

Inzulin – skoro sto godina

IVANA PAVLIĆ-RENAR^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

² Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje Bolesti, KBC Zagreb

Sažetak Uskoro će biti sto godina od kada se upotrebljava inzulin. Prva industrijska proizvodnja inzulina počela je 1923. godine u SAD-u, nedugo poslije toga u Danskoj. Produljeno djelovanje ostvareno je 1936. god. Sljedeći veliki iskorak bila je tehnologija visokog pročišćavanja inzulinskih pripravaka, 1970-ih. Inzulin je prvi lijek dobiven tehnologijom rekombinantne DNK, taj „humani“ inzulin odobren je 1982. god. Neki nedostaci inzulinskih pripravaka (duljina djelovanja, varijabilnost) pokušavaju se riješiti inzulinskim analogima – prvi se pojavio 1996. godine. Analozima imaju učinkovitost sličnu humanom inzulinu, uz manje hipoglikemija. Kontinuirana infuzija (uglavnom potkožno) inzulina pumpom, posebno u zatvorenom sustavu povezano s kontinuiranim mjeračem glikemije, trenutno je vrhunac u supstituciji inzulina inzulinopeničnim osobama. U osoba s relativnim nedostatkom inzulina (tip 2) postoje različite sheme liječenja, a potreba za inzulinom može biti i privremena. Humani inzulini potisnuti su na račun analoga (ne samo) u razvijenom svijetu. To povećava troškove, a još ima mjesta u svijetu gdje je bilo kakav inzulin luksuz. Kritično razmišljanje svakog sudionika u skrbi o šećernoj bolesti i solidarnost međunarodnih organizacija teži rješenju ovog paradoksa. Konačno, ne treba zaboraviti: inzulin je nužan, ali ne i dovoljan za dobru kontrolu šećerne bolesti. Dobra regulacija je nemoguća bez kontinuirane edukacije i potpore.

Ključne riječi. Inzulin, inzulinski analog, inzulinska pumpa

1. Uvod

Uskoro će biti sto godina od kada se upotrebljava inzulin. Sto godina otkad tip 1 šećerne bolesti nije više kratkoročno smrtonosan. Koncept o pankreatičnom hormonu koji je glavni faktor glukoregulacije bio je predmet brojnih istraživanja početkom dvadesetog stoljeća, a rad tima u Torontu doveo je do prve primjene inzulina u liječenju oboljelih od šećerne bolesti. Priča o tome puna je kontroverza¹, no s gotovo stoljetne udaljenosti moglo bi se reći vrlo instruktivna za razumijevanje znanstvenog akademskog rada i prijenosa rezultata u praksu, entuzijazma i kooperativnosti, ali i ljudskih slabosti, taštine i iracionalnog ponašanja. Frederic G. Banting, mladi kirurg iz kanadske provincije, dobio je suglasnost voditelja fiziologije Sveučilišta u Torontu Johna JM Macloada da tijekom ljeta 1921. godine s jednim studentom, Charlesom Bestom, kao pomoćnikom radi na ideji ekstrakcije supstance iz gušterače koja regulira glikemiju. Prvi rezultati izgledali su obećavajuće pa se Macload zainteresirao, prekinuo druge projekte i cijeli institut posvetio tom radu. Angažirao je i vrstnog biokemičara, Jamesa B. Collipa, da pronađe način bolje purifikacije ekstrakta². Ustanovljena je suradnja s Connaught Laboratories što je pomoglo proizvodnji veće količine ekstrakta. Ispočetka se radilo sa psećim pankreasima pa fetalnim goveđim i na kraju s pankreasima odraslog goveda. Nažalost, paralelno s uspjesima razvilo se neprijateljstvo Bantiga i Macloada – Banting se osjećao zapostavljenim i smetalo mu je što ga se sve manje spominje kao nosioca ideje, a sve više je eksponiran voditelj laboratorija, Macload. Ipak, rad je u vrlo kratkom roku dao dobre rezultate.

Masovna proizvodnja bila je upitna pa je prihvaćena ponuda o suradnji farmaceutske tvrtke Elly Lilly. Proizvodnja inzulina se značajno unaprijedila kada su kemičari iz tvrtke počeli koristiti izoelektričnu precipitaciju početkom 1923. godine.

