

Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

GLARGIN (LANTUS®) – AZ ELSŐ HOSSZÚ HATÁSTARTAMÚ INZULINANALÓG

Jermendy György dr.

Összefoglalás

A glargin – Gly(A21),di-Arg(B31,B32)-inzulin – olyan inzulinanalóg, amely az A-lánc 21-es pozíciójában (aszparagin helyett glicin) és a B-lánc C-terminális végén kialakított oldalláncban (+ két arginin) különbözik a humán változattól. Ez az inzulinmolekula savas közegben (pH 4-nél) oldatba vihető, a neutrális vegyhatású subcutisba adva azonban lokálisan mikroprecipitátumot képez, ahonnan a hatékony inzulinmolekula felszabadulása lassú, fokozatos, a gyakorlatban közel 24 órán keresztül és csúcshatásmentes. A glargin az alkalmazási előírat szerint napjában egyszer kell adni. A klinikai vizsgálatok többsége szerint a glargin (versus NPH-inzulin) vagy azonos glykaemiás kontrollt biztosít kevesebb (elsősorban éjszakai) hypoglykaemiával, vagy – néhány vizsgálat szerint – jobb glykaemiás kontrollt eredményez azonos számú hypoglykaemiával. A glargin konzekvens előnye a súlyos és az éjszakai hypoglykaemiák számának csökkenésében mutatkozik. A glargin jobban mérsékeli a reggeli, éhomi vércukor értékét, mint a késő esti órákban (bedtime) adott NPH-inzulin. Bázis-bolus rendszerrel kezelt, elsősorban 1-es típusú betegek körében az egyszeri glargin adása a többszöri NPH-inzulin adását válthatja ki, ami a betegek elégedettsége szempontjából nem közömbös. A glargin jó választás lehet 2-es típusú cukorbeteg megkezdett orális kezelés mellett indított első inzulinkezelésekor is. A glargin előnye az NPH-inzulinhoz szemben egészség-gazdaságtani elemzések tükrében is megalapozott.

Kulcsszavak: inzulininterápia, inzulinanalóg, glargin, hypoglykaemia, éhomi vércukor, betegelégedettség

GLARGINE (LANTUS®) – THE FIRST AVAILABLE LONG ACTING INSULIN ANALOGUE

Summary

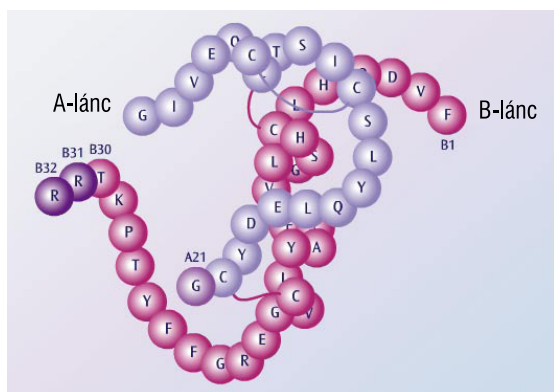
Glargin – Gly(A21),di-Arg(B31,B32)-insulin – was developed by two modifications (glycine instead of asparagine at 21 position, A chain and adding two arginine molecules at C terminal of B chain) of the human insulin. This analogue proved to be soluble at pH 4 but forms microprecipitates at neutral pH of the subcutis resulting in a slow, nearly 24-hour long and peakless absorption. According to the label, glargin should be administered once daily. Several clinical studies were performed with glargin. Based on the results of clinical investigations, similar blood glucose control with less (nocturnal) hypoglycaemia or better blood glucose control with similar rate of hypoglycaemia was observed by using glargin in comparison with NPH insulin. At present, the decrease of severe and nocturnal hypoglycaemia is considered as the main advantage of glargin versus NPH insulin. Fasting blood glucose level could better be controlled by using glargin as compared to NPH insulin. The multiple administration of NPH insulin could be replaced by once daily glargin in the basal-bolus treatment regime resulting in a better patient's convenience. Glargin adding to oral antidiabetic drugs could be used as initial insulin treatment in patients with type 2 diabetes. The beneficial effect of glargin (versus NPH insulin) was highlighted by health care technology assessment as well.

Key words: insulin treatment, insulin analogue, glargin, hypoglycaemia, fasting blood glucose, patients' convenience

Az inzulinalógok megjelenésével a cukorbeteg inzulinterápiájának új fejezete kezdődött el néhány évvel ezelőtt. A gyors hatású inzulinalógok piacra kerülése után néhány évvel vált elérhetővé a glargin, a hosszú hatástartamú inzulinalógok első képviselője. A nemzetközi bevezetéstől nem sokkal lemaradva a hazai betegek számára is elérhetővé vált a készítmény. A jelenlegi áttekintő dolgozat rövid elméleti ismertetés után a glarginnal kapcsolatos, egyre bővülő, a felnőttcukorbeteg-ellátás során szerzett nemzetközi klinikai tapasztalatokat összegzi.

Szerkezet, farmakodinámia

A glargin – Gly(A21),di-Arg(B31,B32)-inzulin – olyan inzulinalóg, amely az A-lánc 21-es pozíciójában (aszparagin helyett glicin) és a B-lánc C-terminális végén kialakított oldalláncban (+ két arginin) különbözik a humán változattól (1. ábra). Az előállítás rekombináns DNS-technológiával, *Escherichia coli* baktérium K12 törzsének felhasználásával történik. Az inzulínmolekula savas közegben (pH 4-nél) oldatba vihető, s kiszerezési formája is savi vegyhatású. A glargin azonban a neutrális vegyhatású subcutisba adva lokálisan mikroprecipitátumot képez, ahonnan a hatékony inzulínmolekula felszabadulása lassú, fokozatos, a gyakorlatban közel 24 órán keresztül és csúcsmentes. A glargin jellegzetes hatásgörbéje igen közel esik az élettani bazális inzulínválasztáshoz, s ez a tény biztosítja, hogy a glargin szinte ideális bázisinzulinként használjuk. A felszívódás a szokásos alkalmazási helyekről (comb, has, felkar) azonos ütemű. Az inzulínreceptorhoz való kötődési kinetikája teljesen megegyezik a humán inzulínéval, *in vitro* vizsgálatokban az



1. ábra. A glargin molekuláris szerkezete: Gly(A21),di-Arg(B31,B32)-inzulin

IGF-1-receptorhoz azonban valamelyest nagyobb affinitással kötődik.¹ Klinikai vizsgálatokban a glargin hatása nem függött attól, hogy mely napszakban alkalmazták. Ez azt jelenti, hogy a beadás időpontja szabadon megválasztható, de az a helyes, ha az egymást követő napokon a beadás időpontja mindig azonos.^{2,3} A kezelés első napján a hatástartamot átlag 20,5 órának találták, ismételt alkalmazáskor, a hetedik kezelési napon az már 23,2 órára növekedett, a steady-state állapot beállása nyomán.⁴ A glargin stabilabb bazális inzulínsubstitúciót biztosít, mint az NPH-vagy a Lente-inzulín.⁵ A hatástani görbe jellemzői alapján a glargin – megközelítve az élettani bázisinzulín-elválasztást – csúcs nélküli, lapos inzulínszintet biztosít a keringésben. Mindezekre tekintettel a glargin az alkalmazási előirat szerint napjában egyszer kell adni. A glargin subcutan kell beadni, intravénásan nem adható. A Lantus® nem keverhető semmilyen más inzulinnal és nem hígítható.

