

**Małgorzata MARCINKOWSKA, Kamila WYRODEK, Piotr ŻÓRAWSKI, Sylwia ŁAGAN,** Zakład Mechaniki Doświadczalnej i Biomechaniki, Politechnika Krakowska, Kraków

### SZTUCZNA TRZUSTKA - STAN OBECNY I PROGNOZY

Streszczenie. Cukrzyca jest chorobą cywilizacyjną, spowodowaną nieprawidłowym funkcjonowaniem trzustki, dotykającą coraz większy procent społeczeństwa. Leczenie objawów tej groźnej choroby uzależnia pacjenta od regularnych pomiarów glukozy, zastrzyków insulinowych oraz ścisłej diety. Dlatego wiele ośrodków naukowych pracuje nad skutecznymi sposobami regulacji poziomu cukru we krwi. Szczególnie obiecujące wyniki dają tzw. sztuczne trzustki, czyli mechaniczne, biologiczne i biochemiczne obiekty, których głównym zadaniem jest zapewnienie pacjentowi przez długi czas lub na stałe odpowiedniej dawki insuliny. Dzięki trafnemu doborowi pomiaru poziomu glukozy i metod dozowania, które odgrywają ważną rolę w całym procesie leczenia, można ułatwić życie milionom ludzi.

#### 1. WSTĘP

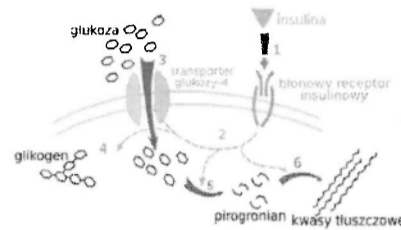
Na cukrzycę cierpi ok. 800 tys. Polaków, w Europie - 10 mln ludzi. W obliczu tych danych można dojść do wniosku, że jest to problem, którym warto się zainteresować. Wiele ośrodków na całym świecie pracuje nad metodami terapii i leczenia cukrzycy, które dawałyby lepsze rezultaty i były mniej uciążliwe niż tradycyjna insulinoterapia, która wymaga przestrzegania restrykcyjnej diety, częstych pomiarów poziomu cukru oraz samodzielnego wykonywania zastrzyków. Naukowcy szukają rozwiązania tego problemu na różne dostępne sposoby: biologiczne, biochemiczne oraz mechaniczne. Każda z metod posiada wady i zalety, dlatego istotne jest znalezienie rozwiązania, którego wady byłyby jak najmniejsze, a zaletą by było jak najmniejszy wpływ choroby na życie cukrzyka. Poniżej opisujemy opracowane dotychczas metody oraz staramy się ocenić ich skuteczność oraz perspektywy na przyszłość. Nazywamy je ogólnie sztucznymi trzustkami.

#### 2. CUKRZYCA

##### 2.1. Mechanizm regulowania cukru we krwi

Organem odpowiedzialnym za utrzymywanie odpowiedniego stężenia glukozy we krwi jest wątroba. Dorosły człowiek spożywa około 300g węglowodanów, które po rozłożeniu w przewodzie pokarmowym na cukry proste przedostają się do żyły wrotnej. Większość węglowodanów wchłanianych z przewodu pokarmowego stanowi glukoza, a reszta to fruktoza i galaktoza, które są w wątrobie przekształcane i odkładane do tkanek. Węglowodany pełnią funkcję transportową oraz wchodzą w skład DNA i RNA. U zdrowych osób dorosłych stężenie cukru we krwi nie zmienia się lub zmienia się nieznacznie w ciągu doby. Różne czynniki, jak na przykład nadmierny wysiłek, mogą spowodować wahania

poziomu cukru we krwi. Wydzielanie i wchłanianie cukrów przez wątrobę regulują hormony: insulina i glikogen (rys.1), które są produkowane przez wyspy Langerhansa będące częścią trzustki. Działanie tych hormonów może zostać zaburzone przez różne czynniki, powodujące cukrzycę.



