

文章编号：1672-3384（2004）-03-0010-06

胰岛素、胰岛素原、胰岛素类似物和 C 肽

【作者】 陆菊明  
中国人民解放军总医院 （北京 100853）

【中图分类号】 R977.15 【文献标识码】 B

人类认识到糖尿病（DM）的现象已有数千年历史。然而由于科学技术和知识水平的限制，直到1921年才由加拿大学者 Bantng 和 Best 从狗的胰腺中提取出胰岛素，从此开辟了 DM 治疗的新时代。胰岛素制剂的开发和临床应用经历了许多具有历史意义的过程。最早使用的胰岛素是动物胰腺组织的粗提物，以后经过不断纯化，衍生了许多胰岛素的制剂，广泛地应用于临床，在此基础上，近年又开发了胰岛素类似物（insulin analogue），制备成超短效和超长效胰岛素制剂，为临床应用提供了更好的选择。

1 胰岛素的生物合成

在胰岛β细胞中首先合成的是前胰岛素原（pre-proinsulin），分子量为11.5kDa的多肽，然后被迅速地释放到粗面内质网池腔中，由蛋白裂解酶将信号肽裂解下来，变为胰岛素原（proinsulin），这是一个9kDa的肽链，含有胰岛素的A链和B链，两条肽链之间由C肽（C-peptide）相连<sup>[1]</sup>。随后，胰岛素原被微囊转运到Golgi体中，在这里被两种肽链内切酶裂解，PC2为2型胰岛素原肽链内切酶，PC3为1型肽链内切酶，然后在外肽酶、羧肽酶（exopeptidase carboxy peptidase，CP-H）和肽链内切酶的连续作用下，C肽被移去，释放出两个裂解的二肽酶，即胰岛素（见图1），胰岛素与C肽储存在同一颗粒囊中，最终以等分子量的形式释放。在正常情况下，从胰岛β细胞分泌入血的有胰岛素免疫反应的胰岛素产物中，95%以上为胰岛素，胰岛素原和胰岛素原相关肽只占2%~4%。但由于胰岛素原及相关肽在血液中清除速率比胰岛素慢，所以在血循环中占免疫反应胰岛素的5%~20%，这其中的1/3是胰岛素原，其余绝

大部分为去31，32氨基酸胰岛素原，去64，65氨基酸胰岛素原只占很少量。

这是通过正常胰岛素分泌的途径。但是在某些类型的胰岛素瘤细胞中，还存在另一种分泌途径，称为“基本”分泌途径，在这种途径中释放的胰岛素未经转换及包囊步骤，而直接从内质网转化来的囊泡中释放出来，分泌过程绕过了加工处理胰岛素原所经过的细胞器，其主要产物是胰岛素原。因此在这种分泌途径占优势的胰岛素瘤中，有大量的胰岛素原。在有些2型DM患者中，存在有不完全加工处理的胰岛素原和裂解胰岛素的分泌增加，可占到50%左右（见表1）。在糖耐量低减人群，血中胰岛素原的比例也增加，但程度不一。

表1 DM与非DM肥胖与非肥胖者的胰岛素、胰岛素原水平

	非肥胖		肥胖	
	对照	DM	对照	DM
基础胰岛素(pmol/L)	28±3	27±4	56±10	40±3
兴奋后胰岛素 (75gOGTT30min)	136~297	11~83	137~178	23~119
基础胰岛素原(pmol/L)	2.4±0.4	7.1±1.2	5.9±1.9	14.4±2.2
基础裂解32胰岛素原	8.7±1.5	19.2±4.5	15±3.6	54±15
胰岛素原的百分比(%)	24±3	50±3	28±2	49±5

从表中可以看出，基础胰岛素在DM与非DM差别不大，但胰岛素原的水平在DM明显高于非DM，所占的百分比也明显高于正常人。因此，DM患者总胰岛素浓度不低的原因是胰岛素原成分的升高，而胰岛素原的生物活性很低，只有胰岛素的5%。因此我们现在测定的胰岛素结果不能真实反映