Pojavili su se problemi oko patenta: kompanija je inzistirana na originalnosti izoelektrične precipitacije, no istovremena nezavisna publikacija te metode³ olakšala je postizanje neekskluzivnog licencnog sporazuma. U to vrijeme, u studenom 1923. godine, danski fiziolog August Krogh, nobelovac (1920), posjetio je Toronto s posebnim interesom za rad na inzulinu jer je njegova supruga, i sama znanstvenica, imala šećernu bolest. Oduševljen procesom, sklopio je sporazum sa Sveučilištem u Torontu po kojem je tehnologija prenesena u neprofitnu organizaciju za proizvodnju inzulina u Skandinaviji⁴. Po povratku u Kopenhagen s Hansom C Hagedornom⁵ osnovao je Nordisk Insulin laboratorium gdje je započeta prva proizvodna inzulina u Europi. Krogh je nominirao Bantinga i Mcleoda Nobelovom komitetu što je rekordno brzo prihvaćeno. Na tu vijest je Banting reagirao vrlo oštro, prijeteci da neće primiti nagradu. Ipak je na sugestiju mnogih sunarodnjaka (bio je prvi kanadanin koji je dobio Nobelovu nagradu) prihvatio, uz uvjet da je podijeli s Bestom. McLoad je pak svoj dio podijelio s Collipom. Pojavili su se prigovori: nekoliko skupina istraživača koje su bile blizu ekstrakciji inzulina^{6,7,8} osporavale su primat skupini iz Toronta – no neki⁹ koji su po mišljenju mnogih¹ bili najbliže nisu to učinili. Kako god bilo, prigovori su izignorirani i Nobelova nagrada za fiziologiju/medicinu 1923. god. je dodijeljena Frederic G. Bantingu i Johnu JM Macloadu. Iako Banting nikada nije uspio savladati animozitet prema Mcloadu u Nobelovom predavanju, u kojem je detaljno opisao njihov rad¹⁰, to se ne vidi, kao ni u onome Mcloada¹¹.

U početku se inzulin upotrebljavao najmanje dva puta dnevno, zbog razmjerno kratkotrajnog djelovanja. Produljeno djelovanje ostvareno je 1936. god. kada je skupina predvođena N. Hagedornom objavila postupak vezanja inzulina na protamin¹². Kasnije Lente tip inzulina¹³, slične dinamike kao NPH. Izvor inzulina bila je stoka: goveda i svinje. Svinjski inzulin u samo je dvije aminokiseline različit od ljudskog, goveđi u tri. Lokalne i sustavne alergije na inzulin su bile nerijetki problem, a rezistencija na inzulin koja se vremenom razvijala bila je dijelom posljedica stvorenih antitijela na neinzulinske komponente u pripravcima.

2. Visokopročišćeni inzulini

Sljedeći veliki iskorak bila je tehnologija visokog pročišćavanja inzulinskih pripravaka. Već ranije postojao je izvještaj da se rekristalizacijom inzulina može smanjiti alergeničnost¹⁴, no to nije imalo šire implikacije do početka 1970-ih kada je razvijena tehnologija pročišćavanja inzulinskih pripravaka i pojavili su se visokopročišćeni (monokomponentni ili *single peak*) inzulini. Kod prijelaza sa starih pripravaka trebalo je snižavati doze¹⁵, alergije su postale rijetke, a lipodistrofije praktički nestale.

3. Humani inzulini

Ideja da se proizvede inzulin identičan ljudskom razvijala se na razne načine. Sinteza B lanca i njegovo kombiniranje s A lancem goveđeg inzulina (koji je isti kao ljudski) objavljena je 1960-ih¹⁶, temeljem toga je tvrtka Ciba Geigy započela proizvodnju humanog inzulina¹⁷, no ubrzo je zbog visokih troškova odustala. Modifikacija svinjskog inzulina¹⁸ bila je podloga tehnologije koju je koristila tvrtka Novo.

No pravi iskorak je primjena rekombinantne DNA tehnologije koju je prva uspješno učinila tvrtka Eli Lilly u su radnji s Genetechom^{19, 20}. Tako je inzulin postao prvi lijek dobiven ovom danas uobičajenom tehnologijom. Prvo odobrenje za upotrebu izdano je 1982. godine²¹.

U početku je bilo bojazni da je djelovanje drugačije od pročišćenog svinjskog i da je veća mogućnost hipoglikemija što se nije pokazalo točnim, no nije se, s kliničkog stajališta, ni pokazalo da ima bitne prednosti²².

Kroz godine se proizvodnja inzulina iz stočnih gušterača smanjivala i upotreba takvih inzulina u medicini sve je manja. Danas se upotrebljavaju u veterinarskoj medicini. U Hrvatskoj više nisu dostupni. Što se tiče upotrebe u veterinarskoj medicini, treba naglasiti da je jedina prednost cijena – u malih životinja jednako dobro funkcioniraju životinjski, humani i analozi inzulina²³, pa pri odabiru inzulina za veterinarsku praksu treba procijeniti troškove uvoza s cijenom dostupnih inzulina na našem tržištu.

Naizgled riješeno: inzulin identičan ljudskom - moguća idealna supstitucija. Međutim, ostaje nekoliko problema. Način davanja inzulina, osim što nije udoban (injekcije), također je nefiziološki: inzulin se fiziološki luči u portalni sistem, a potkožnim iniciranjem čini se nefiziološki visoka periferna inzulinemija. Nadalje, inzulin (i onaj dobiven ekstrakcijom iz životinjskih gušterača i onaj dobiven rekombinantom DNK iz mikroorganizama) tvori heksamere koji se u potkožnom tkivu disociraju u dimere – proces koji traje i stoga je injekciju potrebno davati najmanje pola sata prije željenog djelovanja. Duljina djelovanja kratkodjelujućeg inzulina nešto je veća nego bi trebala biti za postizanje maksimuma uz obrok kako se to fiziološki događa što rezultira opasnosti od hipoglikemije poslije obroka uz prikladnu dozu za sprečavanje prevelikog skoka glikemije uz obrok. S druge strane, inzulin produljenog djelovanja (NPH i Lente) nema ravnomjerno djelovanje i velike su varijacije vremena postignutog maksimuma iz dana u dan što rezultira nepredvidivim hipoglikemijama.

Ova zadnja dva problema (djelovanje kratkodjelujućeg inzulina dulje nego bi trebalo biti za imitaciju fiziološkog prandijalnog lučenja i neravnomjernost i varijabilnost NPH pripravaka) pokušavaju se riješiti inzulinskim analozima. To su promijenjene molekule inzulina dobivene tehnologijom rekombinantne DNK koje imaju nešto drugačija – povoljnija - farmakodinamična svojstva. Prvi takav inzulin je lispro lansiran 1966. godine, slijede aspart i glulizin. Djeluju brže – ne treba ih davati toliko prije obroka kao humani inzulin - i kraće. Što se tiče učinkovitosti, slični su humanom inzulinu, uz manje hipoglikemija²⁴. Slično je i s inzulinskim analozima duljeg djelovanja (glargin, detemir): slična razina glukoregulacije uz manje hipoglikemija – dakle razmjerno male prednosti^{25, 26, 27}. Najnoviji dodatak je degludek inzulin²⁸ s izrazitom dugim poluvremenom što ga čini sigurno podobnim za jednu injekciju dnevno. Inzulinskim analozima ističu patenti pa se pojavljuju biosimilari^{29, 30} sa svim dilemama regulative i kontrole³¹. U Hrvatskoj je nedavno registriran prvi biosimilarni inzulin (glargin).

4. Alternativni načini davanja inzulina

Oralni³², perkutani³³, udisajni³⁴ i nazalni³⁵ put davanja inzulina nije do sada praktično primjenljiv. Najdalje se došlo s udisajnim inzulinima, no odustalo se od daljnjih ispitivanja većine, a od dva koja su bila odobrena, jednog je proizvođač povukao zbog neisplativosti tako da je sada samo jedan u upotrebi³⁶.

5. Inzulin u tipu 1 šećerne bolesti: bazal/bolus

Prvi rezultati ključne studije koja je dokazala da se dobrom glukoregulacijom može spriječiti ili usporiti razvoj kasnih komplikacija šećerne bolesti – DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*)³⁷ objavljeni su 1993. godine. Uvidjelo se da je za dobru glukoregulaciju potrebno intenzivirati terapiju inzulinom i od tada je bazal - bolus liječenje multiplim injekcijama ili kontinuiranom infuzijom inzulina postalo standard za tip 1 šećerne bolesti. Za kontinuiranu potkožnu infuziju inzulina³⁸ vanjskom pumpom koriste se inzulinski analozi kratkog djelovanja. Današnja tehnologija omogućuje spajanje pumpe sa senzorom i već postoje zatvoreni sustavi, kao i pumpe koje uz inzulin dodavaju i glukagon kada je potreban što dodatno smanjuje rizik hipoglikemije³⁹. Pumpe se koriste uglavnom za tip 1 šećerne bolesti, u tipu 2 nisu pokazale prednosti⁴⁰. Implantabilne pumpe s fiziološkom, peritonijском opskrbom inzulina se zbog brojnih problema malo upotrebljavaju, na tek nekoliko mjesta u svijetu. Za njih su potrebni posebni pripravci koncentriranijeg inzulina (500 ij/mL), radi manjeg volumena, stabilni dulje vremena na tjelesnoj temperaturi⁴¹.

6. Inzulin u tipu 2 šećerne bolesti

U tipu 2 šećerne bolesti inzulin nije uvijek nužan, no kako je takvih bolesnika značajno više (75% ukupnog broja osoba sa šećernom prema izvješću Hrvatskog registra šećerne bolesti za 2014. god.⁴² ima tip 2, 41% njih prima inzulin), oni su veliki „potrošači“ inzulina. Tradicionalno se tim osobama preporučavala kombinacija brzodjelujućeg i kratkodjelujućeg inzulina u jednoj ili dvije doze (uz doručak ili uz doručak i večeru). Osamdesetih godina je primijećeno da se jednako dobra ili bolja regulacija, a s manje hipoglikemija i manje dobivanja na težini, može postići inzulinom priduljenog djelovanja (tada NPH ili Lente) prije spavanja⁴³. Istovremeno su se počeli proizvoditi predmiješani inzulini: fiksni omjer brzodjelujućeg i NPH inzulina (najčešće 25 ili 30% brzog i 75 ili 70% NPH) što je bilo bitno praktičnije od ranijeg miješanja, naročito kada su se pojavile pretnapunjene brizgalice („penovi“). Ovaj je način prevladao – iz navike (jer je bio nastavak stare prakse s jednostavnijim izvođenjem) ili zbog dobrog marketinga. Da u propisivanju lijekova ima utjecaja marketinga, vidljivo je i iz činjenice da se nešto više od desetljeća kasnije, pojavom dugodjelujućih inzulinskih analoga, bazalni inzulin u tipu 2 ponovo aktualizira: danas se čak preporuča kao standard inicijalne terapije inzulinom u tipu 2 šećerne bolesti kada nije moguće postići normoglikemiju neinzulinskim lijekovima⁴⁴. Po potrebi se kasnije može dodavati boluse brzodjelujućeg inzulina uz obroke. U nekih pacijenata, posebno onih s fiksim ritmom aktivnosti i obroka alternativa su predmiješani inzulini. I predmiješani su inzulini pojavom analoga u većini zemalja (i u nas) uglavnom potisnuti predmiješanim pripravcima analoga.

