

Review

INSULIN TO THE RESCUE: A REVIEW OF RECENT REPORTS ON INSULIN TREATMENT IN EMERGENCIES AND POISONINGS

Dominika Mularska¹ , Oskar Fogiel^{*1;2;3} , Kinga Kocur⁴ , Małgorzata Rak⁵ ,
Natalia Pawlas^{6;7} 

¹ Student Scientific Society, Department of Emergency Medicine, Medical University of Silesia in Katowice, 40-055 Katowice, Poland

² Students' Scientific Society, Department of Acute Medicine, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, 41-800 Zabrze, Poland

³ Students' Scientific Society, Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, 41-800 Zabrze, Poland

⁴ District Hospital in Oświęcim, 32-600 Oświęcim, Poland

⁵ Department of Emergency Medical Service, Faculty of Medicine, Silesian Academy in Katowice, 40-555 Katowice, Poland

⁶ Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, 41-800 Zabrze, Poland

⁷ Department of Toxicology with Acute Poisoning Center, Regional Specialized Hospital No. 5 in Sosnowiec, 41-200 Sosnowiec, Poland

* Correspondence, e-mail: oskarfogiel0908@gmail.com

Received: 16.01.2025 / Received in revised form: 19.02.2025 / Accepted: 20.02.2025 / Published: 02.08.2025

ABSTRACT

Insulin, produced by pancreatic B-cells, is a critical anabolic hormone that plays a pivotal role in the regulation of carbohydrate metabolism. Dysregulation of insulin secretion can pose significant threats to health and life, underscoring the importance of its discovery. The introduction of insulin as a therapeutic agent revolutionized diabetes management. Currently, human insulin and its analogs, manufactured through advanced genetic engineering techniques, are widely used. Despite more than a century of clinical use, efforts to improve insulin formulations continue, aiming to enhance patient comfort and reduce the frequency of injections. Insulin is also employed in the management of acute conditions, such as diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state, where intravenous administration is used to lower blood glucose levels effectively. Additionally, insulin is effective in the treatment of hyperkalemia and in cases of poisoning with calcium channel blockers and B-receptor antagonists. In these scenarios, insulin has the highest therapeutic recommendation class. High-dose insulin euglycemic therapy (HIET) is implemented using doses of approximately 1 IU/kg body weight, regardless of patient age, with careful maintenance of euglycemia. HIET is also considered in cases of poisoning with metal phosphides and refractory shock. Positive outcomes have been reported in the literature for patients treated with high-dose insulin for caffeine poisoning and venlafaxine toxicity. These isolated reports highlight the need for further research and development of insulin therapy in acute medical conditions, potentially expanding its applications beyond traditional indications.

KEYWORDS: Emergency medicine, HIET, insulin, poisoning, toxicology.

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Insulina, odkryta w 1921 roku, zrewolucjonizowała leczenie cukrzycy, ratując życie wielu pacjentów. Jej podstawową funkcją jest regulacja poziomu glukozy we krwi, co czyni ją niezbędną w terapii cukrzycy typu 1 oraz w niektórych przypadkach innych typów cukrzycy. Poza

klasycznym zastosowaniem w diabetologii, insulina odgrywa istotną rolę w medycynie ratunkowej i toksykologii, co podkreśla jej wszechstronność i znaczenie w praktyce klinicznej. Poniższa praca ma na celu usystematyzowanie i zebranie danych na temat terapii insuliną w stanach nagłych oraz zaprezentowanie nieoczywistych możliwości terapii pacjenta w krytycznym stanie.

2. Materiały i metody

Niniejsza praca stanowi przegląd literatury naukowej dotyczącej insuliny oraz jej zastosowań w różnych dziedzinach medycyny, ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w medycynie ratunkowej i toksykologii klinicznej. Zakres analizy obejmował publikacje opublikowane w ciągu ostatnich siedmiu lat, wyszukane w bazie danych PubMed. Proces wyszukiwania oparto na zastosowaniu następujących słów kluczowych: „diabetic ketoacidosis”, „emergency medicine”, „high dose insulin”, „HIET”, „hyperkalemia”, „insulin”, „intensive care”, „neurodegenerative diseases”, „overdose”, „poisoning”. W pierwszym etapie selekcji analizie poddano tytuły oraz streszczenia publikacji. Do dalszej analizy włączano prace zawierające oryginalne dane, przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania insuliny w stanach nagłych oraz doniesienia dotyczące innowacyjnych zastosowań insuliny w zatruciach. Kryteria wyłączenia obejmowały publikacje niezwiązane bezpośrednio z przedmiotem analizy (np. poświęcone przewlekłemu leczeniu cukrzycy), artykuły o charakterze komentarzy, listów do redakcji oraz abstraktów konferencyjnych, dla których pełny tekst nie był dostępny. Proces analizy przeprowadzono niezależnie przez dwóch autorów. W przypadku rozbieżności dotyczących kwalifikacji artykułu do dalszej analizy ostateczną decyzję podejmowano w drodze konsensusu. Przegląd uzupełniono o aktualne wytyczne uznanych organizacji naukowych, takich jak American Heart Association, Europejska Rada Resuscytacji oraz Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, zawarte w Zaleceniach Klinicznych dotyczących postępowania u osób z cukrzycą na rok 2024. Dodatkowo, analizę rozszerzono o wybrane materiały spoza bazy PubMed, które zostały zarekomendowane przez specjalistów z zakresu toksykologii klinicznej i medycyny ratunkowej. W celu zapewnienia maksymalnej obiektywności uwzględniono wyłącznie dokumenty i wytyczne oparte na powszechnie akceptowanych standardach postępowania, publikowane przez renomowane instytucje naukowe oraz organy rządowe.

