

Neue Insuline: konstantere Blutzuckerkontrolle dank physiologischerem Wirkprofil

Stefanie Kohli, Emanuel R. Christ, Peter Diem

Einleitung

Zwei grosse Diabetes-Studien (DCCT, UKPDS) [1, 2] haben aufgezeigt, dass annähernd normale Langzeit-Blutzuckerwerte, gemessen als HbA_{1c}, Beginn und Progression einer Mikroangiopathie verhindern bzw. verzögern können. Die moderne Insulintherapie muss es demzufolge möglich machen, solch ehrgeizige Blutzucker-

ziele zu erreichen, ohne dass dadurch die Lebensqualität zu stark beeinträchtigt wird. Dies gelingt am besten, wenn die physiologische Insulinämie mit basaler und mahlzeitenbezogener Insulinsekretion durch geeignete Formen der Insulinsubstitution optimal nachgeahmt werden kann. Aufgrund ihrer Pharmakokinetik sind allerdings die traditionellen Insulinpräparate oft nur ungenügend in der Lage,

Tabelle 1. Übersicht der neuen Insuline.

Vorteile

Lispro/Aspart

bessere Blutzuckerkontrolle bei T1DM dank physiologischer Pharmakokinetik und -dynamik (Absorption, Wirkkurve, Variabilität)

flexiblere Handhabung durch fehlenden Spritz-Ess-Abstand und fehlende Zwischenmahlzeiten

geringerer postprandialer Blutzuckeranstieg und intraindividuelle Variabilität

Reduktion der Hypoglykämierate (in den ersten 2 h nach Injektion leicht höher als unter Humaninsulin, anschliessend klar tiefer)

kleines Hypoglykämierisiko bei Sport ≥ 3 h (Aspart)

Glargin/Detemir

Langzeitwirkung 20 bis zu 30 Stunden: einmalige Injektion/24 h oft genügend

flache Wirkkurve ohne Spitzenkonzentrationen

nächtliche Hypoglykämie gering

weniger Gewichtszunahmen im Vergleich zu NPH

klare Lösung, muss vor Gebrauch nicht aufgemischt werden

Nachteile/offene Fragen

Lispro/Aspart

Ketoazidoserisiko erhöht bei Ausfall bzw. Dysfunktion der Insulinpumpe

höherer Preis

höhere Depot-Insulinmenge mit bis 3 Injektionen täglich

nur 10 Jahre Erfahrung (vs. 75 J.)

Mitogenizität, Mutagenizität, Teratogenizität?

Glargin

Frage der Mitogenizität und Mutagenizität?

in der Schwangerschaft bestehen praktisch noch keine Erfahrungen

in Deutschland und den USA zugelassen (in der Schweiz Ende 2003)

keine Mischung mit anderen Insulinen!

Detemir

keine Mischung mit anderen Insulinen!

Schwangerschaft, Mutagenizität, Mitogenizität, Teratogenizität?

Zulassung für 2004 geplant

Korrespondenz:
PD Dr. Peter Diem
Abteilung für Endokrinologie
und Diabetologie
Univ. Bern – Inselspital
CH-3010 Bern

peter.diem@insel.ch

die Dynamik des physiologischen Insulinbedarfes nachzubilden. Ein weiteres therapeutisches Problem stellt die hohe inter- und intra-individuelle Variabilität der Resorption der Insulinpräparate dar. Blutzuckerschwankungen, nächtliche Hypoglykämien, Spritz-Ess-Abstände und Zwischenmahlzeiten erschweren eine gute Stoffwechselführung und erfordern eine mehr oder weniger strenge Anpassung des Lebensstils. Mit dem Ziel, die Möglichkeiten der Insulintherapie zu verbessern, sind deshalb in den letzten Jahren eine Reihe biosynthetischer Insulinanaloga mit veränderter Kinetik entwickelt worden.

