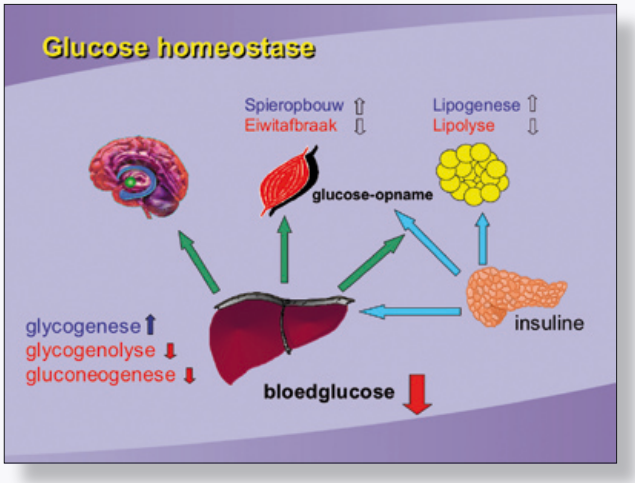
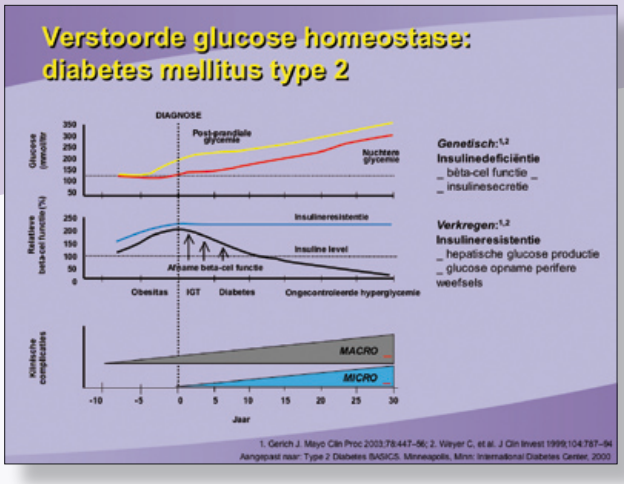
1

2



- Schematische weergave van de glucose homeostase en de effecten van endogeen insuline.
- De bloedglucose concentratie wordt voor een belangrijk deel gereguleerd door de glucose-output van de lever. Meer specifiek gebeurt dit door de regulatie van processen als glycogenese (aanmaak van glycogeen uit glucose), glycogenolyse (afbraak van glycogeen tot glucose) en gluconeogenese (nieuwvorming van glucose uit vet en eiwitten).
- Insuline, geproduceerd en uitgescheiden door de bètacellen van de Eilandjes van Langerhans in de pancreas (alvleesklier), speelt een zeer belangrijke rol bij de regulatie van de bloedglucose:
  - Insuline stimuleert de opname van glucose in de perifere orgaansystemen (spier- en vetweefsel)
  - Insuline remt de eiwit- en vetafbraak
  - Insuline verlaagt de glucose output van de lever
- Uiteindelijk hebben al deze processen tot gevolg dat insuline de bloedglucose concentratie verlaagt.

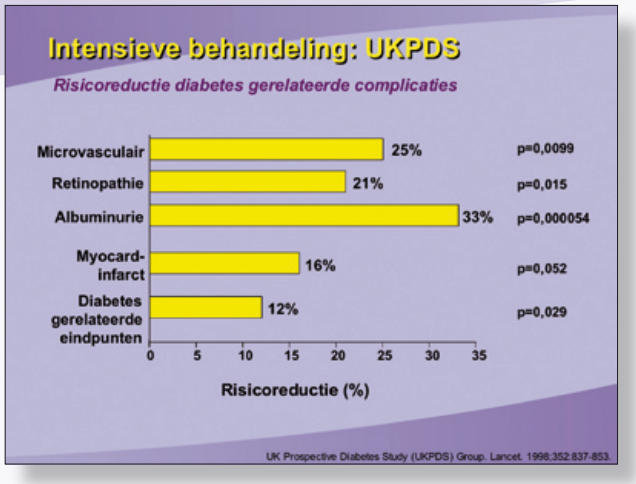
3



- Schematische weergave van de processen die optreden bij Diabetes mellitus type 2.
- De middelste figuur geeft aan wat er gebeurt op het niveau van de pancreas: er is een toename van insulineresistentie (meestal als gevolg van een verhoogd lichaamsgewicht of BMI).
- Als reactie hierop (om dit te compenseren) gaat de pancreas meer insuline aanmaken: de insulinesecretie neemt toe.
- Op deze manier wordt de insulineresistentie gecompenseerd, met als gevolg dat de bloedglucose toch goed onder controle blijft (zoals weergegeven in de bovenste figuur).
- Op een gegeven moment is de pancreas niet meer in staat om in de extra vraag naar insuline te voorzien, met als gevolg een geleidelijke (maar onomkeerbare) achteruitgang van de insulinesecretie over de tijd. Dit betekent dus dat uiteindelijk ook de type 2 patiënt volledig insulineafhankelijk wordt.
- De afname in insulinesecretie leidt tot een verstoring van de glucosehuishouding. Eerst loopt de prandiale bloed/plasma glucose op, later gevolgd door de nuchtere. Als deze waarden een bepaald punt overschrijden leidt dit tot klachten en (dus) tot de diagnose diabetes mellitus.
- Zonder adequate behandeling zullen de glucosewaarden blijven oplopen. Met alle gevolgen voor de micro- en macrovasculaire complicaties van dien.

1. Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 2003;78:447–56.
2. Weyer C, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:787–94.
3. Dailey G. New strategies for basal insulin treatment in type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2004;26:889-901.