7. Završne napomene

Je li opravdano što su humani inzulini potisnuti na račun analoga (ne samo) u razvijenom svijetu? Teško, prednosti nisu spektakularne, naročito u tipu 2 dijabetesa⁴⁵. Svojevremeno je u Njemačkoj bila inicijativa za ograničenje upotrebe analoga, ponovo se to događa s najnovijim analogom uz argument da minimalne prednosti ne opravdavaju veliki trošak⁴⁶. Ne treba zaboraviti da šećerna bolest puno „troši“, nije moguće uvijek razlučiti marketinške od znanstvenih interesa⁴⁷. Kada se uzme u obzir da još ima mjesta u svijetu gdje je bilokakav inzulin luksuz, i za one koji bez njega ne mogu preživjeti⁴⁸, ovakva razmišljanja dobivaju još više na težini. Jednostavnog rješenja nema, ali kritično razmišljanje svakog sudionika u skrbi o šećernoj bolesti i solidarnost preko organizacija poput Međunarodne zaklade za inzulin (IIF – *International Insulin Foundation*)⁴⁹ sigurno će pomoći. Inzulin je nužan, ali ne i dovoljan za dobru kontrolu šećerne bolesti: samomjerenje zahtjeva dodatne troškove, a dobra regulacija nemoguća je bez kontinuirane edukacije i potpore. Kao što je davno napisao E. Joslin⁵⁰ (približan citat): *svi se nadamo idealnom inzulinu... ali kako god dobar bio, inzulin ne može misliti*. Danas bismo rekli: zatvoreni sustavi pumpe i senzora blizu su tome; ali bez znanja i angažiranja terapeuta i osobe sa šećernom bolešću ni njima se ne može postići cilj: idealna glukoregulacija.

8. Reference

- ¹ Rosenfeld L. Insulin: Discovery and controversy. *Clin Chem*. 2002; 48:12 2270–88.
- ² Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, MacLeod, Noble EC. *Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report*. *Canad Med Assoc J*. 1922; 12:141-6.
- ³ Doisy EA, Somogyi M, Shaffer PA. Some properties of an active constituent of pancreas (insulin) [Proceedings]. *J Biol Chem*. 1923;55:31-2.
- ⁴ Poulsen JE. The impact of August Krogh on the insulin treatment of diabetes and our present status. *Acta Med Scand Suppl*. 578;1975:7–14.
- ⁵ <http://www.diabetologia-journal.org/webpages/covers/2005/april.html>
- ⁶ Zuelzer GL. Über versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Zeitschrift für Experimentalische Pathologie und Therapie*. 1908; 5:307-18.
- ⁷ Paulescu NC. Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol*. 1921;17:85-109.
- ⁸ Scott EL. Priority in discovery of a substance derived from the pancreas, active in carbohydrate metabolism. *JAMA*. 1923;81: 1303–4.
- ⁹ Kleiner IS. The action of intravenous injection of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J Biol Chem*. 1919; 40:153-170.
- ¹⁰ Frederick G. Banting - Nobel Lecture: Diabetes and Insulin. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1923/banting-lecture.html.
- ¹¹ John Macleod - Nobel Lecture: The Physiology of Insulin and Its Source in the Animal Body. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1923/macleod-lecture.html.
- ¹² Hagedorn HC, Norman Jensen B, Krerup NB, Wodstrup I. Protamine insulinate. *JAMA*. 1936;106:177-80.
- ¹³ Lawrence RD, Oakley W. A new long-acting insulin; a preliminary trial of lente Novo insulin. *Br Med J*. 1953;1:242-4.
- ¹⁴ Jorpes JE. Recrystallized insulin for diabetic patients with insulin allergy. *Arch Intern Med*. 1949;83(4):363-71.
- ¹⁵ Korp W, Levett RE. [Experiences with monocomponent insulin treatment]. *Wien Klin Wochenschr*. 1973;85:326-30.

