

Farmakologija insulina

Marija J. Marinko, Nenad Ugrešić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet
Katedra za farmakologiju
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Insulin je anabolički i antikatabolički hormon koji ima važnu ulogu u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i masti.

Insulin je jedino sredstvo koje se koristi za kontrolu nivoa glukoze u krvi kod svih oblika dijabetes melitusa. Osim toga, važan je u terapiji dijabetesne ketoacidoze i ima značajnu ulogu u lečenju hiperglikemijske, hiperosmolarne, neketonske kome, kao i u perioperativnom tretmanu bolesnika sa dijabetesom.

Preparati insulina koji se koriste u današnje vreme su rezultat rekombinantne DNK tehnologije i sadrže sekvencu aminokiselina identičnu humanom insulinu. Takođe, modifikacijama u molekulu insulina dobijeni su insulinski analozi sa ciljem poboljšavanja farmakokinetičkih osobina.

U ovom radu su opisani preparati insulina, njihova podela, osnovne karakteristike i bezbednost primene u trudnoći.

Ključne reči: insulin, insulinski analozi, trudnoća

Insulin je anabolički i antikatabolički hormon koji ima važnu ulogu u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i masti (1). Sintetiše se u beta (β) ćelijama Langerhans-ovih ostrvaca iz svog prekursora proinsulina, čiji je biološki potencijal svega 3-5% u poređenju sa efektom insulina (2). Molekul insulina je mali protein koji se sastoji od 51 aminokiseline, u okviru dva polipeptidna lanca A i B koja su međusobno povezana sa dva disulfidna mosta, pri čemu u lancu A postoji još jedan disulfidni most (2,3). Izolovani polipeptidni lanci su biološki neaktivni (4).

U β ćelijama, insulin se čuva u granulama u obliku kristala - heksamera koji se sastoje od dva atoma cinka i šest molekula insulina (3,4). Veruje se da cink ima bitnu ulogu u formiranju heksamera i da taj proces ubrzava pretvaranje proinsulina u insulin i skladištenje ovog hormona. U rastvoru, insulin može postojati u obliku monomera, dimera i heksamera (4).

Glavni stimulus za sekreciju insulina je glukoza, mada su i mnogi drugi faktori, uključujući aminokiseline, kateholamine, glukagon i somatostatin, uključeni u regulaciju njegove sekrecije. Sekrecija insulina nije konstantna i maksimum se javlja kao odgovor na unos hrane (5). Tokom perioda gladovanja, sekrecija je na niskom, bazalnom nivou (0.5-1 i.j./sat). Tokom jela, nivo glukoze u krvi raste, a odgovor, u vidu sekrecije insulina, javlja se u dve faze. Prva faza insulinskog odgovora traje oko 10 minuta i služi da suprimira produkciju glukoze u jetri. Ovaj bolus insulina minimizira hiperglikemiju tokom jela i u postprandijalnom periodu. Gubitak prve faze insulinskog odgovora je rani događaj u progresiji intolerancije glukoze u dijabetes melitusu (DM). Drugu fazu insulinskog odgovora karakteriše postepeno povećanje sekrecije insulina i stimulacija preuzimanja glukoze u insulin-zavisna periferna tkiva. Tokom ovog perioda 80-85% metabolizma glukoze odvija se u mišićima. Postepeno oslobađanje insulina omogućava telu da odgovori na nove količine glukoze koje dolaze iz digestivnog trakta i da održi nivo glukoze u određenim granicama (1).

Poluživot cirkulišućeg insulina je 5-6 minuta kod zdravih osoba (4). Jetra i bubrezi su glavni organi koji uklanjaju insulin iz cirkulacije. Oko 60% insulina oslobođenog iz pankreasa se normalno metaboliše u jetri u koju stiže putem portalne cirkulacije, a 35-40% u bubrezima. Ipak, kod dijabetičara koji se leče insulinom ovaj odnos je obrnut, pa se oko 60% egzogenog insulina metaboliše u bubrezima, a u jetri svega 30-40% (3).

Insulin je jedino sredstvo koje se koristi za kontrolu nivoa glukoze u krvi kod svih oblika DM-a. Insulin predstavlja osnovni tretman za:

- sve obolele od DM tipa 1;
- pacijente sa DM tipa 2 kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola glikemije dijetom i/ili oralnim hipoglikemicima;

- pacijente sa
- gestacijski d
Pored toga, ins
značajnu ulogu u leče
kao i u perioperativnor

Preparati insul
rekombinantne DNK
humanom insulinu. M
analozni sa ciljem pob
insulin, koji se od hur
koriste (1).

