

A bázisinzulin-analóg detemir helye a diabetológiai gyakorlatban

Bizonyítékok és lehetőségek

Tamás Gyula, Kerényi Zsuzsa

A hosszú hatású detemir inzulin semleges vegyhatású, oldékony, beadását követően ön-asszociációra hajlamos bázisinzulin-analóg. A B29-es pozícióhoz kötött 14 szénatomot tartalmazó zsírsavlánc – acilálás – következtében a keringésbe kerülve reverzibilisen albuminhoz kötődik. Ez a teljesen új elv – önasszociáció és albuminhoz kötődés – biztosítja az elhúzódó felszívódást, valamint a hosszan tartó, kifejezett csúcs nélküli és ismételten megegyező erősségű, egészen akár 24 órát is elérő anyagcserehatást mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbeteg esetében.

Nagy betegszámú kontrollált tanulmányok eredményei bizonyítják, hogy a detemir jól alkalmazható mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegben bázisinzulinként a főétkezések előtt adott humán reguláris inzulinval vagy az aszpart inzulinval kiegészítve. Az eddig végzett vizsgálatok alapján egyértelműen kitűnik ezen inzulin adásakor a vércukorértékek variabilitásának csökkenése, valamint egyes vizsgálatokban – főként az éjjeli – hypoglykaemiás események kockázatának csökkenése. Fontos megfigyelés az is, hogy az NPH inzulin adásához viszonyítva a detemirrel kezelt betegek testsúlya kevésbé vagy nem nőtt.

Hosszú távú, kiterjedt adásának kiértékelése további megfigyeléseket igényel, ilyen vizsgálat jelenleg világszerte folyik.

**inzulinanalóg, bázisinzulin,
detemir inzulin, inzulinkezelés**

THE LONG ACTING INSULIN ANALOGUE DETEMIR IN THE DIABETOLOGICAL PRACTICE: EVIDENCE AND POTENTIALS

Insulin detemir is a neutral, soluble, long-acting insulin analogue in which the amino acid threonineB30 has been removed and the LysB29 acylated with a 14-carbon fatty acid. The fatty acid modification allows insulin detemir to dihexamerisate and reversibly bind to human albumin upon administration. This brand new principle (self association and albumin binding) ensures slow absorption and a prolonged and consistent metabolic effect without a marked peak for up to 24 hours in patients both with type 1 and type 2 diabetes mellitus.

Results of large clinical trials have shown that detemir can be efficiently used as basal insulin, supplemented with human regular insulin or aspart insulin taken before the main meals, in both type 1 and type 2 diabetes. Available data clearly demonstrate that the use of this insulin is associated with decreased variability of the fasting blood glucose values. In some of the studies the risk of (mostly nocturnal) hypoglycaemic episodes also dropped. It is important to note that patients using insulin detemir gained less or no weight compared to the group of patients treated with neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin.

Evaluation of long-term and wide-spread application of detemir needs further observations. Such trials are being conducted worldwide.

**insulin analogue, basal insulin,
insulin detemir, insulin treatment**

dr. Tamás Gyula (levelező szerző/correspondent): Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ/
National Centre for Diabetes Care, Budapest; Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Diabétesz Részleg/Semmelweis University, Medical Faculty,
1st Department of Medicine, Diabetes Unit;

H-1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/A. E-mail: tamgyu@bel1.sote.hu

dr. Kerényi Zsuzsa: Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ/National Centre for Diabetes Care;
Csepeli Egészségügyi Szolgálat, Diabetológia/Health Service for Csepel, Diabetology; Budapest

Érkezett: 2006. március 11. Elfogadva: 2006. március 28.

A ma alkalmazott intenzív inzulinkezelési rendszerek legfőbb alkotóeleme és egyben legnagyobb problémája a megfelelő bázisinzulin-adagolás. Ezt eddig csak a folyamatos – és programozhatóan változtatható – inzulinbeadást lehetővé tevő inzulinpumpák esetében sikerült egyértelműen megoldani (1). Így az inzulinanalógok fejlesztésének egyik fő iránya a megfelelő hosszú hatású analógok előállítása (2).

