

Rationeel gebruik van **nieuwe** insulineanalogen bij **type-1**-diabetes

Harry Dorchy*

Samenvatting

De laatste 10 jaar werden vier ultrasnel- of traagwerkende insulineanalogen op de markt gebracht. Hoewel hun farmacokinetische eigenschappen beter zijn dan die van de humane insulines, verbeteren ze daarom het HbA1c nog niet, maar wel het levenscomfort. Bij een behandeling met 2 injecties per dag zijn ultrasnelwerkende analogen zeer nuttig als men eens wil uitslapen of een extraatje zou willen eten. Bij een basaal-prandiaal schema verminderen ze de nachtelijke hypoglykemies en de hyperglykemie bij het ontwaken.

“Intensieve” behandeling

Doel van de behandeling: complicaties voorkomen

Vooraleer we ons gaan storten op de laatste insuliner therapie die “in de mode” is, moeten we er zeker van zijn dat de doelstellingen met die middelen en strategieën kunnen worden verwezenlijkt. Zo niet, is het de patiënt die er vele jaren later de gevolgen van zal dragen.

De behandeling moet jonge diabetespatiënten beschermen tegen hypoglykemie en hyperglykemie. Hypoglykemie kan in

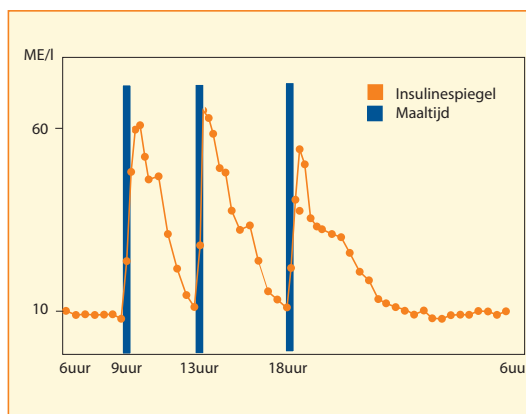
Keywords: type 1 diabetes mellitus – diabetic children – insulin analogues – insulin pharmacokinetics

enkele minuten tijd optreden en het dagelijkse leven in de war brengen, ook als ze op zichzelf niet gevaarlijk is voor de hersenen (1). Hyperglykemie kan gepaard gaan met ketoacidose. De behandeling moet de kinderen ook in staat stellen op lichamelijk en intellectueel vlak een even competitief leven te leiden als kinderen zonder diabetes en moet hun een goede levenskwaliteit verzekeren. Dat laatste hangt vooral af van het HbA1c-gehalte (2). Tot slot moet de behandeling complicaties voorkomen of vertragen. Na (tientallen) jaren kunnen inderdaad complicaties optreden door aantasting van de bloedvaten (micro- en macroangiopathie), de nieren (nierinsufficiëntie) en het zenuwstelsel.

Bij insuliner therapie probeert men de fysiologische insulinesecretie zo goed mogelijk te benaderen (**Figuur 1**).

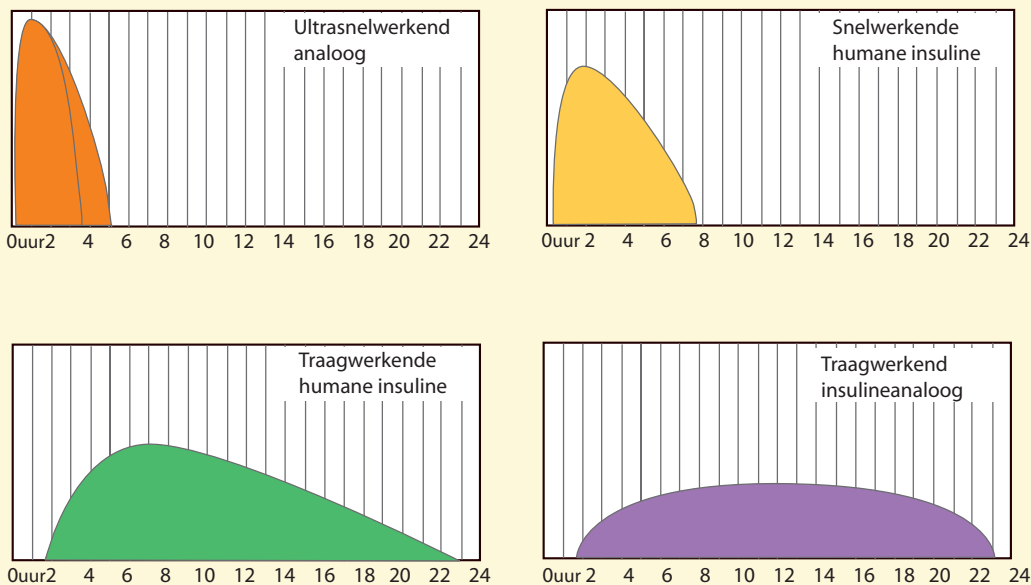
Merker van de kwaliteit van de behandeling: HbA1c lager dan 7%