3. Insulina- informacje ogólne

Insulina, wytwarzana przez komórki B trzustki wysp Langerhansa, jest polipeptydem złożonym z dwóch łańcuchów polipeptydowych A i B zawierających w sumie 51 aminokwasów [1]. Głównym bodźcem do uwalniania insuliny jest wzrost stężenia glukozy we krwi. Jednakże wydzielanie insuliny jest również wywoływane przez wzrost stężenia argininy i lizyny, wolnych kwasów tłuszczowych oraz niektórych hormonów przewodu pokarmowego w osoczu. Insulina jest pobudzającym wzrost hormonem anabolicznym, który wpływa na poprawienie wychwytu glukozy i aminokwasów przez większość tkanek, zmniejsza glukoneogenezę w wątrobie jednocześnie pobudzając glikogenogenezę w wątrobie i mięśniach oraz hamuje glikogenolizę. Pobudza również wytwarzanie tłuszczów z glukozy i wzmacnia oksydacyjny rozkład glukozy. Autonomiczny układ nerwowy również uczestniczy w modulowaniu ilości wydzielanej insuliny. Pobudzanie receptorów B2 części współczulnej i impulsacja z części przywspółczulnej zwiększają uwalnianie insuliny, natomiast hamowanie tego procesu jest wywoływane przez pobudzanie receptorów α_2 . Somatostatyna i adrenalina również hamują wydzielanie insuliny, a duże dawki glukagonu wzmagają jej wydzielanie [2].

Insulina jako lek jest wykorzystywana powszechnie w medycynie. Jednak największe zastosowanie znajduje w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W tym przypadku wykorzystuje się obecnie najczęściej insulinę ludzką i jej analogi. Do ich produkcji wykorzystuje się techniki inżynierii genetycznej, np. wykorzystanie pałeczek okrężnicy (*Escherichia coli*) lub modyfikacje długości i/lub kolejności łańcuchów aminokwasowych. Analogi insuliny ludzkiej, dzięki modyfikacjom w łańcuchu aminokwasowym, lepiej odwzorowują działanie insuliny wydzielanej przez komórki B niż konwencjonalna insulina ludzka, której stosowanie może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii ze względu na jej długie działanie. Syntetyczne analogi insuliny ludzkiej wchłaniają się szybciej, osiągając szczyt stężenia w osoczu po około godzinie od podania, co skutkuje niższym szczytem glikemii poposiłkowej [3]. Insuliny i jej analogi dzieli się ze względu na długość działania. Roztwory ludzkiej insuliny są krótko działające, natomiast analogi takie jak insulina aspart, glulizowana i lispro są bardzo szybko i krótko działające. Insulina ludzka z siarczanem protaminy, dwufazowa insulina aspart i dwufazowa insulina lispro są lekami o pośrednim działaniu. Natomiast insulina detemir i glargine są długo działające. Stosuje się również mieszanki krótko i długo działających insulin oraz pompy insulinowe, które zapewniają ciągłą podaż insuliny jak i dodatkowe dawki przy posiłkach [4]. Obecnie pracuje się nad udoskonaleniem insuliny podawanej raz w tygodniu by zmniejszyć liczbę koniecznych iniekcji [5].

Wzrost stężenia glukozy we krwi powoduje wzmożone utlenianie glukozy w komórkach B trzustki, co zwiększa wytwarzanie ATP. Odpowiedzią na te reakcje jest zamknięcie kanałów potasowych zależnych od ATP. Zmienia się przepuszczalność błony komórkowej dla potasu, co skutkuje wzrostem potencjału spoczynkowego. Z tego powodu dochodzi do pobudzenia napięciowo zależnych kanałów wapniowych, przez które jony wapnia napływają do wnętrza komórki, uruchamiając proces egzocytozy insuliny. W tkankach obwodowych insulina wspomaga przyswajanie glukozy, ogranicza produkcję tego cukru w wątrobie oraz wspiera transport glukozy do wnętrza komórek poprzez przemieszczanie transporterów glukozy, takich jak GLUT 4, z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do błony komórkowej. Dodatkowo insulina działa pobudzająco na procesy wzrostu komórek, ich różnicowanie oraz na syntezę białek [2]. W mózgu znajdują się receptory wrażliwe na insulinę, odgrywają one kluczową rolę w regulacji metabolizmu, nastroju, zachowania i funkcji poznawczych [6]. Insulina pełni rolę kluczowego czynnika wzrostu, wpływając na procesy wzrostu komórek, gospodarowanie energią, funkcje mitochondriów, autofagię, poziom stresu oksydacyjnego, plastyczność synaptyczną oraz zdolności poznawcze. Jej obecność oraz obecność związanych z nią cząsteczek sygnałowych koncentruje się przede wszystkim w obszarach kory mózgowej i hipokampa [7]. Wiadomo, że insulina wspomaga tworzenie synaps i dendrytów, aktywację komórek macierzystych, neurogenezę, regenerację neuronów oraz ich wzrost [8,9]. Prowadzone są badania nad zastosowaniem insuliny w chorobach neurodegeneracyjnych tj. choroba Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona [7], w urazowym uszkodzeniu mózgu, gdzie podaż jej donosowo ma zapewnić lepszą biodostępność, poprzez ominięcie bariery krew mózg. Badania na ludziach sugerują, że donosowo podawana insulina może ominąć

barierę krew-mózg i dotrzeć do ośrodkowego układu nerwowego w ciągu 1 godziny od podania [10].