Elvárások

Az ideális hosszú hatású inzulin több feltételnek is meg kell hogy feleljen: hatása legyen hosszan tartó és hatásmaximum nélküli, utánozva a normális hasnyálmirigy bázisinzulin-elválasztását. Ez a hatás legyen reprodukálható és előre megjósolható. Elvárás az is, hogy az eddig alkalmazott készítményekhez képest kevésbé okozzon (éjszakai) hypoglykaemiát, vagyis farmakodinámiai hatása legyen az inzulinpumpához hasonló.

Hosszú hatású inzulinanalógok

Ma a glargin és a detemir inzulin van kereskedelmi forgalomban. Használatukat több bizonyíték is támogatja (2–4).

Detemir

A hosszú hatású bázisinzulin-analóg *detemir inzulin* semleges vegyhatású, oldékony, a B29-es pozícióhoz kötött, 14 szénatomot tartalmazó zsírsavlánc – acilálás – következtében beadását követően önasszociációra hajlamos (1. ábra). Dihexamerezáció, valamint a dimer és a hexamer detemir albuminhoz kötődése a beadás helyén elhúzódóvá teszik felszívódását (5). A zsírsavláncsal végzett módosítás eredményeképpen a kerin-gésbe kerülve reverzibilisen albuminhoz kötődik. Ez a

szabad detemir inzulin koncentrációjának csökkenéséhez vezet. Egyensúlyi állapotot elérve mindig csak az inzulin csekély frakciója áll szabad és kötetlen formában rendelkezésre. Ez a teljesen új elv – önasszociáció és albuminhoz kötődés – biztosítja az elhúzódó – a glarginnál rövidebb –, kifejezett csúcs nélküli hatást. Hatáskezdeté egy-két óránál van, hatástartama 10–16 óra, bár a dózist növelve hatása megközelítheti a 24 órát is (6). Farmakokinetikája életkortól független, vércukorcsökkentő hatása a humán inzulinhoz viszonyítva kisebb, így nagyobb (2,35-szoros) moláris dózisban kell alkalmazni (7, 8). Ezt a különbözöséget természetesen a kereskedelmi forgalomban használt készítmény esetében nemzetközi inzulinegységre számolva – és a detemirt azonos biológiai hatáserejű adagban kiszerezve – már figyelembe veszik. Az egyéni belüli *variabilitása* ismételt éhomi vércukorértékekkel vizsgálva az NPH-hoz viszonyítva *kisebb, hatása jobban megjósolható* előre (8).

Heise és munkatársai a különböző bázisinzulinok (detemir, glargin, humán NPH inzulin) farmakodinámiai és farmakokinetikai jellemzőinek reprodukálhatóságát 54, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyen vizsgálták euglykaemiás glükóz clamp módszerrel, randomizált módon, négy külön napon 0,4 E/ttkg dózist subcutan adva (9). A betegen belüli legkisebb variabilitást valamennyi vizsgált paraméter tekintetében a detemir inzulin adását követően figyelték meg.

In vitro vizsgálatban a detemir inzulinreceptor-affinitása a klinikumban észlelt kisebb vércukorcsökkentő hatásnak megfelelően csupán 46%, de a humán inzulinhoz képest (is) jelentősen kisebb (16%) az IGF-I-receptorhoz kötődése, valamint mitogén képessége (mintegy 11%) (10).