Klinikai tapasztalatok glarginnal

A klinikai gyakorlatban a glargin napjában egyszer alkalmazzuk. Mindazonáltal vannak szórványos megfigyelések (1-es típusú diabetesben), amelyek a naponta kétszer alkalmazott glargin eredményességére hívták fel a figyelmet.^{6,7} A glargin optimális beadásának vizsgálatok az azt figyelték meg 1-es típusú cukorbetegekben, hogy a naponta egyszeri beadás körüli időpontban – függetlenül attól, hogy az inzulínadás ebéd előtt, vacsora előtt vagy lefekvéskor történt – a vércukorértékek enyhén emelkedő jellegűek voltak.⁸

A glargin indikációját, előnyét számos vizsgálat tesztelte mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben. Az első vizsgálatok azt célozták, hogy a glargin milyen előnnyel rendelkezik a bázis-bolus kezelési rendszerben hagyományosan (napjában egyszer vagy többször) alkalmazott NPH-inzulinnal szemben. Több, randomizált, kontrollált, multicentrikus, parallel összehasonlító (általában NPH-inzulinnal szemben végzett) vizsgálat eredménye vált ismertté.⁹⁻²⁰ Összegzésképpen elmondható, hogy 1-es típusú diabetesben a glargin naponta egyszer adva legalább olyan hatásos, mint az NPH-inzulín kétszeri adása (étkezések előtt adott gyors hatású inzulinnal kombinálva,⁹ de ismeretes hasonló felépítésű vizsgálat étkezések előtt adott ultragyors hatású lizpro-inzulinnal is.^{10,13} Előny azonban az, hogy glargin mellett a tünetekkel járó és az éjszakai hypoglykaemi-

ák száma kevesebbnek bizonyult, nyilvánvalóan a glargin szerencsés (bazális inzulinválasztásra emlékeztető) hatáskinetikája miatt. Több tanulmányban az anyagcserehelyzet azonosan alakult a glargin, ill. a többszöri NPH-inzulin adása mellett, de ismeretes olyan közlés is, amely szerint a glargin jobban csökkentette a HbA_{1c}-értéket, mint a négyszer adott NPH-inzulin (étkezések előtt adott lizpro-inzulinnal együtt).¹¹

Az elmúlt években széles körűen vizsgálták a glargin helyét a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek inzulinterápiája terén. Néhány rövidebb időtartamú, prospektív vizsgálat a glimepirid és a glargin kombinációjának előnyére mutatott rá.^{15,21,22} A 2-es típusú diabetes kezdő inzulinterápiájának lehetőségeit több, megfelelően kivitelezett, randomizált tanulmány (Treat-To-Target, LANMET, AT.LANTUS, INSIGHT, INITIATE, APOLLO) vizsgálta, az eredmények a közelmúltban láttak napvilágot.

A Treat-To-Target vizsgálat¹⁸ azt tesztelte, hogy 2-es típusú cukorbetegnek változatlanul hagyott orális kezelése mellett lefekvéskor elkezdett glargin adásával (vs. NPH-inzulin) könnyen és biztonságosan elérhető-e a célként megjelölt 7%-os HbA_{1c}-érték. A multicentrikus, randomizált, nyílt, parallel összehasonlító vizsgálatot az USA és Kanada 80 vizsgálóhelyén végezték, a vizsgálat időtartama 24 hét volt. A vizsgálatba 30–70 év közötti, legalább két éve 2-es típusú diabetesben szenvedő olyan betegeket vontak be, akik kezelése legalább három hónapja egy vagy két orális antidiabeticum (sulfanylurea, metformin, pioglitazon vagy rosiglitazon) stabil dózisával történt. További beválasztási kritérium volt még a BMI 26–40 kg/m², a HbA_{1c} 7,5–10,0% és az éhomi plazma glukóz >7,8 mmol/l értéke. A vizsgálat kapcsán 1381 beteget szűrtek, 764 beteget randomizáltak és végül (8 beteg korai kiválása miatt) 756 beteget értékelték. A glargin-ágon 367, az NPH-ágon 389 beteg szerepelt. A HbA_{1c} kiindulási átlagértéke 8,6% volt. A betegek több mint 70%-a sulfanylurea és metformin kombinált kezelésben részesült. Az inzulin beadása „bedtime” történt, a kezdő dózis 10 E volt. A betegek a korábbi per os antidiabeticum(ka)t változatlan dózisban szedték tovább. A bedtime inzulin dózisát fokozatosan, hetente emelni kellett annak érdekében, hogy a vércukor-önellenőrzéssel mért kapilláris vércukorérték reggel éhomra minél inkább megközelítse a célként kitűzött ≤5,6 mmol/l értéket. Az éhomi vércukor mindkét kezelési ágon fokozatosan csökkent, a nadír a 12. héten alakult ki,

