv topicky aplikovaného inzulinu na funkci neutrofilů v ráně či defektu (Chen et al., 2011, 2012).

Topicky aplikovaný inzulin se stává předmětem častých dotazů směřovaných na informační farmakologické a farmaceutické služby (Webb, 2010).

DISKUSE

Diskuse kolem hojení ran obecně a zvláště kolem topické aplikace inzulinu při hojení ran probíhá trvale. Z hlediska ošetřovatelské péče a klinické farmakologie má tři zajímavé a důležité body.

Jsou to:

- podíl edukace na celkovém výsledku intervencí;
- nebezpečí indukce hypoglykemie topickou aplikací inzulinu;
- možný vliv volby preparátu/inzulinu na celkový výsledek intervence.

Edukace je u všech chronických onemocnění základem pro zajištění spolupráce pacienta. Bez této spolupráce se zejména u hojení ran nikdy nedobere dobré výsledku. V souvislosti s hojením ran a defektů je tato otázka důležitá zejména u tzv. diabetické nohy (Veverková, 2008; Vlhová, Kameňček, 2008).

Co se nebezpečí indukce hypoglykemie týče, je po topické lokální aplikaci inzulínu popisována vzácně. Přesto je nutné na ni důsledně pamatovat. Informační centrum pro léky a jedy v Bostonu zachytilo případ indukované hypoglykemie na hodnotu 2,5 mmol/L, při topickém lokálním používání roztoku o koncentraci 30 U/ml (Webb, 2010).

U volby preparátu/inzulínu upozorňujeme jednak na nutnost používat „suprafyziologické“ vysoké koncentrace (Hill, Milner, 1985), jednak na možnost, že preparát/inzulín s obsahem zinku mohou být při topické lokální aplikaci účinnější (Greenway et al., 1999). V námi zvoleném uspořádání jsme použili zhruba trojnásobné koncentrace při srovnání s referencemi z Bostonu, USA (Webb, 2010). V současné době používáme přípravek Inzulín Novo Rapid 10 ml, s obsahem 100 UI v 1 ml roztoku (obsahuje oxid zinečnatý).

Zjištění, že okrouhlý defekt se hojil stejně rychle, ba rychleji než defekt podélný (viz níže), je překvapivé. To zvláště vynikne, vezmeme-li v potaz praktické letité zkušenosti (Aristoteles, 2013). Inzulín topicky aplikovaný působí zřejmě proti geometricky nevýhodným poměrům u defektu. Zda v tomto pozorování může hrát roli skutečnost, že hojení ran je (spolu s kostní tkání) ojedinělým případem amitotického dělení buněk u člověka, vyzývá k dalšímu zamyšlení a zkoumání.

Topická aplikace inzulínu (praktický příklad)

V období od 27. 3. 2013 do 11. 11. 2013 jsme Ambulanci parenterálních aplikací Pracoviště klinické farmakologie, Nemocnice České Budějovice, a. s., u pacientky s torpidními defekty dolních třetin bérců obou dolních končetin podávali intermitentně Prostvasin inj. sicca, v dávce 20 mikrogramů ve 250 ml nosného roztoku (solutio NaCl 0,9 %), v intermitentním ambulantním aplikačním režimu, již dříve popsaném (Kalová et al., 2005a, b). Trvání aplikací vždy 2 hodiny, frekvence aplikací alespoň 3× týdně.

Kromě běžné toalety defektů, dezinfekce a antimikrobiální léčby jsme aplikovali při převazech do očištěné rány vždy 1 ml roztoku inzulínu obsahujícího 100 UI. Použit byl přípravek Novomix 50 Penfill, 5 × 3 ml, 100 j./ml. Roztok byl aplikován po kapkách,

injekční stříkačkou, za stálé jemné skarifikace okrajů a spodiny injekční jehlou. Po první až třetí aplikaci inzulínu jsme stanovili glykemii. Vliv na glykemii námi nebyl prokázán. Průběh hojení ukazuje následující časový přehled rozměrů a plochy defektů.