Vele wetenschappelijke studies hebben bewezen dat een “goede controle” van de diabetes (d.w.z. zo normaal mogelijke bloedglucoseconcentraties) beschermt tegen diabetische complicaties (3, 4). En zelfs als er al beginnende complicaties zijn opgetreden door een inadequate behandeling – vanaf de puberteit en na 3 jaar diabetescomplicaties op te sporen met gevoelige methoden (5) – kan men die tegenhouden of zelfs doen regresseren met een betere controle. Herhaalde meting van het HbA1c vormt een “objectieve” maatstaf van de glykemiecontrole: één enkele meting weerspiegelt immers de gemiddelde glykemie van de afgelopen twee maanden. Als het HbA1c 4- tot 6-maal per jaar wordt gemeten en niet



Figuur 1: Verloop van de insulinespiegel bij een persoon zonder diabetes die 3 maaltijden per dag eet. Na de maaltijden wordt snel een korte insulinepiek bereikt die daarna weer daalt tot een lage basale insulinespiegel.

* Kliniek voor diabetologie, UKZKF, Brussel, ULB



Figuur 2: Gemiddelde werkingsduur van (ultra)snel- en traagwerkende humane insulines en insulineanalogen. De werkingsduur kan echter sterk verschillen van de ene patiënt tot de andere en bij een zelfde patiënt ook naargelang van de plaats van injectie, de temperatuur enz. Zo kan de werking van een ultrasnelwerkend analoog maximaal zijn na 3 tot 5 uur.

meer dan 1% hoger is dan de bovenste normale waarde (dus ongeveer 7% als de bovenste limiet van de normale waarden 6% bedraagt), zal de patiënt geen complicaties krijgen (3). Maar bij een hoger HbA1c stijgt het risico sneller en exponentieel, zeker als het HbA1c jarenlang verhoogd blijft.

Intensieve behandeling: HbA1c < 7% ongeacht de behandeling

Het zou zinloos en zelfs gevaarlijk zijn voor jonge diabetespatiënten als men hun een insulinetherapie of een bepaald dieet zou voorschrijven zonder de doeltreffendheid daarvan te volgen door constante meting van het HbA1c. Een optimale of "intensieve" behandeling streeft naar de genoemde doelstellingen, dus een HbA1c lager dan 7% (dus gemiddelde bloedglucoseconcentraties lager dan ongeveer 150mg/dl) zonder ernstige hypoglykemie ongeacht het type insuline (humaan of analoog) en ongeacht het insulineschema (2 of \geq 4 injecties per dag of een insulinepomp bijvoorbeeld), ongeacht het dieet, de educatie enz. Dogmatische en autoritaire verklaringen die hun waarde niet hebben bewezen, zijn uit den boze. Men kan een even goed HbA1c bereiken met 2 of 4 injecties per

dag als men goede adviezen geeft (belang van een competent multidisciplinair team) en als die worden nageleefd (rol van de patiënt en diens gezin). We hebben details over onze manier van behandelen van jonge type-1-diabetespatiënten elders gepubliceerd (6-10), onder meer in Percentiel (11). De behandeling is individueel en moet steeds worden aangepast aan de ziekte, de patiënt, de gezinssituatie en de culturele of etnische tradities. Men mag niet zomaar een behandeling met 2 injecties per dag gelijkstellen met een "conventionele" behandeling en een insulinetherapie met 4 injecties met een "intensieve" behandeling (12). De verwarring komt van een Amerikaanse studie die in 1993 werd gepubliceerd en die door veel diabetologen fout werd geïnterpreteerd (3). Een "conventionele" of "niet-intensieve" behandeling is er een die resulteert in een

patiënt zich enkele vragen stellen: 1) volg ik de richtlijnen van het diabetes team? 2) zo ja, zijn de richtlijnen valabel?

Het is interessant om te weten dat instabiliteit van de bloedglucoseconcentraties ("hypo's" en hyperglykemie) geen invloed heeft op het HbA1c, maar wel op de gemiddelde glykemie (13). Het is uiteraard beter steeds een glykemie te hebben van 70 tot 160 mg/dl.