有活性胰岛素的分泌情况，但对总体胰岛素水平平均低的病人（1 型 DM）有价值。

## 2 胰岛素制剂

胰岛素按作用起效时间和持续时间可分为短、中、长效 3 种（见表 2）

表 2 胰岛素制剂分类

类型	外观	添加蛋白	作用时间（h）		
			起效	高峰	持续时间
短效					
Regular Insulin	清亮	无	0.3~0.7	2~4	5~8
中效					
NPH	浊	鱼精蛋白	1~2	6~12	18~24
Lante	浊	无	1~2	6~12	18~24
长效					
Protamine Zinc	浊	鱼精蛋白	4~6	14~20	24~36
Ultralante	浊	无	4~6	16~18	24~36

### 2.1 短效胰岛素

在发现胰岛素后的最初 15 年中，只有酸性胰岛素溶液可供临床应用，这是一种可溶性胰岛素或常规胰岛素，为短效胰岛素。根据胰岛素的来源分别为猪胰岛素、牛胰岛素，以后又研制了人胰岛素（基因工程合成）。1961 年以前的动物短效胰岛素制剂是酸性的，原因是酸化能够灭活某些胰腺酶污染物，这些污染物在 pH 值为中性范围时，能减低胰岛素药效。目前临床上广泛使用的人胰岛素是中性的。我国常用的短效胰岛素制剂见表 3。

表 3 我国常用的短效胰岛素制剂

制剂*	产地	来源
国产		
Insulin Injection	徐州、上海、武汉	猪
Neutral Insulin(单峰)	徐州	猪
甘舒霖 R	吉林通化	生物合成人胰岛素
进口		
Actrapid	丹麦	动物
诺和灵 R	诺和诺德	生物合成人胰岛素
诺和灵 R 笔芯		
因苏林	礼来公司	动物
优泌林 R	礼来公司	生物合成人胰岛素
优泌林 R 笔芯		

注：\* 国际通用瓶标签颜色为黄色

### 2.2 中效胰岛素

由于可溶性胰岛素的作用持续时间较短，DM 患者每天需多次使用才能控制血糖，胰岛素绝对缺乏的 1 型 DM 患者单用短效制剂，夜间血糖波动很大。研究中发现，以鱼精蛋白硫酸盐的形式与胰岛素分子结合后，注射到皮下组织后能够被逐渐地溶解，机体吸收胰岛素延缓，从而延长了作用时间。结晶形的鱼精蛋白胰岛素性能稳定，且可与可溶性胰岛素混合使用，不影响二者的吸收和发挥各自的作用，一次注射可获得两种胰岛素的药理作用。我国常用中效胰岛素制剂有：诺和灵 N、诺和灵 N 笔芯、优泌林 N、优泌林 N 笔芯、甘舒霖 N、甘舒霖 N 笔芯，这些制剂的国际通用瓶标签颜色为绿色，均为生物合成人胰岛素。

### 2.3 长效胰岛素

在胰岛素制剂中加入锌后，注射到皮下组织中的胰岛素溶解缓慢，起效慢，作用持续时间长，可超过 24h。我国使用的主要是动物来源的长效胰岛素制剂，主要为鱼精蛋白锌胰岛素（PZI，产地上海，来源于猪）和 Ultralante Insulin Zinc Suspension（产地丹麦、美国，来源于动物），这类制剂含有过量鱼精蛋白锌，国际通用瓶标签颜色为蓝色。

### 2.4 预混胰岛素

最初使用的预混胰岛素是动物制剂。基因工程合成人胰岛素问世后，目前在临床上使用的预混胰岛素以人胰岛素制剂为主，可配制成各种比例，短效与中效胰岛素的比例可为 2：8、3：7、5：5 等，各自发挥其短效和中效的降血糖作用，临床上根据病情选用。我国目前可得到的预混胰岛素制剂主要有诺和灵 30R（短效 30%，中效 70%）、诺和灵 30R 笔芯、诺和灵 50R（短、中效各 50%）、诺和灵 50R 笔芯、优泌林 70/30（短效 30%，中效 70%）、优泌林 70/30 笔芯、甘舒霖 70/30 和甘舒霖 70/30 笔芯，国际通用瓶标签颜色为棕色。

