

اثربخشی و ایمنی انسولین گلارژین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار نارسایی کلیه

میترا نیافر^{۱*}، منوچهر نخجوانی^۲، علیرضا استقامتی^۳، امیر ضیائی^۴، سید عادل جاهد^۴، جلال آزمندیان^۵، محمد ابراهیم خمسه^۶، غلامرضا یوسفزاده^۵، محمد حسن گذشتی^۵، مجتبی ملک^۲

چکیده

مقدمه: در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با عارضه نارسایی کلیوی، دستیابی به کنترل مناسب قند خون و کاهش خطر هیپوگلیسمی باید در تعادل باشد. هدف از این مطالعه، تعیین اثربخشی و ایمنی انسولین گلارژین در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به نروپاتی دیابتی است.

روش‌ها: ۸۹ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (میانگین سن $62/9 \pm 10/7$ و طول مدت دیابت $13/9 \pm 7/6$ سال) دچار نروپاتی دیابتی (میانگین میزان فیلتراسیون گلومرولی $34/1 \pm 11/5$ میلی لیتر در دقیقه) وارد مطالعه شدند. به بیمارانی که کنترل نامناسب قند خون یا هیپوگلیسمی مکرر طی استفاده از داروهای خوراکی ضد دیابت (OAD) داشتند، انسولین گلارژین قبل از خواب تجویز شد. دوز شروع $0/1$ واحد به ازای کیلوگرم بود و برای رسیدن به قند خون ناشتای هدف ($90-130$ میلی گرم در دسی لیتر) تنظیم شد. شواهد قبل از مطالعه و ۴ ماه پس از شروع انسولین گلارژین ثبت شد.

یافته‌ها: در پایان درمان، کاهش قابل توجهی در هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) (از $8/4 \pm 1/6$ به $7/7 \pm 1/2$) مشاهده شد ($P < 0/001$). درمان با کاهش معنی دار در سطوح قند خون ناشتا (از $159/7 \pm 67$ به $119/4 \pm 28/4$ mg/dl) همراه بود ($P < 0/001$). نمایه توده بدنی بیماران در پایان مطالعه افزایش نیافت ($26/2 \pm 3/9$ و $26/2 \pm 3/8$ کیلوگرم بر متر مربع) ($P = 0/96$). هیپوگلیسمی خفیف علامت دار در $12/5$ ٪ افراد مشاهده شد اما عارضه جانبی دیگری دیده نشد.

نتیجه گیری: انسولین گلارژین در کوتاه مدت سبب بهبود HbA1c شده، در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار نروپاتی دیابتی ایمن است و به خوبی تحمل می شود.

واژگان کلیدی: انسولین گلارژین، نروپاتی دیابتی، هیپوگلیسمی

این مقاله به زبان انگلیسی در مجله Journal of Diabetes & Metabolism Volume 3, Issue 4 چاپ شده است.

۱- دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۴- دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵- دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

***نشان‌ی:** تبریز، مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، کد پستی: ۵۱۶۵۶۸۵۹۴۳، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۵۷۵۸۰، پست الکترونیک: dr_niafar@yahoo.com-niafarm@tbzmed.ac.ir

مقدمه

افزایش شیوع، پاتورژن متغیر، سیر طبیعی پیشرونده و عوارض ناشی از دیابت نوع ۲ (T2DM) بر نیاز فوری به درمان‌های جدید تاکید دارد [۱،۲]. دیابت نوع ۲ بیماری متابولیکی است که بر اساس افزایش قند خون پایدار تشخیص داده می‌شود. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با افزایش خطر ابتلا به مشکلات سلامتی جدی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، ناینبایی، نارسایی کلیه و اختلالات ارتوپدی و روانی روبرو هستند [۳-۵]. نفروپاتی دیابتی در حدود ۴۰٪ از بیماران مبتلا به دیابت رخ داده و از علل عمده نارسایی کلیوی مرحله نهایی است. مطالعات بزرگ نشان داده‌اند که یک سوم از بیماران تحت همودیالیز یا پیوند کلیه از مبتلایان به دیابت هستند [۶]. علاوه بر این بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی به ویژه در دیابت نوع ۲، در معرض خطر قلبی عروقی هستند. زمانی که نفروپاتی دیابتی ایجاد شده و روند نارسایی کلیه آغاز شده است، متخصصان باید اهداف کنترل قند خون برای بیمار و داروهای مناسب برای رسیدن به این اهداف را [۷] برای کاهش عوارض میکروواسکولار و ماکرو واسکولار در نظر بگیرند. در بیماران با نارسایی کلیه متوسط (فیلتراسیون گلومرولی بین ۵۹-۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) باید دوز بسیاری از داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون کاهش یابد و در مواردی که فیلتراسیون گلومرولی به زیر ۳۰ می‌رسد باید اغلب این داروها قطع شود. تجویز تیازولیدین دیون‌ها در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه بلا مانع است همچنین از داروهای سولفینیل اوره نسل دوم گلپیزید و از داروهای دسته گلینیدها ریاگلینید نیاز به تعدیل دوز ندارد و تجویز آن در این بیماران بلا مانع است [۸].

