

Alergia na insulinę – istotny problem kliniczny?

Allergy to insulin – a significant clinical problem?

lek. Katarzyna Modrzyńska

Poradnia Alergologiczna NZOZ PIAST, Grudziądz

Kierownik: dr hab. n. med. Marek Modrzyński

Streszczenie: Insulina odgrywa bardzo ważną rolę w leczeniu pacjentów z cukrzycą. Problem alergii na insulinę nie jest zjawiskiem powszechnie obserwowanym. Wprowadzenie nowych preparatów insulin analogowych pozwoliło na zmniejszenie częstości występowania reakcji alergicznych. Jednak rozpoznanie alergii na insulinę u osoby z cukrzycą typu 1 stanowi prawdziwe wyzwanie terapeutyczne. Praca przedstawia aktualny stan wiedzy na temat rozpoznawania i leczenia alergii na insulinę oraz prezentuje praktyczne algorytmy postępowania i diagnostyki różnicowej w przypadkach podejrzenia alergii na insulinę.

Abstract: Insulin has an important role in the treatment of diabetic patients. The problem of allergy to insulin is not a phenomenon commonly observed. The introduction of new formulations of insulin analogue reduced the incidence of allergic reactions. However, the diagnosis of allergy to insulin in people with type 1 diabetes therapeutic is a real challenge. The paper presents the current state of knowledge about the diagnosis and treatment of allergy to insulin, and presents practical algorithms and differential diagnosis in cases of suspected allergy to insulin.

Słowa kluczowe: insulina, alergia, specyficzna immunoterapia, test skórny

Key words: insulin, allergy, specific immunotherapy, skin test

Wstęp

Zwiększanie się liczby preparatów leczniczych wiąże się nieuchronnie z równoczesnym wzrostem liczby obserwowanych działań niepożądanych będących skutkiem ich użycia. Choć na podstawie dostępnych danych trudno dokładnie określić częstość reakcji polekowych, a ich mechanizm jest niejednorodny, to z badań epidemiologicznych wynika, że substancjami najczęściej wywołującymi reakcje niepożądane są: antybiotyki β -laktamowe, sulfonamidy, środki używane do miejscowego znieczulenia, leki stosowane w znieczuleniu ogólnym, niesteroidowe leki przeciwzapalne, jodowe preparaty kontrastowe i inhibitory konwertazy angiotensyny.

Według obowiązującej definicji niepożądana reakcja polekowa to zauważalna szkodliwa i nieprzyjemna reakcja związana przyczynowo z zastosowaniem

produktów medycznych. Sytuacja taka pozwala przewidywać pojawienie się podobnych zagrożeń w przyszłości, nakazując zapobieganie i swoiste leczenie, a także zmianę dawkowania albo wycofanie produktu [1]. Część takich reakcji stanowią prawdziwe odczyny alergiczne – czyli takie, u podłoża których leżą reakcje immunologiczne. Przyjmuje się, że prawie każdy lek może spowodować reakcję tego typu, przy czym wywołanie reakcji alergicznych przez leki o bardzo małych cząsteczkach jest możliwe po wcześniejszym utworzeniu pełnych antygenów, czyli połączeniu haptenu z nośnikiem. Lekiem, który jest pełnym antygenem białkowym i po podaniu może wywołać klasyczne reakcje alergiczne, jest insulina – hormon stosowany w leczeniu jednej z najczęstszych przewlekłych chorób naszych czasów – cukrzycy.

Cukrzyca to według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. W 1999 r. WHO zaproponowała następujący podział cukrzycy:

1. Cukrzyca typu 1 – polega na destrukcji komórek β trzustki, zwykle prowadzącej do bezwzględnego niedoboru insuliny.
2. Cukrzyca typu 2 – rozwija się od dominującej insulinooporności ze względnym niedoborem insuliny do dominującego defektu wydzielania z insulinoopornością.
3. Inne określone typy cukrzycy – m.in. defekty genetyczne czynności komórki β , choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatie, rzadkie postaci wywołane procesem immunologicznym, cukrzyca wywołana przez leki lub inne substancje chemiczne.
4. Cukrzyca ciężarnych [2].