Er is nog discussie over het relatieve effect van de pre- en postprandiale glykemiewaarden (die op school of op het werk vaak moeilijker te meten zijn) op het HbA1c. Het HbA1c zou beter correleren met de preprandiale glykemie (14). Anderzijds is bewezen dat postprandiale hyperglykemie een rol speelt in de pathogenese van complicaties, althans bij type-2-diabetes (15).

Voorts is aangetoond dat verschillen in

Doel van elke insulinetherapie: HbA1c < 7% en een goed levenscomfort.

HbA1c van meer dan 7,5% ongeacht de daarvoor ingezette middelen. Als het HbA1c niet lager komt dan 7%, moet de

HbA1c tussen patiënten bij een zelfde gemiddelde glykemie van genetische oorsprong kunnen zijn (16). Daar moet

rekening mee worden gehouden voor het risico van microvasculaire complicaties.

Juistheid van dosering van HbA1c

Het HbA1c is wel de belangrijkste parameter bij de follow-up van diabetes, maar er bestaat nog steeds geen internationale standaard om het HbA1c te meten. In heel wat Belgische laboratoria worden nog belangrijke fouten gemaakt, wat een objectieve evaluatie van de glykemiecontrole en dus van de kwaliteit van de behandeling en van het risico van complicaties bemoeilijkt. Er is dringend nood aan een gestandaardiseerde referentiemethode (17). In 2002 werd een programma voor externe evaluatie van de dosering van HbA1c gelanceerd door het IPKED (Initiatief voor Promotie van de Kwaliteit en Epidemiologie van Diabetes), dat afhangt van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. De resultaten blijken slechts in 29% van de gevallen uitstekend (fout < 0,3%) of aanvaardbaar (fout > 0,3%, < 0,5%) te zijn.

Plaats van insulineanalogen

“Humane” insulines

In het begin van de jaren tachtig werden dierlijke insulines (geëxtraheerd uit varkens- of runderpancreas) vervangen door de zogeheten humane insulines, die door DNA-recombinatietechnologie worden gemaakt. Ze wekken veel minder antistoffen tegen insuline op. Hun werking kan worden vertraagd door toevoeging van protamine of zink. De resorptie van zinkinsuline is echter zeer wisselend (30 tot 50%) en bovendien veroorzaakt zinkinsuline activatie van complement via de *alternate pathway* (18). Daarom is het beter geen zinkinsulines te gebruiken.

De commerciële “humane” insulines kunnen in 3 groepen worden ingedeeld

naargelang van hun werkingsduur:

- *Type 1*: snelwerkende insulines (**Figuur 2**) zonder protamine of zink (snelheid van werking: 10 minuten tot 1/2 uur na injectie; piek: 1,5 tot 3 uur; einde: 6 tot 8 uur);
- *Type 2*: insulines die traag werken (**Figuur 2**) door toevoeging van protamine of zink (snelheid van werking: 1 tot 2 uur; piek: 6 tot 14 uur; einde: 18 tot 24 uur);
- *Type 3*: langwerkende zinkinsulines (snelheid van werking: 3 tot 4 uur; lange werking; einde: 24 tot 28 uur).

Dierlijke en humane insulines vormen gemakkelijk hexameren in de flesjes en de patronen voor insulinepennen. Bij subcutane injectie vallen de hexameren traag uiteen in monomeren die dan in de bloedbaan dringen. Zelfs als een “humane” snelwerkende insuline 1/2 uur voor de maaltijd wordt toegediend, kan het dus gebeuren dat de insulinespiegel niet optimaal stijgt om de hyperglykemie bij absorptie van koolhydraten te controleren (19). Bovendien kan, gezien de werkingsduur van een type-1-insuline (6 tot 8 uur), lang na de maaltijd hyperinsulinemie optreden, met risico van hypoglykemie.

Dankzij ultrasnelwerkende analogen kunnen kinderen met diabetes zich een “extraatje” veroorloven. De injectie kan na de maaltijd worden toegediend. Dat is gemakkelijker en veiliger. Ze zijn ook nuttig als men wil uitslapen.