## 3 胰岛素类似物

天然胰岛素（不管是来自动物还是生物合成的人胰岛素）制剂根据作用时间的不同分为短、中、长效 3 种，但在临床应用中发现短效胰岛素起效仍然太慢，

一般要在用餐前半小时注射，其升高的血药溶度才能与进餐后的高血糖相匹配，而中、长效胰岛素的作用时间仍然太短，尤其是注射后仍有峰值时间段，这样容易导致患者夜间低血糖。因此，如能找到一种注射后不出现明显峰值血药浓度、作用上能类似于人体基础胰岛素分泌的超长效胰岛素，则是非常理想的。根据这一思路，近年来已研究出了胰岛素类似物，根据作用时间不同分为两种，一种为超短效胰岛素类似物，另一种为超长效胰岛素类似物。

3.1 超短效胰岛素

可溶性人胰岛素的基本结构为六聚体，皮下注射后要解离成为二聚体和单体才能吸收。胰岛素注射后在组织间隙中逐步扩散，当局部浓度降低到大约  $10^{-5}$  mmol/L 时胰岛素以二聚体为主，在达到  $10^{-8}$  mmol/L 或更低时才解离为单体，单体最容易进入血液。

胰岛素的六聚体形成以及缓慢地解离二聚体和单体，延长了可溶性人胰岛素皮下给药时的起效时间，因此应在餐前 30min 注射，以使单体胰岛素能够在血糖水平升高前进入血循环，这种注射时间对患者是很不方便的。而且事实上已知大部分患者未能做到餐前 30min 注射胰岛素，而在进餐前才注射，这种注射时间提前量不够的结果是，一方面患者会出现餐后血糖峰值过高，另一方面由于餐后高血糖消退后血胰岛素水平仍然维持在高水平，因而还增加了发生低血糖的危险性。因此，人们致力于研究注射后能快速吸收的胰岛素制剂，可以在餐前即刻注射，给患者带来方便。

研究发现，胰岛素 B 链第 28 位是容易聚合的关键部位（B<sub>28</sub>脯氨酸），采用基因技术将其替换成其他氨基酸（如天门冬氨酸或赖氨酸），使其表现出单体胰岛素的特性——与锌离子的亲和力较低，吸收快，代谢快，作用时间短（见表 4）。

表 4 超短效胰岛素类似物的作用时间

	起效时间 ( min )	峰作用时间 ( h )	持续时间 ( h )
短效	30 ~ 45	2 ~ 4	6 ~ 8
超短效	0 ~ 15	0. 5 ~ 1. 5	<5

但这类胰岛素的研制也是非常曲折的。例如，早期研制的超短效胰岛素类似物为 Asp10，动物实验发现 Asp10 使雌性 Sprague - Dawley rats 的乳癌增加，其原因不清。可能与此种胰岛素接触时间过长和增加了与 IGF - 1 受体的亲和力有关。所以早已中断了 Asp10 研究<sup>[ 2 3 ]</sup>。

而目前已经在临床上使用的超短效胰岛素类似物 Insulin Aspart 和 Insulin Lispro 则不同，与人胰岛素受体结合、对代谢和致有丝分裂强度方面几乎无差别。只记录到 Lispro 与 IGF - 1 受体结合有轻度增加。这两种胰岛素类似物已在临床上广泛应用。

