

A detemir inzulin kedvező hatása a cukorbetegek testtömegére

Becher Péter

A detemir a legújabb bázisinzulin-analóg. Harmadik fázisú tanulmányok és a PREDICTIVE vizsgálat azt igazolták, hogy amikor detemirt alkalmaztak különböző inzulinrezsimekben (bázis-bolus kezelés, orális antidiabetikum mellé adott detemir), mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben elmaradt az inzulinterápiát eddig szükségszerűen kísérő hízás. Hasonló eredmények születtek, ha NPH (neutrális protamin Hagedorn) vagy glargin inzulint cseréltek detemirre, vagy korábban inzulinkezelésben nem részesült betegeknek állították be az új inzulint. A testtömegre gyakorolt kedvező hatás eredete még nem tisztázott. Összefügghet a hypoglykaemiás epizódok számának csökkenésével. Fekadhat abból is, hogy a detemir az aciláció révén erőteljesebben hat a hepatocytákra, mint a perifériás szövetekre, így nagyobb mértékben gátolja a máj glükózkibocsátását, mint a lipogenezist a periférián. A detemir hamarabb jut a hypothalamus receptoraihoz, mint a reguláris inzulin, így a jóllakottságérzet gyorsabban bekövetkezik, mint más inzulinnál. Ezeknek a feltevéseknek az alátámasztása még további vizsgálatokat igényel.

testtömeg-növekedés, inzulinanalóg, detemir

BENEFICIAL EFFECT OF INSULIN DETEMIR ON THE BODY WEIGHT OF DIABETICS

Detemir is the newest base insulin analogue. In phase III trials and the PREDICTIVE study, the use of insulin detemir in various treatment regimens (basal-bolus or in combination with an oral antidiabetic) did not lead to weight gain in either types of diabetes, in contrast to what is usually observed with insulin therapy. Similar results were obtained when neutral protamine Hagedorn insulin or glargine were replaced by detemir, or insulin-naive patients received detemir as a new therapeutic regime. The mechanism of the beneficial effect on body weight is not clear yet. It may be related to the reduction in the number of hypoglycaemic episodes. It may also be associated with a stronger action of detemir on hepatocytes compared to peripheral tissues due to its acylation, which results in an effective suppression of hepatic glucose output without promoting lipogenesis in the adipocytes. Detemir reaches the insulin receptors of the hypothalamus faster than regular insulin, therefore, satiety develops in a shorter time. These hypotheses still require further studies.

weight gain, insulin analogue, detemir

dr. Becher Péter (levelezési cím/correspondence): Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház;
 Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Oktató Kórháza,
 Belgyógyászati Osztály/Sopron County Erzsébet Hospital,
 Teaching Hospital of Debrecen University, Medical and Health Centre;
 H-9400 Sopron, Győri út 15. E-mail: becherp@axelero.hu

Érkezett: 2007. július 2. Elfogadva: 2007. augusztus 8.

A 2-es típusú diabetesben szenvedők négyötöde elhízott. Az inzulinkezelés legfőbb mellékhatása a testtömeg-gyarapodás, amely a betegséget tovább súlyosbítja. Nagy vizsgálatok (UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study, DCCT: Diabetes Control and Complications Trial) elemzésekor (1–3) fény derült arra, hogy az intenzíven kezelt cukorbetegek körében jóval nagyobb testtömeg-növekedés következik be, mint a konzervatíván kezelt csoportban (1., 2. ábra). (UKPDS: a konzervatív csoportban a vércukor célértéke <15 mmol/l, az intenzív csoportban <6 mmol/l; DCCT: az intenzív inzulinkezelés, illetve a napi egyszeri vagy kétszeri inzulinkezelés került összehasonlításra.) Az eredmények megerősítették azt a tapasztalatot, hogy az inzulinkezeléssel elért jobb anyagcserehelyzet sajnos nagyobb fokú hízással jár együtt. Az elhízás ronthatja a beteg viszonyulását a kezeléshez: a hízástól való félelem az inzulinkezelés megkezdését nehezítheti, és előfordul, hogy a betegek

1. TÁBLÁZAT

A hízás szövődményei

- 2-es típusú diabetes mellitus kialakulása.
- Az inzulinrezisztencia romlása.
- A szénhidrát-anyagcsere romlása.
- Fokozott inzulinigény.
- Lipidanyagcsere-zavar.
- Epekő.
- Colorectalis, mamma-, endometriumdaganatok.
- Szív- és érrendszeri szövődmények.
- Depresszió.