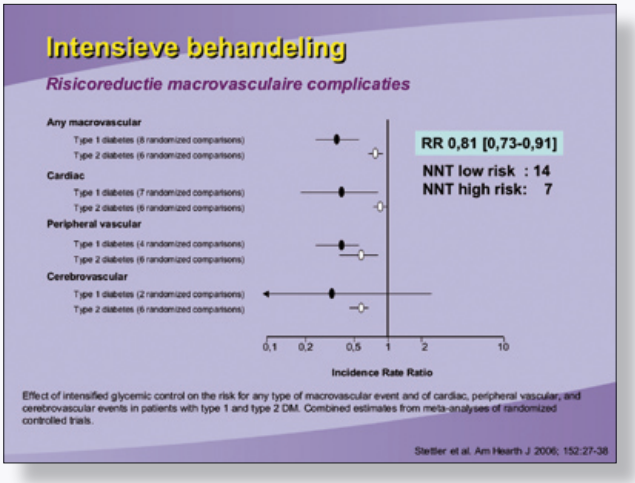
4



- Intensieve behandeling van nieuw gediagnosticeerde patiënten met diabetes mellitus type 2 geeft een significante risicoreductie op het ontwikkelen van micro- en macrovasculaire complicaties ten opzichte van patiënten die conventioneel behandeld worden.

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-853.

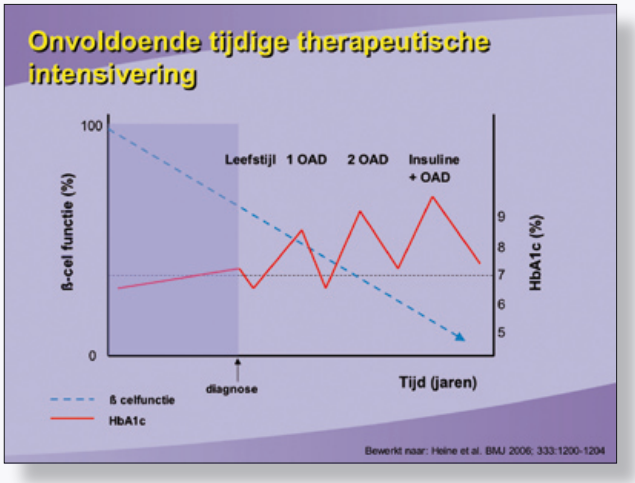
5



- Een recente meta-analyse van zes studies met in totaal 4472 patiënten heeft aangetoond dat ook bij diabetes mellitus type 2 (DMT2) een intensieve behandeling van de hyperglycemie resulteert in een significante risicoreductie op macrovasculaire complicaties.
- Intensieve behandeling van de hyperglycemie bij DMT2 geeft een risicoreductie van 19% op het ontwikkelen van macrovasculaire complicaties, met name beroerte en perifeer vaatlijden.
- Het aantal patiënten met DMT2 dat intensief behandeld moet worden gedurende 10 jaar om 1 macrovasculair event te voorkomen ('numbers needed to treat' (NNT)) bedraagt 14 uitgaande van een incidentie van 4 per 100 patiëntjaren (low risk) en 7 uitgaande van een incidentie van 8 per 100 patiëntjaren (high risk).

Stettler C. et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. Am Hearth J 2006; 152:27-38

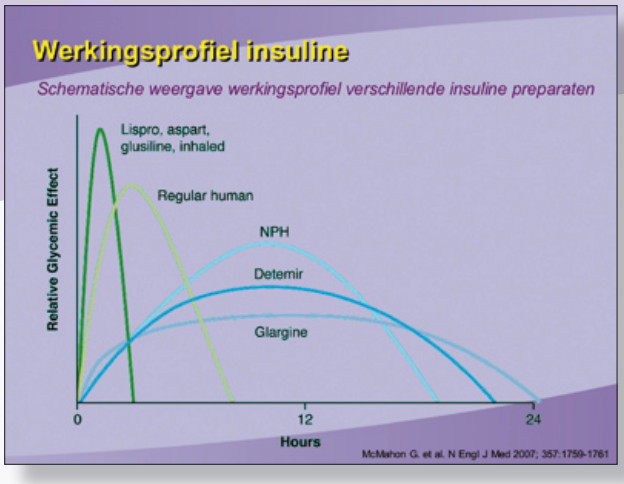
6



- De traditionele benadering voor verlaging van de bloedglucose bij patiënten met diabetes mellitus type 2 bestaat uit een opeenvolging van leefstijlinterventie, orale medicatie en een combinatie van orale medicatie en insulinetherapie (met of zonder orale bloedglucoseverlagende middelen). Deze strategie resulteert meestal in steeds terugkerende glycemische deregulering, waarbij het wordt getolereerd dat het HbA1c van de patiënt (ver) boven het behandeldoel ligt voordat de volgende stap wordt genomen.
- Dit geleidelijk afbuigen van ´de zaagtand´ naar boven, maakt het steeds lastiger of onmogelijk om de bloedglucosewaarde van de patiënt binnen de normo-glycemische range te krijgen.
- Intensiveren van de behandeling is de regel, niet de uitzondering.

Heine RJ et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. BMJ 2006; 333:1200-1204

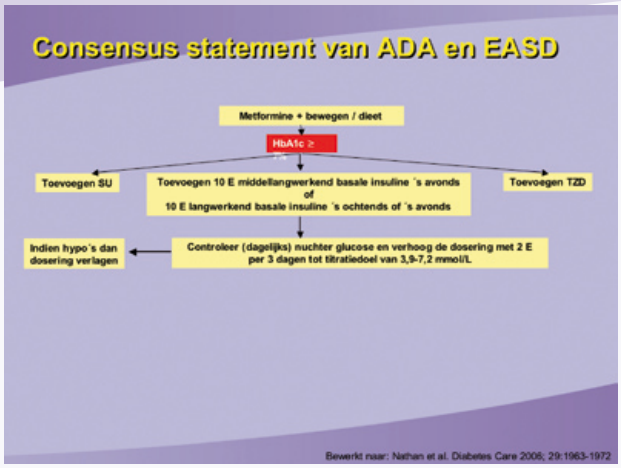
7



- Schematische weergave van de werkingsprofielen van de verschillende humane en analoge insuline preparaten.
- De basale insulinepreparaten verschillen substantieel in hun farmacodynamisch profiel:
  - Insuline glargine is relatief piekloos en blijkt de langste en meest stabiele werkingsduur te hebben.
  - Insuline detemir heeft een werkingsduur die toeneemt met hogere doseringen. De werkingsduur en de piek van insuline detemir liggen ergens tussen die van insuline glargine en NPH insuline in.
  - NPH insuline heeft een duidelijke piek in het werkingsprofiel en de farmacokinetiek van NPH insuline kan nogal wisselen.

