

Przemysława Jarosz-Chobot¹, Ewa Otto-Buczowska²¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach²Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

Możliwości terapii cukrzycy za pomocą podskórnego wlewu insuliny ludzkiej

Continuous subcutaneous insulin infusion with human regular insulin

STRESZCZENIE

Ciągły podskórny wlew insuliny uważa się za najbardziej efektywny w leczeniu cukrzycy typu 1. Pozwala na znacznie lepszą kontrolę glikemii w porównaniu z terapią konwencjonalną czy nieco lepszą metodą wielokrotnych iniekcji. Wpływa także na zmniejszenie częstości i/lub ciężkości stanów hipoglikemicznych oraz umożliwia większą swobodę w codziennym życiu. W niektórych grupach pacjentów stosowanie ciągłego podskórnego wlewu insuliny może być szczególnie korzystne, na przykład u kobiet w ciąży, a także u dzieci i młodzieży. Szybkodziałające analogi charakteryzują się szybszym początkiem i krótszym czasem działania w porównaniu z insulinami ludzkimi. Zastosowanie analogów w ciągłym podskórnym wlewie insuliny wpływa na poprawę kontroli glikemii i redukcję stanów hipoglikemicznych. Należy jednak zachować bardzo dużą ostrożność, bowiem przy przerwaniu dopływu insuliny następuje bardzo szybko metaboliczna dekompensacja.

Obecnie w leczeniu cukrzycy stosuje się trzy szybkodziałające analogi: insulinę lispro, aspart i glulisinę. W porównaniu z insulinami ludzkimi typu *regular* nowe szybkodziałające analogi są szybciej absorbowane z tkanki podskórnej, początek ich działania następuje szybciej, a czas działania jest krótszy. Wynikiem tych farmakokinetycznych różnic jest poprawa poposiłkowej glikemii bez ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Brakuje jednak badań umożliwiających

ocenę odległych skutków stosowania tych insuliny. Aby zachować bezpieczeństwo, konieczne jest przeprowadzenie badań wśród dużej liczby pacjentów stosujących szybkodziałające analogi. Ponadto konieczne są badania kobiet w ciąży w celu określenia stopnia bezpieczeństwa zarówno dla matki, jak i nie-narodzonego dziecka. Insuliny te są również znacznie droższe niż insuliny konwencjonalne, co może być czynnikiem ograniczającym ich stosowanie w przypadku niektórych pacjentów. Wiele badań sugeruje, iż u większości chorych na cukrzycę krótkodziałające analogi mają tylko niewielką przewagę i że wpływ na metaboliczną kontrolę analogów i insuliny ludzkiej jest podobny.

Słowa kluczowe: intensywna insulinoterapia, ciągły podskórny wlew insuliny, analogi insuliny, ludzka insulina *regular*, randomizowane badania kontrolne

ABSTRACT

Continuous subcutaneous insulin infusion has proven to be extremely effective in treating type 1 diabetes. It provides glycemic control superior to that of conventional therapy and comparable or slightly superior to MDI. It also decreases the frequency and/or severity of hypoglycemic reactions and increases lifestyle flexibility. Some specific patient situations may be especially attractive for the use of CSII, including pregnancy and diabetes presenting in childhood or adolescents. A rapid acting analogues insulin has a more rapid onset and shorter duration of action compared with soluble insulin. Improved glycaemic control and reduction in hypoglycaemia has been reported with analogues in CSII. Caution must, however be advised as metabolic decompensation

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Przemysława Jarosz-Chobot
Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej ŚIAM
ul. Medyków 17, Katowice

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 5, 260–265

Copyright © 2005 Via Medica

Nadesłano: 08.08.2005 Przyjęto do druku: 08.09.2005

sation after interruption of CSII may be brisk. In recent years, three short-acting (insulin lispro, insulin aspart and insulin glulisine) analogues have been developed for the management of diabetes. Compared with regular human insulin, these new short-acting insulin analogues show faster subcutaneous absorption, a more rapid onset of activity and a shorter duration of action. As a result of these pharmacokinetic differences, an improved postprandial glycaemic control is achieved, reduction the risk of hypoglycemia. However, no study was designed to investigate possible long term effects. For safety purpose, we need a longterm followup of large numbers of patients who use short acting insulin analogues. Furthermore, we need well designed studies in pregnant women to determine the safety profile for both the mother and the unborn child. These new insulins are more expensive than conventional insulins and this may be a limiting factor for some patients. Many analysis suggest only a minor benefit of short acting insulin analogues in the majority of diabetic patients treated with insulin, this trial has shown that soluble human insulin and insulin analogues had similar effects upon metabolic control.

