

PREGLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Medicinski fakultet Novi Sad
Klinički centar "Novi Sad", Novi Sad
Institut za interne bolesti
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Pregledni članak
Review article
UDK 616.379-008.64:615.252
DOI 10.2298/MPNS0612539M

MESTO I ULOGA INSULINSKIH ANALOGA U SAVREMENOJ TERAPIJI ŠEĆERNE BOLESTI

THE ROLE OF INSULIN ANALOGUES IN THE CURRENT TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Milena MITROVIĆ, Pavle PANTELINAC, Jovanka RADOSAVLJEVIĆ, Ivana BAJKIN i Ljiljana TODOROVIĆ-ĐILAS

Sažetak - Još od pronalaska insulina 1921. godine, sva dalja istraživanja na ovom polju imala su jedan zajednički cilj, a to je pronalazak insulina koji bi obezbedio što bolju glikemijsku kontrolu, uz što manje hipoglikemijskih incidenata. Ovo je delimično ostvareno pronalaskom humanih insulina njihovom primenom u formi intenzivirane insulinske terapije, koja je donekle uspela da na približnije imitira fiziološki ritam endogene insulinske sekrecije. Zbog svojih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih osobina, humani insulini su ipak u izvesnoj meri bili i deficitarni (postprandijalne hiperglikemije, nedovoljna bazalna insulinizacija...) što je korigovano pronalaskom i proizvodnjom insulinskih analoga. Danas su nam na raspolaganju insulinski analozi brzog i kratkog delovanja (lispro, insulin aspart), analozi produženog delovanja (detemir, glargin), kao i fiksne mešavine kratkododelujućeg insulinskog analoga (25/75, 30/70), koje lekaru i bolesniku pružaju mogućnost da uz adekvatan izbor terapija obezbedi striktnu metaboličku kontrolu bolesti, i da samo na taj način smanje rizik od razvoja hroničnih komplikacija.

Ključne reči: Dijabetes melitus + terapija lekovima; Insulin + analozi i derivativi; Hipoglikemijski lekovi + primena i doziranje

Uvod

Rezultati *Diabetes Control and Complication trial* (DCCT) studije [1] pokazali su da se jedino striktnom kontrolom glikemije može smanjiti incidencija nastanka i/ili progresije dijabetesne nefropatije, retinopatije i polineuropatije kod bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti. Slične korelacije kod tipa 2 šećerne bolesti dokazane su u *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [2], kao i brojnim drugim studijama sprovedenim kod ove populacije dijabetesnih bolesnika.

Još od kad su Banting i Best pronašli insulin, 1921. godine, sva dalja istraživanja na ovom polju imala su jedan isti cilj, a to je pronalazak insulina koji će obezbediti što bolju kontrolu glikemije uz što manje sporednih efekata [3]. Ključ striktno metaboličke kontrole primenom egzogenog insulina ogleda se u što boljem imitiranju endogene fiziološke insulinske sekrecije, što je donekle ostvareno primenom intenzivirane insulinske terapije, bilo konvencionalnim putem bilo insulinskim pumpama. Međutim, dosadašnji konvencionalni insulinski preparati, zbog svog limitiranog farmakokinetičkog profila, ne mogu potpuno imitirati fiziološku sekreciju, što je zahtevalo pronalazak i proizvodnju novih insulinskih preparata - insulinskih analoga, koji će po svojim farmakokinetičkim osobinama više odgo-

varati fiziološkoj sekreciji insulina. S obzirom da se poslednjih godina veliki značaj pridaje postprandijalnoj glikemiji, kao pokazatelju metaboličkog stanja i uspešnosti terapije, a imajući u vidu da se najveći deo dana bolesnik nalazi u postprandijalnom periodu, upravo pronalaskom insulinskih analoga omogućena je bolja kontrola postprandijalnih glikemija. Jula 1996. godine proizveden je prvi rekombinantni humani insulinski analog - lispro insulin (Humalog).

