

Nove vrste inzulinskih analoga i njihova primjena u liječenju tipa 1 šećerne bolesti

Leskur, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:121230>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Leskur

Nove vrste inzulinskih analoga i njihova primjena u liječenju tipa 1
šećerne bolesti

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavodu za endokrinologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Maje Baretić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

KRATICE

T1ŠB – tip 1 šećerne bolesti

IDF – International Diabetes Federation (hrv. Međunarodna dijabetička federacija)

CroDiab – Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću

HLA – humani leukocitni antigen

HDED – Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

FDA – Food and Drug Administration (hrv. Agencija za hranu i lijekove)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. TIP 1 ŠEĆERNE BOLESTI.....	1
3.1. Definicija.....	1
3.2. Etiologija i patogeneza.....	1
3.3. Epidemiologija.....	2
3.4. Klinička slika.....	4
3.5. Komplikacije.....	4
3.6. Terapija.....	4
4. INZULIN.....	6
4.1. Povijest inzulina.....	6
4.2. Inzulin kao molekula.....	7
4.3. Tipovi inzulina.....	9
4.4. Način aplikacije inzulina.....	13
5. INZULIN U LIJEČENJU TIP 1 ŠEĆERNE BOLESTI.....	15
5.1. Princip liječenja tipa 1 šećerne bolesti prandijalnim i bazalnim inzulinom.....	15
5.2. Komplikacije liječenja inzulinom.....	16
5.3. Praćenje liječenja i suradljivost.....	16
6. NOVI INZULINSKI ANALOZI U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI.....	19
6.1. Dugodjelujući novi inzulinski analozi.....	19
6.2. Brzodjelujući novi inzulinski analozi.....	19
6.3. Prednosti inzulinskih analoga.....	23
6.3.1. Prednosti novih dugodjelujućih inzulinskih analoga.....	23
6.3.2. Prednosti novih brzodjelujućih inzulinskih analoga.....	23
6.4. Mane inzulinskih analoga.....	25
6.4.1. Mane novih dugodjelujućih inzulinskih analoga.....	25
6.4.2. Mane novih brzodjelujućih inzulinskih analoga.....	25
7. BUDUĆNOST LIJEČENJA TIP 1 ŠEĆERNE BOLESTI.....	27
8. ZAHVALE.....	29
9. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	30
10. ŽIVOTOPIS.....	33

SAŽETAK

Nove vrste inzulinskih analoga i njihova primjena u liječenju tipa 1 šećerne bolesti

Lucija Leskur

Tip 1 šećerne bolesti progresivna je kronična bolest koja u svijetu zahvaća oko 2 % ukupno procijenjenih slučajeva šećerne bolesti. Preko 1,2 milijuna slučajeva čine djeca i adolescenti. Bolest je praćena brojnim komplikacijama od kojih neke mogu biti opasne po život, dok druge narušavaju njegovu kvalitetu. Više od 85 % oboljelih bolest razvije prije 20. godine života, što nam ukazuje na činjenicu da većina bolesnika nadomjesnu terapiju mora primati desetljećima. Ovaj pregledni rad opisuje napredak u terapiji koji je postignut unazad 100 godina, kada je prvi put izoliran inzulin, jedini lijek za ovu bolest. U radu se ukratko opisuje samu bolest, povijest otkrića i kemijski aspekt molekule inzulina. Dan je kratak osvrt na važnosti, ali i komplikacije intenzivnog liječenja te na sam način primjene lijeka. Naglasak rada je na najnovijim analogima inzulina, načinima na koje oni doprinose nošenju s problemima vezanim uz ovaj oblik terapije te njihovim prednostima i manama u odnosu na prethodnike. S obzirom na prikazane probleme sa suradljivošću i načine na koje intenzivna terapija utječe na životni standard, teži se obrascima liječenja koji bi najbolje oponašali endogene učinke, dok omogućavaju bolesniku fleksibilnost i veću slobodu. Prikazani analogi vidljivo se kreću u tom smjeru, ali ima još puno mjesta za napredak i poboljšanje. Na samom kraju promišlja se o budućnosti liječenja i primjerima drugačijih terapija koje bi mogle pronaći mjesto u praksi.

Ključne riječi: tip 1 šećerne bolesti, analogi inzulina, intenzivna terapija, budućnost liječenja

SUMMARY

New insulin analogues in type 1 diabetes mellitus treatment

Lucija Leskur

Type 1 diabetes mellitus is a progressive, chronic disease that globally affects around 2 % of the estimated total cases of diabetes. More than 1,2 million are children and adolescents. This disease presents a lot of complications, of which some can be life threatening while others bring down quality of life. More than 85% of patients develop disease in their 20s, which tells us that these people need substitution therapy for decades. This thesis describes evolution in therapy in the last 100 years, since insulin was first isolated and used as the only therapy for type 1 diabetes mellitus. Disease, history of therapy and chemistry behind the insulin molecule are also described. There is a brief review of importance and complications of intensive insuline therapy, and also ways of application. Special emphasis was placed on the newest insulin analogues, ways they contribute to solving main problems of therapy and their advantages and disadvantages in comparison with precursors. Since there are problems with adherence and the ways intensive therapy is affecting everyday life of patient, new regimens that imitate endogenous effects are being preferred. This will allow more flexibility in patients life. Insulin analogues mentioned before are moving in said direction, but there is a place for improvement. In the end there is a comment on future of treatment and some new interesting ways it may go.

Key words: diabetes mellitus type 1, insulin analogues, intensive therapy, future of treatment

1. TIP 1 ŠEĆERNE BOLEST (T1ŠB)

1.1. Definicija

Tip 1 šećerne bolesti (T1ŠB), još nazivan i dijabetes tip 1, kronična je autoimuna bolest progresivnog karaktera koju obilježava nedostatak inzulina. Karakterizira je hiperglikemija kao glavni patofiziološki čimbenik. To je bolest koja zahtijeva cjeloživotni nadzor i primjenu terapije, ali uz dobru kontrolu pacijenti ne moraju imati narušenu kvalitetu života. Najčešće se javlja već kod djece i u adolescenata, iako je moguća pojava u bilo kojoj životnoj dobi.

1.2. Etiologija i patogeneza

Gušterača u čovjeka sadržava 1 do 2 milijuna Langerhansovih otočića. Otočići su smješteni oko kapilara u koje luče svoje hormone. Sadržavaju tri glavne vrste stanica: alfa, beta i delta. Beta-stanice, koje čine oko 60 % svih stanica otočića, smještene su uglavnom u sredini svakog otočića i luče inzulin i amilin. Alfa-stanice čine oko 25 % svih stanica i luče glukagon, a delta-stanice čine oko 10 % svih stanica i luče somatostatin. Bliski odnosi između svih staničnih vrsta u Langerhansovim otočićima omogućuju komunikaciju među stanicama i izravnu kontrolu lučenja jednog hormona drugim hormonima (1).

Patološki nalaz u bolesnika koji ima autoimunu upalu koja dovodi do tipa 1 šećerne bolesti karakteriziran je upalnim lezijama unutar otočića odnosno inzulitisom. Inzulitis definiramo kao predominantno limfocitnu infiltraciju barem 3 otočića, uz prisutnost i pseudoatrofičnih područja (2). Otočići su dodatno infiltrirani i drugim mononuklearnim stanicama među kojima su makrofagi, prirodno ubilačke (NK, engl. *natural killer*) stanice i B limfociti. Destruktivni proces specifičan je za beta-stanice, dok su ostale pošteđene (3). Imunosne stanice češće se detektiraju u otočićima na periferiji (peri-inzulitis), a njihova prisutnost označava pojačanu aktivnost bolesti u tom otočiću. Progresivniji gubitak sekrecije inzulina naglašeniji je u najčešće šestomjesečnom intervalu koji prethodi postavljanju dijagnoze. Čini se da je upalni proces naglašeniji u mlađoj dobi, što odgovara i akutnoj kliničkoj prezentaciji bolesti. Opseg gubitka beta-stanica ovisi o dobi početka bolesti i njezinom trajanju. Gušterača mlađe djece obično pokazuje veći gubitak beta-stanica, dok kod pacijenata dijagnosticiranih u adolescenciji ili kasnije od 40 % do 60 % otočića pokazuje inzulinsku aktivnost. Čak štoviše, većina pacijenata ima klinički značajno očuvano izlučivanje

rezidualnog inzulina, što se povezuje s boljom metaboličkom kontrolom i manjim rizikom od komplikacija. Hiperekspresija HLA (engl. *Human Leukocyte Antigens*) razreda I tipično je povezana s otočićima koji sadrže inzulin i s prisutnošću CD8 T-limfocita, što bi moglo značiti da beta-stanice prezentiraju antigene autoreaktivnim limfocitima (2). Također, dolazi i do stvaranja nekoliko tipova protutijela čija se uloga trenutno ne zna, ali mogu poslužiti kao dijagnostički biomarker za potvrđivanje tipa 1 šećerne bolesti te njegovu detekciju u presimptomatskim stadijima (4).

1.3. Epidemiologija

Međunarodna dijabetička federacija (IDF, engl. *International Diabetes Federation*) u posljednjih 20 godina prati kretanje broja novooboljenih od šećerne bolesti na globalnoj razini, na razini regije i pojedinačne države. Godine 2021. objavila je posljednje (10.) izdanje Atlasa dijabetesa po kojem se procjenjuje da u svijetu preko pola milijarde odraslih osoba trenutno živi sa šećernom bolešću (5). Međutim, taj se broj pretežno odnosi na oboljele od tipa 2 šećerne bolesti. Green i suradnici u istraživanju (6) provedenom nad podacima objavljenima do 2017. godine procjenjuju da se 2% navedenih slučajeva odnosi na oboljele od tipa 1 šećerne bolesti. U razdoblju od 2006-2017.godine 71% promatranih populacija prijavilo je stabilnu, ili čak nižu, incidenciju bolesti (5). Preko 1,2 milijuna djece i adolescenata boluje od tipa 1 šećerne bolesti. Od svih regija navedenih u Atlasu, Europska regija ima najveći broj djece (do 19 godina) kojima je dijagnosticiran tip 1 šećerne bolesti – njih čak 295 000, s incidencijom od 31 000 novih slučajeva godišnje (5).

U posljednjem istraživanju hrvatske populacije provedenom na podacima skupljenim u CroDIAB registru, promatran je period od 2004. do 2012. godine. Podatci o incidenciji šećerne bolesti u pedijatrijskoj populaciji Republike Hrvatske dostupni su za tip 1 šećerne bolesti do 15. godine života. Standardizirana incidencija tipa 1 šećerne bolesti u dobi 0-14 godina u RH bila je 17.23/100.000, bez značajne razlike između djevojčica i dječaka. Objavljeni rezultati pokazuju prisutan izraziti porast incidencije tipa 1 u dječjoj dobi od prosječno 6 % na godinu (7).