با کاهش فیلتراسیون گلومرولی به کمتر از ۲۰ میلی‌لیتر در دقیقه کلیرانس انسولین کاهش یافته و نیمه عمر آن افزایش می‌یابد و نیاز کلی به انسولین کاهش می‌یابد. مشخص کردن درمان انسولینی ایده‌آل در بیماران دیابتی مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه با توجه به کمبود مطالعات فارماکوکینتیک برای انواع مختلف انسولین در بیماران مبتلا به درجات مختلف نارسایی کلیه دشوار است [۹،۱۰]. برخی از نویسندگان اجتناب از به کارگیری انسولین

طولانی اثر در بیماران با نارسایی پیشرفته کلیوی را توصیه نموده‌اند [۱۱]، در حالی که برخی دیگر از استفاده از آنها حمایت کرده‌اند [۱۲].

آنالوگ‌های طولانی اثر انسولین پروفیل‌های نسبتاً ثابت فارماکوکینتیک و طول مدت اثر طولانی‌تر دارند [۱۳]. انسولین گلارژین به عنوان درمانی ایمن و مؤثر در بهبود کنترل قند خون بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شدید گزارش شده است [۱۴]. تجویز یک نوبت در روز از آن میزان انسولین پایه مؤثری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ فراهم کرده [۱۵،۱۶] و خطر هیپوگلیسمی شبانه را در مقایسه با انسولین NPH با سطح مشابه کنترل گلیسمیک کاهش می‌دهد [۱۴،۱۷]. اگرچه آنالوگ‌های انسولین به طور شایع برای کنترل گلیسمیک در دیابت تجویز می‌شوند ولی در مورد استفاده بهینه از آنها به خصوص در بیماران دچار عوارض مزمن دیابت قطعیت وجود ندارد [۵]. این مطالعه با هدف تعیین ایمنی و اثربخشی انسولین گلارژین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مبتلا دچار نفروپاتی دیابتی انجام شده است.

روش‌ها

این کارآزمایی بالینی چند مرکزی پایلوت در ۴ کلینیک دیابت دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران، تبریز، قزوین و کرمان بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با عارضه نارسایی کلیه از اردیبهشت ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۰ انجام شده است. مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز تأیید شد و تمام بیماران قبل از شرکت در مطالعه فرم رضایت‌نامه آگاهانه را تکمیل نمودند.

۸۹ بیمار ۴۰ تا ۸۰ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲، با کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه (بر اساس فرمول Cockcroft- Gault) وارد مطالعه شدند [۱۸]. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به نارسایی کبدی، همودیالیز یا دیالیز صفاقی، ابتلا به دیابت نوع ۱ و حاملگی بود.

به بیمارانی که کنترل نامناسب قند خون طی استفاده از داروهای خوراکی ضد دیابت یا حملات مکرر هیپوگلیسمی داشتند، ۰/۱ واحد به ازای کیلوگرم انسولین

مقایسه نسبت‌ها قبل و بعد از درمان استفاده شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف مورد ارزیابی قرار گرفت. از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۵ جهت بررسی و تجزیه تحلیل آماری داده‌ها استفاده شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۸۹ نفر (۵۴ مرد و ۳۵ زن) مبتلا به نروپاتی دیابتی (متوسط GFR: $11/5 \pm 34/1$ میلی‌لیتر در دقیقه) وارد مطالعه شدند.

متوسط سن بیماران، $62/9 \pm 10/7$ و میانگین طول مدت بیماری، $13/9 \pm 7/6$ سال بود. در معاینات پایه، عوارض بلند مدت دیابت از جمله رتینوپاتی ($58/7\%$)، نروپاتی ($59/3\%$)، بیماری عروق کرونر (CAD) ($30/4\%$)، بیماری عروق مغزی ($4/3\%$) و بیماری عروق محیطی (PVD) ($2/2\%$) تشخیص داده شد.

فراوانی عوارض مزمن در طول دوره مورد مطالعه تغییر نکرد ($P > 0/05$). جدول ۱ ویژگی‌های بیماران در شروع و پایان دوره مطالعه را نشان می‌دهد. در پایان دوره چهار ماهه درمان، کاهش معنی‌دار در HbA1c و سطح گلوکز ناشتا مشاهده شد ($P < 0/05$). همچنین GFR بیماران به طور چشم‌گیری افزایش یافت ($P = 0/04$). افزایش نمایه توده بدنی در پایان چهار ماه درمان معنی‌دار نبود ($P = 0/96$).

در طول ۲ ماه اول درمان، ۶ مورد هیپوگلیسمی مینور و ۲ مورد هیپوگلیسمی ماژور در بیماران تحت درمان ترکیبی با انسولین گلازین و رگولار ثبت شد. در پایان مطالعه ۴ مورد هیپوگلیسمی مینور و ۳ مورد هیپوگلیسمی ماژور شبانه در همین بیماران تشخیص داده شد. بدون در نظر گرفتن نوع انسولین مورد استفاده توسط بیمار (انسولین گلازین با یا بدون انسولین رگولار) هیپوگلیسمی در ۱۲/۵٪ افراد مشاهده شد اما عارضه جانبی دیگری گزارش نشد.

در پایان ماه چهارم، ۴۱٪ از بیماران نیاز به درمان ترکیبی با انسولین گلازین و رگولار داشتند ولی ۵۹٪ از آنها فقط انسولین گلازین به تنهایی دریافت می‌کردند. دوز متوسط

گلازین قبل از خواب تجویز شد. به بیماران روش صحیح کنترل قند خون در منزل به صورت ۶ بار در هفته اندازه‌گیری قند خون ناشتا یا قبل از غذا، آموزش داده شد. در مرحله اول با استفاده از برنامه تیتراسیون دوز، قند خون ناشتای (FBS) هدف، ۱۳۰-۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعیین شد. دوز انسولین گلازین، هر سه روز بر اساس قند خون ناشتا و با افزایش ۲ واحد برای رسیدن به مقادیر هدف تنظیم شد. در مرحله بعدی قند خون (BS) قبل از غذا (pre-prandial) دو بار در روز اندازه‌گیری شد (قبل از نهار و قبل از شام، ۳ بار در هفته) و در صورت لزوم ($BS > 140$)، انسولین رگولار با دوز ۰/۰۵ واحد به ازای کیلوگرم قبل از غذا تجویز شد و تا رسیدن قند خون قبل از غذا به ۱۴۰-۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش یافت.

اطلاعات دموگرافیک و مشخصات همه شرکت‌کنندگان شامل سن، جنس، نمایه توده بدنی (BMI) و سابقه دیابت ثبت شد. قند خون ناشتا، HbA1c، نیتروژن اوره خون (BUN)، کراتینین، سدیم (Na)، پتاسیم (K)، کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) و لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) اندازه‌گیری شد. قند خون با استفاده از گلوکومتر "Arkray Glucocard Meter" ساخت ژاپن اندازه‌گیری شد. این روش براساس واکنش با گلوکز اکسیداز (GOx) است که آنزیم استاندارد برای حسگرهای زیستی می‌باشد و انتخاب‌پذیری نسبتاً بالاتری برای گلوکز دارد [۱۹]. معرف Diazyme Direct Enzymatic HbA1c برای اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله مورد استفاده قرار گرفت و متغیر اندازه‌گیری شده به عنوان HbA1c به درصد بیان شد.

قند خون کمتر از ۵۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان هیپوگلیسمی مینور و هیپوگلیسمی نیازمند به کمک شخص ثالث به عنوان هیپوگلیسمی ماژور تعریف شد [۲۰]. آزمایشات در ابتدای مطالعه و چهار ماه پس از به کارگیری انسولین گلازین انجام شد. همه بیماران به صورت هفتگی ویزیت شدند و طی آن موارد هیپوگلیسمی مینور و ماژور، در صورت وجود ثبت شد.

نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شد. از آزمون T زوج شده جهت مقایسه میانگین‌ها و آزمون

داشتند. انسولین رگولار با دوز متوسط $15 \pm 8/6$ واحد، دو بار در روز در ۲۴ نفر (۱۳ نفر قبل از صبحانه و قبل از شام، ۶ نفر قبل از ناهار و قبل از شام و ۵ نفر قبل از صبحانه و قبل از ناهار) تجویز شد.

روزانه انسولین گلارژین، $19/4 \pm 8/2$ واحد در روز و دوز متوسط روزانه انسولین کل (انسولین گلارژین و رگولار) $24/4 \pm 12$ واحد در روز بود. دوازده بیمار نیاز به انسولین کوتاه اثر با دوز متوسط $6/4 \pm 3/5$ واحد، یک بار در روز (۵ نفر قبل از صبحانه، ۴ نفر قبل از ناهار و ۳ نفر قبل از شام)

جدول ۱- مقایسه متغیرها در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیر / زمان	پایه	۴ ماه بعد
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	$26/2 \pm 3/9$	$26/2 \pm 3/8$
فشارخون سیستولی (mmHg)	$137/8 \pm 19/8$	$137/8 \pm 20/4$
فشارخون دیاستولی (mmHg)	$82/4 \pm 10/9$	$82/7 \pm 11/2$
BUN (mg/dl)	$57/5 \pm 27/2$	$56/6 \pm 26/8$
کراتینین (mg/dl)	$2/3 \pm 0/9$	$2/4 \pm 1/4$
پتاسیم (mg/dl)	$4/8 \pm 0/6$	$4/7 \pm 0/5$
سدیم (mg/dl)	$139/8 \pm 4$	$139/7 \pm 3/1$
GFR (ml/min) *	$34/1 \pm 11/5$	$36/2 \pm 14/8$
تری گلیسرید (mg/dl) *	$181/8 \pm 86/7$	$163/4 \pm 80$
کلسترول (mg/dl)	$177/4 \pm 47/6$	$175 \pm 49/1$
LDL (mg/dl)	$98/2 \pm 34/6$	$92/4 \pm 33/7$
HDL (mg/dl) *	$41/1 \pm 20$	$42 \pm 10/3$
قندخون ناشتا (mg/dl) **	$159/7 \pm 67$	$119/4 \pm 28/4$
HbA1c (%) **	$8/4 \pm 1/6$	$7/7 \pm 1/2$

داده‌ها بر حسب میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) می‌باشند.

$n=89$, $P<0/05^*$, $P<0/001^{**}$

اختلاف میانگین مقادیر در دو گروه با استفاده از آزمون T مزدوج مقایسه شده است.

بحث

در این مطالعه، مقادیر HbA1c به میزان قابل توجهی کاهش یافت و علی‌رغم اجتناب از کنترل شدید قند خون، افزایش در سطح GFR دیده شد. سطح HbA1c با حوادث قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در ارتباط است. مطالعه ACCORD نشان داد که استفاده از درمان بسیار دقیق (tight control) برای رسیدن به سطوح طبیعی HbA1c به مدت ۳/۵ سال، در مقایسه با درمان استاندارد، سبب افزایش مرگ و میر شده و حوادث قلبی عروقی مهم نیز کاهش نیافت [۴]. این یافته‌ها تأیید کننده مضرات

کنترل دقیق قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ عارضه‌دار است.

در مطالعه حاضر از کنترل شدید قند خون استفاده نشده و BMI بیماران در طول دوره کوتاه مطالعه تغییر نیافت. در واقع در این مطالعه کنترل خوب قند خون به طور مطلوب بر پروفایل چربی اثر گذاشت. این یافته‌ها در توافق با مطالعات قبلی است که نتایج مشابهی داشته‌اند [۲۱، ۲۲].