超短效胰岛素类似物与短效胰岛素相比具有以下优点：①起效快，餐前即刻注射，方便，病人顺应性好。②在 2 型 DM 患者长期使用中观察到，在降低糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）和三餐后血糖方面均优于可溶性胰岛素。③不同注射部位的吸收变异很小。④个体之间以及每个人注射后吸收变异很小。⑤低血糖发生率低（包括严重低血糖）。⑥目前在孕妇中使用也具有上述优点。⑦在胰岛素泵中使用时效果更好。

3.1.1 门冬脯胰岛素（诺和锐，Insulin Aspart，NovoRapid，NovoLoG）由诺和诺德公司研制，通过基因技术重组而成。与人胰岛素不同点就是把 B 链上 28 位的脯氨酸用门冬氨酸替代，其他结构完全相同。这种替代使之注射到皮下组织后，由六聚体和二聚体迅速地解离为单体，很快吸收进入血循环，并迅速发挥降糖作用。此药在餐前即刻注射，为病人带来许多方便，已在我国上市。

3.1.2 赖脯胰岛素（优泌乐，Insulin Lispro）由礼来公司研制生产，将人胰岛素 B 链上 28 位和 29 位上的氨基酸互换，成为 Lys（B28），Pro（B29）的人胰岛素类似物，简称 Lispro（赖脯胰岛素），已在我国注册。其作用特点与门冬脯胰岛素类似。

上述两种胰岛素类似物也已经与其中效制剂配制成预混胰岛素，给临床使用带来更大方便，超短效与中效胰岛素类似物的比例有 25: 75、30: 70、50: 50 等几种。

表 5 为几组大样本治疗观察的结果，疗效优于人胰岛素<sup>[4~6]</sup>。  
表 5 几组大样本诺和锐与人胰岛素疗效比较（每天多次皮下注射）

研究者	治疗时间 (周)	药物 (n)	基线 HbA1c (%)	治疗后下降 (%)	餐后血糖 (mmol/L)		
					早餐后	中餐后	晚餐后
Home 等 <sup>1</sup>	26	诺和锐 (698)	7.96	-0.08**	8.9	8.0**	8.4**
		人胰岛素 (349)	7.98	0.02	10.1	8.5	9.0
Raskin 等 <sup>2</sup>	26	诺和锐 (596)	7.90	-0.12***	8.8**	7.7**	8.5**
		人胰岛素 (286)	7.95	-0.02	10.0	9.2	9.5
	52	诺和锐 (467)	7.90	-0.12*	8.9*	7.8*	8.3*
		人胰岛素 (208)	7.95	-0.04	10.5	8.3	9.2
Tamas 等 <sup>3</sup>	12	诺和锐 (211)	8.36	-0.34**	8.4△	8.6	8.2***
		人胰岛素 (212)	8.29	-0.11	10.1	8.6	9.3

\* P<0.05, \*\* P<0.02, \*\*\* P<0.01, △<0.001

1. Diab Med 2000, 17; 762      2. Diabetes Care 2000, 23: 583  
3. Diabetes Res Clin Pract 2001, 54; 105

3.1.3 超短效胰岛素临床使用方法 对于从使用常规胰岛素转换成使用超短效胰岛素类似物的患者，常规胰岛素按 1：1 转换为超短效胰岛素类似物，注射时间由餐前 30min 调整为餐前立即注射，NPH 胰岛素的用量有可能适当增加，如果 NPH 用量增加较大，应改为早、晚各注射一次。其适宜人群有：①1 型 DM 患者；②血糖控制不佳的 2 型 DM 患者；③老年 DM 患者；④使用胰岛素泵的患者；⑤无法按照医嘱保证餐前 30min 注射的患者（为了保证更好的顺应性）。

3.1.4 孕妇使用情况 尽管目前尚未批准妊娠期 DM 是适应证，但治疗发现：①新生儿先天性异常发生率不增加；②动物实验在孕前及妊娠期给大剂量 Lispro 未观察到对胎儿的毒性作用和致畸作用；③妊娠 DM 病人用 lispro 血糖控制好、餐后血糖波动小，低血糖发生率低；④免疫学异常也很少；⑤进入胎盘的 Lispro 量可以忽略不计。