Više od 85 % oboljelih razvije bolest prije 20. godine. Može se primijetiti da se razdoblje najveće incidencije podudara s početkom puberteta što se povezuje s porastom kontrainzulinskih hormona u serumu (spolnih hormona i hormona rasta) (8). Iako nije

primijećen jednostavan način nasljeđivanja, tip 1 šećerne bolesti je pod jakim utjecajem genetskih faktora. Taj odnos je kompleksan i multifaktorijalan (3). Ne nasljeđuje se sama bolest, već predispozicija za razvoj bolesti. Preko 20 različitih regija ljudskog genoma pokazuje povezanost s rizikom razvoja bolesti. Najviše fokusa je na malom kraku 6. kromosoma HLA regije. HLA haplotipovi DR3 i/ili DR4 povezani su s povećanom osjetljivošću prema šećernoj bolesti kod pripadnika bijele rase. Uz njih se često prenose i HLA-DQA1 i DQB1 geni, koji su potencijalno glavne odrednice genetske osjetljivosti. Klasa 2 ovih HLA gena kodira površinske proteine antigen prezentirajućih stanica, koje T limfocitima predstavljaju strane ili antigene domaćina. Zanimljivo je da je većina ovih lokusa, koji predstavljaju rizik za razvoj bolesti, uključena baš u funkcioniranje sustava imunološkog odgovora, kao što je prepoznavanje stanica otočića gušterače, razvoj T-limfocita i regulacije imunološkog sustava. Nije iznenađenje da su navedeni geni povezani i s drugim autoimunskim bolestima, kojima su bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti skloni. Genetska sklonost u općoj populaciji iznosi oko 0,5 %. Ako je majka oboljela, rizik za razvoj bolesti je 1-3 %, a ako je obolio otac rizik raste na 3-5 %. Ako oba roditelja boluju, rizik se povećava na oko 30 %. Rizik obolijevanja identičnih blizanaca rijetko prelazi 40 %, što ukazuje na velik utjecaj okolišnih čimbenika (8).

Široka geografska i sezonska rasprostranjenost incidencije sugerira da okolišni čimbenici igraju važnu ulogu u razvoju bolesti. Međutim, mehanizam je i dalje nepoznat. Moguća je direktna toksičnost na beta-stanice ili pak usmjeravanje autoimune reakcije na beta-stanice. Potencijalni kandidati mogu se podijeliti u tri skupine: virusi, specifični lijekovi ili kemikalije i određene komponente prehrane (3). Važnost okolišnih faktora potvrđuje i činjenica da stanovništvo koje emigrira iz zemlje niskog rizika u zemlju visokog rizika, svojim preseljenjem uvećava rizik za razvoj bolesti. Osim izlaganja mogućim navedenim čimbenicima, postavljena je teorija o tome kako i manjak izlaganja patogenima u djetinjstvu može utjecati na razvoj autoimunih bolesti pa tako i na tip 1 šećerne bolesti. Hipoteza pretjerane higijene ukazuje na to kako razvoj imunskog sustava može biti neadekvatan ako nije izložen stranim antigenima (8). Vitamin D je važan imuno-modulator i brojni su dokazi o njegovoj mogućoj protektivnoj ulozi za razvoj šećerne bolesti. Izgleda da majka može smanjiti rizik razvoja T1ŠB kod djeteta, ako uzima vitamin D tijekom trudnoće (9).

1.4. Klinička slika

Vodeća manifestacija svih tipova šećerne bolesti jest hiperglikemija, koja je u tipu 1 posljedica nedostatka inzulina i njegovog posredovanja u prijenosu glukoze iz izvanstaničnog prostora u stanice. Glukoza kao osmotski aktivna čestica mijenja osmotski tlak izvanstaničnog prostora te tako navlači vodu iz staničnog prostora uzrokujući staničnu dehidraciju. Navedeni proces događa se u cijelom organizmu, ali njegovo odvijanje u bubrežnim kanalicima uzrok je jednog od glavnih simptoma šećerne bolesti - poliurije. Osmotski učinak glukoze smanjuje reapsorpciju tekućine u bubrežima, a njezin gubitak uzrokuje smanjenje izvanstaničnog volumena uzrokujući tako i izvanstaničnu dehidraciju. Dehidracija posljedično uzrokuje osjećaj pojačane žeđi, drugi najčešći simptom bolesti. S obzirom na to da izostaje glukoza kao glavni izvor energije, stanični metabolizam preusmjerava se na masti i bjelančevine. Postepeno im se smanjuju zalihe te osoba gubi na težini i ima konstantan osjećaj nedostatka energije unatoč povećanom unosu hrane (1).

1.5. Komplikacije

Metabolizam masti rezultira stvaranjem ketokiselina. Ketokiseline se potom izlučuju u plazmu i uzrokuju metaboličku acidozu, koja ako se brzo ne liječi, može progredirati u dijabetičku komu te na kraju smrt. Dijabetička ketoacidoza nastupa akutno i ozbiljna je komplikacija bolesti (1). Čak je u jedne trećine slučajeva tek ketoacidoza razlog zbog kojeg osoba sa šećernom bolešću potraži pomoć i zbog kojeg se postavlja dijagnoza (10). Druge komplikacije vezane uz hiperglikemiju kroničnog su karaktera, a posljedica su oksidativnog stresa nastalog na razini stanice (11). Dijabetička mikroangiopatija je tako najčešća patologija koja s obzirom na lokalizaciju ima različite prezentacije. Skoro 50 % bolesnika razvije retinopatiju, oko 17 % nefropatiju, a 14 % kardiovaskularne bolesti, unatoč tome što primaju konvencionalnu terapiju (12). Dijabetičko stopalo još je jedan entitet koji se veže uz bolest. Radi se o razvoju ulkusa koji uz prisutnost neuropatije i periferne vaskularne bolesti podliježe težem cijeljenju i infekcijama, a ako se ne liječi može progeridrati sve do gangrene (3).

1.6. Terapija

Inzulin je glavna terapija kod pacijenata s tipom 1 šećerne bolesti. Intenzivirana terapija, dakle primjena injekcija nekoliko puta dnevno ili kontinuirana supkutana aplikacija uz pomoć

inzulinske pumpe, osigurava učinkovitiju i sigurniju terapiju koja najbolje imitira endogeno lučenje inzulina. Nakon postavljanja dijagnoze te stabilizacije metaboličkog stanja, terapija započinje okvirnim doziranjem od 0,5 jedinica/kg/dan (0,4-1,0 jedinica/kg/dan). Pola ukupne dnevne doze aplicira se kao bazalni inzulin koji je zaslužan za kontrolu glikemije u periodima između obroka i tijekom noći. Druga polovica aplicira se kao prandijalni inzulin čija je djelovanje usmjereno na kontrolu glikemije tijekom i neposredno nakon obroka. Upute kada prije obroka aplicirati inzulin treba prilagoditi svakom pacijentu individualno zato što optimalno vrijeme ovisi o formulaciji lijeka, razini glukoze u krvi neposredno prije obroka te udjelu ugljikohidrata u samom obroku. Inzulin se daje supkutano, a preporučene lokacije su abdomen, natkoljenice, stražnjica i nadlaktice. Operacijsko liječenje, transplantacija gušterače, rijetko se provodi jer je potrebna imunosupresija veća nuspojava, nego što je korist samog zahvata. Kandidati za zahvat su pacijenti kojima se istovremeno transplantira bubreg, koji razvijaju učestale ketoacidoze ili opsežne hipoglikemije unatoč intenzivnoj terapiji (13).

2. INZULIN

2.1. Povijest inzulina

Iako su simptome šećerne bolesti opisali stari Egipćani, tek se krajem 19. stoljeća pojava simptoma povezuje s bolestima gušterače, a opisani su simptomi kod pankreatektomiranih pasa. Koncept unutarnjeg izlučivanja gušterače u svrhu kontrole metabolizma ugljikohidrata je u teoriji postavio Laguesse 1893. godine. Međutim, bilo je potrebno 28 godina i puno neuspjelih pokušaja da se teorija dokaže u praksi. Liječnik Frederick G. Banting 1921. godine došao je do ključnog otkrića u istraživanju fiziologije gušterače. U suradnji sa znanstvenikom Johnom J. R. Macleodom i, tada još studentom, Charlesom H. Bestom uspješno je izolirao ekstrakt gušterače i pokazao njegovu primjenu u liječenju bolesnih pankreatektomiranih pasa. Ekstrakt gušterače izolirali su nakon ligacije gušteračnih duktusa zdravih životinja. Pred kraj 1921. godine timu se pridružio biokemičar James B. Collip koji je razvio ekstrakcijski protokol s 90 postotnim etanolom koji je omogućavao izolaciju pročišćenog inzulina. Tako dobiven preparat su prvi put primijenili u liječenju čovjeka, točnije 14-godišnjeg dječaka Leonarda Thompsona 11. siječnja 1922. godine. Prva injekcija inzulina bila je popraćena brojnim komplikacijama, a u tom je trenutku čak i pogoršala stanje pacijenta. No, desetak dana kasnije, nakon ponovne injekcije, postignuto je stabilno stanje, normalizirana je koncentracija glukoze u krvi i eliminirana glikozurija i ketonurija. Banting i Macleod su u listopadu 1923. za svoje otkriće dobili Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu (14).

Inzulin je prvi protein kojem je razjašnjen redoseljed aminokiselina, a rad je predvodio Frederick Sanger 1955. godine. Prije tog otkrića, smatralo se da se aminokiseline nasumično raspoređuju u proteine. U to vrijeme inzulin je bio jedan od rijetkih preparata koji se mogao koristiti u čistom obliku. Kao takav mogao se obraditi elektroforezom i kromatografijom, upravo čime je Sanger prikazao aminokiselinsku sekvencu i prisutnost disulfidnih veza. Bio je to početak proteomike, a za princip da svaki protein ima jedinstvenu sekvencu Sanger je dobio Nobelovu nagradu za kemiju 1958. godine (14).

Dorothy C. Hodgkin je koristeći tehniku X-zraka prikazala trodimenzionalnu strukturu inzulina. Razumijevanje kristalne strukture inzulina dovelo je do razumijevanja njegovih kemijskih reakcija, funkcija u stanici i vezanja na receptor. Također je omogućilo masovnu produkciju inzulina u medicinske svrhe i modifikaciju strukture s ciljem sinteze inzulina

različitih profila. Tehnikom radioimunotesta, koju su razvili Yalow i Berson, mogla se već u kasnim 1950-im pratiti koncentracija inzulina u humanoj plazmi. Prisutnost inzulinskih receptora na staničnim membranama pretpostavljena je 1971., a dokazana 1972. godine. Sredinom 1980-ih sekvenciran je i gen inzulinskog receptora (14).