önhatalmúlag elhagyják az inzulint vagy csökkentik az adagokat. Ezáltal az anyagcsere felborulhat, több inzulin adására lehet szükség, és így a folyamat további hízáshoz vezethet. Polonsky és munkatársai vizsgálatában a betegek 31%-a hagyott ki szándékosan inzulinadagokat (4). Bryden munkacsoportjának eredményei szerint 65 fiatal beteg 30%-a vallotta be, hogy az elhízás megelőzése céljából kevesebb inzulint adott be magának (5).

Az elhízás önmagában növeli a cardio- és cerebrovascularis kockázatot, a hypertonia és a depresszió gyakoriságát, fokozza az endometrium-, a colorectalis és emlődaganatok előfordulását, és rontja a lipidanyagcserét (1. táblázat). Az inzulinérzékenység romlása 2-es típusú diabetezt hozhat felszínre, már ismert diabetes esetén nő az inzulinadag, ami további elhízást okoz.

A testtömeg-gyarapodás jellemzői 1-es és 2-es típusú diabetesben eltérőek. Bagg (6) azt figyelte meg, hogy 2-es típusú cukorbetegségben az intenzíven kezelt diabetesesek (HbA_{1c} 8,02%) 20 hét alatt 3,2 kg-ot híztak, míg a konzervatív csoport betegei csak 0,02 kg-ot (HbA_{1c} 10,23%). Megállapították, hogy az intenzív anyagcserekontroll testtömeg-gyarapodással járt, amely a törzs és a végtagok között egyformán oszlott meg, és hasonló volt a zsír és a zsírintes testtömeg növekedésének aránya is. Carlson (7) adatai szerint 1-es típusban a betegek 60 nap alatt átlagosan 2,6 kg-ot híztak, ebből 2,4 kg volt a zsír. (Feltehetően a korábbi cachectizálódás, a glycosuria során történt energiavesztés megszűnte járult hozzá a testtömeg gyarapodásához.)

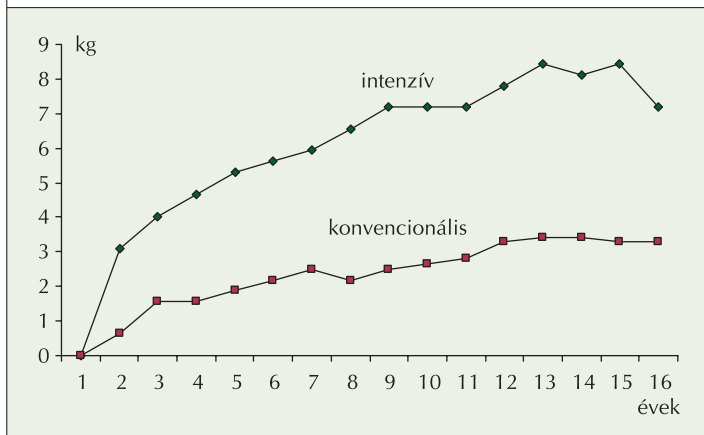
A fenti egybehangzó adatok alapján mind a diabetológusok, mind a betegek körében felmerült az igény egy olyan analóg inzulin kifejlesztésére, amelynek használata nem vezet hízáshoz.