Bizonyítékok

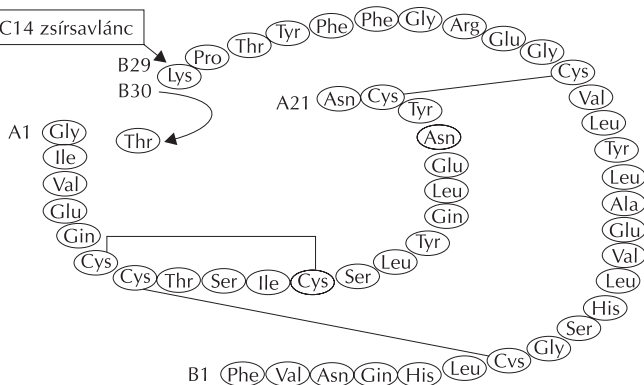
A detemir alkalmazása

1-es típusú diabetes mellitus

Nyílt, keresztezett randomizált vizsgálatban, a napjában egyszer, lefekvés előtt adott NPH inzulint és a főétkezések előtt humán reguláris inzulint alkalmazó 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők esetében a lefekvés előtt adott detemir az NPH-hoz hasonlóan hatásos volt. Detemir adása mellett *csökkent a hypoglykaemiás epizódok gyakorisága* (7). Az éhomi vércukorértékek variabilitása kisebb volt és jobban megjósolható, mint NPH inzulin adásakor. Hasonló módon csökkent a kis hypoglykaemiás epizódok és az éjszakai hypoglykaemiák előfordulása egy többcentrumos, randomizált parallel csoportokat vizsgáló, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőkön végzett vizsgálatban (11). A beteget a főétkezések előtt adott aszpart inzulinnal és javasoltan reggel és lefekvés előtt – napjában kétszer – adott, titrációs fázist követően optimalizált NPH vagy detemir bázisinzulint tartalmazó terápiás rendszerrel

1. ÁBRA

A bázisinzulin-analóg detemir szerkezete



A B lánc 30. pozíciójából eltávolították a treonint; a B29 helyhez egy 14 szénatomú zsírsavláncot kapcsolnak.

kezelték. A két csoport anyagcsere-állapota nem tért el egymástól, azonban a hypoglykaemiák számának csökkenése mellett a *detemircsoport testsúlya a vizsgálat végére szignifikánsan csökkent*. Ugyancsak alacsonyabb volt az önkontroll során mért *éhomi vércukorértékek variabilitása* is, az NPH-val kezelt csoport hasonló adataihoz hasonlítva. A korai megfigyelések: a hypoglykaemiák számának csökkenése, a testsúlynövekedés kisebb foka és a jobban előre jelezhető, reprodukálható, kisebb változásokat mutató vércukorértékek a későbbi, nagyobb betegcsoportot vizsgáló tanulmányokban is a fontos eredmények között szerepelnek.

Russell-Jones és munkatársai 92 vizsgálóhelyen, Európában és Ausztráliában összesen 749, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő egyént randomizáltak hat hónapig tartó nyílt, parallel csoportú vizsgálatra, amelyben a főétkezések előtt adott reguláris humán inzulint a lefekvéskor injiciált NPH vagy detemir inzulinnal egészítették ki (12). A detemirrel kezelt betegek éhomi vércukorszintje csökkent és kisebb variabilitást mutatott, és az éjszakai hypoglykaemiák is ritkábbá váltak ebben a csoportban.

Hasonló kezelési rendszereket hasonlítottak össze *Standl* és munkatársai egy évre kiterjesztett vizsgálatukban: mindkét típusú bázisinzulint napjában kétszer adták 252, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőnek (13). Megegyező anyagcserekontroll mellett az egyetlen lényegi különbséget a két csoport között a vizsgálat végére abban találták, hogy az NPH-val kezelt betegek testsúlya átlagosan 1,4 kg-mal növekedett, ezzel szemben a detemirrel kezelték nem változott.

Hermansen és munkatársai nyílt, parallel csoportú randomizált vizsgálat keretében 595, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyt követtek 18 hétig (14). A betegek egyik része „klasszikus” bázis-bolus inzulinkezelésben részesült: reguláris humán inzulint kaptak a főétkezések előtt, és NPH inzulint reggel, valamint lefekvéskor. A másik csoport a napjában kétszer – reggel és lefekvéskor – adagolt detemir inzulinnal a főétkezések előtt gyors hatású inzulinalógot, aszpart inzulint kapott. A detemir bázisinzulin-analóggal kezelt csoportban a vizsgálat végére 0,22%-kal alacsonyabbnak találták a HbA_{1c}-értéket, csökkent a betegek súlya, alacsonyabbak voltak – és kisebb variabilitást mutattak – az étkezéseket követő vércukorértékek. Csökkent az összes, valamint az éjszakai hypoglykaemiás epizódok gyakorisága is.

Home és munkatársai 408, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő egyént vizsgáltak 16 hétig nyílt, randomizált parallel csoportos tanulmány formájában, a főétkezések előtt adott gyors hatású inzulinalógot (aszpart) részben napjában kétszer adott humán NPH inzulinnal, részben reggel és este, illetve reggel és lefekvéskor adott detemir bázisinzulin-analóggal kiegészítve (15). A detemirrel kezelt csoportokban csökkent a kis hypoglykaemiás események kockázata, az NPH inzulinnal kezelt csoporthoz képest javult az éhomi vércukorszint, valamint a detemirrel kezelt betegek együttes HbA_{1c}-értéke 0,18%-kal jobb volt, mint az NPH-val kezelt betegeké. Az NPH-kezelés testsúlynöveke-

dést okozott, ez a detemircsoportokban nem jelentkezett. A két detemircsoport között különbséget nem tudtak igazolni. A szerzők véleménye szerint a detemir beadása (vacsora előtt vagy lefekvéskor) individuálisan szabható meg, a beállítás eredményességét nem befolyásolva.