4. Insulina w stanach nagłych

4.1. Cukrzycowa kwasica ketonowa i stan hiperglikemiczno-hiperosmolarny

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA - Diabetic Ketoacidosis) jest ostrym stanem metabolicznym, występującym głównie u osób z cukrzycą typu 1, charakteryzującym się hiperglikemią (>250 mg/dl), ketozą i kwasicą metaboliczną (pH $<7,3$) z podwyższoną luką anionową. Z kolei stan hiperglikemiczno-hiperosmolarny (HHS - Hyperosmolar Hyperglycemic State) dotyczy najczęściej starszych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których występuje skrajna hiperglikemia (>600 mg/dl) oraz hiperosmolarność (>320 mOsm/kg) bez znacznej ketozy i mniejszej kwasicy. Ryzyko zgonu mieści się w zakresie 0,2-2% dla DKA oraz około 15% dla HHS [11]. Stany te często nakładają się na siebie, co sprawia trudności w jednoznacznym rozpoznaniu. Ketoza, spowodowana brakiem insuliny i nadmiarem glukagonu, prowadzi do nagromadzenia B-hydroksymaślanu i acetoctanu. DKA rozwija się w ciągu 24 godzin, objawiając się pragnieniem, częstym oddawaniem moczu, dezorientacją, bólem brzucha, nudnościami, wymiotami, co w efekcie powoduje skrajne odwodnienie pacjenta. Leczenie DKA obejmuje nawadnianie dożylnie, korygowanie zaburzeń elektrolitowych, podaż insuliny oraz wsparcie hemodynamiczne i oddechowe [12,13].

Płynoterapia w tych stanach klinicznych budzi wiele kontrowersji. Choć obecne wytyczne nadal zalecają stosowanie 0,9% roztworu chlorku sodu [11], potocznie, lecz błędnie nazywanego „solą fizjologiczną”, coraz więcej badań naukowych wskazuje na korzyści wynikające z użycia zbilansowanych płynów wieloelektrolitowych. Ich zastosowanie sprzyja szybszej poprawie stanu pacjentów i niemal całkowicie eliminuje ryzyko rozwinięcia kwasicy hiperchloremicznej [13,14].

Sposób obniżania wartości glikemii u pacjentów z DKA oraz HHS jest identyczny, polega na dożylnym podawaniu insuliny [11]. Insulina obniża poziom glukozy we krwi, ogranicza wytwarzanie ciał ketonowych, a także hamuje uwalnianie glukagonu i rozkład tłuszczów [13]. W Polsce u dorosłych, którzy nie otrzymali wcześniej insuliny podskórnie, zaleca się podanie inicjującego bolusa w dawce 0,1 j./kg masy ciała, po czym kontynuuje się wlew dożylny z prędkością 0,1 j./kg/godz. U pacjentów z podskórnym depozytem insuliny wlew rozpoczyna się bez bolusa. Szybkość wlewu należy dostosować na podstawie godzinowego monitorowania glikemii, przy czym tempo obniżania poziomu glukozy nie powinno przekraczać 100 mg/dl (5,6 mmol/l) na godzinę. Jeśli w ciągu pierwszej godziny spadek glikemii wynosi mniej niż 50-70 mg/dl (2,8-3,9 mmol/l), należy podwoić szybkość wlewu, aż do uzyskania stabilnego tempa obniżania glikemii w tym zakresie. U pacjentów wcześniej leczonych ultradługodziałającym analogiem insuliny nie przerywa się tej terapii podczas leczenia DKA. Insulina bazowa lub pompa insulinowa powinna być odpowiednio zaplanowana czasowo, aby po zakończeniu dożylnego wlewu insuliny pacjent nie doświadczył jej niedoboru [11]. Istnieją doniesienia o jednoczasowym stosowaniu długodziałającej insuliny bazowej podawanej podskórnie wraz z ciągłym wlewem

dożylnym insuliny w ostrym stanie. Takie podejście wspomaga leczenie kwasicy ketonowej i skraca czas hospitalizacji jednocześnie nie zwiększając liczby działań niepożądanych [15,16]. Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego ds. Opieki Szpitalnej z 2023 roku zalecają stosowanie schematu leczenia łączącego ciągły wlew insuliny dożylny w dawce 0,1 j./kg masy ciała z jednoczesnym podawaniem długodziałającej insuliny bazowej podskórnie [17].

Ze względu na mechanizm działania insuliny, w przypadku obniżenia poziomu potasu lub jego wyjściowego stężenia poniżej 3 mmol/l należy wstrzymać podanie insuliny. Gdy poziom potasu mieści się w zakresie 3-5,5 mmol/l, konieczna jest jego suplementacja. Suplementację potasem powyżej 15 mmol/godz. należy przeprowadzać do żyły głównej po założeniu wkłucia centralnego lub do dwóch żył obwodowych [11].

Obrzęk mózgu to jedno z najpoważniejszych powikłań leczenia DKA i HHS, który spowodowany jest zbyt szybką korektą hiperglikemii i hiperosmolarności. Prowadzi to do przemieszczenia płynów z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do wewnątrzkomórkowej w mózgu, co skutkuje jego obrzękiem. Obrzęk mózgu występuje częściej u dzieci niż u dorosłych, choć subkliniczne formy mogą pozostawać niezauważone [13].

4.2. Zatrucie antagonistami kanałów wapniowych

Antagoniści kanałów wapniowych typu L, znani jako Ca-blokery, dzielą się na dwie główne grupy: pochodne dihydropirydynowe (np. amlodypina, nifedypina) oraz pochodne niedihydropirydynowe (np. werapamil, diltiazem). Mechanizm działania tej grupy leków polega na zablokowaniu napływu jonów wapnia do komórek, który jest niezbędny do skurczu komórek mięśniowych. W dawkach terapeutycznych pochodne niedihydropirydynowe działają głównie na serce, wpływając na węzeł zatokowy i przedsionkowo-komorowy, co prowadzi do spowolnienia akcji serca i zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Z kolei pochodne dihydropirydynowe odpowiedzialne są głównie za rozszerzanie naczyń krwionośnych, co powoduje spadek ciśnienia tętniczego [18,19]. Mniej kardioselektywne Ca-blokery (pochodne dihydropirydyny) mogą początkowo prowadzić do odruchowej tachykardii zamiast bradykardii [19]. Przy znacznym przekroczeniu dawek terapeutycznych różnice te się zacierają, co może prowadzić do ciężkiego wstrząsu spowodowanego bradykardią, rozszerzeniem naczyń lub osłabieniem kurczliwości mięśnia sercowego [18,19]. U dzieci zatrutych blokerami kanałów wapniowych występują niespecyficzne objawy, takie jak wymioty, letarg, niedociśnienie i zaburzenia świadomości. Przedawkowanie pochodnych niedihydropirydynowych zwykle powoduje cięższe objawy, w tym bradykardię, hipotensję, poszerzenie żył szyjnych, zmiany w EKG i nasiloną hiperglikemię [19].

