

Dlouhodobé sledování pacientů s diabetes mellitus 1. typu léčených inzulinem glargin

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

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

Souhrn: *Cíl práce:* Zhodnotit dlouhodobý efekt léčby inzulinovým analogem glargin u pacientů s diabetes mellitus 1. typu a sledovat jejich další osud. *Soubor nemocných a metodika:* Retrospektivní sledování 114 pacientů, u nichž byl od září roku 2004 změněn bazální inzulin z NPH inzulinu na inzulin glargin. U nemocných, kteří ani po roce léčby inzulinem glargin nezlepšili kompenzaci, byla léčba změněna. Původní soubor byl tedy rozdělen na 3 skupiny, jejichž výsledky byly vzájemně porovnávány. Sledovali jsme kompenzaci diabetu (HbA_{1c}) za 1, 2, 3 roky a změny bazální, bolusové denní dávky inzulinu a hmotnosti. *Výsledky:* Výsledky jsou prezentovány v podobě mediánu a 25. a 75. percentilu. Skupina A – 75 pacientů (65%) léčených po celé období inzulinem glargin. Počáteční HbA_{1c} byl 7,3 (6,4–8,2)%, po roce 6,9 (6–8,4)%, po 2 letech 7,1 (5,9–7,9)% a po 3 letech 6,6 (5,5–7,7)% ($p < 0,001$). Nedošlo k statisticky významným změnám celkové, bazální a bolusové denní dávky inzulinu ani k nárůstu hmotnosti po sledované období. Skupina B – 19 pacientů (17%). Převod z inzulinu glargin na detemir v dávkování 2krát denně. Na počátku byl HbA_{1c} 7,3 (6,9–8,5)%, po 1 roce na léčbě inzulinem glargin 7,4 (6,8–8,7)%, před změnou léčby 7,7 (7,2–8,1)% a po 3 letech 7,8 (6,7–8,5)% (n.s.). Denní dávka celkového, bazálního a bolusového inzulinu se nezměnila, nedošlo ani k statisticky významné změně hmotnosti. Skupina C – 17 pacientů (15%). Převod z inzulinu glargin na léčbu inzulinovou pumpou. Tato skupina měla v úvodu lepší kompenzaci s HbA_{1c} 6,7 (5,7–8,6)%, po roce 6,2 (5,6–8,1)%, před změnou léčby 7 (6–7,4)% a po 3 letech 6,3 (5,2–7,7)%. Celková denní dávka inzulinu: 48 (34–60) – 38 (25–49) IU/den (n.s.). Bazální denní dávka inzulinu: 17,5 (13–28) IU/den – 23 (12–32) IU/den (n.s.). Bolusová denní dávka významně poklesla: z 25,5 (21–33) na 15,5 (12–22) IU/den ($p < 0,01$). Hmotnost: 76 (71–97) kg – 73 (72–99) kg (n.s.). Jen 3% pacientů se vrátilo zpět k NPH inzulinu. *Závěr:* Inzulin glargin vede k zlepšení kompenzace diabetu. Dávka inzulinu glargin se ve srovnání s NPH inzulinem neliší. Nebyl prokázán statisticky významný přírůstek hmotnosti po sledované období.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – kompenzace diabetu – inzulin glargin

Long-term evaluation of patients with type 1 diabetes mellitus treated with insulin glargine

