

# Klinické zkušenosti s léčbou dlouhodobým inzulinovým analogem glargin v diabetologickém centru

I. Haladová, S. Lacigová, Z. Jankovec, D. Čechurová, M. Žourek, M. Krčma, Z. Rušavý

Diabetologické centrum I. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

**Souhrn:** Cíl: Zhodnotit zkušenosti v diabetologickém centru s léčbou dlouhodobým inzulinovým analogem glargin u diabetiků 1. typu. Soubor nemocných a metodika: Od března roku 2004 do března roku 2005 bylo retrospektivně hodnoceno 136 pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Sledovali jsme HbA<sub>1c</sub> před léčbou glarginem, po 3, 6 měsících a po 1 roce této léčby. Hodnotili jsme účinnost léčby inzulinem glargin v závislosti na úvodní kompenzaci diabetu a srovnávali variabilitu glykemií během 6 měsíců před a 6 měsíců po nasazení inzulinu glargin pomocí směrodatné odchylky glykemií získaných z glukometrů nemocných. Rovněž jsme hodnotili změnu celkové, bazální a bolusové denní dávky inzulinu po změně terapie. Výsledky: Výsledky byly hodnoceny v podobě mediánu a 25 a 75 percentilu. Před zahájením léčby glarginem byl HbA<sub>1c</sub> 7,4 (6,5–8,5) %. Významně poklesl po 3 měsících léčby 7,0 (6,2–8,1) % ( $p < 0,01$ ), po 6 měsících 7,2 (6,3–8,2) % ( $p < 0,05$ ), po roce byl HbA<sub>1c</sub> 7,1 (6,1–8,2) % ( $p < 0,01$ ). Analýzou glykemických profilů 6 měsíců před a 6 měsíců po převedení na inzulin glargin jsme prokázali signifikantní pokles variability, hodnocený poklesem směrodatných odchylek z původních 4,9 (4,3–5,6) mmol/l na 4,5 (3,9–5,1) mmol/l ( $p < 0,001$ ). Celková denní dávka inzulinu před a po 6 měsících léčby glarginem poklesla z 44 (35–56) IU/den na 42 (34–53) IU/den ( $p = 0,01$ ). Nedošlo ke změně velikosti bazální dávky inzulinu po změně léčby – zůstala 20 (12–28), (16–26) IU/den. Poklesla dávka bolusové podávaného inzulinu z 24 (18–32) na 21 (17–29) IU/den ( $p < 0,01$ ). Závěry: Při léčbě inzulinem glargin dochází k významnému zlepšení HbA<sub>1c</sub> a k významnému poklesu variability glykemií. Dávka inzulinu glargin ve srovnání s dávkou NPH se neliší.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus – Lantus – inzulin – glargin

## Clinical experience in treatment with the long-term insulin analogue glargin in a diabetes centre

**Summary:** Objective: To assess the experience obtained by a diabetes centre in the treatment of patients with type 1 diabetes with the long-term insulin analogue glargin. Patient sample and method: 136 patients with type 1 diabetes mellitus (DM) were evaluated on a retrospective basis for the period from March 2004 to March 2005. We monitored HbA<sub>1c</sub> before the treatment with glargin, after 3 months, again after 6 months, and finally after 1 year of therapy. We evaluated the effectiveness of treatment with glargin insulin based upon diabetes compensation at the start of treatment. We also compared glycaemia variability in the 6 months prior to treatment initiation and the 6 months after the application of glargin insulin, this was done using the standard glycaemia deviation obtained from the patients' glucometers. In addition we evaluated the changes in total, basal and bolus daily dose of insulin after the change in therapy. Results: The results were evaluated in the form of a median and the percentile of 25 and 75. Before the glargin therapy started, HbA<sub>1c</sub> was 7.4 (6.5–8.5) %. It decreased dramatically to 7.0 (6.2–8.1) % after 3 months of therapy ( $p < 0.01$ ), to 7.2 (6.3–8.2) % after 6 months of therapy ( $p < 0.05$ ), and reached the level of 7.1 (6.1–8.2) % after one year ( $p < 0.01$ ). Analysis of glycemic profiles during the 6 months before and 6 months after transfer to glargin insulin therapy showed a significant decrease in the variability as evaluated by the decrease in standard deviations from the original 4.9 (4.3–5.6) mmol/l to 4.5 (3.9–5.1) mmol/l ( $p < 0.001$ ). The total daily dose of insulin prior to treatment and after 6 months of therapy with glargin decreased from 44 (35–56) IU/day to 42 (34–53) IU/day ( $p = 0.01$ ). There was no change in the basal dose of insulin after the change in therapy – it remained at 20 (12–28), (16–26) IU/day. The dose of bolus administered insulin decreased from 24 (18–32) to 21 (17–29) IU/day ( $p < 0.01$ ). Conclusion: A dramatic improvement in HbA<sub>1c</sub> and a dramatic decrease in glycaemia variability are associated with glargin insulin treatment. The dose of glargin insulin does not differ from that of NPH.

