

## Uued basaalinsuliinid insuliinglargin ja detemirinsuliin

Verner Fogel – Lääne-Tallinna Keskhaigla sisekliinik

diabeet, detemirinsuliin, NPH-insuliin, insuliinglargin, hüpoglükeemia

**Diabeet on kogu elu kestev haigus. Glükoosi ainevahetuse häirete reguleerimine vähendab või hoiab ära haiguse raskeid tüsistusi. Uued basaalinsuliinid – insuliinglargin ja detemirinsuliin – võimaldavad paremini kontrollida veresuhkru väärtusi ning vältida hüpoglükeemia episoodide diabeedihaigetel. Insuliinglargini süstituna kord päevas on toimiv 24 tunni vältel, samal ajal kui insuliindetemir on tõhusalt toimiv 12 tunni vältel ja seda tuleb manustada kaks korda ööpäevas. Toime glükoosi ainevahetuse näitajatele ja kehakaalu tõusule on mõlema ravimi korral sarnane.**

Diabeet on kujunenud ülemaailmseks probleemiks. Prognooside järgi suureneb 2. tüüpi diabeetikute hulk järgmise 20 aasta jooksul 3 korda ja saavutab 380 miljoni piiri. Lisaks diabeetikute arvu kasvule on viimase aastakümne jooksul oluliselt suurenenud haigete hulk, kel haigus ei ole kompensatsioonifaasis. NHANES III 1988.–1994. aasta uuringu järgi oli raviga kompensatsiooni saavutanud 44,8% diabeeti põdevatest patsientidest. Järgmise NHANES 1999–2000 uuringu andmetel oli ravi tulemusel kompenseeritud ainult 38,5% diabeeti põdevatest patsientidest, mis on 10% vähem võrreldes 5 aastat tagasi tehtud uuringuga (3). Dekompensatsiooni halvenemine oli toimunud vaatamata patsientide haigusteadlikkuse kasvule ja uute diabeediravimite turule tulekule. Üheks dekompensatsiooni halvenemise põhjuseks võib-olla viivitamine insuliinravi alustamisega. Uuringute järgi alustatakse insuliinravi keskmiselt 8,1 aastat pärast diabeedi diagnoosimist ning see suurendab oluliselt tüsistuste tekkimise riski. Võrreldes vanemate insuliinidega, mida tuli enamasti süstida mitu korda ning mille toime varieeruvus päeviti oli väga erinev, on diabeedi ravi võimalused viimastel aastatel oluliselt muutunud. Turule on toodud ülipika toimeajaga analooginsuliinid: insuliinglargin Lantus ja detemirinsuliin Levemir.

**Detemirinsuliin (Levemir)** on rekombinantne analooginsuliin, mille külge on lisatud rasvhappeahel.

Süstimisel ei moodustu ravimi depoo subkutaanselt, vaid detemirinsuliin imendub verre ning seostub albumiiniga. Albumiin ongi detemirinsuliini depooks organismis (1). Ravimit võib manustada 1–2 korda päevas. Ravimi stabiilne seerumi kontsentratsioon saavutatakse pärast teist manustamiskorda. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saabub 6–8 tundi pärast manustamist. Uuringutest on selgunud, et detemirinsuliini toimeaeg sõltub ravimi annusest, suurema annuse korral on toimeaeg pikem. Levemiriga ravitud haigetest süstivad umbes pooled ravimit 2 korda päevas. Lisaks on leitud uuringute alusel, et Levemiril on väiksem varieeruvuskoefitsient võrreldes teiste insuliinidega ja ravitud haigetel on kehakaalu tõus väiksem (1).