Ultrasnelle insulineanalogen

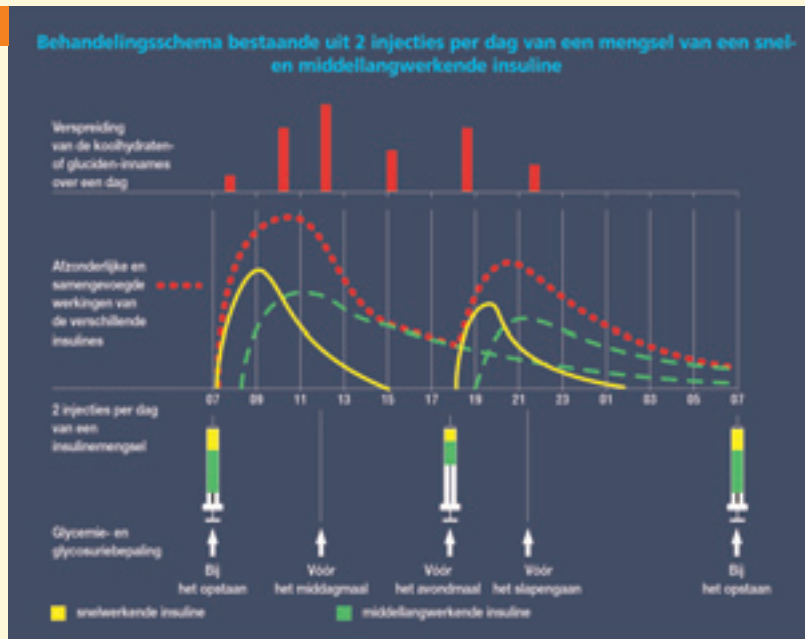
Door wijziging van de structuur van humane insuline (vandaar de benaming “analoog”) zijn vorsers erin geslaagd monomere insulines te vormen die zowat 2-maal sneller en 2-maal minder lang werken dan humane type-1-insuline (**Figuur 2**). Bijgevolg kunnen ze meteen na een maaltijd worden ingespoten, wat zeer praktisch is.

In België beschikken we nu over de ultrasnelle analogen LysB28, ProB29 (insuline

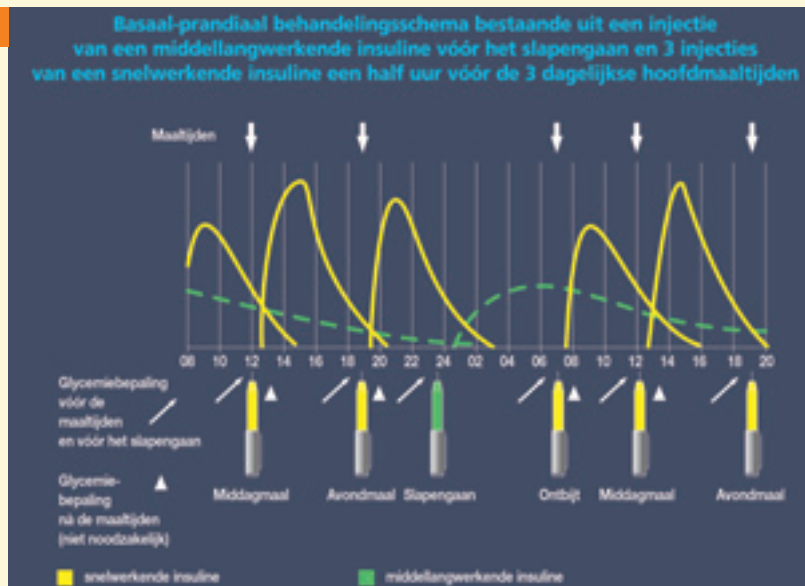
lispro of Humalog® van Lilly) en AspB28 (insuline aspart of NovoRapid® van Novo Nordisk) (**Figuur 3**) (12). Ze hebben een zelfde farmacokinetiek en metabole effecten (20) met een intra-individuele variabiliteit van 10 tot 20%, net zoals met humane insuline (21). Die analogen kunnen net voor of net na de maaltijd worden ingespoten (22). Ze brengen de postprandiale hyperglykemie beter onder controle. Insuline lispro en insuline aspart worden volledig door het Riziv terugbetaald na goedkeuring door de geneesheer-adviseur van het ziekenfonds. De voorwaarde is ≥ 3 insuline-injecties per dag, wat absurd is: kinderen kunnen een uitstekend HbA1c hebben met 2 injecties per dag (6,7) (**Figuur 4a**). In werkelijkheid jongleren ze met 3 soorten insuline: types 1 en 2 en ultrasnelwerkende in een mengsel in een spuit (**Figuur 5**) of met een insulinepen voor de ultrasnelwerkende insuline als er geen mengsel is voor een extraatje bijvoorbeeld. Met die 2 injecties kan het kind 6-maal per dag eten, wat niet het geval is met een basaalprandiaal schema. Met dat laatste schema moet bij elke maaltijd een snel- of ultrasnelwerkende insuline worden