A detemir farmakológiai sajátosságai

A detemir a második, rendelkezésünkre álló bázisinzulin-analóg (8, 9). Géntechnikai úton úgy hozták létre, hogy az inzulin B láncának B30-as aminosavát (treonin) levágták, és a lizint egy 14 szénatomos zsírsavval észtereszítették [B29-Lys (Nε-tetradekanoil) des (B30) humán inzulin] (3. ábra). Ez a 14 szénatomos zsírsav

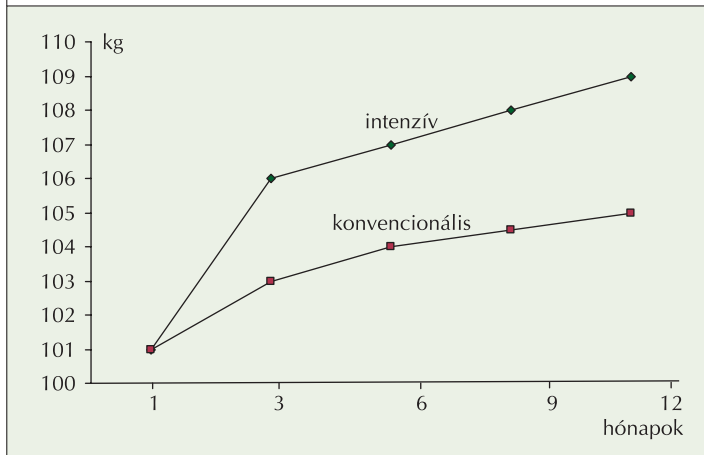
1. ÁBRA

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). A testtömeg-gyarapodás mértéke az intenzíven és a konzervatíván kezelt csoportokban (1)



2. ÁBRA

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). A testtömeg változása az intenzíven és a konzervatíván kezelt csoportokban (2, 3)



teszi lehetővé, hogy a szubkután térbe juttatás után az inzulin hexamert-dihexamert képezzen, és albuminhoz kötődjön. A szubkután térben létrejövő hexamerizáció a felszívódás fő lassítója. Innen a szerkezet igénye esetén a szubkután tér albuminja a keringésben cirkuláló albuminnak adja át a detemirt, amely így végül a célsejtekhez jut. A hexamerizáció, illetve az albumin által létrehozott szállító- és pufferrendszer eredményeképpen a detemir felszívódása egyenletes, és minimálisra csökken az inzulinhatás ingadozása (variabilitás) (10, 11). Az intraperszonális variabilitás csökkenése a hypoglykaemiák ritkulását eredményezte (12).

E gyógyszer-technológiai újításoknak köszönhetően sikerült létrehozni a detemir bázisinzulint, amely a klinikai gyakorlatban 2-es típusú diabetesben általában napi egyszeri, 1-es típusban esetenként kétszeri adást igényel. Időközben számos kedvező tapasztalat gyűlt össze 1-es és 2-es típusú diabetesben, gyermekeknel (13, 14), bázis-bolus kezelésként vagy orális antidiabetikum mellett használva (11, 13–26).

Harmadik fázisú vizsgálatok

Az eddigi kilenc, 1-es típusba sorolható betegeken végzett vizsgálat, valamint az öt, 2-es típusú diabetesben végzett tanulmány egyaránt igazolta a detemir kedvező hatását a testtömegre. A hízás elmaradását regisztrálták 1-es típusú diabetesben, míg 2-es típusban lényegesen kisebb volt a testtömeg gyarapodása (4. ábra). Philis-Tsimikas (25) 2-es típusban NPH (neutrális protamin Hagedorn) inzulin mellett, 20 hét alatt 1,6 kg, míg detemir inzulin mellett 0,7 kg hízást detektált ($p < 0,005$). Hermansen (22) treat to target vizsgálata arra is fényt derített, hogy a testtömeg változása független a HbA_{1c} csökkenésétől. Rosenstock publikációja a kedvező hatást glarginnal összevetve is igaznak találta ($p < 0,001$).

A tanulmányokat összesítve bemutató 4. ábrán megfigyelhető, hogy 1-es típusban inkább testtömegcsökkenés, 2-es típusban az NPH-val és glarginnal összevetve egyaránt lényegesen kisebb testtömeg-növekedés tapasztalható detemir inzulin használata során.