Koncentracije
internacionalnim jedi
imaju koncentraciju 1

Prema dužini i
klasifikuju na:

- insuline sa
- insuline sa
- insuline sa

Na dužinu tra
mesto primene insuli

Najčešći nači
regione tela (prednji
intravenska, intran
primenjen per-os
gastrointestinalnom
insulinski PEN-ovi
dizajnirane brizgali
insulin i veoma tar
zupčastog mehaniz
Preparati insulina s
sobnoj temperaturi

Supkutana p
insulina na najma
normalan brzi pora
insulin difunduje u
cirkulaciju; na taj
metabolizam izost
značajan uspeh (4)

- pacijente sa dijabetesom posle pankreatektomije;
- gestacijski dijabetes (1).

Pored toga, insulin je važan u terapiji dijabetesne ketoacidoze i ima značajnu ulogu u lečenju hiperglikemijske, hiperosmolarne, neketonske kome, kao i u perioperativnom tretmanu bolesnika sa dijabetesom (4).

Preparati insulina koji se koriste u današnje vreme su rezultat rekombinantne DNK tehnologije i sadrže sekvencu aminokiselina identičnu humanom insulinu. Modifikacijama u molekulu insulina dobijeni su insulinski analozi sa ciljem poboljšavanja farmakokinetičkih osobina. Govedi i svinjski insulin, koji se od humanog razlikuju za 3 odnosno 1 aminokiselinu, više se ne koriste (1).

Koncentracije i doze insulina za terapijsku primenu izražavaju se u internacionalnim jedinicama. Da bi se izbegla zabuna, svi preparati na tržištu imaju koncentraciju 100 i.j./ml (1).

Prema dužini trajanja dejstva različite formulacije insulina se najčešće klasifikuju na:

- insuline sa brzim početkom i kratkotrajnim dejstvom;
- insuline sa srednje dugotrajnim dejstvom;
- insuline sa dugotrajnim dejstvom (1).

Na dužinu trajanja mogu uticati individualne razlike i status pacijenta, mesto primene insulina, vrsta i doze insulina (1).

Najčešći način primene insulina je supkutana (s.c.) primena u različite regione tela (prednji trbušni zid, nadlaktica, podlaktica, glutealna regija), a retko intravenska, intramuskularna ili intraperitonealna primena (1). Insulin primenjen per-os nema hipoglikemijski efekat jer se inaktivira u gastrointestinalnom traktu (5). Za supkutanu primenu koriste se špric i igla, insulinski PEN-ovi i supkutana insulinska pumpa. PEN-ovi su specijalno dizajnirane brizgalice, veličine i oblika olovke, sa rezervoarom koji sadrži insulin i veoma tankim iglama. Doziranje se vrši jednostavnim pokretanjem zupčastog mehanizma u smeru kazaljke na satu. Interval doziranja je 2 i.j. Preparati insulina se čuvaju u frižideru, a većina može da traje i do 28 dana na sobnoj temperaturi (1).

Supkutana primena preparata insulina se razlikuje od fiziološke sekrecije insulina na najmanje dva načina: 1) kinetika preparata insulina ne imitira normalan brzi porast i pad insulinske sekrecije u odgovoru na unos hrane i 2) insulin difunduje u perifernu cirkulaciju umesto da bude sekretovan u portalnu cirkulaciju; na taj način, direktni efekat sekretovanog insulina na hepatički metabolizam izostaje. Ipak, kada se lečenje sprovodi pažljivo, može se postići značajan uspeh (4).

Insulini sa brzim početkom i kratkotrajnim dejstvom

U insuline sa brzim početkom i kratkotrajnim dejstvom spadaju kratkodjelujući humani insulin i brzodelujući analozi insulina (2).