Sledované období hojení od 27. 3. 2013 do 11. 11. 2013, tj. 230 dnů:

PDK (pravá dolní končetina)

rozměry na sebe kolmých os maximálního rozměru v cm, aproximována plocha v cm²

27.03.2013	05.06.2013	25.09.2013	11.11.2013
5 × 2,5 = 12,5	4 × 2 = 8	1,5 × 3,5 = 5,25	0

Rychlost hojení 0,054 cm²/den = 5,4 mm²/den. Vyjádřeno jako hypotetická elipsa, „pí“ × dlouhá poloosa × krátká poloosa, 3,14159 × 2,5 × 1,25 = 9,8174. Rychlost hojení = 0,043 cm²/den = 4,3 mm²/den. Typ defektu: podélný.

LDK (levá dolní končetina)

rozměry na sebe kolmých os maximálního rozměru v cm, aproximována plocha v cm²

27.03.2013	01.08.2013	25.09.2013	11.11.2013
4 × 4 = 16	3 × 2 = 6	1 × 1 = 1	0

Rychlost hojení 0,07 cm²/den = 7 mm²/den. Vyjádřeno jako hypotetická elipsa, „pí“ × dlouhá poloosa × krátká poloosa 3,14159 × 2 × 2 = 12,566. Rychlost hojení = 0,055 cm²/den = 5,5 mm²/den. Typ defektu: okrouhlý.

Zde se nelze vyhnout připomínce o všeobecné zkušenosti, kterou vyslovil již Aristoteles, (384–322 př. n. l.), a sice že okrouhlé rány se hojí pomaleji než podélné (Aristoteles, 2013). Ve 2. knize svého díla „Druhé analytiky“ při výkladu o rozdílu pojmů „hoti – že“ a „dioti – protože“ Aristoteles uvádí, že lékař musí vědět, že okrouhlá rána se hojí pomaleji, geometri (rozuměj vědec) se musí pokusit podat výklad „protože“. Lokální/topická aplikace inzulínu působí zřejmě proti tomuto „geometrickému zákonu“.

Průběh hojení je dále patrný z fotodokumentace, viz příloha obr. 1–8.

ZÁVĚR

Hojení ran a chronických defektů je v praxi častým úkolem. Setkáváme se s ním zejména u ischemické choroby dolních končetin. Klade velké nároky na trpělivost jak pacienta, tak zdravotníků. Udržení funkce a viability, ba přímo existence dolních končetin je možné pouze při soustředěné intervenci celkové a lokální.

Z lokálních postupů je topická aplikace inzulínu, zejména ve spojení s opatrnou skarifikací, zajímavým a slibným přístupem. Inzulín zde působí zejména jako růstový faktor. Neméně důležitý je zřejmě i jeho vliv na regulaci zánětlivé odpovědi při hojení rány. V předloženém individuálním případě byla docílena rychlost hojení defektu (čištění, granulace, epitelizace) 5,4 až 7 mm²/den.

Volba vhodného preparátu inzulínu by zřejmě měla brát v potaz přítomnost zinku, takovéto přípravy lze zatím favorizovat. Topická aplikace in-

zulínu prožívá určitá zvýšená období zájmu, někdy zůstává po delší čas opomíjena. V souvislosti s prodlužující se průměrnou délkou života a s nárůstem podílu chronických, v podstatě již *ad integrum* nevyléčitelných stavů na profilu hospitalizovaných i ambulantních pacientů/klientů, může být přínosem i tam, kde chronické defekty ohrožují a snižují kvalitu života po celá léta. Spojujícím faktorem mezi pacientem/klientem a zdravotníkem je edukace, bez které nelze docílit dostatečnou vzájemnou spolupráci při měsíce trvajícím léčbě.