W leczeniu zatrucia tą grupą leków, według wytycznych American Heart Association (AHA - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne), można wykorzystać atropinę, wapń, leki obkurczające naczynia krwionośne, insulinę w dużych dawkach, inhibitory syntezy tlenu azotu (np. błękit metylenowy) oraz terapię dożylną emulsją lipidową. Warto podkreślić, że zgodnie z tymi wytycznymi jedynie leki wazopresyjne oraz insulina w wysokich dawkach (tj. 1 j/kg masy ciała, niezależnie od

wieku pacjenta) mają najwyższą klasę zaleceń i dowodów naukowych (1 B-NR) [18]. Polska Rada Resuscytacji, zgodnie z wytycznymi ERC 2021 (European Resuscitation Council Guidelines - Wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji 2021) również zaleca stosowanie insuliny w wysokich dawkach jako jedną z pierwszych możliwości w przypadku zatrucia blokerami kanałów wapniowych [20]. Terapia euglikemiczna wysokimi dawkami insuliny (HIET - High-Dose Insulin Euglycemia Therapy) poprawia stan pacjentów z wstrząsem kardiogenym przez kilka mechanizmów:

- Insulina działa silnie inotropowo, zwiększając objętość wyrzutową serca poprzez modulację procesów związanych z obrotem jonami wapnia wewnątrz kardiomiocytu, co prowadzi do poprawy kurczliwości mięśnia sercowego [19,21].
- HIET poprawia wykorzystanie energii w komórkach mięśnia sercowego, które w warunkach stresowych zmieniają preferencje metaboliczne z kwasów tłuszczowych na glukozę, dostarczając w ten sposób „paliwo energetyczne” niezbędne dla kardiomiocytów [22].
- Terapia działa jako wazodylator poprzez stymulację syntezy tlenu azotu w śródbłonku, co skutkuje rozszerzeniem naczyń krwionośnych, poprawiając mikrokreżenie i funkcję serca w wstrząsie kardiogenym [21].
- W zatruciu blokerami kanałów wapniowych dochodzi do wtórnej hiperglikemii, z uwagi na zahamowanie uwalniania insuliny z komórek β wysp trzustkowych, które (jak wspomniano wyżej) są zależne od jonów wapnia. W efekcie transport glukozy do mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych jest ograniczony. HIET skutecznie przeciwdziała tym zaburzeniom metabolicznym, poprawiając metabolizm komórkowy oraz normalizując poziom glukozy, co poprawia rokowanie pacjenta [19,23].

Dawkowanie insuliny w przypadku zatruc Ca -blokerami zaleca się rozpocząć od dożylnego bolusa 1 j./kg masy ciała pacjenta, a następnie kontynuować wlew dożylny z prędkością 1 j./kg/h [18,19,21,23]. W przypadku opornego zatrucia dawkę można zwiększyć do 10 j./kg/h [19,21]. Należy pamiętać o utrzymaniu euglikemii u pacjenta. Z tego powodu, jeśli poziom glukozy wynosi mniej niż $200 \text{ mg\%}$, należy przed leczeniem insuliną podać 25 g glukozy dożylnie, a następnie kontynuować podawanie 25 g glukozy na godzinę. W razie wystąpienia epizodu hipoglikemii należy podać bolus 25 g glukozy i zwiększyć wlew glukozy o 25 g/h [21].

Mając na uwadze często ciężki stan pacjenta, należy brać pod uwagę ryzyko przeciążenia płynami. Dlatego nie zaleca się stosowania standardowej pompy infuzyjnej z insuliną (tj. 50 j./50 ml , 1 j./ml). Stężenie leku należy zwiększyć do 500 j./50 ml (10 j./ml) [21] lub 1000 j./50 ml (20 j./ml) [23]. Dawki do 22 j./kg/h uznaje się za bezpieczne [21,24], a insulina zachowuje stabilność przez 14 dni w stężeniu 16 j./ml [23]. Glukoza powinna być podawana w największym dostępnym stężeniu zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (najczęściej w Polsce 40% lub 20%), aby zmniejszyć ryzyko przeciążenia płynami. Tak wysokie stężenia leku i jego przepływy mogą budzić niepewność u personelu medycznego zajmującego się jego przygotowaniem i podawaniem. Z tego względu należy przeprowadzić rozmowę wyjaśniającą zasadność stosowania takich dawek insuliny [19,21,23].

Podając duże ilości glukozy i insuliny, należy pamiętać o możliwych zaburzeniach elektrolitowych, takich jak

hiponatremia, hipokaliemia, hipofosfatemia i hipomagnezemia. Sugeruje się, że łagodna hipokaliemia może wydłużać potencjał czynnościowy i ułatwiać napływ wapnia podczas skurczu, co może wzmacniać działanie inotropowe insuliny. Suplementację potasu można zaniechać, dopóki jego stężenie nie spadnie poniżej $2,8\text{--}3,0 \text{ mEq/l}$ [19,21,23].

