

FARMAKOKINETIČKO I FARMAKODINAMIČKO MODELIRANJE BAZALNIH INSULINA I ANALOGA

Ivana Damnjanović¹, Radmila Veličković-Radovanović², Aleksandra Catić-Đorđević², Radivoj Kocić³, Vojislav Ćirić³, Irena Conić⁴ i Ljiljana Bjelaković¹

Farmakokinetičko modeliranje podrazumeva postavljanje režima doziranja lekova na osnovu predviđanja toka efekta u zavisnosti od vremena. Zasniva se na merenju mogućih farmakodinamičkih parametara koji korelišu sa farmakokinetičkim podacima.

Imajući u vidu najnovija saznanja o farmakokinetici bazalnih insulina i analoga, cilj rada bio je upoređivanje varijabilnosti njihovog farmakokinetičkog profila korišćenjem indirektnog terapijskog monitoringa, kod bolesnika sa sekundarno insulin zavisnim dijabetes melitusom tip II. Pored toga, ispitivan je uticaj gojaznosti, životnog doba i pola na farmakokinetiku (FK) primenjenih insulina i upoređivana terapijska efikasnost ispitivanih insulinskih analoga u odnosu na NPH insulin.

Ispitivanje je obavljeno na Klinici za endokrinologiju Kliničkog centra u Nišu i obuhvatalo je 60 bolesnika sa dijagnostikovanim dijabetes melitusom tip 2, sekundarno insulin zavisni.

Bolesnici su bili na terapiji NPH insulina duže od jedne godine. Nakon anamnestičkog, kliničkog i laboratorijskog ispitivanja, svi bolesnici su podeljeni u dve terapijske grupe, uz prethodnu obustavu insulinske terapije. Prva grupa obuhvata 30 bolesnika na terapiji insulinom glargine, a druga 30 bolesnika na terapiji insulinom detemir.

Rezultati ispitivanja su pokazali da analozi insulina, zahvaljujući povoljnoj farmakokinetici ispoljavaju značajno bolji terapijski efekat u odnosu na NPH insuline. *Acta Medica Mediana* 2009;48(1):15-19.

Ključne reči: farmakokinetičko-farmakodinamičko modeliranje, NPH insulin, bazalni insulinski analozi, insulin glargine, insulin detemir

Medicinski fakultet u Nišu¹
Institut za farmakokinetiku Medicinskog fakulteta u Nišu²
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Kliničkog centra u Nišu³
Klinika za onkologiju Kliničkog centra u Nišu⁴

Kontakt: Ivana Damnjanović
Bulevar Nemanjića 76/34, Niš
Tel.: 064 2412003
E-mail: ivanadedovic@bankerinter.net

Uvod

Farmakokinetičko modeliranje podrazumeva postavljanje režima doziranja lekova na osnovu predviđanja toka efekta u zavisnosti od vremena. Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje uvedeno je u upotrebu zbog individualne varijabilnosti u efektima, jer koncentracija leka u plazmi nije uvek u korelaciji sa efektima. Modeliranje je jednostavno kod direktnih efekata i brzih mehanizama lekova. Zasniva se na merenju mogućih farmakodinamičkih parametara koji korelišu sa farmakokinetičkim podacima.

U cilju postizanja normoglikemije i redukcije mogućih komplikacija, intenzivirana insulinska terapija postaje optimalan način u tretmanu dijabetes melitusa tip 2. Insulinska terapija se može kombinovati sa oralnim antidijabeticima kako bi se smanjila doza primenjenog insulina i

izbeglo povećanje telesne težine bolesnika. Ipak, tradicionalni insulinski preparati imaju ograničenu primenu. Otkrićem novih, dugodelujućih bazalnih insulinskih analoga: insulina glargine i insulina detemir, omogućeno je poboljšanje farmakokinetičkog i farmakodinamičkog profila insulina u odnosu na NPH insulin (neutral protamin Hagedorn insulin). Na ovaj način, omogućava se veća efikasnost, bezbednost i varijabilnost kontrole glikemije (1).