Rys.1. Zasada działania insuliny

## 2.2 Typy cukrzycy i przebieg choroby

Cukrzyca jest chorobą ogólnoustrojową objawiającą się zaburzeniami przemian węglowodanów i tłuszczów. Chorobę tą wywołuje szereg różnych mechanizmów patogenetycznych, które wiodą początkowo do nietolerancji glukozy, następnie do hiperglikemii i cukromoczu. Może również występować hipoglikemia. Cukrzycę dzieli się na kilka typów: typ 1, typ 2, typ 3 oraz cukrzyca ciążowych. Typ 1 spowodowany jest zaburzeniami w produkcji insuliny przez trzustkę. Wynikają one z autoagresji przeciwciał skierowanych na komórki beta wysp Langerhansa. Z tego powodu cukrzycę zalicza się do chorób autoimmunologicznych. Jej przebieg ma charakter postępujący, w części przypadków utajony. Typ 2 wywołuje zwiększona odporność organizmu na insulinę, w tym wypadku zazwyczaj powodem jest genetyka. Wyróżnia się postać skojarzoną z otyłością lub nie skojarzoną z otyłością. Typ 3 towarzyszy innym schorzeniom i tak jak cukrzyca ciążowych ma przebieg podobny do typu 1. Typ 3 jest również uwarunkowany genetycznie. Może być powodowana przez zakażenie wirusowe.

## 2.3 Powikłania

Cukrzyca powoduje skrócenie życia chorego nawet do 20 lat. Zaprzymanie leczenia wiąże się z gwałtownym pogorszeniem stanu chorego. Do możliwych powikłań zalicza się: śpiączki cukrzycowe, powikłania układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, wydalniczego i innych narządów, a także niedokrwienie kończyn, często prowadzące do amputacji, problemy z układem pokarmowym i rozrodczym (u mężczyzn) mogą być spowodowane cukrzycą. Choroba może również wpływać na nasilenie się objawów innych schorzeń.

## 2.4. Leczenie konwencjonalne

Nie ma możliwości całkowitego wyleczenia cukrzycy. Obecnie jedyną metodą leczenia tej choroby jest stosowanie insulinoterapii. Wymaga ona ciągłego monitorowania stężenia glukozy we krwi. Kilka razy dziennie o różnych porach wymagane jest pobieranie śladowych ilości krwi w celu zmierzenia stężenia cukru. Stosuje się do tego paski zmieniające kolor zależnie od stężenia oraz glukometry. Zależnie od typu cukrzycy, z różną częstotliwością należy podawać odpowiednie dawki insuliny. Zastrzyki są mało bolesne, ale wymagają stałej kontroli, często zupełnej zmiany stylu życia i czasami zmuszają pacjenta do wstawania w nocy. Dieta jest restrykcyjna i trudna do utrzymania, szczególnie u dzieci i młodzieży. Istnieją również pompy insulinowe, które nie wymagają dodatkowych zastrzyków, ale nie posiadają funkcji monitorowania stężenia cukru we krwi. Ominięcie nawet jednej dawki insuliny może spowodować poważne powikłania, a nawet śmierć.

### 3. SZTUCZNA TRZUSTKA

Współczesna nauka dąży do znalezienia skutecznej metody leczenia cukrzycy, która by podniosła również komfort życia pacjenta i nie wymagałaby od niego tak częstej samokontroli. Różne ośrodki naukowe pracują nad obiektem, który dokonywałby pomiarów i dozował odpowiednie dawki insuliny. Metody te opisano poniżej.

#### 3.1. Metody biologiczne

Istnieją cztery metody biologicznego zastępowania trzustki. Pierwsza z nich to transplantacja trzustki. Oprócz typowych problemów transplantologicznych takich, jak trudność pozyskania organów i konieczność stałej immunosupresji, dochodzi bardzo duży stopień skomplikowania operacji oraz nietypowo wysokie ryzyko odrzutu.