Veränderte Resorption durch gentechnologische Modifikation

Die bekannten bovinen, porzinen und humanen Normalinsuline liegen in den Injektionslösungen in Form von Hexameren vor, können aber nur als Monomere ihre biologische Wirkung ausüben. Nach subkutaner Applikation sind diese Hexamere direkt kaum resorbierbar. Erst nach Verdünnung um einen Faktor von 10 bis 100 kommt es zur Resorption von Insulindimeren und erst bei noch stärkerer Verdünnung zur Resorption von Monomeren. Dies führt zu einer erheblichen Verzögerung der subkutanen Resorption und der systemischen Insulinwirkung. Durch gentechnologische Modifikation wurden Insulinanaloga entwickelt und auf dem Markt eingeführt, die in Lösung zwar auch als Hexamere vorliegen, welche aber eine sehr hohe Dissoziationsneigung haben und dadurch besonders rasch und mit geringerer Variabilität resorbiert werden. Gleichzeitig werden auch höhere Spitzenkonzentrationen erreicht.

Raschwirkende Insulinanaloga

Raschwirkende Insuline werden immer dann angewendet, wenn eine sofortige Insulinwirkung nötig ist wie nach Nahrungsaufnahme oder zur Korrektur von zu hohen postprandialen Blutzuckerwerten. Dies setzt eine schnelle Resorption von subkutan verabreichtem Insulin voraus. Zwei Analoga (*Lispro* und *Aspart*) mit identischer Potenz wie humanes Normalinsulin stehen mittlerweile klinisch zur Verfügung. Die oben erwähnten pharmakokinetischen Eigenschaften führen sowohl für *Lispro* (Humalog®, Lilly) als auch für *Aspart* (NovoRapid®, Novo Nordisk) zu Wirkkurven, die sehr nahe an die bei Normalpersonen nach typischen Mahlzeiten gefundene Insulinsekretion herankommen. Die Spitzenkonzentration wird in der Regel nach weniger als einer Stunde erreicht. Als Folge fallen sowohl beim Typ-1-Diabetes melli-

tus (T1DM) als auch beim Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) die Blutzuckerwerte 1–3 Stunden nach einer Mahlzeit signifikant tiefer aus als beim Gebrauch von Humaninsulin. Die 2-h-Werte beispielsweise lagen in den meisten Studien 1–4 mmol/l (bzw. 21–57%) tiefer. Durch die kurze Wirkdauer der Analoga *Lispro* und *Aspart* sind schwere Hypoglykämien trotz insgesamt tieferer durchschnittlicher Blutzuckerwerte seltener als mit Humaninsulin. Dafür können bei längeren Intervallen zwischen zwei Mahlzeiten Phasen mit einer ungenügenden Insulinversorgung auftreten, so dass durch die ungenügende Hemmung der hepatischen Glukoneogenese die Hyperglykämie zur Regel werden kann. Anders als in den Registrationsstudien konnte in verschiedenen neueren Studien, in welchen auch sorgfältige Anpassungen des Basisinsulins erfolgten oder in welchen raschwirkende Analoga in Insulinpumpen angewandt wurden, eine Verbesserung des HbA_{1c} dokumentiert werden. Ohne Anpassung des Basalinsulins sind meist jedoch im Vergleich zu humanem Normalinsulin keine signifikanten Unterschiede bezüglich des HbA_{1c} zu verzeichnen. Die Menge an Basalinsulin ist unter Therapie mit Analoga deshalb oft höher. Ein weiterer Vorteil und Grund für stabilere Stoffwechseleinstellungen unter den Analoga sind weniger starke intra-individuelle Blutzuckerschwankungen.