McMahon G. et al. Intention to Treat – Initiating Insulin and the 4-T Study. N Engl J Med 2007; 357:1759-1761.

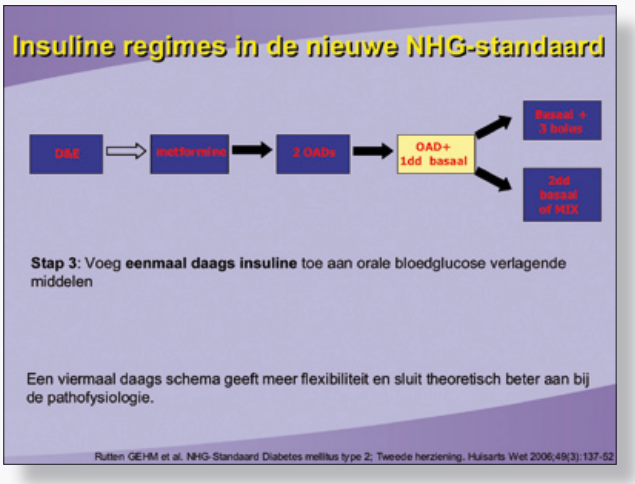
8



- Dit overzicht geeft de consensus weer van de Europese en Amerikaanse Diabetes Associaties betreffende de behandeling van type 2 diabetes, gebaseerd op het bereikte HbA1c percentage.
- Indien na 3 maanden behandeling met metformine en leefstijlinterventie de glycemische controle onvoldoende is (HbA1c >7%), dient de volgende stap in de behandeling gezet te worden. Het toevoegen van een basale insuline is hierbij de meest effectieve therapie om de bloedglucose te laten dalen.
- Met het toevoegen van een basale insuline aan orale bloedglucose verlagende middelen bij patienten met diabetes mellitus type 2 resulteert in een effectieve behandeling van de basale hyperglycemie. Hierdoor wordt niet alleen de nuchtere bloedglucose genormaliseerd maar worden (indirect) ook de postprandiale glucosepieken aangepakt.

Bewerkt naar:
Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963-72.

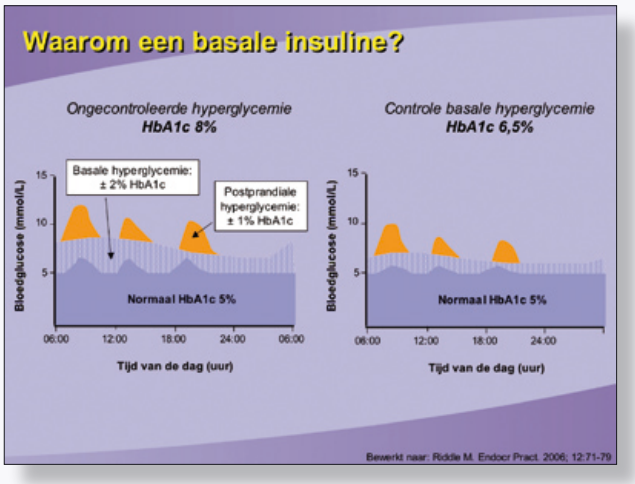
9



- Deze slide geeft de nieuwe NHG-standaard schematisch weer.
- In stap 3 wordt insuline geïntroduceerd, waarna bij onvoldoende effect in stap 4 wordt overgegaan op een volledig insulineregime.
- Een viermaal daags schema (basaal/bolus) geeft meer flexibiliteit en sluit theoretisch beter aan bij de pathofysiologie.

Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, Heine RJ, Van Ballegooie E, Verduijn MM, Bouma M. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2; Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.

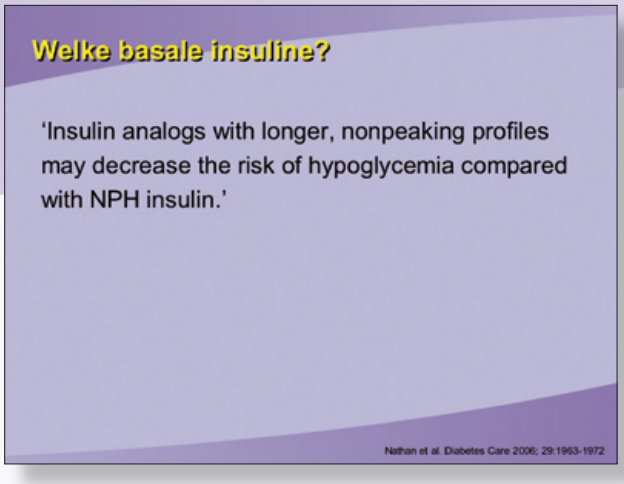
10



- De rationale achter de voorkeur voor het toevoegen van een basale insuline aan de bestaande orale medicatie, zoals in de ADA-EASD richtlijnen, kan gevonden worden in deze analyse van professor Riddle.
- Uitgaande van een HbA1c van 5% bij gezonde personen, zal het HbA1c bij ongecontroleerde type 2 patiënten verhoogd zijn tot bijvoorbeeld 8%.
- De verhoging van het HbA1c (in dit geval met 3%) komt met name door een verhoging van de basale hyperglycemie, dus door een verhoogde nuchtere bloedglucose. Hierdoor gaat de patiënt al ongecontroleerd en met een te hoge bloedglucose de dag in, waardoor het gehele glucoseprofiel op een hoger niveau komt te liggen.
- Een mathematische berekening heeft uitgewezen dat ongeveer tweederde van de totale hyperglycemie wordt veroorzaakt door een ongecontroleerde basale hyperglycemie, en eenderde door de postprandiale pieken.
- Het is dus zaak eerst de basale hyperglycemie aan te pakken en onder controle te krijgen (eerst dient de nuchtere bloedglucose goed onder controle gebracht te worden). Hierdoor worden de pieken indirect ook aangepakt: het totale glucoseprofiel komt immers op een lager niveau te liggen.
- De mate van glykemische controle van een basale insuline ten opzichte van twee andere insuline regimes (driemaal daags maaltijdinsuline en tweemaal daags gemengde insuline) bij patienten die onvoldoende onder controle zijn met orale medicatie, is onderzocht in de 4T studie.

Riddle M. The Treat-To-Target trial and related studies. Endocr Pract 2006; 12:71-79.