key words: intensified insulin therapy, continuous subcutaneous insulin infusion, insulin analogues, regular human insulin, randomized controlled trial

Ciągły podskórny wlew insuliny przy użyciu osobistej pompy insulinowej jest jedną z form realizacji intensywnej insulinoterapii [1–10]. Stosuje się go przede wszystkim w leczeniu cukrzycy typu 1, jednak coraz częściej bywa także wykorzystywany w terapii cukrzycy typu 2 u chorych wymagających leczenia insuliną [11]. Grupą, w której również coraz częściej stosuje się taką formę insulinoterapii, są chore w ciąży i to zarówno te z wcześniej rozpoznaną cukrzycą, jak i z cukrzycą ciążową [12].

W Polsce również zwiększa się częstość stosowania ciągłego podskórnego wlewu insuliny, zwłaszcza u małych dzieci, u których terapia za pomocą pompy insulinowej coraz powszechniej zastępuje metodę wielokrotnych wstrzyknięć insuliny [13–16]. Takie rozpowszechnienie terapii za pomocą pompy stało się możliwe dzięki działalności Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy, która zakupiła znaczną liczbę pomp dla najmłodszych dzieci, a obecnie obejmuje swoim programem także chore w ciąży. Upowszechnianiu się tej metody sprzyja również objęcie refundacją przez Narodowy Fundusz Zdrowia osprzętu dla pacjentów do 18 roku życia.

Pompa ułatwia podawanie insuliny w najbardziej zbliżonym do fizjologicznego rytmie, a ponadto zmniejsza chwiejność dobowej glikemii. Insulinę podaje się w dawce podstawowej (bazalnej) dostosowanej do dobowego podstawowego zapotrzebowania, a także w postaci bolusów, zależnych od aktualnego stężenia glukozy i przewidywanej wielkości posiłku.

Dla wielu osób zastosowanie pompy wiąże się z poprawą komfortu ich życia, jednak z różnych powodów nie wszyscy chorzy akceptują tę propozycję. Właściwy dobór pacjentów do tej metody leczenia jest więc niezwykle ważny. Przede wszystkim mogą to być jedynie chorzy, którzy akceptują swoją chorobę i są zdeterminowani do jej bardzo starannej i aktywnej kontroli. Metody tej nie można stosować u chorych labilnych emocjonalnie, wykazujących defekty w rozwoju intelektualnym bądź też cierpiących na choroby psychiczne (psychoza, depresja).

Chorzy zakwalifikowani do takiego leczenia, a w przypadku dzieci — ich opiekunowie, muszą wykazać się zdolnością rozwiązywania problemów związanych z prowadzeniem samokontroli, modyfikacją insulinoterapii zależnie od zmian kaloryczności posiłku czy aktywności fizycznej, a także umiejętnością technicznej obsługi pompy. Terapię przy użyciu pomp insulinowych musi prowadzić bardzo profesjonalny zespół terapeutyczny w ścisłej współpracy z doskonale wyedukowanym pacjentem i/lub jego opiekunami.

Osiemdziesięcioletnia historia terapii insuliną przyniosła z sobą doskonalenie nie tylko metod podawania insuliny, ale także preparatów insulinowych — począwszy od powodujących bardzo wiele działań niepożądanych wyciągów z trzustek zwierząt, aż po bardzo nowoczesne insuliny ludzkie, produkowane techniką inżynierii genetycznej.