2.2. Inzulin kao molekula

Inzulin je mali protein koji se sastoji od 51 aminokiseline raspoređene u dva lanca (A i B) međusobno povezana disulfidnim vezama. Lanac formira dvije skoro antiparalelne α zavojnice. B lanac je duži, sadrži 30 aminokiselina, i formira jednu α zavojnicu nakon koje slijedi β ploča. Tercijarna struktura inzulina precizno je organizirana tako da hidrofobni aminokiselinski ostaci formiraju jezgru, dok hidrofilne aminokiseline ostaju na površini. Inzulin kao monomer postoji jedino pri niskom koncentracijama ($< 0,1$ mM). Fiziološki, pri koncentracijama > 2 mM i neutralnom pH, formira heksamer. U farmakološkim formulacijama pod posebnim uvjetima kao što su pH 4-8, prisutnost iona cinka i koncentracija > 0.01 mM također tvori heksamere, osnovnu strukturnu jedinicu svih preparata (15).

Ljudi imaju jedan gen za inzulin, za razliku od drugih sisavaca, koji se sastoji od 3 egzona. Preproinzulin, prvi produkt translacije gena, je 110 aminokiselina dugačak polipeptid kojem 24 aminokiseline služe kao signalni peptid. Signalni peptid veže signal-prepoznajući odsječak membrane endoplazmatskog retikuluma (ER) što pokreće proces ulaska preproinzulina u lumen ER-a. Proces uključuje proteolitičko cijepanje signalnog peptida čime od preproinzulina nastaje proinzulin. Potom, proinzulin podliježe pravilnom preslagivanju i formiranju disulfidnih veza. Pravilno savijen proinzulin prenosi se u Golgijev aparat i pakira se u sekretorne granule. U granulama se odvija konverzija proinzulina u inzulin i C-peptid (16).

Brojnim usporedbama humanog inzulina s inzulinima drugih vrsta te praćenjem njegove evolucije kroz vrste ustanovljeno je da 16 od 51 aminokiseline tijekom sinteze mora ostati nepromijenjeno s obzirom na tip i lokaciju unutar proteinskog lanca. Dodatno, nekolicina aminokiselina je strogo konzervirana, ali može biti zamijenjena strukturno homolognim aminokiselinama. Tri regije A lanca (1-3, 12-17, 19) te jedna regija B lanca (8-25) od ključne su važnosti za strukturu i funkciju inzulina. Disulfidne veze koje nastaju na cisteinskim ostacima odgovorne su za antiparalelnu orijentaciju heterodimera, stoga dužina sekvence A7-

20, odnosno B7-19, mora biti približno jednaka. Disulfidna veza između Cys6 i 11 približava N-terminalni tripeptid (Gly-Ile-Val) C-terminalnom Tyr19 i na taj način omogućuje nativnu konformaciju. Glicinski ostaci na pozicijama B20 i 23 uvjetuju β zaokret kojim postave C-terminalni aromatski ostatak B-lanca bliže kraju A-lanca. Ovaj strukturni oblik je mjesto prepoznavanja od strane inzulinskog receptora. Integritet disulfidnih veza (CysA6-CysA11, CysA7-CysB7, CysA20-CysB19) ključan je za biološku aktivnost, a njihova disrupcija ili preslagivanje rezultira izrazito niskom bioaktivnošću. Analiza kristalne strukture inzulina ukazuje da su ostaci GlyA1, GlnA5, TyrA19, AsnA21, ValB12, TyrB16, GlyB23, PheB24 i PheB25 važni za formiranje površine koja dolazi u interakciju s receptorom (17).

Tijekom analize heksamera i dimer površine te interakcije inzulina i inzulinskog receptora pokazano je da su rezidue amino kiselina A13, A14, A17, B1, B2, B4, B10, B13, B14 i B17-B20 odgovorne za kontakte heksamera; rezidue B lanca B8, B9, B12, B16, B20, B21 i regije B23-B28 odgovorne su za kontakte dimera; a A1, A5, A19, A21, B12, B16, B23, B24, B25 za interakciju s inzulinskim receptorom. C-kraj B lanca (posebice ostaci B24-B26 i B28-B29) glavni je dio inzulina odgovoran za interakciju s inzulinskim receptorom i za samoasocijaciju u dimere (18).

Inzulin ima visoku tendenciju formiranja fibrila, proteinskih nakupina. Glavni strukturni element fibrila je okruglasti oligomer nalik na prsten. Tijekom fibrilacije C-kraj B lanca mijenja poziciju kako bi oslobodio proteine uključene u proces. Inzulinski monomeri skloniji su formiranju fibrila od heksamernih uzoraka. Taj podatak je od praktične važnosti jer ponavljane supkutane primjene inzulina sklonog fibrilaciji mogu uzrokovati amiloidozu. Brzina djelovanja inzulina bitna je karakteristika preparata, ali isto tako mora se imati na umu brzina formiranja amiloida. Inzulinski fibrili skloni su formiranju vrpce različite debljine kao i formiranju snopova različitih promjera. Izostaje formacija fibrila ako mutacije zahvaćaju aminokiseline uključene u kontaktnu površinu heksamera. Dvije su dokazane mutacije koje mijenjaju mjesto djelovanja heksamera te dovode do izostanka formiranja fibrila - GlnB17 (Leu) i desB30 (izostanak B30). Delecija ostataka N-kraja prevenirat će slaganje fibrila u filamente. Heksamer je molekularna jedinica koja u inzulinu i Lispro inzulinu formira amiloidne fibrile (18).

2.3. Tipovi inzulina

Na tržištu Republike Hrvatske trenutno se nalazi 25 različitih inzulinskih pripravaka (19). Inzulinski preparati općenito se dijele na ultrabrzodjelujuće, brzodjelujuće, kratkodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće, te inzulinske analoge s bifazičnim djelovanjem, tj. predmiješane inzuline. Osim po farmakokinetičkim svojstvima, preparate možemo podijeliti na humani (regularni) inzulin i inzulinske analoge, čiji je aminokiselinski redoslijed modificiran kako bi se zaobišla ili naglasila određena svojstva molekule. Upravo je o njima riječ u ovom preglednom radu.

Regularni inzulin jest kratkodjelujući inzulin koji ima istu strukturu kao endogeni inzulin: šest monomera pozicioniranih oko iona cinka u formu heksamera. Kada su aplicirani direktno u krvotok, heksameri se trenutno disociraju u monomere i ulaze u interakciju s receptorima na ciljnim organima. Međutim, kada je humani inzulin apliciran supkutano, disociranje heksamera odvija se prije apsorpcije u krvotok jer je moguća samo apsorpcija monomera. Stoga, postoji odmak u djelovanju tako apliciranog inzulina, što treba uzeti u obzir pri propisivanju terapije. Pacijenti koji koriste humani inzulin trebali bi ga aplicirati 15-30 minuta prije konzumacije obroka kako bi djelovanje inzulina što točnije pratilo postprandijalni porast glukoze u krvi. Ukupno djelovanje lijeka traje 4-6 sati (20).

Ako se regularnom inzulinu doda protamin ili cink, stvori se nehomogena suspenzija koju tada nazivamo NPH (Neutral Protamine Hagedorn) inzulin, odnosno cink-inzulin. Tako stvorene formulacije stvaraju precipitate ispod kože što dovodi do prolongiranog akcijskog profila te se NPH inzulin i cink inzulin smatraju srednjedugodjelujućim inzulинима. Međutim, prikazani rezultati djelovanja pokazuju visoku varijabilnost u akcijskom profilu otpuštanja inzulina što utječe na trajanje i opseg učinka. Kod nekih bolesnika, varijabilni učinak ne zadovoljava bazalne potrebe za inzulinom, stoga oni imaju potrebu za više injekcija dnevno. Varijabilnost opsega učinka ponekad uzrokuje vrhunac učinka neposredno nakon injekcije, dovodeći do rane noćne hipoglikemije, zbog čega bolesnici moraju pojesti manji obrok prije spavanja (21).

Tijekom produkcije inzulinskih analoga važno je da modifikacije koje se rade na molekuli ne utječu na formaciju heksamera, ali i da onemogućuju stvaranje dimera te svakako najvažnije da ne utječu na biološku aktivnost enzima, npr. ne mijenjaju drastično površinsku

geometriju molekule inzulina koja ulazi u interakciju s inzulinskim receptorom. Istraživane su pojedinačne aminokiselinske supstitucije i mutacije na heksamerskim, dimerskim i površinama koje ulaze u interakciju s receptorom. Pokazano je kako su promjene na tim trima glavnim površinama neovisne jedne o drugima, što je koristan fenomen u dizajniranju inzulinskih analoga. Tako brzodjelujući Lispro inzulini (Humalog®) ili [AspB28]-inzulini (NovoRapid®) nemaju mogućnost formiranja dimera, ali udružuju se u heksamere (18).

Brzodjelujući inzulini koji se trenutno koriste u liječenju tipa 1 šećerne bolesti dolaze iz skupine prve generacije brzodjelujućih analoga. Korišteni monomerni inzulini su brzodjelujući inzulini lispro, inzulini aspart i inzulini glulizin. Ovi inzulini ne mogu formirati dimere, ali tvore heksamere. Brzo prodiru u krvotok i učinak lijeka počinje gotovo odmah nakon injekcije, što omogućava njihovo korištenje prije obroka (18).

Inzulini lispro razlikuju se od humanog inzulina po inverziji prolina i lizina na pozicijama B28 i B29. Ta promjena destabilizira heksamerizaciju te se disocijacija u monomere odvija bez odgode, što omogućava bržu apsorpciju. Vršna koncentracija inzulina lispro postiže se u prvih sat vremena nakon injekcije i dva puta je veća od one regularnog inzulina. Koncentracija se smanjuje ispod 20 % vršne koncentracije već četiri sata nakon aplikacije. Također, farmakodinamske studije pokazuju da inzulini lispro dovode do nižeg posprandijalnog vrhunca glikemije, u usporedbi s regularnim inulinom. Navedene karakteristike omogućuju injekciju brzodjelujućeg inzulina 15 minuta prije obroka (20). Morfologija lispro inzulina identična je onoj humanog inzulina. Međutim, vremenski interval formacije fibrila kod lispro inzulina je pet sati duži od onog humanog inzulina. Brzina agregacije preparata inzulina važan je zdravstveni problem ne samo zbog produkcije i skladištenja lijeka, već i zbog učestale primjene injekcija (18).

Inzulini aspart kod kojeg je prolin na poziciji B28 zamijenjen aspartatom, po farmakokinetičkim i farmakodinamskim svojstvima sličan je inulinu lispro (20).

Inzulini glulizin još je jedan brzodjelujući inzulini na tržištu, s izmijenjenim B lancem na poziciji 3. aminokiseline (asparagin zamijenjen lizinom) i 29. aminokiseline (lizin zamijenjen glutaminskom kiselinom). Za razliku od prethodna dva analoga, ova formulacija od pomoćnih tvari ne koristi cink, već polisorbit 20. Vjeruje se da je to razlog nešto bržeg početka djelovanja ovog analoga, pogotovo kod pretilih bolesnika. Upravo izostanak cinka iz

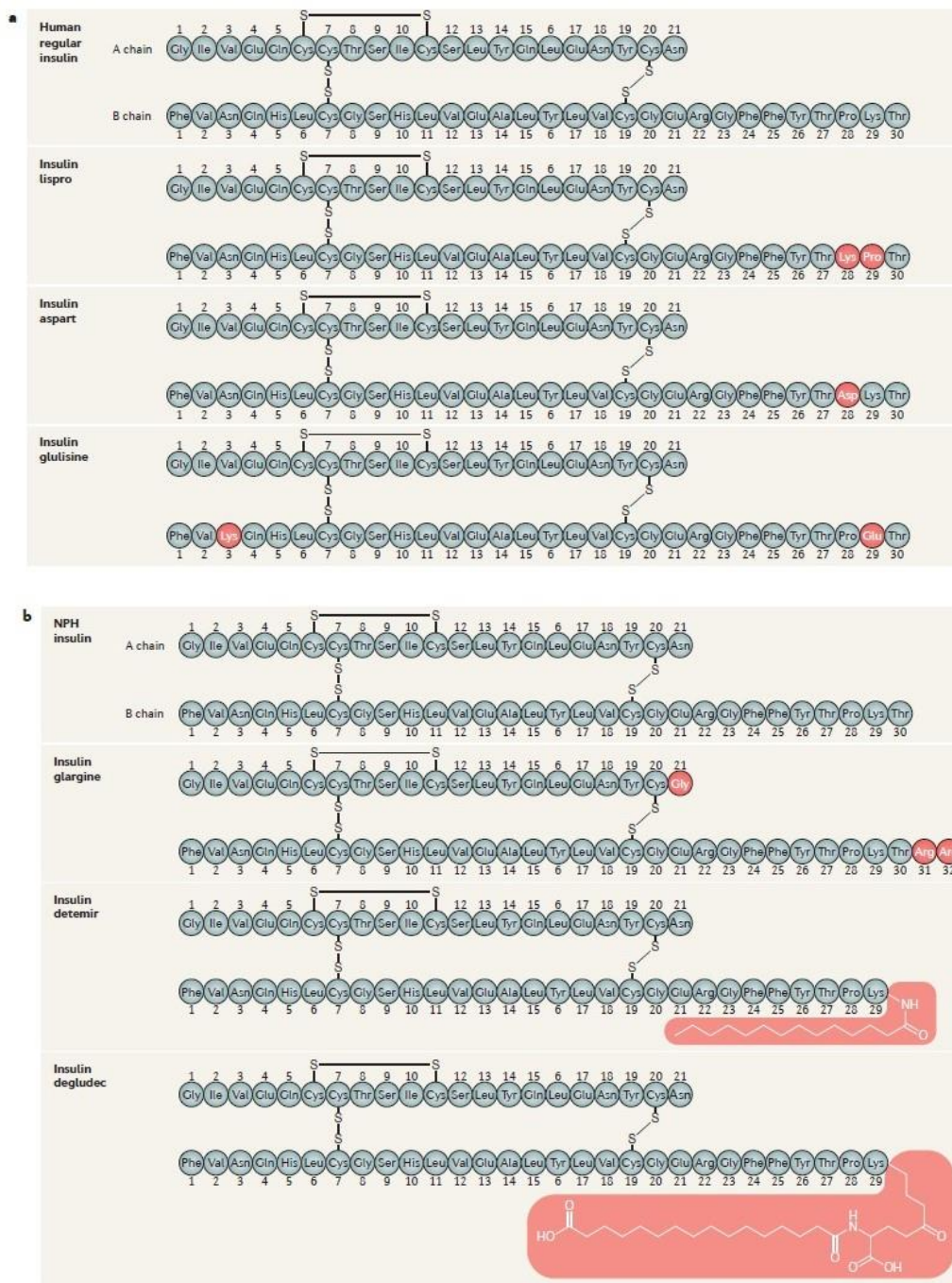
formulacije mogao bi biti razlog bržeg početka djelovanja jer cink odgađa apsorpciju i učinak inzulina lispro i aspart usporavajući disocijaciju u monomere. Unatoč navedenim prednostima, istraživanja su pokazala da glulizin primjenjivan putem inzulinske pumpe češće uzrokuje probleme opstrukcije katetera pumpe (20).

Prva generacija dugodjelujućih analoga inzulina, poput inzulina glargin i inzulina detemir, dizajnirana je kako bi imali što stabilniji profil djelovanja i duže, a i bolje, pokrivali 24-satnu potrebu pacijenta za inzulinom (20).

Dugodjelujući inzulin glargin (još označavan i kao glargin U100 zbog koncentracije lijeka 100 U/mL), razlikuje se od humanog inzulina u tri aminokiseline – u A lancu aspargin je zamijenjen glicinom na mjestu A21, te dva argininska ostatka su dodana na C-kraj B lanca. Kao rezultat ovih modifikacija, nakon aplikacije lijek polagano prodire u krvotok. Inzulin glargin, trenutno najpropisivaniji dugodjelujući analog, prvi je bazalni analog odobren za kliničku primjenu. Mehanizam produženog djelovanja krije se u stvaranju agregata na mjestu aplikacije, supkutano, što usporava oslobađanje lijeka. Srednje djelovanje inzulina glargina je od 22-24 sata nakon jedne doze. Zaključno, doziranje lijeka jednom dnevno učinkovito je u većine, ali ne i kod svih bolesnika (20).

Inzulin detemir, topivi je bazalni analog inzulina kod kojeg je s pozicije 30 na B lancu uklonjen treonin, a lizinskom ostatku B29 je dodana miristinska kiselina. Takva struktura potiče formiranje diheksamera i vezanje inzulina za albumine u tkivima i krvotoku, što su neki od mehanizama uključenih u produženo djelovanje ovog pripravka. Srednje djelovanje inzulina detemir je 21,5 sati u pacijenata s tipom 1 šećerne bolesti (20).

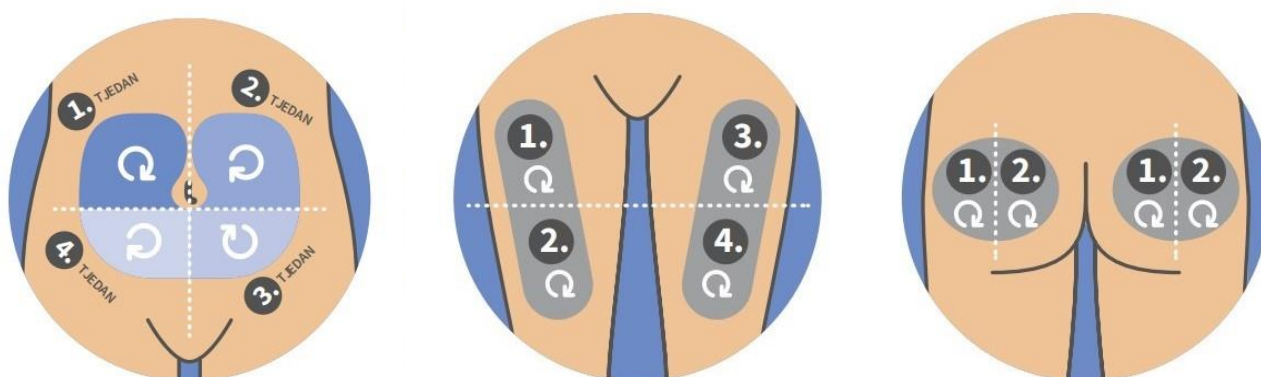
Najnoviji analozi, inzulin glargin U300 i inzulin degludec opisani su u zasebnom poglavlju.



Slika 1. Primarne strukture inzulinskih analoga. Svi analozi inzulina kreirani su prema osnovnoj strukturi humanog regularnog inzulina. A) prikaz struktura brzodjelujućih analoga. B) prikaz struktura dugodjelujućih analoga. (Prilagođeno prema: Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Apr; 13: 385–99.)

2.4. Način aplikacije inzulina

Inzulin se može primijeniti na mjestu gdje postoji masno tkivo, a to je područje abdominalnog zida, stražnjice, natkoljenice ili nadlaktice. Izbjegava se intramuskularna aplikacija zato što apsorpcija lijeka ovisi o prokrvljenosti, a mišićna prokrvljenost varira ovisno o njegovoj aktivnosti, što rezultira nejednakim djelovanjem lijeka i učestalijim nuspojavama (13). Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju (HDED) osmislilo je edukativni letak s prikazom mjesta uboda (Slika 2.) i uputama za pravilnu primjenu. Kod odabira mjesta ubrizgavanja potrebno je paziti da se ono redovito mijenja kako bi se izbjeglo stvaranje lipohipertrofične promjene. Osim toga, lijek se ne primjenjuje na mjesto ožiljka, madeža, tetovaže ili druge promjene tkiva (upala, edem). Prije primjene lijeka, mjesto uboda treba pregledati i ispalpirati, a ako nije čisto, oprati sapunom i vodom (22).