LITERATURA

1. Albina JE (1994). Nutrition and Wound Healing. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 18: 367–376.
2. Aristoteles (2013). Aristotle's Posterior Analytics, Vol.: II., kapitola XIII, s. 36. Forgotten Books, FBetc., 1. vydání 1901, 136 s. PIBN: 1000012984.
3. Benett NT, Schultz GS (1993). Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *The American Journal of Surgery*. 166/1: 74–81.
4. Greenway SE, Fille E, Greenway FL (1999). Topical inzulín in wound healing. *J Wound Care*. 8/10: 526–528.
5. Hill DJ, Milner RDG (1985). Inzulín as a Growth factor, *Pediatric Research*. 19: 879–886.
6. Hrynyk M, Martins-Green M, Barren ME, Neufeld RJ (2010). Sustained prolonged topic delivery of bioactive inzulín for potential treatment of cutaneous wounds. *International Journal of Pharmaceutics*. 398/1–2: 146–154.
7. Chen X, Liu Y, Zhong X (2011). Topical Inzulín improves healing by regulation of the wound inflammatory response *Wound Repair Regen*. 20/3: 425–434.
8. Chen X, Liu Y, Zhong X (2012). Effect of Topical Inzulín Application on Wound Neutrophil Function. *Wounds*. 24/2: 178–184.
9. Kalová H, Petr P, Králová Š, Soukupová A (2005a). Vliv infusní léčby Prostavasinem na kvalitu života (HRQoL) u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK). *Folia Phoenix*. 10 (Suppl. 1), s. S24, ISSN 1801–1063.
10. Kalová H, Petr P, Soukupová A (2005b). Vliv infusní léčby Prostavasinem na délku klauzikačního intervalu a na kvalitu života u ischemické choroby dolních končetin. *Praktické lékařství*. Suppl. 1: 5–6. ISSN 1801–2434–7973.
11. King L, Kennaway EL, Piney A (1928). A note on the action of inzulín in normal persons. *J Physiology*. 66: 400–402.
12. Kolář J, Hůla Z (2013). Osobní sdělení.
13. Le Roith D (1997). Insulin-like growth factors. *N Engl J Med*. 336: 633–640.
14. Petr P, Verner M, Kalová H, Janečková B, Vačkářová O, Zezulková I (2012). Huminové látky v balneologii. *Současný stav a perspektivy*. *Kontakt*. 14/1: 94–98.
15. Pospíšilová A (2008a). Pohled dermatovenerologa na léčbu chronických ran. *Medical Tribune*. IV/4: C1–C2.
16. Pospíšilová A (2008b). Jak léčit bérkový vřed efektivně. *Medical Tribune*. IV/4: C3–C4.
17. Ram K, Sperling MA (1996). Inzulín as a Growth Factor. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 25/3: 633–647.
18. Rosenthal SP (1968). Acceleration of primary wound healing by inzulín. *Am. Med. Assoc. Arch. Surg*. 96: 53–55.
19. Schmid C (1995). Inzulín-like growth factors. *Cell Biology Int*. 19: 445–458.
20. Veverková L (2008). Lze zlepšit efektivitu léčby diabetické nohy? *Medical Tribune* IV/4: C3–C4.
21. Vlhová H, Kameníček A (2008). Edukace je základem dobré spolupráce. *Medical Tribune* IV/4: C3–C4.
22. Webb J (2010). Topical Insulin. *British Columbia Drug and Poison Information Center Series*, issued 2010-01-14.

✉ Kontakt:

Doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., Nemocnice České Budějovice, a. s., Pracoviště klinické farmakologie, B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice
E-mail: petr@nemcb.cz

PŘÍLOHA

Fotodokumentace průběhu hojení

Pravá dolní končetina



27. 3. 2013



5. 6. 2013



25. 9. 2013



11. 11. 2013

Levá dolní končetina



27. 3. 2013



1. 8. 2013



25. 9. 2013



11. 11. 2013