

Insuliinianalogit ja uudet oraaliset diabeteslääkkeet

Veikko Koivisto

Ensimmäinen kliiniseen käyttöön tullut insuliinianalogi on lisproinsuliini. Se poikkeaa farmakokinetiikaltaan lyhytvaikutteisesta ihmisinsuliinista kolmessa suhteessa: vaikutus on nopeampi, voimakkaampi ja lyhyempi. Ero johtuu siitä, että lispromolekyylien aggregaatiotaipumus on vähäisempi kuin ihmisinsuliinilla. Tämä nopeuttaa imeytymistä pistoskohdasta. Lisproinsuliini samoin kuin pian markkinoille tuleva toinen pikainsuliini (aspart) parantaa aterian jälkeistä glukoositasapainoa diabeetikoilla. Pitkävaikutteisia insuliinianalogeja on kehitetty muuttamalla insuliinimolekyylin rakennetta (mikä hidastaa imeytymistä) tai liittämällä insuliiniin pitkäketjuinen rasvahappo. Rasvahapon välityksellä insuliini sitoutuu verenkierron albumiiniin, ja verenkiertoon muodostuu reservi, josta insuliinia vapautuu hitaasti. Nämä valmisteet eivät vielä ole kliinisessä käytössä. Uusia oraalisia valmisteita ovat repaglinidi ja nateglinidi. Niiden vaikutus insuliinin eritykseen on nopeampi ja lyhytkestoisempi kuin sulfonyyliureoiden ja siten lähempänä normaalia fysiologiaa. Tiatsolidiinidionit (troglitatsoni, pioglitatsoni, rosiglitatsoni) ovat uusi lääkeaineryhmä, joiden vaikutus välittyy tumareseptori PPAR γ :n kautta. Ne parantavat insuliiniherkkyyttä ja glukoositasapainoa, ja niillä on suotuisia vaikutuksia myös lipidi- ja lipoproteiiniaineenvaihduntaan.

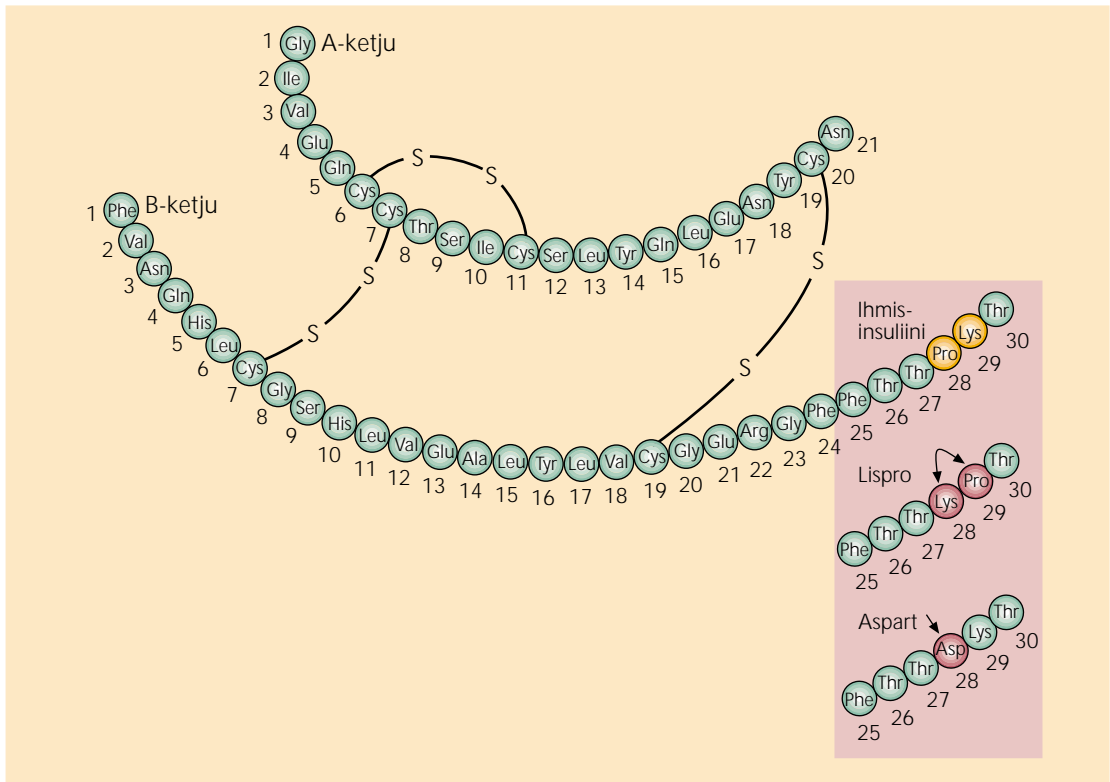
Insuliinianalogit ja oraaliset lääkkeet, jotka parantavat sekä insuliinin eritystä että insuliiniherkkyyttä, ovat uusia tuulia diabeteksen hoidossa. Nyt käytössä olevat valmisteet on kaikki rekisteröity viimeisten kolmen vuoden aikana, ja aivan lähiaikoina tulee kliiniseen käyttöön uusia valmisteita näillä alueilla. Käsitellen tässä katsauksessa sekä lyhyt- että pitkävaikutteisia insuliinianalogeja ja analogeista valmistettuja sekoiteinsuliineja. Oraalisista lääkkeistä uusia ovat insuliiniherkkyyttä parantavat tiatsolidiinidionit ja insuliinin eritystä beetasoluista lisäävät uudet valmisteet repaglinidi ja nateglinidi.

Lyhytvaikutteiset insuliinianalogit

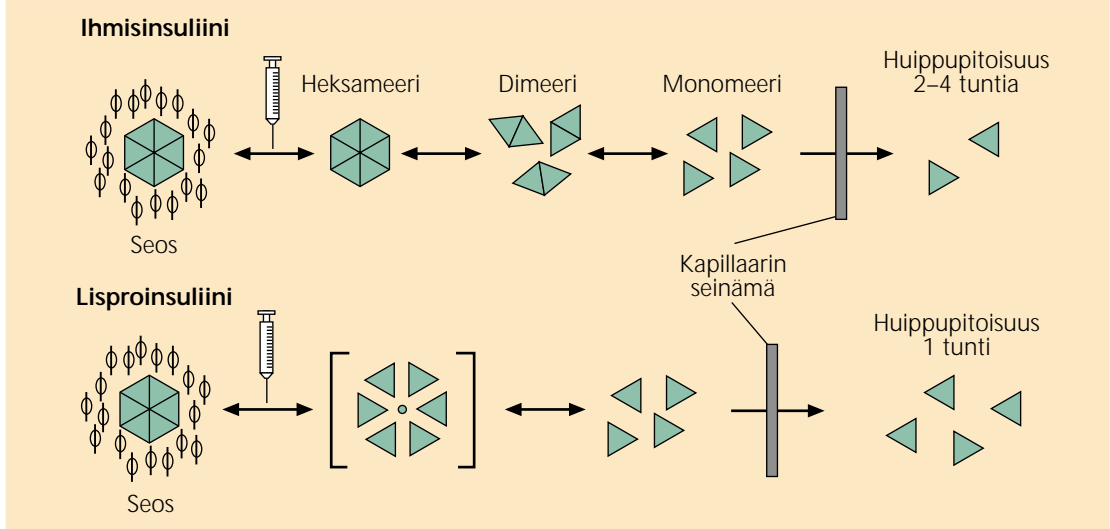
Ensimmäinen lyhytvaikutteinen insuliinianalogi lispro rekisteröitiin 1996. Toinen lyhytvai-

kuutteinen insuliinianalogi aspart tulee kliiniseen käyttöön lähiaikoina. Näiden analogien rakenne verrattuna ihmisinsuliiniin on esitetty kuvassa 1.

Farmakokinetiikka. Lyhytvaikutteiset insuliinianalogit poikkeavat farmakokinetiikaltaan ihmisinsuliinista sen johdosta, että analogit disosioituvat pistoskohdassa monomeereiksi huomattavasti nopeammin. Lyhytvaikutteinen insuliini on pullossa tai kynäsäiliössä polymeerimuotoisena. Ihon alle pistettäessä polymeeri hajoaa, ja edellytyksenä verenkiertoon imeytymiselle on se, että molekyylit eivät ole aggregoituneet toisiinsa vaan ovat monomeereina (kuva 2). Kun ihmisinsuliinin B-ketjun päätä muutetaan siten, että proliinin ja lysiinin paikkaa ketjun kohdissa 28 ja 29 vaihdetaan (lisproinsuliini) tai asemassa 28 oleva proliini korvataan asparagiinilla (aspartinsuliini) molekyylin aggregaatiotaipu-



Kuva 1. Ihmisiinuliini rakentuu A-ketjusta (21 aminohappoa) ja B-ketjusta (30 aminohappoa), joita yhdistää kaksi rikkisilttaa. Lisproinsuliinissa B-ketjun proliinin ja lysiinin paikkaa asemassa 28–29 on vaihdettu. Aspartinsuliinissa B-ketjun asemassa 28 oleva proliini on korvattu aspartaatilla.

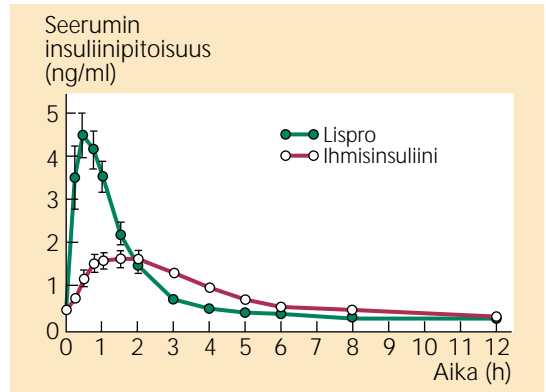


Kuva 2. Insuliini on pullossa ja kynäsäiliössä polymeerimuotoisena. Ihon alle pistettynä se hajoaa monomeereiksi, mikä on edellytys verenkiertoon imeytymiselle. Lispropolymeeri (tai aspartinsuliini) polymeeri hajoaa nopeammin monomeereiksi kuin ihmisiinuliini. Tästä syystä lispro imeytyy nopeammin kuin ihmisiinuliini.

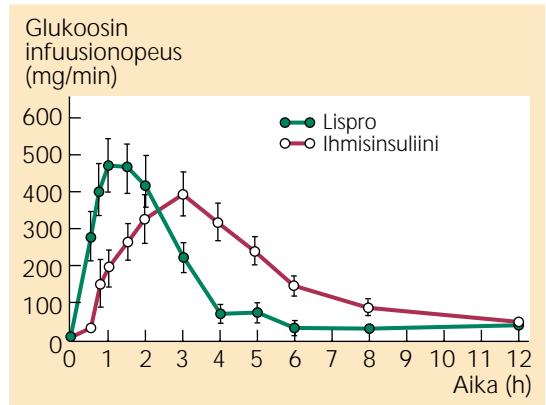
mus vähenee verrattuna ihmisinsuliiniin. Tämän seurauksena ihon alle pistetyt insuliinianalogimolekyylit irtautuvat toisistaan huomattavasti nopeammin kuin ihmisinsuliinimolekyylit. Nopean dissosiaation vuoksi lyhytvaikutteinen insuliini poikkeaa farmakokinetiikaltaan ihmisinsuliinista kolmessa suhteessa: imeytyminen on nopeampaa, huippupitoisuus on suurempi ja vaikutuksen kesto on lyhyempi (kuva 3). Vastaavat muutokset esiintyvät farmakodynamiikassa (kuva 4) (Howey ym. 1994).

Vaikutus glukoositasapainoon. Verrattuna ihmisinsuliiniin lyhytvaikutteinen analogi parantaa aterianjälkeistä glukoositasapainoa. Ero on 1–4 mmol/l, sitä suurempi mitä suuremmasta ateriasta on kyse ja mitä suurempi on insuliiniansos. Nämä erot ovat hyvin toistettavia ja samaa suuruusluokkaa molemmilla lyhytvaikutteisilla analogeilla (Anderson ym. 1997a, b ja c, Ahmed ja Home 1998). Pitkän ajan glukoositasapaino (HbA_{1c}) on lyhytvaikutteisista analogia käytettäessä 0.3–0.5 prosenttiyksikköä parempi ihmisinsuliiniin verrattuna (Anderson ym. 1997a, b ja c, Home ym. 1998, Bolli ym. 1999, Lindholm ym. 1999). Tämän edun saavuttaminen kuitenkin edellyttää sitä, että pitkävaikutteisen perusinsuliinin annosta säädetään niin, että aterioiden väliset ajat samoin kuin yö kateataan riittävän hyvin. Käytännössä siirtyminen ihmisinsuliinin käytöstä lyhytvaikutteiseen analogiin merkitsee sitä, että lyhytvaikutteisen analogin annosta ennen aterioita vähennetään 10–15 % ja pitkävaikutteinen insuliini otetaan 2–3 päivittäisenä ruiskeena ja sen annosta lisätään 10–20 % (Ebeling ym. 1997, Ahmed ja Home 1998, Ahmed ym. 1998, Bolli ym. 1999). Annos säädetään yksilöllisesti, ja muutoksiin vaikuttavat useat tekijät, kuten potilaan hoitotasapaino ja ateria-aikataulu.

Lyhytvaikutteisen insuliinianalogin käyttö on kasvanut tasaisesti, ja sen osuus eri maissa on 30–40 % lyhytvaikutteisen insuliinin kokonaiskäytöstä. Verrattuna ihmisinsuliiniin lyhytvaikutteisella insuliinianalogilla saavutettavat edut ovat: parempi aterianjälkeinen glukoositasapaino, parempi HbA_{1c} -arvo (edellyttäen, että insuliiniansosiaa säädetään ottamalla huomioon insuliinien farmakokineettiset erot), hypogly-



Kuva 3. Verrattuna ihmisinsuliiniin lisproinsuliini imeytyy nopeammin. Tämän johdosta veren insuliinipitoisuus suurenee lisproinsuliinia käytettäessä nopeammin, saavuttaa suuremman huippupitoisuuden ja vähenee nopeammin (Howey ym. 1994).



Kuva 4. Lisproinsuliinin vaikutus glukoosiaineenvaihduntaan alkaa nopeammin, on voimakkaampi ja häviää nopeammin kuin lyhytvaikutteisen ihmisinsuliinin vaikutus (Howey ym. 1994).

kemioiden ja erityisesti vaikeiden hypoglykemioiden väheneminen (Brunelle ym. 1998) ja elämänlaadun paraneminen, koska pistos voidaan ottaa juuri ennen ateriaa. Myös välipalojen tarve vähenee siirryttäessä ihmisinsuliinista lyhytvaikutteisen analogin käyttöön ennen ateriaa (Rönnemaa ja Viikari 1998).

Insuliinianalogisekoitteet

Lisproinsuliinista on tullut markkinoille kaksi sekoitetta. Toisessa lisproinsuliinin osuus on 25 % ja toisessa 50 %. Pitkävaikutteinen komponentti seoksessa on NPL-insuliinia (neutral

Taulukko 1. Glargiini-insuliinivalmisteiden farmakokineettiset ja -dynaamiset ominaisuudet verrattuna NPH-insuliiniin (Bolli ym. 1999).

Tutkimusasetelma	Glukoosin maksimaalinen infuusionopeus (mg/kg/min)	Maksimivaikutuksen ajankohta ihonalaisen annon jälkeen (h)	Vaikutuksen kesto (h)
<i>Euglykeeminen »clamp»-tutkimus</i>			
<i>12 terveellä (0.2 IU/kg, s.c.)</i>			
glargiini-insuliini	n. 2	n. 13	n. 24
NPH	4.2	6.5	18–20
<i>Euglykeeminen »clamp»-tutkimus</i>			
<i>20:llä tyyppiin 1 diabeetikolla (0.3 IU/kg s.c.)</i>			
glargiini-insuliini	0.73	tasainen vaikutus 4–24 h	n. 20
NPH	3.4	5	n. 13

¹ Sisältää sinkkiä joko 15, 30 tai 80 µg/ml

protamine lispro). Se on valmistettu liittämällä lisproinsuliiniin protamiini, joka hidastaa lispron imeytymistä. NPL-insuliinin farmakokinetiikka on käytännössä sama kuin NPH-insuliinin (neutral protamine Hagedorn). NPL-insuliini on kehitetty insuliinisekoitteen säilyvyyden parantamiseksi. Käytettäessä lisproinsuliinista valmistettua sekoitetta (Mix25) on aterian jälkeinen veren glukoosipitoisuus ja hypoglykemia-aiheutus selvästi vähäisempää kuin ihmisinsuliinivalmistetta 30/70 käytettäessä (Weyer ym. 1997, Koivisto ym. 1999, Roach ym. 1999). Maailmanlaajuisesti sekoiteinsuliinien osuus on noin 40 % kaikesta insuliininkäytöstä ja se on kasvanut noin 10 % viimeisten vuosien aikana. Analogisekoitteiden käyttöön tulo saattaa vielä lisätä sekoiteinsuliinien suosiota maailmanlaajuisesti. Suomessa analogisekoiteinsuliineja ei ole toistaiseksi markkinoilla, mutta todennäköisesti ne tulevat meilläkin käyttöön lähitulevaisuudessa.

Pitkävaikutteiset insuliinianalogit

Pitkävaikutteisia insuliinianalogeja on kehitetty kahdella eri periaatteella: on joko muutettu insuliinimolekyylin rakennetta (glargiini-insuliini) tai insuliinimolekyyliin on liitetty pitkäketjuinen rasvahappo (insuliini NN304, ja C16-HI) (Markussen ym. 1996, Myers ym. 1997, Radziuk ym. 1998a, b, Bolli ym. 1999). Näistä mikään ei ole vielä kliinisessä käytössä. Pisimmällä kliinisissä tutkimuksissa on glargiini-insuliini. Se syntetisoidaan liittämällä kaksi arginiini-

nimolekyyliä B-ketjun C-päähän. Toinen muutos verrattuna ihmisinsuliiniin on A-ketjun asemassa 21 olevan asparagiinin korvaaminen glysiinillä, mikä lisää molekyylin stabiilisuutta. Glargiini-insuliinin pH on 4.0, ja se muodostaa mikropresipitaatteja fysiologisessa pH:ssa ihonalaisessa rasvakudoksessa. Tämä hidastaa insuliinin imeytymistä. Glargiini-insuliinin farmakokinetiikka verrattuna NPH-insuliiniin on esitetty taulukossa 1 (Bolli ym. 1999). Glargiini-insuliinin (HOE901) vaikutus on huipussaan noin 13 tuntia pistoksen jälkeen, ja vaikutus kestää noin 24 tuntia. Tämän perusteella vaikutus on selvästi pitempi kuin NPH-insuliinilla. Kliiniset kokemukset pitkävaikutteisten analogien pitkäaikaiskäytöstä ovat vielä vähäiset. Ensimmäiset tulokset viittaavat kuitenkin siihen, että glargiini-insuliini tekee mahdolliseksi pitkävaikutteisen insuliinin ottamisen yhtenä päivittäisenä pistoksena (Heinemann ym. 1999, Ratner ym. 1999).

Tiatsolidiinidionit

Tiatsolidiinidionit ovat uusi oraalinen lääkeaineryhmä. Ne toimivat tumareseptorin PPAR γ :n (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) ligandeina (Nolte ym. 1998, Auwerx 1999). PPAR γ on ligandin aktivoima transkriptiotekijä, joka vaikuttaa rasvasolujen erilaistumiseen ja glukoosiaineenvaihduntaan. Ligandin sitouduttua PPAR γ -reseptoriin tämä muodostaa heterodimeerin retinoidi X -reseptorin (RXR) kanssa, ja tämä kompleksi sitoutuu DNA:han (kuva 5). Seurauksena useiden glukoosi- ja lipi-

diaineenvaihduntaa säätelevien geenien ekspresio lisääntyy.

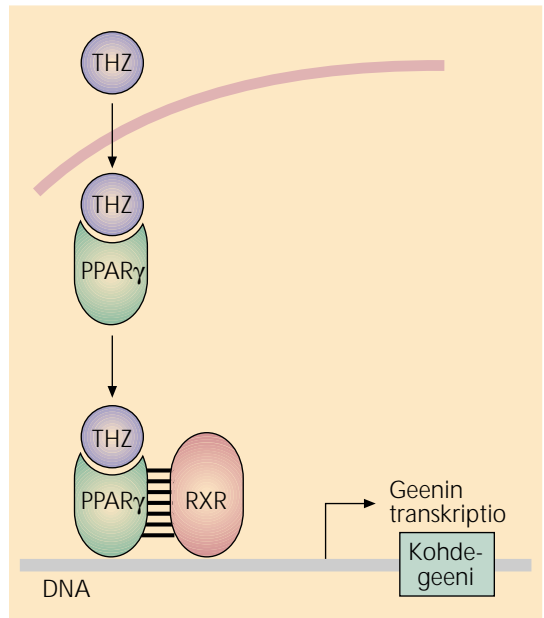
Kliinisessä käytössä tai tutkimuksissa olleita tiatsolidiiniyhdisteitä ovat troglitatsoni, pioglitatsoni ja rosiglitatsoni. Troglitatsoni on ollut markkinoilla Yhdysvalloissa ja Japanissa vuodesta 1997. Pioglitatsoni ja rosiglitatsoni ovat tämän vuoden aikana saaneet FDA:n hyväksynnän Yhdysvalloissa ja tullevat pian myös Euroopan markkinoille.

Näille yhdisteille on ominaista insuliiniherkkyyden paraneminen ja glukoosinkäytön lisääntyminen erityisesti lihaskudoksessa. Useimmissa tutkimuksissa niillä on todettu olevan myös suotuisia verenpaine- ja lipidivaikutuksia (triglyseridipitoisuus pienenee ja HDL-kolesterolin pitoisuus lisääntyy) (Kumar ym. 1996, Horton ym. 1998, Lebowitz ym. 1998). Troglitatsonilla on osoitettu olevan myös anti-inflammatorinen vaikutus aikuistyyppin diabeteksessa (Ebeling ym. 1999).

Troglitatsonin tultua kliiniseen käyttöön sillä todettiin olevan toksinen vaikutus maksaan, joskin hyvin pienellä osalla potilaita. Tämän johdosta yhdiste vedettiin markkinoilta Euroopassa. Pioglitatsonin ja rosiglitatsonin ei toistaiseksi ole todettu aiheuttaneen maksamuutoksia. Sekä pioglitatsoni että rosiglitatsoni tulevat todennäköisesti Suomen markkinoille ensi vuoden aikana.

Insuliinin eritystä lisäävät valmisteet

Uusia insuliinin eritystä lisääviä uusia valmisteita ovat repaglinidi ja nateglinidi. Ne sitoutuvat beetasolun pinnalla olevaan sulfonyyliureareseptorikompleksiin ja lisäävät insuliinin eritystä ainakin osittain samalla mekanismilla kuin sulfonyyliureat (Ascroft ja Dribble 1999). Niiden vaikutus insuliinin eritykseen alkaa nopeammin ja on lyhytkestoisempi kuin sulfanyyliureoilla (Karara ym. 1999). Tämän johdosta niiden vaikutus insuliinin eritykseen on lähempänä normaalia fysiologiaa kuin sulfanyyliureoiden. Kliinisessä käytössä hypoglykemioiden yleisyydessä repaglinidin ja uusien sulfonyyliureoiden välillä ei ole merkittävää eroa (Wolffebuttel ym. 1999). Jos kuitenkin ateria (ja lääke



Kuva 5. Kaavio tiatsolidiiniidionien vaikutusmekanismista. Lääke sitoutuu ensin PPAR γ -reseptoriin. Tämä kompleksi sitoutuu retinoidi X -reseptoriin (RXR), ja kompleksi sitoutuu edelleen DNA:han ja vaikuttaa sen jälkeen kohdegeenin transkriptioon. Nämä kohdegeenit säätelevät glukoosi- ja lipidiaineenvaihduntaa sekä insuliiniherkkyyttä. THZ = tiatsolidiiniidioni.

ennen ateriaa) jää syömättä, on hypoglykemia-vaara vähäisempi repaglinidihoidossa (Damsbo ym. 1999). Yhdistämällä repaglinidi metformiiniin saadaan selvästi suurempi teho kuin repaglinidilla yksinään (Moses ym. 1999).

Lopuksi

Diabeteksen esiintyvyys kasvaa kaikkialla, ja kasvu on kehittyvissä maissa eksponentiaalista länsimaisten elintapojen omaksumisen myötä. Tästä syystä sekä tarve että kiinnostus uusien diabeteslääkkeiden kehittämiseen on suuri. Edellä on mainittu muutamia esimerkkejä viime vuosien kehitystyön tuloksista. On mahdollista ja toivottavaa, että kehitys etenee pitkin harppauksin ja pian uuden vuosituhannen alkaessa saadaan potilaiden hoitoon uuden sukupolven valmisteita. Yksi sellainen voisi olla oraalinen insuliinin tavoin vaikuttava aine (Zhang ym. 1999).

Kirjallisuutta

- Ahmed A B E, Mallias J, Home P D. Optimization of evening insulin dose in patients using the short-acting insulin analog lispro. *Diabetes Care* 1998(a); 21: 1162-6.
- Ahmed A B E, Home P D. Optimal provision of daytime on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1726-31.
- Anderson J H Jr, Brunelle R L, Koivisto V A, ym. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. *Clin Therap* 1997(a); 19: 62-72.
- Anderson J H Jr, Brunelle R L, Koivisto V A, ym. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes* 1997(b); 46: 265-70.
- Anderson J H Jr, Brunelle R L, Keohane P, ym. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1997(c); 157: 1249-55.
- Ascroft F M, Dribble F M. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in heath and disease. *Diabetologia* 1999; 42: 903-9.
- Auwerx J. PPAR gamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033-49.
- Bolli G, DiMarchi R, Park G, Pramming S, Koivisto V A. Insulin analogs as a potential in the treatment of diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 1151-67.
- Brunelle R L, Llewelyn J, Anderson J H Jr, Gale E A M, Koivisto V A. Meta-analysis of the effect of insulin lispro NPH insulin in patients using the insulin analog lispro. *Diabetes Care* 1998(b); 21: 1707-13.
- Damsbo P, Clauson P, Marbury T C, Windfeld K. A double blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 789-94.
- Ebeling P, Jansson P-A, Smith U, ym. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM: importance of basal insulin. *Diabetes Care* 1997; 20: 1287-9.
- Ebeling P, Teppo A-M, Koistinen H, ym. Troglitazone reduces hyperglycemia and selectively acute phase serum proteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999 (painossa).
- Heinemann L, Sinha K, Weyer C, ym. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. *Diabet Med* 1999; 16: 332-8.
- Home P D, Lindholm A, Hylleberg B, Round P, for the UK Insulin Aspart Study Group. Improved glycaemic control with Insulin Aspart – a multicentre randomized, double-blind cross-over trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1904-9.
- Horton E S, Whitehouse F, Ghazzi M N, Venable T C, Whitcomb R W and the Troglitazone Study Group. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 1998; 21: 1462-9.
- Howey D C, Bowshe R R, Brunelle R L, Woodworth J R. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-402.
- Karara A H, Dunning B E, McLeod J F. The effect of food on the oral bioavailability and the pharmacodynamic actions of the insulinotropic agent nateglinide in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 172-9.
- Koivisto V A, Tuominen J A, Ebeling P. Lispro Mix25 insulin as a premeal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 459-62.
- Kumar S, Boulton A J M, Beck-Nielsen H, ym. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39: 701-9.
- Lebowitz H E, Patel J, Dole J. Rosiglitazone monotherapy has significant glucose effects in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41 Suppl 1: A238.
- Lindholm A, McEwen J, Riis A P. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart: a randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 801-5.
- Markussen J, Havelund S, Kurtzhals P, ym. Soluble fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. *Diabetologia* 1996; 39: 281-8.
- Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, ym. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-24.
- Nolte R T, Wisley G B, Westin S, ym. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Nature* 1998; 395: 137-43.
- Myers S R, Yakubu-Madus F E, Johnson W T, ym. Acylation of human insulin with palmitic acid extends the time action of human insulin in diabetic dogs. *Diabetes* 1997; 46: 637-42.
- Radziuk J, Pye S, Bradley B, ym. Basal activity profiles of NPH and [N-palmitoyl Lys (B29)] human insulins in subjects with IDDM. *Diabetologia* 1998; 41: 116-20.
- Radziuk J, Pye S, Bradley B, ym. Basal activity profiles of NPH and [N-palmitoyl Lys (B29)] human insulins in subjects with IDDM. Erratum. *Diabetologia* 1998; 41: 489-90.
- Ratner R E, Hirsch I B, Mecca T E, Wilson C A. Efficacy and safety of insulin glargine in subjects with type 1 diabetes: a 28 week randomized, NPH insulin-controlled trial. *Diabetes* 1999; 48 Suppl 1: A120.
- Roach P, Arora V, Yue L, The Humalog Mix25 Study Group. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25 a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Diabetes Care* 1999; 22: 1258-61.
- Rönnemaa T, Viikari J. Reducing snacks when switching from conventional soluble to lispro insulin treatment: effects on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabet Med* 1998; 15: 601-7.
- Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation. Pharmacodynamic properties of rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997; 20: 1612-4.
- Wolffenbuttel B H R, Landgraf R, on behalf of the Dutch and German Repaglinide Study Group. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 463-7.
- Zhang B, Salituro G, Szalkowski D, ym. Discovery of a small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice. *Science* 1999; 284: 974-7.

VEIKKO KOIVISTO, dosentti, erikoislääkäri, tutkimusjohtaja
koivisto_veikko@lilly.com
Lilly Research Laboratories
Essener Strasse 93
D-22419 Hampuri
Saksa