annak átlagértéke a glargin-ágon 6,5 mmol/l, az NPH-ágon pedig 6,7 mmol/l volt. A HbA_{1c} értéke mindkét csoportban fokozatosan csökkent, a végpontban mért átlagérték a glargin-ágon 6,96%, az NPH-ágon pedig 6,97% volt. A két csoport között az anyagcsere-paraméterek vonatkozásában nem mutatkozott értékelhető különbség. Az inzulin dózisa mindkét csoportban fokozatosan nőtt, a vizsgálat második hetétől az alkalmazott dózis szignifikánsan nagyobb volt a glargin-ágon, mint az NPH-ágon. A tanulmány végpontjában a glargin dózisa 47,2±1,3 E, az NPH dózisa 41,8±1,3 E volt (p<0,005). A glargin-ágon a hypoglykaemia kumulatív incidenciája számottevően kisebb volt, mint az NPH-ágon. A napszaki megoszlást a 2. ábra tünteti fel. Számszerűen kifejezve a hypoglykaemiák előfordulását, az eredmény egyértelműen a glarginnak kedvezett (összes hypoglykaemia/betegév 13,9 vs. 17,7 [p<0,02]; tünetekkel járó, megerősített [vércukor ≤4,0 mmol/l] hypoglykaemia/betegév 9,2 vs. 12,9 [p<0,005]; ill. tünetekkel járó, megerősített [vércukor ≤3,1 mmol/l] hypoglykaemia/betegév 3,0 vs. 5,1 [p<0,003]; glargin vs. NPH). A hypoglykaemia relatív kockázatsökkenése a glargin-ágon az előző három kategóriában 21, 29 és 41%-nak adódott. A glargin-ágon különösen az éjszakai órákban fellépő hypoglykaemiák száma csökkent értékelhetően (összes éjszakai hypoglykaemia/betegév 4,0 vs. 6,9 [p<0,001]; tünetekkel járó, megerősített [vércukor ≤4,0 mmol/l] éjszakai hypoglykaemia/betegév 3,1 vs. 5,5 [p<0,001]; ill. tünetekkel járó, megerősített [vércukor ≤3,1 mmol/l] éjszakai hypoglykaemia/betegév 1,3 vs. 2,5 [p<0,002]; glargin vs. NPH). Az éjszakai hypoglykaemia relatív kockázatsökkenése a glargin-ágon az előző három kategóriában 42, 44 és 48%-nak adódott. Mindkét terápiás csoportban a célul kitűzött ≤7,0%-os HbA_{1c}-értéket azonos arányban érték el a betegek (glargin-ág: 58,0%; NPH-ág: 57,3%). Mindazonáltal a glargin-ágon a nagyobb volt azon betegek aránya, akik a ≤7,0%-os HbA_{1c}-értéket dokumentált éjszakai hypoglykaemia nélkül érték el (33,2% vs. 26,7%; p<0,05).

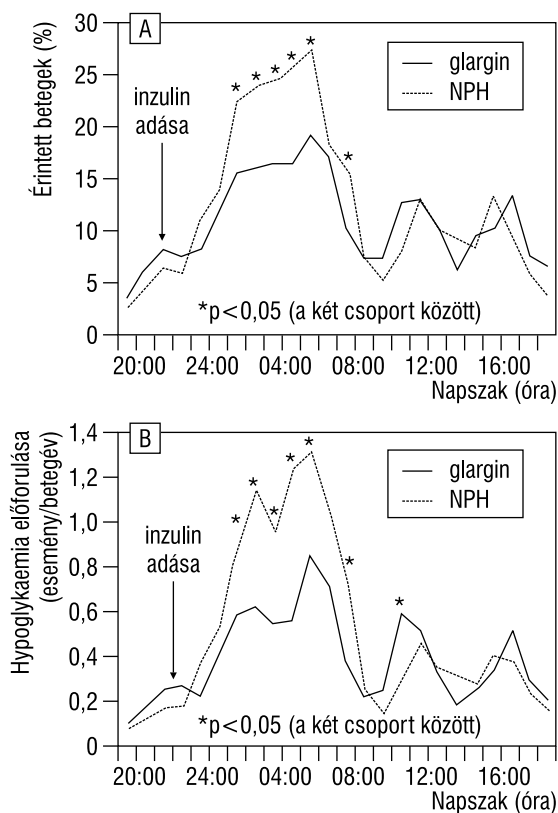
A LANMET (Lantus® – metformin) vizsgálat²³ a 2-es típusú cukorbeteg kombinált kezelésének két formáját hasonlította össze (glargin + metformin versus NPH-inzulin + metformin). A kezelést az éhomi vércukor értéke alapján módosították, az éhomi vércukor kezelési célértéke 4,0–5,5 mmol/l volt. A dózisztitrálást a beteg saját maga végezte el (telefonánács lehetősége biztosított volt) úgy, hogy az inzulindózist 2 E-gel emelte, ha az éhomi

vércukorérték három egymást követő napon $>5,5$ mmol/l, s 4 E-gel, ha >10 mmol/l volt. Kiderült, hogy a metformin mellett az esti órákban alkalmazott glargin – egy egyszerű kezelési protokoll alapján végzett dózisdaptációval – éppolyan jó anyagcserehelyzetet eredményez, mint a metformin mellett adott NPH-inzulin. A tüneteket okozó hypoglykaemiák száma azonban a kezelés megkezdését követő első 12 hétben kevesebb volt a glargin-ágon, mint az NPH-ágon.

Az AT.LANTUS vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsa a kezelőorvosok általi, vizitenkénti dózismódosítás és a betegek által harmadnaponként végzett dózisztitrálás eredményességét 2-es típusú cukorbetegség glarginnal történő kezelése kapcsán.²⁴ A tanulmányba olyan 2-es típusú cukorbetegeket vontak be, akiknek anyagcsere-

helyzete az optimálistól elmaradt (HbA_{1c} : $>7,0$ és $<12,0\%$). A betegek vagy orális antidiabeticumot kaptak, vagy a per os kezelés mellett elhúzódó hatású inzulinkezelésben is részesültek, minimum 6 hónapja. A vizsgálatban 4568 beteg adatát elemezték. A betegek életkora $57,5 \pm 10,1$ év, a BMI értéke $29,0 \pm 4,7$ kg/m², a diabetestartam $12,3 \pm 7,2$ év, a HbA_{1c} értéke $8,9 \pm 1,3\%$, az éhomi vércukor $9,4 \pm 2,8$ mmol/l, a korábbi orális antidiabetikus kezelés tartama $11,2 \pm 7,0$ év, a korábbi inzulinkezelés tartama $5,1 \pm 7,0$ év volt. A vizsgálat fő szempontját tekintve a betegeket két csoportba sorolták. Az 1. csoport (1. kezelési algoritmus) betegei az esti órákban adott glargin dózist orvos tanácsát követve módosították (növelték), a 2. csoport (2. kezelési algoritmus) betegei a dózismódosítást saját maguk kezdeményezték. A betegek állapotát 12 vizit során rögzítették, a nyílt vizsgálat tartama 24 hét volt. Az AT.LANTUS eredményei arra utalnak, hogy lefekvéskor alkalmazott glargin (az esetek nagy részében megtartott orális kezelés mellett) érdemben javítja a korábbi anyagcserehelyzetet úgy, hogy a súlyos hypoglykaemiák száma alacsony marad és a testsúlynövekedés nem túl jelentős. A vizsgálat eredményei azt is jelzik, hogy a kezelési rendszer felépítését (a glargin dózisanak titrálását) viszonylag egyszerű séma alapján a betegek maguk elvégezhetik, természetesen időszakos orvosi konzultáció mellett. Bizonyos adatok (HbA_{1c} és a vércukor változása) alapján még az is megállapíthatónak bizonyult, hogy a betegek által végzett kezeléssel eredményesebb volt, mint az orvosi viziteken történő terápiamódosítás.