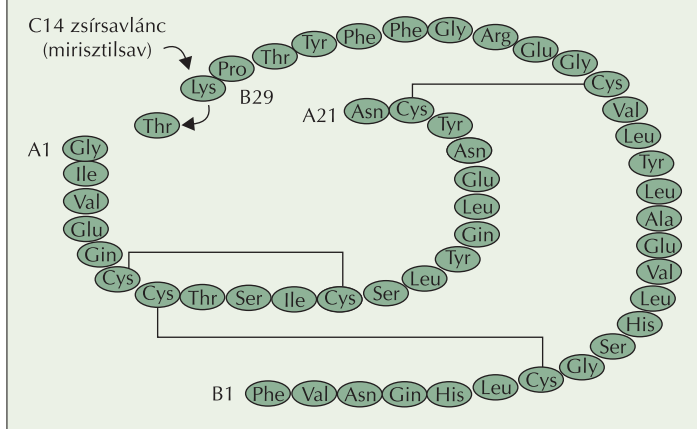
Raslová (26) két multicentrikus III. fázisú vizsgálatot dolgozott fel, ahol a 2-es típusba sorolt betegek bázis-bolus rezsim keretén belül az NPH helyett detemirt kaptak. A közel 900 beteg esetében detemir inzulint használva 24 hét alatt átlagosan 0,43 kg testtömeg-növekedést tapasztalt, míg NPH mellett 1,24 kg volt a gyarapodás. Megfigyelte, hogy a hízás elmaradása magasabb BMI (testtömegindex) esetén volt kifejezettebb. Az inzulinkezelés melletti hízás 2-es típusú cukorbeteg esetében BMI-függőnek bizonyult.

A PREDICTIVE tanulmány

A vizsgálatba (Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: an International Variability Evaluation) össze-

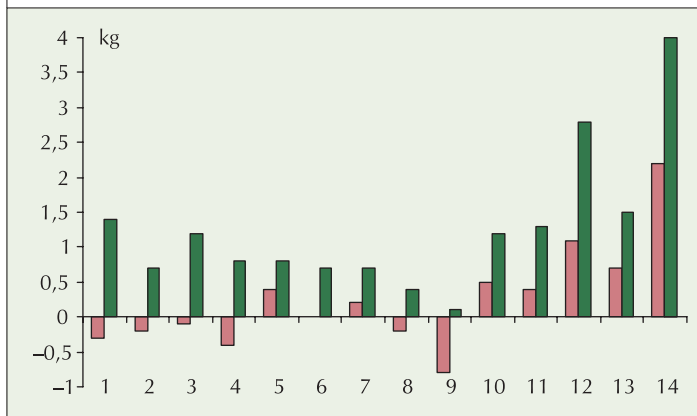
3. ÁBRA

A detemir szerkezete. A B30 aminosavat eltávolították, a lizint 14 szénatomszámú zsírsavra, mirisztiksavra változtatták. (A Novo Nordisk engedélyével)



