

Grzegorz Dzida¹, Iwona Tarnowska², Gajane Żurawska²

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Novo Nordisk Pharma, Warszawa

Dlaczego warto rozpocząć insulinoterapię w cukrzycy typu 2 od insuliny Levemir[®] stosowanej raz dziennie? Założenia badania SOLVE w leczeniu skojarzonym

Rationale for starting insulin therapy in type 2 diabetes patients with once-daily Levemir[®]. Background of the SOLVE study in combination therapy

STRESZCZENIE

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest osiągnięcie normoglikemii lub stanu przybliżonego do normoglikemii. Jest to istotne ze względu na fakt, że w badaniu DCCT i UKPDS wykazano, że utrzymanie normoglikemii w cukrzycy opóźnia rozwój powikłań mikro- i makronaczyniowych. W ostatnich latach obserwuje się, że leczeniem cukrzycy typu 2 zajmują się nie tylko specjaliści diabetologów, ale także coraz częściej lekarze pierwszego kontaktu, którzy inicjują insulinoterapię w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Dlatego też konieczne jest przeprowadzenie dużych badań obserwacyjnych, które umożliwią odpowiedź, jak przebiega rozpoczęcie insulinoterapii w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Badania obserwacyjne pozwalają na ocenę bezpieczeństwa nowo rejestrowanych leków, a ich podstawową zaletą jest to, że są prowadzone w dużych grupach pacjentów w warunkach codziennych. Celem opisywanego badania SOLVE jest ocena bezpieczeństwa insuliny detemir stosowanej raz

dziennie w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi u chorych na cukrzycę typu 2 w warunkach codziennej praktyki lekarskiej.

W poniższym przeglądzie opisano także potrzebę wcześniejszego rozpoczęcia insulinoterapii w cukrzycy typu 2 oraz dokonano przeglądu badań oceniających skuteczność insuliny detemir stosowanej raz dziennie. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 6: 217–222)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, insuliny o przedłużonym działaniu, insulina detemir, SOLVE

ABSTRACT

The primary goal of the management of diabetes mellitus is the attainment of normoglycaemia, or near normoglycaemia. The importance of such achievements in reducing or delaying the occurrence of the micro and macro vascular complications of diabetes was clearly illustrated in the Diabetes Control and Complications Study (DCCT) and in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Treatment of Type 2 diabetes has during recent years moved from secondary (or specialist physician) to primary (or general practitioner/family physician) care thus increasing the number of physicians and patients initiating insulin therapy in combination with oral antidiabetic drugs (OADs). With such diversified use, there is a need to complement the data from randomized controlled trials supporting such

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Grzegorz Dzida
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin
tel./faks: (081) 532 77 17
Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 6, 217–222
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 02.12.2009 Przyjęto do druku: 21.12.2009

recommendation with data from large observational studies in real-life setting. Such studies serve the primary objective of monitoring safety of such newly-approved use in real-life setting in a large population. SOLVE study aims to document the safety of Levemir® when used once-daily in combination with OADs in type 2 diabetes in a real-life setting. In current review we also discuss need of early initiating insulin therapy in patients with type 2 diabetes and why once daily insulin detemir is a good choice for that. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 6: 217–222)

Key words: diabetes mellitus type 2, basal insulins, insulin detemir, SOLVE

Wstęp

Każdego roku obserwuje się wzrastającą liczbę zachorowań na cukrzycę. Chorobę tę stwierdzono w 1994 roku u około 110 mln osób, natomiast prognozy na 2030 rok przewidują wzrost liczby przypadków zachorowań na cukrzycę do 366 mln (6,5% populacji) [1]. W Polsce w 2000 roku zdiagnozowano cukrzycę u 1 352 000 osób, a według prognoz w 2010 roku na cukrzycę będzie chorować już 1 792 000 osób [1]. Szacuje się, że wiele przypadków cukrzycy pozostaje niezrozpoznanym.

Cukrzyca jest schorzeniem o charakterze przewlekłym, które nierozdzielnie wiąże się z rozwojem powikłań makro- i mikronaczyniowych. Należy pamiętać, że cukrzyca często rozwija się podstępnie, przez długie lata, nie dając objawów klinicznych, natomiast w momencie rozpoznania często są stwierdzane już jej powikłania, które utrudniają prowadzenie właściwego leczenia, a także wpływają na obniżenie jakości i skrócenie czasu życia pacjentów.