Az INSIGHT vizsgálat Kanadában zajlott, s a szerzők azt vizsgálták, hogy 2-es típusú cukorbeteg körében a korán elkezdett inzulinkezelés (glargin adása) milyen előnnyel jár a megtartott orális antidiabetikus kezeléshez viszonyítva.²⁵ A vizsgálatban 18–80 év közötti betegek vettek részt, a beválasztási HbA_{1c} -érték $7,5$ – $11,0\%$ lehetett, s a betegeket 0-1-2 orális készítménnyel kezelték. A 24 hétig tartó vizsgálatban a glargin kapó betegek ($n=206$) az inzulint este adták, s a dózist saját maguk titrálták a reggeli éhomi vércukorérték alapján. A betegek másik csoportja ($n=199$) orális készítménye(ke)n maradt, e terápia mikéntjét a kezelőorvos igazította az aktuális helyzet-hez, ill. az éhomi vércukorértékhez. A vizsgálat elsődleges végpontjaként megjelölt HbA_{1c} -értéket ($\leq 6,5\%$ két egymást követő mérés során) a glargin kapó betegek 1,68-szor nagyobb gyakorisággal érték el, mint az orális készítményt szedő betegek ($p=0,049$). A HbA_{1c} -érték a glargin kapók cso-



2. ábra. Treat-to-Target study. A hypoglykaemiás események napszaki megoszlása. A) hypoglykaemiás események vércukorméréssel ($\leq 4,0$ mmol/l) megerősítve. B) Az óránként előforduló hypoglykaemiás események vércukorméréssel ($\leq 4,0$ mmol/l) megerősítve (esemény/betegév formában kifejezve) (Riddle MC. et al: *Diabetes Care* 26: 3080-3086, 2003)

portjában átlag 1,55%-kal, az orális készítményen maradó csoportjában pedig 1,25%-kal csökkent ($p=0,05$). A betegek testsúlya a glargint kapók között előnytelenebbül alakult (+1,9 kg).

Az INITIATE vizsgálat az orális szerekkel már elégtelenül kezelt 2-es típusú cukorbetegség kezdő inzulinterápiájának két lehetőségét hasonlította össze.²⁶ A 28 hétig tartó vizsgálatban 290 beteg vett részt. A randomizációt követően a metformin megtartása mellett a betegek egyik csoportja esti órákban glargint (kezdő dózis 10–12 E, dózisztitrálás az éhomi vércukor alapján), másik csoportja naponta kétszer adott bifázisos aszpart-inzulin (kezdő dózis alkalmanként 5–6 E, dózisztitrálás az éhomi, ill. a vacsora előtti vércukor alapján) kapott. A naponta kétszer adott bifázisos aszpart-inzulin hatékonyabbnak bizonyult, mert a betegek nagyobb aránya érte el a HbA_{1c} -célértéket, mint a glargint kapók. Enyhe hypoglykaemia gyakrabban fordult elő a bifázisos aszpart-inzulin kapók között. A testsúlygyarapodás számottevő (bifázisos aszpart-inzulin kapók: $5,4\pm 4,8$ kg, glargint kapók: $3,5\pm 4,5$ kg; $p<0,01$), az alkalmazott végső inzulin-dózis jelentős (bifázisos aszpart-inzulin: $78,5\pm 39,5$ NE; glargin: $51,3\pm 26,7$ NE) volt. Gazdasági elemzés szerint a bifázisos aszpart-inzulin előnyösebbnek bizonyult, mint a glargin.²⁷

Az APOLLO vizsgálat a 2-es típusú cukorbetegség orális kezelés mellett elkezdett inzulinterápiájának két alapvető válfaját hasonlította össze a hatékonyság és biztonságosság terén: a postprandialis vércukorértékeket jól korrigáló lizpro-inzulin-tetert egybe a bázisinzulinként szereplő glarginnal.²⁸ A 44 hétre terjedő, nyílt, multinacionális, a véletlen besorolás elvét követő vizsgálat előzetes eredményei szerint mindkét inzulinterápiát azonos mértékben csökkentette a HbA_{1c} -értéket, glargin mellett azonban kevesebb volt a hypoglykaemia száma és a szűrésok (mind az inzulinbeadás, mind az önellenőrzés) szükségessége, azaz a kezelés glargin mellett a betegek számára biztonságosabb és kényelmesebb volt.

Az ORIGIN vizsgálat jelenleg zajlik, a tanulmányban magyar centrumok is szerepelnek, a végső eredmény 4–5 év múlva várható. A tanulmány 2-es típusú diabetesben, ill. előállapotaiban (IFG, IGT) a korai glargin-kezelés hatékonyságát teszteli, részben a manifest diabetes visszaszorítása (IFG, IGT csoportokban), részben a cardiovascularis szövődmények terén. A vizsgálat 40 országban zajlik, a betegek (n=12612) minimum 4 évig követik. A tanulmányban szereplő betegek alapadatai előzetes közlésben fellelhetők.²⁹

Metaanalízisek eredményei

Egy közelmúltban publikált metaanalízis az 1966 és 2002 között közzétett adatokat elemezte.³⁰ Az analízisbe végül 14 tanulmányt vontak be, ezek egy része 1-es típusú diabetesben zajlott vizsgálatok volt (összehasonlításként NPH-inzulin szerepelt), a vizsgálatok másik része 2-es típusú cukorbetegség körében az orális antidiabetikus kezelés mellett elkezdett glargin hatékonyságát vizsgálta (összehasonlításként itt is általában NPH-inzulin szerepelt). A metaanalízis összesítő véleménye szerint a glargin az NPH-inzulinhoz hasonló mértékű HbA_{1c} -csökkenést biztosított úgy, hogy glargin mellett (versus NPH-inzulin) alacsonyabb éhomi vércukor és az éjszakai hypoglykaemiák következetes csökkenése volt kimutatható. A megelégedettséget vizsgáló adatok szerint a betegek inkább a glargint preferálták.