Hasonló eredményre jutottak *Pieber* és munkatársai is, ők 400, 1-es típusú cukorbeteg tanulmányoztak, az előző tanulmányhoz hasonló felépítésű 16 hetes vizsgálatban (16). Eredményeik alapján az anyagcserehelyzet alakulását nem befolyásolja, hogy a detemir inzulint vacsora előtt vagy lefekvéskor adták be, és az NPH-kezelésnél megfigyelt testsúlynövekedéshez képest a detemir adása során a testsúly csökkent. Ezzel szemben nem mutatkozott különbség az NPH-, illetve a detemirkezelés során észlelhető hypoglykaemiás epizódok előfordulási gyakorisága között.

De Leeuw és munkatársai hasonló jellegű vizsgálatban (a detemirt lefekvéskor adva) 308, 1-es típusú diabetesben szenvedő beteget követtek egy évig, és az éjszakai hypoglykaemiák ritkábbá válását, valamint a testsúly csökkenését figyelték meg (17).

2-es típusú diabetes mellitus

Néhány vizsgálatban 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeken is tanulmányozták a detemir inzulinnal történő kezelés hatását. Egy 22 hetes nemzetközi, nyílt randomizált parallel csoportos tanulmányban 395, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személy kapott részben aszpart-detemir kombinációt, részben klasszikus módon reguláris humán inzulint a főétkezések előtt, NPH inzulinnal adásával kiegészítve (18). A vizsgálat során a detemirrel kezelt csoportban szignifikánsan kisebb volt az önkontroll során mért éhomi vércukorértékek variabilitása, valamint közülük kevesebb betegnek nőtt a testsúlya.

Egy másik, 26 hetes vizsgálatban 505, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteget randomizáltak napjában egyszer vagy kétszer adott detemir vagy NPH inzulint tartalmazó kezelési rendszerre, a főétkezések előtt aszpart inzulint adva (19). A 26. hétre mindkét csoport anyagcsere-egyensúlya javult, a mutatók nem tértek el egymástól. Azonban a detemircsoportban kisebb volt a mért éhomi vércukorértékek variabilitása és a testsúlynövekedés.

Lehetőségek

A felsorolt eredményeket áttekintve látható, hogy a vizsgálatok többségében nem mutatkozott különbség a detemir inzulint, illetve az NPH inzulint bázisinzulinpótlásként alkalmazó eredmények anyagcserehatása között. *Hermansen* és munkatársai „klasszikus” bázis-bolus rendszerhez viszonyítva bizonyították szignifi-

A detemir hatása a beadás után egy-két órával kezdődik; hatástartama 10–16 óra, a dózist növelve ez megközelítheti a 24 órát.

1. TÁBLÁZAT

Bázisinzulinként alkalmazott detemir inzulinnal végzett nagyobb betegszámú kontrollált (randomizált, nyílt, parallel csoportos) vizsgálatok jellemzői és eredménye (11–19). A táblázatban található eredmények szignifikánsak, az IDet csoport(ok)ra vonatkoznak a referenciacsoporttal szemben