Wyrównanie gospodarki węglowodanowej w cukrzycy, oceniane na podstawie wartości HbA_{1c} , w wielu krajach, również w Polsce, jest niezadowalające. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi PTD obecnie za dobrze wyrównaną cukrzycę uważa się taką, w przebiegu której wartość HbA_{1c} nie przekracza 7% [2].

Wobec powyższych faktów należy się zastanowić, w jaki sposób i za pomocą jakich narzędzi należałoby dążyć do uzyskania poprawy wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę typu 2.

Zwykle leczenie cukrzycy rozpoczyna się od zaleceń dietetycznych, zwiększenia aktywności fizycznej i, zgodnie z najnowszymi zaleceniami, od doustnego leku przeciwcukrzycowego — w większości przypadków metforminy [3].

Kolejny krok stanowi dołączenie innych leków przeciwcukrzycowych lub insuliny/analogu insuliny o przedłużonym działaniu. Wiadomo, że historia naturalna cukrzycy typu 2 wiąże się ze stopniowo postępującą dysfunkcją komórek β i jak wynika z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), po 6 latach leczenia pochodnymi sulfonylomocznika 53% pacjentów będzie wymagało wdrożenia insulinoterapii, a procent ten wzrasta do 80 po 9 latach leczenia [4, 5]. Dlatego też zdaniem ekspertów *American Diabetes Association* (ADA)/*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) insulina bazowa jest włączana już jako drugi krok po stwierdzeniu nieskuteczności monoterapii metforminą.

Insulina NPH czy długodziałające analogi insuliny?

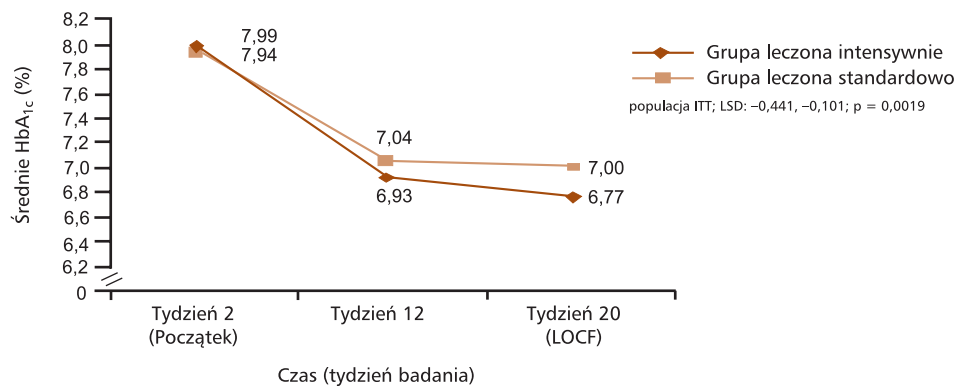
Najprostszą metodą rozpoczynania insulinoterapii w cukrzycy typu 2 jest prawdopodobnie dodanie insuliny bazowej do stosowanego leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Do niedawna insulina NPH podawana w jednym wstrzyknięciu przed snem stanowiła pierwszą opcję terapeutyczną dla pacjentów leczonych lekami doustnymi.

Jednak wyniki ostatnio publikowanych badań wskazują, że lepszą opcją terapeutyczną dla tych chorych na cukrzycę typu 2 leczonych lekami doustnymi są prawdopodobnie długodziałające analogi insuliny [6–10]. Tezę tę wspiera również konsensus *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE)/*American College of Endocrinology* (ACE) dotyczący algorytmu leczenia cukrzycy typu 2, który zaleca stosowanie tylko analogów insuliny [11]. Opublikowane wyniki metaanalizy porównującej oba analogi insuliny do insuliny NPH wykazały, że analogi te pozwalają osiągnąć podobne wyrównanie glikemii mierzone za pomocą odsetka HbA_{1c} u pacjentów z cukrzycą zarówno typu 1, jak i typu 2, a ich stosowanie znamiennie zmniejsza liczbę epizodów hipoglikemii, szczególnie nocnych [8].

W analizie wpływu długodziałającego analogu insuliny detemir porównywanego z insuliną NPH u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że u pacjentów stosujących detemir występuje mniej epizodów hipoglikemii, szczególnie nocnych, a co więcej, u osób tych obserwuje się mniejszy przyrost masy ciała [8–10, 12].