**Insuliinglargin (Lantus)** on humaaninsuliini analoog, millel on halb lahustuvus neutraalse pH juures (2). Lantuse süstelahus on täielikult lahustuv happelise pH juures. Pärast süstimist nahaaluskoosse happeline lahus neutraliseerub, tekivad mikroretsipitaadid, millest vabaneb pidevalt väikeses kogustes insuliinglargini, tagades ühtlase, stabiilse kontsentratsioonikõveraga pikendatud kestusega toime. Insuliinglargini pikem toimeaeg on otseselt seotud tema aeglasema imendumisega ning see võimaldab ravimi manustamist üks kord ööpäevas. Üks kord ööpäevas süstitav insuliinglargin saavutab stabiilse kontsentratsiooni veres 2–4

päeva pärast esimest annust. Patsiendid, kes muudavad oma basaalinsuliini manustamise režiimi, asendades kaks korda ööpäevas manustatava pikatoimelise basaalinsuliini – NPH-insuliini – üks kord ööpäevas manustatava Lantusega, peavad vähendama oma basaalinsuliini annust esimestel ravinädalatel 20–30% võrra, et vähendada öise ja varahommikuse hüpoglükeemia riski.

### **Lantuse ja Levemiri farmakodünaamika ja -kineetika**

Kirjanduses on avaldatud mitmed võrdlusartiklid Lantuse ja Levemiri farmakokineetiliste ja -dünaamiliste omaduste kohta ning tulemused on vastukäivad. Klein ja kaasautorid kasutasid uuritavatena 2. tüüpi diabeetikuid, kelle insuliiniresistentsuse aste rühmas sees on oluliselt erinev ning muudab tulemuste tõlgendamise raskemaks (4).

Porcellati ja kaasautorite tehtud uuring oli topelt-pime ristuv uuring, kus osales 24 patsienti, kes põdesid 1. tüüpi diabeeti, ja mis kestis kokku 4 nädalat (5). Mõlemat pikatoimelist insuliini kasutati ühel ja samal patsiendil. Esimesed kaks nädalat sai uuritav insuliinlargaani või detemirinsuliini, seejärel jätkus ravi teise pikatoimelise insuliiniga. Uuringusse kaasati patsiendid, kes polnud varem saanud ei Lantust ega Levemiri. Raviks süstiti 1 kord päevas 0,35 TÛ/kg kohta detemirinsuliini või insuliinlargaani. Detemirinsuliini kontsentratsioon veres oli esimese 12 tunni jooksul suurem võrreldes insuliinlargaaniga ( $p < 0,001$ ) ning uuritavatevaheline varieeruvus oli võrdne mõlemal insuliinil. Järgmise 12tunnise perioodi vältel hakkas veresuhkru tase Levemiri rühmas tõusma ning 87%-l juhtudest ei kestnud Levemiri toime 24 tundi.

Planki ja kaastöötajate topeltpimedas kuueperioodilises ristavas uuringus võrreldi NPH-insuliini ja detemirinsuliini 1. tüüpi diabeetikutel (6). Uuringus osales kokku 12 patsienti. Esimese NPH või detemirinsuliini doosi said patsiendid vahetult enne uuringu algust ning võrreldi NPH-insuliini ning Levemiri erinevate annuste mõju (mõlemat insuliini ei võrreldud ühel ja samal patsiendil). Uuritavad said NPHd ühekordse süstina 0,3 TÛ/kg kohta ja

Levemiri kas 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 või 1,6 TÛ/kg kohta. Ilmnes, et 0,29 TÛ/kg Levemiri toime on võrdne 0,3 TÛ/kg NPH toimega. 0,29 TÛ/kg Levemiri toimib 16,9 tundi ja 0,3 TÛ/kg NPHd 12,7 tundi. Suuremate Levemiri dooside kasutamisel on toime-aeg pikem, 8–1,6 TÛ/kg toimis kuni 23,3 tundi. Uuringu üheks miinuseks on see, et vaatlusalused said esimese süsti vahetult enne uuringu algust. Teadaolevalt saabub Levemiri stabiilne kontsentratsioon alles pärast 2.–3. süsti (1).

Kokkuvõtteks võib öelda, et detemirinsuliini toime aeg võrreldes insuliinlargaaniga on lühem ning 1. tüüpi diabeetikud vajavad diabeedi kompensatsiooniks hoidmiseks tavaliselt kahte detemirinsuliini süsti päevas. Kuni 24tunnine toimeaeg saavutatakse ainult suurte detemirinsuliini doosidega, võiks see olla kasutatav insuliiniresistentsusega 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel. Samuti on mitmete teiste uuringute tulemused näidanud, et optimaalse ravitoime saavutamiseks tuleb Levemiri manustada 2 korda ööpäevas (7–9).