Szerző (irodalom)	Év	Vizsgált beteg (n)	A kezelés		Hypogl	Variabilitás	Testsúly
			Formája	Tartama			
<i>1-es típusú diabetes mellitus</i>							
Vague (11)	2003	448	2×IDet vs. 2×NPH, 3×IAsp	6 hó	22% ↓ (éjjel 34% ↓)	éhomivércukor ↓	↓
Russell-Jones (12)	2004	747	1×IDet vs. 1×NPH, 3×HRI	6 hó	éjjel ↓	éhomivércukor ↓	kisebbsnövekedés (-0,54 kg)
Standl (13)	2004	252	2×IDet vs. 2×NPH, 3×HRI	6+6 hó			nem nőtt (NPH+1,4 kg)
Hermansen (14)	2004	595	2×IDet, 3×IAsp vs. 2×NPH, 3×HRI	18 hét	21% ↓ (éjjel 55% ↓)	napról napra ↓	↓
Home (15)	2004	408	2×IDet* vs. 2×NPH, 3×IAsp	16 hét	↓ (éjjel 53% ↓)	éhomivércukor ↓	nem nőtt (NPH 0,6–0,8 kg)
Pieber (16)	2005	400	2×IDet* vs. 2×NPH, 3×IAsp	16 hét		éhomivércukor ↓	↓
De Leeuw (17)	2005	308	2×IDet, 3×IAsp	12 hó	(éjjel 32% ↓)		↓
<i>2-es típusú diabetes mellitus</i>							
Raslova (18)	2004	395	IDet, 3×IAsp vs. NPH, 3×HRI	22 hét		éhomivércukor ↓	0,51 vs. NPH 1,13 kg
Haak (19)	2005	505	IDet vs. NPH, 3×IAsp	26 hét		éhomivércukor ↓	1,0 vs. NPH 1,8 kg

**Az IDet-csoportot 12 óránként adott, illetve reggel és lefekvéskor adott detemircsoportra bontották tovább.
IDet=detemir inzulin; IAsp=aszpart inzulin; HRI=humán reguláris inzulin; hypogl: a hypoglykaemiás epizódok gyakorisága*

káns HbA_{1c}-csökkenést a detemir-aszpart kombináció javára, amelynek háttérben – egyebek mellett – a postprandialis vércukorértékek aszpart inzulin segítségével elért csökkenése szerepelhet (14). Mérsékelt HbA_{1c}-csökkenést említenek Home és munkatársai is (15).

Ezzel szemben a vizsgálatok jelentős többségében megfigyelhető volt az önellenőrzés során mért éhomi vércukorértékek viszonylagos stabilitása, variabilitásának csökkenése, hiánya. Az értékek napról napra jól reprodukáltak magukat, kiszámíthatóbbá téve a betegek anyagcsere-beállítását (1. táblázat). Ezek az eredmények jól alátámasztják Heise és munkatársai már említett, clamp módszerrel talált megfigyeléseit, amely szerint a detemir inzulin felszívódására és hatására nagyfokú reprodukálhatóság jellemző (9).

Az 1. táblázatban összefoglalt eredményekből az is kiderül, hogy az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőkön végzett vizsgálatok többségében szignifikánsan csökkent – főként éjszaka – a hypoglykaemiás események kockázata. Ezt a két, 2-es típusú diabetesesek körében végzett vizsgálat, valamint Standl és Pieber tanulmánya nem támasztotta alá (13, 16, 18, 19).

Valamennyi – mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkön végzett – vizsgálat egybecsengő eredménye azonban a betegek testsúlyának kedvező alakulása. A detemir inzulinnal kezelt betegek súlya csökkent vagy nem változott, esetleg az NPH-val kezelt csoportokhoz képest kevésbé növekedett. További vizsgálatok szükségesek a háttérben álló okok tisztázására.

A detemir inzulin speciális májhatása

Élettani körülmények között a hasnyálmirigyben kiválasztott inzulin a portális keringésen keresztül elsőként a májba kerül, amely az odajutó inzulin mintegy 60%-át kivonja és csak a maradék 40% oszlik el a szervezetben. Vagyis a máj az inzulin egyéb célszerveihez – a zsírszövethez, az izmokhoz – képest háromszoros inzulinhatásnak van kitéve. Gyógyszerként alkalmazva az inzulin a subcutan depókból azonnal a keringésbe kerül, így megközelítőleg azonos koncentrációban jelenik meg a különböző célszervekben. Elvész a fiziológiás portális-perifériás gradiens, relatív perifériás hyperinsulinaemia alakul ki, a májban keringő inzulin szintje a kívánatosnál alacsonyabb lesz. Egyes irodalmi adatok szerint a máj ezen inzulinhiányos állapota fontos szerepet játszhat a microvasculáris szövődmények kialakulásában.

Főként az 1-es típusú diabeteses betegek jelentős há-

A detemir nagyobb hatást gyakorol a májra, mint a perifériás szövetekre, alkalmazásával jobban megközelíthető a fiziológiás inzulingradiens.

nyadánál a hajnali, kora reggeli órákban a vércukor jelentős emelkedése figyelhető meg. Ezt a hajnali jelenségnek nevezett, részben a bioritmus és a hormonális változások eredményeként létrejövő változást többek között a májból történő glükózkiváramlás magyarázza, amelynek kivédésére adekvát inzulinadagolás lenne szükséges (20–22). Az erre a célra alkalmas Semilente inzulin szállításának (gyártásának?) megszüntetése megoldást sürget (23).