Detemir porównywano z insuliną NPH w różnych schematach lub opcjach terapeutycznych — w kilku badaniach stosowano go 2 razy dziennie [9, 10], a w innych — raz dziennie [12]. Przeprowa-



Insulina detemir stosowana raz dziennie zmniejszyła HbA_{1c} do średnio 6,9%

Rycina 1. Rozpoczynanie insulinoterapii od insuliny detemir podawanej raz dziennie, wyniki HbA_{1c} — badanie TITRATE. Na podstawie [14]

dzono też duże, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne z użyciem detemiru (PREDICTIVE).

W każdym z tych badań wykazano, że insulina detemir podawana 1 lub 2 razy dziennie powoduje podobną [9–10, 12] lub większą redukcję HbA_{1c} [13] niż insulina NPH, przy czym przy jej stosowaniu obserwuje się znacząco mniej epizodów hipoglikemii, szczególnie nocnych.

Analizując wyniki badania *treat-to-target* Hermansena i wsp. [10], w którym obie insuliny podawano 2 razy dziennie, stwierdza się podobną redukcję HbA_{1c}, z tym że większy odsetek pacjentów osiąga założony cel terapeutyczny (HbA_{1c} < 7%) bez epizodów hipoglikemii (26 v. 16%, $p < 0,008$). W porównaniu z insuliną NPH obserwowano 47-procentową redukcję wszystkich epizodów hipoglikemii ($p < 0,001$) w grupie insuliny detemir v. insulina NPH i 53-procentowe ($p < 0,001$) zmniejszenie liczby epizodów hipoglikemii nocnych. Ponadto w grupie insuliny detemir przyrost masy ciała był niższy niż w grupie insuliny NPH (1,2 kg v. 2,8 kg, $p < 0,001$).

Z kolei analiza wyników badania, które przeprowadzili Philis-Tsimikas i wsp. [12] i w którym obie insuliny podawano raz dziennie (również było to badanie o charakterze *treat-to-target*), stwierdzano podobną redukcję HbA_{1c} (odpowiednio dla insuliny detemir podawanej rano oraz wieczorem i insuliny NPH podawanej wieczorem: –1,58%, –1,48%, –1,74%). W porównaniu z podawaną wieczorem insuliną NPH w grupie insuliny detemir stwierdzono redukcję liczby wszystkich i nocnych epizodów hipoglikemii o 53% ($p = 0,019$) i 65% ($p = 0,031$). Podobnie jak w powyżej opisanym badaniu, również w tym przypadku zanotowano mniejszy przyrost masy ciała w grupie insuliny detemir — odpowiednio o 1,2 kg dla detemiru podawanego rano,

0,7 kg dla detemiru stosowanego wieczorem i 1,6 kg w grupie insuliny NPH podawanej wieczorem.

Ostatnio opublikowane wyniki randomizowanego badania TITRATE potwierdzają, że insulina detemir jest dobrą opcją terapeutyczną do rozpoczynania insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 [14]. W badaniu tym oceniano skuteczność detemiru zastosowanego raz dziennie u pacjentów z cukrzycą typu 2 dotychczas leczonych lekami doustnymi. Badane osoby podzielono na 2 grupy. W pierwszej grupie w ramach założonego celu leczenia stężenie glukozy na czczo miało osiągnąć 3,9–5,0 mmol/l, w drugiej — 4,4–6,1 mmol/l. Dawki detemiru dostosowywali sami pacjenci na podstawie prostego algorytmu, tak aby osiągnąć założony cel — odpowiednią glikemię na czczo. W obu grupach stwierdzono spadek wartości HbA_{1c} z 7,9% do 7% na koniec obserwacji, z tym że w grupie leczonej intensywnie większy odsetek (64,3%) pacjentów osiągnął wartość HbA_{1c} < 7%, a w grupie leczonej mniej intensywnie — 54,5% (wartość istotna statystycznie). W grupie leczonej intensywnie liczba epizodów hipoglikemii/pacjenta/rok była podobna jak w grupie leczonej mniej intensywnie (ryc. 1).