ingespoten (**Figuren 4b en 4c**). De eerste injectie wordt gegeven voor het ontbijt en de tweede voor het avondmaal zodat er geen beslissingen moeten worden genomen op school buiten het medeweten van de ouders (8, 11). Met standaardinsulinemengsels voor insulinepennen (mengsels van (ultra)snel- of traagwerkende humane insuline of insulineanalogen) kan de insulinedosis niet precies worden aangepast, waardoor het HbA1c gaat stijgen (23).

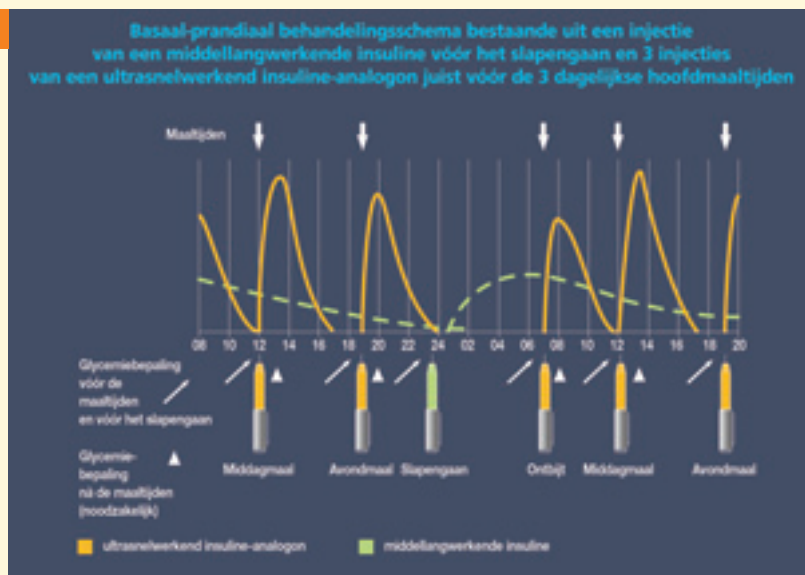
a



b



c

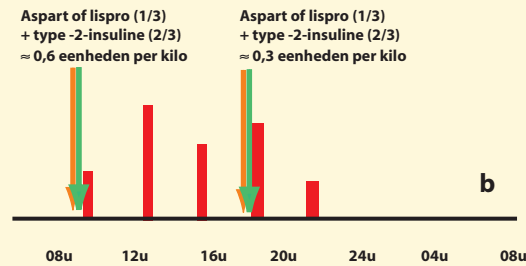
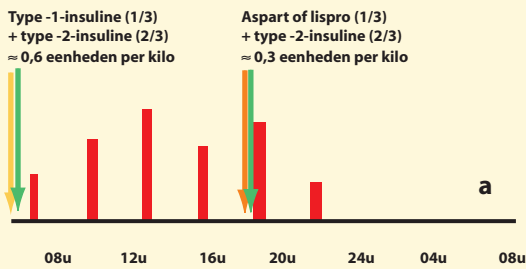


Figuur 4: Klassieke insuline-schema's.

a. Verdeling van de koolhydraten over de dag bij een kind dat 2-maal per dag een injectie krijgt van een mengsel van een type-1- en een type-2-insuline. De voeding wordt verdeeld over 6 maaltijden naargelang van het cumulatieve werkingsprofiel van de insulines. Het tussendoortje halverwege de ochtend moet meer koolhydraten bevatten dan het ontbijt. De injecties moeten 1/2 uur voor het ontbijt en het avondmaal worden gegeven.

b. Basaal-prandiaal schema met 4 injecties voor 3 maaltijden: type-1-insuline 1/2 uur voor de maaltijden en een type-2-insuline bij het slapengaan.