Insulinski analozi su monomerni insulini čija je kinetika delovanja optimalnija od odgovarajućih preparata humanih insulina. Analozii humanih insulina razvijali su se sa ciljem da se približe fiziološkoj sekreciji insulina. Tri brzodelujuća i dva bazalna insulinska analoga danas se koriste u kliničkoj praksi. Insulin glargine je prvi bazalni analog odobren za kliničku primenu i nakon aplikacije pokazuje bržu regulaciju kontrole glikemije i manji rizik od hipoglikemije u odnosu na NPH insulin (2).

Prednosti upotrebe insulina glargine i insulina detemir u odnosu na primenu NPH insulina su: brže postizanje nižih vrednosti glikemije, smanjeni rizik od noćnih hipoglikemija i smanjena varijabilnost nivoa glukoze u krvi. Glargin i detemir razlikuju se prema početku i dužini trajanja efekta. U navećem broju slučajeva detemir se mora primenjivati dva puta dnevno kod bolesnika sa DM tip 1 i u visokom procentu prilikom terapije

bolesnika sa DM tip 2, dok se insulin glargin primenjuje isključivo jednom dnevno. Iako pokazuju individualne farmakokinetičke i farmakodinamičke profile, glargin i detemir svoj efekat ostvaruju na isti način smanjenjem nivoa glikemije u krvi i redukcijom nivoa glikoziliranog Hb A1C (3).

Varijabilne vrednosti farmakokinetičkih parametara mogu biti prouzrokovane velikim brojem faktora (fiziološki, patološki, spoljašnji, interakcije lekova, nelinearna farmakokinetika), koje treba uzeti u razmatranje pri individualnom prilagođavanju režima doziranja lekova. Čak i u tom slučaju, često ostaje dovoljno razloga za varijabilnost, tako da se u cilju sprovođenja racionalne farmakoterapije uvodi farmakokinetičko-farmakodinamičko modeliranje.

Cilj rada

Imajući u vidu najnovija saznanja o farmakokinetici bazalnih insulina i analoga primarni cilj rada bio je upoređivanje varijabilnosti njihovog farmakokinetičkog profila korišćenjem terapijskog monitoringa, kod bolesnika sa sekundarno insulin zavisnim dijabetes melitusom tip II. Sekundarni ciljevi su bili: ispitivanje uticaja gojaznosti, životnog doba i pola na farmakokinetiku (FK) primenjenih insulina i upoređivanje terapijske efikasnosti ispitivanih insulinskih analoga u odnosu na NPH insulin.

Bolesnici i metodologija rada

U ovoj studiji je korišćena retrospektivna, komparativna metoda kliničkog ispitivanja. Ispitivanje je obavljeno na Klinici za endokrinologiju Kliničkog centra u Nišu i obuhvatilo je 60 bolesnika sa dijagnostikovanom dijabetes melitusom tip 2, sekundarno insulin zavisni.

Bolesnici su bili na terapiji NPH insulinima duže od jedne godine. Nakon anamnestičkog, kliničkog i laboratorijskog ispitivanja, svi bolesnici su podeljeni u dve terapijske grupe, uz prethodnu obustavu insulinske terapije:

I grupa – 30 bolesnika na terapiji insulinom glargine,

II grupa – 30 bolesnika na terapiji insulinom detemir.

Svim bolesnicima su na početku ispitivanja određivani antropometrijski parametri (visina, težina) i indeks mase tela (BMI). Doze insulina su određivane individualno, u zavisnosti od nivoa glikemije i vrednosti glikoziliranog hemoglobina A1c (od 16 do 32 i.j. analoga insulina).

Procena farmakodinamičkog efekta je podrazumevala terapijski monitoring (određivanje i praćenje parametara kontrole glikoregulacije: glikemije i glikoziliranog hemoglobina) u jutarnjem uzorku krvi bolesnika. Laboratorijska ispitivanja su obuhvatala:

- kontrolu glikemije i određivane HbA1c pre upotrebe analoga,
- kontrolu glikemije nakon jednomesečne upotrebe analoga i
- kontrolu glikemije i HbA1c nakon tromesečne primene analoga.