W drugiej połowie XX w. w Europie zaobserwowano wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1, która jest najwyższa u osób między 10. i 14. r.ż. Przyczyna tego zjawiska nie została poznana. Może być ono związane z czynnikami środowiskowymi. W ostatnich kilkudziesięciu latach zaobserwowano również wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2, na świecie i w Polsce, co jest związane ze zmianą stylu życia oraz stale zwiększającą się liczbą osób z nadwagą i otyłością [3].

Organizacja Narodów Zjednoczonych (ONZ) w grudniu 2006 r. uznała cukrzycę za epidemię XXI w.

Liczba chorych na cukrzycę w 2011 r. wynosiła na świecie 366 mln, w tym w Stanach Zjednoczonych – 24 mln, a w Polsce – ponad 2,5 mln. Choroba ta w 2011 r. była przyczyną śmierci 4,6 mln ludzi na świecie. Cukrzyca typu 1 rozpoznawana jest u 78 000 dzieci rocznie. Według danych z badania NATPOL w Polsce w latach 2001–2011 liczba pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 wzrosła o 25% [4].

W Polsce zapadalność na cukrzycę w populacji między 20. a 79. r.ż. według International Diabetes Federation (IDF) wynosi 9,1%. Cukrzyca typu 2 to 90–95% przypadków [3].

U osób z cukrzycą typu 1 podawanie insuliny w postaci wielokrotnych wstrzyknięć podskórnych lub w ciągłym podskórnym wlewie (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) jest jedyną metodą leczenia, ponieważ w tej postaci cukrzyca trzustka nie wydziela

insuliny egzogennej. Szacuje się, że również ok. 10% pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga insulinoterapii dla osiągnięcia wyrównania metabolicznego cukrzycy. Na świecie insulinoterapia utrzymuje przy życiu ok. 30 milionów ludzi. Obecnie w Polsce ok. 400 tysięcy osób z cukrzycą jest leczonych insuliną [5].

Kamieniem milowym w leczeniu cukrzycy typu 1, która najczęściej występuje u młodych osób i charakteryzuje się brakiem wydzielania endogennej insuliny, było odkrycie insuliny przez kanadyjskich naukowców: F.G. Bantinga, C.H. Besta, J.B. Collipa i J.J.R. Macleoda. W 1921 r. wyizolowali oni aktywny ekstrakt z trzustki psa i zastosowali go w styczniu 1922 r. u 14-letniego Leonarda Thompsona chorującego na cukrzycę. Za odkrycie insuliny Banting i Macleod otrzymali w 1923 r. Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny [2].

Preparaty insuliny w swoim rozwoju historycznym przebyły bardzo długą drogę. Wyizolowanie insuliny z trzustek zwierzęcych i jej zastosowanie u pacjentów z cukrzycą stanowiło przełom w leczeniu tej choroby. Pierwsze preparaty insuliny były słabo oczyszczone. Jako pierwsza na skalę przemysłową była dostępna insulina wołowa, różniąca się od insuliny ludzkiej 3 aminokwasami w strukturze pierwszorzędowej białka. Stosowana w późniejszych latach insulina wieprzowa powodowała mniej reakcji uczuleniowych niż insulina wołowa, gdyż różniła się od insuliny ludzkiej tylko 1 aminokwasem w łańcuchu B. Metodą zwiększającą czystość insuliny była wielokrotna rekrytalizacja. Jednak rekrytalizowana insulina nadal miała wiele zanieczyszczeń – glukagon i polipeptyd trzustkowy, produkty niepełnego rozszczepienia proinsuliny, co sprzyjało występowaniu odczynów alergicznych i lipodystrofii [6]. Coraz wyższy stopień oczyszczenia insuliny pochodzenia zwierzęcego zmniejszał ryzyko występowania działań niepożądanych. Wprowadzenie metod chromatograficznych korzystnie wpłynęło na jednorodność preparatów insuliny [2]. Dalsze postępy w produkcji insuliny to wydłużenie działania tego hormonu przez umieszczenie go w odpowiedniej zawieszynie (protamina, cynk), uzyskanie nieograniczonego źródła ludzkiej insuliny otrzymanej metodami inżynierii genetycznej oraz stworzenie syntetycznych analogów insuliny ludzkiej [4]. W latach 80. XX w. synteza insuliny ludzkiej metodą rekombinacji DNA, identycznej pod względem sekwencji aminokwasów z insuliną wydzielaną przez komórki β trzustki człowieka, i wprowadzenie jej do leczenia cukrzycy istotnie zmniejszyły liczbę reakcji uczuleniowych. Obecnie dostępnych jest bardzo wiele preparatów insuliny stosowanych w terapii cukrzycy.

