

Μιμητικοί Μέθοδοι Προσδιορισμού Απορρόφησης της Ινσουλίνης Μετά από Υποδόρια Έγχυση σε Διαβητικούς Ασθενείς

Αρετή Ρέγκλη¹, Παναγιώτης Μαλλής², Χριστίνα Βαρθαλίτου¹

1. Αιματολογικό Εργαστήριο Νοσοκομείου Παμμακάριστος

2. Ακαδημία Αθηνών

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης οφείλεται στην απουσία ή στην μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας. Διακρίνεται στον διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, πλήττοντας το 5% του γενικού πληθυσμού. Οι κύριες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη περιλαμβάνουν τύφλωση, βλάβη στα νεφρά και ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Για την καλύτερη αντιμετώπιση του, έχουν προταθεί έξι μοντέλα περιγραφής της κινητικής απορρόφησης της ινσουλίνης μετά από υποδόρια χορήγηση. Η χρήση των μοντέλων αυτών θεωρείται υψίστης σημασίας, δεδομένου ότι με αυτόν τον τρόπο μπορεί να προβλεφθεί αποτελεσματικότερα η συμπεριφορά ενός σκευάσματος ινσουλίνης εξατομικευμένα, προσαρμόζοντας έτσι την απαιτούμενη δόση χορήγησης στον κάθε ασθενή. Μελλοντικά, η χρήση των νέας γενιάς σκευασμάτων σε συνδυασμό με την χρήση των μοντέλων περιγραφής της δράσης της ινσουλίνης θα προσφέρει βελτίωση της ποιότητας ζωής των διαβητικών ασθενών.

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης ανήκει σε μια ομάδα μεταβολικών νοσημάτων, χαρακτηριζόμενα από υπεργλυκεμία. Το γεγονός αυτό οφείλεται κύρια σε διαταραχές παραγωγής και δράσης της ινσουλίνης. Ανάλογα με την αιτία πρόκλησης του, διακρίνεται στον διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2^{1,4}.

Ο διαβήτης τύπου 1, γνωστός και ως ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης, οφείλεται στην καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans, λόγω αυτοανοσίας. Μέχρι σήμερα, είναι γνωστοί δύο υπότυποι, όσον αφορά τον διαβήτη τύπου 1. Ο υπότυπος 1A, οφειλόμενος κυρίως στην καταστροφή των β-κυττάρων και ο 1B, γνωστός και ως ιδιοπαθής, είναι λιγότερο συχνός και παρατηρείται κυρίως στους Ασιάτες και Αφρικανούς³. Η ανάπτυξη του συγκεκριμένου τύπου διαβήτη, οφείλεται εν μέρει και στην κληρονομικότητα και ειδικότερα φαίνεται να υπάρχει σύνδεση με τα MHC τάξης II, DQ και DR και λιγότερο με όλους τους υπόλοιπους γενετικούς τόπους του HLA⁵⁻⁷. Εκτός από την γενετική προδιάθεση, περιβαλλοντικοί παράγοντες και επιγενετικές τροποποιήσεις θεωρούνται υπεύθυνες για την πρόκληση της αυτοανοσίας και την καταστροφή των β-κυττάρων⁸⁻¹⁰. Η αναγνώριση των πρωτεϊνών των β-κυττάρων ως ξένα από τα T-λεμφοκύτταρα, αποτελεί το πρώτο στάδιο ανάπτυξης αυτοανοσίας, ακολουθούμενο από ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων, παραγωγή ειδικών αντισωμάτων και κατ'έπείτα καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, οδηγώντας έτσι σε απώλεια παραγωγής ινσουλίνης⁷. Επίσης πρόσφατα έγινε γνωστή, η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης (IAA), της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GADA/GAA), και της τυροσινικής φωσφατάσης IA2 (IA-2AA). Η παρουσία ενός ή περισσότερων αυτοαντισωμάτων συνδέεται άμεσα με την κλινική εξέλιξη της νόσου και την τελική της έκβαση⁶.

Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από αντοχή στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με την χαμηλή παραγωγή της^{11,12}. Η κύρια αιτία πρόκλησης του δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη, αλλά φαίνεται ότι ενεργό ρόλο διαδραματίζουν οι υποδοχείς της ινσουλίνης στην επιφάνεια των κυττάρων. Η εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2,

συνδέεται άμεσα με τον τρόπο ζωής και παράγοντες όπως, η παχυσαρκία, έλλειψη γυμναστικής και σωστής διατροφής και το στρες, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο. Άτομα τα οποία πάσχουν από διαβήτη τύπου 2, χαρακτηρίζονται από προσδόκιμο επιβίωσης μειωμένο κατά 10 χρόνια σε σύγκριση με αυτό των μη διαβητικών. Το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως στις επιπλοκές της νόσου, περιλαμβανομένου κυρίως της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων¹³. Επίσης φαίνεται ότι είναι υπεύθυνος για την πρόκληση τύφλωσης και εμφάνισης δεμέντίας ενώ υπάρχουν και κάποιες συσχετίσεις με την νόσο του Alzheimer.

Μιμητικά μοντέλα απορρόφησης της ινσουλίνης

Βασικό εργαλείο των επιστημόνων και των θεράποντων ιατρών στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη αποτελεί η μελέτη του μηχανισμού παραγωγής της ινσουλίνης και του μεταβολισμού της γλυκόζης στον ανθρώπινο οργανισμό. Όσον αφορά για τον μεταβολισμό της γλυκόζης εξαρτάται από τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού και θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί ως ένα δυναμικό φαινόμενο. Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί ιδιαίτερη προσπάθεια για την μοντελοποίηση της παραγωγής και απορρόφησης της ινσουλίνης και του μεταβολισμού της γλυκόζης. Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί έξι μοντέλα όσον αφορά τον μηχανισμό απορρόφησης της ινσουλίνης¹⁴⁻¹⁹.

Μοντέλο Kobayashi

Η περιγραφή της απορρόφησης της ινσουλίνης, χορηγούμενη υποδόρια περιγράφεται ως μονοδιαμερισματικό πρότυπο με αμιγή καθυστέρηση στο συγκεκριμένο μοντέλο¹⁴.

$$\begin{aligned}x_1(t) &= -k_a x_1(t) + u(t-r) \\ i(t) &= -k_e i(t) + \frac{k(a)}{V(d)} x_1(t)\end{aligned}$$

Όπου το x_1 είναι το ποσό της ινσουλίνης στην υποδόρια αποθήκη (μU), το i αντιπροσωπεύει την ινσουλίνη του πλάσματος ($\mu\text{U ml}^{-1}$), k_a και k_e (min^{-1}) είναι οι σταθερές του ρυθμού απορρόφησης και αποβολής αντίστοιχα, V_d (1 kg^{-1}) είναι ο όγκος διανομής, t (min) είναι η χρονική καθυστέρηση και το $u(t)$ (U min^{-1}) το ποσοστό διαχείρισης ινσουλίνης.

Μοντέλο Kraegen

Στο συγκεκριμένο μοντέλο χρησιμοποιήθηκε περιγραφή δύο διαμερισμάτων για την υποδόρια κινητική της ινσουλίνης¹⁵.

$$\begin{aligned}x_1(t) &= -(k_d + k_{21}) x_1(t) + u(t) \\ x_2(t) &= k_{21} x_1(t) - (k_d + k_a) x_2(t) \\ i(t) &= \frac{k(a)}{V(d)} x_2(t) - k_e i(t)\end{aligned}$$

Όπου x_1 είναι οι μάζες της ινσουλίνης στα υποδόρια διαμερίσματα, το $u(t)$ είναι ο υποδόριος ρυθμός έγχυσης, το k_d είναι ο σταθερός ρυθμός υποβάθμισης ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό, και k_{21} και k_a είναι οι σταθερές ρυθμού που περιγράφουν την μεταφορά ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και από την υποδόρια αποθήκη στο πλάσμα, αντίστοιχα i είναι η συγκέντρωση της ινσουλίνης πλάσματος, και k_e η σταθερά ποσοστού αποβολών.

Μοντέλο Puckett

Με το συγκεκριμένο μοντέλο περιγράφεται η απορρόφηση βραδείας δράσης ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς¹⁶. Επίσης θεωρήθηκε ότι ο ρυθμός εισόδου της ινσουλίνης στο πλάσμα ήταν σταθερός.

$$\begin{aligned}x_1(t) &= -k_a x_1(t), \quad x_1(0) = \frac{aD}{V_d} \\x_2(t) &= -k_a [x_1(t) - x_2(t)], \quad x_2(0) = 0 \\i(t) &= k_a x_2(t) + k_e [i_b h(t) - I(t)]\end{aligned}$$

Όπου το x_1 είναι η μάζα της ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό ανά όγκο διανομής μονάδας πλάσματος, το x_2 είναι η διάμεση ρευστή μάζα ινσουλίνης ανά όγκο διανομής μονάδας πλάσματος και i είναι η συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος. Το D είναι η εγχυμένη δόση, το a είναι ο παράγοντας αποτελεσματικότητας που εκτιμά την υποβάθμιση της ινσουλίνης στο σημείο έγχυσης και το V_d είναι ο όγκος διανομής της ινσουλίνης. Το k_a είναι ο σταθερός ρυθμός από την υποδόρια αποθήκη στα διάμεσα ρευστά και από τα διάμεσα ρευστά στο αίμα, το k_e είναι ο σταθερός ρυθμός αποβολής ινσουλίνης πλάσματος. Το i_b είναι ο σταθερός ορός πλάσματος που περιγράφει την επίδραση της μακράς δράσης ινσουλίνης και του $h(t) = 1$ για $0 < t < 24$ ωρών.

Μοντέλο Shimoda

Σύμφωνα με το Shimoda και τους συναδέλφους του, το μοντέλο αυτό περιγράφει την συσχέτιση μεταξύ της υποδόριας γλυκόζης και της υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης, χρησιμοποιώντας διαλυτή ινσουλίνη και το ανάλογο της μονομερούς ινσουλίνης¹⁷.

$$\begin{aligned}x_1(t) &= -k_{21} x_1(t) + u(t) \\x_2(t) &= k_{21} x_1(t) - (k_d + k_a) x_2(t) \\i(t) &= \frac{k(a)}{V_d} x_2(t) - k_e i(t)\end{aligned}$$

Όπου το x_1 είναι η υποδόρια μάζα ινσουλίνης όπου η έγχυση πραγματοποιείται, το x_2 είναι η υποδόρια μάζα ινσουλίνης εγγύς πλάσματος και i είναι η συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος. Οι σταθερές k_d και k_e ποσοστών είναι οι σταθερές υποβάθμισης στον υποδόριο ιστό και το πλάσμα αντίστοιχα, και V_d είναι ο όγκος διανομής πλάσματος.

Μοντέλο Berger

Αυτό το μοντέλο επιτρέπει την κινητική περιγραφή διαφορετικών σκευασμάτων ινσουλίνης βασισμένη σε μια εξίσωση που αναφέρεται στην απορρόφηση ινσουλίνης, η οποία προκύπτει εμπειρικά από προηγούμενες μελέτες¹⁸.

$$A\% (t) - 100 A(t) = 100 - \frac{100t(s)}{T(50) + t(s)}$$

Όπου το s συμβολίζει το ρυθμό απορρόφησης των διάφορων σκευασμάτων ινσουλίνης και το $T_a(50)$ είναι ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι να φτάσει η απορρόφηση το 50% της εγχυμένης ινσουλίνης. Το $T(50)$ ισούται με:

$$T(50) = aD + b$$

Όπου το D συμβολίζει τη δόση ινσουλίνης και οι a , b συμβολίζουν διαφορετικές μεταβλητές ανάλογα με το σκεύασμα ινσουλίνης. Η ταχύτητα απορρόφησης είναι η

ροή της ινσουλίνης στο πλάσμα. Έτσι η συγκέντρωση ινσουλίνης στο πλάσμα δίνεται από:

$$i(t) = -k_e i(t) + \frac{A(t)}{V(d)} = -k_e i(t) + \frac{t(s-1)\Gamma(50)D}{V(d)(\Gamma 50+t)^2}$$

Όπου το k_e είναι ο σταθερός ρυθμός υποβάθμισης της ινσουλίνης και V_d είναι η κατανομή ινσουλίνης στο πλάσμα.

Μοντέλο Trajanoski

Η αρχική μορφή του συγκεκριμένου μοντέλου περιγράφει την διάχυση στο υποδόριο διάστημα, την ισορρόπηση μεταξύ της σύνδεσης διαφορετικών καταστάσεων της ινσουλίνης και την δέσμευση της ινσουλίνης στο ιστό από τις ακόλουθες με γραμμικές μερικές διαφορικές εξισώσεις:¹⁹

$$\frac{\beta h(r,t)}{\beta t} = P [Qd^3(r,t) - h(r,t)] + DV^2 h(r,t)$$
$$\frac{\beta h(r,t)}{\beta t} = P [Qd^3(r,t) - h(r,t)] + DV^2 h(r,t) - Bd(r,t) - S[c-b(r,t)]d(r,t) + \frac{b(r,t)}{T}$$
$$\frac{\beta h(r,t)}{\beta t} = S[c-b(r,t)]d(r,t) + \frac{b(r,t)}{T}$$

Όπου το h , το d και το b είναι η εξαμερής, η διμερής και η οριακή συγκέντρωση ινσουλίνης (U/ml) στον υποδόριο ιστό, το r είναι η ακτινική απόσταση από το σημείο έγχυσης, το B είναι η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης, το Q είναι η χημική σταθερά μεταξύ των διαφορετικών καταστάσεων ινσουλίνης, P η σταθερά του σχετικού ρυθμού, το D είναι η σταθερά διάχυσης, το C η ογκομετρική ικανότητα συνδέσεων, το T η φραγμένη διάρκεια ζωής της ινσουλίνης και το S η σταθερά δέσμευσης του ρυθμού. Σύμφωνα με τις απλοποιήσεις του παραπάνω μοντέλο από τον Trajanoski και τους συναδέλφους του.

$$\frac{\beta h(r,t)}{\beta t} - DV^2 h(r,t) - Bm(r,t)$$

Συζήτηση

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μέρος μια ομάδας μεταβολικών νοσημάτων, χαρακτηριζόμενα από υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος, οφειλόμενος κύρια στην απουσία και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος²⁰. Και οι δύο μορφές του σακχαρώδη διαβήτη, εμφανίζουν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά και παρόμοιες επιπλοκές. Περίπου το 5% του συνολικού πληθυσμού πάσχει από κάποιον τύπο σακχαρώδη διαβήτη. Κυρίως ο διαβήτης τύπου 1 πλήττει άτομα ηλικίας κάτω των τριάντα ετών σε αντίθεση με τον διαβήτη τύπου 2, ο οποίος παρατηρείται σε άτομα άνω των σαράντα ετών²¹⁻²⁴.

Για την περαιτέρω κατανόηση του και τον αποτελεσματικότερο τρόπο αντιμετώπισης του, δημιουργήθηκαν έξι διακριτά μοντέλα περιγραφής της απορρόφησης της ινσουλίνης στον οργανισμό¹⁴⁻¹⁹. Η απορρόφηση ινσουλίνης είναι μια σύνθετη διαδικασία, επηρεαζόμενη από αρκετούς παράγοντες. Για το λόγο αυτό δεν προκαλεί εντύπωση η δημιουργία των παραπάνω έξι μοντέλων για την περιγραφή της δράσης της μετά από υποδόρια χορήγηση. Τα μοντέλα των Berger και Trajanoski, είναι τα πιο περιγραφικά όσον αφορά την κινητική της απορρόφησης της ινσουλίνης^{18,19}. Δεδομένου ότι το μοντέλο του Berger δημιουργήθηκε την δεκαετία του 80, αν και εμφανίζει μεγάλη εφαρμογή, εν τούτοις ολοένα τείνει να μην

χρησιμοποιείτε λόγο της ραγδαίας χρήσης της μονομερούς ινσουλίνης¹⁸. Από την άλλη πλευρά, το μοντέλο του Trajanoski είναι περισσότερο αναλυτικό, βασισμένο στην φυσικο-χημική γνώση και περιγράφει την αμφίδρομη σχέση μεταξύ όγκου - συγκέντρωσης της εγχυμένης ινσουλίνης και του ρυθμού απορρόφησης των διαλυτών και μονομερών σκευασμάτων. Μειονέκτημα του συγκεκριμένου μοντέλου, είναι η απαίτηση μεγάλου υπολογιστικού βάρους για την αντιπροσωπευτικότερη προσομοίωση της απορρόφησης της ινσουλίνης. Λύση στο συγκεκριμένο ζήτημα, φαίνεται ότι δίδεται με την απλοποίηση του μοντέλου, ώστε να περιγραφεί καλύτερα η υποδόρια κινητική απορρόφησης της ινσουλίνης²⁴.

Ολοκληρώνοντας, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια σοβαρή πάθηση και η αντιμετώπιση του κρίνεται επιτακτική. Μελλοντικά πραγματοποιείται προσπάθεια ανάπτυξης λιγότερο σύνθετων μοντέλων περιγραφής της απορρόφησης της ινσουλίνης, συνδυάζοντας δεδομένα που προκύπτουν από ζωικά πρότυπα καθώς επίσης και την χρήση των νέας γενιάς σκευασμάτων ινσουλίνης.

Βιβλιογραφία

1. Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:36–45.
2. Velloso LA, Eizirik DL, Cnop M. Type 2 diabetes mellitus—an autoimmune disease? *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(12):750–5.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:481–97.
4. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino Jr RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716–24.
5. Cali AM, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:123–7.
6. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:248–51.
7. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:248–51.
8. Karges B, Meissner T, Icks A, Kapellen T, Holl RW. Management of diabetes mellitus in infants. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:201–11.
9. D'Angeli MA, Merzon E, Valbuena LF, Tirschwell D, Paris CA, Mueller BA. Environmental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: an exploration of the hygiene and overload hypotheses. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:732–8.
10. Grigsby-Toussaint DS, Lipton R, Chavez N, Handler A, Johnson TP, Kubo J. Neighborhood socioeconomic change and diabetes risk: findings from the Chicago Childhood Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2010;33:1065–8.
11. Stene LC, Oikarinen S, Hyoty H, Barriga KJ, Norris JM, Klingensmith G, et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes* 2010;59:3174–80.
12. Lamb MM, Yin X, Zerbe GO, Klingensmith GJ, Dabelea D, Fingerlin TE, et al. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* 2009;52:2064–71.
13. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith GJ, Dabelea D. Childhood growth and age at diagnosis with Type 1 diabetes in Colorado young people. *Diabet Med* 2009;26:961–7.
14. Kobayashi T., Sawano S., Itoh T., Kosaka K., Hirayama H., Kasuya Y. The pharmacokinetics of insulin after continuous subcutaneous infusion of bolus subcutaneous injection in diabetic patients. *Diabetes* 1983;32 331-336.
15. Kraegen E.W., Chisholm D.J., Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infusion: kinetic modeling studies. *Diabetologia* 1984; 26; 208-213.

16. Puckett W. R., Lighfoot E.N., A model for multiple subcutaneous insulin injections developed from individual diabetic patient data. *Am J Physiol* 1995; 265; 1115-1124.
17. Shimoda S., Nishida K., Sakakida M., Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with sort acting insulin analog for long term clinical application of a wearebale artificial endocrine pancreas. *Frontiers Med Biol. Eng.* 1997;8; 197-211.
18. Berger M., Rodbard D., Computer stimulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes Care* 1989;12; 725-736.
19. Trajanoski Z., Wach P., Kontanko P., Ott A., Skraba F. Pharmacokinetics absorption kinetics of subcutaneously injected soluble insulin and monomeric insulin analogues. *Biomed Technik* 1993;38; 224-231.
20. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006;367:847–58.
21. Abiru N, Kawasaki E, Eguch K. Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:357–66.
22. Anjos S, Polychronakos C. Mechanisms of genetic susceptibility to type I diabetes: beyond HLA. *Mol Genet Metab* 2004;81:187–95.
23. Eisenbarth GS. Banting Lecture 2009: an unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes. *Diabetes* 2010;59:759–74.
24. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, et al. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial- Type 1. *Diabetes Care* 2009;32:2269–74.

Mimetic Assay Methods Absorption of Insulin after Subcutaneous Injection of insulin in Diabetic Patients.

Areti Regkli¹, Mallis Panagiotis², Varthalitou Christina¹

1. Hematology Department and Department of Internal Medicine, General Hospital Pammakatistos, Athens Greece,
 2. Academy of Athens, Greece
- Correspondence: e-mail: a.regkli@yahoo.gr

ABSTRACT

Diabetes mellitus is due to the absence or reduced production of insulin by the pancreas. Distinguished in type 1 diabetes and type 2, affecting 5% of the general population. The major complications of diabetes include blindness, kidney damage and development of cardiovascular disease. To better deal, proposed six models describing the kinetics of insulin absorption after subcutaneous administration. The use of these models is considered of paramount importance, since this way it can effectively predict the behavior of an insulin preparation individually, thus adjusting the required dose administration in each patient. In future, the use of new generation formulations in combination with the use of models which describe the action of insulin will offer improved quality of life of diabetic patients.