4.3. Zatrucie antagonistami receptorów β

Beta-blokery, czyli antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, są jedną z najczęściej stosowanych grup leków w terapii schorzeń sercowo-naczyniowych. Ich działanie polega na hamowaniu efektów działania katecholamin na receptory beta, co skutkuje zmniejszeniem częstości akcji serca, siły skurczu mięśnia sercowego oraz przewodzenia impulsów przez węzeł zatokowy i przedsionkowo-komorowy. W efekcie prowadzi to do obniżenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Beta-blokery dzieli się na selektywne i nieselektywne, przy czym selektywność, wobec receptorów beta-1, może zanikać w przypadku przedawkowania. Pod względem farmakologicznym beta-blokery różnią się m.in. lipofilnością, aktywnością wobec układu sympatycznego, działaniem na receptory alfa czy efektami wazodylatacyjnymi. Niektóre, takie jak propranolol, mogą dodatkowo blokować kanały sodowe, natomiast sotalol blokuje kanały potasowe, co może skutkować wydłużeniem odcinka QT. Objawy toksyczności beta-blokerów obejmują bradykardię, hipotensję, obwodowo hiperkaliemię zmniejszając wychwyt potasu przez mięśnie szkieletowe, w rzadkich sytuacjach hipoglikemię poprzez hamowanie glikogenolizy i glukoneogenezy. Łatwa dostępność i popularność beta-blokerów, szczególnie jako leków stosowanych przewlekłe, zwiększa ryzyko zatruc, zarówno przypadkowych, jak i celowych, szczególnie w populacji starszych pacjentów. Objawy zatrucia zależą od specyficznego mechanizmu działania danego leku, co może znacząco utrudniać diagnostykę i leczenie [18,21,23-26].

Przy zatruciu beta-blokerami (podobnie jak przy zatruciu Ca -blokerami) znaczącą rolę odgrywa HIET. Zgodnie z wytycznymi AHA, powszechnie stosowane metody leczenia obejmują atropinę, glukagon, wapń, leki wazopresyjne, wysokie dawki insuliny oraz terapię dożylną emulsją lipidową. HIET wyróżnia się jednak najwyższą siłą zaleceń i jakością dowodów spośród wszystkich dostępnych terapii. Co ciekawe, glukagon, który jest powszechnie znany i postrzegany jako odtrutka w przypadku zatruc beta-blokerami, ma niższą klasę zaleceń, choć korzyści z jego stosowania przewyższają potencjalne ryzyko [18]. Z kolei wytyczne ERC z 2021 roku jako leczenie pierwszego rzutu również rekomendują HIET [20]. Dawkowanie insuliny w przypadku zatrucia beta-blokerami jest takie samo jak przy zatruciu blokerami kanałów wapniowych. Jednakże, ze względu na odmienny mechanizm działania tych leków, u pacjentów zatrutych beta-blokerami częściej obserwuje się hipoglikemię [18,23,26]. Powinno rozpocząć się HIET tak szybko jak to możliwe, by przyniosło największe możliwe korzyści, a nie stosować jako terapię ratunkową w przypadkach opornych [27].

4.4. Hiperkaliemia

Hiperkaliemia to częste zaburzenie elektrolitowe, które może stanowić zagrożenie życia [28]. Nie istnieje jedna uniwersalna definicja tego stanu, jednak na

potrzeby wytycznych przyjmuje się, że hiperkaliemia występuje, gdy stężenie jonów potasu w surowicy przekracza 5,5 mmol/l. W praktyce granica ta jest płynna. Wyróżnia się kilka stopni hiperkaliemii; „łagodną” ($K^+ = 5,5-5,9$ mmol/l), „umiarkowaną” ($K^+ = 6,0-6,4$ mmol/l) oraz „ciężką” ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l). Główne przyczyny hiperkaliemii to niewydolność nerek (takie jak ostre uszkodzenie nerek, przewlekła choroba nerek czy schyłkowa niewydolność nerek), stosowanie leków (np. Inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny, antagonistów receptora mineralokortykoidowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, beta-blokerów nieselektywnych, trimetoprimu, suksametonium), zaburzenia hormonalne (np. cukrzycowa kwasica ketonowa), rozpad tkanek (np. rhabdomyoliza, hemoliza) oraz dieta i/lub suplementacja potasu z wysoką zawartością potasu u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek. Ryzyko hiperkaliemii wzrasta szczególnie w przypadku kombinacji kilku czynników, np. terapii inhibitorami ACE lub MRA w połączeniu z przewlekłą chorobą nerek. Zmiany w zapisie EKG korelują z ciężkością hiperkaliemii i nasilają się stopniowo [20].

W leczeniu hiperkaliemii według ERC 2021 wyróżnia się pięć kluczowych strategii: ochronę mięśnia sercowego, przesunięcie jonów potasu do komórek, usunięcie jonów potasu z organizmu, monitorowanie stężenia potasu i glukozy we krwi oraz zapobieganie nawrotom [20]. Najbardziej skuteczną i wiarygodną formą leczenia jest podawanie insuliny z glukozą. Powoduje to obniżenie poziomu potasu w osoczu i przesunięcie go do komórek. W wyniku wzmożonego wchłaniania glukozy przez białka transportujące glukozę (GLUT) zwiększa się synteza ATP, co nasila działanie pompy Na^+/K^+ zależnej od ATP [2,20]. Jednak wraz z tą formą leczenia rośnie ryzyko wystąpienia u pacjenta hipoglikemii. Najlepszą strategią leczenia umiarkowanej i ciężkiej hiperkaliemii insuliną jest podanie pacjentowi 10 jednostek insuliny i 25 g glukozy, a u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii (wyjściowa glikemia < 7 mmol/l) należy dodatkowo podać 250 ml 10% roztworu glukozy (25 g glukozy) w ciągłym wlewie trwającym pięć godzin [20]. Istnieją badania wykazujące, że stosowanie 5 zamiast 10 jednostek insuliny na oddziałach ratunkowych jest równie skuteczne w obniżaniu poziomu jonów potasu, jednocześnie zmniejszając ryzyko hipoglikemii [29]. Jednakże inne badania sugerują, iż zmniejszenie dawki nie zmniejsza ryzyka hipoglikemii, a może wpłynąć mniej efektywnie na obniżenie poziomu jonów we krwi [30-32]. Najnowsza metaanaliza z 2025 roku, obejmująca 101 badań, potwierdziła skuteczność stosowania insuliny w połączeniu z glukozą, inhalacyjnym lub dożylnym podaniem salbutamolu a także ich kombinacji w obniżaniu poziomu potasu. Nie znaleziono natomiast dowodów na kliniczne korzyści wynikające z podawania chlorku wapnia lub wodorowęglanu w leczeniu hiperkaliemii [28].