Alergia na insulinę u osób z cukrzycą typu 1 to rzadkie, ale poważne wyzwanie kliniczne [7]. Pierwszy przypadek alergii na insulinę został opisany w 1922 r. i wiązał się z silnym odczynem miejscowym na poślądku po wstrzyknięciu insuliny [8].

Obecnie odsetek zgłaszanych reakcji alergicznych związanych z insulinoterapią wynosi ok. 2%, z czego mniej niż jedna trzecia zdarzeń spowodowana jest przez samą insulinę. Pozostałe przypadki wiążą się z nadwrażliwością na substancje pomocnicze stabilizujące preparaty insulinowe, np. cynk, protaminę, metakrezol [6]. Jeśli alergenem jest insulina, to u osoby z cukrzycą typu 1 nie ma możliwości zakończenia insulinoterapii i eliminacji alergenu.

Podejrzanie alergii na insulinę pojawia się wtedy, gdy u pacjenta krótko po iniekcji insuliny występują objawy reakcji uczuleniowej – pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy, hipotensja, duszność. Wystąpienie takiego powikłania u pacjenta wymaga szybkiego rozpoznania i leczenia [6].

Producenci preparatów insulinowych w charakterystykach swoich produktów leczniczych, w paragrafach dotyczących działań niepożądanych podają informacje na temat występowania reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem insuliny. Najczęściej występuje miejscowa reakcja alergiczna. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może się pojawić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni. W niektórych przypadkach mogą być one spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancjami drażniącymi występującymi w środkach do odkażania skóry lub złą techniką wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę, występują rzadko, ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości (takiej jak uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie dla życia [10].

Objawy kliniczne alergii na insulinę

Jak wspomniano we wstępie, objawy alergii mogą być różnie nasilone – od miejscowego odczynu w okolicy wstrzyknięcia insuliny do ciężkiej uogólnionej reakcji uczuleniowej i wstrząsu anafilaktycznego. Objawy skórne mogą mieć różne nasilenie – od lokalnego zaczerwienienia i swędzenia w miejscu wstrzyknięcia insuliny do uogólnionej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Może występować swędzenie

stóp i dłoni lub uogólniony świąd. Bardzo rzadko były obserwowane przypadki wstrząsu anafilaktycznego z dusznością i spadkiem ciśnienia tętniczego [6].

Alergia na insulinę może być związana z różnymi typami reakcji uczuleniowych. Są to: natychmiastowa reakcja typu 1 związana z IgE, reakcja typu 3 związana z tworzeniem kompleksów immunologicznych oraz opóźniona reakcja typu IV – nadwrażliwości. Mogą wystąpić także opóźnione objawy reakcji uczuleniowej, pojawiające się na przykład 6 h po iniekcji insuliny. Obserwowano również reakcje alergiczne w czasie 8–24 h po podaniu insuliny, które najczęściej występowały po zastosowaniu preparatów zawierających cynk lub protaminę [11]. Szczególnie ważne jest rozpoznanie alergii wywołanej tworzeniem kompleksów immunologicznych, w których przeciwciała klasy IgG wiążą insulinę, przez co zmniejszają skuteczność insulinoterapii [12]. Najczęściej występuje reakcja typu 1, rzadko mogąca wywołać anafilaksję. Reakcja typu 4 może wystąpić po kilku dniach insulinoterapii [9].