**Key words:** diabetes mellitus – Lantus – insulin – glargin

## Úvod

V České republice bylo v roce 2004 dle údajů ÚZIS asi 48 tisíc pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T). Narůstající počet chronických komplikací vede ke snaze o intenzivní léčbu hyperglykemie i ostatních rizikových faktorů. Vzhledem k prokázané závis-

losti výskytu a progresu chronických komplikací na úrovni kompenzace diabetiků [1] dochází k zpřísňování léčby diabetu. Zároveň s těsnou metabolickou kontrolou diabetu narůstá počet hypoglykemií.

Snaha o napodobení fyziologického průběhu sekrece inzulinu vedla k vý-

voji nových inzulinových analog. Inzulin glargin, jako první dlouhodobý analog na našem trhu, má stabilní účinek po celých 24 hodin, snižuje kolísání glykemií a snižuje výskyt hypoglykemií, zejména nočních [2–5]. Vzhledem k stabilnímu účinku celých 24 hodin je možno aplikovat inzulin

Tab. 1. Přehled HbA<sub>1c</sub> před a po 1 roce změny léčby u podskupin pacientů rozdělených dle úvodní kompenzace diabetu.

|                       | HbA <sub>1c</sub> < 4,5% |        | HbA <sub>1c</sub> 4,5–6 % |        | HbA <sub>1c</sub> 6–10 % |        | HbA <sub>1c</sub> > 10 % |        |
|-----------------------|--------------------------|--------|---------------------------|--------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|
|                       | před                     | po 1 R | před                      | po 1 R | před                     | po 1 R | před                     | po 1 R |
| medián                | 3,95                     | 4,55   | 5,4                       | 5,1    | 7,45                     | 7,2    | 10,85                    | 9,6    |
| 25% kvartil           | 3,82                     | 4,32   | 4,9                       | 4,7    | 6,9                      | 6,3    | 10,3                     | 9,0    |
| 75% kvartil           | 4,07                     | 4,77   | 5,7                       | 6,0    | 8,2                      | 8,2    | 13,2                     | 10,6   |
| významnost difference | p < 0,01                 |        | ns                        |        | ns                       |        | p < 0,01                 |        |

glargin 1krát denně. Zlepšení kompenzace a pokles výskytu hypoglykemií není závislé na době aplikace inzulinu glarginu [6]. Vstřebávání inzulinu glargin je pozvolné a konstantní i při intenzivním cvičení [3]. Tyto vlastnosti vedou k snížení výskytu akutních komplikací diabetu, k zlepšení kompenzace diabetu, a tím i k zlepšení kvality života diabetiků [5,7].

Cílem naší retrospektivní studie bylo zhodnotit roční zkušenosti s inzulinem glargin v diabetologickém centru v českých podmínkách.

### Soubor nemocných a metodika

Od 1. 3. 2004 do 1. 3. 2005 byli retrospektivně sledováni všichni pacienti DM1T, u kterých byla zahájena léčba inzulinem glargin (Lantus) firmy Sanofi-Aventis, Francie, v kombinaci s krátkým analogem aspart (Novo-Rapid) firmy Novo Nordisk, Dánsko.

### Pacienti

Jednalo se o 136 diabetiků (81 žen, 55 mužů) průměrného věku  $39 \pm 13$  let, s průměrnou dobou trvání diabetu  $15 \pm 10$  let. U pacientů byla provedena změna léčby z inzulinu NPH na dlouhodobý inzulinový analog glargin z různých indikací. Nejčastějšími indikacemi byly: neuspokojivá kompenzace, fenomén úsvitu a hypoglykemie.