4. ÁBRA

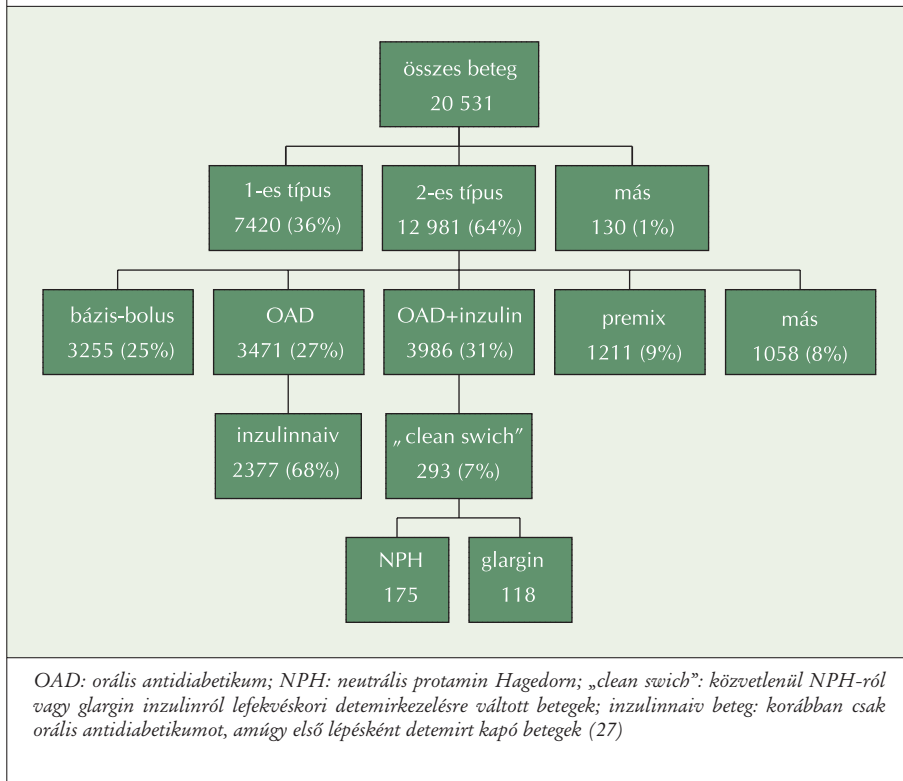
A testtömeg változása detemirkezelés mellett. 1-es típusú diabetes mellitus: 1. Standl (13); 2. Vague (15); 3. de Leeuw (16); 4. Pieber (17) (detemir reggel és vacsora előtt); 5. Pieber (detemir reggel és lefekvéskor); 6. Home (19) (detemir 12 órásközben); 7. Home (18, 19) (detemir reggel és lefekvéskor); 8. Russel-Jones (21); 9. Hermansen (22). 2-es típusú diabetes mellitus: 10. Raslová (23); 11. Haak (11); 12. Hermansen (24); 13. Philis-Tsimikas (25); 14. 1373. (data on file, a Novo Nordisk engedélyével). A detemirt az első 13 vizsgálatban NPH inzulinnal, a 14. vizsgálatban glarginnal vetették össze. A testtömeg változását kilogrammban mérték. Az első oszlop a detemirrel, a második oszlop a másik inzulinnal kezelt betegek testtömegének változását mutatja



sen 20 531, európai beteget vontak be. Közülük a teljes vizsgálati ideig (14 hét) 16 935-en voltak követhetők. A tanulmány célja az volt, hogy felmérjék a detemir hatékonyságát és biztonságosságát. Mind 1-es, mind pedig 2-es típusú cukorbeteg adatai elemezhetőek voltak. A vizsgálat nemzetközi, nyílt megfigyeléses vizsgálat volt, amelynek során bázisinzulinként detemirt alkalmaztak. A vizsgálat előtt az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek 80%-a bázis-bolus rezsimet használt, a 2-es típusúak 27%-a csak orális antidiabetikumot, 31%-uk a gyógyszer mellé inzulint, 25%-uk

5. ÁBRA

A PREDICTIVE tanulmány betegei. A betegek a vizsgálat során bázisként detemirt kaptak



bázis-bolus kezelést kapott. Premix- (előkevert inzulín) kezelésben 25% részesült, 8%-uk más rezsimit használt. A vizsgálat előtt a páciensek zömmel NPH inzulint (1-es típus: 63%, 2-es típus: 66%) vagy glargin

(1-es típus: 34%, 2-es típus: 29%) alkalmaztak bázisinzulinként (pár százalékos arányban szerepelt még a premix mint bázis, illetve a semilente is).

A követés során a 2-es típusba klasszifikáltak 45%-a gyógyszert és detemirt, 41%-a bázis-bolus kezelést (detemirrel) alkalmazott (5. ábra).

A követési idő leteltével a betegek testtömegének csökkenését észlelték: 1-es típusnál: 73,1 vs. 73 kg, $p < 0,01$; 2-es típusnál: 87,6 vs. 87,2 kg, $p < 0,0001$.

Azokban az alcsoportokban, ahol az orális antidiabetikum mellett a beteg NPH inzulint vagy glargin kapott, és az inzulint detemirre cserélték, szintén testtömeg-redukció volt megfigyelhető („clean swich” csoportok). NPH inzulín után detemirt adva a testtömeg 89,3 kg-ról 88,6 kg-ra csökkent ($p < 0,05$). Ahol a glargin cserélték detemirre, hasonló eredményt kaptak (84,6 vs. 84,1 kg, $p < 0,05$). A fogyás egyértelmű volt azok körében is, akik korábban nem részesültek inzulinterápiában (84,1 vs. 83,4 kg $p < 0,001$) (6. ábra).