Typy reakcji uczuleniowych w przypadku alergii na insulinę

Reakcja typu I – reakcja natychmiastowa

Reakcje alergiczne, w których mediatorem jest IgE, to najczęstszy typ reakcji alergicznych na insulinę. W Wielkiej Brytanii od 1950 r. zgłoszono ponad 300 takich przypadków. Były one związane ze stosowaniem zarówno insuliny pochodzenia zwierzęcego, jak i biosyntetycznych insuliny ludzkiej. Zamiana preparatu na analogi insuliny ludzkiej istotnie zmniejsza liczbę przypadków alergii. Mniejsza immunogenność analogu związana jest z jego zmodyfikowaną w porównaniu z klasyczną insuliną ludzką strukturą łańcucha β , pozwalającą na szybsze wchłanianie insuliny analogowej z tkanki podskórnej. Reakcja typu 1 pojawiała się natychmiast po wstrzyknięciu insuliny (podskórnym lub dożylnym). Najczęściej występowały odczyny miejscowe – zaczerwienienie i swędzenie w miejscu iniekcji insuliny. Opisano również reakcje uogólnione w postaci pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Zanotowano kilka poważnych przypadków reakcji alergicznej typu 1 w postaci wstrząsu anafilaktycznego z dusznością i spadkiem ciśnienia tętniczego [9].

Typ III – reakcja kompleksów immunologicznych

Jest to późna reakcja alergiczna, znana jako reakcja Arthusa, która występuje 4–6 h po kontakcie z alergenem. Bardzo rzadko pojawia się jako reakcja na insulinę. Ghazavi opisuje 1 przypadek pacjenta,

u którego 4–6 h po iniekcji detemiru (długo działającego analogu insuliny) stwierdzono mały podskórny guzek z centralnym krwakiem. Guzek samoistnie zniknął w ciągu 48 h, a choremu zamieniono detemir na inny analog długo działający insuliny – glargine [9].

Typ IV – komórkowa reakcja immunologiczna

Ten typ reakcji alergicznej pojawia się w przypadku nadwrażliwości na substancje pomocnicze zawarte w preparatach insuliny, takie jak metakrezol i protamina. Opisano przypadek kobiety, u której w miejscu wstrzyknięcia insuliny pojawiło się uszkodzenie i zaczerwienienie skóry brzucha w 24 h po iniekcji. Objawom skórny towarzyszyły ból głowy i dolegliwości gastryczne. Taki stan utrzymywał się przez 2 tygodnie. Zgłoszono także 2 przypadki pacjentów, u których poza lokalnymi zmianami skórnymi w miejscu wstrzyknięcia insuliny występowały objawy ogólne, takie jak: nudności, bóle głowy, biegunka i poty [9].

Diagnostyka

W przypadku podejrzenia alergii na insulinę należy wykonać testy skórne oraz oznaczenie specyficznych przeciwciał klasy IgE. Należy także wykonać

testy diagnostyczne, aby wykluczyć lub potwierdzić inne przyczyny występowania objawów alergicznych. Jaeger i wsp. [13] zaproponowali algorytm diagnostyki alergii na insulinę, uwzględniający testy śródskórne, oznaczenie specyficznych dla insuliny przeciwciał klasy IgG i IgE w osoczu oraz analizę krzywych tworzenia i dysocjacji przeciwciał neutralizujących insulinę w teście ex vivo/in vitro.

Testy skórne wykonywane są z preparatami aktualnie stosowanych przez pacjenta insuliny oraz z innymi dostępnymi preparatami insuliny. Do testów skórnych wykorzystywane są także specjalne zestawy substancji pomocniczych używanych w preparatach insuliny, przygotowane przez firmy farmaceutyczne produkujące insulinę. Dodatni wynik testu to wystąpienie po 15 min odczynu skórnoego o średnicy większej niż 3 mm. Jako substancje kontrolne w teście skórnym stosuje się histaminę oraz 0,9% roztwór NaCl [6]. Testy skórne zostały uznane za złoty standard w rozpoznawaniu alergii na insulinę, wykonywane są testy *prick* oraz śródskórne [14].

Należy również wykonać testy w kierunku alergii na lateks, ponieważ bywa, że niektóre fiolki z preparatami insuliny zawierają lateks. Ponadto substancja ta może zanieczyścić igłę, którą podawana jest insulina, i wywoływać reakcje uczuleniowe [15].

Tabela 1. Algorytm diagnostyki w przypadku podejrzenia alergii na insulinę [6].