Soubor jsme sledovali jako celek, dále byl rozdělen do podskupin dle:

A) HbA<sub>1c</sub> před změnou léčby:

1. výborná kompenzace diabetu (HbA<sub>1c</sub> < 4,5 %) – 2 pacienti (1 žena, 1 muž), průměrný věk  $31 \pm 2$  let,

2. uspokojivá kompenzace diabetu (HbA<sub>1c</sub> 4,5–6 %) – 18 pacientů (7 žen, 11 mužů), průměrný věk  $38 \pm 13$  let,

3. neuspokojivá kompenzace diabetu (HbA<sub>1c</sub> 6–10 %) – 104 pacienti (66 žen, 38 mužů), průměrný věk  $40 \pm 12$  let,

4. HbA<sub>1c</sub> > 10 % – 12 pacientů (7 žen, 5 mužů), průměrný věk  $35 \pm 11$  let.

B) doby aplikace inzulinu glargin:

1. skupina aplikující inzulin glargin ráno – 37 pacientů (26 žen, 11 mužů), průměrný věk  $39 \pm 12$  let,

2. skupina aplikující inzulin glargin večer – 88 pacientů (49 žen, 39 mužů), průměrný věk  $38 \pm 10$  let,

3. skupina aplikující inzulin glargin 2krát denně – 11 pacientů (6 žen, 5 mužů), průměrný věk  $38 \pm 10$  let.

### Sledované parametry

Hlavními sledovanými parametry byla hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>, IFCC, norma do 4 %) před změnou léčby (HbA<sub>1co</sub>), dále po 3, 6 a 12 měsících (HbA<sub>1c3</sub>, HbA<sub>1c6</sub>, HbA<sub>1c12</sub>) léčby. Byly hodnoceny změny HbA<sub>1c</sub> proti vstupním hodnotám. K posouzení kolísání glykemií u jednotlivých pacientů byla použita směrodatná odchylka (SD) všech glykemií získaných z glukometrů nemocných za období 6 měsíců před a 6 měsíců po změně léčby. K hodnocení glykemií z různých glukometrů byl využit software Diabass (firmy Mediaspects GmbH, Německo). Byla sledována změna celkové, bazální a bolusové denní dávky inzulínu.

Vliv změny inzulinu na výskyt hypoglykemií jsme nehodnotili vzhledem k charakteru retrospektivní studie, který neumožňoval korektní získání dat.

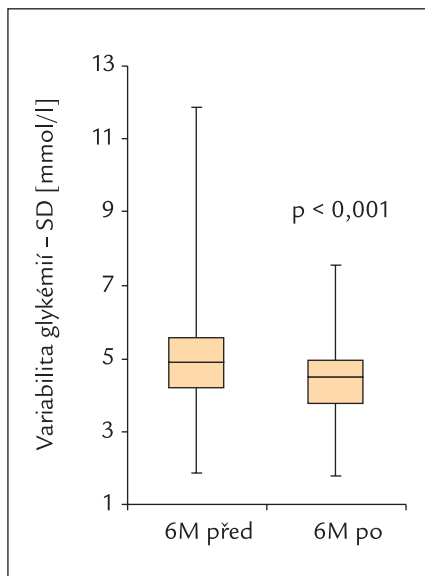
### Statistické hodnocení

Vzhledem k tomu, že veličiny nevykazovaly normální rozložení, jsme pro hodnocení výsledků užívali neparametrické testy. Pro zhodnocení změn HbA<sub>1c</sub> jsme použili Friedmanův test. Změny dávek inzulinu byly testovány párovým Wilcoxonovým testem. Výsledky jsou prezentovány ve formě mediánů a 25–75% interkvartilového rozpětí.

### Výsledky

Byl prokázán signifikantní pokles HbA<sub>1c</sub> z 7,4 (6,5–8,5) % před léčbou inzulinem glargin na 7,0 (6,2–8,1) % ( $p < 0,01$ ) po 3 měsících trvání léčby. Po dalších 3 měsících trvání léčby došlo k mírnému zhoršení kompenzace s HbA<sub>1c</sub> 7,2 (6,3–8,2) % ( $p < 0,05$ ), nicméně přetrvávalo statisticky významné zlepšení ve srovnání s HbA<sub>1c</sub> před zahájením léčby glarginem ( $p < 0,05$ ). Po 1 roce léčby glarginem byl HbA<sub>1c</sub> 7,1 (6,1–8,2) % ( $p < 0,01$ ).

Byla prokázána vysoce významná souvislost mezi úrovní vstupního HbA<sub>1c</sub> a efektem léčby, čím vyšší byla hodnota HbA<sub>1c</sub> před změnou léčby, tím došlo k většímu poklesu HbA<sub>1c</sub> po léčbě. V tab. 1 uvádíme vývoj HbA<sub>1c</sub> v jednotlivých skupinách diabetiků (dle kompenzace) v čase včetně interkvartilových rozmezí a statistické významnosti. Byl prokázán pokles variability glykemií (graf) 4,9 (4,3 až 5,6) mmol/l vs 4,5 (3,9–5,1) mmol/l ( $p < 0,001$ ). Průměrná celková denní



**Graf. Variabilita glykemií (mmol/l) před a po 6 měsících léčby inzulinem glargin.**

dávka inzulinu před a po 6 měsících podávání inzulinu glargin se snížila z 44 (35–56) IU/den na 42 (34 až 53) IU/den ( $p = 0,01$ ). Nedošlo ke změně velikosti bazální dávky inzulinu po změně léčby – zůstala 20 (12–28), (16–26) IU/den. Poklesla dávka bolusově podávaného inzulinu z 24 (18–32) na 21 (17–29) IU/den ( $p < 0,001$ ). Při převodu pacientů, kteří aplikovali inzulin NPH 2krát denně, došlo k poklesu celkové denní dávky inzulinu z 46 (37–58) na 42 (36–53) IU/den ( $p = 0,001$ ), bazální denní dávka inzulinu klesla z 25 (20–33) na 22 (17 až 27) IU/den ( $p < 0,001$ ) a bolusově podávaný inzulin klesl z 24 (15–27) na 21 (17–29) IU/den (ns). Při převodu pacientů, kteří aplikovali inzulin NPH 1krát denně, došlo k mírnému poklesu celkové denní dávky inzulinu z 43 (34 až 55) na 42 (33–54) IU/den (ns), bazální denní dávka inzulinu stoupla z 13 (10 až 18) na 18 (14–24) IU/den ( $p < 0,001$ ) a bolusově podávaný inzulin klesl z 28 (22–36) na 24 (18–30) IU/den ( $p < 0,001$ ). Výsledky jsou uvedeny přehledně v tab. 2.

### Diskuse

V práci jsme si chtěli ověřit, zda výsledky klinických studií platí i v ambu-

**Tab. 2. Změna denních dávek inzulinu (IU/24 hod) před a po 6 měsících léčby inzulinem glargin.**

|                         | před       | po         | rozdíl | p       |
|-------------------------|------------|------------|--------|---------|
| <b>všichni pacienti</b> |            |            |        |         |
| celková dávka           | 44 (35–56) | 42 (34–53) | –2     | 0,01    |
| bolusy                  | 24 (18–32) | 21 (17–29) | –3     | < 0,001 |
| bazál                   | 20 (12–28) | 20 (16–26) | 0      | ns      |
| <b>NPH 1krát denně</b>  |            |            |        |         |
| celková dávka           | 43 (34–55) | 42 (33–54) | –1     | ns      |
| bolusy                  | 28 (22–36) | 24 (18–30) | –4     | < 0,001 |
| bazál                   | 13 (10–18) | 18 (14–24) | 5      | < 0,001 |
| <b>NPH 2krát denně</b>  |            |            |        |         |
| celková dávka           | 46 (37–58) | 42 (36–53) | –4     | 0,001   |
| bolusy                  | 24 (15–27) | 21 (17–29) | –3     | ns      |
| bazál                   | 25 (20–33) | 22 (17–27) | –3     | < 0,001 |

lantní praxi. Výhodou observační studie obecně je, že nedochází ke zkreslení výsledků vstupními kritérii či parametry studie ovlivňujícím lékaře i pacienty (výběr pacientů, compliance pacientů, časová limitace studie a další). Nevýhodou retrospektivního sledování naopak byla nemožnost sledování hypoglykemií.

Mezi nejčastější indikace k zahájení léčby inzulinem glargin patří častý výskyt nočních hypoglykemií, labilita diabetu a neuspokojivá kompenzace. Vzhledem k neuspokojivé kompenzaci pacientů (86 %) nás, na podkladě standardů České diabetologické společnosti (ČDS) péče o pacienty s DM1T, k revizi dosavadní léčby a k její změně vedla převážně neuspokojivá kompenzace [8].

Ve shodě se zahraničními autory [2,7,9–13] jsme prokázali zlepšení  $HbA_{1c}$  při léčbě glarginem. Zajímavé rovněž bylo, že pokles  $HbA_{1c}$  byl závislý na úrovni úvodní kompenzace. Ze změny léčby profitovali nejvíce pacienti s vysokým glykovaným hemoglobinem. V naší studii byl prokázán pokles  $HbA_{1c}$  o 0,3 %. Lze tedy říci, že efekt léčby inzulinem glargin je z hlediska  $HbA_{1c}$  podobný s efektem léčby inzulinovou pumpou ve světě ( $HbA_{1c}$  o 0,5 %) [14]. Z výsledku dlouhodobého registru inzulinových pump u diabetiků 1. typu v ČR však léčba

pumpou vede v českých podmínkách k podstatně významnější redukci  $HbA_{1c}$  (1 %) [15,16].

Zdánlivě malé zlepšení kompenzace v naší studii již vede ke snížení mikrovaskulárních komplikací diabetu. Ve studii DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) pokles glykovaného hemoglobinu o 0,5 % vedl ke snížení progresu retinopatie u 27 % nemocných s DM1T [17]. Je známo, že glykovaný hemoglobin může být snížen častými hypoglykemiemi [18]. Tím si vysvětlujeme i mírný nárůst  $HbA_{1c}$  u našich 2 pacientů s výbornou kompenzací ( $HbA_{1c} < 4,5$  %). Další indikací k podávání inzulinu glarginu byl výskyt nočních hypoglykemií.

Ve studii jsme ale počet hypoglykemií nesledovali. I údaje z glukometru jsou zkreslené, vzhledem k možnosti výskytu nepoznaných hypoglykemií. Při průměrné délce trvání diabetu 15 let lze předpokládat výskyt autonomní neuropatie, a tudíž i výskyt nepoznaných hypoglykemií [19]. Nicméně jsme za sledované období nezaznamenali žádnou těžkou hypoglykémii. V řadě studií s glarginem byl prokázán snížený výskyt hypoglykemií především v nočních hodinách [2–6,11,12]. Například v Ashwellově studii byl prokázán 44% pokles nočních hypoglykemií za měsíc [11].

Pro klinickou praxi oceňujeme vliv inzulinu glargin na pokles variability glykemií. Hirsch ve své práci poukazuje na význam variability glykemií. Srovnává dvě skupiny pacientů se stejným HbA<sub>1c</sub>, při léčbě intenzifikovaným nebo konvenčním režimem. Ukazuje na významně vyšší výskyt retinopatie u pacientů na konvenčním režimu. Hyperglykemie, ale i kolísání glykemií indukuje oxidační stres, který se podílí na vzniku mikroangiopatie [20].

Ve shodě s klinickými studiemi jsme prokázali snížení celkové denní dávky inzulinu [2,7,11,21], nezaznamenali jsme však udávaný pokles bazálního inzulinu a nezměněné dávky bolusového inzulinu. Domníváme se, že dávka inzulinu glargin závisí na taktice dříve používané inzulinové léčby. V práci jsme ve shodě s klinickými studiemi [6] neprokázali závislost kompenzace diabetu na době aplikace inzulinu glargin. V našem souboru aplikovalo 33 pacientů inzulin glargin před snídaní, 5 pacientů před obědem, před spaním aplikovalo 87 pacientů, 11 pacientů aplikovalo inzulin glargin 2krát denně. Aplikace 2krát denně byla indikována pro vzestup glykemie 18 až 20 hod po aplikaci inzulinu glarginu. Ashwel ve své práci srovnává skupiny diabetiků 1. typu léčených inzulinem glargin v 1 či ve 2 denních dávkách. Skupina pacientů, která aplikovala dlouhodobý analog 2krát denně, se nelišila v dávce inzulinu, HbA<sub>1c</sub> či glykémii na lačno. Nižší byla variabilita glykemií při podávání 2krát denně. Hladina inzulinu v plazmě při podávání 2krát denně byla vyšší odpoledne, ale nižší přes noc, ve srovnání s podáváním 1krát denně [22]. Literární údaje o vlivu denní doby aplikace dlouhého analogu na kompenzaci diabetu a variabilitu glykemií se liší – některé takovou závislost neprokazují [6], výsledky jiných naznačují nižší variabilitu glykemií u nemocných aplikujících glargin před obědem nebo večer při srovnatelné kompenzaci [23].