A 14 hetes követés adatai a PREDICTIVE európai kohorszából világosan arra utaltak, hogy a detemir bevezetése mind 1-es, mind pedig 2-es típusú diabetesben testtömeg-redukcióval járt együtt (25–35). Ez a hatás glarginnal összevetve is megmutatkozott.

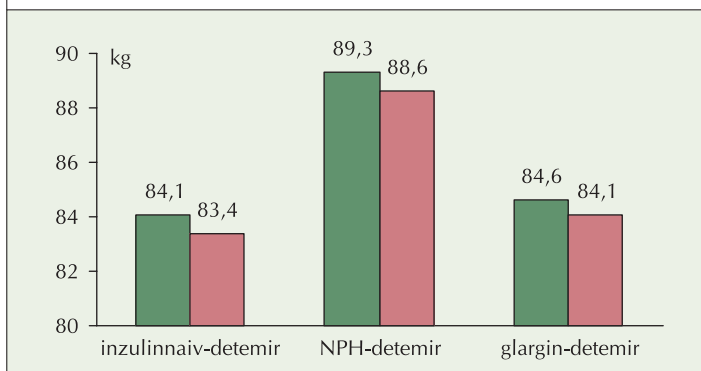
A hízás elmaradásának magyarázatai

A detemir inzulín testtömegre gyakorolt kedvező hatásának mechanizmusát még nem ismerjük pontosan. Az első feltevés a „hipohipotézis” volt. Számos szakember azt gondolta, hogy a fogyáshoz a hypoglykaemiák számának csökkenése vezetett, vagyis a betegek a jó anyagcsere-vezetés és kevés hypoglykaemia mellett kevesebbet nassoltak, ezért mérsékeltebben is híztak. Ezt a gondolatot azonban el kell vetnünk, hiszen ultragyors inzulinanalogok (lispro, aszpart, glulisin) vagy glargin mellett is javul az anyagcsere, csökken a hypoglykaemiák száma, ám a hízás elmaradása csak detemir mellett figyelhető meg.

A második magyarázat a „májhipotézis”. A feltevés alapját az a tény szolgáltatja, hogy míg normális körülmények között a pancreasban termelt inzulín közvetlenül a májba jut, ott gátolja a glükoneogenezist, és közel 60%-ban le is bomlik, addig a szubkután adott inzulín nagyobb hányada éri el a zsírszövetet, ahol gátolja a lipolízist, serkenti a lipogenezist, az adipocyták növe-

6. ÁBRA

A PREDICTIVE vizsgálat eredménye. A függőleges tengely a testtömeg változását mutatja kilogrammban, az első oszlop a detemirre váltás előtti testtömeget, a második a váltás utánit ábrázolja (30–32)



kedését, vagyis az elhízást. A mirisztoil oldallánc miatt albuminhoz kötődő detemir könnyedén átjut a máj sinusoidjain, így a májra közvetlenebb hatást fejt ki, s csekélyebb effektussal bír a perifériás szövetekre (mondhatni: helyreáll a portalis és a perifériás vér inzulin tartalma közti arány). A detemir az NPH-val összevetve kifejezettebben gátolja a lipolízist, kevésbé szupprimálja a nem észteressített szabadzsírsav-koncentrációt, erősebben gátolja a máj glükózkibocsátását (36–38).

A harmadik feltevés szerint a zsírsav-szubsztitúció lehetővé teszi, hogy a detemir gyorsan átjusson a vér-ágy gáton, és a bulbus olfactoriusban, a hippocampusban és a hypothalamusban már az étel felszívódásával párhuzamosan gátolja az étvágyközpontot. (Egérkísérletekben a detemirnek gyorsabb hatása volt a hypothalamus inzulinreceptoraira, mint a reguláris inzulinnak. A detemir kérgi aktivitása is kifejezettebbnek bizonyult.)