Dobijeni podaci su klasifikovani, tabelarno i grafički prikazani. Rezultati su obrađeni i prikazani prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji. Za testiranje rezultata korišćeni su parametrijski statistički testovi, pre svega Studentov t-test. Razlike na nivou $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$ su uzete kao statistički značajne.

Rezultati istraživanja

Opšte karakteristike ispitivanih bolesnika obolelih od dijabetes melitusa na terapiji NPH insulinima prikazane su u Tabeli 1.

Urađena statistička analiza nije pokazala značajnije razlike u zastupljenosti bolesnika između polova. Prosečno trajanje dijabetes melitusa i starost bolesnika nisu se bitno razlikovali kod bolesnika muškog i ženskog pola. Ispitivani muškarci su znatno viši i veće telesne težine od žena ($p < 0.01$), ali stepen gojaznosti izražen kroz BMI nije značajnije varirao između polova (Tabela 1). Opšte karakteristike ispitivanih bolesnika na različitim terapijskim režimima analoga insulina prikazane su u Tabeli 2.

Bolesnici koji su tretirani insulinom glargine su značajno stariji ($p < 0.05$), dužeg trajanja dijabetes melitusa i većeg stepena gojaznosti ($p < 0.01$) u odnosu na bolesnike koji su primali Detemir. Ostali ispitivani parametri se nisu značajnije razlikovali između grupa (Tabela 2).

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitivanih bolesnika

Broj (%)	žene	muškarci	ukupno
	38 (63%)	22 (37%)	60 (100%)
starost (godine)	58.07±12.08	57.9±13.05	58.01±12.34
trajanje bolesti (meseci)	114.57±75.32	133.2±80	121.4±76.95
visina (cm)	160.84±6.2	171.9±6.3**	164.9±8.2
težina (kg)	69.39±13.2	79±12.58**	72.91±13.7
BMI (kg/m ²)	26.7±4.9	26.31±3.1	26.56±4.33

$p < 0.01^{**}$

Tabela 2. Opšte karakteristike ispitivanih bolesnika na terapiji analogizima insulina

	Glargine	Detemir	ukupno
žene (%)	19 (50%)	19 (50%)	38 (100%)
muškarci (%)	11 (50%)	11 (50%)	22 (100%)
starost (god)	60.9±10.4*	55.13±13.58	58.01±12.34
trajanje bolesti (meseci)	147.56±91.07**	95.26±48.35	121.41±76.95
visina (cm)	163.76±7.38	166.03±8.9	164.9±8.2
težina (kg)	74.2±10.59	71.63±16.31	72.91±13.7
BMI (kg/m ²)	27.6±3.83*	25.53±4.62	26.56±4.33

p<0.05 *, p<0.01 **

Tabela 3. Uticaj gojaznosti, pola i starosti na farmakokinetiku primenjenih insulina I analoga insulina

BMI (kg/m ²)	vrednosti glikemije (mmol/l)		vrednosti HbA1c (%)		% sniženja HbA1c
	NPH	analog	NPH	Analog	
<20	9.93±4.22	7.1±1.99	9.06±0.89**	7.73±1.19	1.33
20-25	9.9±2.2**	7.27±1.04	9.41±1.3**	7.64±0.74	1.77
26-30	9.6±1.8**	6.89±1.09	9.07±1**	7.46±0.94	1.61
>30	11.05±2.66**	7.43±0.78	10.65±1.9**	8.3±1.07	2.35

p<0.01 **

Tabela 4. Praćene FK i FD efekata primenjenih insulina i analoga u odnosu na pol

pol	vrednosti glikemije (mmol/l)		vrednosti HbA1c (%)	
	NPH	analog	NPH	analog
muškarci	9.62±1.7	7.01±1.22**	9.29±1.18	7.53±0.94**
žene	10.17±2.44	7.2±0.99**	9.5±1.44	7.73±0.89**

p<0.01 **

Tabela 5. Praćene FK i FD efekata primenjenih insulina i analoga u odnosu na životno doba bolesnika

starost (god)	vrednosti glikemije (mmol/l)		vrednosti HbA1c (%)	
	NPH	analog	NPH	analog
<65	9.81±2.23**	7.14±0.97	9.41±1.42**	7.65±0.92
>65	10.37±2.19**	7.11±1.33	9.46±1.16**	7.67±0.91

p<0.01 **

Uticaj gojaznosti na FK osobine farmakodinamički odgovor kako primenjenih analoga tako NPH insulina prikazan je u Tabeli 3.