A glargin egyik előnyeként (versus NPH-inzulin) az éjszakai hypoglykaemiák kockázatának csökkenését tartják számon. Ezt a tényt 2-es típusú cukorbetegség körében a „Treat-to-target” vizsgálat igazolta. Más, kisebb vizsgálatok esetében azonban a kockázatsökkenés nem volt statisztikailag meggyőző, feltehetően az alacsony esetszám miatt. Ezért látszott indokoltnak a rendelkezésre álló vizsgálatok metaanalízisét elvégezni. A 2005-ben publikált metaanalízisbe olyan vizsgálatokat vontak be, amelyeknek keretén belül 2-es típusú cukorbetegségeket kezeltek glarginnal, s kontrollként NPH-inzulinnal kezelt betegek szerepeltek.³¹ Az elemzett négy tanulmányban (1. táblázat) összesen 2304 beteg szerepelt, 1142 beteget kezeltek glarginnal, 1162 beteget pedig NPH-inzulinnal. Az anyagcserehelyzetet tekintve a két vizsgálati ág nem különbözött, a kiindulási és véghelyzetben mért HbA_{1c} -érték szerint a két csoport nem tért el értékelhetően egymástól. A kezelési célértéket ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$) elérők arányát tekintve sem volt értékelhető különbség a két csoport között (kiindulási helyzetben: glargin-ág 3,1% vs. NPH-inzulin-ág 3,3%; véghelyzetben: glargin-ág 30,8% vs. NPH-inzulin-ág 32,1%). Az alkalmazott inzulin-dózisokat tekintve a két vizsgálati ág jól összehasonlítható volt (glargin a vizsgálat kezdetén 21 ± 20 NE, a végén 38 ± 25 NE; NPH-inzulin a vizsgálat kezdetén 21 ± 20 NE, a végén 37 ± 27 NE). A hypoglykaemia-események előfordulási arányát a 2. táblázat tünteti fel. Az összes hypoglykaemia, az éjszakai hypoglykaemia és a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya a glargin-ágon szignifikánsan kisebb volt, mint az NPH-ágon; a statisztika

tikai különbség fennmaradt, ha a vércukorértékkel megerősített előfordulási arányokat tekintették. A súlyos éjszakai hypoglykaemia előfordulási aránya a glargin-ágon szignifikánsan kisebb volt, mint az NPH-ágon; a statisztikai különbség azonban eltűnt, ha a vércukorértékkel megerősített előfordulási arányokat hasonlították össze. A célértéket ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$) elérő betegek között az éjszakai hypoglykaemia-események értékelhetően kisebb arányban fordultak elő a glargin-ágon, mint az NPH-ágon (39% vs. 49%; $p < 0,01$). A többi hypoglykaemia-típusok tekintetében nem mutatkozott különbség. Hypoglykaemiával összefüggő halálesetet nem regisztráltak.

Glargin a hármas kezelési kombináció tagjaként

A 2-es típusú diabetes előrehaladó jellege folytán az orális antidiabeticumok kombinálása, ill. inzulin bevezetése elkerülhetetlenné válik a betegek jelentős hányadában. *Rosenstock és mtsai*³² a

közelmúltban számoltak be arról, hogy metformin + sulfanylurea terápiában részesülők további kezelésében a hozzáadott glargin csupán a magasabb ($>9,5\%$) kiindulási HbA_{1c} -értékkel rendelkezők csoportjában csökkentette jobban a HbA_{1c} -értéket, mint a harmadik készítményként hozzáadott maximális dózisu rosiglitazon. Glargin mellett több hypoglykaemia és kisebb mértékű testsúlygyarapodás mutatkozott, alszár-oedema egyáltalán nem fordult elő.

Glargin versus exenatid a 2-es típusú diabetes kezelésében

A glargin számos vizsgálatban az NPH-inzulinnal vetették egybe. Érdeklődésre tarthat számot ezért az a vizsgálat, amelyik a glargin hatékonyságát exenatiddal szemben értékelte. Az exenatid az inkretomimetikumok csoportjába tartozó, a 2-es típusú cukorbetegség kiegészítő kezelésében használatos, subcutan adandó készítmény, amelynek egyik előnye, hogy alkalmazása kapcsán a test-

1. táblázat. A hypoglykaemia kockázatának csökkenése glargin mellett 2-es típusú diabetesben. Metaanalízis eredménye (Rosenstock J. et al: Diabetes Care 28: 950-955, 2005). A metaanalízisben szereplő vizsgálatok

Első szerző (hivatkozás)	Betegek száma	Vizsgálat tartama	Vizsgálat előtti kezelés	Vizsgálat során alkalmazott kezelés	További antidiabetikus kezelés
Yki-Järvinen ¹ , ill. Massi-Benedetti ²	570	52 hét*	OAD és egyszeri inzulin vagy OAD egyedül	Bedtime: glargin vagy NPH inzulin	OAD (egy vagy több)
Rosenstock ³ , ill. Fonseca ⁴	518	28 hét	Inzulin >3 hónapja (OAD nélkül)	Bedtime glargin vagy NPH-inzulin naponta egyszer/kétszer	Reguláris humán inzulin
Fritsche ^{5**}	460	28 hét	OAD >6 hónapja	Bedtime: glargin vagy NPH-inzulin	OAD (glimepirid)
Riddle ⁶	756	24 hét	OAD egyedül	Bedtime: glargin vagy NPH-inzulin	OAD (egy vagy több)

*A metaanalízisbe a 20. hétnél talált adatokat vonták be.

**A vizsgálatban a glargin napjában egyszer, reggel vagy bedtime alkalmazták. A metaanalízisben csak azokat a betegeket vonták be, akik a glargin bedtime kapták.

OAD: orális antidiabeticum

Hivatkozások:

1. Yki-Järvinen, H et al: Diabetes Care 23: 1130-1136, 2000.
2. Massi-Benedetti, M et al: Horm Metab Res 35: 189-196, 2003.
3. Rosenstock, J et al: Diabetes Care 24: 631-636, 2001.
4. Fonseca, V et al: Diabetes 50 (Suppl. 2): A112, 2001.
5. Fritsche, A et al: Ann Intern Med 138: 952-959, 2003.
6. Riddle, M et al: Diabetes Care 26: 3080-3086, 2003.

súly általában csökken. A készítményt az Egyesült Államokban már regisztrálták. A közelmúltban publikálták annak a randomizált vizsgálatnak az eredményét, amelyet metforminnal és sulfanylureával elégtelenül kezelt 2-es típusú cukorbeteg (n=551) körében végeztek, s a hozzáadott exenatid versus glargin hatékonyságát tesztelték.³³ Mindkét készítmény azonos mértékben csökkentette a HbA_{1c}-értéket. Az exenatid a postprandialis, a glargin az éhomi vércukorértéket csökkentette jobban. Exenatid mellett testsúlycsökkenés következett be, de gyakori volt a gastrointestinalis mellékhatás előfordulása. Glargin mellett nőtt a testsúly.

Glargin gyermek- és serdülőkorban

Több klinikai megfigyelés igazolta, hogy a glargin nemcsak a felnőttkorban, hanem gyermek- és serdülőkorban is jól használható készítmény, előnyei azonosak a felnőttkori diabetes kezelése kapcsán megfigyeltekkel. Mindazonáltal biztonsági okokból eredően 6 év alatti gyermekek számára az alkalmazási előírat nem engedi meg a használatát.