Immer häufiger im Einsatz

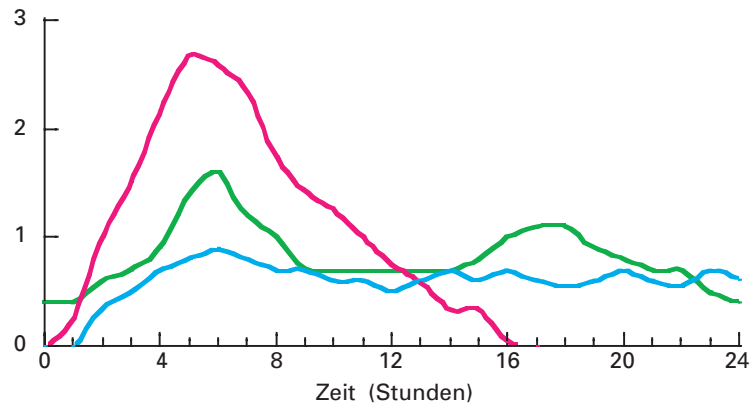
Eine kürzlich publizierte doppelblind-randomisierte Studie [3], welche die beiden Analoga *Lispro* und *Aspart* bei T1DM direkt miteinander verglich, zeigte identische klinische Wirksamkeit. Die Analoga können auch bei Kindern und Jugendlichen mit schlechter Stoffwechselkontrolle nach drei Jahren bezüglich HbA_{1c} von Vorteil sein [4]. Die tägliche Kohlenhydratmenge sank wegen der wegfallenden Zwischenmahlzeiten stark. Neuste Daten für *Lispro* ergeben zudem, dass unter adäquat angepasstem Basalinsulin auch Schwangere, Kinder, Patienten mit Gastroparese und Insulinpumpenträger von vermindertem Hypoglykämierisiko und besserer Stoffwechselkontrolle (HbA_{1c}) profitieren [5].

Aufgrund der guten Therapieerfolge werden heute Patienten mit T1DM sowohl bei intensiver s.c.-Therapie mittels Pen als auch bei Pumpentherapie in der Schweiz immer häufiger mit Analoga behandelt. Auch Kinder werden immer häufiger mit Analoga eingestellt. Langzeitstudien liegen jedoch noch praktisch keine vor. Insbesondere bei der Behandlung von schwangeren Diabetikerinnen wären Daten aus grösseren kontrollierten Studien wünschenswert. Wirkprofil und vermindertes

Abbildung 1.

Schematische Darstellung der Insulinwirkung bei Pumpentherapie (grün; Basalrate von 20 E/24 h mit typischer Verteilung), NPH-Insulin (rot; 20E zum Zeitpunkt 0) und *Glargin* (blau; 20E zum Zeitpunkt 0).

Insulinwirkung (~ E/h)



Hypoglykämierisiko sprechen jedoch klar für den Einsatz der Analoga in der Schwangerschaft und werden in einigen Fällen bereits angewendet.

Einige klinisch wichtige Punkte, die bei der Therapie mit raschwirkenden Insulinanaloga zu beachten sind

- Der Wechsel von konventionellem Insulin auf raschwirkende Analoga allein genügt oft nicht, und Anpassungen des Depotinsulins sind nötig (das bedeutet bei T1DM i.d.R. mindestens zwei und oft sogar mehr tägliche Depotinsulindosen).
- Ein günstiger Effekt hinsichtlich des HbA_{1c} ist nur zu erwarten, wenn auch die Verteilung des Depot-Insulins sorgfältig überprüft wird (cave: «Insulinlöcher»).
- Trotz allgemein reduzierter Hypoglykämiegefahr besteht bei sportlicher Betätigung in den ersten zwei Stunden nach einer Injektion eine relativ hohe Hypoglykämiegefahr.
- Die geringere Hypoglykämiegefahr kann gerade bei T2DM von Nutzen sein, indem daraus auch eine geringere Neigung zur Gewichtszunahme resultieren kann.
- Bei länger dauernden (z.B. mehrgängiges Essen) oder relativ fett- und eiweissreichen (z.B. Fondue) Mahlzeiten ist es sinnvoll, das Essensinsulin in zwei zeitlich verschobenen Dosen zu verabreichen.
- Bei Schwangeren bestehen noch relativ wenig Erfahrungen.

Mischinsuline

Analog den Mischungen von Normalinsulinen und NPH-Insulinen (Neutral Protamine Hagedorn) stehen auch für *Lispro* und *Aspart* Präparate mit fixen Anteilen des raschwirkenden

Analogs mit dem entsprechenden Protamin-Insulin zur Verfügung. Die vergleichsweise einfache Therapieform mit zwei oder drei Injektionen des Mischinsulins dürfte bei gewissen Patienten klare Vorteile hinsichtlich der Compliance haben. Zudem können die Injektionen direkt vor den Mahlzeiten erfolgen, (kein Spritz-Ess-Abstand nötig) und die Hypoglykämierate wird im Vergleich zu fixen Mischungen von Humaninsulin reduziert. Vorteile gegenüber variablen Kombinationen mit separat injizierten Analoga und Depot-Insulinen sind aber keine belegt.

Verzögert und langwirksame Insulinanaloga

Die traditionellen Depot-Insulinpräparate basieren auf dem Verzögerungsprinzip von Insulin-Zink- (z.B. Monotard®) bzw. Insulin-Protamin-Kristallen (z.B. Insulatard®), was zur charakteristischen trüben Suspension führt, die vor Gebrauch sorgfältig aufgemischt werden muss. Basalinsuline erreichen nach subkutaner Injektion eine maximale Wirkung nach vier bis sechs Stunden und wirken während 20 bis maximal 24 Stunden. Bei einer Applikation vor Bettruhe, welche meistens zwischen 22 und 24 Uhr erfolgt, ergibt sich das häufige klinische Problem einer hohen nächtlichen Hypoglykämiegefahr begleitet von erhöhten Blutzuckerwerten morgens. Dies resultiert aus dem minimalen Insulinbedarf zwischen Mitternacht und vier Uhr und einem erhöhten Bedarf in den frühen Morgenstunden. Aufgrund des Wirkprofils der gängigen Depotinsuline wird der basale Insulinbedarf oft nur in unbefriedigender Weise abgedeckt. Auch hier wurden Insuline mit verbesserter Pharmakokinetik entwickelt. *Glargin* (Lantus®, Aventis) ist das erste klinisch zur Verfügung stehende Insulinanalogon mit Depot-Wirkung über 24 Stunden (Abb. 1). In der EU ist das Analogon bereits auf dem Markt, in der Schweiz wird die Einführung Ende 2003

erwartet. Aufgrund der veränderten Aminosäurefrequenz (*Glycin* ersetzt *Asparagin* in Position A21, Zusatz von zwei *Asparagin*-Molekülen auf Position B30) und des sauren pH liegt *Glargin* in der (klaren!) Injektionslösung als Hexamer vor. Erst nach der Injektion präzipitiert *Glargin* im basischen subkutanen Gewebe zu grösseren Insulinkristallen mit Depotcharakter. Die Affinität für den Insulinrezeptor und die *In-vitro*-Potenz dieses Analogons sind im Vergleich zu Humaninsulin tiefer. Wegen einer reduzierten Clearance und erhöhten Plasmaspiegeln ist die *In-vivo*-Potenz jedoch mit Humaninsulin praktisch identisch.

In euglykämischen Clamp-Studien mit 0,3 U/kg *Glargin* bzw. NPH dauerte die Wirkung des *Glargins* ca. 24 Stunden und des NPH-Insulins jedoch nur ca. 14 Stunden (Wirkungsende definiert bei Anstieg der Plasmaglukose >8,3 mmol/l). Die verlängerte Absorptionszeit führte zu einem verzögerten Wirkungseintritt (*Glargin* 1,3 h vs. NPH 0,7 h) mit konstanter und flacher Insulinämie. Zu den sehr flachen Insulinwirkkurven kommt hinzu, dass die intra-individuelle Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung geringer ist als bei humanem NPH-Insulin und es so zu einem konstanteren Blutzuckerprofil kommt [6]. Die Wirkung ist bei Injektion vor dem Frühstück, vor dem Nachtessen und als *Bedtime*-Applikation im klinischen Alltag vergleichbar. Sowohl beim T1DM als auch beim T2DM fallen nach *Bedtime*-Applikation von *Glargin* die Nüchternblutzuckerwerte tiefer aus als nach Gabe eines NPH-Insulins. Gleichzeitig wird die nächtliche Hypoglykämie neigung reduziert. Eine neunmonatige Studie zeigte bei T1DM und T2DM neben signifikanter Senkung des HbA_{1c} auch eine günstige Wirkung auf den Gewichtsverlauf.