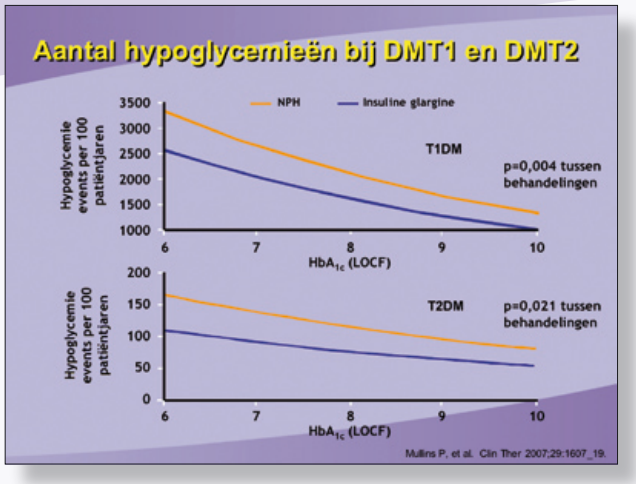
11



- Insulin analogs with longer, nonpeaking profiles may decrease the risk of hypoglycemia compared with NPH insulin.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963-72.

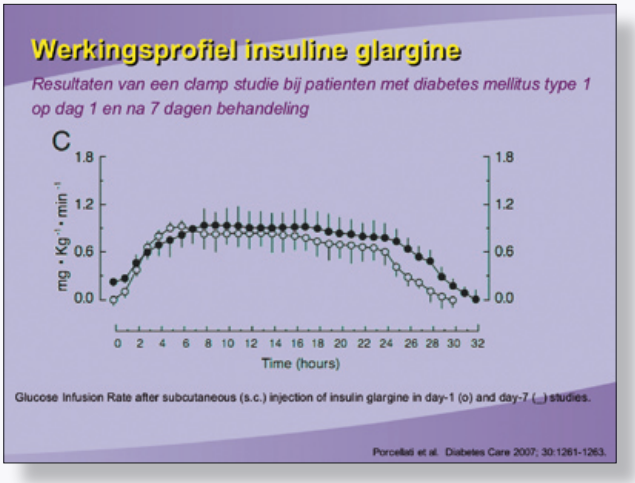
12



- Analyse van de data van 5 trials op patiëntnivo waarbij insuline glargine and NPH zijn vergeleken (1899 T1DM patiënten). Hypoglycemie rates zijn geanalyseerd middels negatieve binomiale regressie.
- Voor elk HbA1c percentage was het aantal hypoglycemieën lager bij het gebruik van glargine dan bij NPH: 10,1% ($p<0,05$) lager voor alle symptomatische hypoglycemische events, 25,2% ($p<0,05$) lager voor hypoglycemische events die bevestigd zijn na glucose bepaling <3,6 mmol/L en 24,1% (p=ns) voor ernstige hypoglycemie.

Mullins P, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2007;29:1607_19

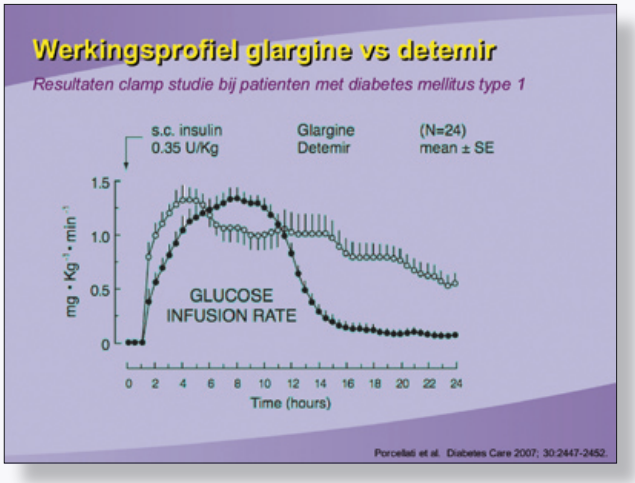
13



- Resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, cross-over clampstudie bij 20 patiënten met DMT1. De observatieperiode bedroeg 32 uur.
- Het werkingsprofiel van insuline glargine werd bepaald op dag 1 ('day 1') en na een onderhoudsbehandeling van 6 dagen met insuline glargine ('day 7').
- Uit deze studie blijkt dat insuline glargine een vlak werkingsprofiel heeft met een werkingsduur van tenminste 24 uur.
- De werking van insuline glargine neemt tussen 24 en 32 uur geleidelijk af. Deze geleidelijke afname komt overeen met de geleidelijke werkingsintrede na injectie.

Porcellati F. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Long-Acting Insulin Analog Glargine After 1 Week of Use Compared With Its First Administration in Subjects With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2007; 30:1261-1263.

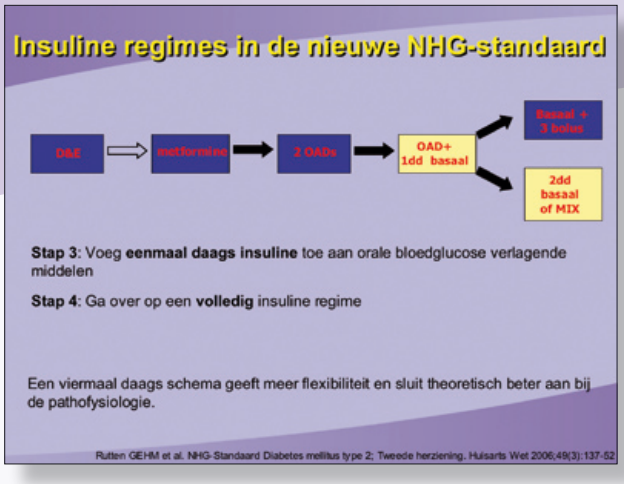
14



- Resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, cross-over clampstudie bij 24 patiënten met DMT1.
- Het werkingsprofiel van insuline glargine en insuline detemir werd bepaald na een onderhoudsbehandeling van 2 weken met respectievelijk insuline glargine en insuline detemir. Hieruit blijkt dat de werkingsduur van insuline glargine 24 uur bedraagt, terwijl dat voor insuline detemir 15,5 tot 17,5 uur is.
- Dit valt af te leiden uit de glucose infusion rate (GIR) van beide basale insuline, zoals weergegeven op deze dia. In de eerste 12 uur is er geen verschil tussen insuline glargine en insuline detemir. Daarna neemt de werking van insuline detemir steeds verder af, zodat aan het eind van de 24 uur observatieperiode insuline detemir bij 87% van de patiënten volledig is uitgewerkt.