Glarginnal folytatott bázis-bolus kezelési rendszer versus pumpakezelés

A pumpakezelés 1-es típusú diabetesben, gyermek- és serdülőkorban, ill. fiatal felnőttkorban jelent jó terápiás alternatívát. E betegcsoportban a gyors hatású inzulinanalóggal (lizpro- vagy aszpart-inzulin) folytatott pumpakezelés jobb anyagcserehelyzetet (alacsonyabb HbA_{1c}-értéket) eredményez, mint a glargin és gyors hatású inzulinanalógot alkalmazó bázis-bolus kezelési rendszer.^{34,35} Ettől eltérő megfigyelést tettek *Garg és mtsai*,³⁶ közleményük szerint nagyszámú beteg (n=515) körében a lizpro-inzulinnal folytatott pumpakezelés és a glargin + lizpro-inzulint használó bázis-bolus kezelési rendszer metabolikus eredményessége között nem mutatkozott különbség, de a pumpakezelés költségei jelentősen nagyobbak voltak, s e csoportban pumpahibával összefüggő diabeteszes ketoacidosis esetek is előfordultak.

Idősebb, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek körében mind a pumpakezeléstől, mind a glarginra épülő bázis-bolus kezelési rendszertől azonosan jó eredmény várható.³⁷ A költsé-

2. táblázat. A hypoglykaemia kockázatának csökkenése glargin mellett 2-es típusú diabetesben. Metaanalízis eredménye (Rosenstock J, et al: *Diabetes Care* 28: 950-955, 2005). A hypoglykaemia-események alakulása (incidencia-adatok: betegek aránya, akik egy vagy több hypoglykaemia-eseményről számoltak be)

Hypoglykaemia-típusok	Glargin (%)	NPH-inzulin (%)	p	Kockázatcsökkenés a glargin-ágon
Összes hypoglykaemia	54,2	61,2	0,0006	11
Vércukor ≤4,0 mmol/l	46,0	53,3	0,0004	14
Vércukor ≤3,1 mmol/l	29,9	37,0	0,0002	19
Éjszakai hypoglykaemia	28,4	38,2	<0,0001	26
Vércukor ≤4,0 mmol/l	23,9	33,9	<0,0001	29
Vércukor ≤3,1 mmol/l	16,3	23,1	<0,0001	29
Nem-éjszakai hypoglykaemia	49,6	51,7	0,4642	–
Vércukor ≤4,0 mmol/l	40,1	42,9	0,2553	–
Vércukor ≤3,1 mmol/l	22,8	25,4	0,1545	–
Súlyos hypoglykaemia	1,4	2,6	0,0442	46
Vércukor ≤4,0 mmol/l	1,1	2,0	0,1089	–
Vércukor ≤3,1 mmol/l	0,9	1,5	0,1735	–
Súlyos éjszakai hypoglykaemia	0,7	1,7	0,0231	59
Vércukor ≤4,0 mmol/l	0,6	1,5	0,0416	60
Vércukor ≤3,1 mmol/l	0,5	1,3	0,0461	62
Súlyos nem-éjszakai hypoglykaemia	0,8	0,9	0,7296	–
Vércukor ≤4,0 mmol/l	0,6	0,6	0,9042	–
Vércukor ≤3,1 mmol/l	0,4	0,3	0,4669	–

gekre tekintettel azonban nem lehet vitás, hogy e betegcsoportban – megfelelő indikáció esetén – a glarginra alapuló bázis-bolus kezelési rendszer a preferálandó.

A glarginnal folytatott terápia kockázata

A hypoglykaemia és a testsúlynövekedés az inzulinkezelés jól ismert mellékhatása, ezen általános kockázat jellegét tekintve nincs különbség a humán inzulinok, ill. a glargin között. Mindazonáltal a hypoglykaemia gyakoriságában megmutatkozó különbség (a hypoglykaemia kockázatának csökkenése) a glarginnak az NPH-inzulinnal szembeni előnyeként jelentkezik. A testsúlynövekedés ütemében konzekvens előny nem figyelhető meg a glargin javára, pl. a Treat-To-Target vizsgálatban a glargin-ágon a testsúlynövekedés átlaga (24 hét alatt) 3,0 kg, az NPH-inzulint kapók csoportjában pedig 2,8 kg volt.¹⁸

Lokális reakció általában nem alakul ki glargin alkalmazásakor. Az irodalomban azonban ismert lipoatrophiáról beszámoló esetközlés. Az adott szövödmény kialakulásában szerepet játszhatott az a körülmény, hogy a beteg a glargin hosszú időn keresztül ugyanarra a helyre adta úgy, hogy a penhez tartozó tűt alig cserélte.³⁸

A glargin előírás szerint a subcutisba kell adni. Tévedésből intramuscularisan adott glargin hypoglykaemiát okozhat, mert nem jön létre az elnyúló felszívódáshoz szükséges precipitáció.³⁹

Speciális kockázatként merül fel a glarginnak az IGF-1-receptorhoz való (humán inzulinhoz viszonyított) mérsékelten emelkedett affinitása. Ez a tény *in vitro* vizsgálatokban bizonyított. A klinikai következmények (ha vannak egyáltalán) egyelőre széles körű vita tárgyát képezik, a folyamatos posztmarketing adatgyűjtés eredményei alapján azonban napjainkban egyértelmű az az álláspont, mely szerint a glargin biztonságos készítménynek tekintendő.

További speciális kockázatot jelenthet a terhesség. Jól ismert, hogy a humán inzulin minden veszély nélkül adható terheseknek. Glarginnal e téren alig van tapasztalat, noha néhány zavaratlan kimenetelű esetközlés az irodalomban ismert.^{40,41,42} E megfigyelések azonban nem ellensúlyozzák a szisztematikus vizsgálatok hiányát. Az érvényes alkalmazási előírat az alábbiak szerint fogalmaz a glargin és a terhesség kérdésénél: „A rendelkezésre álló klinikai adatok nem elégségesek a veszély kizárásához. Terhességben, ha szükséges, megfontolható a Lantus adása.”

A glargin a jelenlegi alkalmazási előírat szerint 6 éven aluli gyermekek kezelésére nem használható, noha közöltek klinikai megfigyeléseket a gyermekgyógyászati gyakorlatból is. A glargin 6 éven felüli gyermekek és serdülők kezelésében hatékony és biztonságos inzulinkészítmény ugyanazokkal az előnyökkel, mint amiket a felnőttkori diabetes kezelésekor lehetett megfigyelni.