Nur noch einmal täglich spritzen?

Erste Langzeitstudien über drei Jahre liegen vor und zeigen bei erwachsenen T1-Diabetikern bei Anwendung vor der Bettruhe in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin gute Blutzuckerkontrollen mit einer Reduktion des mittleren HbA_{1c} von 8,2% auf 7,8% [7]. Bei Adoleszenten und Kindern mit T1DM kommt es zu weniger nächtlichen und schweren Hypoglykämien, was insbesondere in der späten Adoleszenz wegen der generell höheren Rate von schweren Hypoglykämien von Bedeutung ist [8]. Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen profitieren möglicherweise zusätzlich von dieser Insulintherapie, da sich neben der Plasmaglukose auch die endotheliale Funktion mit Vasodilatation verbessert [9].

Aufgrund seiner flachen Wirkkurve und der

langen Wirkdauer sollte *Glargin* ein ideales Depot-Insulin für die Kombination mit rasch-wirkenden Insulinanaloga darstellen. Es ist jedoch zu beachten, dass einige Patienten dadurch grössere Mengen an Bolusinsulin benötigen. Wenn in kleinen Dosierungen angewandt (wie dies bei Kindern der Fall ist), braucht es teilweise zwei Tagesdosen, um den Bedarf über 24 Stunden decken zu können. Insulin *Glargin* akkumuliert trotz der möglicherweise länger als 24-stündigen Wirkdauer bei täglicher Injektion nicht in relevantem Mass und bedarf im Allgemeinen keiner Dosisanpassung [10].

Insulin mit einer Kette freier Fettsäuren

Insulin *Detemir* verfügt über ein neuartiges Verzögerungsprinzip, von dem man sich eine einzigartige Pharmakokinetik und -dynamik verspricht. Eine Kette freier Fettsäuren (C14-Myristinsäure an Position B29) führt in der nativen Form zur Aggregation der Hexamere und in der Form der Monomere zur Bindung an Humanalbumin. Nur die freie Form bindet an den Insulinrezeptor und ist somit biologisch aktiv, während der zu 98% gebundene Teil langsam aus der Albuminbindung dissoziiert. Dadurch lässt sich eine homogene, lange Insulinwirkung ohne unerwünschte Spitzenkonzentrationen erreichen. Insulin *Detemir* ist beim Menschen im Gegensatz zum Tierexperiment weniger potent als Humaninsulin. Diese Tatsache kann wahrscheinlich nicht nur mit der geringeren Affinität zum Insulinrezeptor (46% von Humaninsulin) erklärt werden. Exzessive Albuminbindung in Plasma, interstitieller Flüssigkeit und Zielgeweben sowie frühzeitige Inaktivierung könnten mögliche Gründe für die niedrigere biologische Potenz sein. *Detemir* wird deshalb in höherer molarer Dosis verwendet als Humaninsulin (*Detemir*: NPH bei T2DM mit durchschnittlicher Plasmaglukose von 9,4 mmol ergibt ein Dosisverhältnis 4:1) [11], was in höheren Insulinkonzentrationen pro Einheit resultiert. Die Wirkdauer ist dosisabhängig und erreicht gemäss neuesten Daten bei einer therapierelevanten Dosis von 0,4 U/kg Körpergewicht eine Dauer von 20 Stunden und – nur wenn höher dosiert – von mehr als 24 h. Somit besteht auch bei *Detemir* die Chance auf Einmalinjektion/24 h. In einer früheren Studie benötigte die Mehrzahl der Probanden jedoch zwei Injektionen/24 h [12].