Slika 2. Slikovni prikaz pravilnog odabira i metode rotacije mjesta aplikacije inzulina. Kod aplikacije u abdomen (prvi prikaz), potrebno ga je vizualno podijeliti na 4 kvadrata. Koristi se jedan kvadrant po tjednu i kruži se uvijek u istom smjeru, bilo u smjeru kazaljke na satu ili suprotnom. Natkoljenice, nadlaktice i stražnjica (drugi i treći prikaz) dijele se u dva kvadranta. Koristi se jedan kvadrant po tjednu i kruži se uvijek u istom smjeru. Injekcije unutar jednog kvadranta ili polovice moraju biti razmaknute najmanje 1 cm jedna od druge kako bi se izbjegle opetovane ozljede tkiva. (Prilagođeno prema: Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju. 2018, dostupno na: <http://hded.com.hr/files/lijecenje-inzulinomH26W8.pdf>)

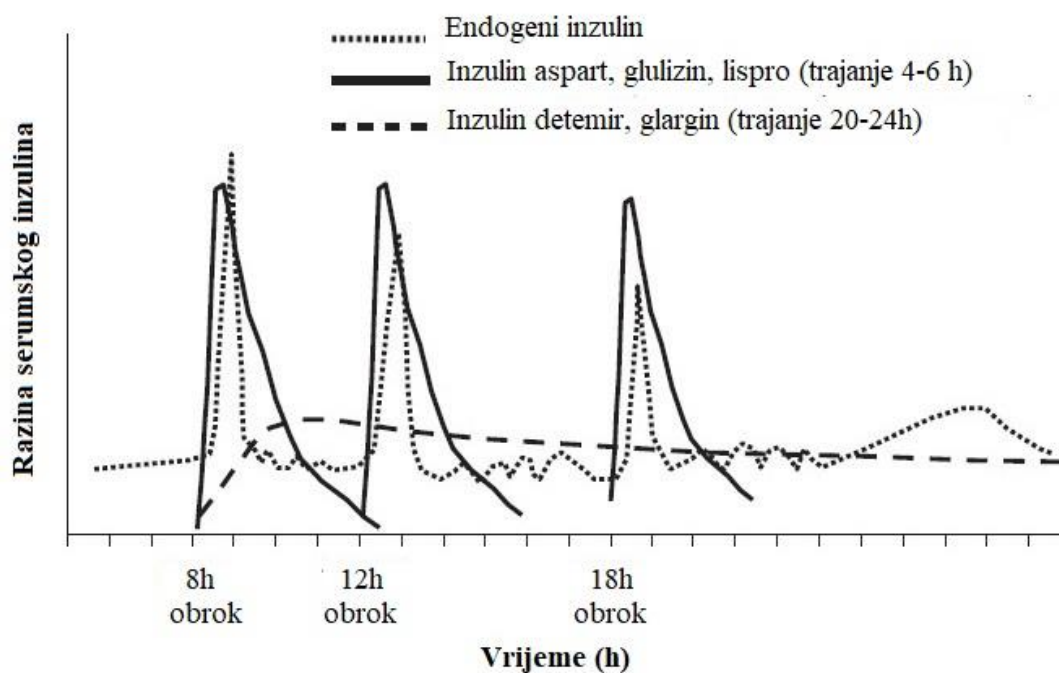
Oprema za primjenu lijeka može biti inzulinska brizgalica (pen) ili inzulinska pumpa. Inzulinska brizgalica je injekcija koju bolesnik samostalno primjenjuje po potrebi, najčešće 4-5 puta na dan na mjesta opisana u prethodnom ulomku. Igle korištene u penu mogu biti 4, 6, 8 i 12 milimetara dugačke, dovoljno da pri ubodu pod 90 stupnjeva prođu kroz kožu i uđu u potkožno tkivo, uz mali rizik intramuskularne (ili intradermalne) injekcije. Brizgalica koja se koristi, čuva se na temperaturi do 30° C, maksimalno 28 dana. Neupotrijebljene brizgalice čuvaju se u hladnjaku (najbolje u vratnici) na temperaturi od 2 do 8° C, do datuma isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju lijeka (22).

Inzulinska pumpa je mali, kompjuterizirani uređaj koji isporučuje kontinuirano malenu dozu inzulina koju zovemo bazalni nivo i dodatni inzulini koji nazivamo bolus, a primjenjuje se prilikom hiperglikemije i jela. Sastoji se od spremnika u kojem se nalazi inzulini te infuzijskog seta putem kojeg se isporučuje inzulini. Infuzijski set također se stavlja potkožno, na područje abdomena ili natkoljenice (23).

3. INZULIN U LIJEČENJU TIP 1 ŠEĆERNE BOLESTI

3.1. Načelo liječenja tipa 1 šećerne bolesti prandijalnim i bazalnim inzulinom

Idealan obrazac oponašanja djelovanja endogenog inzulina održava koncentraciju glukoze u krvi u normalnom fiziološkom rasponu. Kod bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti gotovo je uvijek poželjna primjena lijeka s više dnevnih injekcija koja se naziva i bazal bolus, kako je prikazano na Slici 3. Tipičan obrazac liječenja uključuje nekoliko komponenti: bazalni inzulin za supresiju glukoneogeneze i ketogeneze u preprandijalnom razdoblju; prandijalni inzulin koji pokriva potrebe nakon unosa ugljikohidrata i drugih makronutrijenata; i korekcijski inzulin za liječenje hiperglikemije (24).



Slika 3. Farmakokinetički profili inzulinskih analoga u usporedbi s fiziološkom sekrecijom inzulina. Bazal-bolus obrazac temeljen je upravo na navedenim profilima. (Prilagođeno prema: Boyle PJ, Zrebiec J. Management of diabetes-related hypoglycemia. South Med J. 2007; 100 (2): 183-94.)

Kod obrasca primjene inzulina putem inzulinske pumpe, koristi se nekim od brzodjelujućih inzulina u kontinuiranoj supkutanoj injekciji koji pokriva bazalne potrebe bolesnika i pojedinačno primijenjeni bolusi inzulina prije obroka. Hibridni sustav zatvorene

petlje sastoji se od inzulinske pumpe, senzora za kontinuirano mjerenje glukoze i kontrolnog algoritma. Algoritam kontrolira dostavu bazalnog inzulina, a ponekad i korekcijske doze, sve pomoću povratnih informacija koje dobije putem senzora. Bolesnik i dalje sam aplicira prandijalne bolus doze (24).

3.2. Komplikacije liječenja inzulinom

Još u 90-im godinama prošlog stoljeća primijećena je potreba za striktnom kontrolom glikemije kod pacijenata sa šećernom bolešću jer o tome ovisi vrijeme nastupa i opseg komplikacija ove bolesti. Striktna kontrola postiže se intenzivnom inzulinskom terapijom. Glavna nuspojava intenzivne terapije je tri puta veći rizik od hipoglikemije. Navedena nuspojava objašnjava se perifernom primjenom inzulina umjesto direktnom primjenom u portalni krvotok te izostankom negativne povratne informacije o konačnom učinku inzulina na koncentraciju glukoze u krvi. Dodatna, i značajna, razlika egzogenog od endogenog inzulina jest u njegovoj supkutanoj primjeni, gdje vrijeme potrebno da se lijek apsorbira u krvi i disocira u aktivni oblik odgađa njegovo ukupno djelovanje na glukozu i ovisi o raznolikom akcijskom profilu. Sve to doprinosi pojavi postprandijalne hiperglikemije s odgođenom hipoglikemijom (21).

Kožne reakcije na supkutanu primjenu inzulina uključuju lokalne upale, inzulinom inducirane lipoatrofije i lipohipertrofije. Lipoatrofije su postale rjeđa pojava otkako se primjenjuju čišće formulacije lijeka. Lipohipertrofija je, pak, česta pojava i tipično se pojavljuje na mjestu ponavljano uboda, što dovodi do potrebe za višim dozama inzulina i lošijom kontrolom glikemije, dakle pojavom i hiperglikemije i hipoglikemije u istog bolesnika (24).

3.3. Praćenje liječenja i suradljivost

Po trenutnim smjernicama za liječenje bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti praćenje liječenja provodi se određivanjem glikemijskog statusa barem dva puta godišnje (po potrebi i češće, pogotovo u slučaju promjene terapije). Do sada najbolji pokazatelj za procjenu glikemijskog statusa je glikozilirani hemoglobin (HbA1c), no uz korištenje moderne tehnologije kao što je kontinuirano monitoriranje glikemije sve se više koriste paramteri koji ukazuju koliko je vremena bolesnik proveo u ciljnom rasponu glikemije (24).

Udio HbA1c-a ovisi o interakciji između koncentracije glukoze u krvi i životnog vijeka eritrocita. Kako je prosjek životnog vijeka eritrocita 120 dana, HbA1c služi kao pokazatelj za koncentraciju glukoze u krvi u posljednjih 8-12 tjedana (25). Ciljni udio HbA1c u odraslih bolesnika je < 7 %, bez nastupa značajnih hipoglikemija (24).

S obzirom da je HbA1c krvna pretraga koju je moguće izvesti samo u zdravstvenoj ustanovi i koju nema potrebe provoditi na dnevnoj razini, drugi parametar pomoću kojeg bolesnici mogu pratiti svoje liječenje je mjerenje glukoze iz kapilarne krvi. Ciljne vrijednosti preprandijalne razine glukoze u kapilarnoj krvi jesu u rasponu od 4,4 do 7,2 mmol/L. Postprandijalne razine glukoze mjere se 1-2 sata nakon početka jela, kada je u većine bolesnika vrhunac porasta razine glukoze. Izmjerena vrijednost < 10 mmol/L prihvatljiva je za većinu bolesnika, iako bi idealne vrijednosti bile one < 7,8 mmol/L (24).

Također, postoje razlike između izmjerene koncentracije HbA1c i srednje koncentracije glukoze izmjerene tijekom 24 sata. Navedeno je najočitije u osoba s velikom varijabilnosti glikemije koji imaju normalne ili pak lažno visoke koncentracije HbA1c, u osoba sa sideropeničnom anemijom, u osoba s hemoglobinopatijama, kroničnim bubrežnim zatajenjem i sl. Stoga se u posljednje vrijeme, osobito u eri korištenja uređaja za kontinuirano monitoriranje glikemije koristi kao dobar pokazatelj glukoregulacije postotak vremena koje osoba provede u razini ciljane koncentracije glukoze u krvi (TIR, prema engl. „*time in range*“) (26).

Uspješno regulirana primjena egzogenog inzulina jest ona u kojoj se koncentracija glukoze u krvi održava u individualno određenom rasponu sa što manje rizika od razvoja komplikacija liječenja. Važnost dobre kontrole glikemije prikazana je još u 90-im godinama prošlog stoljeća u istraživanju pod nazivom „*Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*“. U navedenom istraživanju, i drugima koja su uslijedila, pokazano je da se kod bolesnika na intenzivnoj inzulinskoj terapiji, čija se glikemija održava u rasponu sličnom kao kod osoba koje nemaju šećernu bolest, rizik od razvoja retinopatije smanjuje za 75 %, dok se rizik od progresije već postojeće retinopatije smanjuje za 54 %. Razvoj mikroalbuminurije smanjuje se za 39 %, a dijabetička neuropatija za 60 %. Prikazano istraživanje pod intenzivnom terapijom smatra one obrasce liječenja kojima se postigla razina HbA1c < 7 %, u usporedbi sa standardnim obrascima kojima se postizao HbA1c < 9 %. Prikazani rezultati pokazuju zaključke dobivene nakon 6,5 godina praćenja ispitanika (24).

Bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti trebaju nekoliko puta dnevno pratiti razinu glukoze u krvi i primjenjivati injekcije inzulina kako bi održavali zadovoljavajuću razinu glikemije. Maksimalno povećanje suradljivosti u pravilnoj primjeni prandijalnog inzulina od značajne je važnosti za efektivnu kontrolu glikemije, pogotovo ako se zna da obrazac preskakanja doza prandijalnog inzulina povisuje HbA1c za klinički značajnu vrijednost od 0,8 - 1,5 %. Skoro 35 % mladih ispitanika anketiranih u kohorti „*T1D Exchange clinic*“ registra prijavilo je da barem jednom u tjedan dana nije primijenilo inzulin prije jela. Upravo je kod takvih sudionika primijećena lošija kontrola glikemije te su bili skloniji razvoju dijabetičke ketoacidoze (27).