3.2 超长效胰岛素类似物

中效和长效胰岛素制剂皮下注射后仍有一段期间的血胰岛素峰值，在晚饭前或晚睡前注射易导致夜间低血糖。另一方面，人的胰岛素分泌有一段时间为基础状态胰岛素分泌（例如在夜间，白天餐后食物消化吸收结束后，相当于下一餐前的一段时间

内）。因此有必要研制作用时间 >24h，且注射后不出现明显峰值的超长效胰岛素。表 6 是超长效胰岛素研究的例子。

表 6 超长效胰岛素类似物研究举例

设想	举例	结果
用天然产物	人胰岛素原	不成功
及其代谢物	去 64 p5 人胰岛素原	不成功
加强六聚体	Glu B13 羧基(III)胰岛素复合物	不成功
相关作用		
增加等电点	Glu A21 ArgB27 ThrB30-NH2-insulin (OPID174or Novosyl Basal)	不成功
	Gly Arg B31 ArgB32 human insulin (Insulin glargine or Lantus)	成功
脂肪酸乙酰化	LysB29-myristoyl des-(B30)-human Insulin(Insulin detemir)	成功
	LysB29-palmitoyl des-(B30)-human Insulin(ww99-S2)	?
肝选择性胰岛素	N(a)B1-T4-insulin	未定论
共价结合胰岛素	9-fluorenylmethoxycarbonyl(Phe B1, LysB29)Strategies for formulation of Long-acting insulins	?

3.2.1 胰岛素原 生物活性为 Insulin 的 10%，但对肝糖的产生有益，然而作基础治疗的希望很快破灭，因为临床试验发现对心脏的安全性有影响（心

梗发生率增加)。去 64, 65 人胰岛素原的作用时间短于 NPH, 无临床应用价值<sup>[7]</sup>。

3.2.2 通过钴(Ⅲ)胰岛素复合物形式加强六聚体作用以减慢吸收和清除的策略也未获得成功。

3.2.3 胰岛素的等电点从 5.4 增加到接近中性, 可引起注射局部胰岛素沉淀和结晶, 延缓吸收, 延长胰岛素作用。第一个这样的胰岛素类似物为 Novosol Basal Gly A21, Arg B27, Thr B30 - NH<sub>2</sub> - insulin (1989 年), 但由于这种胰岛素必须不断增加注射剂量才能降低血糖而中断了研究, 推测是在注射局部产生了炎症反应, 降低了其生物利用度。

3.2.4 甘精胰岛素(来得时, Lantus, Insulin glargine)<sup>[8]</sup>是安万特公司研究的一种超长效胰岛素类似物, 与人胰岛素结构的不同是在 A 链 21 位用甘氨酸替换原来的天门冬酰胺, 并在 B 链 30 位苏氨酸后面连接 2 个精氨酸, 所以称为甘精胰岛素。其分子式为 21A - Gly - 30Ba - L - Arg - 30Bb - L - Arg - human insulin, 分子量 6 063, 由大肠杆菌发酵而来。其水溶液是透明的。Insulin glargine 在中性环境下水溶性很低。在 pH 4 时, 注射后完全吸收, 注射后这种酸性溶液被中和, 导致局部形成微小沉积, 然后缓慢释放出少量 Insulin glargine, 所以在 24h 内有相对恒定的浓度(时间谱), 不伴有明显的峰, 每天任一固定时间注射一次即可。作用持续时间 > 24h, 其作用类似于基础胰岛素分泌。而中效胰岛素皮下注射后 3 ~ 6h 有高峰血药浓度, 16h 回到基线。长效胰岛素注射后也存在峰药浓度。甘精胰岛素注射后的低血糖的发生率明显低于中效胰岛素。由于其溶液 pH 值很低, 不能与其他胰岛素混合使用, 主要作为基础胰岛素使用, 可与口服降糖药联用, 与短效、超短效胰岛素联用。甘精胰岛素已在我国上市, 国产制剂也已研制成功。