### **Insuliinlargaaniga tehtud kliinilised uuringud**

Enamik Lantuse uuringuid on tehtud insuliinnaivsetel (insuliiniga varem mitteravitud) patsientidel ning glargiini on võrreldud nii NPH-insuliini kui ka seguinsuliiniga. Üksikutes uuringutes on glargiini ja detemiri omavahel võrreldud. Vaatlusalusteks olid nii 1. kui ka 2. tüüpi diabeedi haiged. Shreiber ja kaastöötajad uurisid 2. tüüpi insuliinnaivseid diabeetikuid, kes eelnevalt olid tabletravil (10). Uuring kestis kokku 9 kuud ning edasine jälgimine toimus kokku 20 kuud. Uuringus osales kokku 12 216 patsienti. Esimese 9 kuu jooksul, alates insuliinlargaani süstimisest, paranesid oluliselt tühja kõhu veresuhkuru ja HbA<sub>1c</sub> (glükeeritud hemoglobiin) näitajad. 20 kuud pärast insuliinlargaaniga ravi alustamist püsis tühja kõhu veresuhkur  $7,3 \pm 1,9$  mmol/l piirides ning HbA<sub>1c</sub> väärtus jäi muutumatuks ( $7,0 \pm 1,0\%$ ). Esimese 9 kuu jooksul suurendati insuliinlargaani doosi võrreldes algdoosiga keskmiselt 6,5 TÛ ning 9ndast kuni 20. kuuni keskmiselt 8,5 TÛ. Uuringu jooksul esines kokku 19 patsiendil hüpoglükeemiaid (0,1%-l uuritavatest).

Täiendavalt võrreldi insuliinlargaani mõju haigete kehakaalule ning patsiendid jaotati kehamassi indeksi (KMI) alusel rühmadesse. Andmete analüüsil leiti, et suurema KMIga patsientidel vähenes kehakaal võrreldes normkaaluliste patsientidega ning suurim kaalulangus oli haigetel, kel esines KMI >35 kg/m<sup>2</sup>. See näitaja vähenes keskmiselt 2,1 kg/m<sup>2</sup> võrra. Ainsaks uuritavate rühmaks, kus KMI suurenes, olid normkaalulised patsiendid.

Sarnaseid tulemusi on saavutanud uuringus *Treat to Target*, kus osales 756 insuliinnaivset patsienti, kellel alustati ravi insuliinlargaani või NPHga (11). Uuring kestis kokku 6 kuud. Tühja kõhu veresuhkur oli uuringu alguses keskmiselt 11,0 mmol/l ja HbA1c väärtus 8,6%. Ravi käigus paranesid oluliselt tühja kõhu veresuhkru ja HbA1c väärtused mõlemas uuritavate rühmas ning olid vastavalt 6,5 mmol/l ja 6,96% ning 6,7 mmol/l ja 6,97%. Statistiliselt oluline erinevus oli hüpopglükeemiate sageduses ja nende riskis. Võrreldes NPH-insuliiniga oli insuliinlargaanil ühe patsiendi kohta aastas 13,9 *versus* NPH 17,7 hüpopglükeemia episoodi (p <0,02). Üldine hüpopglükeemia risk insuliinlargaanil oli 41% väiksem võrreldes NPH-insuliiniga. Öiste hüpopglükeemiate sagedus oli väiksem insuliinlargaaniga ravitute rühmas. HbA1c eesmärkväärtus (<7%) ilma öiste hüpopglükeemiaepisoodideta saavutati insuliinlargaaniga 33,2%-l juhtudest *versus* 26,7% NPH-insuliinil (p <0,05).

Uuringus, kus insuliinnaivsetel 2. tüüpi diabeedi patsientidel võrreldi Lantuse toimet seguinsuliiniga, osales 371 patsienti ja uuring kestis kokku 6 kuud (12). Insuliinlargaaniga ravitud patsientidel langesid HbA1c ja tühjakõhu veresuhkru väärtused normi piiridesse. HbA1c eesmärkväärtus saavutati insuliinlargaaniga 49,4%-l juhtudest, seguinsuliiniga 39%-l haigetest (p = 0,0596). Üldine hüpopglükeemia risk oli 50% väiksem insuliinlargaani rühmas.