Rezultati su pokazali da porast stepena gojaznosti dovodi do pogoršanja glikoregulacije, pri čemu je primena analoga insulina nakon 3 meseca dovela do značajne redukcije vrednosti jutarnje glikemije i glikoziranog hemoglobina u odnosu na terapiju NPH insulinima (p<0.01). Sniženje vrednosti glikemije i HbA1c uočljiv je kako kod normalno uhranjenih tako i kod gojaznih bolesnika (Tabela 3).

Uticaj pola ispitivanih bolesnika na FK i FD efekat primenjenih insulina i insulinskih analoga prikazan je u Tabeli 4.

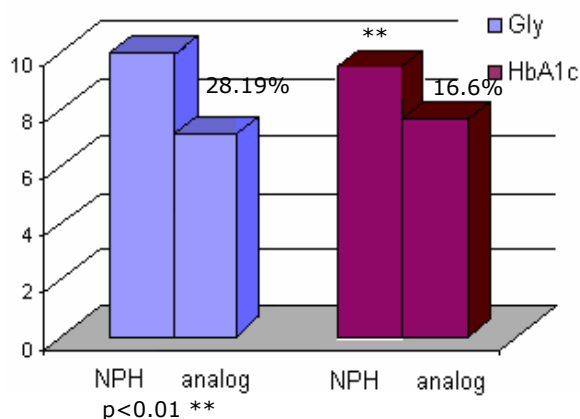
Nije registrovana značajnija razlika u ispoljavanju FK osobina i farmakodinamičkog odgovora između NPH insulina i analoga u odnosu na pol. Primena analoga insulina dovodi do značajnog

sniženja glikemije i HbA1c nakon 3 meseca primene kod bolesnika oba pola (p<0.01) (Tabela 4).

Praćenje uticaja starijeg životnog doba na FK i FD efekta primenjenih insulina i analoga prikazan je u Tabeli 5.

Ispitivanjem uticaja životnog doba na farmakokinetički profil i farmakodinamički efekat NPH insulina i analoga nije registrovana značajnija razlika. Primena analoga insulina u periodu od 3 meseca dovodi do značajnog sniženja glikemije i redukcije vrednosti glikoziliranog hemoglobina kod bolesnika mlađih i starijih od 65 godina (p<0.01) (Tabela 5).

Sa Grafikonu 1. se može zaključiti da su vrednosti glikemije bile statistički značajno niže za 28.19%, dok je sniženje glikoziliranog hemoglobina iznosilo 16.6% nakon tromesečne primene analoga insulina.



Grafikon 1. Vrednosti glikemije i glikoziranog hemoglobina kod primenjenih insulina

Diskusija

Benefit kontrole glikemije u cilju smanjenja rizika mikrovaskularnih komplikacija kod bolesnika sa dijabetesom tipa 1 i 2 (DM tip2) danas je potvrđen od strane nekoliko velikih studija (4).

Nekoliko faktora značajno ograničava normalizaciju nivoa glikemije kod bolesnika sa dijabetes melitusom. Oni su udruženi sa hiperglikemijom, neželjenim efektima lekova, kontraindikacijama za primenu pojedinih lekova (renalna disfunkcija, srčana insuficijencija), rizikom od hipoglikemije uzajamnim uticajem kontrole glikemije povećanja telesne težine (5).

Oralnih antidijabetici se primenjuju u terapiji dijabetes melitusa radi održanju ciljnog nivoa glikemije u kratkom vremenskom periodu. Međutim, progresivna priroda DM tip 2 najčešće zahteva kombinaciju više oralnih preparata, dok se dugotrajna kontrola glikemije obično postiže primenom insulinske terapije. Stepenu pouzdanosti i bezbednosti često ograničava optimalnu primenu antidijabetika, kao što su derivati sulfoniluree i tiazolidindienoni (6). Insulinski tretman je nesumnjivo indikovao kod bolesnika sa DM tip 2 u kojih postoji izražen insulinski deficit. Lečenje se smatra uspešnim ako primenjena terapija dovodi do regulacije dijabetesa tokom dužeg vremena. Ciljevi terapije dijabetesa su: postizanje normoglikemije ili približno normoglikemije, sprečavanje ili kontrola hipertenzije, regulisanje hiperlipidemije i prevencija vaskularnih komplikacija (7).