U presječnoj studiji koju su u osam zemalja diljem svijeta proveli Peyrot i suradnici ispitivali su suradljivost pacijenata na inzulinskoj terapiji i upućenost zdravstvenih radnika u probleme pri pridržavanju terapije. Putem ispunjenog upitnika sudionici su izrazili nekoliko negativnih stavki inzulinskog liječenja. Najčešće prijavljivani problem je primjenjivanje lijeka u propisano vrijeme i propisanoj učestalosti te se većina ispitanika složila da strogi obrazac liječenja ponekad kontrolira bolesnikov život (28).

4. NOVI INZULINSKI ANALOZI U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI

4.1. Novi dugodjelujući inzulinski analozi

Novi dugodjelujući inzulinski analozi nazivaju se još i analogima druge generacije, a to su inzulini glargin U300 i inzulini degludec.

Inzulini glargin U300 (300 U/mL) koncentriranija je formulacija klasičnog glargina (U100). Veće koncentracije smanjuju kontaktnu površinu molekule čime usporavaju disocijaciju i vrijeme apsorpcije (29). Zahvaljujući formiranju manjih precipitata u supkutanoj tkivu, akcijski profil traje do 32 sata u kontroliranim uvjetima. Farmakokinetičke i farmakodinamičke studije pokazale su niži biopotenciju U300 glargina u usporedbi s U100 glarginom, tako da u slučaju prelaska s jednog lijeka na drugi treba prilagoditi dozu (30).

Inzulini degludec je posljednji odobreni bazalni inzulini. Njegovo produljeno djelovanje temelji se na multiheksamerskoj formaciji nakon injekcije, poslije čega slijedi postupna difuzija cinka i postupno otpuštanje monomera. Dodatno, inzulini degludec ima visoki afinitet za albumin čije vezanje doprinosi produženom djelovanju. Sve ovo rezultira dužim poluzivotom (25 sati u kontroliranim uvjetima) i učinkom na sniženje koncentracije glukoze u krvi koji traje do 42 sata. Prednost ovog analoga su stabilnije stanje molekule i podjednaka distribucija lijeka u intervalu doziranja. Dostupne su dvije formulacije: inzulini degludec U 100 i U200. Međutim, suprotno inzuliniu glarginu, udvostručenje koncentracije nema utjecaj na farmakokinetički ni farmakodinamički profil i pacijenti mogu prelaziti s jedne formulacije na drugu bez adaptacije doze (30).

4.2. Novi kratkodjelujući inzulinski analozi

Novi analozi nazivaju se još i drugom generacijom brzodjelujućih analoga, a na tržište su stavljeni u posljednjih pet godina. Ovaj rad prikazat će ultrabrzodjelujući inzulini aspart (Fiasp), ultrabrzodjelujući inzulini lispro i BioChaperone Lispro inzulini.

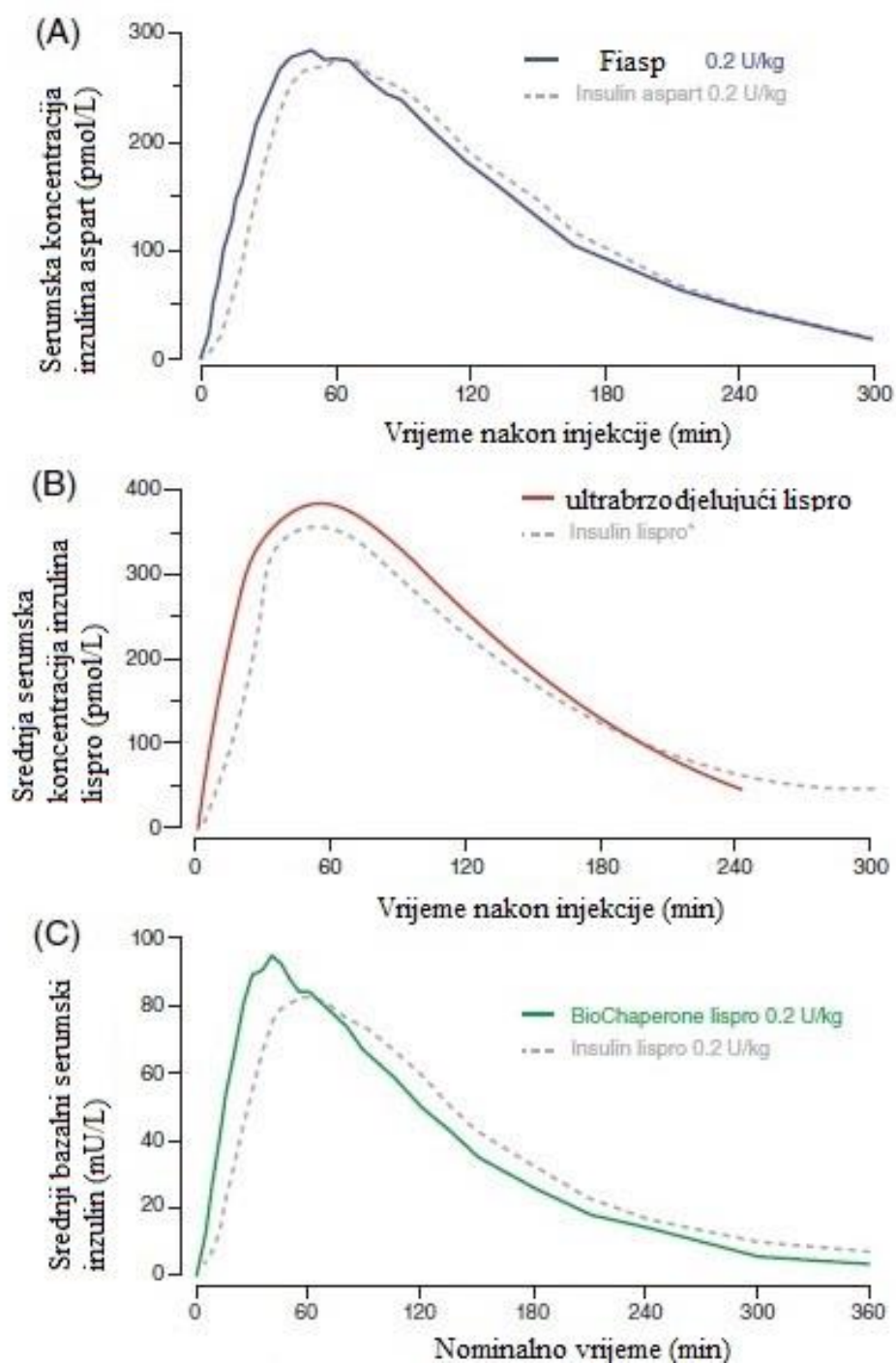
Struktura Fiasp inzulina jednaka je onoj klasičnog aspart inzulina. Formulacija pripravka bržeg asparta pak sadrži dva dodatna čimbenika, niacinamid i L-arginin. Uloga niacinamida je poboljšati supkutani krvni protok čime se povećava apsorpcija, dok aminokiselina L-arginin

služi kao stabilizirajući agent. O farmakokinetici bržeg asparta zaključuje se analizom šest studija provedenih na ukupno 218 odraslih osoba s T1ŠB koja pokazuje da se isti može detektirati u krvi pet minuta ranije od klasičnog asparta, početak djelovanja (prikazan kroz vrijeme potrebno da koncentracija lijeka u krvi dosegne 50 % maksimalne koncentracije) nastupa 9,5 minuta ranije, a prestanak djelovanja (prikazan kao vrijeme potrebno da se koncentracija snizi na 50 % maksimalne) je 12,5 minuta brži. Rani učinak na snižavanje razine glukoze u krvi definiran je mjerenjem stope infuzije glukoze (glucose infusion rate-GIR), dogovornog markera inzulinske farmakodinamike, te je 74 % povoljniji od onog brzodjelujućeg inzulina aspart. Osim kod klasične primjene inzulina putem brizgalice, ovaj analog pokazao je nešto uspješnije rezultate i nakon primjene putem inzulinske pumpe. Početak djelovanja nastupio je 11,8 minuta ranije, a učinak na sniženje koncentracije glukoze u krvi u prvih 30 minuta bio je povećan za 100 % (31).

Formulacija pripravka ultrabrzodjelujućeg lispro inzulina (LY90014) sadrži citrat i treprostinil. Citrat pospješuje vaskularnu permeabilnost na mjestu injekcije. Treprostinil ubrzava apsorpciju lijeka povećavanjem lokalne vazodilatacije bez mjerljivog učinka na sistemski krvotok. Farmakološka svojstva ultra-brzodjelujućeg lispro inzulina promatrana su u studiji na 36 odraslih osoba s T1ŠB pokazuju 8,8 minuta raniju detekciju lijeka u krvi od inzulina lispro s dvostruko većom ekspozicijom inzulinu u prvih 30 minuta od aplikacije. Ultra-brzodjelujući lispro pokazao je i bolji rani učinak na smanjenje koncentracije glukoze u krvi. Vrijeme početka djelovanja ultra-brzodjelujućeg lispro inzulina pokazalo se bržim u usporedbi s bržim aspart inuzulinom, klasičnim aspart inuzulinom i inuzulinom lispro. Vrijeme prestanka djelovanja također se pokazalo bržim u usporedbi s drugim analogima. Nakon primjene putem inzulinske pumpe, ultra-brzodjelujući lispro pokazao je 8,6 minuta raniji početak djelovanja nego inzulini lispro s 50 % većom koncentracijom u krvi u prvih 15 minuta (31).

BioChaperone Lispro formulacija dodatno sadržava citrat i BioChaperone BC222. Protein BioChaperone BC222 fizički stvara kompleks s inuzulinom štiteći ga od enzimske razgradnje te poboljšava njegovu stabilnost i topljivost povećavajući disocijaciju heksamera i apsorpciju monomera iz supkutanog tkiva. Farmakokinetika ovog analoga izvedena je iz rezultata dvaju istraživanja na 76 odraslih ispitanika s T1ŠB kojima su aplicirane doze od 0,2 U/kg. Farmakokinetika pokazuje detektibilnost lijeka u krvi 11 minuta ranije od lispro inzulina s prestankom djelovanja 28,2 minute ranije od istog. Inicijalna izloženost inuzulinu

tijekom prvih 30 minuta nakon primjene lijeka dvostruko je viša s BioChaperone proteinom. Ovaj analog pokazao je uspješniji učinak na sniženje glukoze u prvih sat vremena djelovanja u odnosu na lispro inzulin. BioChaperone Lispro apliciran putem inzulinske pumpe (0,15 U/kg bolus doza u kombinaciji s bazalnom od 0,01 U/kg/h) pokazuje ranu izloženost inzulinu tijekom prvog sata od primjene lijeka za 60 % višu nego kod inzulina aspart, a prestanak djelovanja bilježi se 38,2 minute ranije. U istom istraživanju pokazana je i rana izloženost inzulinu viša za 14 % u usporedbi s bržim aspartom te prestanak djelovanja 19,6 minuta ranije od istog (31).