Uuringutes ilmnes, et insuliinlargaanil on eelised võrreldes NPH- ja seguinsuliiniga. Tühja kõhu veresuhkru ja HbA1c eesmärkväärtus saavutatakse insuliinlargaaniga enamikul patsientidel vähema üldise ning öise hüpopglükeemia riskiga.

## Lantuse ja Levemiriga tehtud kliinilised võrdlusuuringud

Pieberi ja kaasautorite avaldatud uuringus võrreldi mõlemat insuliini 1. tüüpi diabeetikutel 6 kuu jooksul (13). Kokku osales 320 patsienti. Lantust süstiti 1 kord päevas ja Levemiri 2 korda päevas. 6 kuu jooksul vähenes HbA1c väärtus Lantusega ravitutel 8,8%-lt 8,2%-ni ning Levemiriga ravitute rühmas 8,7%-lt 8,2%-ni. Vaatamata sarnasele HbA1c väärtuse alanemisele saavutati statistiliselt parem tühja kõhu veresuhkur insuliinlargaani grupis kui detemirinsuliini grupis, vastavalt 7,0 mmol/l *versus* 7,7 mmol/l (p <0,001). Kehakaalu tõus uuringu lõpus oli vastavalt 0,96 kg Lantusega ja 0,52 kg Levemiriga ravitutel, mis ei olnud statistiliselt oluline muutus (p = 0,193). 6kuulise uuringu käigus oli üldiste ja öiste hüpopglükeemiate risk väiksem Levemiriga ravitutel: vastavalt 72% ja 32%. Öiseid hüpopglükeemia episoodide oli Levemiri rühmas 4,3 ja Lantuse rühmas 6,9 juhtu patsiendi kohta aastas.

Veidi erinevaid tulemusi saavutati Rosenstocki ja kaasautorite uuringus, kus osales 582 isikut 2. tüüpi diabeediga ning mis kestis kokku 4,3 aastat (7,14). Lantust süstiti 1 kord päevas ja Levemiri 1–2 korda päevas. Mõlemas rühmas saavutati võrdväärne HbA1c vähenemine, vastavalt 7,2% Levemiril ja 7,1% Lantusega ravitutel. Tühja kõhu veresuhkru väärtused olid samuti sarnased mõlemas uuringurühmas, vastavalt 7,1 mmol/l Levemiriga ning 7,0 mmol/l Lantusega. Uuringu käigus selgus, et kompensatsiooni saavutamiseks vajab 55% Levemiriga ravitud patsientidest 2 korda päevas süstimist. HbA1c eesmärkväärtuse (<7%) saavutas 52% patsientidest mõlemas rühmas ning hüpopglükeemiate ärahoidmise eesmärk saavutati vastavalt 34%-l Levemiri ja 35%-l Lantusega. Kehakaalu tõusis uuringu jooksul Levemiriga ravitutel 2,7 kg ja Lantusega ravitutel 3,5 kg (p = 0,03).

Kokkuvõtteks võiks öelda, et tegemist on võrdväärse toimega insuliinidega juhul, kui Levemiri doseeritakse kaks korda päevas.

Alljärgnevalt on võetud kokku rohkete uuringute andmed, kus insuliinlargaani ja detemirinsuliini

toimet on võrreldud NPH-insuliini või seguinsuliini toimega või kus on kaht pikatoimelist insuliini võrreldud omavahel.

### **Toime tühja kõhu veresuhkru väärtustele**

Lantusega tehtud uuringutes (7, 10–18) saavutati tühja kõhu veresuhkru rahvusvaheliselt aktsepteeritud väärtused 9 uuringu andmetel, Levemiriga tehtud uuringutes (13, 14, 19–22) ainult 2 uuringu andmetel. Samas on mõlemad, nii Levemir kui ka Lantus, tõhusamad tühja kõhu veresuhkru väärtuse alandamisel võrreldes teiste insuliinidega.