A valós hatásmechanizmus tisztázása további kutatásokat igényel (39).

Összegzés

A hízás klinikailag jelentős probléma az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők inzulinkezelése során. A detemir kedvező hatása a testtömegre biztosan több okra vezethető vissza, valószínűleg a hagyományos inzulinokétól eltérő, a fiziológiához hasonló máj- és zsírszöveti effektusból eredeztethető. A detemirnek ez a tulajdonsága mindkét diabetescsoportban, az összes terápiás módot alkalmazva (bázis-bolus rendszerben vagy akár orális antidiabetikum mellé adva) és gyermekeken is megfigyelhető. A hatás 2-es típusú diabetesben kifejezettebb a magasabb testtömegindexű páciensek között. A detemir hatása biztosan nem függ a glykaemiás kontrolltól, az inzulin dózistól és a hypoglykaemiák számától sem.

IRODALOM

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.
2. The DCCT Research Group: Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2001;24:1711-21.
3. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of extensive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1998;21:140-6.
4. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1178-85.
5. Bryden KS, NEIL A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight and insulin misuse. *Diabetes Care* 1999;22:1956-60.
6. Bagg W, Plank LD, Gamble G, Drury PL, Sharpe N, Braatvedt GD. The effects of intensive glycaemic control on body composition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2001;3(6):410-6.
7. Carlson MG, Campbell PJ. Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. *Diabetes* 1993;42(12):1700-7.
8. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir. A review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64(22):2577-95.
9. Home Ph, Kurtzhals P. Insulin detemir: from concept to clinical experience. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(3):325-43.
10. Heise T, Nosek L, Biilmann Ronn B, Endahl L, Heinemann L, Kapitza Ch, 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.
11. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl. 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, Obesity and Metabolism* 2005;7:56-64.
12. Kolendorf K, Ross GP, Pavlik-Renar I, Perello G, Philotheou A, Jendle J, et al. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23(7):729-35.
13. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12 months 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(5):579-88.
14. Robertson K. 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. *Pediatric Diabetes* 2004;5(Suppl1):OP161
15. Vague P, Selam JL, Skele S. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control, and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26(3):590-6.
16. De Leeuw, Vague P, Selam JL. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes associated with lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(1):73-82.
17. Pieber TR, Dreaggere E, Kristensen A. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. Morning plus detemir NPH insulin. *Diabet Med* 2005;22(7):850-7.
18. Home P, Bartley P, Russel Jones D. Study to evaluate the administration of detemir insulin efficacy and suitability (TEADINESS) 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.
19. Home P, Bartley P, Russel-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrasms P, et al. Insulin detemir offers improved glycaemic control compared to NPH insulin in people with type 1 diabetes, a randomised clinical trial. *Diabetes Care* 2004(27):1081-7.
20. Danne T, Lüprk K, Walte K, 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(11):3087-92.
21. Russel JD, Simpson R, Hylleberg B. Effects of OD insulin detemir or neutral protamin Hagedorn on blood glucose control in type 1 diabetes mellitus using a basal bolus regimen. *Clin Ther* 2004;26(5):724-36.
22. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja 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.
23. Raslova K, Bogoev M, Raz I. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(2):193-201.
24. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26 week, randomised, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(6):1269-74.

25. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28(10):1569-81. Erratum in: *Clin Ther* 2006;28(11):1967.
26. Raslová, Tamer SC, Clauson P, Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Invest* 2007;(27):279-85.
27. Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Hansen JB, Tsur A. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14 week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE™ European cohort. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):523-8.
28. Dornhorst A, Merilainen M, Ratzmann KP. Insulin detemir with or without OAD improves glycaemic control and reduces hypoglycaemic episodes without weight gain, in type 2 diabetes patients previously treated with NPH or glargine. *Diabetes* 2006; pA614
29. Dornhorst A, Marilainen M, Ratzmann KP. Initiating insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in OAD-treated insulin naive patients with type 2 diabetes: results from a German subgroup of the PREDICTIVE™ study. *Diabetes* 2006; pA462.
30. Dornhorst A, Hernandez F, Koenen C, Luddeke H. Initiating insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in OAD-treated, insulin naive patients with type 2 diabetes: results from PREDICTIVE:p370. *Diabetic Medicine* 2006;23(Suppl 4):136.
31. Sreenan S, Yenigun M, Gydesen H, Honka M. Switching the basal component in basal-bolus regimen from insulin glargine to insulin detemir improves glycaemic control and reduces hypoglycaemic episodes without weight gain, in type 1 and type 2 diabetes: results from PREDICTIVE study: P388. *Diabetic Medicine* 2006; Suppl4:142.
32. King A, Merilainen M, Luddeke H. Insulin detemir in combination with OADs improves glycaemic control and reduces hypoglycaemia, without weight gain, in type 2 patients previously treated with OADs plus bedtime NPH or insulin glargine: results from the PREDICTIVE study: P921. *Diabetic Medicine* 2006;23(Suppl.4):333.
33. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin associated weight gain? *Diabetes Obesity and Metabolism* 2007;9(3):209-17.
34. Klein O, Lyng J, Endahl L, Damholt, B, Nosek, L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007;9(3):290-99.
35. Luddeke H, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, et al. PREDICTIVE – a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007;9(3): 428-34.
36. Hennige AM, Sartorius T, Tschrirter O, Preissl H, Fritsche A, Ruth P, et al. Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo. *Diabetologia* 2006;49:1274-82.
37. Hordern SVM, Wright JE, Umpleby AM, Shoajec-Moradie F, Amis J, Russel-Jones D. 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: 420-26.
38. Hamilton-Wessler M, Buchanan T, Haahr H, Hanks S, Bajwa R, Berrios F et al. Alterations in splanchnic glucose production reflect changes in NEFA availability during fatty acid acylated insulin infusion in humans. *Diabetes* 2001;50 pA116.
39. Havrankova J, Brownstein M, Roth J. Insulin and insulin receptors in rodent brain. *Diabetologia* 1981;20:268-73.



TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIA A BÖLCSESSÉG KORA ÉS EGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁI

Időpont: 2007. november 24., szombat

Helyszín: Semmelweis Egyetem földszinti díszterme, Budapest, VIII. ker. Nagyvárad tér 4.

10.30 Megnyitó

10.35–10.55 Szép esténk lesz, ha egyszer majd megöregszünk...? – Dr. László Gábor főorvos, MH Központi Honvédkórház Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály

10.55–11.10 Az idősödés fenntartható egészsége és rendszerszemlélete – Prof. dr. Iván László, professor emeritus

11.10–11.25 Fájdalommenedzselés időskorban – Prof. dr. Iván László, professor emeritus

11.25–11.40 Farmakodinámiai és farmakokinetikai változások idős korban – Dr. Kalász Huba egyetemi tanár, MTA doktora, Semmelweis Egyetem ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Szünet

12.30–12.45 Az időskori depresszió és demencia – felismerés és tennivalók – Dr. Tariska Péter Ph.D, osztályvezető főorvos, Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Memória Klinika

12.45–13.00 Az orvos-dietetikus-szakápoló munkacsoport szerepe az időskori cukorbetegségben szenvedők kórházi és szakellátási kezelésben – Prof. dr. Pogátsa Gábor, MTA doktora, a Magyar Diabetes Társaság alapító tagja

13.00–13.15 Időskori fiziológiás veseelváltozások, vesebetegségek és keringési következményeik – Dr. Finta Ervin adjunktus, Szent Imre Kórház, I. Belgyógyászati Osztály

13.15–13.30 Az EU-konform komplex idősgyógyászati modell hazai tapasztalatai – Dr. Blaskovich Erzsébet osztályvezető főorvos, MÁV Kórház, II. Krónikus Belgyógyászati Osztály és Gerontokardiológiai rehabilitáció

Kreditpontok: Tesztírással 16 pont.

Részvételi díj: Egészségügyi szakdolgozóknak: 4980 Ft, orvosoknak: 5970 Ft.

Jelentkezési lap letölthető: www.szakmaifw.hu