W 1889 roku po raz pierwszy w Niemczech podano insulinę zwierzętom i ludziom, uzyskując korzystny efekt, jednak działania niepożądane były bardzo nasilone. Kolejną próbę podjęto w 1919 roku w Stanach Zjednoczonych; mimo korzystnego efektu objawy toksyczne ograniczały jednak zakres tych prób. Momentem przełomowym było podanie 11 stycznia 1922 roku preparatu insuliny 14-letniemu chłopcu, od 2 lat chorującemu na cukrzycę, który żył jeszcze 13 lat. W 1922 roku Eli Lilly (USA) wyprodukowała insulinę na skalę przemysłową. W Europie rozpoczęto produkcję insuliny w 1923 roku w firmie Nordisk (Dania). W latach 1945–1955 ustalono wzór chemiczny insuliny i określono sekwencję aminokwasów. W następnych latach doskonalono techniki produkcji leku. Uzyskano wykrystalizowane preparaty insuliny wołowej i wieprzowej określane

mianem *regular*, a następnie preparaty o działaniu przedłużonym. W latach 70. wprowadzono nową generację insuliny — insuliny monokomponentne (MC, *monocomponent insulin*). Na przełomie lat 70. i 80. za pomocą inżynierii genetycznej uzyskano insulinę ludzką. Kolejnym etapem było wyprodukowanie analogów insuliny.

Intensywną insulinoterapię można prowadzić, wykorzystując różne preparaty insuliny, jednak w ostatnich latach szczególnie często stosuje się jej analogi. Wielu autorów wskazuje na korzyści wynikające z wykorzystania analogowych preparatów insuliny w intensywnej terapii realizowanej zarówno metodą wielokrotnych wstrzyknięć [17], jak i metodą ciągłego podskórnego wlewu insuliny [18]. Dotyczy to dzieci i dorosłych, zarówno chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 [18–24].

Analogowe preparaty insuliny są korzystne zwłaszcza w leczeniu małych dzieci, także niemowląt oraz osób o aktywnym, nieuregulowanym trybie życia. Interesujący przegląd doniesień o zastosowaniu analogów w leczeniu chorych na cukrzycę przedstawili ostatnio Oiknine i wsp. [23]. Autorzy ci omówili dynamikę działania poszczególnych analogów, zestawiając ją z dynamiką konwencjonalnych preparatów insuliny ludzkich.

Obecnie powszechnie stosuje się analogi szybko działające: Lispro (Humalog) i Aspart (NovoRapid), Glulisine (Apidra) oraz analogi długodziałające — Detemir (Levemir) i Glargina (Lantus).

Doświadczenia własne, a także innych polskich autorów z zastosowaniem analogów insuliny w pompach insulinowych u młodych chorych są dobre [3–5, 7, 10, 13–16, 20]. U większości osób leczenie takie pozwala na obniżenie stężenia HbA_{1c} i średniej wartości glikemii oraz zmniejszenie częstości epizodów ciężkiej hipoglikemii. Stanowi także znaczne ułatwienie dla rodziny opiekującej się chorym dzieckiem.

Mimo wprowadzenia analogów insuliny w leczeniu chorych na cukrzycę także w intensywnej insulinoterapii, nadal ważne miejsce zajmują insuliny humanizowane: krótkodziałające — Actrapid, Humulin R, Gensulin R oraz insuliny o działaniu przedłużonym typu NPH: Insulatrad, Humulin N, Gensulin N.

Przy zastosowaniu insuliny ludzkiej w pompie insulinowej w celu zapobiegania precypitacji i zatkaniu drenu zaleca się jej buforowanie; do takich insuliny należy Velosulin firmy NovoNordisk [2].

Stosowanie analogów insuliny w terapii za pomocą wlewu podskórnego u małych dzieci, młodzieży i młodych aktywnych chorych o nieuregulowanym trybie życia jest obecnie standardem. Są jednak grupy pacjentów, u których korzystniejsze wydaje się

zastosowanie krótkodziałających buforowanych insuliny ludzkich.

Wielu autorów zwraca uwagę na fakt, iż brakuje jeszcze dostatecznej liczby randomizowanych badań dotyczących skutków długotrwałego stosowania analogów oraz istotnej skuteczności terapii tymi insulinami w porównaniu z insulinami konwencjonalnymi. W niektórych wiodących ośrodkach diabetologicznych do dziś analogii insulinowe nie są powszechnie stosowane.

Najwięcej dyskusji wywołuje zagadnienie podawania analogów insuliny kobietom w ciąży. Zastrzeżenia wzbudza zbyt krótki okres stosowania tych preparatów, co nie pozwala na ostateczną ocenę ich bezpieczeństwa [23, 25]. Ostatnio wprawdzie ukazują się coraz więcej doniesień, których autorzy uważają, że preparaty analogowe są bezpieczne [22, 26–29], takie jest również stanowisko polskich badaczy [30]. Person i wsp. [29] w randomizowanych badaniach nad zastosowaniem u kobiet w ciąży chorych na cukrzycę typu 1 iniekcji szybko działającego analogu lispro oraz krótkodziałającej insuliny ludzkiej nie stwierdzili istotnych różnic w stopniu metabolicznego wyrównania. Ogólnie jednak podkreśla się konieczność przeprowadzenia długoterminowych randomizowanych badań dotyczących wpływu analogów insuliny na płód. Dlatego też wielu autorów uważa, że u kobiet w ciąży powinno się stosować insuliny humanizowane, a przy terapii za pomocą pompy — krótkodziałające buforowane insuliny typu *regular*. Nie brak jednak głosów, że zastosowanie analogów jest korzystniejsze niż podawanie insuliny ludzkiej. Taki wniosek sformułowali między innymi Mecacci i wsp. [28], którzy przeprowadzili badania porównawcze stężenia glukozy u kobiet z cukrzycą ciążową oraz u ciężarnych bez cukrzycy; autorzy porównywali również badania antropometryczne noworodków.

Do autorów zalecających ostrożność w stosowaniu analogów należą między innymi Siebenhofer i wsp. [25], którzy porównali wyniki leczenia krótkodziałającymi analogami oraz insuliną ludzką *regular* w 42 badaniach obejmujących 7933 badanych, wśród których byli chorzy na cukrzycę typu 1, typu 2, a także na cukrzycę ciążową. Autorzy zwracają uwagę, że część analizowanych badań nie spełnia kryteriów jakościowych (EBM, *evidenced-based medicine*) i przedstawia niską wartość dowodową. Na podstawie powyższej analizy stwierdzono, iż zastosowanie szybko działających analogów u większości pacjentów wiąże się tylko z niewielkimi korzyściami przejawiającymi się niedużą, chociaż znamioną poprawą metabolicznego wyrównania, przy niezmięnionej liczbie epizodów hipoglikemii.

Badacze ci sugerują ostrożność w popularyzacji szybko działających analogów insulinowych, dopóki nie zostaną przedstawione wyniki długofalowych obserwacji dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zwracają też uwagę na konieczność wykluczenia ich działania karcinogennego oraz proliferacyjnego. Sygnalizują również, że z większości opracowań wynika, iż z badań wyłączono pacjentów z zaawansowanymi powikłaniami cukrzycy.

Podobne wyniki uzyskano w przeprowadzonej przez tych autorów metaanalizie 27 randomizowanych badań dotyczących zastosowania analogów insuliny i insuliny humanizowanej, z wykorzystaniem metody wielokrotnych wstrzyknięć i podskórnego ciągłego wlewu insuliny u chorych na cukrzycę typu 1 [31].

Robinson i wsp. [32] w swoich badaniach porównawczych przeprowadzonych w grupie 17 zdrowych mężczyzn metodą klamry metabolicznej hiperinsulinowej hipoglikemicznej z zastosowaniem insuliny aspart (NovoRapid) oraz buforowanej krótko działającej insuliny *regular* (Velosulin) oceniali repolaryzację mięśnia sercowego i stężenie hormonów kontrregulacyjnych dla obu preparatów insulinowych. Stwierdzili podobny wpływ hipoglikemii na repolaryzację mięśnia sercowego, podobny dla obu preparatów wzrost stężenia adrenaliny oraz podobne, istotne obniżenie stężenia potasu. Autorzy uznali, że zarówno krótko działająca buforowana insulina *regular*, jak i insulina aspart mają podobny wpływ hipoglikemiczny na repolaryzację mięśnia sercowego, co jest wynikiem podobnej odpowiedzi adrenergicznej na hipoglikemię po zastosowaniu obu preparatów insulinowych.

Heinemann i wsp. [33], porównując za pomocą metody pętli euglikemicznej aktywność metaboliczną podanych podskórnymi preparatów insuliny rozpuszczalnej oraz analogu aspart w grupie 19 zdrowych wolontariuszy, stwierdzili szybsze i krótsze działanie hipoglikemizujące insuliny aspart. Autorzy uznali, że różnice farmakodynamiczne obu preparatów są większe niż różnice farmakokinetyczne, jednak całkowita zmienność profilu działania insuliny aspart jest porównywalna z działaniem insuliny rozpuszczalnej.

Interesujące były badania Rave i wsp. [34], którzy porównywali profil działania insuliny podanej w randomizowanym badaniu drogą inhalacji (INH) oraz zastosowanej podskórnymi insuliny lispro (ILP) lub ludzkiej insuliny *regular* (RHI). Badacze ci przez 10 godzin monitorowali profil glikemii i stężenie insuliny u 17 zdrowych wolontariuszy. Zaobserwowano wcześniejszy początek działania insuliny INH niż RHI czy ILP, a czas działania dłuższy niż ILP i porównywalny z RHI. Ta charakterystyka zdaniem autorów wskazuje na przydatność insuliny podawanej drogą

inhalacji dla wyrównywania posiłkowej glikemii u chorych na cukrzycę.

Bode i wsp. [19] przeprowadzili w grupie 146 dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 randomizowane badania porównawcze, stosując ciągły podskórny wlew insuliny przy użyciu insuliny buforowanej *regular*, insuliny aspart oraz insuliny lispro. Nie stwierdzili istotnych różnic stężenia HbA_{1c}, podobna była częstość epizodów hipoglikemii, nie odnotowano również istotnych różnic w częstości blokady drenu doprowadzającego insulinę czy zapotrzebowaniu na insulinę, zbliżony był również lipidogram. Autorzy uznali, że przydatność wszystkich trzech zastosowanych preparatów insuliny w terapii pompowej jest podobna.

Odmienne stanowisko zajęli Garg i wsp. [27], którzy w swoich badaniach obejmujących 62 młodych chorych na cukrzycę typu 1 leczonych z zastosowaniem ciągłego podskórnego wlewu insuliny stwierdzili, że w czasie podawania insuliny lispro stężenie HbA_{1c} było znacząco niższe niż podczas stosowania buforowanej insuliny ludzkiej. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku najnowszego analogu szybko działającego — glulisiny [35].

Zastosowanie analogów w ciągłym podskórnym wlewie wymaga od chorego szczególnie dobrej edukacji, ponieważ w razie zaburzeń pracy pompy u pacjentów otrzymujących analog szybciej dochodzi do dekompensacji (1,5–2 h) niż u chorych leczonych insuliną ludzką (po 3 h), na co wskazują badania przeprowadzone przez Reichel i wsp. [36].

Na zakończenie tego krótkiego przeglądu piśmiennictwa poświęconego zastosowaniu ludzkiej insuliny krótko działającej w leczeniu przy zastosowaniu pomp insulinowych można stwierdzić, że chociaż obecnie istnieje wyraźna tendencja do wykorzystywania w terapii za pomocą pompy analogów insuliny, to nadal swoje miejsce w tego rodzaju terapii znajduje krótko działająca insulina ludzka typu *regular*; zaleca się jednak jej buforowanie, co zapobiega jej precypitacji i zatkaniu drenu.

Główną zaletą analogów jest dynamika ich działania, tzn. bardzo szybki początek i stosunkowo krótki czas działania, co zapewnia większą elastyczność, wymusza jednak znacznie częstsze wykonywanie iniekcji przy korzystaniu z metody wielokrotnych wstrzyknięć (zwykle 4–6 iniekcji insuliny szybko działającej i 1–2 iniekcje insuliny o przedłużonym działaniu) bądź też konieczność elastycznego programowania bolusów przy zastosowaniu pompy insulinowej. Z zastosowaniem analogów w terapii za pomocą pompy wiąże się również niebezpieczeństwo wynikające z bardzo krótkiego okresu, jaki upływa od

chwili przerwania dopływu insuliny do momentu wystąpienia objawów kwasicy (1,5–2 h). Wymaga to od pacjenta znakomitej edukacji i umiejętności bieżącego dostosowywania ilości podawanej insuliny do zmieniających się potrzeb. Ten rodzaj terapii jest odpowiedni dla osób o nieuregulowanym trybie życia, ale bardzo dobrze wyedukowanych i zmotywowanych do tak intensywnej terapii. Ta dynamika działania analogów ułatwia też leczenie dzieci, zwłaszcza tych najmłodszych, ich opiekunowie muszą jednak spełniać wiele warunków.

Nie bez znaczenia jest też stosunkowo krótki czas stosowania analogów i niezajomość odległych skutków ich działania, co nakazuje pewną ostrożność, zwłaszcza zalecając je kobietom w ciąży.

Dodatkowym czynnikiem ograniczającym zastosowanie analogów jest ciągle jeszcze ich wysoka cena [23], chociaż niektórzy autorzy uważają, że korzyści wynikające z poprawy kontroli równoważą ten wysoki koszt leczenia [37].

Krótkodziałające insuliny ludzkie mają odmienną dynamikę działania [21], co w pewnych sytuacjach może stanowić ich atut. Przy ich stosowaniu podczas intensywnego leczenia z wykorzystaniem wielokrotnych wstrzyknięć częstość iniekcji jest mniejsza (zwykle 3 iniekcje insuliny krótkodziałającej oraz 1–2 iniekcje insuliny o działaniu przedłużonym). Przy zastosowaniu insuliny krótkodziałającej w terapii za pomocą wlewu podskórnego należy pamiętać o wcześniejszym podaniu bolusów przed posiłkiem (ok. 20–30 min) oraz o wydłużeniu czasu odczuwania skutków (ok. 4 h) zmian przepływu podstawowego. Jest to ważne dla osób mniej wprawionych w obsłudze pompy, które korzystają przy tym z pomocy innych osób (młodsze dzieci w wieku szkolnym, osoby w podeszłym wieku itp.). Stosowanie insuliny krótkodziałającej w pompie insulinowej może być korzystniejsze niż podawanie insuliny szybko działających również w przypadku osób, które spożywają posiłki duże ilościowo czy też posiłki zawierające stosunkowo dużo tłuszczów (posiłki o niższym indeksie glikemicznym).

Pewną zaletą tych insuliny jest dłuższy czas, jaki upływa od chwili przerwania dopływu insuliny do chwili wystąpienia kwasicy (3 h).

Nie bez znaczenia jest też fakt, że insuliny ludzkie syntetyzowane na drodze inżynierii genetycznej mają już blisko 30-letnią historię, zatem już dość dobrze poznano odległe skutki ich działania.

Pewne znaczenie dla części pacjentów mogą mieć również względy ekonomiczne, ponieważ insuliny te są znacznie tańsze.

PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2004; 27: S110.
2. Lenhard M.J., Reeves G.D.: Continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2293–2300.
3. Liberatore R. Jr, Perlman K., Buccino J., Artiles-Sisk A., Daneman D.: Continuous subcutaneous insulin infusion pump treatment in children with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2004; 17 (2): 223–226.
4. Litton J., Rice A., Friedman N., Oden J., Lee M.M., Freemark M.: Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr.* 2002; 141: 490–495.
5. Maniatis A.K., Klingensmith G.J., Slover R.H., Mowry C.J., Chase Chale P.: Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: An option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107 (2): 351–356.
6. Pickup J., Keen H.: Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years; evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593–598.
7. Plotnick L., Clark L., Brancati F., Erlinger T.: Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142–1146.
8. Torrance T., Franklin V., Greene S.: Insulin pumps. *Arch. Dis. Child* 2003; 88: 949–953.
9. Weissberg-Benchell J., Antisdel-Lomaglio J., Seshadr R.: Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079–1087.
10. Wilson D.M., Buckingham B.A., Kunselman E.L., Sullivan M.M., Paguntalan H.U., Gitelman S.E.: A Two-Center Randomized Controlled Feasibility Trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 15–19.
11. Herman W.H., Ilag L.L., Johnson S.L. i wsp.: A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (7): 1568–1573.
12. Lapolla A., Dalfrà M.G., Masin M. i wsp.: Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol.* 2003; 40 (3): 143–149.
13. Minkina-Pędras M., Muchacka-Biango M., Jarosz-Chobot P., Kohler B.: Doświadczenia własne w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 1 ciągłym podskórnym wlewem insuliny (doniesienie wstępne). *Diab. Dośw. i Klin.* 2003; 2: 217–220.
14. Minkina-Pędras M., Jarosz-Chobot P., Muchacka-Binga M., Deja G., Małecka-Tendera E.: Wyrównanie metaboliczne u dzieci w wieku do 10 roku życia z cukrzycą typu 1 leczonych przy użyciu osobistych pomp insulinowych. *Endokrynol. Ped.* 2004; 3 (supl. 2): 37.
15. Otto-Buczowska E., Dworzecki T., Wiedermann G., Malanowicz B., Szot D.: Doświadczenia w zastosowaniu ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CPWI) w leczeniu cukrzycy u młodocianych chorych. *Przegl. Lek.* 2005; 62 (1): 49–53.
16. Pankowska E., Skorka A., Szypowska A., Lipka M.: Memory of insulin pumps and their record as a source of information about insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2005; 7 (2): 308–314.
17. Home P.D., Lindholm A., Riis A.: Insulin aspart vs human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet. Med.* 2000; 17: 762–770.
18. Colquitt J., Royle P., Waugh N.: Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2003; 20 (10): 863–866.
19. Bode B., Weinstein R., Bell D. i wsp.: Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 439–444.

20. Danne T., Deiss D., Hopfenmüller W.: Experience with insulin analogues in children. *Hormone Res.* 2002; 57 (supl. 1): 46–53.
21. Gale EAM for the UK Trial Group.: A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with type 1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diabet. Med.* 2000; 17: 209–214.
22. Masson E.A., Patmore J.E., Brash P.D. i wsp.: Pregnancy outcome in type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabet. Med.* 2003; 20 (1): 46–50.
23. Oiknine R., Bernbaum M., Mooradian A.D.: A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65 (3): 325–340.
24. Vazquez-Carrera M., Silvestre J.S.: Insulin analogues in the management of diabetes. *Methods Find Ex. Clin. Pharmacol.* 2004; 26 (6): 445–461.
25. Siebenhofer A., Plank J., Berghold A., Narath M., Gfrerer R., Pieber T.R.: Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 18 (4): CD003287.
26. Buchbinder A., Miodovnik M., Khoury J., Sibai B.M.: Is the use of insulin lispro safe in pregnancy? *J. Marten. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 11 (4): 232–237.
27. Garg S.K., Frias J.P., Anil S., Gottlieb P.A., MacKenzie T., Jackson W.E.: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr. Pract.* 2003; 9 (3): 187–193.
28. Mecacci F., Carignani L., Cioni R. i wsp.: Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003; 111 (1): 19–24.
29. Persson B., Swahn M.L., Hjertberg R. i wsp.: Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58 (2): 115–21.
30. Cypryk K., Sobczak M., Pertynska-Marczewska M. i wsp.: Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10 (2): P129–P132.
31. Siebenhofer A., Plank J., Berghold A. i wsp.: Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004; 47 (11): 1895–1905.
32. Robinson R.T., Harris N.D., Ireland R.H., Lindholm A., Heller S.R.: Comparative effect of human soluble insulin and insulin aspart upon hypoglycaemia-induced alterations in cardiac repolarization. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55 (3): 246–251.
33. 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 (11): 1910–1914.
34. Rave K., Bott S., Heinemann L. i wsp.: Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 2005; 28: 1077–1082.
35. Garg S.K., Ellis S.L., Ulrich H.: Insulin glulisine: a new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6 (4): 643–651.
36. Reichel A., Rietzsch H., Kohler H.J., Pflutzner A., Gudat U., Schulze J.: Cessation of insulin infusion at night-time during CSII-therapy: comparison of regular human insulin and insulin lispro. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1998; 106 (3): 168–172.
37. Radermecker R.P., Scheen A.J.: Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20 (3): 178–188.