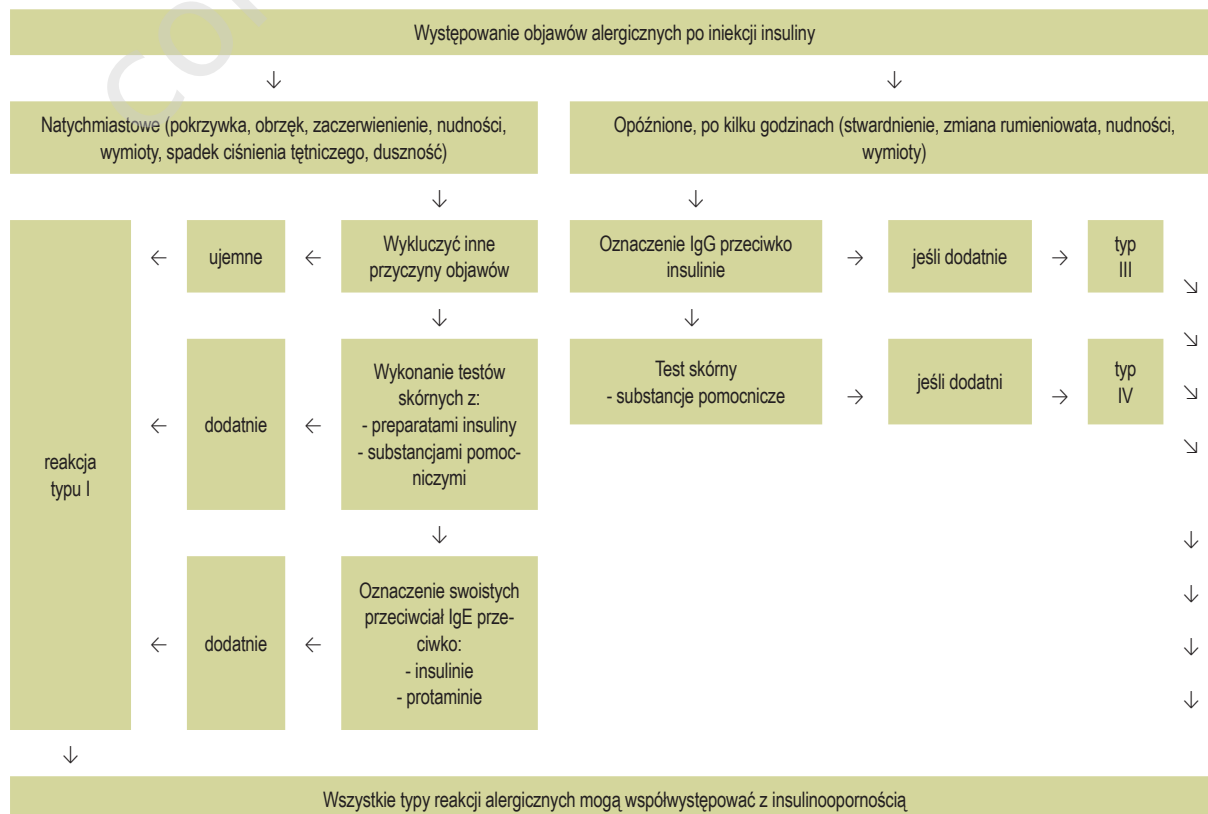


Tabela 2. Protokół prowadzenia odczulania w rozpoznanej alergii na insulinę [17].