Porcellati F. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Long-Acting Insulin Analog Glargine After 1 Week of Use Compared With Its First Administration in Subjects With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2007; 30:1261-1263.

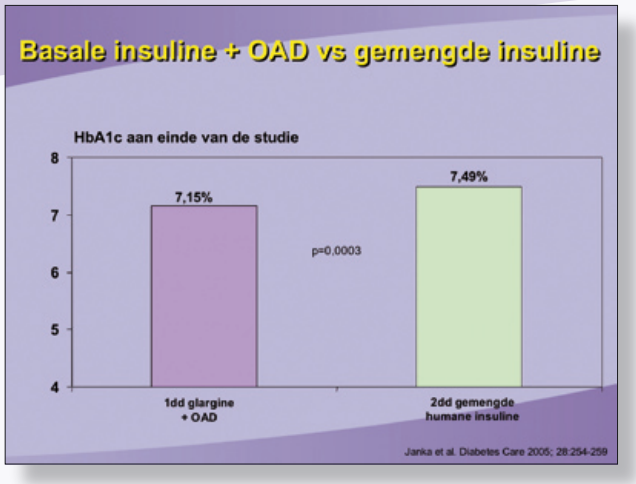
15



- Deze slide geeft de nieuwe NHG-standaard nog eens schematisch weer.
- In stap 3 wordt insuline geïntroduceerd, waarna bij onvoldoende effect in stap 4 wordt overgegaan op een volledig insulineregime.
- Hierbij bestaat de keuze uit een insuline regime van tweemaal daags gemengde insuline (of basale insuline) of een volledig basaal/bolus regime.
- Een viermaal daags schema (basaal/bolus) geeft meer flexibiliteit en sluit theoretisch beter aan bij de pathofysiologie.

Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, Heine RJ, Van Ballegooie E, Verduijn MM, Bouma M. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2; Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.

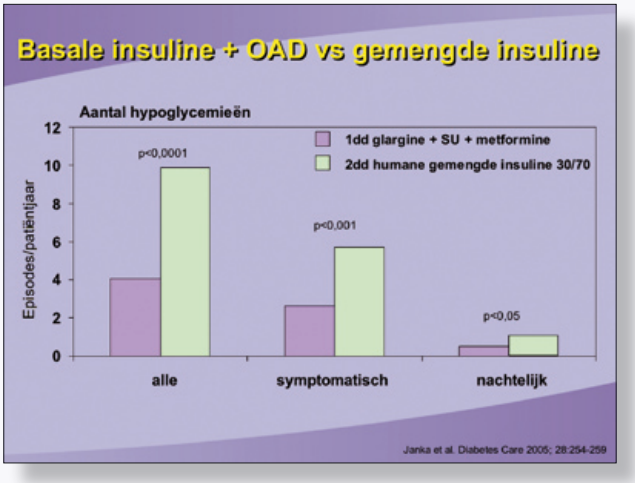
16



- Het toevoegen van eenmaal daags basale insuline aan bestaande orale medicatie (OAD) wordt in de NHG-Standaard en de ADA/EASD consensus statement aanbevolen als eerste stap bij het starten van insulinetherapie boven het starten met tweemaal daags gemengde insuline.
- Een van de studies waarbij een vergelijking is gemaakt tussen het toevoegen van eenmaal daags basale insuline (insuline glargine) aan OAD versus tweemaal daags gemengde insuline is de LAPTOP studie van Janka et al.
- 371 insuline naïeve patiënten met DMT2 niet goed onder controle op metformine + SU-derivaat werden 24 weken behandeld met:
  - Eenmaal daags insuline glargine + glimepiride + metformine.
  - Tweemaal daags humane gemengde insuline 30/70.
- Insuline glargine + OAD geeft een significant sterkere daling van het HbA1c (van 8,85% bij baseline tot 7,15% aan het eind van de behandeling) dan tweemaal daags humane gemengde insuline (van 8,83% tot 7,49%).
- Ook het aantal patiënten met een HbA1c ≤ 7% is significant groter met insuline glargine + OAD dan met tweemaal daags gemengde insuline (49,4% versus 39,0%).

Janka HU. 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; 28:254-259.

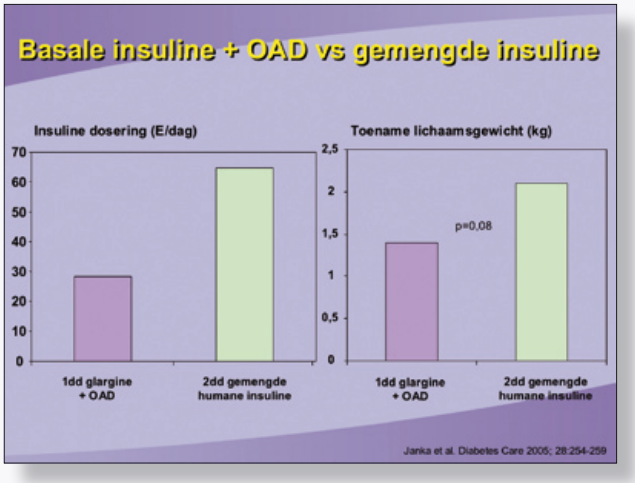
17



- De betere glycemische controle met insuline glargine + OAD resulteert niet in een toename van het aantal hypoglycemieën.
- Insuline glargine + OAD geeft ongeveer 50% minder symptomatische, nachtelijke en totaal aantal hypoglycemieën.

Janka HU. 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; 28:254-259.

