

THERAPEUTISCHE AANWINSTEN: DIABETOLOGIE

DETEMIR: EEN NIEUW WAPEN IN DE BEHANDELING VAN DIABETES MELLITUS

B. EECKHOUT¹, M. ANNAERT¹, C. MATHIEU^{1,2}

Inleiding

Diabetes mellitus (DM) is een veelvoorkomende aandoening waarvan de prevalentie wereldwijd toeneemt. Deze toename heeft vooral te maken met de epidemische toename van DM type 2 (DM2) (1). DM2, de vorm die bij 90% van de diabetici voorkomt, zal volgens de laatste voorspellingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de International Diabetes Foundation (IDF) in de komende 25 jaar spectaculair toenemen, waarbij men verwacht dat 6-8% van de wereldbevolking in de komende kwarteeuw aan diabetes (type 2) zal lijden. De toename van DM2 is te wijten aan een combinatie van factoren, met voornamelijk de combinatie van onze westerse levensstijl, met een caloriedense voeding en sedentarisme, leidend tot obesitas, gesuperponeerd op gevoelige genetische achtergronden. Zo verwacht men de spectaculairste toename in India, Afrika en China. Epidemiologische studies tonen echter ook aan dat eveneens DM1 in prevalentie toeneemt en zich vooral op jongere leeftijd aanmeldt (2).

Talrijke grote studies hebben aangetoond dat strikte glykemiecontrole een belangrijke stap is in het voorkomen van zowel micro- als macrovasculaire complicaties bij zowel DM1- als DM2-patiënten, naast de evidente aanpak van de overige risicofactoren, als bloeddruk en lipiden (3-5).

Insulinetherapie is de enige mogelijke manier van behandeling bij DM1-patiënten, maar ook de meeste patiënten met DM2 zullen tijdens het

Samenvatting

Het ultieme doel van de behandeling van type 1- en type 2-diabetespatiënten is het bereiken van normoglykemie waardoor het optreden en de progressie van diabetische complicaties kunnen voorkomen worden. Goede glykemiecontrole blijft beperkt door het optreden van hypoglykemie, inherent aan insulinetherapie en zeker aan het intensifiëren van insulinetherapie.

Insuline detemir (Levermir[®]) is een nieuw insulineanalogon dat door een uniek werkingsmechanisme een stabiel basaal profiel heeft. Toegediend als oplossing, wordt het traag geabsorbeerd uit het subcutane depot en vertoont het een verlengde metabole werking. Het onderliggend mechanisme is zelfassociatie en buffering aan albumine, zowel in het interstitiële weefsel als in het intravasculaire compartiment. In vergelijking met NPH-insuline vertoont insuline detemir een langere werkingsduur, met vooral een lagere variabiliteit in werking.

In klinische studies werd met insuline detemir een vergelijkende glykemiecontrole (HbA_{1c}) bereikt als met NPH-insuline, met echter een lager risico op hypoglykemie en in het bijzonder nachtelijke hypoglykemie. Bij met insuline detemir behandelde patiënten waren de ochtendglykemieën niet alleen lager, maar vooral minder wisselend. Een consistente observatie doorheen de studies was de gewichtsneutraliteit van insuline detemir. Alle effecten waren maximaal in studies waar insuline detemir werd gecombineerd met ultrasnelwerkende insulineanalogs bij de maaltijd.

¹ Dienst Endocrinologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven.

² Correspondentieadres: prof. dr. C. Mathieu, Dienst Endocrinologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven.

verloop van hun ziekte ooit insuline nodig hebben. De UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) bevestigde de progressieve aard van DM2 en toonde aan dat vooral de falende bèta-celcomponent toenam, eerder dan de insulineresistentie (5, 6). Dit zorgde ervoor dat men kon berekenen dat zo goed als *alle* diabetespatiënten in de studie na 10 jaar aandoening insuline in hun therapie zullen nodig hebben om de glykemische streefwaarden te kunnen aanhouden (7).

De komst van supersnelwerkende insulineanalogs (insuline lispro en aspart, respectievelijk Humalog® en Novorapid®) en recenter het traagwerkende insulineanalogon glargine (Lantus®) heeft een grote stap vooruit betekend in de behandeling van mensen met DM1, maar heeft ook de behandeling van DM2-patiënten aanzienlijk vergemakkelijkt.