Hordern és munkatársai az utóbbi időben clamptechnikával vizsgálva azt találták, hogy azonos hatáserejű detemir inzulin jobban visszazsorította a máj glükóztermelését, mint az NPH inzulin (24). A perifériás glükózfelhasználás alakulásában nem találtak különbséget.

A detemir inzulin elhúzódó hatását a zsírsavlánc albuminhoz kapcsolódása, a szabad és az albuminkötésben keringő analóg így kialakuló egyensúlyi állapota biztosítja. Ahhoz, hogy a célszövetekben az inzulin kifejthesse hatását, a detemirmolekuláknak szabad formában kell átjutniuk a zsír- és izomszöveti kapillárisok falán. A máj sinusoidjait ezzel szemben olyan epithelsejtek bélelik, amelyek közötti rések lehetővé teszik, hogy mind a szabad, mind az albuminhoz kötött detemir inzulin elérje a hepatocytákat és hatását szabadon kifejthesse. Ez lehet az oka, hogy ennek az inzulinalógnak nagyobb a májra, mint a perifériás szövetekre gyakorolt hatása, alkalmazásával jobban megközelíthető a fiziológiai inzulingradiens helyreállítása.

Az így létrejövő inzulingradiens és a nagyobb májhatás felveti azt a gondolatot, hogy a detemir inzulin az eddigi készítményeknél alkalmasabb lehet a hajnali jelenség befolyásolására. Ilyen irányú vizsgálatok végzése feltétlenül indokoltnak tűnik.

Összegzés

Mindezen tényeket és bizonyítékokat összefoglalva elmondhatjuk, hogy a bázisinzulin-analóg detemir napjában egyszer vagy kétszer adva alkalmas lehet mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésére.

– Adható főétkezések előtt adott reguláris humán inzulin mellett, lefekvéskor (egyszer).

– Alkalmas lehet aszpartkezelés bázisinzulin-pótlására, 1-es típusú diabetesben feltétlenül kétszer adva, inzulinválasztással még rendelkező 2-es típusú diabetes esetén esetleg egy injekcióban.

– A detemir a vizsgálatok eredményei alapján adható individuálisan reggel és lefekvés előtt, vagy reggel és va-

csora előtt (12 óránként) az anyagcserehatás kedvezőtlen befolyásolása nélkül.

A detemir kedvező májhatását figyelembe véve elképzelhető, hogy segítségével megoldható a hajnali jelenség befolyásolása, amelynek megoldására mai eszköztárunk rendkívül hiányos.

Költséghatékonyság és széles körű alkalmazás

Négy, az Egyesült Királyságban végzett tanulmány metaanalízise alapján azt találták, hogy a detemir alapú bázis-bolus kezelés – az NPH alapú rendszerekhez képest – 1-es típusú diabetesben 0,15% HbA_{1c}-csökkenéshez vezet, 2%-kal mérsékli a súlyos hypoglykaemiák kockázatát és 0,26 ttkg/m²-rel a testtömegindexet (12, 14–16, 25). Az úgynevezett CORE diabetesmodellt alkalmazva ezeket az eredményeket előrevetítették a későbbi diabeteses szövődmények kialakulásának kockázatára. Azt találták, hogy a tanulmányokban megfigyelt rövid távú kedvező eredmények a modell szerint várhatóan csökkentik a szövődmények kialakulását, kissé növelik a várható élettartamot, és a kezelés a megfelelő kritériumok figyelembevételével költséghatékony.