Również ostatnio opublikowane wyniki badania 4-T po obserwacji 3-letniej potwierdzają, że rozpoczynanie insulinoterapii w cukrzycy typu 2 od detemiru jest dobrym rozwiązaniem [15]. Wykazano bowiem, że w grupie rozpoczynającej leczenie detemirem podawanym raz dziennie, w której intensyfikowano leczenie, dodając szybko działający analog, po 3 latach obserwacji uzyskano wartość HbA_{1c} 6,9%. Ponadto w grupie tej aż 43,2% pacjentów osiągnęło cel terapeutyczny, jakim była wartość HbA_{1c} < 6,5%. W badaniu 4-T wykazano także, że w porównaniu z innymi sposobami rozpo-

czyniania insulinoterapii w cukrzycy typu 2, leczenie insuliną detemir charakteryzuje się małą liczbą epizodów hipoglikemii oraz niewielkim przyrostem masy ciała.

Oprócz badań klinicznych insulinę detemir poddano też obserwacji w codziennej praktyce lekarskiej. Bezpieczeństwo i efektywność leczenia insuliną detemir oceniano w dużym badaniu obserwacyjnym PREDICTIVE. Jego wyniki dowodzą, że rozpoczynanie leczenia od insuliny detemir u chorych na cukrzycę typu 2, dotychczas nieleczonych insuliną, jest metodą bezpieczną ze względu na małą liczbę epizodów hipoglikemii. Poza tym, podobnie jak w badaniach klinicznych, także w warunkach badania obserwacyjnego obserwowano po około 14 tygodniach leczenia insuliną lewemir, dodaną do doustnych leków przeciwcukrzycowych, redukcję masy ciała o 0,7 kg względem wartości początkowej. Oprócz redukcji masy ciała detemir stosowany raz dziennie w zdecydowanej większości przypadków (82%) powodował redukcję HbA_{1c} i stężenia glukozy na czczo [13].

Analizy wyników innego długodziałającego analogu insuliny, insuliny glarginy, wskazują również na korzyści wynikające z rozpoczynania insulinoterapii w cukrzycy typu 2 od analogu długodziałającego. Riddle i wsp. [6] w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym typu *treat-to-target* porównali insulinę glarginę z insuliną NPH podawanymi przed snem. Po 24 tygodniach dostosowywania dawki według prostego algorytmu stwierdzono podobną redukcję stężeń glukozy na czczo, a także wartości HbA_{1c}, z tym że większy odsetek pacjentów (60%) uzyskał zalecaną wartość hemoglobiny glikowanej, czyli HbA_{1c} < 7%.

Co więcej, w grupie tej nie obserwowano większej liczby epizodów hipoglikemii nocnych niż w grupie otrzymującej insulinę NPH (26,7% v. 33,2%, $p < 0,05$) [6]. Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie, w której podawano insulinę glarginę i insulinę NPH, stwierdzając mniejszą liczbę epizodów hipoglikemii wszystkich, nocnych i ciężkich w grupie stosującej insulinę glarginę [7].

Insulina detemir czy insulina glargina?

Istnieje bardzo niewiele badań bezpośrednio porównujących oba długodziałające analogi w cukrzycy typu 2.

W 2007 roku opublikowano pierwsze badanie *head-to-head*, w którym porównywano efekty terapeutyczne insuliny glarginy i insuliny detemir u pacjentów stosujących wcześniej jedynie leki doustne [16]. Protokół omawianego badania zakładał sto-

sowanie insuliny glarginy raz dziennie, natomiast insulinę detemir można było stosować 1 lub 2 razy dziennie, w zależności od wartości glikemii przed kolacją. Jeśli wartość ta przekraczała 126 mg/dl, dodawano dodatkową dawkę insuliny detemir. Założenie to nie odnosiło się do insuliny glarginy. W efekcie na koniec badania 55% pacjentów w grupie insuliny detemir stosowało tę insulinę 2 × dziennie. Jednak w analizie przeprowadzonej po zakończeniu badania wykazano, że gdyby założenie to odnosiło się także do grupy insuliny glarginy, to 87% pacjentów stosowałoby ją 2 × dziennie [17]. Obie insuliny cechowały się podobną skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa. Natomiast w grupie insuliny detemir u pacjentów stosujących ją raz dziennie zaobserwowano znamienne niższy przyrost masy ciała niż w grupie insuliny glarginy (2,25 v. 3,9 kg, $p < 0,001$). Wyniki badań wskazują na to, że obie insuliny podawane raz dziennie są równie skuteczne i bezpieczne w uzyskiwaniu celów terapeutycznych.

Prezentowane na zjeździe EASD 2009 wyniki randomizowanego badania L2T3, które miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch analogów długodziałających — insuliny glarginy podawanej raz dziennie i detemiru stosowanego 2 razy dziennie — wykazało, że w grupie insuliny glarginy wartość HbA_{1c} spadła o $1,46 \pm 1,09\%$, a w grupie insuliny detemir o $1,54\% \pm 1,11\%$, $p = 0,149$ [18]. Końcowe wartości HbA_{1c} odpowiednio wynosiły $7,2\% v. 7,1\% \pm 0,9\%$. W grupie insuliny glarginy uzyskano spadek stężenia glukozy na czczo do $108 \text{ mg/dl} \pm 24 \text{ mg/dl}$, a w grupie detemiru — $119 \text{ mg/dl} \pm 32 \text{ mg/dl}$. Częstość potwierdzonych (< 56 mg/dl) hipoglikemii objawowych podczas dnia była mniejsza w grupie insuliny glarginy niż detemiru ($1,06 \pm 3,13 v. 1,64 \pm 5,42$ zdarzenia/pacjenta/rok, $p = 0,046$). Częstość bezobjawowych, nocnych objawowych i ciężkich epizodów była podobna w obu badanych grupach. Znacząco więcej pacjentów zakończyło badanie przedwcześnie w grupie insuliny detemir ($10,1 v. 4,6\%$, $p = 0,001$), co wiązało się głównie z reakcjami skórnymi. W obu grupach dawka początkowa insuliny wynosiła $0,2 \text{ j./kg mc.}$, następnie dawkę zwiększano tak, aby uzyskać wartość glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl. W grupie insuliny detemir obserwowano mniejszy przyrost masy ciała niż w grupie insuliny glarginy — $0,6 \text{ kg v. } 1,44 \text{ kg}$, $p < 0,001$.

Warto też zwrócić uwagę na wyniki cytowanego powyżej badania PREDICTIVE [19], w którym poddano obserwacji także grupę pacjentów wcześniej stosujących insulinę glarginę, którym z różnych przyczyn zmieniono leczenie na insulinę detemir. W grupie tej obserwowano redukcję wartości HbA_{1c}

o 0,6% ($p < 0,001$), a także zmniejszenie masy ciała o 0,5 kg ($p < 0,05$) i 75-procentową redukcję liczby epizodów hipoglikemii ($p < 0,05$) po 3 miesiącach od zmiany leczenia.

Badanie SOLVE — założenia

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą postępującą, której terapia musi być z czasem intensyfikowana i wymaga podania w odpowiednim czasie insuliny bazowej [20]. Ciężar leczenia cukrzycy typu 2 przeniósł się w ostatnich latach z opieki specjalistycznej do podstawowej (lekarz ogólny, lekarz rodzinny), co zwiększyło liczbę lekarzy POZ rozpoczynających insulinoterapię w połączeniu ze stosowanymi już doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Wobec tak zróżnicowanego zastosowania insuliny konieczne jest uzupełnienie danych z randomizowanych i kontrolowanych prób klinicznych i wsparcie dla takiego stosowania insuliny, co można uzyskać na podstawie wyników szeroko zakrojonych badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach codziennej praktyki (*real life*) [21]. Badania takie spełniają podstawowy cel monitorowania bezpieczeństwa zastosowania insuliny w warunkach codziennej praktyki w dużej populacji [22]. Należy się też upewnić, że wprowadzenie opisanego stosowania leku nie obciąży nadmiernie systemu opieki zdrowotnej w kategoriach wykorzystania jej zasobów i że ostatecznie poprawi jakość życia chorych. Obecne badanie ma na celu udokumentowanie bezpieczeństwa podawania raz dziennie insuliny detemir w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi u cukrzyków typu 2, w warunkach codziennej praktyki ambulatoryjnej. Umożliwi też ocenę skuteczności takiego postępowania i jego wpływu na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oraz na jakość życia chorych.