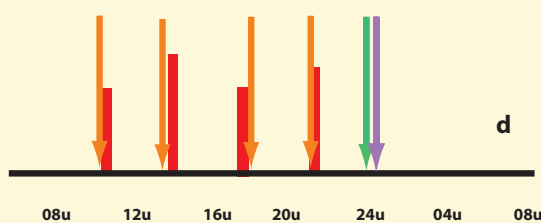
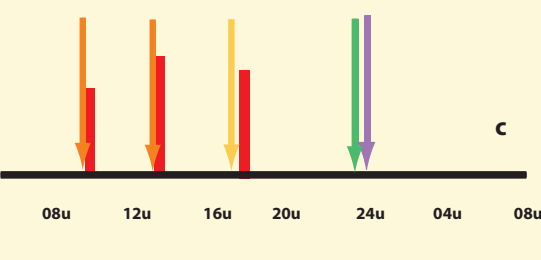
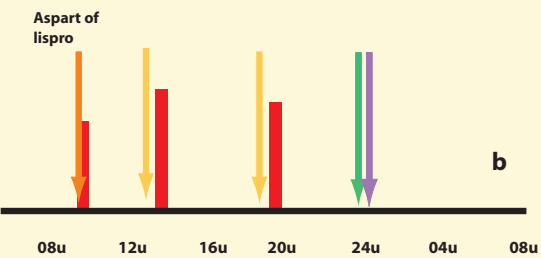
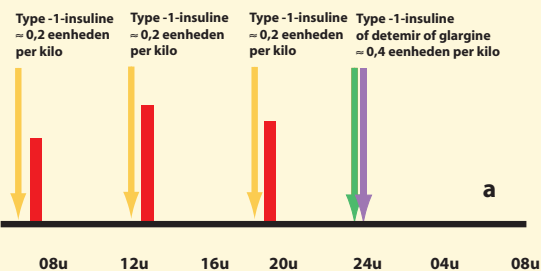
c. Basaal-prandiaal schema met 4 injecties voor 3 maaltijden: ultrasnelwerkend analoon meteen voor de maaltijden en type-2-insuline bij het slapengaan. Als er meer dan 3-4 uur tijd verloopt tussen de injectie van het ultrasnelwerkende analoon en de volgende glykemie (preprandiaal of bij het slapengaan), moet de postprandiale glykemie worden gemeten. Vaak wordt de dosis van het snelwerkende analoon enkel aangepast volgens de glykemie net voor de injectie (algoritmes of sliding scales), maar dat is fout. Zo kan men enkel compenseren, maar 's anderendaags zal zich hetzelfde probleem voordoen. Bij hyperglykemie voor het avondmaal volstaat het niet de dosis van de volgende injectie te verhogen, maar moet men ook 's anderendaags de insulinedosis voor het middagmaal verhogen (als de rest hetzelfde blijft).



Figuur 5: Varianten bij insulinetherapie met 2 injecties.

a) Vervanging van de type-1-insuline voor het slapengaan door een ultrasnelwerkend analoog. De volgende meting bij het slapengaan gebeurt minder dan 3 tot 4 uur na de injectie; die glykemie zal dan informatie geven over de werking van het analoog, wat niet meer het geval zou zijn als het interval langer zou zijn dan 3 tot 4 uur. Het avondmaal kan dan meteen na de injectie worden genuttigd.

b) Vervanging van de type-1-insuline voor het ontbijt door een ultrasnelwerkend insulineanaloog als de patiënt wil uitslapen. Er verloopt dan immers minder dan 3-4 uur tussen de injectie en meting van de glykemie voor het middagmaal. Die glykemie zal dan nog informatie geven over de werking van het analoog dat bij het ontbijt werd ingespoten. En opnieuw moet men dan geen halfuur wachten om te eten.



Figuur 6: Varianten van het basaal-prandiaal schema met 4 injecties (a, b, c, d).

Als er minder dan 3-4 uur (de duur van werking van het ultrasnelwerkende analoog) ligt tussen de preprandiale injectie en de meting van de glykemie voor de volgende maaltijd of bij het slapengaan, kan men de type-1-insuline vervangen door een ultrasnelwerkend analoog. Maar als er meer dan 6-8 uur (duur van werking van de type-1-insuline) verloopt tussen bijvoorbeeld het middagmaal en het avondmaal, moet men een lichte maaltijd inlassen met injectie van een ultrasnelwerkende insuline net voor of na de maaltijd (d). Bij nachtelijke hypoglykemie en/of hyperglykemie bij het ontwaken kan de type-2-insuline bij het slapengaan worden vervangen door een traagwerkend analoog.

diabetespatiënten die met een basaal-prandiaal schema worden behandeld, is het moeilijk de basale insuline te vervangen. De werking van humane type-2-insuline is immers maximaal rond 2-3 uur 's morgens (**Figuren 4b en 4c**), wat een risico van nachtelijke hypoglykemie inhoudt, en ze neemt af tegen de ochtend, met hyperglykemie als gevolg.