Minden új gyógyszer esetében felmerül az a kérdés, hogy a szigorúan ellenőrzött vizsgálati körülményekből kikerülve ugyanazok az eredmények elérhetőek-e? Erre egyre több eset, mellékhatás, gyógyszer visszavonás hívta fel az utóbbi időben a figyelmet. Nincs ez másként az inzulinok terén sem. Várhatóan a néhány ezer beteget követően betegek tíz- és százezrei fogják alkalmazni a detemirt is. Számos további adat, megfigyelés szükséges a felmerült kérdések tisztázására. Nem vizsgálták eddig a napjában kétszer adott detemir-aszpart rendszert a napjában háromszor-négyyszer adagolt NPH-bázis alapú rendszerekkel szemben. Mit tegyünk a testmozgás vércukorcsökkentő hatásának kivédésére? Számos ilyen kérdésre várunk választ, és várhatóan fogunk is megoldást találni. A gyártó cég ugyanis a későbbi esetleges problémák kivédése, időbeni észlelése miatt (is) a detemir forgalomba kerülését követően 25 000 részt vevő beteggel és 5000 orvossal számolva az egész világra kiterjesztett megfigyelést indított el PREDICTIVE néven (26). Ez a követés mindenképpen előnyös, dicséretes módon a betegek érdekeit és biztonságát szolgálja.

Elképzelhető, hogy kedvező májhatása miatt a detemir segítségével könnyebben befolyásolható a hajnali jelenség.

IRODALOM

1. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:593-8.
2. Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:325-40.
3. Kerényi Zs, Tamás Gy. Inzulinalógok. *Diabetol Hung* 2004; 12(Suppl2):33-41.
4. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64: 2577-95.
5. Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004;21: 1498-504.
6. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Gorzer E, Regittinig W

- et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28:1107-12.
7. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001; 24:296-301.
 8. Danne T, Lupke 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;26:3087-92.
 9. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20.
 10. Kurtzhals P, Schaffner L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.
 11. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with pre-meal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590-6.
 12. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther* 2004;26:724-36.
 13. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:579-88.
 14. 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;47:622-9.
 15. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-BROUTIN H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E, Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group. Insulin detemir offers improved glycaemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetes Care* 2004;27:1081-7.
 16. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med* 2005;22:850-7.
 17. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:73-82.
 18. 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.
 19. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Sontum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64.
 20. Atiea JA, Luzio S, Owens DR. The dawn phenomenon and diabetes control in treated NIDDM and IDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;16:183-90.
 21. Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. Nocturnal blood glucose control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16(Suppl3):71-89.
 22. Trumper BG, Reschke K, Molling J. Circadian variation of insulin requirement in insulin dependent diabetes mellitus: the relationship between circadian change in insulin demand and diurnal patterns of growth hormone, cortisol and glucagon during euglycemia. *Horm Metab Res* 1995;27:141-7.
 23. Holl RW, Teller WM, Heinze E. Semilente-insulin at bedtime is superior to NPH-insulin for the suppression of the dawn-phenomenon in adolescents with type-1-diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:360-4.
 24. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, Amiss J, Russell-Jones DL. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia* 2005;48: 420-6.
 25. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1729-46.
 26. Gough S. Post-marketing surveillance: a UK/European perspective. *Curr Med Res Opin* 2005;21:565-70.



A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG XVIII. KONGRESSZUSA

Helyszín: Club Tihany, 8237 Tihany, Rév u. 3.
Időpont: 2006. április 20–23.

Akkreditáció: A kongresszus a háziorvos, belgyógyász, gyermekgyógyász, kardiológus, nefrológus, neurológus, szemész, sebész, szülész-nőgyógyász, urológus, aneszteziológus és intenzív terápiás, reumatológus és rehabilitációs szakorvosok és szakdolgozók számára hivatalos, pontszerző továbbképző oktatási program. A Magyar Diabetes Társaság „diabetológus orvosa” címének megszerzéséhez is elismert továbbképzésnek számít.

Az igazolások a program zárása után, a kongresszuson való teljes részvétel esetén vehetőek át! Napijegy vásárlására csak a helyszínen lesz lehetőség, azonban ez esetben kreditpont-igazolás kiállítására nincsen mód.

Részvételi díj:

- az MDT 35 év feletti orvos tagjainak: 10 400 Ft, napijegy: 2400 Ft;
- az MDT szakdolgozó tagjainak, a 35 év alatti orvos, illetve nem orvos tagoknak: 6800 Ft, napijegy 800 Ft;
- a nem MDT-tag orvosoknak: 12 800 Ft, napijegy: 3200 Ft.

Tudományos információ: prof. dr. Barkai László, a Magyar Diabetes Társaság főtitkára, 3501 Miskolc, Szentpéteri kapu 76. Telefon: (46) 515-255, e-mail: bato.korhig@bazmkorhaz.hu