Pracuje się również nad przeszczepieniem jedynie wyizolowanych komórek wysp Langerhansa, ale jest to metoda trudna do zastosowania w warunkach ambulatoryjnych. Jej skuteczność zależy między innymi od jakości i czystości izolowanych komórek. Próbuje się także modyfikować genetycznie komórki wątroby i transplantować je do ciała chorego tak aby zastępowały funkcje wysp Langerhansa. Jest to na razie metoda badawcza. Ostatnią z dotychczas opracowanych metod biologicznych jest tzw. hybrydowa trzustka. Metoda ta polega na wszczępieniu do otrzewnej, śledziony lub wątroby wyizolowanych komórek wysp Langerhansa wcześniej opłaszczonych żelową powłoką, która stanowi fizyczną barierę dla przeciwciał biorcy ale zapewnia transport substancji odżywczych i insuliny. Żadna z tych metod nie jest stosowana poza badaniami klinicznymi.

#### 3.2 Metody biochemiczne

Istnieją trzy metody biochemiczne leczenia cukrzycy. Pierwsza z nich to kapsułka zawierająca wewnątrz związek konkawaliny z insuliną. Gdy stężenie glukozy we krwi wzrasta przenika ona przez membranę do wnętrza kapsułki (rys.2). Wewnątrz kapsułki wypiera z wiązania insulinę, tworząc związek z konkawalina a uwolniona insulina przenika do ciała pacjenta regulując poziom cukru we krwi. Kolejnym z przykładów jest membrana, które w swojej strukturze zawiera enzym reagujący z glukozą. W wyniku tej reakcji zostaje zwiększona lub zmniejszona przepuszczalność membrany, co z kolei blokuje lub pozwala insulinie dyfundować. Bada się również możliwość podania doustnie insuliny w formie kapsułki, która przetrwa niebezpieczne dla insuliny górne odcinki układu pokarmowego i żołądek o kwaśnym pH i uwalnia ją w środowisku zasadowym w dwunastnicy.



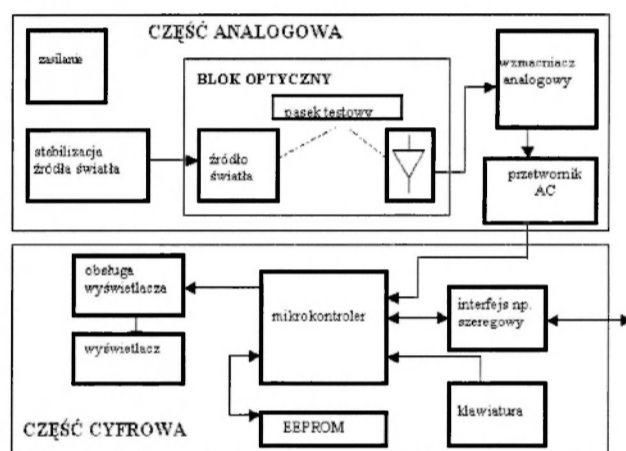
Rys.2. Przykład biochemicznego dozownika insuliny, wszczepianego do jamy otrzewnowej

Czynny udział w opracowaniu metody kapsułkowej brali naukowcy z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, którzy ulepszyli ta metodę o możliwość umieszczenia w kapsułkach innych komórek, np. regulujących poziom wapnia we krwi. Wyżej wymienione metody posiadają jedną istotną wadę, a mianowicie – istnieje możliwość pęknięcia membrany lub otoczki która powoduje gwałtowne uwolnienie substancji w niej zawartych, co może skutkować śmiercią pacjenta. Bezpieczniejszą metodą regulacji wydzielania insuliny z

kapsulek jest załączanie i wyłączanie pola elektrycznego poprzez przyłożenie prądu o bardzo małym natężeniu do skóry pacjenta, co reguluje wydzielanie insuliny przez kapsułki.