### **Toime glükeeritud hemoglobiini näitajatele**

HbA1c soovitatav eesmärkväärtus on 7%. Kuue Lantusega tehtud uuringu (10–12, 14–18, 22, 23) andmetel saavutati glükeeritud hemoglobiini eesmärkväärtus, samal ajal jõuti Levemiri toimet selgitavates uuringutes (8–10, 12, 18–24) selleni ainult ühe uuringu andmetel. Nende andmete alusel ilmneb, et ka teiste insuliinidega võrreldes on 1. ja 2. tüüpi diabeedi haigetel suurem tõenäosus saavutada insuliinlargaaniga ravimisel HbA1c eesmärkväärtus.

### **Kehakaalu muutused ravi toimel** (7–9, 11, 12, 14, 15, 19–21, 24, 25).

On selgitatud, et HbA1c taseme langetamine ravi toimel 1% võrra tõstab haigete kehakaalu keskmiselt 2 kg võrra. Lantuse toimel on registreeritud kehakaalu tõus 1–3,7 kg, Levemiri toimel varieerub kehakaalu tõus 800 g-st ja 2,7 kg-ni. Nende andmete tõlgendamisel tuleb aga arvestada, et paljudes Levemiriga tehtud uuringutes jäi HbA1c väärtus eesmärkväärtusest suuremaks.

### **Hüpopglükeemia episoodide esinemine**

Paljude uuringute põhjal võib järeldada, et kasutades raviks insuliinlargaani või detemirinsuliini, esineb oluliselt vähem hüpopglükeemia episoodide võrreldes NPH-insuliinidega ravitutel. Mullinsi ja kaasautorite publitseeritud metaanalüüsi järgi esineb uute basaalinisuliinidega ravitutel, kel saavutati HbA1c

eesmärkväärtus, sümptomaatiliste, kinnitatud ja raskete hüpopglükeemiaepisoodide vähenemine vastavalt 10,3%-l; 21,6%-l ja 21,2%-l. NPH-insuliiniga ravitutel oli see vastavalt 7%-l; 33,6%-l ja 35%-l (26). Mõlema basaalinisuliini võrdluse alusel ei saa praeguste teadmiste alusel kindlalt väita, et üks neist oleks tõhusam hüpopglükeemia episoodide ärahoidmisel.

### **Kokkuvõte**

Farmakodünaamiliste ja -kineetiliste uuringute põhjal võib väita, et Levemir on lühema toimeajaga kui Lantus, samuti on kõikides 1. tüüpi diabeetikutel tehtud uuringutes Levemiri kasutatud 2 korda päevas ja 2. tüüpi diabeetikutel tehtud uuringutes on kuni 69%-l juhtudest mindud üle ühelt ravimisüstitlt kahele süstile. Levemiri 24tunnine toime saavutatakse ravimi suurte annustega, mida kliinilises praktikas on võimalik kasutada ainult 2. tüüpi insuliiniresistentusega diabeetikutel. Senini Levemiriga tehtud uuringutes on ravimi doos olnud 0,3–0,7 TÜ/kg, mis ei taga 24tunnist toimet. Lantusega tehtud uuringutes on sagedamini saavutatud HbA1c soovituslik eesmärkväärtus (7%). Detemirinsuliin on kasutusel olnud suhteliselt lühikest aega ja lisauuringud peavad selgitama selle preparaadi tõhusust diabeedi ravis ning täpsustama selle kasutamise nõidustusi.

Toetudes senistele uuringutele, on insuliinlargaani eelisteks, et seda võib manustada 1 kord päevas (toimeae 24 t), see on paljudel juhtudel tõhus HbA1c soovitusliku väärtuse saavutamiseks, selle annustamine ei ole raske ning patsientidel on lihtne ravimit kasutada, kuna ravitulemuse jälgimiseks tuleb mõõta tühja kõhu veresuhkru väärtusi.