Kratkodjelujući humani insulin (rastvorljivi) je nemodifikovani kristalni insulin koji se često naziva i prirodni insulin (1,6). To je neutralni bistri rastvor biosintetskog insulina, čiji je molekul identičan humanom insulinu (2,3,6). Kod s.c. primene, dejstvo mu počinje za 30 minuta, maksimalni efekat se postiže između 1-3 sata, a dejstvo traje 5-8 sati (2,3). Upravo heksamerna struktura prirodnog insulina uzrokuje kašnjenje u početku dejstva i produžava vreme do postizanja maksimuma. Insulinski heksameri su isuviše veliki i glomazni da bi prošli kroz vaskularni endotel u cirkulaciju, pa je pre apsorpcije neophodno da disosuju prvo u dimere, a zatim i u monomere (3). Zbog toga je neophodno primeniti lek 30-45 minuta pre obroka kako bi se izbegla neusklađenost sa potrebama za insulinom (3,6). Ako bi se primenio u vreme obroka, zbog bržeg porasta koncentracije glukoze u krvi nego koncentracije insulina, došlo bi do rane postprandijalne hiperglikemije i povećanog rizika od kasnije hipoglikemije (3).

Humani insulin (rastvorljivi) je jedini insulin koji se može primeniti intravenski, a može se koristiti i intramuskularno (3,4,6). Posle intravenske injekcije, javlja se brzi pad koncentracije glukoze u krvi, a maksimum se postiže za 20-30 minuta jer, zbog razblaživanja, heksameri insulina odmah disosuju u monomere. Intravenska primena insulina je naročito korisna kod pacijenata sa ketoacidozom ili u stanjima kada se potrebe za insulinom mogu brzo menjati, kao što su perioperativni period, porođaj ili stanja akutnih infekcija (3,4).

Postoje tri brzodelujuća analoga insulina dostupna na tržištu: insulin lispro, insulin aspart i insulin glulizin (2,3,4). Posle s.c. primene, oni se apsorbuju tri puta brže od humanog insulina i samim tim se javlja brži porast koncentracije insulina u plazmi i raniji hipoglikemijski efekat (4). Zbog toga insulinski analozi mnogo bolje imitiraju fiziološko lučenje endogenog insulina tokom jela nego humani insulin. Trajanje dejstva im je retko duže od 3-5 sati što smanjuje rizik od kasnije postprandijalne hipoglikemije (3).

Insulin lispro je prvi komercijalno dostupni analog insulina. Identičan je humanom insulinu, osim na pozicijama 28 i 29 u lancu B na kojima je zamenjeno mesto dvema aminokiselinama - prolin je sa pozicije B28 pomeren na B29, a lizin sa B29 na B28 (3,4). Ova promena nije uticala na osobinu vezivanja za insulinski receptor ili poluživot u cirkulaciji, ali je značajno smanjila sklonost ka asocijaciji molekula (3). Kao i humani insulin, insulin lispro se u preparatima na tržištu nalazi u obliku heksamera kako bi mu se

produžio vek
insulin lispro
početak dejstva
Korišćenjem i
smanjenje pr
(procenjena na
0,5%) (4).

Insulin
kiselinom (3,
monomer-mom
poziciji B23,
insulin aspart
dejstvo na kor
hipoglikemije

Insulin
kiselinu umes
analog, ova m
brze disocijac
pogledu apsor
(3,4).

Svi brz
mogu biti pr
značajne klin
količinu hran
primenjene do
doći do postpr
ili gubitkom
stvarnoj količi

Insulini sa s

Srednje
postepeno, čin
korišćena pre
insulin) i lento

NPH
insulina sa o
komponenti i
kompleksa sp
dobija prepar

produžio vek trajanja. Za razliku od humanog insulina, posle s.c. injekcije insulin lispro skoro trenutno disosuje u monomere i brzo apsorbuje, pa se početak dejstva javlja za 5-15 minuta, a maksimum postiže za oko 1 sata (3,4). Korišćenjem insulina lispro u poređenju sa humanim insulinom postiže se smanjenje prevalencije hipoglikemije za 20-30%, a kontrola glikemije (procenjena na osnovu hemoglobina A_{1c}) je skromno, ali značajno bolja (0,3-0,5%) (4).

Insulin aspart je nastao zamenom prolina na poziciji B28 asparaginskom kiselinom (3,4). Ovom modifikacijom je značajno smanjena normalna monomer-monomer interakcija između prolina na poziciji B28 i glicina na poziciji B23, a samim tim i agregacija molekula insulina (3). Kao i lispro, insulin aspart brzo disosuje na monomere posle s.c. primene, a pokazuje i slično dejstvo na kontrolu glikemije i učestalost hipoglikemija, uz nižu stopu noćne hipoglikemije kada se poredi sa humanim insulinom (4).