További jellegzetes gond a fizikai aktivitás mennyiségének, időpontjának és az inzulinanalóg dózisának összeegyeztetése. Egyelőre nincs határozott adat arra nézve, hogy glargin használók körében mit tegyünk a bázisinzulinnal a hypoglykaemia veszélyének csökkentése érdekében a fokozott fizikai aktivitás tervezésekor, ill. annak ideje alatt.⁴³ Ugyanakkor igazolták, hogy 30 percig tartó intenzív fizikai terhelés a glargin felszívódásának ütemére nincs hatással.⁴⁴

A glargin színtelen, áttetsző folyadék, hasonlóan a gyors hatású inzulinokhoz, ill. inzulinanalógokhoz. Ez a körülmény tévesztésre adhat lehetőséget, különösen akkor, ha a beteg figyelmetlen, s még nem szokta meg, hogy az NPH-inzulintól eltérően (ez tejszerűen zavaros folyadék) a glargin ránézésre nem különböztethető meg a gyors hatású inzulinoktól. Természetesen az azonosítást megfelelő feliratok és színkódok segítik, de a közölt néhány kazuisztika^{45,46} – a kezdeti időből, amikor ampullás kiszerelés volt elérhető – azt bizonyítja, hogy figyelmetlen beteg azért egyszer egyszer előfordul. Hazánkban ma a glargin csak patron formájában érhető el, a beadás kizárólag Optipennel valósítható meg; mindezek a körülmények a tévesztést szinte kizárják.

Összefoglalás

Összefoglalva el lehet mondani, hogy a vizsgálatok többsége szerint a glargin (versus NPH-inzulin) vagy azonos glykaemiás kontrollt biztosít kevesebb (elsősorban éjszakai) hypoglykaemiával, vagy néhány vizsgálat szerint jobb glykaemiás kontrollt eredményez azonos számú hypoglykaemiával. Jelenleg a glargin konzekvens előnye a súlyos és az éjszakai hypoglykaemiák számának csökkenésében mutatkozik. A glargin jobban mérsékeli a reggeli, éhomi vércukor értékét, mint a késő esti órákban (bedtime) adott NPH-inzulin. Utóbbinak ugyanis kora reggelre már gyengül a hatása, ha viszont ezt a dózis emelésével próbáljuk ellensúlyozni, akkor a csúcshatás idején, azaz 02.00–03.00 között hypoglykaemia alakulhat ki. Figyelembe véve, hogy a glarginnak nincs csúcs-

hatása, a dózis biztonsággal növelhető addig, amíg a reggeli vércukor 6,0 mmol/l körüli szintre vagy kissé ez alá nem csökken. Bázis-bolus rendszerrel kezelt, elsősorban 1-es típusú betegek körében az egyszeri glargin adása a többszöri NPH-inzulin adását válthatja ki, ami a betegek elégedettsége szempontjából nem közömbös. A glargin jó választás lehet 2-es típusú cukorbeteg megartott orális kezelés mellett indított első inzulinkezelésekor is.⁴⁷ E betegek akár kiscsoportos formában egyszerre is oktathatók az inzulinterápia gyakorlati részleteire, ami az orvosi munkaidő jobb kihasználást tekintve fontos körülmény (azokban az országokban, ahol erre tekintettel vannak).⁴⁸ Végül a glargin előnye az NPH-inzulinnal szemben – hazai közlés szerint – egészség-gazdaságtani elemzések tükrében is megalapozott.⁴⁹

Fontos körülmény, hogy a glargin hazánkban 100%-os támogatottsággal csak meghatározott körülmények esetén rendelhető. Az Egészségügyi Közlöny (2006) 3/c. pontja az alábbiak szerint rendelkezik: A diabetológiai szakrendelés szakorvosa rendelheti a Lantust (Eü. rend alapján, azaz 100%-os támogatással) azon intenzív inzulinkezelésben részesülő, bázis-bolus inzulinként NPH-inzulint használó cukorbeteg számára, aki naponta kétszer vagy többször alkalmaz NPH-inzulint, vagy akinél gyakori, főleg éjszakai órákban jelentkező, tüneteket okozó hypoglykaemia alakul ki. Látható, hogy a teljes támogatást élvező lehetőségek között egyelőre nem szerepel a 2-es típusú cukorbeteg orális antidiabeticum + Lantus terápiaja. Remélhető azonban, hogy e téren változás lesz.

Irodalom

1. Kurtzhals, P, Schaffer, L, Sorensen, A, Kristensen, C, Jonassen, I, Schmid, C, Trub, T: Correlation of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49: 999-1005, 2000.
2. Dunn, CJ, Plosker, GL, Keating, GM, McKeage, K, Scott, LJ: Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 63: 1743-1778, 2003.
3. Hamann, A, Matthaëi, S, Rosak, C, Silvestre, L, for the HOE901/4007 Study Group: A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner or bedtime administration of insulin glargine in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1738-1744, 2003.
4. Fanelli, CG, Pampanelli, S, Porcellati, F, Rossetti, P, Torlone, E, Brunetti, P, Bolli, GB: Pharmacodynamics of subcutaneous injection of insulin glargine after the first as compared to seventh day of its once daily administration in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 45(Suppl. 2): A258, 2002.
5. Gerich, J, Becker, RH, Zhu, R, Bolli, GB: Fluctuation of serum basal insulin levels following single and multiple dosing of insulin glargine. *Diabetes Technol Ther* 8: 237-243, 2006.
6. Clement, S, Bowen-Wright, H: Twenty-four hour action of insulin glargine (Lantus) may be too short for once-daily dosing: a case report. *Diabetes Care* 25: 1479-1480, 2002.
7. Albright, ES, Desmond, R, Bell, DSH: 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* 27: 632-633, 2004.
8. 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* 23: 46-52, 2006.
9. Ratner, RE, Hirsch, IB, Neifing, JL, Garg, SK, Mecca, TE, Wilson, CA: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 639-643, 2000.
10. Raskin, P, Klaff, L, Bergenstal, R, Halle, JP, Donley, D, Mecca, T: A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1666-1671, 2000.
11. Rossetti, P, Pampanelli, S, Fanelli, C, Porcellati, F, Costa, E, Torlone, E, Scionti, L, Bolli, GB: 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* 26: 1490-1496, 2003.
12. Rosenstock, J, Park, G, Zimmerman, J, U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group: Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 23: 1137-1142, 2000.
13. Porcellati, F, Rossetti, P, Pampanelli, S, Fanelli, CG, Torlone, E, Scionti, L, Perriello, G, Bolli, GB: 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* 21: 1213-1220, 2004.