Slika 4. Farmakokinetički akcijski profil (razina inzulina u serumu) nakon supkutane injekcije A) bržedjelujućeg inzulina aspart (Fiasp), B) ultrabrzdjelujućeg lispro inzulina i C) BioChaperone Lispro, inzulini uspoređeni s inzulinom aspart i lispro u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti (doze lijeka prilagođene individualnim potrebama). (Prilagođeno prema: Owens DR, Bolli GB. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. *Diabetes Obes Metab J Pharmacol Ther.* 2020 Jan; 22: 743–54.)

4.3. Prednosti inzulinskih analoga

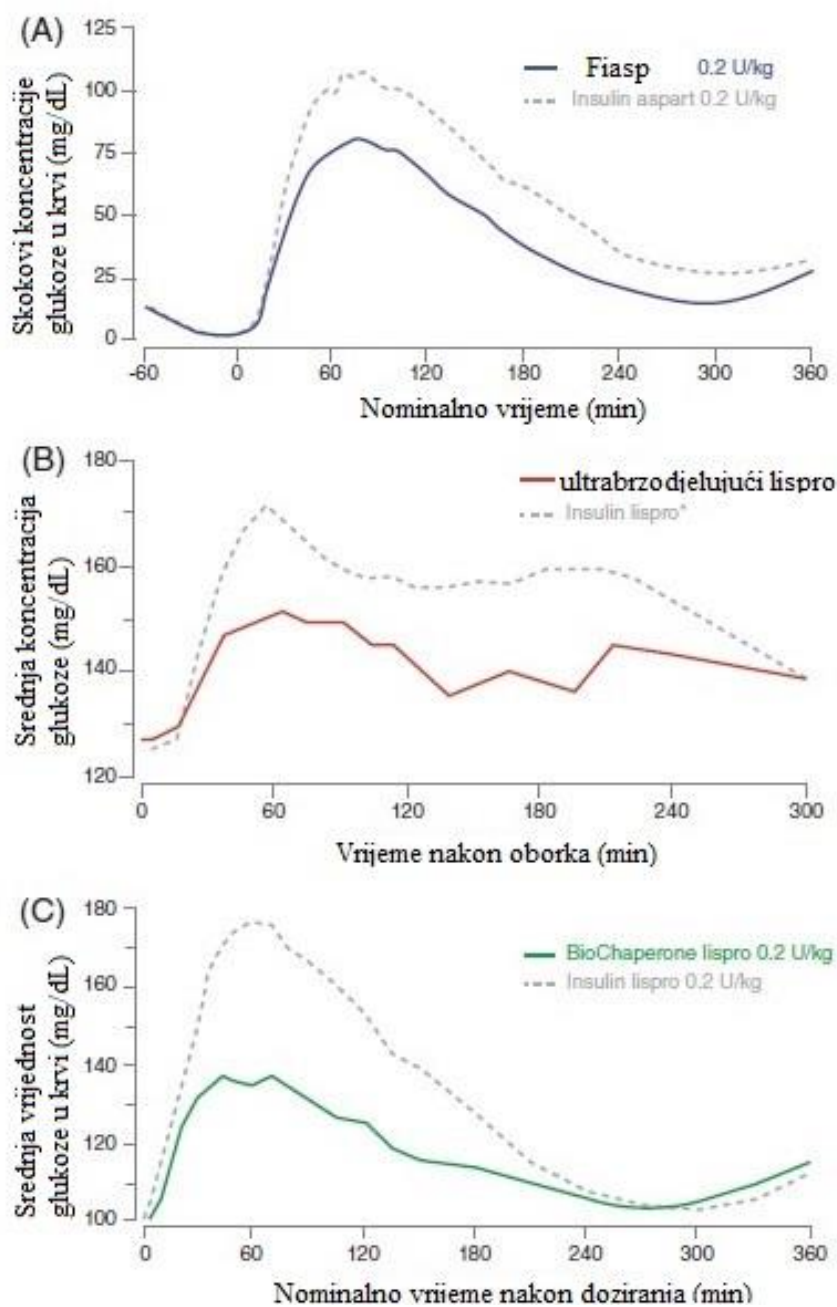
4.3.1. Prednosti novih dugodjelujućih inzulinskih analoga

Inzulin glargin U300 uspješnije stabilizira razine glukoze u krvi s rjeđim dnevnim fluktuacijama i manje individualne varijabilnosti, u usporedbi s U100. Meta analiza Díez-Fernándeza i suradnika (2018.) ustanovila je da veće koncentracije inzulina glargin smanjuju incidenciju noćne hipoglikemije i malo poboljšavaju kontrolu glikemije s manje dobivanja na težini u usporedbi s originalnom formulacijom glargina (30).

Inzulin degludec također je razvijen da ima stabilniji akcijski profil od inzulina, iz čega proizlaze sljedeće prednosti. S intervalima doziranja od osam do 40 sati, moguća je veća fleksibilnost s vremenom primjene lijeka, dokle god se lijek aplicira jednom dnevno. Ova karakteristika daje pacijentu mogućnost usklađivanja primjene lijeka i svakodnevnih individualnih obaveza. Također, stabilnija struktura i akcijski profil smanjuju rizik od noćne hipoglikemije (30).

4.3.2. Prednosti novih brzodjelujućih inzulinskih analoga

Kao što je prikazano u prethodnom poglavlju, farmakokinetička svojstva novijih analoga povoljnija su u kontroli postprandijalne glukoze u krvi i kreću se u smjeru postizanja obrasca djelovanja sličnog onom endogenog inzulina. Ranija pojava inzulina u krvi omogućava bolesniku aplikaciju lijeka neposredno prije obroka, što povoljno utječe na standard života. Iako analoge inzulina treba aplicirati samo 15-20 minuta prije obroka, bolesnici su ukazali na nepraktičnost takvog planiranja, bilo da iz nekog razloga moraju odgoditi obrok ili se moraju suzdržavati od neplaniranih obroka. Također, raniji prestanak djelovanja inzulina omogućuje učinak samo za vrijeme obroka te smanjuje rizik za nastanak kasne postprandijalne hipoglikemije, koju u povećanom opsegu smatramo ozbiljnom komplikacijom (31).



Slika 5. Profil postprandijalne koncentracije glukoze u krvi nakon supkutane injekcije A) brže-djelujućeg inzulina aspart (Fiasp) nakon standardiziranog tekućeg obroka (67 % ugljikohidrata, 600 kcal), B) ultrabzrodjelujućeg lispro inzulina nakon miješanog obroka i C) BioChaperone Lispro nakon standardiziranog tekućeg obroka, analizi uspoređivani s inzulinom aspart ili lispro u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti (doze lijeka prilagođene individualnim potrebama). (Prilagođeno prema: Owens DR, Bolli GB. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. *Diabetes Obes Metab J Pharmacol Ther.* 2020 Jan; 22: 743–54.)

Noviji brzodjelujući inzulinski analozi mogli bi biti posebno korisni za one bolesnike čije je stanje obilježeno hiperglikemijom nakon doručka, „fenomenom zore“ ili inzulinskom rezistencijom, bolesnicima na terapiji kortikosteroidima, fertilnim ženama u drugoj polovici menstruacijskog ciklusa i individuama koje regularno konzumiraju velike doze prerađenih ugljikohidrata. Po trenutnim razmišljanjima, osobe od povećanog rizika od hipoglikemije pod terapijom novijim inzulinima bile bi osobe s odgođenim pražnjenjem želučanog sadržaja (31).

4.4. Mane inzulinskih analoga

4.4.1. Mane novih dugodjelujućih inzulinskih analoga

S obzirom na promijenjenu formulaciju i stabilnost molekule, inzulin degludec se nakon supkutane aplikacije ponaša nešto drugačije od dosadašnjih analoga. Dnevne injekcije inzulina degludec formiraju stabilni bazen inzulina supkutano, umjesto akumulacije aktivnog inzulina. Rezultat je potreba za postojanjem perioda adaptacije na lijek u trajanju od tri dana, koliko je potrebno da se dosegne stabilno stanje lijeka nakon injekcije. S obzirom na proces prilagodbe i vrijeme potrebno da se postigne adekvatan učinak lijeka, nije uputno da bolesnik često mijenja terapiju te je od značajne važnosti da istu redovno primjenjuje (30).

4.4.2. Mane novih brzodjelujućih inzulinskih analoga

Mane novih analoga pretežno su mane istraživanja provedenih nad njima. Nijedan od novih analoga u kliničkim istraživanjima nije uspoređivan s inzulinom glulizinom, za koji je pokazano da ima primjetno brži početak djelovanja od inzulina aspart i inzulina lispro (31).

Ograničenje ovih istraživanja je korištenje tekućih testnih obroka. Konzumaciju isključivo tekućih obroka nije za očekivati u svakodnevnom životu bolesnika, uvjerljivo češći su miješani kruti obroci sa sporijim i produženim apsorpcijskim vremenom. Unatoč boljoj kontroli postprandijalne koncentracije glukoze u krvi tijekom prvog i drugog sata od aplikacije najnovijih analoga, zabilježene su nešto više koncentracije glukoze nakon četiri sata od obroka. Produženi period apsorpcije krutog obroka te skraćeno vrijeme djelovanja najnovijih analoga mogu pacijenta izložiti kasnoj postprandijalnoj hiperglikemiji (31).

Unatoč boljoj kontroli postprandijalne koncentracije glukoze u krvi, razine HbA1c približno su podjednake onima kod pacijenata koji koriste inzulin lispro. Iako se ovakav rezultat ne smatra nužno manom, ipak je neuspjeh u napretku, s obzirom na dokazanu korelaciju između HbA1c i dugoročnih komplikacija šećerne bolesti (31).

U predstavljenim istraživanjima svi inzulini su primjenjivani neposredno prije obroka (0-2 minute). Nijedno istraživanje do sada nije uspoređivala trenutno korištene brzodjelujuće inzuline primjenjivane 15-20 minuta prije obroka, kako je i pravilno doziranje tih analoga, s novijim bržim analogima apliciranim neposredno prije obroka. U tom slučaju, brže djelujući inzulini ne mogu pouzdano pokazati prednost nad trenutno korištenim analogima. Iz istog razloga, rizike od hipoglikemije treba uspoređivati sa zadržkom.

Noviji inzulini primjenjivani kroz sustav inzulinske pumpe pokazali su nešto manju stabilnost i veću pojavnost okluzije katetera za aplikaciju lijeka od inzulina asparta. Razlog niže fizikalno-kemijske stabilnosti trenutno se istražuje (31).