Celem firmy Novo Nordisk jest odgrywanie czynnej i odpowiedzialnej roli w monitorowaniu stosowania insuliny detemir w warunkach codziennej praktyki klinicznej, co jest zgodne z zaleceniami władz europejskich dotyczącymi produktów leczniczych [23]. Rozpoczęte w czerwcu 2009 roku badanie *Study on Once-daily LeVEmir* (SOLVE) ma na celu ocenę bezpieczeństwa podawanej raz dziennie insuliny Levemir® u chorych na cukrzycę typu 2, przyjmujących jeden lub więcej doustnych leków przeciwcukrzycowych, którzy dotychczas nie byli leczeni preparatami insuliny. Badanie jest prowadzone na całym świecie z udziałem 6 krajów europejskich oraz Turcji, Kanady, Izraela i Chin. Jego pierwszorzędowym celem jest ocena częstości występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem, obejmujących ciężkie napady hipoglikemii w ciągu

24 tygodni leczenia insuliną Levemir® podawaną raz dziennie. Drugorzędowe cele badania to ocena skuteczności działania preparatu Levemir® stosowanego raz dziennie oraz ocena jakości życia pacjentów leczonych insuliną Levemir®. Polska jako jeden z dwóch krajów biorących udział w badaniu zawarła także w karcie obserwacji pacjenta kwestionariusz oceny skali depresji. Planuje się objęcie obserwacją około 20 000 chorych na całym świecie, w tym w Polsce około 900 osób. Badanie SOLVE to nie tylko badanie obserwacyjne leku Levemir®, ale także duży program edukacyjny skierowany do lekarzy biorących w nim udział. Edukacja ma na celu wyczulenie lekarzy na potrzeby dokładnego monitorowania chorych na cukrzycę oraz konieczność wcześniejszego rozpoczynania insulinoterapii, tak aby w miarę wcześniej można było zapobiegać rozwojowi powikłań cukrzycy.

W Polsce rekrutacja pacjentów do badania zakończy się w grudniu 2009 roku, a pierwsze wyniki badania będą znane w styczniu 2011 roku po opublikowaniu pierwszego raportu z badania.

PIŚMIENNICTWO

1. McCarty D., Zimmet P. Diabetes 1994 to 2010: Global Estimates and Projections. Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany, 1994. International Diabetes Institute, Melbourne, Australia 1994.
2. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Diabetologia Praktyczna 2008; 9 (supl. A).
3. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Medical Management of Hyperglycemia In Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2008; 31: 1–11.
4. Wright A., Burden A.C., Paisey R.B., Cull C.A., Holman R.R. for the UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes Care 2002; 25: 330–336.
5. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylureas, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes. JAMA 1999; 281: 2005–2012.
6. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 3080–3086.
7. Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M., Fritsche A., Zhen-gning L., Salzman A. Reduced hypoglycaemic risk with insulin glargine. Diabetes Care 2005; 28: 950–955.
8. Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res. Clin. Pract. 2008; 81: 184–189.
9. Haak T., Tiengo A., Draeger E., Suntum M., Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH

- insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 56–64.
10. Hermansen K., Davies M., Derezinski T., Martinez R.G., Clauson P., Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–1274.
 11. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. i wsp. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr. Pract.* 2009; 15: 540–559.
 12. Philis-Tsimikas A., Charpentier G., Clauson P., Ravn G.M., Roberts V.L., Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1569–1581.
 13. Dornhorst A. i wsp. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin naïve patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 659–665.
 14. Blonde L., Meriläinen M., Karwe V., Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycemic goals using a once-daily basal insulin analog; an assessment of two different fasting plasma glucose targets. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 623–631.
 15. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J. i wsp. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1736–1747.
 16. Rosenstock J. i wsp. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–416.
 17. Koenen C. How do detemir and glargine compare when added to oral agents in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4: E1.
 18. Swinnen S.G.H., Dain M.P., Aronson R. i wsp. Once-daily insulin glargine requires a significantly lower dose than insulin detemir twice daily to achieve good glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing oral therapy. *Diabetologia* 2009; 52 (supl. 1): S380.
 19. Dornhorst A., Lüddecke H.J., Koenen C. i wsp. PREDICTIVE Study Group. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 75–81.
 20. Hirsch I.B. Intensifying insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 2005; 118: 21S–26S.
 21. Ligthelm R.J., Borzi V., Gumprecht J., Kawamori R., Wenying Y., Valensi P. Importance of Observational Studies in Clinical Practice. *Clin. Ther.* 2007; 29: 1284–1292.
 22. Gough S. Post-marketing surveillance: A UK/European perspective. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 565–570.
 23. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Pharmacovigilance — Medicinal Products for Human Use. EMEA 2004; 34–35.