Bisherige Resultate bei T1DM und T2DM zeigen vergleichbare Ergebnisse bezüglich Blutzuckerkontrolle und HbA_{1c} mit weniger intra-individuellen Schwankungen und kleinerem Hypoglykämierisiko als mit NPH-Insulin. Die längste Behandlung dauerte ein Jahr. Die Vorteile sind aufgrund des ähnlichen Wirkprofils

wie *Glargin* vor allem in konstanterer Absorption und geringeren nächtlichen Hypoglykämien zu sehen. Auch mit *Detemir* gibt es Hinweise, dass weniger Gewicht zugenommen wird als mit traditionellen Depot-Insulinen. Man nimmt an, dass über geringere Bindung an den Insulinrezeptor auch die rezeptorvermittelte Lipogenese weniger stimuliert wird. Direkte Vergleichsstudien der beiden Insulinanaloge sowie individuelle Erfahrungen in der Behandlung des T1DM und des T2DM werden weitere Erkenntnisse über Wirkprofil und -dauer dieses Verzögerungsinsulins bringen.

Fehlende Langzeitdaten bei bisher guten klinischen Erfahrungen

Die Vorteile der Analoga im Vergleich zu humanem Insulin sind für viele klinische Situationen erheblich. Grösster Schwachpunkt ist die noch junge Datenlage, insbesondere was Mito- und Mutagenizität angeht. Von Interesse ist die erhöhte Bindung an den IGF-1-Rezeptor, welche bei diversen Analoga gefunden wurde, da diese möglicherweise zu einer erhöhten Mito- und Mutagenizität führen könnte. Die Bindung an den IGF-1-Rezeptor ist für *Lispro* leicht höher und für *Aspart* praktisch identisch wie für

humanes Insulin. Dementsprechend ist bisher für die beiden Präparate keine unerwünschte Erhöhung der Mito- und Mutagenizität gefunden worden. *Glargin* weist eine ca. sechsmal höhere Affinität für den IGF-1-Rezeptor auf als humanes Insulin. In gewissen (aber nicht allen!) Zellsystemen wurde denn auch eine erhöhte Mitogenizität dokumentiert. Die intrinsische IGF-1-Aktivität war bei T1DM und bei T2DM während dreiwöchiger Therapie mit *Glargin* jedoch nicht erhöht. Selbst wenn bisher im Tierexperiment keine erhöhte Neigung zur Tumorbildung nachgewiesen wurde, bedürfen die diesbezüglichen Risiken beim Menschen einer sorgfältigen, längerfristigen Überprüfung und Beobachtung. *Detemir* bindet schwächer an den IGF-1-Rezeptor als Humaninsulin und erreicht im Vergleich zu Humaninsulin eine mitogene Potenz von 11% und weniger [13].

Keine Mischung mit anderen Insulinen!

Beide Depot-Analoga sind klare Lösungen und können deshalb leicht mit den kurzwirksamen Insulinen verwechselt werden. Dafür entfällt das lästige und fehleranfällige (Konzentrationschwankungen) Aufmischen vor der Injektion. Es ist aber aus pharmakologischen Gründen nicht zulässig, die Depot-Analoga mit anderen Insulinen zu mischen, wie dies z.B. bei den Mischinsulinen mit langwirksamem Normalinsulin möglich ist.