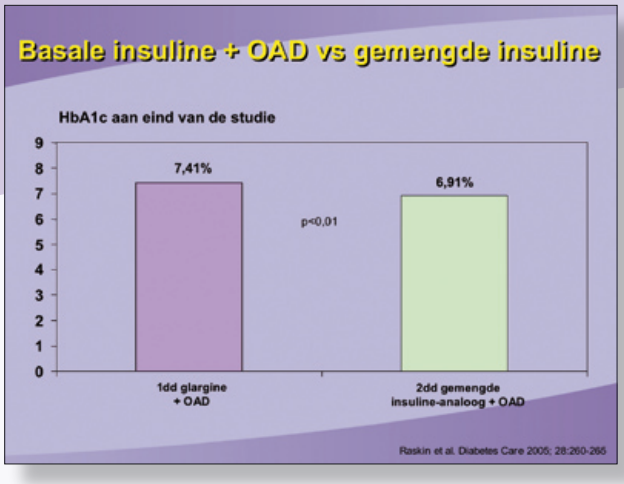
18



- De totale dagdosering insuline is 28,2 IE in de insuline glargine + OAD groep en 64,5 IE in de gemengde insuline groep.
- In de insuline glargine + OAD groep is de gewichtstoename over de behandelperiode van 24 weken minder dan in de tweemaal daags gemengde insuline groep (1,4 kg versus 2,1 kg). Dit verschil is echter niet statistische significant (p=0,08).

Janka HU. 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; 28:254-259.

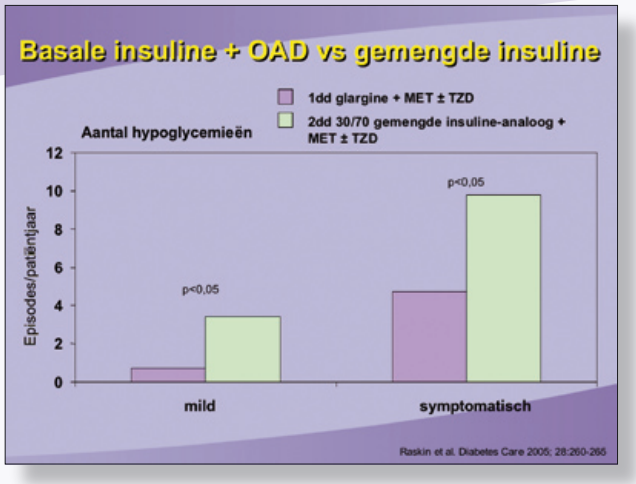
19



- Volgt nog

Raskin P. et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes Care 2005; 28:260-265.

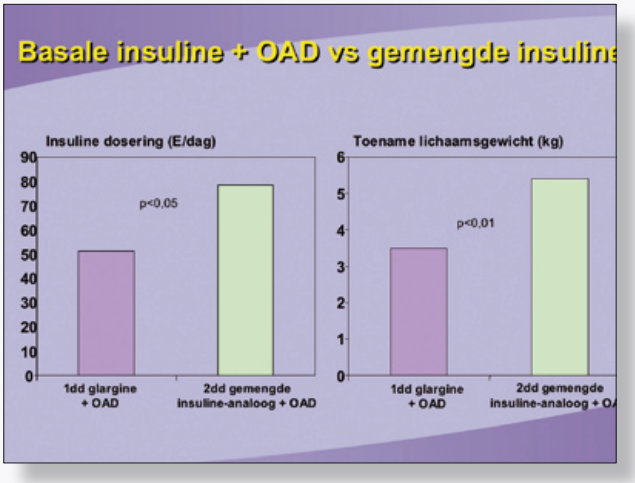
20



- Volgt nog

Raskin P. et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes Care 2005; 28:260-265.

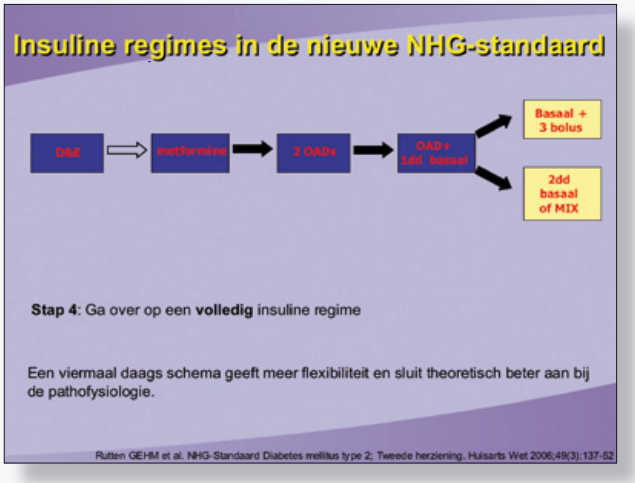
21



- De totale dagdosering insuline is 51,3 IE in de insuline glargine + OAD groep en 78,5 IE in de gemengde insuline groep (p<0,05).
- In de insuline glargine + OAD groep is de gewichtstoename over de behandelperiode van 28 weken significant minder dan in de tweemaal daags gemengde insuline groep (3,5 kg versus 5,4 kg) (p<0,01).

Raskin P. et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes Care 2005; 28:260-265.

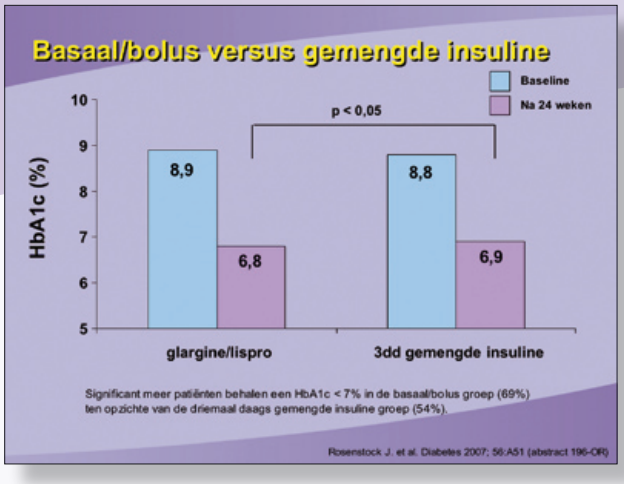
22



- Deze slide geeft de nieuwe NHG-standaard nog eens schematisch weer.
- In stap 3 wordt insuline geïntroduceerd, waarna bij onvoldoende effect in stap 4 wordt overgegaan op een volledig insulineregime.
- Hierbij bestaat de keuze uit een insuline regime van tweemaal daags gemengde insuline (of basale insuline) of een volledig basaal/bolus regime.
- Een viermaal daags schema (basaal/bolus) geeft meer flexibiliteit en sluit theoretisch beter aan bij de pathofysiologie.

Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, Heine RJ, Van Ballegooie E, Verduijn MM, Bouma M. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2; Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.

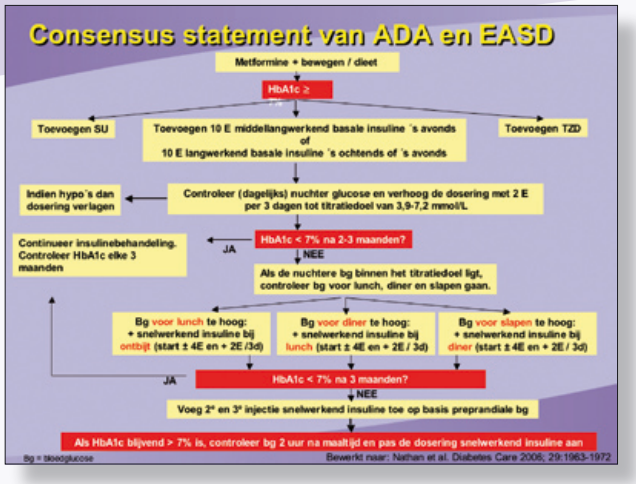
23



- 374 Patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende onder controle waren op insuline glargine plus orale medicatie werden behandeld volgens een basaal/bolus insulineregime (eenmaal daags insuline glargine plus driemaal daags insuline lispro) of een insulineregime van driemaal daags gemengde insuline.
- Significant meer patiënten behalen een HbA1c < 7% in de basaal/bolus groep (69%) ten opzichte van de driemaal wwdaags gemengde insuline groep (54%).

Rosenstock J. et al. Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes, Previously Treated with Glargine Plus Oral Agents: Prandial Premixed (Lispro/ILPS) vs. Basal/Bolus (Glargine/Lispro) Therapy. Diabetes 2007; 56:A51 (abstract 196-OR).

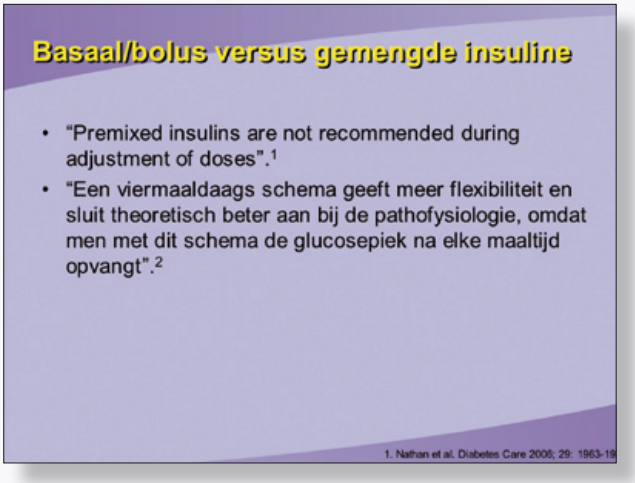
24



- Dit schema geeft de consensus weer van de Europese en Amerikaanse Diabetes Associaties betreffende de behandeling van type 2 diabetes, gebaseerd op het bereikte HbA1c.
- Indien na 3 maanden behandeling met metformine en leefstijlinterventie de glycemische controle onvoldoende is (HbA1c >7%), dient de volgende stap in de behandeling gezet te worden. Het toevoegen van een basale insuline is hierbij de meest effectieve therapie om de bloedglucose te laten dalen.
- Met het toevoegen van een basale insuline aan orale bloedglucose verlagende middelen bij patienten met diabetes mellitus type 2 resulteert in een effectieve behandeling van de basale hyperglycemie. Hierdoor wordt niet alleen de nuchtere bloedglucose genormaliseerd, maar worden (indirect) ook de postprandiale glucosepieken aangepakt.

Bewerkt naar:
Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963-72.

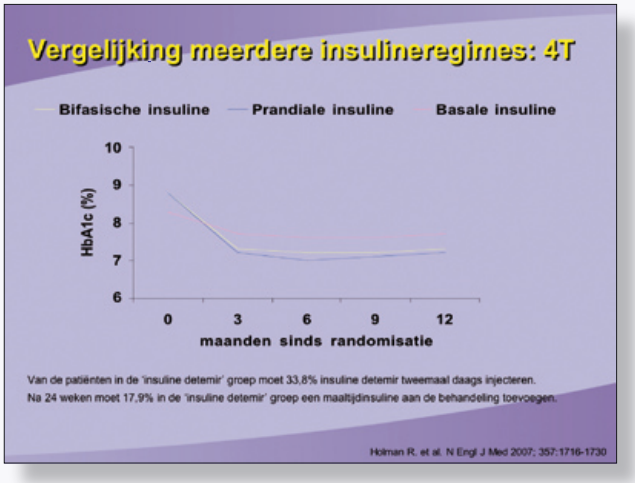
25



- Premixed insulins are not recommended during adjustment of doses.[1]
- Een viermaal daags schema geeft meer flexibiliteit en sluit theoretisch beter aan bij de pathofysiologie, omdat men met dit schema de glucosepiek na elke maaltijd opvangt.[2]

1. Nathan et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963-72.
2. Rutten et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2; Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.