Z celkového počtu 136 diabetiků 1. typu došlo k zlepšení kompenzace u 89 pacientů, u 4 pacientů zůstala kompenzace nezměněna a u 43 pacientů došlo k zhoršení kompenzace. Úroveň kompenzace pacientů je ovlivňována komplexním přístupem. Pokles HbA<sub>1c</sub> může být způsoben i větší motivací pacientů po změně léčby, častějším selfmonitoringem, reedukací a těsnější spoluprací pacientů s diabetologickým týmem.

### Závěr

Zkušenosti s léčbou dlouhodobým inzulinovým analogem glargin prokázaly zlepšení kompenzace a snížení variability diabetu u neselektované populace diabetiků 1. typu v diabetologickém centru v ČR. Ze změny léčby nejvíce profitovali špatně kompenzovaní pacienti (HbA<sub>1c</sub> > 6 %).

Práce je podporována VZ Univerzity Karlovy MSM 21620814.

### Literatura

1. The United Kingdom prospective diabetes study. *The Lancet* 1998; 352: 837–865.
2. Donabauer B, Schneider K, Schweitzer MA. Introduction of insulin glargin to basal-bolus therapy improves metabolic control in patients with type 1 diabetes in every day clinical practice. *Diabetologia* 2005; Suppl 1.
3. Peter R, Luzio SD, Dunseath G et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 560–565.
4. Chase HP et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycaemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003; 143: 737–740.
5. Owens DR, Griffiths S. Insulin glargine (Lantus). *Int J Clin Pract* 2002; 56: 460–466.
6. Hamann A, Matthaei S, Rosak Ch et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 6: 1738–1744.
7. Witthaus E et al. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18: 619–625.
8. Výbor České diabetologické společnosti ČLS JEP. Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu. *DMEV* 2004; 1: 6–8.
9. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 80–86.
10. Hathout EH, Fujishige L, Geach J et al. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes technology Therapeutics* 2003; 5: 801–806.
11. Ashwell SG, Amiel SA, Biloust RW et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. *Diabetes Med* 2006; 23: 285–292.
12. Ratner R, Hirsch I, Neifing J et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639–643.
13. Colino E, Lopez-Capape M, Goml-mayo L et al. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 1–7.
14. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2002; 324: 705.
15. Jankovec Z, Krcma M, Lacigova S et al. National Registry of Patients Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in the Czech Republic: Long-term results. *Infusystem International* 2005; 4: 21–24.
16. Jankovec Z, Čechurová D, Krčma M et al. Dlouhodobý efekt léčby inzulinovou pumpou (CSII) – výsledky Registru pacientů léčených CSII v České republice. XLII. Diabetologické dny, Luhačovice, 20.–22. 4. 2006. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 2006; Suppl 2: 26.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983.

18. Bartoš V, Pelikánová T et al. Praktická diabetologie. 2. ed. Praha: Maxdorf 2000; 88.

19. Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A et al. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 1998; 21: 1960–1966.

20. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? Diabetes Complications 2005; 19: 178–181.

21. Garg SK, Paul JM, Karsten JI et al. Reduced severe hypoglycemia with insulin glargine in intensively treated adults with type 1 diabetes. Diabetes technology Therapeutics 2004; 6: 589–595.

22. Ashwell SG, Gebbie H, Home PD Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. Diabet Med 2006; 23: 879–886.

23. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD Optimal timing of injection of once-daily

insulin glargine in people with Type 1 diabetes using insulin lispro at meal-times. Diabet Med 2006; 23: 46–52.

MUDr. Iva Haladová

[www.fnplzen.cz](http://www.fnplzen.cz)

e-mail: [Haladovai@fnplzen.cz](mailto:Haladovai@fnplzen.cz)

Doručeno do redakce: 7. 6. 2006

Přijato po recenzi: 9. 1. 2007

**[www.vnitrnilekarstvi.cz](http://www.vnitrnilekarstvi.cz)**