Insulin glulizin ima lizin umesto asparagina na poziciji B3 i glutaminsku kiselinu umesto lizina na poziciji B29 (3). Kao i kod drugih brzodelujućih analoga, ova modifikacija je dovela do smanjenja agregacije molekula insulina i brze disocijacije na aktivne monomere, tako da pokazuje slične osobine u pogledu apsorpcije, vremenskog profila u plazmi i dejstva sa drugim analogima (3,4).

Svi brzodelujući insulinski analozi, zbog svog brzog početka dejstva, mogu biti primenjeni neposredno pre ili čak posle obroka što može dati značajne kliničke prednosti. Mnogi pacijenti sa dijabetesom jedu manju količinu hrane nego što su prvobitno planirali. Tada, zbog prethodno primenjene doze insulina izračunate na osnovu planiranog većeg obroka, može doći do postprandijalne hipoglikemije. Zato bi kod pacijenata sa gastroparezom ili gubitkom apetita, primena insulina posle obroka, čija je doza prilagođena stvarnoj količini unete hrane, mogla dati mnogo bolju kontrolu glikemije (4).

Insulini sa srednje dugotrajnim dejstvom

Srednjedelujući insulini su formulisani da se posle s.c. primene rastvaraju postepeno, čime se dužina trajanja njihovog dejstva produžava. Dva najčešće korišćena preparata su NPH (neutral protamine Hagedorn) insulin (izofan insulin) i lente insulin (insulin cink suspenzija) (4).

NPH insulin je neutralna suspenzija koja sadrži kompleks humanog insulina sa odgovarajućom količinom proteina protamina (tako da nijednoj komponenti ne ostane slobodnih veznih mesta) (2,3,6). Insulin se iz ovog kompleksa sporo oslobađa posle proteolitičke degradacije protamina, pa se dobija preparat sa odloženim početkom i produženim trajanjem dejstva (5,6).

Dejstvo mu počinje za 1-2 sata, maksimalni efekat se postiže između 4-6 sati, a dejstvo traje 8-12 sati (2). Sa pojavom dugodelujućih insulina, upotreba NPH insulina je opala zbog nemogućnosti da se tačno predvidi kad se javlja maksimalni efekat, ali i zbog trajanja dejstva koje je kraće od 24 sata. Pored toga, protamin je strani protein koji može da poveća mogućnost pojave alergijskih reakcija. NPH insulin može da se meša sa humanim insulinom i koristi odmah ili da se čuva 1 mesec na sobnoj temperaturi ili 3 meseca u frižideru. Može se mešati i sa brzodelujućim analogima, ali tada mora da se primeni odmah zbog nestabilnosti takvih mešavina (6). Da bi se to prevazišlo, razvijeni su srednjedelujući „NPL” (neutral protamine lispro) i „NPA” (neutral protamine aspart) insulini koji se sastoje od izofan kompleksa protamina sa lispro, odnosno aspart insulinom, a imaju isto trajanje dejstva kao i NPH insulin (3). Na tržištu su dostupne formulacije koje sadrže kombinacije NPL/insulin lispro i NPA/insulin aspart (3,6).

Lente insulin je neutralna suspenzija insulina 30% u amorfnom i 70% u kristalnom obliku. To je zamućen rastvor i ne sme se upotrebiti ako ne postane potpuno ujednačen kada se promućka. Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji sa insulinom kratkog dejstva (2).

Insulini sa dugotrajnim dejstvom

U dugodelujuće insuline spadaju *ultralente insulin* (kristalni insulin cink suspenzija) i *protamin cink insulin* (4,5). Imaju odložen početak i produženo vreme do postizanja maksimuma dejstva, pa su uvedeni u cilju obezbeđivanja niske, bazalne koncentracije insulina tokom dana (4). Generalno, dejstvo im počinje 4 sata posle s.c. primene, maksimalni efekat se postiže za 10-20 sati, a ukupno dejstvo traje i do 36 sati (5). Kod ultralente insulina dug poluzivot otežava određivanje optimalnog doziranja jer je potrebno nekoliko dana lečenja da se postignu ravnotežne koncentracije. Primenjuje se jedanput ili dva puta dnevno, a doze podešavaju prema vrednostima jutarnje glikemije. Protamin cink insulin se veoma retko koristi zbog veoma nepredvidljivog i produženog toka dejstva (4).

Insulinski analogi - *insulin glargin* i *insulin detemir* su takođe dugodelujući, a razvijeni su zbog farmakokinetičkih ograničenja koje ima ultralente insulin s ciljem da obezbede pogodniju bazalnu insulinizaciju (3,4). Prilikom njihove primene ne javlja se karakterističan pik maksimalnog dejstva već imaju širok plato koncentracije, pa se primenjuju nezavisno od obroka i doba dana (3,6).