Sprovedeno ispitivanje je pokazalo da porast stepena gojaznosti pogoršava glikoregulaciju kod bolesnika sa dijabetes melitusom. Posle tromesečne primene analoga insulina dolazi do značajne redukcije glikemije i glikoziranog hemoglobina u odnosu na početnu terapiju NPH insulinima ($p < 0.01$) (Tabela 3). Bazalna insulinska suplementacija ne indukuje značajan porast telesne težine. Doza insulina mora se prilagoditi prvenstveno jutarnjoj glikemiji, a koriguje se prema stepenu gojaznosti, kao najznačajnijem kliničkom markeru insulinske rezistencije (8).

Uvođenjem u terapiju DM tip 2 analoga insulina dobija se nova dimenzija u lečenju ovih bolesnika. Farmakokinetičko-farmakodinamičkom procenom analoga u ovom istraživanju utvrđen je statistički značajan farmakodinamički efekt nakon tri meseca u smislu značajnog pada vrednosti glikemije i glikoziranog hemoglobina ($p < 0.01$)

(Grafikon 1). Naši rezultati su u saglasnosti sa brojnim literaturnim podacima (3,4,8). Klinička iskustva sa primenom analoga insulina u lečenju DM tip 2 su pokazala superiorniji efekat i bolju podnošljivost. Pregledom literature može se konstatovati da su pojedini autori utvrdili nižu incidencu simptomatske hipoglikemije u grupi bolesnika tretiranih analogima insulina u odnosu na bolesnike koji su lečeni NPH insulinom (9).

Incidencija noćne hipoglikemije u bolesnika na analogima insulina bila je niža u većini prezentovanih studija (4,8,9). Takođe je za insulin glargine pokazano da omogućava bolju kontrolu glikemije i da je povezan sa nižim rizikom od hipoglikemije kod bolesnika sa tipom 2 diabetes mellitusa koji su prethodno lečeni oralnim hipoglikemicima, kombinacijom oralnih hipoglikemika i NPH insulina ili samo bazalnim insulinom (NPH), insulin ili insulin lente (10). Tromesečni terapijski monitoring sa analogima insulina (glargine i detemir) utvrdio je značajnu redukciju glikemije i glikoziranog hemoglobina u odnosu na inicijalnu terapiju NPH insulinima. Vrednosti glikemije u toku primene analoga bile su niže za 28.19%. Sniženje glikoziranog hemoglobina iznosi 1.56%, što je u skladu sa vrednostima dobijenim u studiji Rosenstock-a i saradnika (11).

Insulin glargin obezbeđuje ekvivalentnu kontrolu glikemije u odnosu na NPH insulin i ona je udružena sa smanjenim procentom hipoglikemija, pogotovo noćnih, zahvaljujući dvadesetčetvoročasovnom profilu delovanja (12).

Insulin detemir je novi insulinski analog, superiorniji u odnosu na NPH insulin. Ovaj insulinski analog pokazuje kraće vreme aktivnosti u odnosu na insulin glargine (13).

Jedan od načina odlaganja i redukcije komplikacija u dijabetes melitusu jeste održavanje permanentne normoglikemije, jer se na taj način smanjuje inflamacija i oksidativni stres (14), kako kod odraslih tako i kod dece i adolescenata (15). Literaturni podaci pokazuju da dugodelujući analogi glargin i detemir pružaju niži rizik od hipoglikemije i poboljšavaju kontrolu glikemije (9). Intenzivne titracije doza glargina i detemira olakšavaju postizanje ciljnih nivoa glikemije. Razvoj dobre kontrole glikemije sa niskim rizikom razvoja hipoglikemija omogućen je jednostavnom primenom bazalnih insulinskih analoga (16).