Niezbędne elementy przygotowania:						
– test należy przeprowadzać w gabinecie wyposażonym w sprzęt do resuscytacji						
– należy przygotować zestaw przeciwwstrząsowy zgodnie z zaleceniami lokalnymi i zapewnić dostęp do tlenoterapii.						
Pacjent musi mieć założone wkłucie dożylnie.						
Przygotowanie roztworu:						
Do odczulania należy przygotować 3 roztwory preparatu insuliny (insulina o stężeniu 100 j./ml):						
– roztwór A (1 w 10) – 1 ml insuliny w 9 ml fizjologicznego roztworu NaCl						
– roztwór B (1 w 100) – 1 ml roztworu A w 9 ml fizjologicznego roztworu NaCl						
– roztwór C (1 w 1000) – 1 ml roztworu B w 9 ml fizjologicznego roztworu NaCl.						
Monitorowanie:						
– stężenie glukozy we krwi i ciśnienie tętnicze – oznaczane co godzinę						
– w przypadku stwierdzenia zbyt niskiego stężenia cukru we krwi należy podać glukozę dożylnie.						
Odczulanie:						
1. Dawka początkowa to 0,001 j. insuliny – śródskórne wstrzyknięcie 10 µg roztworu C (1 w 1000). Jest to 1 jednostka (kreska) na standardowej strzykawce insulinowej U-100.						
2. Roztwór B i roztwór A należy wstrzykiwać podskórnie.						
3. Należy oznaczyć miejsce iniekcji.						
4. Ocena reakcji miejscowej oraz objawów ogólnych po 20–30 min oraz zapisanie informacji o niej w dokumentacji pacjenta.						
5. Jeśli nie zaobserwowano żadnej reakcji – należy wykonać kolejny etap odczulania zgodnie z tabelą.						
6. Jeśli zaobserwowano reakcję uczuleniową – należy pozostać na tym samym poziomie odczulania, ewentualnie rozważyć powrót do poprzednio zastosowanej dawki odczulającej.						
7. Proces odczulania należy powtarzać do momentu, w którym podanie nierozcieńczonej insuliny w dawce 1 j. nie wywoła żadnej reakcji alergicznej.						
Odczulanie – schemat wstrzyknięć [17]						
Poziom	Droga podania	Roztwór	Stężenie	Dawka insuliny (w j.)	Objętość w mikrogramach (µg)	Liczba kresek na strzykawce insulinowej U-100
1	śródskórnie	C	1 : 1000	0,001	10	1
2	śródskórnie	C	1 : 1000	0,002	20	2
3	śródskórnie	C	1 : 1000	0,005	50	5
4	podskórnie	B	1 : 100	0,01	10	1
5	podskórnie	B	1 : 100	0,02	20	2
6	podskórnie	B	1 : 100	0,05	50	5
7	podskórnie	A	1 : 10	0,1	10	1
8	podskórnie	A	1 : 10	0,2	20	1
9	podskórnie	A	1 : 10	0,5	50	2
10	podskórnie	insulina	U-100	1,0	10	1

Igły używane do wstrzyknięć insuliny bywają także pokryte silikonem lub innymi substancjami, które mogą być alergenami. Dlatego zmiana igieł do iniekcji może pomóc niektórym pacjentom i uchronić ich przed występowaniem reakcji alergicznych [14]. Istotne jest także sprawdzenie, czy pacjent podaje sobie insulinę zgodnie z zaleceniami, we właściwy sposób, ponieważ zła technika wstrzyknięć także może powodować reakcje skórne w miejscach iniekcji insuliny.

Dla ustalenia rozpoznania bardzo ważne jest również badanie pacjenta oraz dokładne poznanie historii jego choroby. Szczególnie w przypadku osób z cukrzycą typu 1 koniecznie należy wykluczyć inne choroby skóry i choroby na tle alergicznym [14].

W 2008 r. Heinzerling i wsp. zaproponowali praktyczny algorytm diagnostyki w przypadku podejrzenia alergii na insulinę (tab. 1).

Leczenie alergii na insulinę

U pacjentów z cukrzycą typu 2 w przypadku potwierdzenia alergii na insulinę zalecane jest zaprzestanie insulinoterapii oraz włączenie doustnych leków przeciwcukrzycowych i leków z grupy agonistów receptora GLP-1 w celu uzyskania kontroli metabolicznej cukrzycy. Niestety, w przypadku alergii na insulinę stwierdzonej u osoby z cukrzycą typu 1 nie ma możliwości eliminacji alergenu. Leczenie alergii rozpoczyna się od zastosowania leków przeciwhistaminowych i zmiany preparatu insuliny na inny. Jeśli uciążliwe objawy alergii nadal występują, wówczas można włączyć więcej niż jeden lek antyhistaminowy oraz rozważyć terapię skojarzoną lekami z grupy agonistów receptora H₂ (feksofenadyna 360 mg rano i cetyryzyna 20 mg oraz ranitydyna 300 mg wieczorem). W niektórych przypadkach niezbędna jest gliko-