Insulin glargin se razlikuje od humanog insulina za 3 aminokiseline - dva molekula arginina su dodata na C terminalni kraj B lanca, a asparagin u A lancu na poziciji 21 je zamenjen glicinom (3,4). Promena na B lancu dovela je do

pomeranja
je smanje
lancu u c
potpuna r
(pH=4) i
supkutano
i ujedna
kontinuir
insuliniza
primenjuj
insulinom
poređenju
delovanje
24 sata p
bazalne i
apsorpcije
(stomak, r
nekoliko
delovanja
koncentra
tokom 11.
dana sa p

Ins

treonina
kiselinsko
molekulu
molekula
i diheksa
prisustvo
ubrizgava
dozno-zav
koncentra
od primer
dnevno. U
predvidlj
rizik od p

Upotreba

Tru
komplikac

pomeranja izoelektrične tačke insulina glargina sa $\text{pH}=5,4$ prema $\text{pH}=7,0$ čime je smanjena rastvorljivost molekula pri fiziološkom pH , dok je promena u A lancu u osnovi povećala stabilnost ovog molekula (2,6). Ovim je postignuta potpuna rastvorljivost insulina glargina u kiseloj sredini bočice pre injekcije ($\text{pH}=4$) i formiranje amorfnih mikroprecipitata u neutralnoj pH sredini supkutanog tkiva nakon primene (2,4,6). Pojedinačni molekuli insulina se sporo i ujednačeno oslobađaju iz ovih mikroprecipitata i obezbeđuju nizak, kontinuirani nivo cirkulišućeg insulina, odnosno ravnomernu bazalnu insulinizaciju (3). Zbog kiselog pH rastvora insulina glargina, on ne može da se primenjuje intravenski ili da se meša sa kratkododelujućim preparatima (humanim insulinom i brzododelujućim analogima) zbog njihovog neutralnog pH (3,4,6). U poređenju sa NPH ili ultralente insulinom karakteriše se sporijim, ali dužim delovanjem, uz značajno manji stepen variranja nivoa insulina u plazmi tokom 24 sata posle primene pojedinačne ili multiplih doza. Time se dobija profil bazalne insulinizacije koji je mnogo bliži fiziološkom profilu (2). Stepens apsorpcije insulina glargina se ne razlikuje u odnosu na mesto aplikacije (stomak, ruka, noga), a ne dolazi ni do akumulacije u supkutanom tkivu posle nekoliko injekcija, iako se zadržava u plazmi duže od 24 sata (2,4). Početak delovanja registruje se oko 1,5 sat posle s.c. primene, a maksimalne koncentracije se postižu posle 4-6 sati (2,3). Maksimum dejstva se održava tokom 11-24 sata (3). Primenjuje se obično jedanput dnevno u bilo koje doba dana sa podjednakom efikasnošću (4).

Insulin detemir je dobijen iz humanog insulina uklanjanjem krajnjeg treonina sa pozicije B30 i vezivanjem miristinske kiseline (C14 masno-kiselinskog lanca) za lizin na poziciji B29 (3). Ovim modifikacijama u molekulu dobija se produženo dejstvo usled povećane asocijativnosti samih molekula na mestu ubrizgavanja, što omogućava formiranje stabilnih heksamera i diheksamera i odlaže apsorpciju slobodnih molekula u krv. Osim toga, prisustvo masne kiseline omogućava vezivanje za albumine na mestu ubrizgavanja što dodatno produžava vreme apsorpcije (2). Insulin detemir ima dozno-zavisan početak dejstva i javlja se 1-2 sata posle primene, maksimalne koncentracije se postižu za 6-8 sati, a trajanje dejstva je do 24 sata u zavisnosti od primenjene doze. To omogućava da se primenjuje jedanput ili dva puta dnevno. U poređenju sa drugim srednje- i dugododelujućim insulinima, ima predvidljiv profil dejstva, smanjuje rizik od porasta telesne mase i smanjuje rizik od pojave hipoglikemije tokom noći (2,3).