In dit artikel worden de karakteristieken van een nieuw traagwerkend insulineanalogon, insuline detemir, en zijn mogelijke klinische plaats besproken aan de hand van een overzicht van de gepubliceerde literatuur over dit product.

Problemen met de huidige intensieve insuliner therapieën

Recente richtlijnen opgesteld door zowel de American Diabetes Association (ADA) en de International Diabetes Federation (IDF) sporen artsen aan een glykemiecontrole zo kort mogelijk bij het normale te bereiken. Als streefdoel voor HbA_{1c} geeft men 7,0% (IDF zelfs 6,5%) en als streefwaarde voor nuchtere glykemie 100 mg/dl (8). Om deze streefdoelen te bereiken is vaak intensifiëren van de therapie noodzakelijk met een hoger risico op hypoglykemie en met gewichtstoename tot gevolg.

Hypoglykemie – en in het bijzonder nachtelijke hypoglykemie – blijft een groot probleem voor DM1- en DM2-patiënten onder insuliner therapie. Matige hypoglykemie gaat gepaard met symptomen, zoals zweten, palpitations, tremor, concentratieverlies en verwardheid, die als onaangenaam ervaren worden door de patiënt. Ernstige hypoglykemie kan echter leiden tot convulsies, coma en zelfs overlijden en wordt terecht zeer gevreesd door de patiënt en zijn omgeving (9). In de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) was de incidentie van ernstige hypoglykemieën driemaal hoger in de

intensief behandelde groep (multipel- injectieschema) in vergelijking met de conventionele behandeling (1-, 2-injectieschema) voor gelijk welke HbA_{1c}-waarden en dit bleef aanwezig tijdens de gehele opvolgperiode (10). Aldus bestaat *een omgekeerde correlatie tussen glykemiecontrole en het risico op hypoglykemieën* en deze correlatie neemt toe naarmate de insuliner therapie meer intensief is. De introductie van de supersnelle insulines, en vooral van insuline glargine, verminderde het risico op hypoglykemie in zeer belangrijke mate en liet toe om zelfs in de doorsnee klinische praktijk HbA_{1c}-waarden van 7% te bereiken bij vele patiënten, zonder gevaarlijke hypoglykemieën. De problematiek van hypoglykemie is natuurlijk scherper bij DM1-patiënten (10 maal hoger risico dan bij DM2-patiënten onder insuline), maar ook bij DM2-patiënten is (de vrees voor) het voorkomen van hypoglykemieën en vooral opnieuw van nachtelijke glykemieën een belangrijke reden om het opstarten van insuline uit te stellen en vooral om het intensifiëren van de insuliner therapie te verwaarlozen (11).

Gewichtstoename is een vaak voorkomend probleem dat zowel bij DM1- als bij DM2-patiënten wordt vastgesteld (12). Insuline is hierin de meest waarschijnlijke verdachte. Insuline is immers een anabool hormoon dat vochtretentie geeft, en vooral het bijsnacken om hypoglykemieën te vermijden of op te vangen zal zorgen voor gewichtstoename, meer dan voor andere therapieën voor DM2-patiënten. In de UKPDS werd bij alle mogelijke behandelingsstrategieën voor DM2-patiënten (dieet, orale antidiabetica en insuline) een gewichtstoename vastgesteld, zowel bij de conventioneel als de intensief behandelde groep (7). In de intensief behandelde groep bedroeg de gemiddelde gewichtstoename over 10 jaar 3,1 kg meer dan in de conventioneel behandelde groep. De grootste gewichtstoename werd vastgesteld in het eerste jaar na intensifiëren van de therapie en vooral de groep met insuliner therapie had het meest gewicht gewonnen: ongeveer 5 kg verschil met de conventionele groep op 10 jaar tijd. Ook DM1-patiënten hebben gewichtstoename bij intensifiëring van de insuliner therapie. Opnieuw toont de DCCT aan dat de intensief behandelde groep in gewicht bijna 3 kg meer toenam dan de conventioneel behandelde groep ($5,1 \pm 4,6$ versus $2,4 \pm 3,7$ kg; $p < 0,001$) (4). Gewichtstoename heeft niet alleen ongewenste esthetische of

orthopedische gevolgen, maar ook metabool leidt het tot problemen. Laattijdige gegevens van de DCCT leren ons dat bij een derde van de intensief behandelde DM1-patiënten tekenen ontstonden van het insulineresistentiesyndroom met toename van cardiovasculaire risicofactoren (buikomtrek, bloeddruk, totale en LDL-cholesterol) (13, 14). Hoe groter de gewichtstoename, hoe hoger deze risicofactoren.