Zaključak

Analozi insulina poseduju značajno bolji farmakokinetički profil i farmakodinamički efekat u odnosu na NPH insuline kod gojaznih bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2, bez značajne razlike u varijabilnosti farmakokinetike uzrokovane polom i starošću.

Rezultati ispitivanja su pokazali da analogi insulina, zahvaljujući povoljnoj farmakokinetici ispoljavaju značajno bolji terapijski efekat u odnosu na NPH insuline.

Zahvaljujući specifičnoj farmakokinetici analoga insulina koja je najbliža fiziološkom profilu bazalne insulinizacije utvrđena je njihova prednost u odnosu na NPH insulin, kod bolesnika sa sekundarno insulin zavisnim dijabetes melitusom, na osnovu indirektnog terapijskog monitoringa.

Literatura

- Baxter MA. The role of new basal insulin analogues in the initiation and optimisation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2008;45(4):253-68.
- Roach P. New insulin analogues and routes of delivery: pharmacodynamic and clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(9):595-610.
- Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG, Perriello G, Torlone E, Bolli GB. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(1):3-10.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
- Hoogwerf BJ, Doshi KB, Diab D. Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(2):355-62.
- Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ. New Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus : What is their Place in Therapy? *Drugs* 2008;68(15):2131-62.
- Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. *BMJ* 2000;320(7236):705-8.
- Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124:136-47.
- Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2008;25(8):924-32.
- Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. US Insulin Glaraine (HOE 901) type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care* 2000; 23:1137-42.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3080-6.
- Elrishi MA, Jarvis J, Khunti K, Davies MJ. Insulin glargine and its role in glycaemic management of Type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(8):1099-110.
- Roach P. New insulin analogues and routes of delivery: pharmacodynamic and clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(9):595-610.
- Ilic D, Pesic M, Savic T, Stankovic N, Djindjic B. Gender-related difference in inflammatory and lipid parameters in patients with diabetes mellitus type 2. *Acta Medica Medianae* 2008; 47(3):39-43.
- Stankovic S, Zivic S, Pesic M, Cvetkovic T, Pancic D, Stankovic M. Importance of good glycoregulation in prevention of atherosclerosis in children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *Acta Medica Medianae* 2008; 47(2):5-9.
- Baxter MA. The role of new basal insulin analogues in the initiation and optimisation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2008;45(4):253-68.

PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC MODELLING OF BASE INSULINS AND ANALOGS

Ivana Damjanovic, Radmila Velickovic-Radovanovic, Aleksandra Catic-Djordjevic, Radivoj Kocic, Vojislav Ciric, Irena Conic and Ljiljana Bjelakovic

Pharmacokinetic modeling implies establishing the medicine dosage regime based on the anticipated course of the effect, depending on the given time. It is based on measuring possible pharmacodynamic parameters that correlate with pharmacokinetic data.

Taking into consideration the latest discoveries on the pharmacokinetics of the base insulins and analogs, the primary aim of this paper was to compare the variability of their pharmacokinetic profile by using therapy monitoring in the patients suffering from the secondary insulin-dependent diabetes mellitus, type II. The secondary aims were: examining the influence of obesity, age and sex onto the pharmacokinetics (PK) of the applied insulins, and comparing therapeutic efficiency of the examined insulin analogs with NPH insulin.

The research was performed at the Endocrinology Clinic, Clinical Center Nis, and it included 60 patients suffering from the secondary insulin-dependent diabetes mellitus, type II.

The patients were on therapy including the use of NPH insulins for more than a year. All the patients were divided into two therapy groups, with the previous suspension of the insulin therapy: 30 patients on therapy including the use of "glarginee" insulin and 30 patients on therapy including the use of "detemir" insulin.

By means of pharmacokinetic-pharmacodynamic analog estimation in this research, after three months, a statistically significant pharmacodynamic (PD) effect was determined, in the sense of a significant drop in the glycaemia and glycolised hemoglobin value. *Acta Medica Medianae* 2008;47(4):15-19.

Key words: *pharmacokinetic, pharmacodynamic, modelling, NPH insulin, detemir, insulin, glarginee*