Upotreba insulina u trudnoći

Trudnoća je stanje koje može uticati na kontrolu dijabetesa i njegove komplikacije. U trudnoći je povećana učestalost hipoglikemija, pri čemu je

značaj koji se tome pridaje smanjen. Mučnina i povraćanje mogu poremetiti kontrolu glikemije, a kod jako izraženih simptoma (hyperemesis gravidarum) može doći i do ketoacidoze. Trudnoća je povezana sa pojavom dijabetesne retinopatije, a može ubrzati i razvoj terminalne bubrežne insuficijencije. Upotreba opšte anestezije kod žena sa dijabetesom značajno povećava rizik od razvoja hipoglikemije (7).

Kao što trudnoća utiče na dijabetes i dijabetes utiče na trudnoću povećavajući rizik od spontanih pobačaja, kongenitalnih malformacija i perinatalne smrti. Zbog toga je kontrola dijabetesa pre, tokom i neposredno posle trudnoće važna uz poštovanje preporuka o lečenju koje proizilaze iz kliničkih studija i dugogodišnje prakse (7).

Insulin predstavlja lek izbora u terapiji dijabetesa u trudnoći. Prema važećim preporukama, ne postoji dovoljno dokaza o bezbednoj upotrebi dugodelujućih analoga insulina tokom trudnoće, pa zbog toga NPH insulin (izofan insulin) ostaje prvi izbor u terapiji. Što se tiče brzodelujućih insulinskih analoga (lispro i aspart), podaci iz kliničkih ispitivanja i drugih izvora ne ukazuju da oni negativno utiču na trudnoću ili zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Upotrebu insulina glulizina i dugodelujućih analoga (glargina i detemira) treba izbegavati dok se ne dobije dovoljno dokaza o njihovoj bezbednosti u trudnoći (7).

Posle porođaja, kod žena koje su i ranije imale dijabetes, dozu insulina treba odmah smanjiti i pažljivo pratiti glikemiju radi uspostavljanja adekvatnog doziranja. U postnatalnom periodu je rizik od hipoglikemije povećan naročito kada žene doje.

Kod žena sa gestacijskim dijabetesom, koje su na hipoglikemijskoj terapiji, lečenje treba obustaviti odmah nakon porođaja (7).

Litera

1. U
z
2. U
s
3. K
v
4. P
n
E
5. S
C
6. C
V
P
7. M
P
J

Literatura

1. Ugrešić N, Pavlović M. Dijabetes melitus. U: Ugrešić N ured., Farmakoterapija za farmaceute, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2011; 463-85.
2. Ugrešić N ured. Farmakoterapijski vodič 4. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd 2008; 101-30.
3. Katzung BG. Basic and Clinical pharmacology. 10th ed.; 2007. (elektronska verzija)
4. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus. In: Brunton LL, et al. eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed., McGraw Hill, New York; 2011, 1237-73.
5. Sweetman SC, ed. Martindale: The complete drug reference. 36th ed. London-Chicago. Pharmaceutical Press; 2009.
6. Cook CL, Johnson JT, Wade WE. Diabetes mellitus. In: Chisholm-Burns M, Wells BG, Schwinghammer TL et al. eds. Pharmacotherapy Principles & Practice. McGraw-Hill, New York; 2008, 643-66.
7. National Collaborating Centre for Women's and children's Health. Diabetes in pregnancy. Clinical guideline. RCOG Press, London, March 2008 (revised reprint July 2008).

Pharmacology of insulin

Marija J. Marinko, Nenad Ugrešić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy
Department of Pharmacology
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Univerz
farmak

Summary

Insulin is anabolic and anti-catabolic hormone which has an important role in the metabolism of carbohydrates, proteins and lipids.

In addition, insulin is the only agent used in all forms of diabetes mellitus for blood sugar control. Further, insulin is critical for the management of diabetic ketoacidosis, and it has an important role in the treatment of hyperglycemic, nonketotic coma and in the perioperative management of diabetic patients.

Commercial insulin preparations, used today, represent result of recombinant DNA technology and have amino acid sequence identical to human insulin. Also, insulin analogs are produced by modifications in insulin molecule in order to improve pharmacokinetic properties.

In this article, insulin preparations are described including their classification, characteristics and safety of use in a pregnancy.

Keywords: insulin, insulin analogs, pregnancy

Kratak sadr

Kod pa
antihiperглиkemij
mikrovaskularnih
dijagnoze bolesti
četiri osnovna n
kako deluju deri
receptora za gluk
4) – gliptini; sup
tkiva na insulin
analozi amiloid
glukozidaze. Sa
amilina, svi nav
stila i metform
meglitinidi, GLP
komponente dv
glukozidaze se
mehanizma dejs
izboru terapije z

Ključne