Detemir, een langwerkend insulineanalogon met uniek design

Insuline detemir heeft een unieke structuur en de manier waarop men de trage werking heeft bekomen is innovatief (15). In de structuur van het insulinemolecule werd met behulp van recombinant DNA-technologie het aminozuur threonine op positie B30 verwijderd en het aminozuur lysine op positie B29 geacyleerd met een C-14-vetzuur (myristinezuur). Deze omvorming zorgt voor hexameerstabielisatie en dihexameerformatie. Dit gebeurt reeds in suspensie. De insuline wordt opgelost in de gewone bufferoplossing van humane insuline, bij een neutrale pH. Dit is in tegenstelling tot de andere traagwerkende insuline glargine, waar de oplossing een zure pH (pH 4) heeft, om de molecule in oplossing te houden (16). Insuline glargine dankt immers zijn traagwerkendheid aan een manipulatie van de molecule waardoor het isoelektrisch punt verschoven is. Dit wil zeggen dat in zure-pH-omstandigheden insuline glargine oplosbaar is, maar na inspuiting onderhuids zich subcutane microprecipitaties vormen, met trage absorptie tot gevolg.

Bij insuline detemir is de oplossing neutraal, maar *na subcutane injectie zullen de gestabiliseerde hexameren en dihexameren zich bovendien met hun vetzuurstaart (myristine) reversibel vasthaken aan albumine en zo een subcutaan depot vormen, zonder kristalformatie. Deze manier van vertraging is uniek in de insulinewereld. De aanwezigheid van de vetzuurstaart en de mogelijkheid tot binding aan albumine geeft bovendien nog een extra manier om de werking te vertragen: na absorptie vanuit het subcutane depot naar de circulatie dissociëren de hexameren snel in monomeren, maar opnieuw treedt buffering door reversibele binding aan (serum)albumine op. Deze extra buffering is allicht de reden waarom er met insuline detemir in klinische*

interventies bijzonder weinig impact van doorstroming van de injectieplaats op snelheid van actie van de geïnjecteerde insuline te zien is. Dit heeft belangrijke implicaties wanneer de insuline in de dij wordt geïnjecteerd en men erna gaat lopen of fietsen.

Het unieke karakteristiek van insuline detemir, namelijk zijn binding aan albumine, gaf aanvankelijk wat ongerustheid: kan insuline detemir andere moleculen die aan albumine binden verplaatsen of omgekeerd, en zal insuline detemir nog loskomen van albumine wanneer het insulinerceptoren tegenkomt? Alle onderzoek is hier bijzonder geruststellend (15): eerst en vooral is er een groot verschil in affiniteit tussen het myristine en albumine aan de ene kant (albumine-detemir-affiniteit: 1:1) en insuline detemir en de insulinerceptor aan de andere kant (affiniteit van insulinerceptor voor insuline detemir is 18 tot 46% dan deze voor humane insuline), zodat insuline detemir zonder problemen zal loskomen van albumine wanneer het insulinerceptoren ziet.

De vraag van interferentie met andere producten is ook volledig beantwoord: in maximale therapeutische dosis ($< 0,01 \times 10^{-6}$ M) bezet insuline detemir slechts een zeer kleine fractie van de beschikbare bindingsplaatsen (minstens 8 bindingsplaatsen per albuminemolecule) voor vrije vetzuren op albumine (serumalbumineconcentratie 600×10^{-6} M); aldus is geen enkele interactie met andere medicijnen die aan albumine binden (bv. acetylsalicylzuur, diuretica, anticoagulantia) te vrezen. Ook een andere potentiële bezorgdheid kon volledig weerlegd worden: situaties van extreme hypoalbuminemie of albumineverlies (zoals nefrotisch syndroom) oefenen geen impact uit op het profiel van insuline detemir, gezien de grote inbalans tussen het aantal moleculen detemir die in circulatie zijn op één ogenblik en de beschikbaarheid van albumine.