Rashid و همکاران در یک مطالعه مقطعی با ۸۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که دچار مرحله نهایی نفروپاتی دیابتی (مرحله ۵) بودند [۲۳] از انسولین رگولار، NPH یا ترکیب آنها با نسبت ۷۰٪ و ۳۰٪ استفاده نمودند. در این مطالعه، میانگین انسولین مورد نیاز $14/8 \pm 14/6$ واحد در روز بوده

خون بدون افزایش خطر هیپوگلیسمی می‌شود [۳۱]. در مطالعه حاضر با وجود بهبود در کنترل قند خون، افزایش معنی‌داری در وزن بیماران ایجاد نشد که می‌تواند نشان دهنده هیپوگلیسمی کمتر با انسولین گلازژین باشد. ولی اشتهای کم و وضعیت تغذیه ناشی از اورمی نیز ممکن است علت عدم افزایش وزن در این مطالعه باشد. اثربخشی بالینی و ایمنی آنالوگ‌های انسولین در بیماران با نارسایی متوسط کلیوی به وضوح تعریف نشده و بسیاری از مطالعات منتشر شده، گزارش مورد بوده [۳۲] و یا شامل تعداد کمی از بیماران مبتلا به دیابت تحت دیالیز می‌باشد [۳۳، ۳۴].

مطالعه Pscherer و همکاران به بررسی نتایج درمان با انسولین گلازژین در ۲۰ بیمار دیابتی (۴ مورد نوع ۱ و ۱۶ مورد نوع ۲) با مرحله نهایی نارسایی کلیه تحت همودیالیز می‌پردازد [۳۵]. در این مطالعه ۹ ماهه، HbA1c به میزان ۰.۹٪ کاهش یافته ($P < 0.01$)، هیپوگلیسمی شدید گزارش شده و وزن خشک در حدود ۱/۵ کیلوگرم افزایش یافته است.

در مطالعه حاضر در پایان دوره درمان ۴ ماهه با انسولین گلازژین کاهش معنی‌دار در HbA1c (۰.۷٪) با حملات معدود هیپوگلیسمی مشاهده شد. نتایج مطالعه کوتاه مدت حاضر که اولین مطالعه در بیماران با نروپاتی دیابتی در فاز قبل از دیالیز می‌باشد توانست ایمنی و اثربخشی انسولین گلازژین را در این گروه از بیماران تأیید نماید. در این مطالعه بیماران فقط به مدت ۴ ماه پیگیری شدند. علاوه بر این، اثر انسولین گلازژین با انسولین NPH یا دیگر آنالوگ‌های طولانی اثر انسولین مقایسه نشد. از این رو مطالعات با مدت زمان طولانی‌تر جهت بررسی دقیق‌تر عوارض جانبی مورد نیاز است.

سپاسگزاری

بخشی از هزینه این مطالعه با گرانت تحقیقاتی شرکت Sanofi Aventis تأمین شده است.

و مردان نیاز به انسولین بیشتری نسبت به زنان داشتند ($21 \pm 17/2$ در مقابل $13 \pm 13/6$ واحد). در مطالعه حاضر، متوسط انسولین مورد نیاز (انسولین گلازژین و رگولار) $24/4 \pm 12$ واحد در روز بود و زنان نیاز به انسولین بیشتری نسبت به مردان داشتند ($27/76 \pm 13/18$ در مقابل $22/11 \pm 10/93$ واحد) ($P = 0.02$). همچنین، دوز روزانه انسولین گلازژین مورد نیاز در زنان بالاتر بود ($22/06 \pm 18/7$ در مقابل $17/92 \pm 7/73$). در مطالعه رشید و همکاران ارتباط معنی‌داری بین کراتینین سرم و کل واحد انسولین مورد نیاز وجود داشته و با افزایش سطح کراتینین سرم بیماران، نیاز به انسولین کاهش یافته است. با این حال، در مطالعه حاضر، هیچ ارتباط معنی‌داری بین کراتینین، GFR و میزان انسولین مورد نیاز به دست نیامد ($P > 0.05$) که می‌تواند ناشی از تفاوت GFR در دو مطالعه باشد. در مطالعه Rave و همکاران اختلاف آماری قابل توجهی در میزان انسولین مورد نیاز در بیماران دیابتی با اختلال عملکرد کلیوی در مقایسه با گروه شاهد دیابتی با عملکرد کلیوی طبیعی مشاهده نشد. همچنین آنها نشان داده‌اند که در مقابل سطوح بالاتر انسولین پلاسما، پاسخ متابولیک کلی به انسولین رگولار در بیماران مبتلا به نروپاتی دیابتی نسبت به گروه شاهد کمتر است. به نظر می‌رسد نتایج مطالعه حاضر مطابق با نتایج مطالعه Rave و همکاران باشد [۲۴].