4.5. Inne stany nagłe, w których można rozważyć zastosowanie terapii insuliną

W Polsce popularność poprzez handel internetowy zyskują fosforki metali (wapnia, glinu, cynku) uwalniające fosforowodór. Fosforki metali to pestycydy, które powinny być wykorzystywane tylko przez wykwalifikowany personel do fumigacji magazynów czy walki ze szkodnikami. Coraz częściej pojawiają się doniesienia medialne o zgonach spowodowanych ciężkim zatruciem tymi pestycydami

spowodowane głównie przez nieumiejętne stosowanie. W przeciwieństwie do wcześniej stosowanych rodentycydów stanowią poważne zagrożenie, szczególnie przy ekspozycji wziewnej, na którą z uwagi na masę cząsteczki narażone są przede wszystkim dzieci. Toksyczne działanie fosforowodoru na poziomie komórkowym polega na blokowaniu oddychania wewnątrzkomórkowego oraz peroksydacji lipidów, natomiast fosforowodór działa również drażniaco na drogi oddechowe, powodując skurcz oskrzeli i niekardiogeny obrzęk płuc. Ekspozycja na fosforki metali może być również doustna. W przypadku połknięcia tego ksenobiotyku wystąpić może uszkodzenie śluzówki przewodu pokarmowego o charakterze żrącym, skutkując ostatecznie krwawieniem i perforacją. Naturalny przebieg zatrucia jest dynamiczny, z objawami takimi jak nudności, wymioty, bóle brzucha, duszność, tachypnoe, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia neurologiczne, methemoglobinemia, uszkodzenie nerek i wątroby. W konsekwencji dochodzi do nagłego zatrzymania krążenia i zgonu pacjenta. Należy podkreślić, że szczególne zagrożenie dla personelu stanowią wymiociny pacjenta po narażeniu doustnym na fosforki metali, ponieważ mogą wydzielać fosforowodór. Nie istnieje specyficzna odtrutka, a leczenie jest wyłącznie objawowe. W przypadku, gdy u pacjenta występują objawy opornego wstrząsu, można rozważyć terapię HIET [33], która według doniesień naukowych, była skuteczna w leczeniu wielu przypadków zatrucia fosforem glinu zmniejszając śmiertelność i poprawiając rokowanie pacjentów [33-35].

W literaturze można znaleźć pojedyncze interesujące opisy przypadków, w których podanie wysokiej dawki insuliny, mimo braku formalnych wskazań, uratowało życie pacjenta. Przykładem jest doniesienie C. Henshera i współpracowników, opisujące przypadek 33-letniej kobiety, która przedawkowała bezwonną kofeinę. U pacjentki doszło do serii zatrzymań krążenia, a akcja resuscytacyjna trwała 90 minut. pH krwi pacjentki było nieznaczalnie niskie ($< 7,35$). Zespół rozważał zakończenie dalszej terapii po uzyskaniu ROSC w 90 minucie, przy minimalnej kurczliwości serca i ledwo wyczuwalnym tętnie centralnym. Jednak w ramach terapii ostatniej szansy zdecydowali się na podanie insuliny w wysokiej dawce (1 j/kg masy ciała) oraz 20 g glukozy. Efekt był natychmiastowy, pacjentka zaczęła wykonywać spontaniczne ruchy kończyn, końcowo-wydechowe CO_2 wzrosło z 13,5 mmHg do 33 mmHg, a ciśnienie krwi stało się mierzalne. Poprawę kliniczną potwierdziło spadkiem stężenia mleczanu w surowicy z 26 mmol do 19 mmol oraz wzrostem pH powyżej 7,35. Pacjentkę z oddziału ratunkowego przekazano na OIT, gdzie kontynuowano terapię HIET. Ostatecznie opuściła szpital bez ubytków neurologicznych, poza amnezją dotyczącą zdarzenia [36].

Innym przykładem są dwa przypadki zatrucia wenlafaksyną - bicyklicznym lekiem przeciwdepresyjnym, który w wysokich dawkach może wywoływać ciężką kardiotoxyczność [37]. W opisanych sytuacjach, pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej, stan pacjentów nie ulegał poprawie. Dopiero wdrożenie HIET przyniosło poprawę ich stanu klinicznego [37,38].

5. Podsumowanie

Insulina została odkryta ponad 100 lat temu, a jej odkrycie uratowało niezliczoną liczbę istnień. Badania nad tą substancją są prowadzone praktycznie bez przerwy.

Ludzkość nieustannie dąży do udoskonalenia terapii cukrzycy, tworząc za pomocą inżynierii genetycznej insuliny o zmienionej farmakokinetyce. Najnowsze doniesienia naukowe otwierają przed lekarzami zajmującymi się pacjentami w najcięższym stanie nowe możliwości. Insulina może być wykorzystywana nie tylko w terapii hiperglikemii, ale także w leczeniu zaburzeń elektrolitowych i zatruc. HIET wykazuje działanie inotropowe dodatnie niezależne od katecholamin. Uważamy, że konieczne są dalsze badania kliniczne nad terapią wysokimi dawkami insuliny u pacjentów, których ciężki stan wynika głównie z ostrej toksycznej dysfunkcji serca i którzy prezentują wstrząs kardiogeny.