Door de unieke buffering (men meet twee derde van de vertraging ter hoogte van de dihexameerstabielisatie, dihexamerisatie en albuminebinding lokaal) vertoont insuline detemir een langdurig werkingsprofiel, met een werkingsduur die toeneemt naarmate de dosis stijgt. Farmacokinetische studies tonen aan dat een dosis van 0,1 tot 1,6 eenheden per kg een stabiel profiel geeft (15). Bij de meeste DM1-patiënten zal men er dan ook in slagen om met 1 injectie van insuline detemir het 24-uurs basale profiel te dekken. Bij enkele patiënten zullen twee injecties nodig zijn.

Bemerk dat de meeste van de vroege klinische studies met twee injecties zijn verricht (17-19).

Opvallend in de farmacokinetische studies is vooral de grotere reproduceerbaarheid intra-individueel van het werkingsprofiel bij vergelijking van insuline detemir met insuline glargine en vooral met NPH-insuline. Opnieuw in de studie van Heise et al. kan men duidelijk deze kleinere intra-individuele variatie zien (18). In deze studie verrichtte men minstens 3 euglykemische clamps bij eenzelfde persoon na 1 injectie van een traagwerkende insuline. De intra-individuele variatie voor NPH-insuline was groot (variatiecoëfficiënt tussen de clamps van 59%), zoals ook reeds vroeger werd aangetoond en zoals ook in de dagelijkse praktijk wordt ervaren. Een variatie van 50-60% bij een enkele persoon in laboratoriumomstandigheden, kan ons enkel doen vrezen voor wat dat betekent voor onze patiënten in de dagelijkse praktijk. Wanneer insuline glargine als traagwerkende insuline werd gebruikt, was de variatie al beduidend minder (CV 46%), maar het was vooral insuline detemir die een bijzonder lage variatie toonde, namelijk 27% ($p < 0,001$ vs. beide andere condities). Deze variabiliteit benadert de waarde geobserveerd voor snelwerkende insuline.

Detemir, klinische resultaten

De tot nu toe ter beschikking zijnde klinische studies werden door de firma Novo Nordisk zelf uitgevoerd ter gelegenheid van het indienen van het geneesmiddelendossier bij de officiële instanties (fase 2- en vooral fase 3-studies). Deze studies zijn bijzonder nauwkeurig uitgevoerd en gepubliceerd in de internationale literatuur. Het betreft reeds meer dan tien studies bij DM1- en drie studies bij DM2-patiënten. Maar de meeste studies hebben een relatief kleine studiepopulatie, een opvolgperiode van 4 tot 12 maanden en zijn uitgevoerd met 2 injecties insuline detemir.

Diabetes type 1

De meeste studies vergeleken het gebruik van insuline detemir versus NPH-insuline in een basaal bolusschema. Alle toonden ze dezelfde richting aan, namelijk een gelijkwaardig effect op HbA_{1c} , maar met een duidelijk lager risico

op (vooral nachtelijke) hypoglykemie voor de met insuline detemir behandelde patiënten. Een bijzonder opvallende observatie in al deze studies was een duidelijk verminderde gewichtstoename bij de patiënten behandeld met insuline detemir. In de meeste studies trad er zelfs een bescheiden gewichtsafname (1 à 2 kg op 6 tot 12 maanden) op (19-22).

Een van de meest recente studies vergeleek een volledig „analoog regime” met een „humaan regime” (23). Hierbij werden 595 DM1-patiënten gerandomiseerd en behandeld gedurende 12 weken met twee injecties van insuline detemir als basale insuline met aspartinsuline als snelwerkend analoog ofwel met twee injecties van NPH-insuline als basale insuline met humane snelwerkende insuline als maaltijdinsuline. De start- HbA_{1c} bedroeg 8,38% en na 12 weken was er een afname tot 7,88% in de analogonsarm versus 8,11% in de humane arm ($p < 0,001$). Deze betere HbA_{1c} -waarde werd bovendien bereikt met minder hypoglykemieën: 21% vermindering van globaal hypoglykemie-risico ($p = 0,036$) en 55% vermindering van nachtelijke hypoglykemieën ($p < 0,001$) in de insuline-detemirgroep. Opnieuw was de gewichtsevolutie op deze korte tijd intrigerend: daar waar de humane-insulinegroep licht in gewicht toenam (+ 0,07 kg), zag men een gewichtsafname van 0,95 kg in de analogonsgroep ($p < 0,001$).

