

PREGLEDNI ČLANCI

INSULINSKA TERAPIJA DANAS

Saša ŽIVIĆ

Dečja interna klinika Kliničkog centra u Nišu

Podela insulina po dužini delovanja polako postaje deplasirana - neophodno je primarno govoriti o režimima insulinske terapije. Intenzivirana insulinska terapija po tipu multipnih dnevnih injekcija insulina postaje neporecivi standard. Napredak u "proteinskom inženjeringu" sa stvaranjem širokog opsega insulinskih analoga omogućuje da se ide u susret modernoj dijabetologiji i konceptu stroge individualizacije insulinske terapije. Iskustvo postaje obrazac u stvaranju dve postojeće formule insulinskih "kratkih" analoga: HUMALAG^R sa zamenom mesta prolina i lizina na mestima 28 i 29, i NOVORAPID^R sa aspartičnom kiselinom na 28 mestu B lanca. Noviji dugodelujuć analozi nastali su aminokiselinskim promenama sa glicinskom reziduom na poziciji A21 i dva ariginina dodata na pozicije B31 i B32 -insulin "glargin"- LANTUS^R. Razvoj kratko i dugodelujućih analoga nametnuo je logičnu potrebu formulisanja i "novih" fiksni insulinskih kombinacija. Nove kombinacije čine dve vrste aktuelnih insulina: brzodelujuć analozi tipa aspart ili listroinsulin i protaminom retardiranih preparata - neutralni protamin - listroinsulin. Načinjene su tri vrste kombinacija.

Ključne reči: kratkodelujuć analozi, dugodelujuć analozi, fiksne insulinske kombinacije sa analozima

Uvod

Retki su primeri u medicinskoj praksi, u endokrinologiji posebno, da se o korišćenju jednog "leka" kazalo tako mnogo, a ipak i nedovoljno i neadekvatno da objasni njegovu suštinu, kao kada je u pitanju insulin. Ovaj čudesni hormon, čije bi sve implikacije delovanja budućnost tek trebalo da otkrije, već više od osam decenija predmet je stalnog i nesmanjenog interesovanja, i obolelih i stručnjaka. Do skora, svi su imali iste želje: dobiti što čišći insulin, što stabilniji insulin, adekvatno mu produžiti dejstvo, razviti tehnologiju dobijanja humanih insulina i slično. Insistiralo se, dakle, na poboljšanju i optimalizaciji performansa dobijenih insulina, u cilju ostvarenja preparata koji bi u farmaceutskom i farmakološkom smislu reči zadovoljavali

najviše kriterijume - što je, čini se, bila principijelna nedoslednost i logička zabluda. Danas se traga za onim insulinskim formulacijama, kojima se možda može i nešto "zameriti" kada su u pitanju njihove performanse, ali koji će omogućiti ono što čini ključ terapijskog uspeha u dijabetesu: strogu individualizaciju terapije! Usudili bi se reći: nama danas nisu neophodni "idealni" insulini u apsolutnom smislu reči, već oni (možda i sa manama) koji omogućuju apsolutno prilagođavanje terapije obolelom (ne obrnuto!), njegovim fiziološkim potrebama i individualnom "režimu" života.

Čini se stoga, da klasična inicijalna priča o podeli insulina po dužini delovanja postaje polako sholastična i deplasirana, te da je neophodno primarno govoriti o režimima insulinske terapije, a tek onda o insulinima koji zadate režime mogu da ostvare. U tom smislu, obzirom na novija i opšte prihvaćena saznanja o uticaju kvaliteta metaboličke kontrole na prognozu bolesti (DCTT), čini se da intenzivirana insulinska terapijapo tipu multiplih dnevnih injekcija insulina (MDI) postaje neporecivi standard. U praksi dečjih endokrinologa želja za frekventnim instaliranjem MDI često ostaje "neod-sanjana", jer za to uzrast dece ne retko predstavlja nepremostivi limit.

I pored toga (na sreću!) intenzivirana insulinska terapija u tipu 1 dijabetesa - čak i pedodijabetologiji, postaje rutinska terapijska mera u mnogim zemljama sveta. Bez obzira na sve učestalija poboljšanja u čistoći i stabilnosti insulina, postaje ocigledno da je ovakvim - "nemodifikovanim" insulinima danas teško postići osnovni i jedini dijabetološki cilj: celodnevnu normoglikemiju. U poslednjoj dekadi prošlog veka velika pažnja naučne javnosti poklonjena je razvoju "arteficijelnih" analoga insulina, čija je farmakokinetika bitno drugačija od postojećih, "prirodnih".

Koji su to osnovni "nedostaci" "nemodifikovanih" insulina?

Kristalni insulin, i pored svoje neporecive čistoc'e i brzine, ipak nije "dovoljno brz" - makar ne toliko koliko su stvarne "potrebe" u insulinu neposredno nakon obroka. Zdravi pankreas unutar pet minuta nakon obroka u krv oslobodi oko 1/2-2/3 od ukupno potrebne količine insulina - nedostižno za humani kristalni insulin čiji je maksimum dejstva 2-4 sata nakon davanja. Ovo je i osnovni razlog postojanja centralnog dijabetološkog problema u praksi: čestih, nekada i obligatnih postprandijalnih hiperglikemija.

Intermedijarni insulini (NPH ili cink), čije je prolongirano dejstvo postignuto zahvaljujuci kristalizaciji insulina sa cinkom ili protaminom, imaju (stoga) nepredvidljivu apsorpciju nakon supkutanog davanja, time i vrlo dubioznu farmakokinetiku. Verovatno najveći nedostatak ove vrste insulina ipak predstavljaju kasno noćne - odložene hipoglikemije.

Napredak u "proteinskom inženjeringu" sa stvaranjem širokog opsega insulinskih analoga, omogućuju da zaista sa velikim očekivanjima i nadanjima idemo u susret modernoj dijabetologiji i konceptu stroge individualizacije insulinske terapije ("tailor-made").

I. Kratkodelujući analozi

Apsorpcija nemodifikovanog insulina je kompleksan proces i zavisi od mnogih faktora: anatomskog mesta davanja, lokalnog krvotoka i kvaliteta potkožnog tkiva, koncentracije insulina i insulinskog volumena, a, pre svega, i, iznad svega, od brzine degradacije insulinskih molekula od heksamera do dimera i monomera. Zbog naglašeno redukovane tendencije analoga za međusobnom asocijacijom, resorpcija ove vrste insulina je mnogo brža (*Mudaliar et al., 1999*).

Dobro je poznato da su aminokiselinske rezidue insulina, koje su esencijalne za kapacitet vezivanja za receptore, ustvari A1, A5, A19, A21, B12, B16 i B23-26, te je na ovom nivou potrebno izbegavati strukturalne promene molekula. Nasuprot, modifikacijom molekula insulina na C-terminalnom kraju B lanca smanjuje se tendencija ka dimerizaciji i oblikuje monomerni insulinski analog sa minimalnom alteracijom u afinitetu vezivanja za insulinske receptore. Region koji je u ovom smislu interesantan je B27-B30. Kao i u slučaju IGF-1, lizin na poziciji 28 i prolin na poziciji 30 onemogućavaju heksamerno udruživanje i vode u stvaranju monomernih molekula. Ovakvo iskustvo je u stvari postalo "obrazac" u stvaranju dve postojeće formule insulinskih "kratkih" analoga: HUMALOG (Lilly - insulin "lispro"), sa zamenom mesta prolina i lizina na mestima 28 i 29 (*Puttagunta et al., 1998*), te NOVORAPID (NovoNordisk - insulin "aspart"), sa aspartičnom kiselinom na 28 mestu B lanca (*Gammeltoft et al., 1999*).

Klinička farmakologija i fiziologija kratkodelujućih analoga

"Faster, higher, shorter" Hi "Faster is better"

Zahvaljujući rečenim osobinama analoga, maksimum koncentracije u krvi ove vrste insulina nastaje najmanje dva puta brže, najmanje je dva puta veći i dva puta kraće traje u odnosu na nemodifikovane insuline. Ovo čini kratke analoge mnogo uspešnijim "imitatorom" fiziološke sekrecije insulina (*Puttagunta et al., 1998*) i omogućava im, teorijski, suštinsku prednost nad "sporim" i "bezrazložno dugim" nemodifikovanim kristalnim insulinima. Precizno: kratki anaiozi počinju sa svojim dejstvom već nakon nekoliko minuta (do 10), svoj maksimum ostvaruju već nakon 45-50 minuta, uz ukupno trajanje od oko 3-4 sata, što idealno reprodukuje fiziološke postprandijalne insulinske profile.

Suprotno nemodifikovanom insulinu, početak dejstva "kratkih analoga" neće mnogo zavistiti od mesta aplikacije. I dužina trajanja pika aktivnosti ovih analoga mnogo je manje zavisna od doze, za razliku od njihovih prirodnih insulinskih paralela. Iako je dužina dejstva analoga značajno kraća (3-4 sata), njihova hipoglikemijska potencija ekvivalentna je prirodnom

kristalnom insulinu. Glikemijski prag za aktivaciju autonomnog odgovora na hipoglikemiju sličan je za obe vrste insulina, tako da kratkodjelujući analozi ne utiču na procenat "neprepoznatih" hipoglikemija. Po svim ostalim osobinama kratki analozi su ekvivalentni humanom kristalnom insulinu: po afinitetu za insulinske receptore, po rati disocijacije insulinskih receptora, po aktivaciji tirozin-kinazne aktivnosti insulinskih receptora i mnogim drugim (*Gammeltoft et al., 1999*).

Prednosti kratkodjelujućih analoga, koje proističu iz njihove farmakokinetike, zaista su mnogobrojne.

Pre svih to su mnogo manje izražene postprandijalne hiperglikemije u poređenju sa prirodnim insulinima (*Raskin et al., 2000*), čime se, izgleda, rešava najbolnije pitanje dijabetološke prakse. Brzina kratkih analoga mogla bi da omogući mnogo slobodniji pristup problemu ishrane u dijabetesu, inicirajući dalju liberalizaciju u doskora dominantnom principu "dijetne restrikcije", posebno u unosu ugljenih hidrata. Drugim rečima, da omogući revolucionarni zaokret od dijete ka "normalnoj" programiranoj ishrani i ukidanje dijabetološke dogme: nisu potrebne zabrane već "promišljena ishrana"! U intenziviranoj insulinskoj terapiji čak, veći broj studija pokazuje prednost davanja kratkih analoga nakon obroka (i u skladu sa njim!), nad davanjem regularnih insulina pre (20-40 min.) obroka u klasičnoj postavci (*Brunner et al., 2000*). Ovaj koncept "meal-size-adjusted dosage" pobjeda je optimizma i pozitivnog vrednovanja dijabetesa nad rigidnošću aktuelnog lečenja, koje svojim brojnim restrikcijama neprestano i često okrutno "podseća" decu da su obolela i da se nepovratno razlikuju od vršnjaka. Na ovaj način, sa mogućnošću "saniranja" nepredviđenih obroka, bez obaveza za užinom koja nekada tako opterećuje mlade, bitno se poboljšava kvalitet života obolelih i omogućava mnogo veća individualna sloboda. Ostvarenje ovakvih ciljeva zahteva, jasno, dodatnu i specifičnu edukaciju bolesnika i monitoring "skrojen" prema individualnim karakteristikama obolelog.

Mada je efikasnost analoga u redukciji postprandijalnih hiperglikemija nesumnjiva, na žalost nije dokazano da ovakva terapija značajnije snižava nivo glikoziliranog hemoglobina A1. Istini za volju, u poslednje vreme sve su brojnije studije koje to ipak pokazuju (*Del Sindaco et al., 1998*). Ovi analozi su idealno rešenje za korekciju hiperglikemija i blagih ketoza kod kuće, u toku interkurentnih infekcija i febrilnosti. Još jedna prednost analoga proističe iz "kratkoće" njihovog dejstva - ovo značajno smanjuje mogućnost nastanka težih ("odloženih") hipoglikemijskih epizoda u toku kasne večeri i noći (*Heinemann, 1999*). Stoga se često preporučuje u intenziviranoj insulinskoj terapiji makar pre večere, čak iako su ostali obroci pokriveni regularnim insulinom! Logično, njihovo kratko delovanje nosi i kasniji (jutarnji!) rizik odloženih hiperglikemija i produkcije ketonskih tela, i pored toga što efikasnije i bolje suprimiraju hepatičnu produkciju glikoze. Stoga se nameće zaključak, da je u terapiji kratkim analogima, u cilju postizanja prolongirane

normoglikemije, od suštinskog značaja optimalizacija bazalne insulinemije! Loša bazalna insulinemija intermedijamim ili dugim insulinima može kompromitovati nesumnjive prednosti analoga. Stoga se danas dosta često u režimu intenzivirane insulinske terapije, pred glavne obroke (posebno pre doručka i ručka) kombinuju kratki analozi sa klasičnim NPH insulinima (u odnosima 60/40, 70/30 do 80/20), što iskazuje značajna metabolička poboljšanja u odnosu na "klasičnu" terapiju sa bolusnim regularnim insulinima (Colombel et al., 1999). U isto vreme ovo omogućava mnogo liberalniji dnevni ritam, sa mogućnošću "razmeštanja" (i odlaganja!) obroka u skladu sa aktuelnim obavezama. U ovom smislu od značaja su i sve prisutnije mešavine kratkodjelujućih analoga sa protaminom produženim lisproinsulinima ("NPL"), po tipu fiksnih insulinskih kombinacija.

Nesumnjivo je takođe da kratkodjelujući analozi imaju značajnu metaboličku prednost nad nemodifikovanim insulinima i u terapiji kontinuirane supkutane infuzije insulina-CSII("insulinskapumpa")(Renner et al., 1999).

Nedostaci kratkodjelujućih analoga nisu brojni, ali neki svakako zašlužuju pažnju lekara praktičara. Precipitacija i degradacija analoga u infuzionim sistemima postoji, ali nije bitno drugačija od one prirodnih insulina. Analozi su manje efikasni od prirodnih insulina u suprimiranju glukagonske sekrecije. Međutim, osnovni nedostatak proističe iz nesumnjive strukturne analogije kratkodjelujućih analoga sa IGF-1, kao i iz činjenice da neznatno efikasnije od prirodnih insulina aktiviraju IGF-1 receptore. Ovim kratki analozi iskazuju uvećani mitogeni potencijal - pre svega u smislu mogućnosti indukcije kasnih mikrovaskularnih i retinalnih komplikacija! I pored svega, uzrasni limiti za upotrebu insulinskih analoga su sve niži, a njegova primena sve šira, bez značajnijih negativnih uzgrednih efekata.

II. Dugodelujući insulinski analozi

Potreba za konstantnom i ravnomernom bazalnom insulinemijom u postapsorptivnom stadijumu bila je osnovna ideja vodilja u kreiranju želje za stvaranjem dugodelujućih insulinskih analoga. Ovo posebno kada je u pitanju bazalna insulinemija u intenziviranoj insulinskoj terapiji.

Princip ravnomerne apsorpcije i koncentracije insulina u krvi bez nepotrebnih pikova (posebno noću) dugodelujući analozi primarno su ostvarivali povećanjem izoelektrične tačke prema neutralnijem pH, a zatim bilo promenama aminokiselinskih rezidua, bilo omogućavanjem vezivanja insulina na albumine. Dugi analozi imaju nešto slabiji afinitet za vezivanje insulinskih receptora, ali im je i pored toga biološka potencija jednaka onoj NPH insulina.

Prvi formulisan dugi analog u praksi dugovao je svoju sporu resorpciju kristalizaciji nakon supkutanog davanja. Stoga je aplikacija ovih insulina često bila udružena i sa lokalnim inflamatornim reakcijama.

Noviji dugodelujućí analozi nastali su aminokiselinjskim promenama, sa glicinskom reziduom na poziciji A21 i dva arginina dodatnih na pozicijama B31 i B32 (Gly A21", Arg B31, Arg B32) - insulin "glargin" - LANTUS^R {Gillies et al., 2000). Insulin glargin je stabilan u kiseloj sredini ali precipitira u neutralnoj sredini supkutanog tkiva, što uslovljava usporeniju i ravnomerniju apsorpciju u krv. Dalji dodatak male količine cinka u formulaciju, dodatno usporava reapsorpciju. U studiji euglikemijskog klampa glargin u odnosu na NPH insulin pokazuje sporiji početak dejstva, "zaravnjeni" profil delovanja "bez pikova" i značajno duže trajanje. Stoga nije čudo da samo jedna (jasno obavezno večernja) doza glargina uz boluse regularnog insulina za doručak ili ručak ima bolje metaboličke efekte od klasične konvencionalne terapije u dve porcije! Logično - rizik od noćnih hipoglikemija kod davanja večernjeg glargina mnogo je manji od onog kod davanja klasičnog NPH insulina (nema nefizioloških "pikova" u "gluvo doba noći").

Nova produžena formula - insulin "detemir" (NN304-NovoNordisk) još je u razvoju. Produženje dejstva ovde je posledica dodavanja masne kiseline na poziciju 29 B-lanca što usporava apsorpciju i naknadno omogućuje reverzibilno vezivanje za albumine (Dea et al., 1998).

Ovakvim konceptualnim rešenjima dugi analozi postižu u odnosu na NPH insuline signifikantno niže jutarnje glikemije "na gladno" uz nesignifikantno poboljšanje nivoa GHbA1, a takođe i značajniji stepen redukcije noćnih hipoglikemija {Home, 1999).

I dugodelujućí analozi pokazuju veći afinitet prema IGF-1 receptorima, koji se prema različitim studijama kreće od klinički nesignifikantnog pa sve do onog afiniteta koji je 6-8 puta veći u odnosu na nemođifikovane insuline, posebno za glargin {Kurtzhals et al., 2000). Stoga oni imaju i značajnu mitogenu potenciju, što uvećava rizik od kasnih komplikacija, a njihova dugotrajna primena može imati - teorijski - čak i kancerogeni efekat!

Fiksne insulinske kombinacije sa analogima

Razvoj kratko i dugodelujućih analoga nametnuo je logičnu potrebu formulisanja i "novih" fiksnih insulinskih kombinacija -po ugledu na već široko eksploatisane zadate kombinacije regularnog i NPH insulina ("MIXTARDI" - NovoNordisk ili "HUMULIN M" - Elly Lilly). Nove kombinacije čine dve vrste aktuelnih insulina: brzodelujući analozi tipa aspart ili lisproinsulina i protaminom retardirani preparat - neutralni protamin - lispro (NPL) insulin. Načinjene su (Lilly) tri vrste ovih kombinacija; "visoka" sa odnosom lispro/NPL 75/25 - HumalogMix75, "srednja" 50/50 - Humalog-Mix50 i "niska" 25/75 - HumalogMix25 {Heise et al., 1998) - sve do jedne sa visokim stepenom farmakološke stabilnosti. Osnovni smisao "visokih kombinacija upravo je u optimalizaciji "bolus-bazal" režima, sapokušajem boljeg rešavanja postprandijalnih hiperglikemija i unapređenja bazalne insulinemije

- posebno u onih (mladih) kod kojih nije moguće ustaliti ritam obroka (*Jansen et al.*, 2000). "Niske" kombinacije 25/75 imaju dokazane komparabilne prednosti u režimu konvencionalne terapije nad dve doze uobičajenih Mixtrada 30/70 zbog poboljšanja postprandijalne kontrole i mogućnosti boljeg prilagodavanja doze konkretnom obroku: doručku i večeri (*Roach et al.*, 1999).

NovoNordisk upravo na tržište isporučuje novu kombinaciju sa kratkim analogima: NovoMix30: sa 30% asparta u brzodelujućoj solubilnoj formi i 70% u protamin-kristalizovanoj srednjedugoj formi. Ovakva kombinacija omogućava davanje neposredno pre obroka uz redukciju postprandijalnih hiperglikemija, kao i redukciju rizika za odložene hipoglikemije, navodno čak superiornije od HumalogMix25 (*Hermansen et al.*, 2001).

Mada, očigledno, "ubrzanje" u insulinskoj industriji i molekularnom inženjeringu dobija dramatične razmere, sve ove pokušaje možemo sintetisati na sledeći način: ostvariti onu insulinsku formulaciju ili kombinaciju koja će apsolutno verno simulirati insulinsku fiziologiju a obolelom omogućiti najveću moguću slobodu u životu!

Joslin (1923): Insulin is something for wise, not for fulish, irrelevant if is patiant or doctor. Use of insulin demand brain, regular use od insulin demand much more brain!"

Literatura

Brunner, GA, Gillies, PS., Figgitt, DP. et al. (2000). Insulin glargine. *Drugs*, 59, 261-262.

Colombel, A., Murat, A., Krempf, M. et al. (1999). Improvement of blood Glucose control in type 1 diabetic patient treated with lispro and multiple NPH injections. *Diabetic Med.*, 76, 319-324.

Del Sindaco, P. Ciofetta, M., Lalli, C. et al. (1998). Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacment of basal insulin and time-interval injectin-meal. *Diabetic Med.*, 75, 592-600,

U Dea, MK., Hamilton-Wessler, M., Ader, M. et al. (1998). Compartmental modeling of long-acting insulin analogue NN304 in vivo. *Internat. Diab. Mon.*, 70, A15-A14.

Gammeltoft, S., Hnasen, BF., Dideriksen, L. et al. (1999). Insulin aspart: a novel rapid acting human insulin analogue. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 8, 1431 -1442.

(p *Gillies, PS., Figgitt, DP.* and *Lamb, HM.* (2000) Insulin glargine. *Drugs*, 59, 261-262.

Heinemann, L. (1999). Hypoglycemia and insulin analogues: is there areduction in the incidence? *J. Diabetes Complications*, 13, 105-114.

Heise, T., Weyer, C., Serwas, A. et al. (1998). Time-action profiles of novel premixed preparations of insulin lispro and NPL insulin. *Diabetes Care*, 27, 800-803.

Hermansen, K., Madsbad, S., Koelendorf, K. et al. (2001). Stronger meal-related effect of biphasic insulin aspart 30 compared to insulin lispro mix 25. Annual Meeting of EASD, Glasgow. Oral presentation 54, session 9.

Home, P. (1999). Insulin glargine: the first clinically useful extended-acting insulin in half a century. *Expert Opin. Invest. Drugs*, 8, 307-314.

Janssen, MMJ, Snoek, FJ., Masurel, N. et al. (2000). Optimized basal-bolus therapy using a fixed mixture of 75% lispro and 25% NPL insulin in type 1 diabetes patients. *Diabetes Care*, 23, 629-633.

Kurtzhals, P., Schaffer, L., Sorensen, A. et al. (2000). Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*, 49, 999-1005.

Mudaliar, SR., Lindberg, FA., Joyce, M. et al. (1999). Insulin aspart (B28 ASP-insulin): A fast-acting analog of human insulin. *Diabetes Care*, 22, 1501-1506.

Puttagunta, AL. and Toth, EL. (1998). Insulin lispro (humalog), the first marketed insulin analogue: indications, contraindications and need for further study. *Can. Med. Assoc. J.*, 158, 506-511.

Roach, P., Yue, L. and Arora, V. (1999). Improved postprandial glycemic control during treatment with humalog MIX25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Diabetes Care*, 22, 1258-1261.

Rentier, R., Pfitzner, A., Trautmann, M. et al. (1999). Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Result of a multicenter trial. *Diabetes Care*, 22, 784-788.

Raskin, P., Riis, A., Guthrie, RA. et al. (2000). Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 583-588.

THERAPIE AVEC L'INSULINE AUJOURD'HUI

Saša ŽIVIĆ

Clinique interne des enfants du Centre clinique de Niš

La division de l'insuline d'après la longueur de l'activité devient lentement déplacée - il est nécessaire de parler d'abord sur les régimes de la thérapie. La thérapie d'insuline intensifiée d'après le type des injections de l'insuline multiples et journalières devient le standard mondial. Le progrès dans "engineering of protéine" avec la formation de large extension dans analogues d'insuline rend possible d'aller à la rencontre à la diabetologie moderne et au concept de l'individualisation de la thérapie d'insuline. L'expérience devient le modèle dans la formation de deux formules existantes: des analogues d'insuline "courtes": HUMALAG avec l'échange de la place du proline et du lisine sur les places 28 et 29, et NOVORAPID avec l'acide aspartique sur la place 28 de la chaîne B. Les nouveaux analogues de longue durée sont formés avec les changements aminoacidiques avec le résidu de glycine sur la position A21 et des analogues ajoutés sur les positions B31 et B32 - insuline "glargin" - LANTUS. Le développement des analogues de long et courte durée a imposé le besoin logique de former des nouvelles combinaisons fixes d'insuline. Les nouvelles combinaisons font

deux sortes actuelles d'insuline: analogues de prompte activite du type aspart ou listroinsuline et promatine des preparations retardees - protamin neutre - listroinsuline. On a fait trois sortes de combinaisons.

Les mots cles: Analogues de courte activite, analogues de longues activite, combinaisons fixe d'insuline avec l'analogues

INSULIN THERAPY TODAY

Saša ŽIVIĆ

Children Internal Clinic of the Clinic Center, Niš

The insulin classification regarding the duration of its effect gradually becomes outdated; it is necessary to speak first about the insulin therapy regimes. The intensified insulin therapy regarding the type of multiple daily insulin injections becomes an indisputable standard. The progress in the "protein engineering" with the formation of a wide spectrum of insulin analogues provides for moving forward towards modern diabetology and the concept of strict individualization of the insulin therapy. The experience becomes a pattern in creating two existing formulas of the insulin "short" analogues, namely HUMALAG with the replacement of the proline and lysinane places with those of 28 and 29, and NOVORAPID with aspartic acid at the 28th place in the B chain. The most recent long-effect analogues are created by amino acid changes with the glycine residual at the position A21 and two arginines added to the positions B31 and B32 - insulin "glargin" - LANTUS. The development of short and long effect analogues imposed the logical need for formulating "new" fixed insulin combinations as well. New combinations are made of two kinds of actual insulin, namely, the fast-effect analogues of the aspart type or lystroinsulin and protamine-retarded preparations - neutral protamine - lystroinsulin. Three kinds of combinations are made.

Key words: Short-effect analogues, long-effect analogues, fixed insulin combinations with analogues

Autor: Doc. dr sci Saša Živić, pedijatar, Dečja interna klinika Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Sremska 24/9.

(Rad je Uredništvo primilo 28. februara 2002. godine)