Wkład Autorów: Konceptualizacja, D.M. i O.F.; metodologia, D.M. i O.F.; walidacja, K.K.; badanie, D.M.; zasoby, D.M.; opieka nad danymi, D.M i O.F.; pisanie - przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, D.M. i O.F.; pisanie -recenzja i edycja, K.K., M.R. N.P.; wizualizacja, D.M.; nadzór, M.R. i N.P.; administracja projektem, O.F. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Finansowanie: Badanie nie zostało sfinansowane ze źródeł zewnętrznych.

Piśmiennictwo

- Sędzikowska, A.; Szablewski, L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*(18), Art. No: 9987. DOI: 10.3390/ijms22189987
- Tokarz, V.L.; MacDonald, P.E.; Klip, A. The cell biology of systemic insulin function. *J. Cell Biol.* **2018**, *217*(7), 2273-2289. DOI: 10.1083/jcb.201802095
- Hwang, H.G.; Kim, K.J.; Lee, S.H.; Kim, C.K.; Min, C.K.; Yun, J.M.; Lee S.U.; Son, Y.J. Recombinant Glargine Insulin Production Process Using Escherichia coli. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *26*(10), 1781-1789. DOI: 10.4014/jmb.1602.02053
- Mathieu, C.; Martens, P.J.; Vangoitsenhoven, R. One hundred years of insulin therapy. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2021**, *17*(12), 715-725. DOI: 10.1038/s41574-021-00542-w
- Heise, T. The future of insulin therapy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2021**, *175*, Art. No: 108820. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108820
- Chen, W.; Cai, W.; Hoover, B.; Kahn, C.R. Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases. *Trends Neurosci.* **2022**, *45*(5), 384-400. DOI: 10.1016/j.tins.2022.03.001
- Akhtar, A.; Sah, S.P. Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* **2020**, *135*, Art. No: 104707. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104707
- Tumminia, A.; Vinciguerra, F.; Parisi, M.; Frittitta, L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*(11), 3306. DOI: 10.3390/ijms19113306
- Biosa, A.; Outeiro, T.F.; Bubacco, L.; Bisaglia, M. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Parkinson's Disease: a Molecular Point of View. *Mol. Neurobiol.* **2018**, *55*(11), 8754-8763. DOI: 10.1007/s12035-018-1025-9
- Hallschmid, M. Intranasal Insulin for Alzheimer's Disease. *CNS Drugs* **2021**, *35*(1), 21-37. DOI: 10.1007/s40263-020-00781-x
- Araszkiewicz, A.; Bandurska-Stankiewicz, E. et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023 - Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr. Top. Diabetes* **2023**, *3*(1), 1-140
- Yan, J.W.; Slim, A.; Van Aarsen, K.; Choi, Y.H.; Byrne, C.; Poonai, N.; Collins, H.; Clemens, K.K. Balanced crystalloids (Ringer's lactate) versus normal Saline in adults with diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department (BRISK-ED): a protocol for a pilot randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* **2023**, *9*(1), Art. No: 121. DOI: 10.1186/s40814-023-01356-5
- Dunn, B. K.; Coore, H.; Bongu, N.; Brewer, K. L.; Kumar, D.; Malur, A.; Alkhalisy, H. Treatment Challenges and Controversies in the Management of Critically Ill Diabetic Ketoacidosis (DKA) Patients in Intensive Care Units. *Cureus* **2024**, *16*(9), Art. No: e68785. DOI: 10.7759/cureus.68785
- Catahay, J. A.; Polintan, E. T.; Casimiro, M.; Notarte, K. I.; Velasco, J. V.; Ver, A. T.; Pastrana, A.; Macaranas, I.; Patarroyo-Aponte, G.; Lo, K. B. Balanced Electrolyte Solutions Versus Isotonic Saline in Adult Patients With Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung* **2022**, *54*, 74-79. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.014
- Thammakosol, K.; Sriphrapradang, C. Effectiveness and Safety of Early Insulin Glargine Administration in Combination With Continuous Intravenous Insulin Infusion in Management of Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes, Obes. Metab.* **2023**, *25*(3), 815-822. DOI: 10.1111/dom.14929
- Gilbert, B. W.; Murray, D. S.; Cox, T. R.; He, J.; Wenski, A. M.; Qualls, K. E. What Are We Waiting For? A Review of Early Basal Insulin Therapy in Diabetic Ketoacidosis Management. *Am. J. Emerg. Med.* **2023**, *72*, 147-150. DOI: 10.1016/j.ajem.2023.07.049
- Dhatariya, K. K. The management of diabetic ketoacidosis in adults—An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Diabet. Med.* **2022**, *39*(6), Art. No: e14788. DOI: 10.1111/dme.14788
- Lavonas, E. J.; Akpunonu, P. D.; Arens, A. M.; Babu, K. M.; Cao, D.; Hoffman, R. S.; Hoyte, C. O.; Mazer-Amirshahi, M. E.; Stolbach, A.; St-Onge, M.; i in. 2023 American Heart Association Focused Update on the Management of Patients With Cardiac Arrest or Life-Threatening Toxicity Due to Poisoning: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **2023**, *148*(16), 149-184. DOI: 10.1161/cir.0000000000001161
- Alshaya, O. A.; Alhamed, A.; Althewaibi, S.; Fetyani, L.; Alshehri, S.; Alnashmi, F.; Alharbi, S.; Alrashed, M.; Alqifari, S. F.; Alshaya, A. I. Calcium Channel Blocker Toxicity: A Practical Approach. *J. Multidiscip. Healthc.* **2022**, *15*, 1851-1862. DOI: 10.2147/jmdh.s374887