3.2.5 Detemir 胰岛素(酰化胰岛素, NN304)<sup>[2]</sup>是诺和诺德公司研制的长效胰岛素, 将人胰岛素 B 链 29 位上赖氨酸用脂肪环酰基化, 并去掉 B 链 30 位上的苏氨酸, 分子式为 [Lys<sup>B29</sup> (N<sup>3</sup> - tetradecanoyl) des (b30) human insulin]。以锌和酚为赋形

剂, 与普通胰岛素一样, 以六聚糖形式结构为主。Detemir 注入人体后, 约 98% 的 Detemir 能与血清和间质液中的蛋白上的游离脂肪酸结合位点可逆性结合, 从而使其免受降解, 脂肪酸侧链使六聚体的分离和吸收延缓, 半衰期显著延长, 约为 14h。未与胰岛素受体结合的游离 Detemir 具有生物活性。由于不能直接测出这种游离胰岛素, Detemir 的作用要用葡萄糖钳夹技术来评价。体内的 Detemir 可缓慢解离发挥作用。临床试验显示夜间低血糖比用中效胰岛素治疗时发生率要低。

#### 4 C 肽

长期以来, 人们认为 C 肽是没有生物活性的, 但是近来发现它具有分子学和生理学作用, 提示 C 肽也是一种有生物活性的肽。给 DM 动物模型和 1 型 DM 患者 C 肽补充治疗后, C 肽能缓解因 DM 诱发的肾脏和周围神经的功能和结构改变。C 肽能增加许多组织, 特别是骨骼肌、心肌、肾脏、皮肤和神经的血流量。这些作用被认为是通过刺激了 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATP 酶和对内皮一氧化氮合成酶而起效的。C 肽能特异性地结合到完整细胞膜上, 这可能是通过 G 蛋白 - 偶联受体起相互作用的。另外一些资料提示, 在胰岛素信号传导途经上 C 肽有协同作用。因此, 目前认为 C 肽是有生物活性的, 尽管目前对其作用的分子机制尚未完全了解。给 1 型 DM 患者补充 C 肽可能有延缓或预防慢性并发症的作用, 这值得进一步评价<sup>[9~11]</sup>。

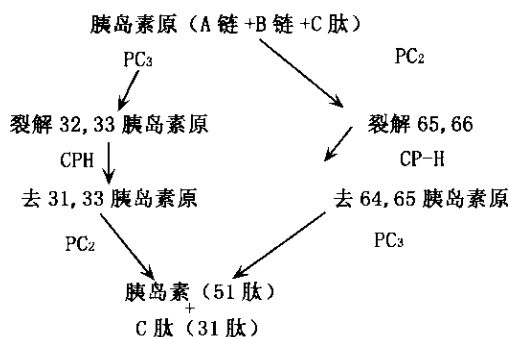


图1 胰岛素原的转化

#### 【参考文献】

(下转第 42 页)

### 5.1 雷诺考特鼻喷剂、普米克都保干粉吸入剂、普米克令舒雾化混悬液和英福美气雾剂

雷诺考特、普米克都保、普米克令舒和英福美的有效成分均为布地奈德。雷诺考特为鼻喷剂，经鼻给药；普米克都保是干粉吸入剂，吸入给药；普米克令舒为雾化混悬液，是目前惟一可雾化给药的吸入型糖皮质激素；英福美则是气雾剂，也是经吸入给药。布地奈德为非卤代的糖皮质激素，对糖皮质激素受体的亲和力较强，局部抗炎作用强于全身作用。布地奈德经鼻给药可用于过敏性鼻炎，吸入给药可用于支气管哮喘症状和体征的长期控制。