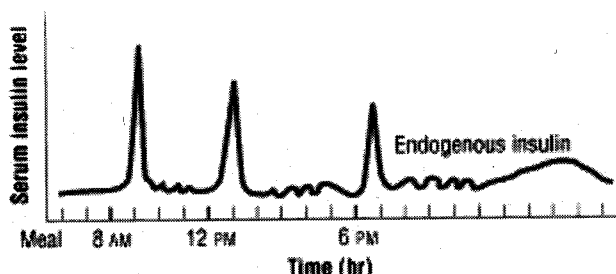
Normalna insulinska sekrecija

Kod zdravih osoba insulinska sekrecija može se podeliti na dve osnovne komponente: bazalnu i stimulisanu (Slika 1).

Bazalna insulinska sekrecija se kontinuirano odvija između obroka i tokom noći u količini 0,5-1 U/h kod odraslih osoba. Bazalna insulinska sekrecija obezbeđuje serumsku koncentraciju insulina 5-15 mU/ml [4,5]. Bazalna insulinska potreba za insulinom je kod većine osoba konstantna od 10 h ujutru do ponoći. Od ponoći do 04 h ona opada za oko 50% u odnosu na bazalne vrednosti, od 04 h do 10 h pre podne raste za oko 50% u odnosu na bazalne vrednosti. Niska bazalna koncentracija insulina redukuje hepatičnu produkciju glukoze, ali dopušta dovoljan nivo glukoze za energetske potrebe

Skraćenice

DCCT	- Diabetes Control and Complication Trial
UKPDS	- United Kingdom Prospective Diabetes Study
CNS	- centralni nervni sistem
NPH insulin	- neutral protamine Hagedorn insulin
FDA	- Food and drug administration
IKIT	- intenzivirana konvencionalna insulinska terapija
DNA	- dezoksiribonukleinska kiselina
HbA1c	- glikozilovani hemoglobin
IGF-1	- insulin growth factor



Slika 1. Dinamika normalne endogene insulinske sekrecije
Fig. 1. Dynamics of normal endogenous insulin secretion

CNS-a. Kod bolesnika sa dijabetesom, primenom insulina srednje dugog i dugog dejstva pokušava se imitirati bazalna insulinska sekrecija.

Kod zdravih osoba, stimulisana insulinska sekrecija dešava se kao odgovor na obrok i rezultira insulinskim odgovorom u koncentraciji 60-80 mU/ml, od momenta uzimanja obroka do 30 minuta nakon obroka. Nakon toga, koncentracija polako opada na bazalni nivo tokom naredna 2-4 h [5]. Primenom regularnog - kratkododelujućeg insulina pokušava se imitirati stimulisana insulinska sekrecija.

Farmakokinetički profil klasičnih egzogenih insulina

Cilj egzogenog davanja insulina je što vernije imitiranje fiziološke sekrecije insulina kod zdrave osobe. Međutim, komercijalni insulinski preparati dati potkožno imaju svoj profil vremenske aktivnosti koji u potpunosti ne zadovoljava napred navedene potrebe.

Kratkododelujući humani - regularni insulin počinje da deluje nakon 0,5-1 h od davanja, maksimum dejstva je nakon 2 do 3 h, a vreme trajanja do 6 h. Regularni humani insulin ima veliki afinitet ka asocijaciji molekula. Najčešće se regularni - kratkododelujući insulin nalazi u obliku heksamera. Da bi se apsorbovao, heksamer mora disociirati do dimera, dimeri do monomera, da bi se tek u obliku monomera apsorbovao u kapilarno korito u supkutanom sloju [6]. Prema tome, limitirajući momenat u apsorpciji regularnog insulina je disocijacija u monomere. Zbog napred navedenog farmakokinetičkog profila regularnog insulina, nije moguće verno

reprodukovati postprandijalnu-stimulisanu sekreciju insulina kod zdrave osobe. Naime, sporija apsorpcija iz supkutanih slojeva rezultuje izostankom pika delovanja posle obroka, dovodeći do hiperglikemije, dok s druge strane usporena apsorpcija dovodi do neadekvatno visokih vrednosti insulinemija između obroka, kada su vrednosti glikemije najniže, stvarajući uslove za pojavu hipoglikemije. Visoke vrednosti insulinemije između obroka dovode do centralnog deponovanja masti, s obzirom da insulin inhibira lipolizu i olakšava lipogenezu. Centralno deponovana mast, posle dugogodišnje primene insulina može uzrokovati insulinsku rezistenciju, koja se može konstatovati kod bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti posle više godina insulinske terapije.

Neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin počinje da deluje 2-4 h nakon aplikacije, maksimum delovanja je nakon 4-10 h, a ukupno trajanje dejstva do 18 h. Nedostatak ovog insulina je u tome što je maksimum njihovog delovanja 4-10 h posle aplikacije, zbog čega se u tom periodu očekuju hipoglikemije. S obzirom da se ovaj insulin kod intenzivirane insulinske terapije daje pre spavanja, oko 22-23 h, hipoglikemije se najčešće javljaju noću, 03-05 h. Zbog dužine delovanja do 20 h, kod pojedinih bolesnika, a radi postizanja adekvatne bazalne insulinizacije, postoji potreba za primenom dve dnevne doze NPH insulina.

Insulin *lente* počinje da deluje 3-4 h nakon potkožnog davanja, maksimum delovanja je nakon 4-12 h, a ukupno, odnosno efektivno trajanje dejstva mu je 10-20 h. S obzirom na sličan farmakokinetički profil kao i kod NPH insulina, javljaju se i isti nedostaci tokom njegove primene.

Ultralente insulin počinje da deluje za 6 do 10 h, maksimum dejstva zavisi od doze i teško ga je predvideti, ukupno trajanje dejstva traje i duže od 24 h, mada se efektivno vreme procenjuje na 16 h [7].

Insulinski analozi

Poznato je da postprandijalne hiperglikemije, kao i velike oscilacije glikemija u toku dana imaju štetan efekat u smislu češćeg nastanka kardiovaskularnih bolesti. Klasični insulinski preparati, zbog svog farmakokinetičkog i farmakodinamičkog dejstva ne sprečavaju pomenute oscilacije u dovoljnoj meri.

Napred navedene nedostatke regularnog insulina datog potkožno, u kontroli postprandijalnog skoka glikemije pokušano je ispraviti alternativnim načinom davanja: intravenski, što je obezbeđivalo brže postizanje maksimuma delovanja, ali uz nepogodnost svakodnevnog intravenskog davanja, te intranazalnim putem, ali uz lošu i varijabilnu bioraspoloživost. Alternativa je bila proizvodnja kratkododelujućeg insulinskog analoga.

Analozi insulina dobijeni su proteinskim inženjeringom, najčešće zamenom pojedinih aminokiselina u molekulu humanog insulina drugim, ili pak povećanjem afiniteta za serumske albumine, čime se

uticalo na promenu njihovih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih osobina. Razlikuju se dve grupe insulinskih analoga: analozi brzog i kratkog delovanja (lispro, aspart i glulisin) i analozi produženog delovanja (glargin i detemir).

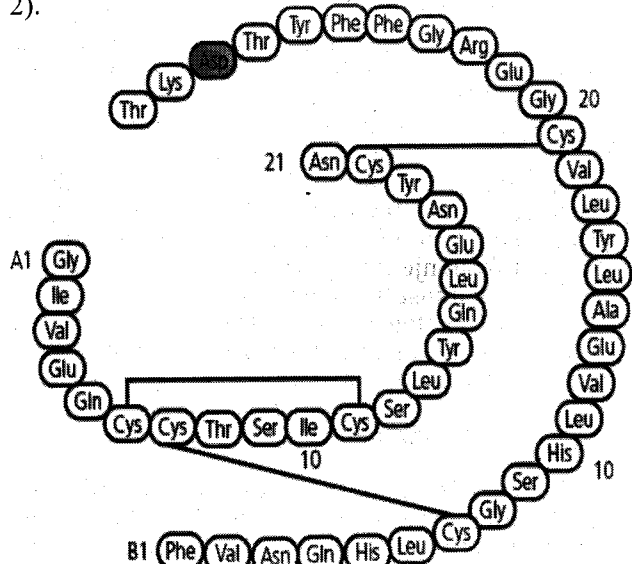
1. Insulinski analozi brzog i kratkog delovanja

Kratkodelujući insulinski analog ili monomerni insulin treba da ima sledeće karakteristike [4]:

- maksimum dejstva unutar 1 h, uz ukupno trajanje dejstva do 4 h;
- sličan efekat kod svih bolesnika;
- hipoglikemijski potencijal isti ili veći od humanog - regularnog insulina;
- da je neimunogen, hemijski stabilan i pogodan za mešanje sa drugim insulinima ili analogima.

Lisproinsulin je prvi kratkodelujući insulinski analog proizveden 1996. godine. On je identičan humanom insulinu, sem u poziciji B28 i B29 gde su aminokiseline zamenile mesta (lisin B28, prolin B29). Njegovo dejstvo počinje za 15 minuta, maksimum delovanja mu je za 30 do 60 minuta, a ukupno trajanje dejstva je 3 h [8].

Insulin aspart je prvi put potvrđen od *Food and drug administration* (FDA) 2000. godine [10] (Slika 2).



Slika 2. Struktura insulina asparta

Fig. 2. Structural formula of insulin aspart

Ovaj monomerni insulin identičan je humanom insulinu osim u položaju B28 gde je aminokiselina prolin zamenjena asparaginskom kiselinom. Insulin aspart kontroliše postprandijalni skok glikemije kao i lispro insulin.

U poređenju sa humanim - regularnim insulinom, kratkodelujući insulinski analog ispoljava sledeće razlike [11]:

- brži porast koncentracije u krvi (insulin aspart 52 minuta, insulin actrapid 145 minuta),
- veća koncentracija u krvi (insulin aspart 41 mU/l, insulin actrapid 19 mU/l) m

- kraće delovanje (insulin aspart 124 minuta, insulin actrapid 217 minuta),

- brže nastupanje maksimuma delovanja (insulin aspart 94 minuta, insulin actrapid 266 minuta).

Insulin aspart primenjen pred večeru smanjuje rizik od noćne hipoglikemije za 72% u poređenju sa humanim - regularnim insulinom. Mada je dizajniran za primenu pred obrok, insulin aspart omogućava dobru kontrolu postprandijalne glikemije i ako se primeni u toku ili neposredno posle obroka.

Mada su prva preliminarna istraživanja koja su poredila farmakokinetičke osobine lispro insulina i insulina asparta utvrdila da su u potpunosti slični, druga su osvetlila razlike u njihovom farmakokinetičkom profilu, tako da će naredna istraživanja pokazati da li su ova dva kratkodelujuća insulinska analoga u potpunosti međusobno zamenjiva [12].

S obzirom na kratko vreme delovanja ovih analoga, oni u maloj meri učestvuju u formiranju bazalne insulinizacije u periodu između dva obroka, za razliku od humanog regularnog insulina-actrapida, zbog čega je neophodno povećanje doze bazalnog insulina, ili primena dve dnevne injekcije bazalnog - NPH insulina.

Insulin glulisin je sličnih farmakokinetičkih osobina, kao i napred navedena dva kratkodelujuća insulinska analoga, i još uvek se nalazi u fazi ispitivanja.

Kratkodelujući insulinski analozi nalaze se i u fiksnim kombinacijama, tzv. insulinima sa bifaznim delovanjem. Bifazni aspart insulin sadrži 30% rastvorljivog insulina asparta koji mu omogućava brz početak delovanja, čime se oponaša fiziološki postprandijalni skok insulinemije i 70% insulina asparta protamina, koji mu omogućava odgovarajuću dužinu delovanja čime se postiže bazalna insulinizacija. Ovakva kombinacija insulina ima profil delovanja koji imitira fiziološko delovanje insulina, omogućavajući dobru glikoregulaciju uz smanjen rizik od hipoglikemije. Primenjuje se neposredno pred obrok, čime je omogućeno prilagođavanje individualnim potrebama bolesnika. Primenjuje se kao monoterapija, ali se takođe dobro kombinuje sa oralnim hipoglikemicima u terapiji tipa 2 šećerne bolesti. Studije koje su poredile efekte terapije bifaznog aspart insulina i bifaznog kratkodelujućeg i NPH insulina (30:70) nisu našle statistički značajne razlike u vrednostima glikozilovanog hemoglobina (HbA1c) nakon dve godine praćenja ovih bolesnika, ali je broj hipoglikemija posle druge godine bio značajno manji u grupi bolesnika na bifaznom insulinu aspartu [13].

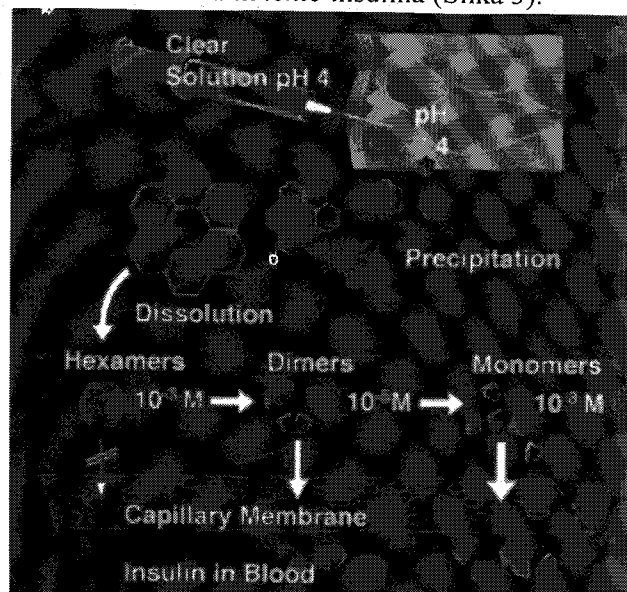
Pored bifaznog insulina asparta, na tržištu se nalazi i bifazni insulin lispro (25/75), a u fazi ispitivanja su i fiksne mešavine analoga sa visokim sadržajem kratkodelujuće komponente (npr. 50/50, 60/40), gde bi se ova mešavina davala pre glavnih obroka, kao jedna forma intenzivirane konvencionalne insulinske terapije (IKIT).

2. Insulinski analozi produženog delovanja

Idealni bazalni insulin treba da ima sledeće osobine:

- sporu i konstantnu apsorpciju,
- dug poluživot koji omogućava primenu injekcije jednom dnevno ili na drugi dan,
- postojanu bioraspoloživost.

Insulin glargin je humani insulinski analog proizveden DNA tehnologijom na nepatogenim sojevima ešerihije koli [14]. Glargin se u maloj meri razlikuje od humanog insulina, odnosno ima dodate dve argininske kiseline na C terminalnom delu beta lanca, i zamenjen glicin sa asparaginskom kiselinom na poziciji 21 alfa lanca. Ova mala promena u biostrukтури insulina dozvoljava molekulu da je solubilna na pH 4, ali i relativno sporu rastvorljivost kada se injicira u sredinu sa neutralnim pH 7, kakva je u supkutanom sloju. Kada se insulin glargin ubrizga u takvu sredinu, dolazi do formiranja mikroprecipitata, koji se potom disociraju do heksamera, heksameri do dimera, oni do monomera koji se tek onda resorbuju u kapilare potkožnog tkiva. Ovakav sistem razgradnje i resorpcije omogućava ovom insulinu konstantnu resorpciju bez značajnog pika, koji se viđa kod primene NPH insulina, uz omogućavanje dejstva do 24 h [14]. Pojedine studije su pokazale da je glargin dat jednom dnevno imao isti efekat na snižavanje glikemije kao i jedna injekcija NPH insulina, ali uz bolje glikemije pred večeru, te statistički značajniju redukciju hipoglikemija tokom noći [15,16]. Glargin je idealni bazalni insulin u kombinaciji sa insulin aspartom ili lispro insulinom kod bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti. Glargin je razumna alternativa drugim NPH insulinima za bolesnike sa tipom 2 šećerne bolesti, koji su do tada lečeni oralnim hipoglikemicima, ili oralnim hipoglikemicima u kombinaciji sa jednom dnevnom dozom NPH insulina ili *lente* insulina (Slika 3).



Slika 3. Mehanizam delovanja insulin glargina
Fig. 3. Insulin glargine - mechanism of action

Insulin detemir je solubilni insulinski analog sa neutralnim pH i jedinstvenim mehanizmom koji mu obezbeđuje ravnomerno i prolongirano dejstvo [17, 18]. Ovakav farmakokinetički profil obezbeđen je njegovim afinitetom za serumske albumine. Prema pojedinim ispitivanjima, smatra se da detemir ima maksimalno dejstvo do 20 h, što znači da bi za postizanje 24-časovne bazalne insulinizacije bilo potrebno 2 injekcije detemira dnevno [19].

Rezultati pojedinih studija tvrde da detemir ima veći efekat na inhibiciju hepatične produkcije glukoze i manji efekat na perifernu utilizaciju glukoze od NPH insulina kod bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti. Ovakav efekat bi svakako bio koristan i bolesnicima sa tipom 2 šećerne bolesti. Rezultati studije pokazuju da bazalno-bolusna terapija primenom insulin detemira i insulin asparta obezbeđuje bolje vrednosti HbA_{1c}, manje dnevne oscilacije glikemije uz značajno manju pojavu hipoglikemija, naročito noćnih, manji porast telesne mase u odnosu na terapiju NPH insulinom i humanim regularnim insulinom [20,21]. Takođe, rezultati studija sprovedeni kod bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti, pokazali su da je kombinacija insulin detemira i oralnog hipoglikemika, u odnosu na NPH insulin kombinovan sa oralnim hipoglikemicom omogućila statistički značajno manje hipoglikemija, dok su s druge strane razlike u vrednostima HbA_{1c} i glikemijama našte i pre večere, a nakon 24 nedelje tretmana bile statistički neznčajne [22].

Najvernija imitacija fiziološke sekrecije insulina, a time i uticaj na glikemiju, postigla bi se primenom kratkododelujućeg insulinskog analoga u vidu kontinuirane supkutane infuzije pomoću insulinske pumpe, gde se pored očekivane dobre bazalne insulinizacije dobija i adekvatna prandijalna insulinizacija. S druge strane, IKIT primenom insulinskog analoga produženog delovanja (bazalna insulinizacija) i insulinskog analoga kratkog i brzog delovanja (za prandijalnu-bolusnu insulinizaciju) može, posle insulinske pumpe, obezbediti najbolje rezultate u imitiranju fiziološkog ritma insulinske sekrecije.