Quintessenz

- Die Schwierigkeiten der Insulintherapie mit den konventionellen Insulinpräparaten rechtfertigen die Entwicklung von Insulinanaloge.
- Die rasch wirkenden Analoga *Lispro* und *Aspart* sind meist in der Lage, die postprandialen Blutzuckerwerte besser zu kontrollieren als konventionelle Insulinpräparate. Zudem sinkt die Hypoglykämierate.
- Bei gleichzeitiger Anpassung des Basisinsulins lässt sich auch das HbA_{1c} signifikant senken. Patienten schätzen weiter die Möglichkeit, Zwischenmahlzeiten wegzulassen und den Spritz-Ess-Abstand auf 0–5 Minuten zu reduzieren.
- Mit dem sehr flachen Wirkprofil von *Glargin* und *Detemir* sind die Nüchtern-Blutzuckerwerte besser kontrolliert als mit den konventionellen Depot-Insulinen. Gleichzeitig kann die nächtliche Hypoglykämierate gesenkt werden.
- Modifizierte Aminosäuresequenz synthetischer Insuline könnte zu veränderter mito- und mutagenetischer Wirkung führen. Für *Lispro*, *Aspart* und *Glargin* bestehen diesbezüglich bisher keine Hinweise. Kritische Wachsamkeit ist aber immer noch am Platz.
- Die beschriebenen Vorteile der Insulinanaloge sind primär bei Patienten mit T1DM von Bedeutung. Die geringere Hypoglykämierate, eine damit verbundene geringere Gewichtszunahme sowie der verbesserte Komfort des praktisch wegfallenden Spritz-Ess-Abstandes dürften aber auch bei gewissen Patienten mit T2DM helfen, die Compliance zu verbessern und den Therapieerfolg zu verbessern.

Inhalieren statt spritzen?

Verständlicherweise wurde bereits ausgiebig nach der Möglichkeit einer einfacheren Applikation von Insulin geforscht. Erst seit der Entdeckung von alveolär absorbierbarem Insulin kam richtig Bewegung in dieses Gebiet. Mehrere Studien mit gesunden Freiwilligen und Diabetikern untersuchten inhalierbares Humaninsulin in verschiedenen Dosierungen und mit zahlreichen Inhalatoren. Doppelt so schnelle Absorption (Peak nach 60 Min. erreicht im Vergleich zu subkutan verabreichtem Humaninsulin mit Peak 60–150 Min.) sowie kürzere postprandiale Hyperglykämiezeit machen diese Applikationsform vor allem vor den Mahlzeiten interessant. Vor allem beim T2DM wäre diese Form der Insulintherapie in Kombination mit einem subkutanen Basalinsulin eine Erleichterung. Vorsicht ist bei Pneumopathien geboten. Weiter ist inhaliertes Insulin weniger wirkungsvoll, da unkorrekte Applikation dazu führen kann, dass Insulin einerseits im Trockeninhalator zurückbleibt oder in Mund und Rachen gelangt statt in die Lunge. Die mittlere Biover-

füghbarkeit ist mit heutigen Inhalatoren signifikant tiefer als bei subkutaner Anwendung und die Dosierung noch zu ungenau. Optimierte Zubereitung und Applikation könnten diese Mängel reduzieren und Injektionen vor den Mahlzeiten verdrängen. Für viele Patienten wäre dies sicher ein enormer Fortschritt bezüglich Lebensqualität.

Verdankung

Für die Durchsicht des Manuskriptes und die wertvollen Anregungen danken wir Herrn Dr. med. A. Kuske, Innere Medizin FMH, Bern.

Literatur

- 1 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 2 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- 3 Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2053-7.
- 4 Garcia L, Lamas C, Tuset MJ, Alonso M, Barrio R. Treatment with the insulin analogue lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: evaluation over a 3-year period. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:7-13.
- 5 Meece JD. Insulin Lispro update. *Diabetes Educ* 2002;28:269-77.
- 6 Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-8.
- 7 Dreyer M. Glycemic control with insulin glargine in patients with type 1 diabetes is maintained in long-term exposure. Abstract 521, 62nd Scientific Sessions ADA, June 2002.
- 8 Dunger DB, et al. Insulin glargine provides long term effective glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. Abstract 1750, 62nd Scientific Sessions ADA, June 2002.
- 9 Vehkavaara S. 3,5 Years of insulin therapy with insulin glargine at bedtime markedly improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. Abstract 699 62nd Scientific Session ADA, June 2002.
- 10 Heise T, Bott S, Rave K, Dressler A, Roskamp R, Heinemann L. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19:490-5.
- 11 Gray RS, et al. The dose relationship between Insulin Detemir and NPH: a multicentre, open crossover trial in insulin T2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001;44:A207.
- 12 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.
- 13 Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49: 999-1005.