Summary: *Aims of the study:* To evaluate long-term effects of treatment with insulin analogue glargine in patients with type 1 diabetes mellitus and to follow up their further course of life. *Patient sample and methodology:* Retrospective evaluation of 114 patients who, from September 2004, had their basal insulin changed from NPH insulin to insulin glargine. Treatment was changed again in patients in whom a year-long treatment with insulin glargine did not bring improvement in diabetes control. The original sample was divided into 3 groups and the results compared. Compensation of diabetes (HbA_{1c}) after 1, 2 and 3 years and changes to basal and bolus daily insulin dose and body weight were evaluated. *Results:* The results are presented as median and 25th and 75th percentile. Group A – 75 patients (65%) treated for the entire evaluation period with insulin glargine. Initial HbA_{1c} was 7.3 (6.4–8.2)%, 6.9 (6.0–8.4)% after 1 year, 7.1 (5.9–7.9)% after 2 years and 6.6 (5.5–7.7)% after 3 years ($p < 0.001$). We did not identify any statistically significant changes to total, basal or bolus daily dose of insulin or statistically significant body weight increase over the evaluation period. Group B – 19 patients (17%). Switch from insulin glargine to detemir twice daily. Initial HbA_{1c} was 7.3 (6.9–8.5)%, 7.4 (6.8–8.7)% after 1 year of treatment with insulin glargine, 7.7 (7.2–8.1)% before the treatment switch and 7.8 (6.7–8.05)% (NS) after 3 years of treatment. Daily dose of total, basal and bolus insulin did not change and, similarly, no statistically significant change to patients' body weight was identified. Group C – 17 patients (15%). Switch from insulin glargine to an insulin pump. This group had better initial compensation with HbA_{1c} 6.7 (5.7–8.6)%, HbA_{1c} after 1 year was 6.2 (5.6–8.1)%, 7.0 (6.0–7.4)% before the treatment switch and 6.3 (5.2–7.7)% after 3 years of treatment. Total daily insulin dose: 48 (34–60) – 38 (25–49) IU/day (NS). Basal daily insulin dose: 17.5 (13–28) IU/day – 23 (12–32) IU/day (NS). Bolus daily dose decreased significantly: from 25.5 (21–33) to 15.5 (12–22) IU/day ($p < 0.01$). Body weight: 76 (71–97) kg – 73 (72–99) kg (NS). Only 3% of patients went back to NPH insulin. *Conclusion:* Insulin glargine brings improved control of diabetes. The dose of insulin glargine did not differ from NPH insulin. No statistically significant body weight increase was observed during the evaluation period.

Key words: type 1 diabetes mellitus – diabetes control – insulin glargine

Úvod

V České republice bylo v roce 2007 dle údajů ÚZIS asi 51 070 pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Incidence diabetu trvale stoupá, v současnosti je průměrný nárůst 3,9% za rok [1]. Toto

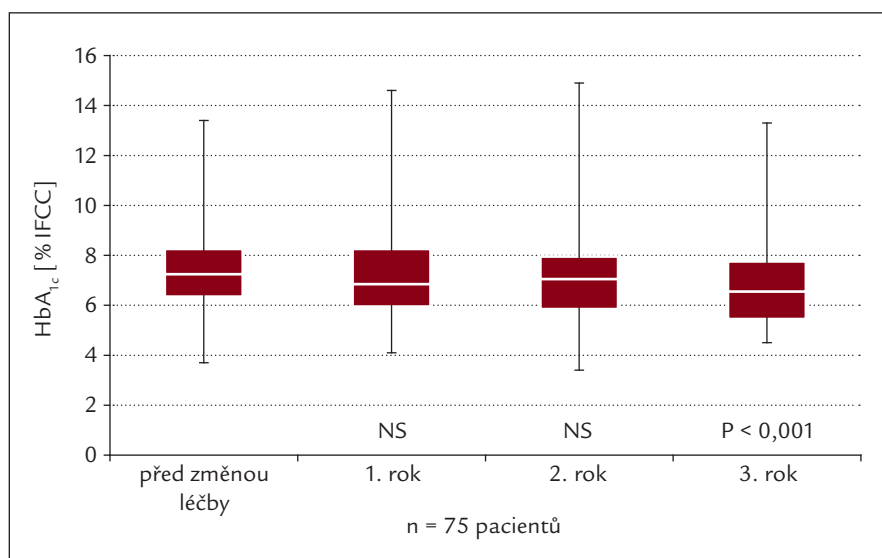
chronické onemocnění ohrožuje nemocného zejména rozvojem pozdních cévních komplikací – mikrovaskulárních a makrovaskulárních. Rozvoj komplikací je dán metabolickými změnami, ale i genetickou dispozicí. Nega-

tivní vliv špatné kompenzace diabetu na rozvoj a progresi chronických komplikací byl prokázán v řadě studií [2,3].

V současnosti jedinou možností k oddálení, či resp. zpomalení rozvoje diabetických komplikací je co nejlepší

Tab. 1. Charakteristika souboru.

	Počet (M/F)	Věk	Délka trvání DM
inzulin glargin	75 (45/30)	37 ± 12	14 ± 10
inzulin detemir	19 (2/17)	40 ± 13	14 ± 10
CSII	17 (10/7)	37 ± 11	12 ± 9
NPH inzulin	3 (2/1)	46 ± 7	29 ± 7

Graf 1. Vývoj HbA_{1c} u pacientů léčených inzulinem glargin.

metabolická kompenzace, tedy normoglykemie. Proto se neustále zpřísňují parametry kompenzace diabetu. Dle standardů České diabetologické společnosti jsou cíle léčby hodnoty glykemie nalačno < 6 mmol/l, postprandiálně 5–7,5 mmol/l a HbA_{1c} < 4,5% (dle IFCC) [4]. Zároveň však s těsnou kompenzací diabetu narůstá počet hypoglykemií [5].

Snaha o napodobení fyziologického průběhu sekrece inzulinu a snížení počtu hypoglykemií vedla k vývoji nových inzulinových analog. Inzulin glargin, jako první dlouhodobý analog, dobře napodobuje bazální sekreci. Má stabilní účinek trvající 24 hod, profil účinku je bezvrcholový – podobný křivce jako při léčbě inzulinovou pumpou. Aplikuje se 1krát denně. Ve srovnání s NPH inzulinem má nižší intra-individuální variabilitu inzulinemie, snižuje počet hypoglykemií zejména v nočních hodinách. To vše vede k zlepšení kvality života pacientů [6].

Cílem tohoto sdělení je zhodnotit dlouhodobý efekt inzulinu glargin na kompenzaci diabetu.

Práce hodnotí též změny dávek inzulinu, hmotnosti a důvody k změně léčby.

Soubor nemocných a metodika

Od 1. 9. 2004 do 1. 1. 2008 byli retrospektivně sledováni všichni pacienti s DM 1. typu, u kterých byla během roku 2004 zahájena léčba inzulinem glargin (Lantus) firmy Sanofi-Aventis, Francie, v kombinaci s krátkým analogem aspart (Novorapid) firmy Novo Nordisk, Dánsko.

Sledovali jsme efekt léčby inzulinem glargin na kompenzaci diabetu po dobu tří let, změny celkových, bazálních a bolusových denních dávek inzulinu a hodnotili jsme změny váhy před a po třech letech léčby. Zajímá nás další osud našich pacientů stran léčby diabetu.

Z řady důvodů, nejčastěji z důvodu neuspokojivé kompenzace, došlo během sledovaného období k další změně léčby – 19 pacientů bylo převedeno na inzulin detemir, u 17 pacientů byla zahájena léčba inzulinovou pum-

pou a 3 pacienti se vrátili k původnímu NPH inzulinu.

Pacienti

Jednalo se o 114 diabetiků (70 žen, 44 mužů), průměrného věku 38 ± 13 let, s průměrnou dobou trvání diabetu 14 ± 10 let. U pacientů byla během roku 2004 zahájena léčba inzulinem glargin. Celkově 65% pacientů zůstalo na této léčbě. U 35% pacientů došlo po roční léčbě inzulinem glargin z různých důvodů k změně léčby, a tedy k rozdělení souboru do skupin podle způsobu léčby. Charakteristika podskupin pacientů je uvedena v tab. 1.

Devatenáct (17%) pacientů jsme převedli na inzulin detemir. Důvodem převodu byla přetrvávající nedostatečná kompenzace diabetu, snaha minimalizovat váhový přírůstek či výhody úprav dávek bazálního inzulinu při podávání 2krát denně.

Sedmnáct (15%) pacientů jsme převedli na léčbu inzulinovou pumpou. Při převedení na inzulinovou pumpu jsme respektovali indikační kritéria [8]. Inzulinová pumpa byla nasazena u jedné pacientky z důvodu prekoncepční přípravy a plánované gravidity, u pěti pacientů z důvodu výrazného fenoménu úsvitu, u pěti pacientů z důvodu mikrovaskulárních komplikací, u dvou pacientů z důvodu těžkých nerozpoznaných hypoglykemií a u čtyř pacientů z důvodu značné lability. Respektovali jsme i přání dobře spolupracujícího pacienta s potřebou flexibility aplikace inzulinu.

Tři (3%) pacienti se navrátili k původní léčbě NPH inzulinem, důvodem byl doplatek za lék.

Sledované parametry

Hlavními sledovanými parametry byla hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}, IFCC, norma do 4%) před změnou léčby, po 1, 2 a po 3 letech léčby. U skupin, kde došlo po roce léčby inzulinem glargin k další změně léčby, byl hodnocen glykovaný hemoglobin před další změnou a na konci sledovaného období. Byly hodnoceny změny HbA_{1c}

Tab. 2. Přehled HbA_{1c} (v% dle IFCC) v definovaném časovém rozmezí.

	n	Před	Po 1 roce	Před další změnou léčby	Po 3 letech
skupina A – glargin	75	7,3 (6,4–8,2)	6,9 (6,9–8,4) n.s.	7,1 (5,9–7,9) n.s.	6,6 (5,5–7,7) p < 0,001
skupina B – detemir	19	7,3 (6,9–8,5)	7,4 (6,8–8,7) n.s.	7,7 (7,2–8,1) n.s.	7,8 (6,7–8,5) n.s.
skupina C – inzulinová pumpa	17	6,7 (5,7–8,6)	6,2 (5,6–8,1) n.s.	7 (6–7,4) n.s.	6,3 (5,2–7,7) n.s.

Výsledky udávány v mediánu a 25. a 75. percentilu.

Tab. 3. Změna denních dávek inzulinu (IU/24 hod) na začátku a konci sledovaného období.

	n	Celková denní D inzulinu		Bazální denní D inzulinu		Bolusová denní D inzulinu	
		před	po	před	po	před	po
skupina A – inzulin glargin	75	44 (36–56)	42 (35–54) n.s.	18 (12–29)	20 (15–28) n.s.	24 (18–30)	21,5 (18–30) p < 0,06
skupina B – inzulin detemir	19	42,5 (35–47)	41 (35–54) n.s.	19 (13–25)	23 (18–28) n.s.	24 (13–27)	21 (16–26) n.s.
skupina C – inzulinová pumpa	17	48 (34–60)	38 (25–49) n.s.	17,5 (13–28)	23 (12–32) n.s.	25,5 (21–33)	15,5 (12–22) p < 0,01

proti vstupním hodnotám. Dále byla sledována změna celkové, bazální, bolusové denní dávky inzulinu a změna hmotnosti. Vliv změny inzulinu na výskyt hypoglykemií jsme nehodnotili vzhledem k charakteru retrospektivní studie, který neumožňoval korektní získání dat.

Statistická analýza dat

Vzhledem k tomu, že veličiny nevykazovaly normální rozložení, jsme pro hodnocení výsledků užívaly neparametrické testy. K hodnocení změn HbA_{1c} a změn hmotnosti byl použit Friedmanův test. Změny dávek inzulinu byly testovány párovým Wilcoxonovým testem.

Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v tab. 2–4.

Na grafu 1 je dokumentován vývoj HbA_{1c} u pacientů léčených inzulinem glarginem a graf 2 ukazuje porovnání kompenzace diabetu dle způsobu léčby. Skupina A – glargin (65% pacientů). Skupina B – detemir podávaný 2krát denně (17% pacientů). Tato skupina se statisticky významně lišila

Tab. 4. Změna hmotnosti (kg) na začátku a konci sledovaného období.

	n	Hmotnost	
		před	po
skupina A – inzulin glargin	75	72,5 (66–80)	73 (67–84) n.s.
skupina B – inzulin detemir	19	69 (61–76)	71 (62–76) n.s.
skupina C – inzulinová pumpa	17	76 (71–97)	73 (72–99) n.s.

od skupiny C v kompenzaci diabetu před změnou léčby na inzulin detemir (p < 0,01) a na konci sledovaného období (p < 0,05). Skupina C – CSII (15% pacientů). Skupina D – návrat k NPH (3% pacientů). Tato skupina vzhledem k malému počtu pacientů nebyla statisticky hodnocena. V celém souboru 114 pacientů DM 1. typu došlo k statisticky významnému zlepšení kompenzace diabetu nezávisle na způsobu léčby s HbA_{1c} 7,3 (6,5–8,2)% na 6,8 (5,6–7,8)% (p < 0,001).

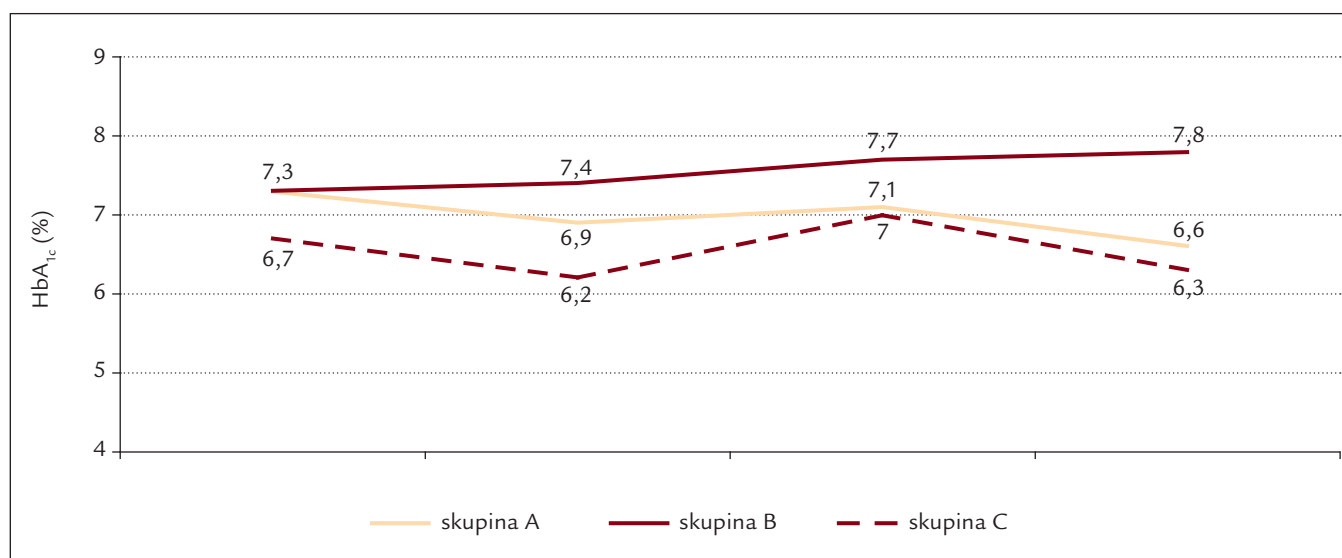
Diskuze

V práci jsme si chtěli ověřit, zda výsledky klinických studií platí i v klinické praxi, a zajímal nás osud našich pacientů po 3 letech od změny léčby. V minulosti jsme prokázali významné zlepšení kom-

penzace diabetu a významný pokles variability glykemií po jednom roce léčby inzulinem glargin [7]. Na význam variability glykemií poukazuje ve své práci Hirsch. Srovnává dvě skupiny pacientů se stejným HbA_{1c}, při léčbě intenzifikovaným nebo konvenčním režimem. Ukazuje na významně vyšší výskyt retinopatie u pacientů na konvenčním režimu. Zvýšený výskyt komplikací vysvětluje právě kolísáním glykemií s indukci oxidačního stresu, který se spolupodílí na vzniku mikroangiopatie [9].

Nyní nás zajímalo, zda zlepšení kompenzace diabetu přetrvává i po delší dobu léčby.

Mezi nejčastější indikace k zahájení léčby inzulinem glargin patří častý výskyt nočních hypoglykemií, labilita diabetu a neuspokojivá kompenzace.



Graf 2. Kompenzace diabetu dle způsobu léčby.

Vzhledem k neuspokojivé kompenzaci našich pacientů na počátku sledovaného období – HbA_{1c} 7,3 (6,5–8,2)% – nás k revizi dosavadní léčby a k její změně vedla převážně neuspokojivá kompenzace. V roce 2007 byla publikována review studií s analogy, tedy i inzulinem glargin, jež u pacientů s DM 1. typu neprokázala žádný nebo jen mírný efekt na HbA_{1c} , který je ale provázen signifikantním snížením hypoglykemií, zejména v nočních hodinách [10]. V naší práci jsme v souladu s některými dříve publikovanými studiemi [11–18] prokázali efekt inzulinu glargin na statisticky významném zlepšení kompenzace diabetu ve srovnání s NPH inzulinem.

75 pacientů (65 % z celkového počtu) bylo spokojeno s léčbou inzulinem glargin.

U těchto pacientů docházelo v čase ke zlepšování kompenzace diabetu, s přechodným mírným zhoršením ve 2. roce sledování. V této skupině došlo k statisticky významnému poklesu HbA_{1c} , který byl větší než v publikovaných studiích. To si vysvětlujeme zejména horší vstupní kompenzací našich pacientů a vyřazením 19 pacientů, u kterých došlo z důvodu nedostatečné kompenzace ke změně léčby z inzulinu glargin na inzulin detemir. Pokles HbA_{1c} o 0,7% se nedá vysvětlit navýšením dávek inzulinu ani

edukací. Je možné, že na vyšším poklesu glykovaného hemoglobinu se podílí i vysoký vstupní glykovaný hemoglobin. Je známo, že největší pokles glykovaného hemoglobinu vykazují pacienti s úvodní vyšší hodnotou HbA_{1c} [19]. Na zlepšení kompenzace se mohl podílet také zvýšený selfmonitoring pacientů v posledních 3 letech při možnosti zvýšené úhrady proužků do glukometru z dřívějších 400 ks na 1 000 ks za rok po schválení revizním lékařem.

Zlepšení dlouhodobé kompenzace po zvýšení četnosti selfmonitoringu glykemií u pacientů s diabetes mellitus 1. typu prokázala multicentrická analýza z Německa a Rakouska, která vycházela z databáze počítačové dokumentace. Analyzovala výsledky 19 491 pacientů s diabetes mellitus 1. typu. V průměru se tito pacienti měřili 4,4krát denně. Po korekci na věk, pohlaví, délku trvání diabetu a typu inzulinového režimu při přidání dalšího měření došlo ke snížení HbA_{1c} o 0,32% [20].

Podobné výsledky na HbA_{1c} prokázala též retrospektivní studie německých autorů [21], která sledovala efekt léčby inzulinem glargin v klinické praxi po delší dobu (po 9 a 30 měsících). Ta prokázala zlepšení kompenzace diabetu, které přetrvávalo i po dobu 30 měsíců. Na tomto zlepšení se ale

dle autorů mohl také podílet edukační program před změnou léčby. Podobné výrazné zlepšení kompenzace diabetu jako v naší studii bylo zaznamenáno i v práci Perušičové, která hodnotila výsledky léčby inzulinem glargin v 6 diabetologických ambulancích v ČR. Bylo sledováno celkem 327 pacientů, u kterých byla změněna léčba z NPH inzulinu na inzulin glargin a průměrné snížení glykovaného hemoglobinu po třech měsících bylo 0,95% (ze $7,34 \pm 1,17$ na $6,39 \pm 1,14$) [22]. Retrospektivní sledování nám bohužel neumožnilo sledovat výskyt hypoglykemií, kde pokles nočních hypoglykemií je u inzulinu glargin prokázán v řadě studií [23–25] a vede ke zlepšení kvality života pacientů. Pokles nočních hypoglykemií je dán bezvrcholovou, stabilní křivkou inzulinu glarginu během celých 24 hod, která je podobná jako při kontinuálním podávání inzulinu. To bylo potvrzeno ve studii, která srovnávala farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti inzulinu glargin s NPH inzulinem a s kontinuálním subkutánním podáváním inzulinu u DM 1. typu během izoglykemického 24hodinového clampu. Intraindividuální variabilita a inzulinemie byla významně nižší ve srovnání s NPH inzulinem a byla podobná CSII [26].

Naopak výhodou observační studie obecně je, že jde o reálné pacienty,

a tudíž nedochází ke zkreslení výsledků vstupními kritérii či parametry studie ovlivňující lékaře i pacienty (výběr pacientů, compliance pacientů, časová limitace studie, intenzivnější péče).

Skupinu B tvořilo 19 pacientů, kteří byli vstupně stejně kompenzováni jako skupina A, tito pacienti neprofitovali ze změny léčby, a proto po přechodné léčbě inzulinem glargin byli převedeni na inzulin detemir podávaný 2krát denně, s trendem k dalšímu zhoršení kompenzace, který však nebyl statisticky významný. V této skupině bylo větší zastoupení žen – 17, jen 2 muži, délka trvání diabetu a věk pacientů byl srovnatelný s ostatními podskupinami. Jednou z možných příčin selhání inzulinu detemir by mohla být i skutečnost, že bazální denní dávka inzulinu detemir na konci sledovaného období významně nelišila od inzulinu glargin.

Z analýz několika v poslední době uveřejněných studií vyplývá potřeba vyšší dávky inzulinu detemir než inzulinu glargin k dosažení stejného efektu [27,28].

Skupinu C tvořilo 17 pacientů, tato skupina měla na počátku sledování lepší kompenzaci než ostatní skupiny. Ačkoliv se v literatuře někdy udává podobný efekt dlouhodobých analog ve srovnání s CSII na HbA_{1c} – pokles o 0,4 [12] až 0,5% [29], u těchto pacientů došlo i přes léčbu inzulinem glargin k mírnému zhoršení kompenzace, a proto byli převedeni na léčbu inzulinovou pumpou s dobrým efektem na kompenzaci. Došlo k zlepšení glykovaného hemoglobinu o 0,7%.

Metaanalýza studií, která srovnávala léčbu inzulinovou pumpou s intenzifikovaným inzulinovým režimem u diabetiků 1. typu, prokázala při léčbě inzulinovou pumpou pokles glykovaného hemoglobinu o 0,4%, bez vyššího rizika hypoglykemií, pokles celkové denní dávky inzulinu, který byl signifikantně nižší u adolescentů [30].

Z výsledků dlouhodobého registru inzulinových pump u diabetiků 1. typu v ČR však léčba pumpou vede k mnohem významnější redukcí HbA_{1c} (1%)

[31,32]. Léčba inzulinovou pumpou však oproti intenzifikované léčbě inzulinem vede ke zlepšení kvality života, která je dána větší flexibilitou, menším strachem z hypoglykemií a lepším léčebným efektem [33].

V naší studii nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v hmotnosti v závislosti na způsobu léčby.

Během 3letého sledování došlo v celém souboru k nárůstu hmotnosti o 1 kg. Na tomto nárůstu se podíleli pacienti léčení inzulinem glargin, ale i inzulinem detemir. Překvapil nás nárůst hmotnosti u malé skupiny pacientů léčených detemirem, vzhledem k prokázanému efektu nižších přírůstků hmotnosti v řadě studií ve srovnání s NPH inzulinem [34,35]. Naopak nás překvapil statisticky nevýznamný pokles hmotnosti o 3 kg u pacientů léčených inzulinovou pumpou, na kterém se mohla podílet i snížení celkové denní dávky inzulinu.

Závěr

Při léčbě inzulinovým analogem glargin jsme prokázali zlepšení kompenzace, které přetrvávalo i po 3 letech léčby. 65% pacientů profitovalo z této léčby, u 35% pacientů došlo během sledovaného období ke změně léčby.

Práce je podporována VZ Univerzity Karlovy MSM 21620814.

Literatura

1. Green A, Patterson CC. EURODIAB TIGER Study Group. Europe and Diabetes. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989–1998. *Diabetologia* 2001; 44: (Suppl 3): B3–B8.
2. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
3. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Sandvik L et al. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo study. *BMJ* 1992; 304: 19–22.
4. ČDS. Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu. *DMEV* 2007; 10: 185–188.
5. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1993). The ef-

fects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 329: 977–986.

6. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW et al. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1112–1117.

7. Haladová I, Lacigová S, Jankovec Z et al. Klinické zkušenosti s léčbou dlouhodobým inzulinovým analogem glargin v diabetologickém centru. *Vnitř Lék* 2007; 53: 632–636.

8. Brož J, Kožnarová R, Bartásková D et al. Současné možnosti léčby diabetes mellitus pomocí inzulinových pump. *DMEV* 2006; 9: 179–186.

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

10. Gough S A. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 1–15.

11. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S et al. 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.

12. Gallen I, Carter C. Prospective audit of the introduction of insulin glargine (Lantus) into clinical practice in type 1 diabetes. *Pract Diab Int* 2004; 21: 110–114.

13. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD et al. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the fragment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 10–14.

14. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174–183.

15. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J et al. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000; 23: 1137–1142.

16. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 1320–1324.

17. Murphy NP, Keane SM, Ong KK et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003; 26: 799–804.

18. Ruhnau KJ, Schneider K, Schweitzer MA. Introduction of insulin glargine to

basal-bolus therapy improves metabolic control in patients with type 1 diabetes in every day clinical practice. *Diabetologia* 2005; 48 (Suppl 1): A303.

19. Chase HP, Arslanian S, White NH et al. Insulin glargine versus intermediate-acting insulin as the basal component of multiple daily injection regimens for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008; 153: 547–553.

20. Schütt M, Kern W, Krause U et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 384–388.

21. Schreiber SA, Russmann A. Long-term efficacy of insulin glargine therapy with an educational programme in type 1 diabetes patients in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 3131–3136.

22. Perušičová J. Statistické zpracování průběhu a výsledků léčby inzulinem glargine v ordinaci šesti českých diabetologů. *Medicína po promoci* 2004; 10–12.

23. Chase HP, Dixon B, Pearson J et al. Reduced hypoglycaemic 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.

24. Owens DR, Griffiths S. Insulin glargine (Lantus). *Int J Clin Pract* 2002; 56: 460–466.

25. Hamann A, Matthaei S, Rosak C et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administra-

tion of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 6: 1738–1744.

26. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142–2148.

27. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007; 24: 635–642.

28. Kabadı UM. Deleterious outcomes after abrupt transition from insulin glargine to insulin detemir in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 697–701.

29. 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.

30. Jeitler K, Horvath K, Berghold A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 941–951.

31. Jankovec Z, Krčma 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.

32. Jankovec Z, Čechurová D, Krčma M et al. Dlouhodobý efekt léčby inzulinovou pumpou (CSII) – výsledky Registru pacientů léčených CSII v České republice. *DMEV* 2006; 9 (Suppl 2): 26.

33. Nicolucci A, Maione A, Franciosi M et al. EQuality1 Study Group-Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med* 2008; 25: 213–220.

34. De Leeuw I, Vague P, Selam JL et al. 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.

35. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J et al. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabetic Med* 2008; 25: 442–449.

MUDr. Jana Haladová

www.fnplzen.cz

e-mail: haladova@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 16. 1. 2009

Přijato po recenzi: 7. 5. 2009

www.vnitrnilekarstvi.cz