Naast het verminderd risico op hypoglykemie en de gewichtsneutraliteit is nog een derde opvallend gegeven naar voren gekomen uit al deze studies bij DM1-patiënten: de grotere stabiliteit van insuline detemir versus NPH-insuline (19-24). Dit werd bevestigd in een studie met het continue glucosemonitorsysteem (CGMS) (21), waar de variabiliteit van de glycemie over 24 uur kleiner was in de insuline-detemirgroep, maar ook in de andere studies was een goede aanduiding – de nuchtere glykemie – waarneembaar. Deze nuchtere glykemie was niet alleen lager in alle studies binnen de insuline-detemirgroepen, maar ook de dag-tot-dagvariatie van glykemie was beduidend kleiner. Een meta-analyse (gepubliceerd weliswaar onder abstractvorm) van Heller et al. toonde deze lagere variabiliteit voor alle studies, en kon bovendien ook de correlatie maken tussen deze gereduceerde variabiliteit en het verminderde risico op nachtelijke en globale hypoglykemie (25).

Diabetes type 2

Er zijn slechts drie studies verricht bij DM2-patiënten, waarvan twee intensieve insulinetherapie met insuline, detemir als basale insuline vergeleken met NPH-insuline als basale insuline (26-28). Ook hier heeft men *dezelfde bevindingen als in de DM1-studies: globaal dezelfde glykemiecontrole, maar met minder hypoglykemie (vooral nachtelijke), minder variabiliteit en vooral minder gewichtstoename*. In deze groep van patiënten was het vrij indrukwekkend dat met intensieve insulinetherapie telkens maar 30% van de gewichtstoename van NPH-insuline werd gezien in de insuline-detemirgroep.

De meest recente studie bij DM2 is een „addon“-studie (28). Hier werden patiënten die met orale antidiabetica onvoldoende glykemiecontrole bereikten, gerandomiseerd tot een groep waaraan NPH-insuline tweemaal daags of insuline detemir tweemaal daags als basale insuline geassocieerd werd. De algemene glykemiecontrole was vergelijkbaar in beide groepen, met 25,7% van de patiënten die de doel-HbA_{1c} van < 7% bereikten in de detemirgroep, versus 15,5% in de NPH-groep ($p < 0,01$). Dit mooie resultaat werd echter bereikt met beduidend minder hypoglykemie in de insuline-detemirgroep (47% minder hypoglykemie bij de met insuline detemir behandelde patiënten versus NPH-insuline en 55% minder nachtelijke hypoglykemie, ($p < 0,001$)) en vooral met minimale gewichtstoename (1,2 kg), daar waar de NPH-insulinegroep tijdens de studie 2,8 kg in gewicht toenam ($p < 0,001$). Deze studie is bijzonder bemoedigend om het product verder uit te testen bij DM2-patiënten, een populatie waar goede glykemiecontrole zonder gewichtstoename een ultiem doel is.

Kinderen en adolescenten

Eenzelfde farmacokinetisch werkingsprofiel van insuline detemir werd aangetoond bij kinderen (6-12 jaar), adolescenten (13-17 jaar) en volwassenen (29). Vooralsnog is slechts 1 studie uitgevoerd bij 347 kinderen en adolescenten met DM1 (30). Gedurende 26 weken werden ze behandeld met insuline detemir of NPH-insuline (1- of 2-maals daags) in basaal-bolusschema met insuline aspart. Ook hier werd voor een vergelijkbare HbA_{1c}-waarde een lagere

glykemie gemeten, lagere intra-individuele variabiliteit en 36% lager risico op nachtelijke hypoglykemie ($p = 0,011$). Meer studies zijn nodig om deze bevindingen te bevestigen.