14. Home, PD, Rosskamp, R, Forjanic-Klapproth, J, Dressler, A, European Insulin Glargine Study Group: A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 21: 545-553, 2005.
15. Fritsche, A, Schweitzer, MA, Haring, HU, 4001 Study Group: Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 138: 952-959, 2003.
16. HOE 901/2004 Study Investigators Group: Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 20: 545-551, 2003.
17. Massi-Benedetti, M, Humburg, E, Dressler, A, Ziemer, M: A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 35: 189-196, 2003.
18. Riddle, MC, 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* 26: 3080-3086, 2003.
19. Rosenstock, J, Schwartz, SL, Clark, CM, Park, GD, Donley, DW, Edwards, MB: Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24: 631-636, 2001.
20. Yki-Järvinen, H, Dressler, A, Ziemer, M, Dixel, H, Biesenbach, G, Kazerovsky-Bielez, G: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1130-1136, 2000.
21. Eliaschewitz, FG, Calvo, C, Valbuena, H, Ruiz, M, Aschner, P, Villena, J, Ramirez, LA, Jimenez, J, HOE 901/4013 LA Study Group: Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 37: 495-501, 2006.
22. Standl, E, Maxeiner, S, Raptis, S, HOE 901/4009 Study Group: Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Horm Metab Res* 38: 172-177, 2006.
23. Yki-Järvinen, H, Kauppinen-Mäkelin, R, Tiikainen, M, Vähätalo, M, Virtamo, H, Nikkilä, K, Tulokas, T, Hulme, S, Hardy, K, McNulty, S, Hänninen, J, Levänen, H, Lahdenperä, S, Lehtonen, R, Ryysy, L: Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 49: 442-451, 2006.
24. Davies, M, Storms, F, Shutler, S, Bianchi-Biscay, M, Gomis, R for the AT.LANTUS Study Group: Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes. Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 28: 1282-1288, 2005.
25. Gerstein, HC, Yale, JF, Hasrris, SB, Issa, M, Stewart, JA, Dempsey, E: A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 23: 736-742, 2006.
26. Raskin, P, Allen, E, Hollander, P, Lewin, A, Gabbay, RA, Hu, P, Bode, B, Garber, A, INITIATE Study Group: Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28: 260-265, 2005.
27. Valentine, WJ, Palmer, AJ, Lammert, M, Nicklasson, L, Foos, V, Roze S: Long-term clinical and cost outcomes of treatment with biphasic insulin aspart 30/70 versus insulin glargine in insulin naive type 2 diabetes patients: cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Curr Med Res Opin* 21: 2063-2071, 2005.
28. Bretzel, R, Linn, T, APOLLO Study Group: Equivalence of basal insulin glargine vs prandial insulin lispro for glucose control in type 2 diabetes patients on oral agents. Results of the APOLLO Study (abstract). *Diabetes* 55(Suppl. 1): A76, 2006.
29. ORIGIN Trial Investigators: Design and key features of the ORIGIN Trial: Outcome reduction with an initial glargine (abstract). *Diabetes* 55(Suppl. 1): A523, 2006.
30. Wang, F, Carabino, JM, Vergara, CM: Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 25: 1541-1577, 2003.
31. Rosenstock, J, Dailey, G, Massi-Benedetti, M, Fritsche, A, Lin, Z, Salzman, A: Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 950-955, 2005.
32. Rosenstock, J, Sugimoto, D, Strange, P, Stewart, JA, Soltes-Rak, E, Dailey, G: Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 29: 554-559, 2006.
33. Heine, RJ, Van, Gaal, LF, Johns, D, Mihm, MJ, Widell, MH, Brodows, RG for the GWAA Study Group: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 143: 559-569, 2005.

34. Doyle, EA, Weinzimer, SA, Steffen, AT, Ahern, JA, Vincent, M, Tamborlane, WV: A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 27: 1554-1558, 2004.
35. Schiaffini, R, Ciampalini, P, Spera, S, Cappa, M, Crino, A: An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and insulin glargine in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 21: 347-352, 2005.
36. Garg, SK, Walker, AJ, Hoff, HK, D'Souza, AO, Gottlieb, PA, Chase, HP: Glycaemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump. *Diabetes Technol Ther* 6: 17-19, 2004.
37. Herman, WH, Ilag, LL, Johnson, SL, Martin, CI, Sinding, J, Harthi, AA, Plunkett, CD, LaPorte, FB, Burke, R, Brown, MB, Halter, JB, Raskin, P: A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adult with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1568-1573, 2005.
38. Ampudia-Blasco, FJ, Girbes, J, Carmena, R: A case of lipoatrophy with insulin glargine. *Diabetes Care* 28: 2983, 2005.
39. Kasrges, B, Boehm, BO, Karges, W: Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med* 22: 1444-1445, 2005.
40. Devlin, JT, Hothersall, L, Wilis JL: Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care* 25: 1095-1096, 2002.
41. Woolderink, JM, Loon, AJ van, Storms, F, Jeide, L de, Hoogenberg, K: Use of insulin glargine during pregnancy in seven type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 28: 2594-2595, 2005.
42. Di Cianni, G, Volpe, L, Lencioni, C, Chatzianagnostou, K, Cuccuru, I, Ghio, A, Benzi, L, Del Prato, S: Use of insulin glargine during the first weeks of pregnancy in five type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 28: 982-983, 2005.
43. Kerényi Zs, Tamás Gy: Inzulinalógok. *Diabetologia Hungarica* 12(Suppl. 2): 33-41, 2004.
44. Peter, R, Luzio, SD, Dunseath, G, Miles, A, Hare, B, Backx, K, Pauvaday, V, Owens, DR: Effects of exercise on the absorption on insulin glargine on patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28: 560-565, 2005.
45. Adlersberg, MA, Fernando, S, Spollett, GR, Inzucchi, SE: Glargine and lispro. Two cases of mistaken identity. *Diabetes Care* 25: 404-405, 2002.
46. Philips, W, Lando, H: Insulin confusion. An observation. *Diabetes Care* 25: 1103-1104, 2002.
47. Yki-Jarvinen, H: Combination therapy with insulin and oral agents: optimizing glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 18(Suppl. 3): S77-S81, 2002.
48. Yki-Jarvinen, H, Alvarsson, M, Byst-Edt, T, Caldwell, I, Davies, M, Juurinen, L, Lahdenpera, S, Nijpels, G, Vahatalo, M, Welschen, L: A randomized trial comparing initiation of basal insulin individually and in groups in type 2 diabetes (abstract). *Diabetes* 55(Suppl. 1): A30, 2006.
49. Gulácsi L, Winkler G, Lepp-Gazdag A, Péntek M, Jermendy Gy: A glargin inzulin (Lantus®) az egészség-gazdaságtani elemzés tükrében. *Diabetologia Hungarica* 12: 215-220, 2004.

Közlésre érkezett: 2006. augusztus 24.

Közlésre elfogadva: 2006. november 2.

Levelezési cím: Dr. Jermendy György
Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály
1106 Budapest, Maglódi út 89–91.
E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu