

T.R. Pieber<sup>1</sup>, H.-C. Treichel<sup>2</sup>, B. Hompesch<sup>3</sup>, A. Philotheou<sup>4</sup>,  
L. Mordhorst<sup>5</sup>, M.-A. Gall<sup>5</sup>, L.I. Robertson<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Leopold Auenbrugger Medical University, Graz, Austria

<sup>2</sup>Johanniter Hospital, Genthin, Niemcy

<sup>3</sup>Profil Outpatient Trials GmbH, Neuss, Niemcy

<sup>4</sup>UCT Medical School, Cape Town, Republika Południowej Afryki

<sup>5</sup>Novo Nordisk, Sorgenfri, Dania

<sup>6</sup>Parklands Medical Centre, Durban, Republika Południowej Afryki

# Porównanie insuliny detemir i insuliny glargina stosowanych u chorych na cukrzycę typu 1 poddawanych intensywnej insulinoterapii

Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetic Medicine* 2007; 24: 635–642

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Celem niniejszej pracy było porównanie kontroli glikemii oraz ryzyka hipoglikemii podczas stosowania insuliny detemir 2 × dziennie lub glarginy raz dziennie u chorych na cukrzycę typu 1.

**MATERIAŁ I METODY.** Podczas trwającego 26 tygodni wieloośrodkowego, otwartego badania z grupami równoległymi 320 chorym na cukrzycę typu 1 podawano albo insulinę detemir 2 × dziennie albo glarginę raz dziennie, każdorazowo w połączeniu z przedposiłkowymi iniekcjami insuliny aspart.

**WYNIKI.** Po 26 tygodniach wartość HbA<sub>1c</sub> zmniejszyła się z 8,8% do 8,2% w grupie przyjmującej insulinę detemir i z 8,7% do 8,2% w grupie leczonej glarginą. Wartość stężenia glukozy w osoczu (PG) mierzonego na czczo w domu była niższa podczas stosowania glarginy niż w czasie podawania insuliny

detemir (7,0 mmol/l vs. 7,7 mmol/l;  $p < 0,001$ ). Ogólny 9-punktowy profil mierzonych w domu wartości glikemii był porównywalny między grupami ( $p = 0,125$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zmienności pomiarów PG u 1 pacjenta ( $p = 0,437$ ). Zróżnicowanie pomiarów przedposiłkowego stężenia PG u 1 badanego było niższe podczas stosowania insuliny detemir niż glarginy ( $p < 0,05$ ). Ogólne ryzyko hipoglikemii było podobne, nie stwierdzono różnic w występowaniu potwierdzonych epizodów hipoglikemii. Ryzyko silnej, nocnej hipoglikemii wynosiło odpowiednio: 72% i 32% i było niższe w grupie stosującej insulinę detemir ( $p < 0,05$ ). Zwiększenie masy ciała nie różniło się znacząco między grupami przyjmującymi insulinę detemir i glarginę (0,52 kg vs. 0,96 kg;  $p = 0,193$ ).

**WNIOSKI.** Leczenie insuliną detemir podawaną 2 × dziennie lub glarginą podawaną raz dziennie, każdorazowo w połączeniu z insuliną aspart, powodowało podobną kontrolę glikemii. Ogólne zagrożenie hipoglikemią było porównywalne, natomiast ryzyko nasilonej i nocnej hipoglikemii było istotnie niższe podczas stosowania insuliny detemir.

**Słowa kluczowe:** HbA<sub>1c</sub>, hipoglikemia, insulina detemir, glargina, cukrzyca typu 1

Adres do korespondencji: Thomas R Pieber, Prof MD  
Leopold Auenbrugger Medical University, Internal Medicine  
Leopold Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, Austria  
e-mail: thomas.pieber@meduni-graz.at  
*Diabetologia Praktyczna* 2007, tom 8, 7, 270–279  
Copyright © by *Diabetes UK*  
Tłumaczenie: lek. Magdalena Sildatke-Bauer  
Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

**ABSTRACT**

**BACKGROUND.** To compare glycaemic control and risk of hypoglycaemia of twice-daily insulin detemir with once-daily insulin glargine in subjects with type 1 diabetes.

**MATERIAL AND METHODS.** In this 26-week, multi-centre, open-label, parallel-group trial, 320 subjects with type 1 diabetes received either insulin detemir twice daily or insulin glargine once daily, each in combination with premeal insulin aspart.

**RESULTS.** After 26 weeks, HbA<sub>1c</sub> had decreased from 8.8 to 8.2% in the insulin detemir group and from 8.7% to 8.2% in the insulin glargine group. Home-measured fasting plasma glucose (PG) was lower with insulin glargine than with insulin detemir (7.0 mmol/l vs. 7.7 mmol/l;  $p < 0.001$ ). The overall shape of the home-measured nine-point PG profiles was comparable between treatments ( $p = 0.125$ ). Overall, there was no significant difference in within-subject variation in PG ( $p = 0.437$ ). Within-subject variation in predinner PG was lower with insulin detemir than with insulin glargine ( $p < 0.05$ ). The overall risk of hypoglycaemia was similar with no differences in confirmed hypoglycaemia. However, the risk of severe and nocturnal hypoglycaemia was 72% and 32%, respectively, lower with insulin detemir than with insulin glargine ( $p < 0.05$ ). Body weight gain was not significantly different comparing insulin detemir and insulin glargine (0.52 kg vs. 0.96 kg,  $p = 0.193$ ).

**CONCLUSIONS.** Treatment with twice-daily insulin detemir or once-daily insulin glargine, each in combination with insulin aspart, resulted in similar glycaemic control. The overall risk of hypoglycaemia was comparable, whereas the risks of both severe and nocturnal hypoglycaemia were significantly lower with insulin detemir.

**Key words:** HbA<sub>1c</sub>, hypoglycaemia, insulin detemir, insulin glargine, type 1 diabetes

**Wstęp**

W licznych badaniach, między innymi *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [1] oraz *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [2], potwierdzono, że ścisła kontrola glikemii zmniejsza częstość odległych powikłań związanych z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2 oraz opóźnia ich progresję [3–5]. Ścisłą kontrolę glikemii uzyskuje się poprzez intensywne leczenie, stosując podstawową dawkę insuliny długo- lub średnio długodziałającej, pokrywającą pod-

stawowe zapotrzebowanie na insulinę, oraz insulinę szybko działającą podawaną przed posiłkami.

Tradycyjne preparaty insuliny podstawowej, takie jak insulina NPH, charakteryzują się dużą zmiennością wchłaniania, zwiększając ryzyko wystąpienia hipoglikemii [6, 7]. Te ograniczenia przyczyniły się do opracowania nowych preparatów insuliny podstawowej, takich jak insulina detemir czy glargina.

Insulina detemir [8, 9] i glargina [10] są nowymi analogami insuliny podstawowej, charakteryzującymi się bardziej płaskim profilem działania i wydłużonym czasem oddziaływania w porównaniu z insuliną NPH [11, 12]. W badaniach klinicznych wykazano, że analogi te powodują mniejsze ryzyko hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH, jeżeli ich dawka zostanie dostosowana na podstawie stężenia glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) oraz stężenia HbA<sub>1c</sub> odpowiedniego dla pacjenta lub nawet korzystniejszego [13–24]. W przedstawionym badaniu opisano pierwsze porównanie insuliny detemir z glarginą stosowanych u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych intensywną insulinoterapią.

**Materiał i metody**

Przeprowadzono trwające 26 tygodni randomizowane (1:1), otwarte badanie z grupami równoległymi, w którym porównano stosowanie insuliny detemir 2 × dziennie z podawaniem glarginy raz dziennie, w połączeniu z przedposiłkowym stosowaniem insuliny aspart u chorych na cukrzycę typu 1. W badaniu uczestniczyło 39 ośrodków w Niemczech, Austrii i Republice Południowej Afryki. Próba obejmowała 2-tygodniowy okres przesiewowy, następnie 6-tygodniowy czas dostosowywania dawki i 20-tygodniowy okres terapii podtrzymującej. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (*Good Clinical Practice*) oraz Deklaracji Helsińskiej. Protokół badania zaaprobowowały niezależne komisje bioetyczne oraz urzędy ds. zdrowia, zgodnie z prawem obowiązującym w danym państwie. Od każdego pacjenta uzyskano pisemną, świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniu.

**Pacjenci**

Grupę osób mogących brać udział w badaniu tworzyli mężczyźni i kobiety w wieku co najmniej 18 lat, z cukrzycą typu 1 trwającą od przynajmniej 1 roku, wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) mniejszym lub równym 35 kg/m<sup>2</sup> i stężeniem HbA<sub>1c</sub> 7,5–12,0%. Przed rozpoczęciem próby pacjentów leczono podawaniem insuliny długo- lub średnio długodziałającej 2 × dziennie i 3–4 iniekcjami insuliny przed posiłkiem przez co najmniej 6 miesięcy lub

2 iniekcjami insuliny dwufazowej rano i wieczorem oraz podaniem ludzkiej rozpuszczalnej insuliny przed obiadem przez przynajmniej pół roku. Całkowita dzienna dawka insuliny wynosiła mniej niż 1,4 j./kg. Osoby z istotnymi obciążeniami, włączając: retinopatię proliferacyjną lub makulopatię wymagającą intensywnego leczenia, nawracające ciężkie hipoglikemie, nieświadomość hipoglikemii, upośledzoną funkcję wątroby lub nerek lub niekontrolowane schorzenia układu sercowo-naczyniowego, wykluczono z badania. Z próby wyłączono też kobiety w ciąży oraz karmiące piersią.

### Leczenie insuliną

Osoby uczestniczące w badaniu przypisano losowo (stosując system randomizacji telefonicznej) do otrzymywania insuliny detemir (Levemir®; Novo Nordisk A/S, Sorgenfri, Dania) rano i wieczorem lub glarginy (Lantus®; Sanofi-Aventis, Paryż, Francja) wieczorem, zgodnie z zaleceniami producenta [25]. Wszyscy badani stosowali też insulinę aspart (NovoRapid®; Novo Nordisk) przed głównymi posiłkami. Wszystkie osoby przed rozpoczęciem badania otrzymywały insulinę podstawową 2 × dziennie, więc insulinę detemir podawano w dawce podzielonej zgodnie z poprzednim sposobem stosowania, ale z 30-procentowym zmniejszając dawkę poranną i wieczorną. Glarginę podawano w dawce o 20–30% mniejszej niż poprzednia dawka całkowitej insuliny podstawowej. U osób przypisanych do grupy stosującej glarginę dawkę insuliny aspart zwiększano według potrzeby podczas 1. tygodnia, tak by skompensować zmniejszenie dziennej dawki insuliny. W czasie pierwszych 6 tygodni badania dawki insuliny detemir dostosowywano do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta tak, aby stężenie glukozy w osoczu (PG, *plasma glucose*) przed śniadaniem i przed posiłkiem wieczornym było mniejsze lub równe 7,3 mmol/l, natomiast dawki glarginy dopasowywano jedynie według stężenia PG przed śniadaniem. Dawki optymalizowano według następującego algorytmu: stężenie PG mniejsze lub równe 7,3 mmol/l — bez zmiany dawki; PG w przedziale 7,3–11,2 mmol/l — zwiększenie dawki o 10%; PG 11,2–16,8 mmol/l — zwiększenie dawki o 20%; PG powyżej 16,8 mmol/l — zwiększenie dawki o 25%. Dozowanie insuliny aspart utrzymywano na stałym poziomie podczas dostosowywania dawki, ale stosunek insuliny podstawowej do podawanej w bolusie optymalizowano podczas kolejnych tygodni badania, według zleceń badacza. Podczas 20-tygodniowego okresu podtrzymania leczenia nie zmieniano docelowych stężeń PG przed śniadaniem i przed posiłkiem wieczornym, a pacjentów proszono o utrzymanie poposiłkowego stężenia PG (90 min

po posiłku) mniejszego lub równego 10,1 mmol/l. Docelowe stężenia PG określano według wartości PG (przeliczonych z wartości stężenia glukozy we krwi) ustalonych w wytycznych *International Diabetes Federation* dla chorych na cukrzycę typu 1 [26]. Podczas 6-tygodniowego okresu dostosowywania dawki personel uczestniczący w badaniu kontaktował się z każdym pacjentem co najmniej 2 × w tygodniu; następnie kontakt z pacjentem był nawiązywany według decyzji badacza.

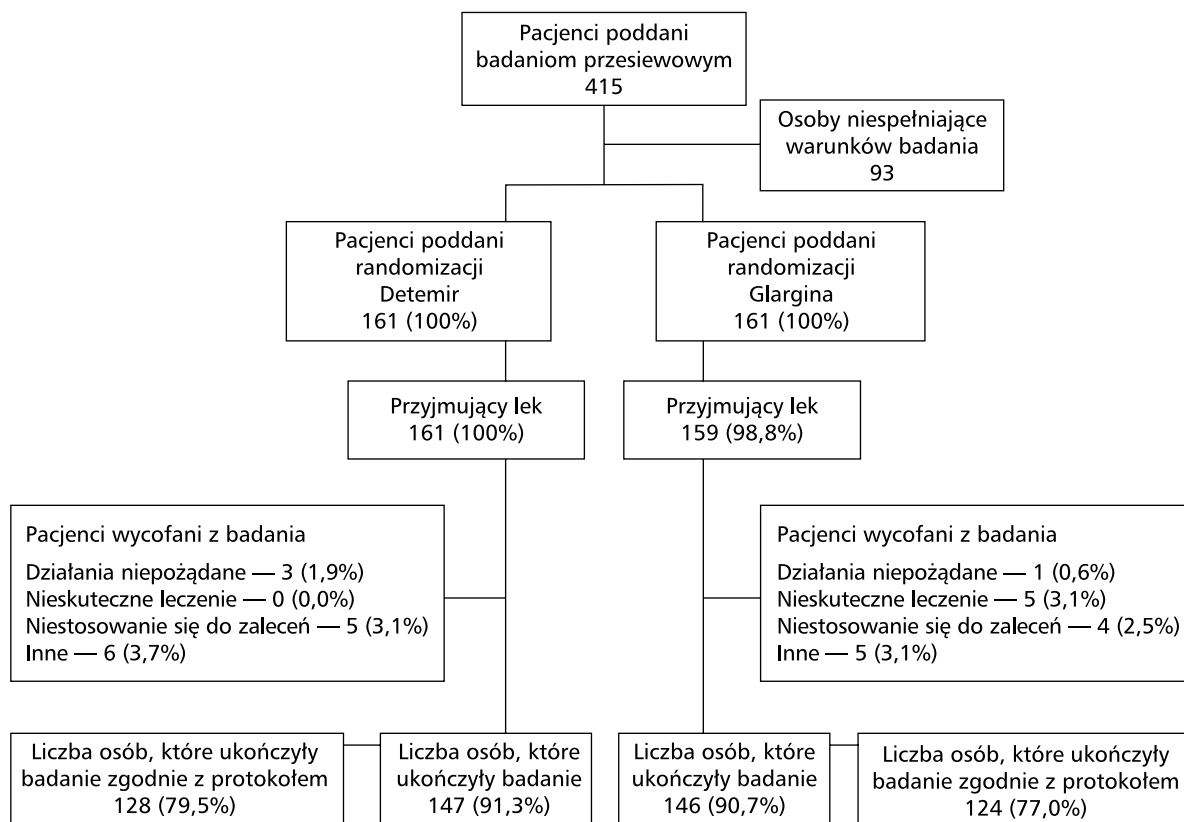
### Pomiary

Stężenie HbA<sub>1c</sub> (zakres wartości referencyjnych: 4,3–6,1%) mierzono w krwi pełnej metodą wymiany żelaza w chromatografii cieczowej wysokiej rozdzielczości (Bio-Rad Variant A1c; Bio-Rad, Hercules, Kalifornia, Stany Zjednoczone), w *Laboratorium Für Klinische Forschung* (Raisdorf k. Kiel, Niemcy). Domowe pomiary PG wykonywano przy użyciu systemu monitorującego glikemię LifeScan OneTouch®Ultra®, stosując kalibrowane paski do pomiaru. Osoby uczestniczące w badaniu miały mierzyć PG, gdy tylko to było potrzebne i jeśli tylko wystąpiły jakiegokolwiek objawy hipoglikemii. Dziesięciopunktowy profil PG (przed i po posiłkach, w nocy o 2.00 i o 4.00) oznaczono po 26 tygodniach leczenia.

Epizody hipoglikemii odnotowywano przez cały czas trwania badania i klasyfikowano jako ciężkie, jeżeli wymagały pomocy osób trzecich, jako potwierdzone, jeśli stężenie PG wynosiło poniżej 3,1 mmol/l, a pacjent nie wymagał pomocy osoby trzeciej, i jako objawowe, gdy stężenie PG miało wartość co najmniej 3,1 mmol/l lub jeżeli nie wykonano pomiaru PG i pacjent nie wymagał pomocy osoby trzeciej. Nocne epizody hipoglikemii określano jako hipoglikemię występującą w godzinach 23.00–6.00. Działania niepożądane i masę ciała odnotowywano podczas każdej wizyty lekarskiej.

### Analiza statystyczna

Wyniki analizowano w grupie zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intention-to-treat*), składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, przyjmujących badany lek. Wielkość grupy określono tak, aby udowodnić brak różnic, stosując randomizację 1:1. Zakładając odchylenie standardowe wartości HbA<sub>1c</sub> na 1,2% i klinicznie istotną absolutną różnicę w stężeniu HbA<sub>1c</sub> na 0,4%, potrzebnymi były 286 pacjentów poddanych randomizacji, aby osiągnąć moc badania równą 80%. Zakładając, że 10% pacjentów odpadnie z badania, należało poddać randomizacji 159 osób w każdej z grup.



Rycina 1. Rozkład pacjentów w grupach

Wszystkie analizy statystyczne przedstawiono w protokole badania i przeprowadzono, stosując program SPlus 2000. Analizę stężenia HbA<sub>1c</sub> po 26 tygodniach wykonano z zastosowaniem modelu ANOVA, ze sposobem leczenia i ośrodkiem jako stałymi parametrami i dostosowaniem kowariancji dla wyjściowego stężenia HbA<sub>1c</sub>. Analizę FPG po 26 tygodniach oparto na średnich pomiarach PG wykonanych w ciągu 4 dni podczas ostatniego tygodnia leczenia, stosując model ANOVA z uwzględnieniem sposobu leczenia i ośrodka jako parametru stałego oraz danego pacjenta jako parametru losowego. Ogólny kształt 9-punktowego profilu PG, mierzonego raz podczas 24 godzin w ciągu ostatniego tygodnia badania, analizowano, stosując powtórzone pomiary w modelu ANOVA. Zmienność domowych pomiarów PG u danego pacjenta wykonywanych przed śniadaniem, przed obiadem i przed wieczornym posiłkiem porównywano między dwiema grupami, stosując test prawdopodobieństwa wskaźnika. Masę ciała po 26 tygodniach i zmianę masy ciała analizowano, stosując model ANOVA z leczeniem i ośrodkiem jako danymi stałymi i masą ciała na początku badania jako zmienną. Epizody hipoglikemii występujące podczas okresu podtrzymania leczenia

analizowano jako nawracające incydenty, wykorzystując analizę regresji Coxa, stosując model łamliwości gamma. Nocne epizody hipoglikemii analizowano odrębnie. Aby uniknąć błędów spowodowanych różnicą w dostosowywaniu dawki insuliny podstawowej, porównywano epizody hipoglikemii występujące podczas ostatnich 20 tygodni badania.

## Wyniki

### Charakterystyka pacjentów

Czterystu piętnastu pacjentów poddano badaniom przesiewowym, 322 osób randomizowano (161 osób do każdej z grup) (ryc. 1). Dwie osoby przypisane do grupy przyjmującej glarginę raz dziennie nie chciały zmienić poprzedniego schematu podawania insuliny podstawowej (glargina 2 × d.) i wycofały zgodę na uczestnictwo w próbie, zanim otrzymały badany lek. W grupie przyjmującej insulinę detemir 161 osób (100%) i w grupie leczonej glarginą 159 osób (98,8%) rozpoczęło przyjmowanie badanego leku i pacjentów włączono do analizy ITT. Sto czterdzieści siedem osób (91,3%) w grupie przyjmującej insulinę detemir i 146 osób (90,7%) leczonych glarginą ukończyło badanie. Pięć osób w grupie przyjmującej

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów poddanych randomizacji i otrzymujących leczenie

	Detemir	Glargina
n (mężczyźni/kobiety)	161 (88/73)	159 (76/83)
Wiek (lata)	40 (18–79)	41 (18–70)
Masa ciała [kg]	77,5 (49,0–120,0)	75,1 (46,8–112,0)
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	25,6 (18,2–35,1)	25,5 (16,8–34,4)
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,9 (7,6–11,9)	8,8 (7,6–11,9)
Czas trwania cukrzycy (lata)	17 (1–57)	16 (1–48)
Wcześniejsze leczenie insuliną		
1 lub 3 podania insuliny podstawowej i 2–4 w bolusie	4 (2,5)	3 (1,9)
2 podania insuliny podstawowej i 2–5 w bolusie	151 (93,8)	150 (94,3)
Premix ± insulina podstawowa lub w bolusie	6 (3,7)	6 (3,8)
Dawka insuliny podstawowej na dzień [j./kg]*	0,35 (0,09–0,79)	0,37 (0,09–0,73)
Dawka insuliny w bolusie na dzień [j./kg]*	0,37 (0,10–1,04)	0,37 (0,12–1,08)

Dane podana jako średnią (zakres) lub n (%);\*nie uwzględniono osób przyjmujących premix

glarginę wycofało się z badania z powodu nieskuteczności leczenia, żadna z osób w grupie przyjmującej insulinę detemir nie zrezygnowała z badania z tego powodu. Inne powody rezygnacji z udziału w próbie obejmowały: niestosowanie się do protokołu, działania niepożądane i wycofanie zgody na uczestnictwo w badaniu. Obserwowano nieznaczną różnicę w rozkładzie płci między obiema grupami (45% vs. 52%) i masy ciała (77,3 kg vs. 75,1 kg) w grupie przyjmującej insulinę detemir, w porównaniu z osobami przyjmującymi glarginę, jednak ogólna charakterystyka pacjentów była podobna w obu grupach (tab. 1). Większość pacjentów (prawie 95% w obu grupach) leczono 2 podstawowymi i 2–5 dawkami insuliny w bolusie przed włączeniem do badania.

### Kontrola glikemii

Średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> na początku badania wynosiło 8,9% w grupie przyjmującej insulinę detemir i 8,8% w grupie leczonej glarginą (tab. 1). Stężenie HbA<sub>1c</sub>, skorygowane według stężenia wyjściowego, zmniejszyło się do 8,2% w obu grupach po 26 tygodniach leczenia (tab. 2). Wartości domowych pomiarów FPG były istotnie niższe w grupie otrzymującej glarginę raz dziennie niż w grupie przyjmującej insulinę detemir 2 × dziennie po 26 tygodniach leczenia (7,0 mmol/l vs. 7,7 mmol/l;  $p < 0,001$ ; tab. 2). Spośród osób leczonych insuliną detemir i glarginą odpowiednio 58% i 67% uzyskało docelowe PG przed śniadaniem ( $\leq 7,3$  mmol/l). Około 50% pacjentów w każdej z grup osiągnęło docelowe stężenia PG przed posiłkiem wieczornym, natomiast większość osób osiągnęła docelową wartość PG po posiłkach ( $\leq 10,1$  mmol/l; dane nieprzedstawione). Średnie stężenia PG przed obiadem i do wieczora były niższe

w grupie stosującej insulinę detemir 2 × dziennie w porównaniu z leczeniem glarginą raz dziennie, podczas gdy ogólny kształt 9-punktowego profilu domowych pomiarów PG nie różnił się istotnie między grupami ( $p = 0,125$ ; ryc. 2). Zmienność pomiarów PG przed wieczornym posiłkiem u danego pacjenta była istotnie mniejsza w grupie osób stosującej insulinę detemir w porównaniu z grupą leczoną glarginą, natomiast zmienność pomiarów PG przed śniadaniem i przed obiadem była porównywalna między grupami (tab. 2). Zmiana masy ciała po 26 tygodniach leczenia nie różniła się między grupami (insulina detemir: 0,52 kg vs. glargina: 0,96 kg; tab. 2).

### Epizody hipoglikemii

Ogólne ryzyko wystąpienia hipoglikemii było porównywalne między obiema grupami (tab. 3) i dostosowane do stężenia HbA<sub>1c</sub> tak, aby możliwe różnice w kontroli glikemii nie wpływały na wyniki. Podczas 6 tygodni dostosowywania dawki i w trakcie określonego wcześniej 20-tygodniowego okresu terapii podtrzymującej liczba epizodów hipoglikemii w grupie przyjmującej insulinę detemir 2 × dziennie i glarginę raz dziennie była podobna. W czasie 20 tygodni leczenia podtrzymującego całkowite zagrożenie ciężkim epizodem hipoglikemii i całkowite ryzyko nocnej hipoglikemii wynosiły odpowiednio 72% oraz 32% i były niższe w grupie przyjmującej insulinę detemir w porównaniu z glarginą ( $p < 0,05$ ; tab. 3). Odpowiada to występowaniu 4,3 epizodów nocnej hipoglikemii na osobę w ciągu roku podczas stosowania insuliny detemir w porównaniu z 6,6 incydenta w trakcie stosowania glarginy.

Podczas przyjmowania insuliny detemir nie obserwowano epizodów ciężkiej nocnej hipoglike-

Tabela 2. Wybrane dane dotyczące skuteczności po 26 tygodniach leczenia

	Detemir	Glargina	Różnica (detemir–glargina)	95% CI	p
Kontrola glikemii [najmniejszy kwadrat średniej (SE)]					
HbA <sub>1c</sub> (%)*	8,16 (0,084)	8,19 (0,082)	-0,030	(-0,25; 0,19)	-
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	7,71 (0,12)	7,01 (0,12)	0,70	(0,38; 1,02)	< 0,001
Dawka insuliny [średnia (SD)]					
Insulina podstawowa rano [j./kg]	0,21 (0,10)	-	-	-	-
Insulina podstawowa wieczorem [j./kg]	0,26 (0,12)	0,35 (0,13)	-	-	-
Całkowita insulina podstawowa [j./kg]	0,47 (0,21)	0,35 (0,13)	-	-	-
Całkowita insulina w bolusie [j./kg]	0,36 (0,20)	0,39 (0,16)	-	-	-
Masa ciała [najmniejszy kwadrat średniej (SE)]†					
Masa bezwzględna [kg]	76,8 (0,26)	77,3 (0,25)	-0,44	(-1,11; 0,23)	0,193
Zmiana masy ciała [kg]	0,52 (0,26)	0,96 (0,25)	-0,44	(-1,11; 0,23)	0,193
Zmienność średniej pomiarów PG u jednego pacjenta [SD (CV %)]					
Przed śniadaniem [mmol/l]	2,44 (31,3)	2,24 (31,9)	-	-	0,085
Przed obiadem [mmol/l]	2,41 (33,3)	2,52 (33,4)	-	-	0,326
Przed wieczornym posiłkiem [mmol/l]	2,62 (33,1)	2,89 (35,0)	-	-	0,049
Całkowita [mmol/l]	2,62 (34,2)	2,67 (35,0)	-	-	0,437

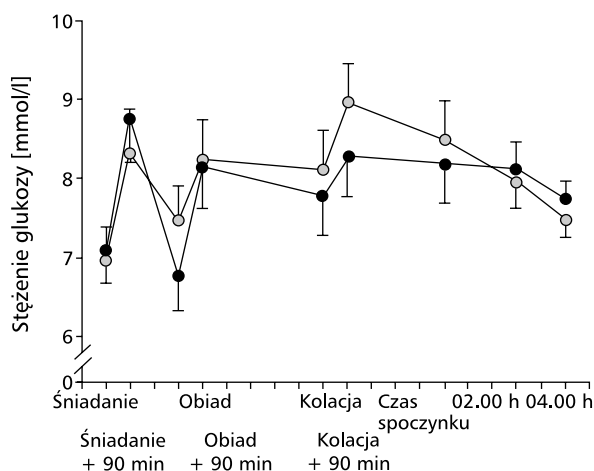
\*HbA<sub>1c</sub> skorygowana według wartości wyjściowych i oparta na szacowanych średnich; †masa ciała skorygowana według wartości wyjściowych i zmiany w HbA<sub>1c</sub>; SE (standard error) — standardowy błąd; SD (standard deviation) — standardowe odchylenie; CI (confidence interval) — przedział ufności; CV (coefficient of variation) — współczynnik wariacji

mii. Częstość występowania nocnych hipoglikemii (każdego rodzaju) była niższa podczas stosowania insuliny detemir 2 × dziennie niż w przypadku podawania glarginy raz dziennie, chociaż różnicę istotną statystycznie stwierdzono tylko dla objawowych hipoglikemii nocnych, klasyfikowanych jedynie na podstawie występowania objawów hipoglikemii (tab. 3). Nie obserwowano różnicy w występowaniu potwierdzonych epizodów hipoglikemii. Czterech pacjentów przyjęto do szpitala ze względu na hipoglikemię — 1 osobę z grupy przyjmującej insulinę detemir (śpiączka hipoglikemiczna po podaniu dawki insuliny podstawowej) i 3 osoby z grupy stosującej glarginę (śpiączka hipoglikemiczna po podaniu insuliny w bolusie i hipoglikemia po zastosowaniu insuliny w bolusie oraz występującym następnie stresie i przyjęciu mniejszej ilości posiłku).

### Dawki insuliny

Po 26 tygodniach średnia dzienna dawka insuliny podstawowej była większa w grupie stosującej insulinę detemir w porównaniu z grupą przyjmującą glarginę (0,47 j./kg vs. 0,35 j./kg; tab. 2); jednak dawki insuliny w bolusie były nieznacznie mniejsze w grupie leczonej insuliną detemir (0,36 j./kg vs. 0,39 j./kg; tab. 2). Dlatego też całkowita średnia dzienna dawka insuliny wynosiła 0,83 j./kg w grupie przyjmującej insulinę detemir w stosunku do 0,74 j./kg w gru-

pie stosującej glarginę. Średnia wieczorna dawka insuliny detemir była nieznacznie większa niż średnia dawka poranna (0,26 j./kg vs. 0,21 j./kg). Po pierwszych 8 tygodniach leczenia pacjenci w obu grupach uzyskali powyżej 90% średniej dziennej dawki insuliny stosowanej po 26 tygodniach, co oznacza, że dostosowanie podstawowej dawki insuliny nastąpiło głównie w pierwszych tygodniach leczenia.



Rycina 2. Oszacowane średnie (± 2 SE) 9-punktowego wykresu domowego pomiaru stężenia glukozy po 26 tygodniach leczenia insuliną detemir podawaną 2 × dziennie (●) lub glarginą raz dziennie (○)

Tabela 3. Epizody hipoglikemii podczas dostosowywania dawki insuliny (1–6 tygodni) i okresu podtrzymania leczenia (7.–26. tydzień)

	Okres leczenia (tygodnie)*	Detemir		Glargina		Detemir/glargina	
		n (%) <sup>†</sup>	E <sup>‡</sup>	n (%) <sup>†</sup>	E <sup>‡</sup>	RR <sup>§</sup> (95% CI)	p
<b>Wszystkie</b>							
Wszystkie	1.–6.	124 (77,0)	854	120 (75,5)	951	–	–
	7.–26.	126 (79,7)	1952	118 (76,6)	1923	0,96 (0,68; 1,35)	0,811
Nocne	1.–6.	59 (36,6)	112	62 (39,0)	165	–	–
	7.–26.	77 (48,7)	254	81 (52,6)	381	0,68 (0,46; 0,99)	0,046
<b>Ciężkie (konieczna asysta innych osób)</b>							
Wszystkie	1.–6.	5 (3,1)	6	6 (3,8)	9	–	–
	7.–26.	3 (1,9)	4	12 (7,8)	15	0,28 (0,08; 0,98)	0,047
Nocne	1.–6.	2 (1,2)	2	4 (2,5)	4	–	–
	7.–26.	0 (0,0)	0	4 (2,6)	4	NA <sup>¶</sup>	NA <sup>¶</sup>
<b>Potwierdzone (PG &lt; 3,1 mmol/l i niewymagające asysty innych osób)</b>							
Wszystkie	1.–6.	112 (69,6)	557	109 (68,6)	624	–	–
	7.–26.	120 (75,9)	1253	108 (70,1)	1330	0,89 (0,62; 1,28)	0,515
Nocne	1.–6.	47 (29,2)	79	50 (31,4)	117	–	–
	7.–26.	67 (42,4)	192	73 (47,4)	259	0,75 (0,50; 1,13)	0,169
<b>Objawowe (PG ≥ 3,1 mmol/l lub bez pomiaru PG, nie wymaga asysty innych osób)</b>							
Wszystkie	1.–6.	67 (41,6)	291	66 (41,5)	318	–	–
	7.–26.	69 (47,3)	695	74 (48,1)	578	1,18 (0,70; 1,99)	0,538
Nocne	1.–6.	21 (13,0)	31	23 (14,5)	44	–	–
	7.–26.	30 (19,0)	62	37 (24,0)	118	0,52 (0,28; 0,98)	0,043

\*Okres leczenia: 1–6 tygodni — okres dostosowania dawki; 7–26 tygodni — okres podtrzymania leczenia; <sup>†</sup>n — liczba osób zgłaszających co najmniej 1 epizod; % — odsetek osób zgłaszających co najmniej 1 epizod; <sup>‡</sup>E — liczba zgłoszonych epizodów odpowiednio w okresie dostosowywania dawki i okresie podtrzymania leczenia; <sup>§</sup>RR (*relative risk*) — ryzyko względne, lepszą skuteczność leku stwierdzano, gdy wyższe ograniczenie przedziału ufności ryzyka względnego wynosiło < 1; <sup>¶</sup>NA (*non applicable*) — niestosowany; nie stosowano testów statystycznych ze względu na brak zgłoszeń podczas leczenia detemirem. Epizody nocnej hipoglikemii były odnotowywane w godzinach 23.00–6.00; PG (*plasma glucose*) — stężenie glukozy w osoczu

### Działania niepożądane

Ogólna częstość i nasilenie działań niepożądanych wiążących się z leczeniem były podobne podczas stosowania insuliny detemir 2 × dziennie i glarginy raz dziennie. Poważne działania niepożądane zgłaszało 8,7% pacjentów leczonych insuliną detemir i 6,9% przyjmujących glarginę. Z wyjątkiem 1 osoby, która uległa wypadkowi i złamała kość, oraz chorego, u którego wystąpiły wymioty i kamica żółciowa, wszystkie istotne działania niepożądane były pojedynczymi epizodami występującymi u pojedynczych osób; najpoważniejsze działania niepożądane prawdopodobnie nie wiązały się z cukrzycą i nie występowały w charakterystycznym schemacie. Korelację z leczeniem uznano za prawdopodobną lub możliwą w 1 przypadku poważnego działania niepożądanego (śpiączka hipoglikemiczna) w grupie przyjmującej insulinę detemir w porównaniu z 4 przypadkami w grupie stosującej glarginę (retinopatia proliferacyjna, śpiączka hipoglikemiczna, 2 przypadki hipoglikemii).

Trzy osoby z grupy przyjmującej insulinę detemir wyłączono z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (reakcja alergiczna w obrębie oczu, wypadnięcie krążka międzykręgowego i uszkodzenie krążka międzykręgowego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa); 1 osobę z grupy przyjmującej glarginę wycofano z leczenia po stwierdzeniu rozwoju retinopatii proliferacyjnej. U 4 osób w każdej z grup wystąpiły klinicznie istotne zmiany podczas badania dna oka/fotografii dna oka, wykonywanych podczas badania.

### Dyskusja

Przedstawione 26-tygodniowe badanie jest pierwszym porównaniem kontroli glikemii oraz ryzyka hipoglikemii przeprowadzonym metodą *head-to-head* między osobami przyjmującymi insulinę detemir 2 × dziennie i glarginę 1 raz dziennie. Oba leki stosowano wraz z insuliną aspart przed posiłkami. Badania miało charakter otwarty. Teoretycznie moż-

liwe byłyby przeprowadzenie badania metodą ślepej próby, stosując 2 przezierne roztwory, co powodowałoby uniknięcie możliwych błędów. Jednak zastosowanie metody ślepej próby wymagałoby wdrożenia procedury próby podwójnie pozorowanej (*double dummy*), co musiałoby spowodować zmiany w sposobie podawania leku. Byłoby to trudne ze względów technicznych i praktycznych, ponieważ wymagałoby zapewnienia nienaruszenia specyfikacji chemicznej preparatów insuliny. Projekt badania z podawaniem insuliny detemir rano i wieczorem oparto na wynikach kilku badań klinicznych wykazujących, że niektóre osoby odnoszą korzyści ze stosowania insuliny detemir 2 × dziennie [16, 27, 28]. Glarginę stosowano raz dziennie, zgodnie z wytycznymi producenta [25], chociaż stosowanie glarginy 2 × dziennie nie jest rzadkie [29]. Podawanie glarginy rano i wieczorem powodowało istotnie wyższe całkowite stężenie insuliny podstawowej [29, 30]. Stosowanie insuliny detemir 2 × dziennie, podczas gdy glargina była stosowana raz dziennie, może więc tłumaczyć większą całkowitą dzienną dawkę insuliny detemir i ogranicza odpowiednie porównanie dawek insuliny oraz skuteczności preparatów insuliny. Ponieważ całą dawkę glarginy podawano wieczorem, łatwiej było osiągnąć docelowe wartości PG przed śniadaniem, zgodnie z algorytmem protokołu badania, kończąc dostosowywanie dawki, co mogło powodować niższą wartość średniego FPG (7,0 mmol/l vs. 7,7 mmol/l;  $p < 0,001$ ) w grupie przyjmującej glarginę. To może wskazywać, że dłuższy okres dostosowywania dawki mógłby powodować niższe średnie FPG w grupie przyjmującej insulinę detemir. Insulinę detemir dodatkowo dostosowywano według wartości stężenia PG przed posiłkiem wieczornym, co mogło powodować zwiększenie dziennej dawki podstawowej insuliny. To potwierdza obserwację, że osoby w grupie przyjmującej insulinę detemir wymagały mniejszych dawek insuliny w bolusie.

Stężenie HbA<sub>1c</sub> poprawiło się o 0,6% w obu grupach i było porównywalne pod koniec badania; jednak po 26 tygodniach leczenia nie osiągnięto docelowego stężenia wynoszącego 7,0% [28]. Chociaż zastosowanie analogów insuliny podawanych w podstawowej dawce i bolusie poprawiało kontrole glikemii [16, 19, 27, 31–33], zmniejszenie stężenia HbA<sub>1c</sub> uzyskane podczas badania było równe lub większe niż w innych badaniach klinicznych. Prawdopodobnie było to spowodowane wyższym podstawowym stężeniem HbA<sub>1c</sub> obserwowanym u pacjentów uczestniczących w badaniu, nie można jednak wykluczyć, że niższe stężenie HbA<sub>1c</sub> mogło być osiągnięte po wydłużeniu czasu leczenia. Ponadto

badacze i pacjenci mogli niechętnie zwiększać dawkę nowej insuliny podstawowej, obawiając się hipoglikemii. Zmienność średnich stężenia FPG u jednego pacjenta była porównywalna w obu grupach, chociaż zmienność wartości PG przed wieczornym posiłkiem była mniejsza w grupie stosującej insulinę detemir w porównaniu z grupą przyjmującą glarginę ( $p = 0,049$ ). Można tego było oczekiwać, ponieważ glarginę podawano raz dziennie wieczorem, co mogło powodować, że efekt jej działania zanikał w porze przed wieczornym posiłkiem następnego dnia, powodując większą zmienność wartości glikemii. Efekt zmniejszenia był potwierdzony przez niższą średnią wartość PG przed obiadem w grupie przyjmującej insulinę detemir w porównaniu z glarginą (7,8 mmol/l vs. 8,1 mmol/l) [34].

Chociaż ogólne ryzyko hipoglikemii nie różniło się istotnie między grupami, zagrożenie zarówno ciężką hipoglikemią, jak i nocną hipoglikemią było istotnie mniejsze w grupie stosującej insulinę detemir w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących glarginę. Skorygowanie wyników względem HbA<sub>1c</sub> wykazało, że zmniejszenie ryzyka nie było spowodowane różnicami w kontroli glikemii. Wyższy odsetek osób leczonych glarginą uzyskał docelowe PG przed śniadaniem i wydaje się, że stężenia PG były nieznacznie wyższe podczas stosowania insuliny detemir 2 razy dziennie niż w trakcie podawania glarginy w godzinach porannych (ryc. 2). Dlatego nie można wykluczyć, że niższe ryzyko nocnej hipoglikemii obserwowane podczas stosowania insuliny detemir wynika z wyższych nocnych stężeń glukozy. W dalszych badaniach należałoby przeanalizować, czy niższe ryzyko nocnej hipoglikemii jest spowodowane profilem farmakokinetycznym insuliny detemir, czy także podawaniem jej 2 × dziennie. Hipoglikemia jest jednym z działań niepożądanych, których najbardziej obawiają się pacjenci i lekarze, związanym z istotnym wzrostem zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, zwiększeniem częstości występowania zaburzeń funkcji neurologicznych i poznawczych oraz dodatkowym ryzykiem urazów i wypadków drogowych [35]. Dlatego stosowanie preparatów insuliny, takich jak insulina detemir, które charakteryzują się niższym ryzykiem ciężkich epizodów hipoglikemii, byłoby korzystne dla chorych na cukrzycę.

Podsumowując, leczenie insuliną detemir podawaną 2 × dziennie jest tak skuteczne jak przyjmowanie glarginy raz dziennie, w połączeniu z przedposiłkowym stosowaniem insuliny aspart. Zmniejszenie ryzyka epizodów ciężkiej i nocnej hipoglikemii wskazuje, że insulina detemir ma potencjalne zalety



w porównaniu z glarginą podczas leczenia chorych na cukrzycę typu 1.

### Konflikt interesów

Przedstawione badanie było sponsorowane przez Novo Nordisk A/S; firma ta opracowała też plan próby i analizowała jej wyniki. T.R.P. należy do rady doradczej Novo Nordisk A/S. Novo Nordisk produkuje i sprzedaje farmaceutyki służące do leczenia cukrzyki. T.R.P. otrzymywał zapłatę od Novo Nordisk A/S za konsultacje i wykłady oraz wsparcie finansowe Novo Nordisk A/S w celu przeprowadzenia innych badań. H-C.T.: nie zgłosił konfliktu interesów. B.H.: nie zgłosił konfliktu interesów. A.P. otrzymywał granty naukowe na badania kliniczne od Novo Nordisk. L.M. jest zatrudniony w Novo Nordisk A/S (Hummeltoftevej 49, DK-2830 Virum, Dania). Firma zatrudniająca L.M. produkuje i sprzedaje insulinę detemir. L.M. jest właścicielem akcji firmy produkującej środki związane z leczeniem cukrzyki i ich powikłań: Novo Nordisk A/S (Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, Dania). M-A.G. jest zatrudniona przez Novo Nordisk A/S. Firma zatrudniająca M-A.G. produkuje i sprzedaje insulinę detemir. M-A.G. jest także właścicielem akcji Novo Nordisk A/S. L.I.R.: nie zgłosił konfliktu interesów. T.R.P. otrzymywał wynagrodzenie jako wykładowca/konsultant Novo Nordisk, T.R.P. i A.P. otrzymywali granty od Novo Nordisk.

### Podziękowania

Autorzy chcą podziękować następującym badaczom i ich współpracownikom za uczestnictwo w badaniach: Niemcy: Manfred Dreyer, Matthias Frank, Christoph Hasslacher, Hans-Joachim Hermann, Bärbel Hirschhäuser, Stephan Maxeiner, Gustav Meincke, Bernhard Müller, Ulrich Alfons Müller, Erika Maria Oerter, Joachim Oldenburg, Rainer Paulus, Bernd Rosenkranz, Andreas Runde, Armin Sammler, Ernest Schell, Nikolaus Scheper, Benno Schulze-Schleppinghoff, Klaus-Henning Usadel, Simon Vidal, Heidi Weiss, Veronika Wenzl-Bauer, Hans-Jürgen Ziegelasch, Karl-Heinz Hauser, Heike Schlichthaar, Carsten Schürfeld, Franz-Rudolf Fendler, Jerzy Jasinsky, Hans-Peter Kempe, Gorazd Kerum i Hans-Dieter Jansch. Austria: Rudolf Prager, Attila Dunky, Guntram Schernthaner i Werner Waldhäusl. Republika Południowej Afryki: Jeffrey Robert Wing i Graham Charlston Ellis. Dziękujemy też Lisbet Westergaard, Novo Nordisk, za pomoc w przygotowaniu manuskryptu. Dane z badania przedstawiono jako streszczenie [Diabetologia 2005; 48 (supl. 1): A48] i zaprezentowano ustnie podczas konferencji EASD w Atenach w 2005 roku i w trakcie konferencji *Diabetes UK* 2006 w Birmingham.

### PIŚMIENNICTWO

1. Diabetes-Control ACTRG. 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; 329: 977–986.
2. 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.
3. Gaster B., Hirsch I.B. The effects of improved glycaemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 134–140.
4. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. i wsp. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
5. Reichard P., Nilsson B.Y., Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 304–309.
6. Jehle P.M., Micheler C., Jehle D.R., Breitig D., Boehm B.O. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999; 354: 1604–1607.
7. Kølendorf K., Bojsen J., Deckert T. Clinical factors influencing the absorption of <sup>125</sup>I-NPH insulin in diabetic patients. *Horm. Metab. Res.* 1983; 15: 274–278.
8. Kurtzhals P., Havelund S., Jonassen I. i wsp. Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect *in vivo*. *Biochem. J.* 1995; 312: 725–731.
9. Havelund S., Plum A., Ribel U. i wsp. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm. Res.* 2004; 21: 1498–1504.
10. Wang F., Carabino J.M., Vergara C.M. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin. Ther.* 2003; 25: 1541–1577.
11. Plank J., Bodenlenz M., Sinner F. i wsp. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the longacting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28: 1107–1112.
12. Heinemann L., Linkeschova R., Rave K., Hompesch B., Sedlak M., Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23: 644–649.
13. De Leeuw I., Vague P., Selam J.L. i wsp. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 73–82.
14. Pieber T.R., Eugène-Jolchine I., Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 157–162.
15. 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.
16. Home P., Bartley P., Russell-Jones D. i wsp. Insulin detemir offers improved glycaemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1081–1087.
17. Russell-Jones D., Simpson R., Hylleberg B., Draeger E., Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin. Ther.* 2004; 26: 724–736.

18. Vague P., Selam J.L., Skeie S. i wsp. 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: 590–596.
19. Pieber T.R., Draeger E., Kristensen A., Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet. Med.* 2005; 22: 850–857.
20. Standl E., Lang H., Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2004; 6: 579–588.
21. Heise T., Nosek L., Rønn B.B. i wsp. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614–1620.
22. Ratner R.E., Hirsch I.B., Neifing J.L., Garg S.K., Mecca T.E., Wilson C.A. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. US Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639–643.
23. Rosenstock J., Park G., Zimmerman J., Insulin G. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. US Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1137–1142.
24. Rossetti P., Pampanelli S., Fanelli C. i wsp. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003; 26: 1490–1496.
25. Lantus European Public Assessment Report. Available at <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lantus/lantus.htm> 2005. Last accessed September 2006.
26. Aguilar M., Alberti K.G.M.M., Amiel S.A. i wsp. A desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 1998; 106: 240–269.
27. Hermansen K., Fontaine P., Kukuljka K.K., Peterkova V., Leth G., Gall M.A. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–629.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: S33–S50.
29. Albright E.S., Desmond R., Bell D.S.H. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once- or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal/bolus therapy. *Diabetes Care* 2004; 27: 632–633.
30. Garg S.K., Gottlieb P.A., Hisatomi M.E. i wsp. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2004; 66: 49–56.
31. Porcellati F., Rossetti P., Pampanelli S. i wsp. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet. Med.* 2004; 21: 1213–1220.
32. Ashwell S.G., Amiel S.A., Bilous R.W. i wsp. Improved glycemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2006; 23: 285–292.
33. Kølendorf K., Ross G.P., Pavlic-Renar I. i wsp. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2006; 23: 729–735.
34. Raslova K., Bogoev M., Raz I., Leth G., Gall M.A., Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004; 66: 193–201.
35. McCrimmon R.J., Frier B.M. Hypoglycaemia, the most feared complication of insulin therapy. *Diabetes Metab.* 1994; 20: 503–512.