- ¹⁶ Katsoyanis PC, Tometsko A, Giros JZ et al Insulin peptides. IX The synthesis of the B chain of human insulin and its combination with the natural A chain of bovine insulin to generate insulin activity. *JACS*. 1966; 88:164.
- ¹⁷ Teuscher A. [The biological effect of purely synthetic human insulin in patients with diabetes mellitus]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1979;109:743-7.
- ¹⁸ Ruttenberg MA. Human insulin: Facile synthesis by modification of porcine insulin. *Science* 1972; 18:623.
- ¹⁹ Keen H, Glynn A, Pickup JC, Viberti GC, Bilous RW, Jarrett RJ, Marsden R. Human insulin produced by recombinant DNA technology: safety and hypoglycaemic potency in healthy men. *Lancet*. 1980;2:398-401.
- ²⁰ Chance RE, Kroeff EP, Hoffman JA, Frank BH. Chemical, physical and biological properties of biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981 ;4:147-55. 2
- ²¹ <http://www.fda.gov/aboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SelectionsFromFDLIUpdateSeriesonFDAHistory/ucm081964.htm> .
- ²² Richter B, Neises G. 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;1: CD003816.
- ²³ Gilor C, Graves TK. Synthetic insulin analogs and their use in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010;40:297-307.
- ²⁴ Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005 27;165:1337-44
- ²⁵ Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; 2: CD005613.
- ²⁶ Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J et al Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Oct 1;349:g5459. doi: 10.1136/bmj.g5459.
- ²⁷ Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
- ²⁸ Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec an ultra-long-acting basal insulin *Pharm. Res.*, 2012; 29: 2104–14.
- ²⁹ Edelman S, Polonsky WH, Parkin CG. Biosimilar insulins are coming: what they are, what you need to know. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:2217-22.
- ³⁰ Heinemann L, Home PD, M. Hompesch M. Biosimilar insulins: guidance for data interpretation by clinicians and users. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015;17: 911–8.
- ³¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/specialtopics/document_listing/document_listing_000318.jsp
- ³² Zijlstra E, Heinemann L, Leona Plum-Mörschel L. Oral Insulin Reloaded: A Structured Approach. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8: 458–65.
- ³³ Andrews S, Lee JW, Choi SO, Prausnitz MR. Transdermal insulin delivery using microdermabrasion. *Pharm Res*. 2011;28:2110–8.
- ³⁴ Black C, Cummins E, Philip S, Waugh N. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-126.
- ³⁵ Stote R, Marbury T, Shi L, Miller M, Strange P. Comparison pharmacokinetics of two concentrations (0.7% and 1.0%) of Nasulin, an ultra-rapid-acting intranasal insulin formulation. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4:603–9.
- ³⁶ Brashier DB, Khadka A, Anantharamu T, Sharma AK, Gupta AK, Sharma S, Dahiya N. Inhaled insulin: A "puff" than a "shot" before meals. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6:126-9.
- ³⁷ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.

- ³⁸ Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting and research needs. A joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia*. 2015;58:862-70.
- ³⁹ Haidar A, Legault L, Messier V, Mitre TM, Leroux C, Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:17-26.
- ⁴⁰ Reznik Y. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) using an external insulin pump for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010;36:415-21.
- ⁴¹ Schaepeelynck P, Riveline JP, Renard E, Hanair H, Guerci B, Baillot-Rudoni S, Sola-Gazagnes A, Catargi B, Fontaine P, Millot L, Martin JF, Tachouaft H, Jeandidier N; EVADIAC Group. Assessment of a new insulin preparation for implanted pumps used in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16:582-9.
- ⁴² <http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/DM-WEBIZVJE%C5%A0%C4%86E-ZA-2014.pdf>
- ⁴³ Riddle MC. New tactics for type 2 diabetes: regimens based on intermediate-acting insulin taken at bedtime. *Lancet*. 1985;1:192-5.
- ⁴⁴ ADA Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2016;39 supp1:S57-8
- ⁴⁵ Holleman F, Gale EAM. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia* 2007;50:1783-90.
- ⁴⁶ <http://www.medscape.com/viewarticle/850786>
- ⁴⁷ Gale EAM. Post-marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ*. 2012;344:e3974.
- ⁴⁸ Gill GC, Yudkin S, Keen H, Beran D. The insulin dilemma in resource-limited countries. A way forward? *Diabetologia*. 2011;54:19-24.
- ⁴⁹ Yudkin JS, Holt RI, Silva-Matos C, Beran D. Twinning for better diabetes care: a model for improving healthcare for noncommunicable diseases in resource-poor countries. *Postgrad Med*. 2009; 85:1-2.
- ⁵⁰ Joslin, EP, Marble, A, White, P, Root, HF. *The treatment of diabetes mellitus*. 7th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1940.