5. BUDUĆNOST LIJEČENJA TIP 1 ŠEĆERNE BOLESTI

Kada govorimo o budućnosti liječenja tipa 1 šećerne bolesti, možemo razmatrati više smjerova. Glavni smjer, o kojem je riječ u ovom radu, jest ulaganje u unapređivanje postojećih i sličnih metoda liječenja, točnije inzulinske terapije kakvu danas koristimo. Pomno planiranje vremena konzumacije svakog obroka, izračunavanje količine ugljikohidrata, učestalo mjerenje razine glukoze u krvi te primjena injekcija više puta dnevno uvelike opterećuju bolesnike i narušavaju im životni standard. Nasuprot tome, manje restriktivan obrazac terapije povećava rizik od preuranjenog i ozbiljnog razvoja komplikacija koje dolaze s ovom bolešću. Do sada razvijeni inzulinski analozi pokazuju dobar napredak prema endogenom, fiziološkom inzulinu. Vrijeme apsorpcije se poboljšava, što omogućuje pacijentu aplikaciju neposredno prije obroka, a ponekad i nakon obroka. Kraće vrijeme učinka smanjuje rizik od hipoglikemije, bez da utječe na kontrolu glikemije. Broj potrebnih mjerenja razine glukoze u krvi smanjuje se primjenom inzulinskih pumpi čiji algoritmi mogu dosta precizno registrirati promjene i isplanirati idući korak, a usavršavaju se i dalje.

Automatska aplikacija inzulina po načelu potpuno zatvorene petlje sustav je nad kojim se provode klinička ispitivanja i suradnje između istraživačkih grupa Sjeverne Amerike i Europe. Radi se o sustavu sličnom prethodno spomenutom hibridnom obliku, u kojem se pomoću algoritma, senzora i pumpe postiže primjena lijeka što sličnija fiziološkom obrascu, bez potrebe za intervencijom od strane korisnika. Ovakav oblik liječenja omogućuje bolesniku adekvatnu kontrolu uz minimalan rizik od nuspojava (24). Jedan od takvih sustava je Medtronic sustav MiniMed™ 780G. (32) Prema podacima prikupljenima na uzorku većem od 4000 ispitanika koji su koristili ovu inzulinsku pumpu i rezultatima objavljenima početkom lipnja 2021. godine srednja vrijednost vremena provedenog u glikemijskom rasponu (3,9–10 mmol/L) iznosila je 76,2 % (33).

Drugi smjer u kojem idu dosadašnja istraživanja fokusirao se na „pametne“ lijekove. Postoje pokušaji razvoja inzulina kojeg bi jetra „preferirala“. PEGilirani inzulin lispro jest inzulin vezan za PEG molekulu, čija je uloga olakšati prijenos molekule inzulina kroz fenestrirane jetrene kapilare. Uspjeh lijeka bio je zamjetan: bolja HbA1c kontrola, manje dobivanja na težini i manji rizik od hipoglikemije. Međutim, klinička istraživanja pokazala su porast AST i ALT enzima, sugerirajući jetreno oštećenje. Postavljene su dvije hipoteze o mogućem učinku: 1.) radi se o direktnom toksičnom učinku PEG molekule ili 2.) učinak

istraživanog inzulina toliko povećava jetrenu steatozu da se slobodne masne kiseline nakupljaju u jetri i uzrokuju oštećenje. Nakon prekida ovih, daljnja istraživanja nisu provedena (21).

S trenutno dostupnim inzulinskim preparatima od velike je važnosti adekvatno praćenje glikemije kako bi se ispravnim doziranjem inzulina izbjegle hipoglikemije. Jedno od mogućih rješenja i predmet intenzivnog istraživanja je i koncept inzulina osjetljivog na glukozu. Bilo je brojnih pokušaja, međutim nijedan nije ušao u fazu kliničkog istraživanja. Pokušavalo se spojiti inzulini s molekulom koja veže glukozu i implementirati molekule glukoze s hidrogelovima respozivnima na glukozu. Unatoč trenutnim neuspjesima, navedeni koncepti se intenzivno usavršavaju i mogli bi postati novi i poboljšani oblik liječenja (21).

Plućna administracija inzulina pokazala se alternativnom opcijom supkutanoj primjeni zbog velike kapilarne mreže u alveolama i njihovim karakteristikama odgovarajućim za apsorpciju lijekova. Jednu formulaciju inhalirajućeg humanog inzulina (Technosohere insulin) odobrila je FDA (Agencija za hranu i lijekove, engl. *Food and Drug Administration*) kao primjenu prandijalnog inzulina u odraslih, nepušačkih bolesnika s tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti bez plućnih komorbiditeta. U promatranih bolesnika zamijećeno je manje uspješno snižavanje HbA1c u usporedbi sa supkutanim inulinom te je manji broj bolesnika mogao spustiti HbA1c ispod 7 %. Da bi ova formulacija lijeka postala ekvivalentnom alternativom za supkutani inzulini, potrebna je optimizacija pripravka. Inhalacijski pripravak nije ušao u široku upotrebu (21).

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Maji Baretić na strpljenju i pomoći u pisanju diplomskog rada. Zahvaljujem svojim roditeljima Ivanki i Mladenu, braći Ivanu i Marku, sestri Magdaleni i drugim članovima obitelji koji su mi bili podrška ne samo tijekom cijelog studija, nego i uvijek u životu. Zahvaljujem svojim prijateljicama Aniti i Martini i drugim kolegama na uljepšavanju i olakšavanju studentskog perioda života.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izd. U: Andreis I, Taradi SK, Taradi M, ur. Zagreb: MEDICINSKA NAKLADA; 2017. 1144 str.
2. Richardson SJ, Pugliese A. 100 YEARS OF INSULIN: Pancreas pathology in type 1 diabetes: an evolving story. *J Endocrinol.* 2021 Dec;252(2): R41–57.
3. Ralston S, Penman I, Strachan MWJ, Hobson R, ur. Davidson's principles and practice of medicine. 23. izd. London, Engleska: Elsevier Health Sciences; 2018. 1440 str.
4. Sørgjerd EP. Type 1 Diabetes-related Autoantibodies in Different Forms of Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(3):199–204.
5. IDF Diabetes Atlas. 10. izd. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021. Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/>. Pristupljeno 10.7.2022.
6. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G i sur. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia.* 2021 Dec;64(12):2741-2750.
7. Poljičanin T, Smirčić Duvnjak L, Vinković M, Kolarić V, ur. Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005.-2014. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/DM-bilten-2005_2014.pdf. Pristupljeno 10.7.2022.
8. Kačić Miličić Z. Epidemiologija tip 1 dijabetesa. *Paediatr Croat.* 2019;63:32–5.
9. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M i sur. In Utero Dietary Exposures and Risk of Islet Autoimmunity in Children. *Diabetes Care.* 2003 Dec;26(12):3237–42.
10. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S i sur. Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2014 Apr;133(4):e938–45.
11. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010 Oct;107(9):1058–70.
12. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93:137–88.
13. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2017;40:S64–74.
14. Lee SH, Yoon KH. A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin: A History of Innovations and Foundation for the Future. *Diabetes Metab J.* 2021 Sep;45(5):629–40.
15. Brange J, Langkjoer L. Insulin structure and stability. *Pharm Biotechnol.* 1993;5:315–50.
16. Nishi M, Nanjo K. Insulin gene mutations and diabetes. *J Diabetes Investig.* 2011 Apr;2(2):92–100.

17. Mayer JP, Zhang F, DiMarchi RD. Insulin structure and function. Wiley Intersci. 2007 Apr; 88(5).
18. Selivanova OM, Suvorina MY, Surin AK, Dovidchenko NV, Galzitskaya OV. Insulin and Lispro Insulin: What is Common and Different in their Behavior? *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18(1):57–64.
19. HALMED. Baza lijekova | Lijekovi: Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Pristupljeno 10.7.2022.
20. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jul;13:385–99.
21. Lefever E, Vliebergh J, Mathieu C. Improving the treatment of patients with diabetes using insulin analogues: current findings and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Feb;20(2):155–69.
22. Preporuke za pravilno injiciranje inzulina. Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju; 2018. Dostupno na: <http://hded.com.hr/files/lijecenje-inzulinomH26W8.pdf>. Pristupljeno 10.7.2022.
23. Pen vs. pumpa. Zagrebačko dijabetičko društvo; 2021. Dostupno na: <https://www.zadi.hr/clanci/tip-1/pen-vs-pumpa/>. Pristupljeno 10.7.2022.
24. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T i sur. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2609–52.
25. Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Aust J Gen Pract*. 2021 Sep;50(9):628–32.
26. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2021 Apr;58(4):401–10.
27. Datye KA, Boyle CT, Simmons J, Moore DJ, Jaser SS, Sheanon N i sur. Timing of Meal Insulin and Its Relation to Adherence to Therapy in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018 Mar;12(2):349–55.
28. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2012 May;29(5):682–9.
29. Aragon KG, Elmaoued AA, Pham NYT, Conklin JR, Ray GM. Long-Acting Basal Insulins: A Review of the More Recently Approved Agents. *Cardiol Rev*. 2019 Sep/Oct;27(5).
30. Vliebergh J, Lefever E, Mathieu C. Advances in newer basal and bolus insulins: impact on type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021 Feb;28(1).

31. Owens DR, Bolli GB. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. *Diabetes Obes Metab J Pharmacol Ther.* 2020 May;22:743–54.
32. Inzulinska pumpa Medtronic MiniMed™ 780G. Medtronic Diabetes. Dostupno na: <https://www.medtronic-diabetes.com/hr-HR/insulin-pump-therapy/minimed-780g-system>. Pristupljeno 10.7.2022.
33. Real-World Data on Over 4,000 Patients Using the Medtronic MiniMed™ 780G System Demonstrate Time in Range Mirroring Pivotal Trial. Medtronic News. Dostupno na: <https://news.medtronic.com/2021-06-02-Real-World-Data-on-Over-4,000-Patients-Using-the-Medtronic-MiniMed-TM-780G-System-Demonstrate-Time-in-Range-Mirroring-Pivotal-Trial>. Pristupljeno 10.7.2022.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Lucija Leskur

Datum i mjesto rođenja: 17. siječnja 1998., Osijek

E- mail: lucija.leskur@gmail.com

Rođena sam 17. siječnja 1998. godine u Osijeku, gdje sam završila Osnovnu školu „Grigor Vitez“ te prirodoslovno-matematičku III. gimnaziju. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja rekreativno sam se bavila sportom (karate) i sviranjem klavijatura. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Tijekom školovanja učila sam engleski, njemački i francuski jezik, a redovito se služim engleskim jezikom. Trenutno se rekreativno bavim trčanjem i povremeno radim studentske poslove, od kojih bih posebno izdvojila posao bolničara na sveučilišnim sportskim natjecanjima.