20. Lott, C.; Truhlář, A.; Alfonzo, A.; Barelli, A.; González-Salvado, V.; Hinkelbein, J.; Nolan, J. P.; Paal, P.; Perkins, G. D.; Thies, K.-C.; i in. Corrigendum to "European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac Arrest in Special Circumstances" [Resuscitation 161 (2021) 152-219]. *Resuscitation* **2021**, *167*, 91-92. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.08.012
21. Cole, J.B.; Arens, A.M.; Laes, J.R.; Klein, L.R.; Bangh, S.A.; Olives, T.D. High dose insulin for beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Am. J. Emerg. Med.* **2018**, *36*(10), Art. No: 1817-1824. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.02.004
22. Lheureux, P.E.; Zahir, S.; Gris, M.; Derrey, A.S.; Penalzoa, A. Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care.* **2006**, *10*(3), Art. No: 212. DOI: 10.1186/cc4938
23. Schult, R. F.; Nacca, N.; Grannell, T. L.; Jorgensen, R. M.; Acquistio, N. M. Evaluation of high-dose insulin/euglycemia therapy for suspected β -blocker or calcium channel blocker overdose following guideline implementation. *Am. J. Heal. Pharm.* **2021**, *79* (7), 547-555. DOI: 10.1093/ajhp/zxab439
24. Engebretsen, K. M.; Kaczmarek, K. M.; Morgan, J.; Holger, J. S. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin. Toxicol.* **2011**, *49*(4), 277-283. DOI: 10.3109/15563650.2011.582471
25. Rotella, J.-A.; Greene, S. L.; Koutsogiannis, Z.; Graudins, A.; Hung Leang, Y.; Kuan, K.; Baxter, H.; Bourke, E.; Wong, A. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin. Toxicol.* **2020**, *58*(10), 943-983. DOI: 10.1080/15563650.2020.1752918
26. Goldfine, C. E.; Troger, A.; Erickson, T. B.; Chai, P. R. Beta blocker and calcium channel blocker toxicity: Current evidence on evaluation and management. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* **2023**, *13*(2), 247-253. DOI: 10.1093/ehjacc/zuad138
27. Greene, S. L.; Gawarammana, I.; Wood, D. M.; Jones, A. L.; Dargan, P. I. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* **2007**, *33*(11), 2019-2024. DOI: 10.1007/s00134-007-0768-y
28. Jessen, M. K.; Andersen, L. W.; Djakow, J.; Chong, N. K.; Stankovic, N.; Staehr, C.; Vammen, L.; Petersen, A. H.; Johannsen, C. M.; Eggertsen, M. A.; et al. Pharmacological Interventions for the Acute Treatment of Hyperkalaemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Resuscitation* **2025**, *208*, Art. No: 110489. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2025.110489
29. LaRue, H. A.; Peksa, G. D.; Shah, S. C. A Comparison of Insulin Doses for the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Renal Insufficiency. *Pharmacotherapy* **2017**, *37*(12), 1516-1522. DOI: 10.1002/phar.2038
30. Garcia, J.; Pintens, M.; Morris, A.; Takamoto, P.; Baumgartner, L.; Tasaka, C. L. Reduced Versus Conventional Dose Insulin for Hyperkalemia Treatment. *J. Pharm. Pract.* **2018**, *33*(3), 262-266. DOI: 10.1177/0897190018799220
31. Wheeler, D. T.; Schafers, S. J.; Horwedel, T. A.; Deal, E. N.; Tobin, G. S. Weight-based insulin dosing for acute hyperkalemia results in less hypoglycemia. *J. Hosp. Med.* **2016**, *11*(5), 355-357. DOI: 10.1002/jhm.2545
32. Pierce, D. A.; Russell, G.; Pirkle, J. L. Incidence of Hypoglycemia in Patients With Low eGFR Treated With Insulin and Dextrose for Hyperkalemia. *Ann. Pharmacother.* **2015**, *49*(12), 1322-1326. DOI: 10.1177/1060028015607559
33. Główny Inspektorat Sanitarny, Postępowanie w ostrych zatruciach fosforowodorem. Available online: <https://www.gov.pl/web/gis/postepowanie-w-ostrych-zatruciach-fosforowodorem> (accessed on 12.01.2025)
34. Shukla, R.; Lamichhane, K.; Pandey, D.; Gupta, C. K.; Shukla, S. Insulin in aluminum phosphide poisoning: A systematic review of the current literature. *Medicine* **2024**, *103*(42), Art. No: e40066. DOI: 10.1097/md.00000000000040066
35. Sedaghattalab, M. Treatment of critical aluminum phosphide (rice tablet) poisoning with high-dose insulin: a case report. *J. Med. Case Rep.* **2022**, *16* (1), Art. No: 192. DOI: 10.1186/s13256-022-03425-4
36. Hensher, C.; Vogel, J. High-Dose Insulin Euglycemic Therapy in the Treatment of a Massive Caffeine Overdose. *Chest* **2020**, *157*(5), e145-e149. DOI: 10.1016/j.chest.2019.11.030
37. Batista, M.; Dugernier, T.; Simon, M.; Haufroid, V.; Capron, A.; Fonseca, S.; Bonbled, F.; Hantson, P. The spectrum of acute heart failure after venlafaxine overdose. *Clin. Toxicol.* **2013**, *51*(2), 92-95. DOI: 10.3109/15563650.2012.763133
38. Stefani, M.; Roberts, D. M.; Brett, J. High-dose insulin euglycemic therapy to treat cardiomyopathy associated with massive venlafaxine overdose. *Clin. Toxicol.* **2019**, *58*(4), 299-300. DOI: 10.1080/15563650.2019.1638930