kortykosteroidoterapia, której zastosowanie związane jest jednak ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę i w konsekwencji – koniecznością podawania wyższej dawki alergenu [4]. Opublikowano również opisy przypadków pacjentów z alergią na insulinę, potwierdzoną testami śródskórnymi, u których zastosowanie insuliny podawanej metodą ciągłego podskórnego wlewu (CSII) poprawiło tolerancję insuliny i umożliwiło leczenie cukrzycy oraz ustąpienie skórnych objawów alergicznych [7, 16].

W przypadku braku poprawy po zastosowaniu leków antyhistaminowych, preparatów z grupy agonistów receptora H₂ i glikokortykosteroidów należy rozważyć przeprowadzenie odczulania. Protokół odczulania na insulinę został zaproponowany w 2009 r. przez Grammera [17] (tab. 2).

Autorzy protokołu zwracają uwagę na konieczność podawania insuliny drogą dożylną w trakcie prowadzenia odczulania, aby zapewnić właściwe stężenie glukozy we krwi i nie doprowadzić pacjenta do kwasicy ketonowej na skutek niedoboru insuliny. Przeprowadzona swoista immunoterapia pozwala skutecznie zmniejszyć objawy alergii typu 1 związanej z insuliną lub substancjami pomocniczymi preparatów insuliny oraz obniża stężenie przeciwciał IgE [18].

W najnowszych publikacjach [19] opisano skuteczną terapię alergii na insulinę z zastosowaniem monoklonalnego przeciwciała anti-IgE – omalizumabu. Są również doniesienia o przeprowadzonym przeszczepieniu trzustki u pacjenta z alergią na insulinę, oporną na inne metody leczenia [20, 21], po którym uzyskano poprawę jego stanu klinicznego związaną ze zmniejszonym zapotrzebowaniem na insulinę egzogenną.

Praktyczne propozycje postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadku alergii na insulinę zostały przedstawione w tabeli 3.

Podsumowanie

Problem alergii na insulinę nie jest zjawiskiem powszechnie obserwowanym. Wprowadzenie nowych preparatów insuliny analogowych pozwoliło na zmniejszenie częstości występowania reakcji alergicznych. Jednak rozpoznanie alergii na insulinę u osoby z cukrzycą typu 1 stanowi prawdziwe wyzwanie terapeutyczne. Dlatego w przypadku podejrzenia alergii na insulinę bardzo istotna jest skuteczna współpraca specjalistów z dziedziny diabetologii i alergologii w ustaleniu właściwej diagnozy oraz przeprowadzeniu bezpiecznej i efektywnej terapii cukrzycy i alergii.

Tabela 3. Propozycja diagnostyki i leczenia przy podejrzeniu alergii na insulinę [14].

Postępowanie/ocena	Stopień nasilenia	Badania dodatkowe	Postępowanie lecznicze
Typ reakcji alergicznej (miejscowa, uogólniona, skórna, anafilaksja)	łagodny	– wykluczenie alergii na igły do insuliny, stwierdzenie związku alergii z insuliną	– zmiana igieł do podawania insuliny – zmiana preparatu insuliny – zastosowanie leków antyhistaminowych (np. cetyryzyny, loratydyny)
Określenie związku z podawaniem insuliny Zmiana lub przerwa w insulinoterapii Rodzaje stosowanej insuliny Wywiad w kierunku atopii lub innych alergii	umiarkowany	– oznaczenie stężenia IgE – oznaczenie specyficznych IgE przeciw insulinie – oznaczenie przeciwciał przeciw insulinie – oznaczenie autoprzeciwciał – zbadanie stężenia C-peptydu, profil glukozy we krwi	– glikokortykosteroidy – wziewne preparaty z grupy β-agonistów w przypadku skurczu oskrzeli
Stwierdzenie innych powodów alergii: – inne leki (przeciwnadciśnieniowe, niesterydowe leki przeciwzapalne) – zmiana stosowanych kosmetyków lub diety – inne choroby autoimmunologiczne Przebieg cukrzycy – typ cukrzycy, możliwość zaprzestania insulinoterapii	ciężki lub utrwalony	– wykonanie testów skórnych – prick lub śródskórnych – oznaczenie stężenia dopełniacza – wykluczenie bakteryjnego lub wirusowego powodu pokrzywki – konsultacja z innymi specjalistami – reumatologiem, dermatologiem	– wielolekowa terapia antyhistaminowa (H ₁ + H ₂) – w przypadku cukrzycy typu 2 – zaprzestanie podawania insuliny – okresowa insulinoterapia drogą dożylną – zastosowanie insuliny w metodzie CSII ± hydrokortyzon – odczulanie (schemat w tabeli 2) – zastosowanie leku z grupy antagonistów receptora leukotrienowego (np. montelukastu) – stała glikokortykosteroidoterapia – monoklonalne przeciwciała anti-IgE (omalizumab) – stała immunosupresja – przeszczepienie trzustki