Mitogeni potencijal insulina je determinisan afinitetom sa kojim se on vezuje za IGF-1 receptor i vremenom «okupiranja» kapaciteta receptora. Jedan od prvih insulinskih analoga sa brzim i kratkim delovanjem insulin aspart (Asp B10) izazvao je češću pojavu tumora mlečne žlezde kod ženki pacova Sprague-Dawley, moguće zbog dužeg vezivanja za insulinski receptor i povećanog afiniteta za IGF-1 receptor, te je zbog toga njegova primena prekinuta. Suprotno od navedenog, nađene su minimalne, skoro nikakve razlike u afinitetu za receptor, metaboličkom i mitogenom potencijalu između lispro insulina, insulin asparta i humanog insulina [23]. Rezultati su dobijeni u *in vitro* uslovima na ćelijama hamster, ćelijskim linijama miševa i humanih ćelija [24]. Insulin aspart i lispro nisu imali signifikantne razlike u poređenju sa humanim insulinom na metaboličke i mitogene aktivnosti. Insulin glargin, u *in vitro* modelu, pokazao je izvesne razlike u pore-

denju sa humanim insulinom, odnosno imao je šest puta veći afinitet za IGF-1 receptor i oko osam puta veću sposobnost da izvrši promociju sinteze DNA u poređenju sa humanim insulinom u Saos/B10 liniji ćelija osteosarkoma. Ovo je bila u to vreme jedina studija koja je pokazala veći mitogeni efekat insulin glargina, sa napomenom da se rezultati dobijeni u *in vitro* uslovima ne moraju odnositi i na uslove *in vivo*. I druge studije, rađene u *in vitro* uslovima došle su do sličnih rezultata, s tim što svakako treba napomenuti da je insulin glargin upotrebljen samo u visokim koncentracijama (nefiziološkim koncentracijama) imao napred navedena dejstva [25]. Tokom dve godine primene insulin glargina, nije primećen sistemski karcinogeni efekat kod miševa i pacova, mada su nađeni hepatocelularni karcinomi koji su inače kod ovih životinja dosta česti.

Zaključak

U poslednje dve decenije brojne studije su pokazale da je nezadovoljavajuća metabolička kon-

trola povezana sa značajno većim rizikom od razvoja hroničnih komplikacija u oba tipa dijabetesa. Takođe je dokazano da se samo striktnom metaboličkom kontrolom može smanjiti rizik od razvoja komplikacija, dok su za osnovne parametre metaboličke kontrole uzete vrednosti glikemije našte, postprandijalna glikemija i vrednosti HbA_{1c}.

Najznačajniji cilj insulinske terapije je postići što bolju glikemiju uz što manje hipoglikemijskih incidenata. Ovo je samo delimično ostvareno primenom intenzivirane insulinske terapije, koja u velikoj meri imitira fiziološki ritam insulinske sekrecije. Međutim, pronalaskom i primenom insulinskih analoga, koji su po svojim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim profilima sličniji endogeno izlučenom insulinu, omogućeno je lekaru da supkutanom primenom ovih insulina obezbedi svom bolesniku dobru glikoregulaciju uz što manje hipoglikemijskih incidenata.

Literatura

1. The Diabetes control and complications trial research group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
2. UK Prospective diabetes study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
3. Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: University of Chicago Press; 1982:112-3.
4. White JR, Campbell RK, Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycemic control. *Postgrad Med* 1997;101(2):58-70.
5. Setter S, White J, Campbell RK. Diabetes mellitus. In: Herfindal T, Gourley D, eds. Textbook of therapeutics: drug and disease management. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:377-406.
6. Brange J, Owens DR, Kang S, Volund A. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care* 1990;13(9):923-54.
7. Scholtz HE, et al. An assessment of the variability in the pharmacodynamics (glucose lowering effect) of HOE901 compared to NPH and ultralente human insulins using the englycaemic clamp technique (abstract). *Diabetologia* 1999;42(Suppl 1):A235.
8. Campbell RK, White JR. Insulin therapy in type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2002;42(4):602-11.
9. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycaemic control with Humalog Mix25: a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Diabetes Care* 1999;22(8):1258-61.
10. Setter SM, Corbett CF, Campbell RK, et al. Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. *Ann Pharmacother* 2000;34(12):1423-31.
11. Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55(3):199-203.
12. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002;62(13):1945-81.
13. Boehm B, Home P, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 2002;19:393-99.
14. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, et al. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002;36(6):1019-27.
15. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1130-6.
16. Rosenstock J, Riddle M, Dailey G, et al. Treatment to target: feasibility of achieving control with the addition of basal bedtime insulin glargine (Lantus) or NPH insulin in insulin-naive patients with type 2 diabetes on oral agents (abstract). *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A129.
17. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with a more predictable glycaemic control and lower risk of hypoglycemia compared to NPH insulin in subjects with type 1 diabetes (abstract). *Diabetes* 2002;51(Suppl 23):A116.
18. Jacobson LV, Popescu G, Plum A. Pharmacokinetics of insulin detemir in patients with renal or hepatic impairment (abstract). *Diabetes* 2002;51(Suppl 23):A102.
19. Pieber TR, Plank J, Goerzer E, et al. Duration of action, pharmacodynamic profile and between-subject variability of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes (abstract). *Diabetes* 2002;51(Suppl 23):A214.

20. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja K, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulin (NPH insulin and regular human insulin) in basal bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:622-9.

21. Heller S, Kim H, Draeger E. Within-person variation in fasting blood glucose is correlated to incidence of hypoglycaemia in people with type 1 diabetes treated with insulin detemir and NPH insulin. *Diabetic Med* 2004;23(7):729-35.

22. Hermansen K, Derezinski T, Kim H, Gall MA. Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improve-

ment in people with type 2 diabetes. "Novo Nordisk book of abstracts", septembar 2004:31-2.

23. David R. Owens, Bernard Z, Geremia B. Bolli insulins today and beyond. *Lancet* 2001;358:739-46.

24. Kurtzhals P, Chaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.

25. Ciaraldi TP, Carter L, Seipke G, Mudaliar S, Henry RR. Effects of the long - acting insulin analog insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and IGF-1. *J Endocrinol Metab* 2001;86:5838-4.

Summary

Introduction

Ever since insulin was discovered by Banting and Best in 1921, all further researches in this field had been conducted with one goal: to find new insulin molecules which would provide better glycemic control with fewer side effects i.e. to mimic endogenous physiological insulin secretion.

Normal insulin secretion

In healthy individuals, endogenous insulin secretion can be classified as basal (which provides basal glucose homeostasis) and stimulated (as a response to a meal). Conventional insulin preparations - human insulin, have time-action profiles that cannot fully imitate endogenous insulin secretion, thus leading to postprandial hyperglycemia and high glycemic oscillations during the day.

Rapid-acting analogues

Rapid acting analogues should have a time-action profile with onset of less than one hour, duration less than four hours, hypoglycemic potency equal or greater than that of human insulin, and similar effects in all patients. Two rapid action analogues, lispro and aspart are available.

Basal insulin analogues

The ideal basal insulin should provide slow and constant absorption, long half-life that would provide once daily dosing

(or every other day), and peakless effect. Insulin glargine led to solubility at pH 4 and to slow absorption in neutral pH environment. Insulin detemir is a soluble insulin analogue with neutral pH and affinity to bind to serum albumin, thus gaining prolonged action.

Mitogenic influence

The mitogenic influence of insulin is due to the affinity to bind to IGF-1 receptors. Following two-year administration of glargine in mice and rats, systemic carcinogenic potential was not found, though there were reports of hepatocellular carcinomas, which are frequently found in these animals.

Conclusion

In the last two decades, many trials have shown that unsatisfactory glycemic control leads to chronic complications in both types of diabetes. Using basal glucose level, postprandial glycemia and HbA1c as metabolic parameters, it has been proven that only strict glycemic control can lower the risk of developing complications. Discovery of insulin analogues (both rapid acting and basal) enables physicians to provide better glycoregulation and less hypoglycemic incidents to their patients.

Key words: Diabetes Mellitus + drug therapy; Insulin + analogs and derivatives; Hypoglycemic Agents + administration and dosage

Rad je primljen 3. V 2005.

Prihvaćen za štampu 26. V 2005.

BIBLID.0025-8105:(2006):LIX:11-12:539-544.