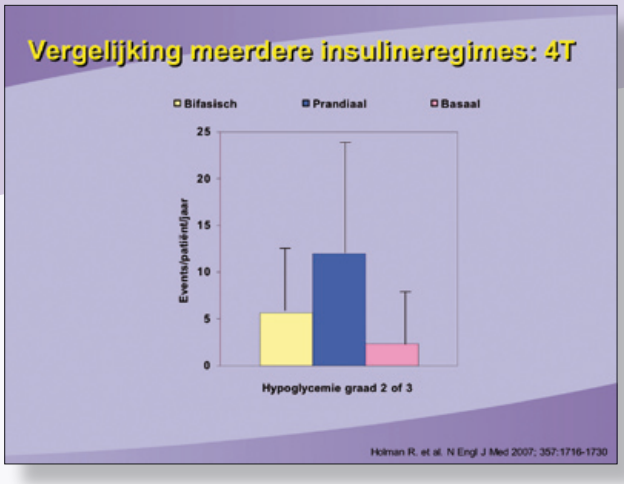
26



- De 4T studie (Treating To Target in Type 2 Diabetes) is opgezet om te onderzoeken welk insulineregime de beste glycemische controle geeft bij patiënten met diabetes type 2 waarbij orale bloedglucose verlagende middelen onvoldoende effect geven.
- Bij 708 patiënten met diabetes type 2 onvoldoende onder controle (HbA1c gemiddeld 8,5%) op orale bloedglucose verlagende middelen (voornamelijk metformine gecombineerd met een SU-derivaat) worden drie insulineregimes toegevoegd aan de bestaande behandeling: tweemaal daags gemengde insulineanaloog, driemaal daags insulie aspart of eenmaal tot tweemaal daags insuline detemir.
- De resultaten na 1 jaar geven aan dat de afname van het HbA1c percentage significant minder is in de insuline detemir groep (afname 0,8%) ten opzichte van de afname in de gemengde insuline groep (afname 1,3%) en insuline aspart groep (afname 1,4%).
- Ook wat betreft het percentage patiënten met een HbA1c ≤ 6,5% is er een verschil tussen de groepen: 8,1% voor patiënten in de insuline detemir groep tegen 23,9% en 17% voor de insuline aspart respectievelijk gemengde insuline groep.
- Deze mindere glycemische controle met insuline detemir wordt gevonden ondanks het feit dat gedurende de studie 33,8% van de patiënten in deze groep insuline detemir tweemaal daags moest gaan injecteren en 17,9% na 24 weken driemaal daags insuline aspart aan de behandeling moest toevoegen.

Holman R.R. et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007; 357:1716-1730.

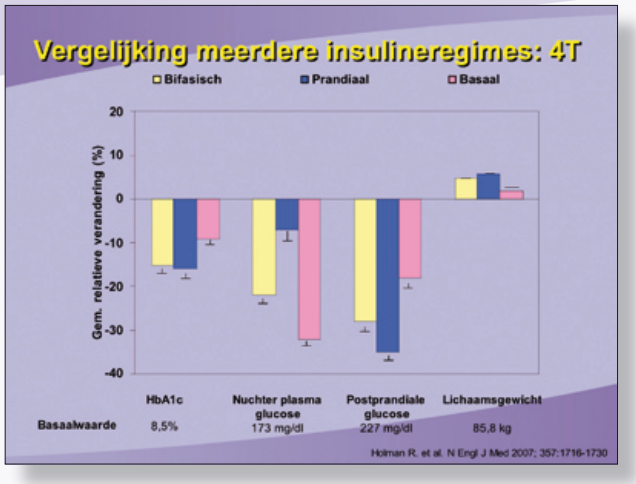
27



- Het gemiddeld aantal hypoglycemieën (graad 2, symptomatisch met een bloedglucosewaarde lager dan 3,1 mmol/L; graad 3, ernstige hypoglycemie) is ook verschillend tussen de groepen: 5,7 events per patiënt per jaar in de gemengde insuline groep, 12,0 in de insuline aspart groep en 2,3 inde insuline detemir groep.

Holman R.R. et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007; 357:1716-1730.

28



- Na 1 jaar behandeling was de relatieve verandering van het % HbA1c en de postprandiale glucose het hoogst in de prandiale groep terwijl de meeste verandering van nuchter plasma glucose werd waargenomen in de basale insuline groep.
- Patiënten in alle groepen kwamen over het algemeen aan, waarbij de prandiale groep een grotere toename in lichaamsgewicht vertoonde dan de bifasische groep en de bifasische groep weer meer dan de basale groep.

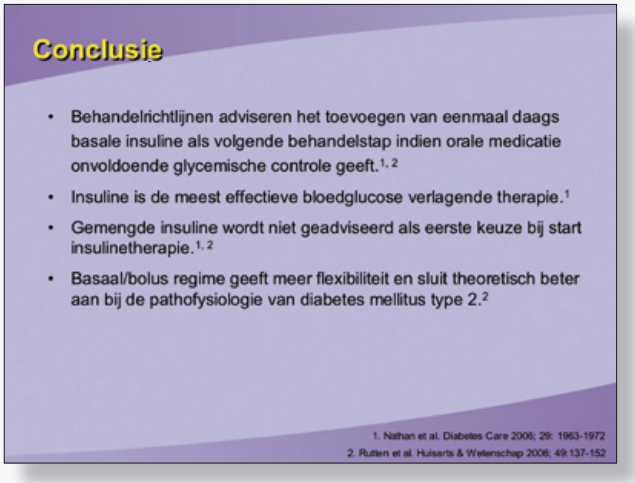
Holman R.R. et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007; 357:1716-1730.

29

- De 4-T studie geeft duidelijke aanwijzingen dat prandiale en bifasische insuline suboptimale keuzes zijn bij de start van insuline therapie en dat gebruik hiervan patiënten waarschijnlijk onnodig blootstelt aan verhoogde kansen op hypoglycemie zonder enig klinisch voordeel.
- De aanbevelingen om met insuline te beginnen hoeven niet gewijzigd te worden als gevolg van deze studie.
- Bij patiënten met een HbA1c van meer dan 7% die al maximale doseringen van twee orale middelen krijgen, is de beste benadering om verder te gaan met metformine en een basale insuline.
- De effectiviteit van detemir is lager dan verwacht in deze studie en kan worden verklaard op basis van de farmaco-0kinetiek van deze soort insuline – de halfwaardetijd is dosisafhankelijk en korter dan die van glargine.

McMahon G. et al. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Engl J Med 2007; 357:1759-1761.

30



- Behandelrichtlijnen adviseren het toevoegen van eenmaal daags basale insuline als volgende behandelstap indien orale medicatie onvoldoende glycemische controle geeft.[1, 2]
- Insuline is de meest effectieve bloedglucose verlagende therapie.[1]
- Gemengde insuline wordt niet geadviseerd als eerste keuze bij start insulinetherapie.[1, 2]
- Basaal/bolus regime geeft meer flexibiliteit en sluit theoretisch beter aan bij de pathofysiologie van diabetes mellitus type 2.[2]

1. Nathan et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963-72.

2. Rutten et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2; Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.