Piśmiennictwo:

1. Edwards I.R., Aronson J.K.: *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet* 2000, 356: 1255-1259.
2. *Cukrzyca. Kompendium. Sieradzki J. (red.). Via Medica, Gdańsk* 2009.
3. *Wielka Interna. Diabetologia. Moczulski D. (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa* 2010.
4. *Nowe trendy w diabetologii 2012/2013. Czupryniak L. (red.). Termedia, Poznań* 2012.
5. *Tatoń J., Czech A.: Insulinoterapia cukrzycy oparta na patofizjologii – EBM. Termedia, Poznań* 2010.
6. *Heinzerling L., Raile K., Rochlitz H. et al.: Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. Allergy* 2008, 63: 148-155.
7. *Hasselmann C., Pecquet C., Bismuth E. et al.: Continuous subcutaneous insulin infusion allows tolerance induction and diabetes treatment in a type 1 diabetic child with insulin allergy. Diabetes Metab.* 2013, 39(2): 174-7.
8. *Bliss M.: Chwały wystarczy dla wszystkich. Biblioteka Diabetologii Polskiej. Łódź* 2003.
9. *Ghazavi M.K., Johnston G.A.: Insulin allergy. Clin. Dermatol.* 2011, 29(3): 300-5.
10. [online: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/>].
11. *Raap U., Liekenbrocker T., Kapp A. et al.: Delayed-type of hypersensitivity to protamine as a complication of insulin therapy. Contact Dermatitis* 2005, 53: 57-58.
12. *Goldfine A.B., Kahn C.R.: Insulin allergy and insulin resistance. Curr. Ther. Endocrinol. Metab.* 1994, 5: 461-464.
13. *Jaeger C., Eckhard M., Brendel M.D. et al.: Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2004, 112: 416-421.
14. *Jacquier J., Chik C.L., Senior A.: A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. Diabet. Med.* 2013, 30: 977-985.
15. *Roest M.B., Shaw S., Orron D.I.: Insulin-injection-site reactions associated with type 1 latex allergy. N. Engl. J. Med.* 2003, 348: 265-266.
16. *Lathela J.T., Knip M., Paul R. et al.: Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro. A case report. Diabetes Care* 1997, 20: 71-73.
17. *Grammer L.C.: Immunologic reactions to high-molecular-weight therapeutic agents. Patterson's Allergic Diseases. Baltimore* 2009: 304-306.
18. *Bodtger U., Wittrup M.: A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. Diabet. Med.* 2005, 22(1): 102-6.
19. *Mateu V., Franco A., Perez E. et al.: Omalizumab for drug allergy. J. Allergy Clin. Immunol.* 2007: 120: 1471-1472.
20. *Leonet J., Malaise J., Goffin E. et al.: Solitary pancreas transplantation for life-threatening allergy to human insulin. Transpl. Int.* 2006, 19: 474-477.
21. *Leonet J., Malaise J., Squifflet J.P.: Refractory insulin allergy: pancreas transplantation or immunosuppressive therapy alone? Transpl. Int.* 2010, 23: e39-40.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Modrzyńska

Poradnia Alergologiczna NZOZ PIAST

86-300 Grudziądz, ul. Legionów 71

e-mail: nzoz_piastr@tlen.pl