Detemir: plaats in de klinische praktijk

De introductie van een nieuw traagwerkend insulineanalogon is opnieuw een belangrijk gegeven in de behandeling van patiënten met diabetes. Vooral bij DM1 zal het een belangrijke stap voorwaarts betekenen in het bereiken van goede glykemiecontrole, die zo cruciaal is voor het vermijden van chronische verwikkelingen. Deze laatste veroorzaken niet alleen veel menselijk leed, maar slorpen ook een steeds groter deel van het budget van de gezondheidszorg op. De introductie van insuline detemir geeft de hoop dat deze goede glykemiecontrole zal kunnen bereikt worden met minder hypoglykemieën, vooral met minder nachtelijke hypoglykemieën en met minder gewichtstoename (19-25).

De reden van de verlaagde hypoglykemie in de klinische studies lijkt vooral het stabielere profiel van insuline detemir te zijn door zijn uniek bufferingsmechanisme via hexameerstabielisatie en binding aan albumine. De reden voor de gewichtsneutraliteit is onduidelijk. Zeker zal de afname in hypoglykemiefrequentie hierin een rol vormen, maar dit kan niet de volledige uitleg zijn, aangezien in studies met insuline glargine of de ultrasnelle insulineanalogs ook vaak een afname in hypoglykemiefrequentie werd gezien, zonder het effect op het gewicht. Mogelijk spelen andere factoren, zoals minder vochtretentie, hierin een rol.

Voor kinderen en adolescenten met DM1 tonen de huidige studies eenzelfde vergelijkbare werking als bij volwassenen en dezelfde voordelen aan. Uitgebreide studies zijn echter nog nodig.

De plaats van insuline detemir in de behandeling van DM2-patiënten is op dit ogenblik minder duidelijk. Hoewel er op theoretische basis geen reden is om mensen met DM2 die intensieve insulinetherapie nodig hebben anders te behandelen dan DM1-patiënten, komen hier slechts 2 studies voor om het gebruik van insuline detemir te steunen. De eerste studie die het gebruik van insuline detemir als basale insuline bij DM2-patiënten met onvoldoende glykemiecontrole onder orale antidiabetica bekeken heeft, was bijzonder hoopgevend; hier wijst opnieuw alles erop dat insuline detemir zeker zijn plaats

zal krijgen in de behandeling van DM2 als basale insuline (26-28).

Voor zwangere vrouwen is nog onvoldoende veiligheid aangetoond en blijft insuline detemir aldus in categorie C.

Anno 2006 wordt insuline detemir in België enkel terugbetaald als basale insuline bij intensieve insuliner therapie bij DM1-patiënten die bovendien in groep 1 of 2 van de conventie aangesloten zijn. Dit is een bijzonder enge terugbetaling, maar te verwachten is dat naarmate er meer evidentie komt uit klinische studies, deze zeker zal uitgebreid worden.

Besluit

Gebruik van insuline detemir als basale insuline in combinatie met snelwerkende humane insulines en bij voorkeur insulineanalogs is aangewezen bij zowel patiënten met diabetes type 1 als type 2. Door zijn stabiel, verlengd en voorspelbaar werkingsprofiel geeft een intensief insulineschema met insuline detemir een vergelijkbare glykemiecontrole (HbA_{1c}) met een beduidend lager risico op globale hypoglykemie en vooral nachtelijke hypoglykemie, met minder variatie in nuchtere glykemie en minder gewichtstoename. Dit effect is maximaal in combinatie met snelwerkende insulineanalogs.

Abstract

Detemir, a new tool in the treatment of diabetes mellitus

The ultimate therapeutic aim for patients with type I and II diabetes is to attain normoglycaemia with the goal of preventing the onset

or worsening of long-term complications. Current intensive insulin regimens attempt to achieve a 24-h normoglycaemia by substituting insulin activity as close as possible to the physiological insulin secretion. However proper glycaemic control is limited by the risk of hypoglycaemia inherent to insulin therapy, especially when intensified. The traditional basal insulins display two limitations: the high within-subject variability and the peakactivity of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile.