### 5.2 辅舒良喷雾剂和辅舒酮气雾剂

辅舒良和辅舒酮的有效成分为丙酸氟替卡松，丙酸氟替卡松是用于治疗成人和儿童哮喘的新一代局部用糖皮质激素，它与糖皮质激素受体的亲和力高，具有强效的抗炎作用，对于给定剂量，丙酸氟替卡松比布地奈德和二丙酸倍氯米松的作用强。丙酸氟替卡松口服生物利用度低，肺组织的沉积量高，血浆中的释放量低，因此本品用于局部鼻粘膜给药或吸入给药时，产生全身作用的几率低。辅舒良喷雾剂经鼻给药，主要用于预防和治疗过敏性鼻炎（包括枯草热），辅舒酮气雾剂吸入使用，主要用于治疗和预防哮喘。

### 5.3 舒利迭干粉吸入剂

舒利迭干粉吸入剂同时含有长效  $\beta_2$  - 肾上腺素受体激动剂沙美特罗和糖皮质激素丙酸氟替卡松两种成分，因此既具有持续扩张支气管的作用，又具有抗炎作用。丙酸氟替卡松在肺内可产生强效糖皮质激素的抗炎作用，减轻哮喘病人的症状并防止病情恶化。本品主要用于可逆性阻塞性气道疾病的常规治疗，包括成人和儿童哮喘。

### 【参考文献】

- [1] Nelson, LEE. 香港 138 例 SARS 病人的临床特征分析. 中国医学论坛报, 2003-4-17: 44~45
  - [2] 姜素椿. 严重急性呼吸综合征（传染性非典型肺炎）的激素治疗. 临床药物治疗杂志, 2003, 1(1): 1~2
  - [3] 戴为信. 糖皮质激素的临床应用和撤药综合征（下）. 中国医刊, 2003, 38(8): 4~6
  - [4] 何兰杰, 唐福林. 股骨头无菌性坏死与糖皮质激素的相关分析. [Http://www.guwaik.com/ie/ie042.htm](http://www.guwaik.com/ie/ie042.htm)
  - [5] 王育琴, 闻满华, 常明, 等. 460 例 SARS 患者使用糖皮质激素的不良反应及相关影响因素研究. 2003 年北京药学会论文集: 1~4
  - [6] 赵学增, 樊晓霞, 万里燕. 我院防治传染性非典型肺炎的用药分析. 中国药房, 2004, 15(1): 34~36
  - [7] 非典康复者发现骨坏死疑与大量使用糖皮质激素有关. [Http://www.sznews.com/jb/20031020/ca585243.htm](http://www.sznews.com/jb/20031020/ca585243.htm)
- 
- （上接第 14 页）
- [1] 池芝盛. 糖尿病学. 北京: 人民卫生出版社. 1982: 64~82
  - [2] Owens DR, Zinmau B, Bolli GB. Insulin today and beyond. Lancet 2001; 358: 739
  - [3] Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. Lancet. 1997; 349: 47
  - [4] Home P, Lindholm A, Riis A. European Insulin Aspart study Group, Insulin aspart vs human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabetic Med. 2000; 17: 762
  - [5] Raskin P, Guthrie R, Leiter L, et al. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the meattime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2000; 23: 583
  - [6] Tamas G, Marre M, Astorga R, et al. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimized insulin aspart or human insulin in a randomized mutinational study. Diabetes Res Clin Pract. 2001; 54: 105
  - [7] Galloway JA, Frank BH, Hooper SA, et al. Biosynthetic human proinsulin. Diabetes Care. 1992; 15: 666
  - [8] Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trail. Diabetes Care. 2003; 26: 3080
  - [9] Jahansson BL, Wahren J, Pernow J. C-peptide increases forearm blood flow in patients with type 1 diabetes via a nitric oxide dependent mechanism. Am J physiol Endocrinol Metab. 2003; 285: E864
  - [10] Wahren J, Ekberg k, Samnegard B, et al. C-peptide: A new potential in the treatment of diabetic nephropathy. Current Diabetes Reports 2001; 1: 261
  - [11] Sima AAF. C-peptide and diabetic neuropathy. Expert Opin Investig Drugs. 2003; 12: 1371