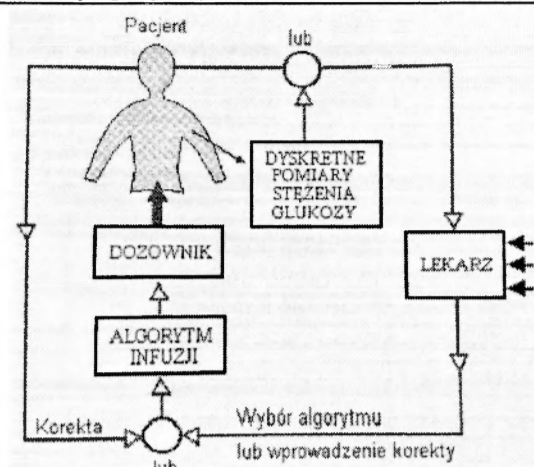
### 3.3. Metody mechaniczne

Jednym z ważniejszych elementów tych metod jest znalezienie odpowiedniego sposobu pomiaru poziomu glukozy. Istnieją metody: kolorymetryczna (rys.3) – pod wpływem naniesienia na pasek roztworu zawierającego glukozę następuje szereg katalizowanych reakcji, które powodują zmianę barwy paska. Im większe stężenie tym większe odbarwienie. Metoda amperometryczna – czujnik mierzy natężenie prądu wywołanego reakcją elektrochemiczną zachodzącą na elektrodzie pod wpływem glukozy. Kolejną metodą jest metoda jonoforezy – pozaustrojowy pomiar, polegający na przyłożeniu do skóry nad nadgarstkiem dwóch elektrod, między którymi przepływają prądy o bardzo niskich natężeniach. Zmiana natężenia jest przetwarzana na informacje o aktualnym poziomie cukru. Metoda elektrosonoforezy – za pomocą ultradźwięków o małej mocy i częstotliwości odbywa się transport cząsteczek glukozy przez skórę. Przykłada się komorę próżniową, w której dzięki naddźwiękom pojawia się roztwór glukozy, którego stężenie można zmierzyć. Bada się również metody pomiaru przez spektroskopię podczerwieni, impedancji fal radiowych i skręcania płaszczyzny polaryzacji światła.



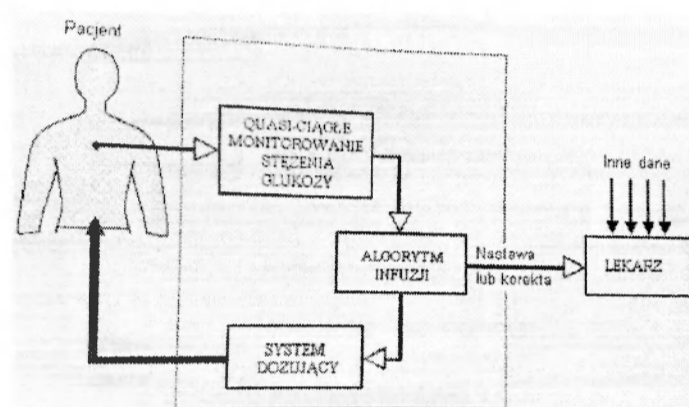
Rys.3. Ideowy schemat blokowy glukometru kolorymetrycznego [5]

Najważniejszym podziałem w rozwiązaniach mechanicznych jest podział na układy z otwartą pętlą sprzężenia zwrotnego (rys.4) i z zamkniętą pętlą sprzężenia zwrotnego (rys.5). W układach z otwartą pętlą sprzężenia zwrotnego o ilości potrzebnej insuliny decyduje pacjent bądź lekarz na podstawie pomiaru poziomu glukozy. Taki układ składa się z dwóch elementów: glukometru i pompy insulinowej. Glukometry służą do samodzielnego pomiaru glukozy w domu. Metoda ta wymaga od pacjenta pełnej dyscypliny w różnych aspektach życia jak np. przestrzeganie odpowiedniej diety, dawkowanie wysiłku fizycznego oraz regularny pomiar stężenia cukru we krwi. Drugi element układu to pompa insulinowa. Służy ona do podawania insuliny pacjentowi wg ścisłego opracowanego indywidualnie dla pacjenta programu. Pompa taka musi posiadać kilka niezwykle ważnych cech, są nimi: wysoki stopień bezpieczeństwa wlewu czyli zatykanie cewnika, duża dokładność działania, łatwy sposób programowania i duża dokładność wykonywania programu. Najczęściej stosuje się tzw. pompy noszone czyli pompy zewnętrzne realizujące wlew przez kaniulę. Pompę taką można również zaimplantować wtedy insulina jest podawana dootrzewnowo.



Rys.4. układy z otwartą pętlą sprzężenia zwrotnego [1]

Układy z zamkniętą pętlą sprzężenia zwrotnego nie wymagają od pacjenta ani lekarza ciągłego kontrolowania stężenia glukozy, ani dobierania dawek.



Rys.5. Układy z zamkniętą pętlą sprzężenia zwrotnego [1]

Naukowcom z uniwersytetu w Cambridge udało się stworzyć urządzenie, które pozwala jednocześnie monitorować i automatycznie pompować odpowiednią ilość insuliny do krwioobiegu w ciągu nocy. Urządzenie było testowane na ograniczonej grupie dzieci i nastolatków między 5 i 18 rokiem życia, chorujących na typ 1 cukrzycy. Osoby te były monitorowane przez prawie dwa miesiące żeby ustalić sprawność działania wszczepionego systemu. Sztuczna trzustka sprawuje się dobrze zarówno w przypadku zjedzenia przez chorego obfitego posiłku przed snem, jak i po wzmożonej aktywności fizycznej, utrzymując odpowiedni poziom cukru we krwi i zmniejszając czas trwania hipoglikemii lub hiperglikemii w organizmie pacjenta. Udało się więc dzięki temu urządzeniu ustabilizować działanie insuliny i glikogenu w organizmie człowieka. Na stałe podłączony czujnik, obecnie zwykle inwazyjny, mierzy na bieżąco stężenie glukozy we krwi, następnie jednostka sterująca wykonuje obliczenia, na podstawie których dawkowana jest insulina. Informacje przesyłane są do pomp infuzyjnych, które wpompowują odpowiednią ilość hormonów (insuliny lub dekstrozy). Metody te mają kilka wad. Najważniejszą z nich jest to, że aktualnie nie została opracowana i wprowadzona do badań klinicznych metoda przenośna. Czyli zastosowanie

metody z zamkniętym sprzężeniem zwrotnym obecnie zmusza pacjenta do pozostania w szpitalu. Drugą istotną wadą jest stała utrata krwi przez pacjenta z powodu inwazyjności metody pomiarowej. Z powyższych powodów aktualnie stosuje się te metody jedynie w celach badawczych.

#### LITERATURA

- [1] Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna – Tom 3 „SZTUCZNE NARZĄDY” pod red. Macieja Nałęcza, PAN 2001,
- [2] <http://www.reuters.com/article/idUSTRE63D47V20100414>,
- [3] [http://www.foodconsumer.org/newsite/Non-food/Drug/artificial\\_pancreas\\_aids\\_type\\_1\\_diabetes\\_patient\\_0702100209.html](http://www.foodconsumer.org/newsite/Non-food/Drug/artificial_pancreas_aids_type_1_diabetes_patient_0702100209.html)
- [4] <http://mediweb.pl/diseases/wyswietl.php?id=502>
- [5] <http://zam.pwr.wroc.pl>

#### ARTIFICIAL PANCREAS – PRESENT AND PREDICTION

Summary. Diabetes is a lifestyle disease, caused by abnormal functionality of pancreas, which afflict more and more people every year. Treatment of this dangerous diseases makes patients dependant on regular glucose measurement , insulin injections and strict diet. Because of that many research facilities is trying to develop an effective way of blood sugar regulation. Particular propitious are so called “artificial pancreases”. They are biological, biochemical and mechanical objects, which are supposed to stabilise blood sugar concentration for longest possible period, ultimately for life. Thanks to apposite selection of glucose measurement and dosology methods, which have main role in treatment, life of millions of people can be facilitated.