Insulin detemir, a new basal insulin analogue, reveals a unique protraction mechanism and a more predictable and stable action. Injected as a suspension its depot is only slowly absorbed from the subcutaneous tissues, while exerting a prolonged metabolic action. The mechanism underlying the protracted action is its self-association and albumin binding capacity in the subcutaneous depot and the circulation. When compared with NPH insulin, insulin detemir manifests a longer metabolic action and a significantly lower variability. In comparative trials with NPH insulin, and at better or equivalent levels of glycaemic control, insulin detemir has demonstrated a lower risk of hypoglycaemia, especially nocturnal hypoglycaemia. Furthermore a reduction of the fasting blood glycaemia was observed with less variation. In all clinical studies a significantly lowered weight gain was a consistent finding. All effects were maximal when insulin detemir was combined in a basal-bolus regimen with fast acting insulin analogues.

Mededeling

Geen financiële ondersteuning of belangenconflict gemeld.

LITERATUUR

1. WINER N, SOWERS JR. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 397-405.
2. International Diabetes Federation. Diabetes atlas, 2nd edition, 2003. www.idf.org/e-atlas.
3. 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: 977-986.
4. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
5. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
6. KAHN SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3-19.
7. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin

- compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
8. American Diabetes Association (UKPDS 33). Clinical practice recommendations 2005. *Diabetes Care* 2005; 28: S1-S79.
 9. ALLEN KV, FRIER BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract* 2003; 9: 530-543.
 10. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90: 450-459.
 11. SNOEK FJ. Barriers to good glycaemic control: the patient's perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 3): S12-20.
 12. The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1988; 11: 567-573.
 13. PURNELL JQ, HOKANSON JE, MARCOVINA SM, STEFFES MW, CLEARY PA, BRUNZELL JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *JAMA* 1998; 280: 140-146.
 14. WILLIAMS KV, ERBEY JR, BECKER D, ARSLANIAN S, ORCHARD TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49: 626-632.
 15. HAVELUND S, PLUM A, RIBEL U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004; 21: 1498-1504.
 16. BOLLI GB, OWENS DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000; 356: 443-445.
 17. PLANK J, BODENLENZ M, SINNER F, MAGNES C, et al. A double blind randomised, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28: 1107-1112.
 18. HEISE U, NOSEK L, BILLMANN RONN B, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 53: 1614-1620.
 19. VAGUE P, SELAM JL, SKEIE S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590-596.
 20. DE LEEUW I, VAGUE P, SELAM JL, et al. Lower risk of nocturnal hypoglycaemia and favourable weight development in type 1 diabetic subjects after 12 months of treatment with insulin detemir vs. NPH insulin. *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl 2): A257.
 21. RUSSELL-JONES D, SIMPSON R, HYLLEBERG B, DRAEGER E, BOLINDER J. Effects of insulin detemir or neutral protase Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther* 2004; 26: 724-736.
 22. STANDL E, ROBERTS A, LANG H, DRAEGER E. Longterm efficacy and safety of insulin detemir in subject with type 1 diabetes. Favourable weight development and risk reduction of nocturnal hypoglycaemia. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 2): A115.
 23. HERMANSEN K, FONTAINE P, KUKOLJA KK, PETERKOVA V, LETH G, GALL MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622-629.
 24. HOME P, BARTLEY P, RUSSELL-JONES D, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type I diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1081-1087.
 25. HELLER S, OLSEN K, DRAEGER E. Within person variation in fasting blood glucose is correlated to incidence of hypoglycemia in people with type I diabetes treated with insuline detemir and NPH insulin. *Diabetologia* 2004; 47 (Suppl 1): A303.
 26. HAAK T, TIENGO A, DRAEGER E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared with NPH insulin in patients with type 2 diabetes. (In druk).
 27. HERMANSEN K, DEREZINSKI T, KIM H, GALL MA. Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglaecemia and less weight gain than NPH insulin at comparibel level of glycaemic improvement in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47 (Suppl 1): A273.
 28. RASLOVA K, BOGOEV M, RAZ I, LETH G, GALL MA, HANCU N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: 193-201.
 29. DANNE T, LÜPKE K, WALTE K, VON SCHUETZ W, GALL MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3087-3092.
 30. ROBERTSON K, SCHONLE E, GUCEV Z, et al. Benefits of insulin detemir over NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes: lower and more predictable fasting plasma glucose and lower risk of nocturnal hypoglycaemia. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 2): A144.