### **Huvide konflikt**

Artikli kirjutaja on varem saanud rahalist tasu loengute pidamise eest ASi Novo Nordisk Eesti filiaalilt, OÜ-lt Sanofi-Aventis Estonia ja Berlin-Chemie Menarini Baltic'u Eesti filiaalilt. Artikli kirjutamise eest ei ole autor töötasu saanud.

## Kirjandus

1. Levemiri raviomaduste kokkuvõte, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/levemir/H-528-Pl-et.pdf>
2. Lantuse raviomaduste kokkuvõte, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Optisulin/H-309-Pl-et.pdf>
3. Koroc E, Bowlins J, Bourgeois N, et al. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:17–20.
4. Klein O, Lyngé J, Endahl L, et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab* 2007;9:290–9.
5. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes mellitus: a double-blind, randomized, cross-over study. *Diabetes Care* 2007;30:2447–52.
6. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, 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. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. Insulin detemir added to oral anti-diabetic drugs in type 2 diabetes provides glycaemic control comparable to insulin glargine with less weight gain. *Diabetes* 2006;suppl1:A132.
8. Raslova K, Bogoev M, Raz I, et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:193–201.
9. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab* 2005;7:56–64.
10. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients. *Diabetes, Obes Metab* 2007;9:31–8.
11. Riddle MC, Rosenstock H, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine to human NPH insulin or oral therapy of type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2003;26:3067–73.
12. Hans U, Janka G, Plewe MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents Versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:254–9.
13. Pieber TR, Treichel HC, Hompescht B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabetic Med* 2007;24:635–42.
14. Rosenstock J, Deiley G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. *Diabetes Care* 2005;28:950–5.
15. Yki-Järvinen H, Tiikkainen M, Tulokas T, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442–51.
16. Davies M, Stroms F, Shutler S, et al. Improvement of glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1282–8.
17. Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Initiate insulin by aggressive titration and education (INITIATE). *Diabetes Care* 2007;30:1364–9.
18. Robert Ratner JB, Hirsch JL, Neifing SA, et al. Insulin glargine versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Drugs of Today* 2003;39:867–76.
19. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, 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;29:1269–74.
20. Meneghini LF, Rosenberg KM, Koenen C, et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NHP or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes, Obes Metab* 2007;9:3:418–27.
21. Vague P, Selam JL, Skeie S, 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 premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:582–9.
22. Home P, Bartley P, Russel-Jones D, et al. Insulin detemir offers improved glycaemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1081–7.
23. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime. *Diabetes Care* 2003;26:1490–6.
24. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, 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.
25. Russel-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, et al. Effect 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* 2006;26:724–36.
26. Mullins P, Sharplin P, Yki-Järvinen H. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobine and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies in insulin glargine compared with neutral protamine hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:1607–19.

## Summary

### Novel basal insulins – insulin glargine and insulin detemir

Type 1 and 2 diabetes are lifelong diseases. Strict metabolic control is important in prevention and delay of development of late complications in subjects with diabetes. However, one of the barriers for optimal control is that low and relatively constant basal insulin levels between meals and at night are difficult to obtain with currently available basal insulin such as NPH. In addition, bedtime administration of NPH can lead to peak insulin level 3-8 h after administration, and potential nocturnal hypoglycaemia. Novel long lasting insulin analogues glargine and detemir are designed to follow the level of basal insulin more physiologically. Insulin detemir and insulin glargine have prolonged duration and are comparable to NPH insulin. From the pharmacokinetic and pharmacodynamic point of view, detemir has an effect similar to that of glargine on glucose control during initial 24h after administration, but the effect decreases during

12-24h. For this reason, detemir should be administered twice per day.

Clinical studies have demonstrated more stable glucose blood level and a significantly reduced risk of daily and nocturnal hypoglycaemia glargine and detemir compared with NPH insulin.

Recent studies have shown similar effects of once-daily insulin glargine and twice daily insulin detemir on glycaemic control and comparable risk of hypoglycaemia.

Some studies have demonstrated the superiority of insulin glargine to reach HbA1c targets in comparison with insulin detemir.

Both insulin glargine and insulin detemir have comparable effects on weight gain.

Further randomized comparable studies are needed to clarify the clinical effects and benefits of both novel basal insulins.