Vorsers hebben daarom getracht traagwerkende insulineanalogen te produceren om een vlakke werking te verkrijgen die beter reproduceerbaar is van dag tot dag (**Figuur 2**).

Sinds januari 2004 beschikken we in België over een langwerkend analoog, namelijk insuline glargine of Lantus® van Aventis (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulien) (**Figuur 3**). Novo Nordisk heeft ook een traagwerkend analoog ontwikkeld, namelijk detemir of Levemir® (verwijdering van threonine op positie B30 en verankering van myristinezuur op positie B29) (**Figuur 3**) (12). Levemir® is reeds geregistreerd in Europa, maar is in België nog niet te verkrijgen. Lantus® wordt ingespoten bij een pH van 4; dat resulteert in subcutane microprecipitatie bij een neutrale pH en een tragere absorptie. Levemir® wordt bij een neutrale pH ingespoten, maar bindt na absorptie aan

Tabel 1: Binding van insulineanalogen aan de insulinerceptor en de IGF-1-receptor en mitogeen potentieel in vitro in vergelijking met humane insuline (27).

	Affiniteit voor de insulinerceptor (%)	Dissociatie van de insuline-receptor (%)	Affiniteit voor de IGF-1-receptor (%)	Mitogeen potentieel (%)
humane insuline	100	100	100	100
B10Asp	205 ± 20	14 ± 1	587 ± 50	975 ± 173
aspart B28	92 ± 6	81 ± 8	81 ± 9	58 ± 22
lispro	84 ± 6	100 ± 11	156 ± 16	66 ± 10
detemir	46 ± 5	204 ± 9	16 ± 1	≈ 11
glargine	86 ± 4	152 ± 13	641 ± 51	783 ± 132

albumine, wat de werking ervan vertraagt en stabiliseert. Detemir werkt nagenoeg even lang als de humane type-2-insulines, die vaak 24 uur lang werken en niet 12 tot 14 uur zoals soms wordt beweerd. Insuline glargine werkt even lang als humane type-3-insulines (ongeveer 24 tot 30 uur). Een recente studie toont aan dat de werking van Levemir® significant constanter is dan die van Lantus®, dat zelf een betere farmacokinetische-variatioecoëfficiënt heeft dan traagwerkende humane insuline (24).

Indicaties voor traagwerkende analogen

Er zijn veel studies gepubliceerd over het nut van traagwerkende analogen bij een basaal-prandiaal schema met ≥ 4 injecties per dag. Het is duidelijk dat het HbA1c niet per se verbetert, maar ze verminderen zeker het risico van nachtelijke hypoglykemie en hyperglykemie bij het ontwaken bij patiënten die daar vatbaar voor zijn (25, 26) bij gebruik van type-2- of type-3-insuline. In dergelijke gevallen kunnen langwerkende analogen worden voorgeschreven. Levemir® wordt nog niet terugbetaald. Lantus® wordt terugbetaald bij patiënten die ≥ 3 insuline-injecties per dag geven. Sinds januari 2004 is het gebruik van Lantus® exponentieel gestegen, ook in andere indicaties dan nachtelijke hypo's en/of hyperglykemie bij het ontwaken. Lantus® kost echter bijna tweemaal meer

(5 x 3ml = 67,06 €) dan humane insuline (5 x 3ml = 37,96 €). Het gat in de sociale zekerheid zal dus nog wat groter worden, en het gebruik van Lantus® kan niet steeds worden verantwoord.

Mitogeen vermogen van insulineanalogen

Als men de structuur van humane insuline wijzigt om analogen te maken, moet men ervoor zorgen dat ze niet mitogeen (kunnen) zijn. Kurtzhals et al (27) hebben in vitro het mitogene potentieel van lispro, aspart, glargine en detemir getest in vergelijking met humane insuline en een analoog (B10Asp) dat nooit op de markt werd gebracht omdat het kankerverwekkend is (Tabel 1). Hun studie toont aan dat glargine 6- tot 8-maal sterker aan de IGF-1-receptor bindt dan humane insuline, dus iets minder dan het analoog B10Asp. IGF-1 medieert de werking van groeihormoon en stimuleert de mitose. De conclusie is: "The safety implications of the increased growth-stimulating potential of insulin glargine are unclear". Maar volgens verschillende andere studies heeft glargine geen mitogene werking (28). De kankerverwekkende werking van B10Asp zou niet te wijten zijn aan binding aan de IGF-1-receptor, maar eerder aan een trage dissociatie van de insulinerceptor, wat niet het geval is met glargine (Tabel 1). We beschikken uiteraard nog niet over in-vivo-informatie op lange termijn.

Conclusie

De laatste jaren werden vier ultrasnelwerkende en traagwerkende insulineanalogen ontwikkeld. Bij gebruik ervan zal het HbA1c niet per se verbeteren. Snel- of traagwerkende humane insulines hoeven niet stelselmatig door insulineanalogen te worden vervangen. Wel verbeteren ze het comfort in bepaalde gevallen zowel bij toediening van een insulinemengsel 2-maal per dag (wat te verkiezen is bij kinderen met type-1-diabetes) als bij een basaal-prandiaal schema met ≥ 4 injecties per dag (dat ideaal is bij adolescenten en volwassenen). Hun indicaties worden besproken en zijn alleszins ruimer dan het enige criterium dat door het Riziv wordt gehanteerd voor terugbetaling: ≥ 3 insuline-injecties per dag. Dat benadeelt kinderen met diabetes die 2-maal per dag spuiten, en kan leiden tot overconsumptie bij kinderen die 3 of meer injecties per dag geven, vooral bij gebruik van langwerkende analogen die veel duurder zijn. Bij oordeelkundig gebruik vormen insulineanalogen ongetwijfeld een aanwinst in de behandeling van type-1-diabetes. Het gaat echter om een evolutie en niet om een revolutie... (29).

Referenties

1. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002;45:108-14.

2. Dorchy H, Olinger S. Bien-être des diabétiques insulino-dépendants. Evaluation chez 100 adolescents et adultes jeunes en fonction de leur contrôle métabolique. *Presse Méd* 1997; 26: 1420-4.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;29:977-86.
4. Verougstraete C, Libert J, Dorchy H. Discordant diabetic retinopathy in homozygous twins: the importance of good metabolic control. *J Pediatr* 1999;134:658.
5. Dorchy H. Screening for subclinical complications in type 1 diabetic patients: experience acquired in Brussels. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;1:380-403.
6. Dorchy H. Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène? Quelle est la fréquence des hypoglycémies sévères et des complications subcliniques? *Arch Pédiatr* 1994;1:970-81.
7. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D. Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997;20:2-6.
8. Dorchy H. Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults: personal experience. *Diabetes Metab* 2000;26:500-7.
9. Dorchy H. Sport et diabète de type 1: expérience personnelle. *Rev Méd Brux* 2002; 23: A211-A217.
10. Dorchy H. Dietary management for children and adolescents with diabetes mellitus: personal experience and recommendations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:131-48.
11. Dorchy H. Type 1 diabetes: normale voeding en insulineschema's. *Percentiel* 2002;7:138-45.
12. Bolli GB. Rational use of insulin analogues in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003;1:9-21
13. Kerr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003;26:2728-33
14. Hillman N, Herranz L, Grande C, Villaroel A, Pallardo LF. Is HbA1c influenced more strongly by preprandial or postprandial glycemia in type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2002;25:1100-1.
15. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskinen M-R. What does postprandial hyperglycemia mean? *Diabetic Med* 2004;21:208-13.
16. Mc Carter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1259-64.
17. Miedema K. Towards worldwide standardisation of HbA1c determination. *Diabetologia* 2004;47:1143-8.
18. Duchateau J, Schreyen H, Dorchy H. Intermediate and long-acting preparations without protamine sulphate are complement activators in vitro. *Diabetes Metab* 1992;18:272-6.
19. Dimitriadis GD, Gerich JE. Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983;6:374-7.
20. Homko C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G. Comparison of insulin aspart and lis pro. Pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care* 2003;26:2027-31.
21. Heinemann L, Weyer C, Rauhaus M, Heinrichs S, Heise T. Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid-acting insulin analog insulin aspart. *Diabetes Care* 1998;21:1910-4.
22. Danne T, Aman J, Schober E, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2359-64.
23. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot H-J et al, for the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Diabetic Med* 1998;15:752-9.
24. Heise T, Nosek L, Ronn BB, 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.
25. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
26. Vague P, Selam J-L, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic 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: 590-6.
27. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, et al. Correlations of receptor binding and métabolique and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
28. Home PD, Ashwell SG. An overview of insulin glargine. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: S57-S63.
29. Dorchy H. (R)évolution de la diabétologie pédiatrique et optimisation du traitement. *Ann Pédiatr (Paris)* 1998;45:521-9.