مطالعات نشان می‌دهد که از نظر کنترل گلیسمیک اثربخشی انسولین گلازژین، مشابه انسولین NPH می‌باشد اما وقوع هیپوگلیسمی، به خصوص هیپوگلیسمی شبانه در مصرف کنندگان انسولین گلازژین کم‌تر است. به نظر می‌رسد مزایای بالینی انسولین گلازژین، تنها اندکی بیش از انسولین NPH است؛ اما هزینه‌های بالاتری داشته و به عنوان انسولین خط اول برای دیابت نوع ۲ مقرون به صرفه نیست [۲۵، ۲۶]. در کارآزمایی‌های بالینی، تزریق تک دوز روزانه انسولین گلازژین کنترل گلیسمیکی معادل انسولین NPH [۲۷]، اما با خطر کمتر هیپوگلیسمی به دست آورده است [۲۸-۳۰]. Pererson مطرح کرده است که انسولین گلازژین نسبت به انسولین NPH، باعث کنترل بهتر قند

مآخذ

1. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011; 378:182-197.
2. Vigersky RA. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5 (2):245-250.
3. Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Zethelius B, Cederholm J; National Diabetes Register (NDR). Additive effects of glycaemia and dyslipidaemia on risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetologia* 2011; 54(10):2544-2551.
4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24):2545-2559.
5. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180 (4):385-397.
6. US Renal Data System. USRDS 1999 annual data report. Bethesda, Md. *National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*, 1999:25-38.
7. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; Suppl 4:73-85.
8. Sampanis Ch. Management of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus and chronic renal failure. *Hippokratia* 2008; 12 (1):22-27.
9. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 365-370.
10. Bilous RW. End-stage renal failure and management of diabetes. *Diabet Med* 2004; 21 (Suppl. 1): 12-14.
11. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; 26(suppl 4):73-85.
12. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 2000; 13:4-8.
13. Reynolds LR. Comparing insulins detemir and glargine in type 2 diabetes: more similarities than differences. Commentary. *Postgrad Med* 2010; 122 (1):201-203.
14. Ciardullo AV, Bacchelli M, Daglio MM, Carapezzi C. Effectiveness and safety of insulin glargine in the therapy of complicated or secondary diabetes: clinical audit. *Acta Diabetol* 2006; 43 (2):57-60.
15. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, the HOE 901/3002 Study Group. 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* 2000; 23:1130-1136.
16. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J, the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine of human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26:3080-3086.
17. 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* 2005; 28:950-955.
18. Martinez-Castelao A, Gorriz JL, Portoles JM, De Alvaro F, Cases A, Luno J, et al. Baseline Characteristics of Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3 and Stage 4 in Spain: the MERENA Observational Cohort Study. *BMC Nephrol* 2011; 12 (1):53.
19. Yoo EH, Lee SY. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. *Sensors (Basel)* 2010; 10 (5): 4558-4576.
20. Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, Fulcher G, Ligthelm RJ, Brown P, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin Ther* 2009; 31 (8):1641-1651.
21. Mahato R.V, Gyawali P, Raut P, Regmi P, Singh Kh, Pandeya D.R, et al. Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: Glycated haemoglobin as a dual biomarker. *Biomedical Research* 2011; 22 (3): 375-380.
22. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med* 2007; 7(1):24-29.
23. Rashid K, Rehman Kh, Anwer M.S, Qureshi A, Basharat R.A. Insulin Requirement In Diabetic Patients with Chronic Renal Failure due to Diabetic Nephropathy (Dn). *Biomedica* 2004; 20:79-84.
24. Rave K, Heise T, Pfiitzner A, Heinmann L, Sawicki PT. Impact of diabetic nephropathy on the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 886-890.
25. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14 (36):1-248.
26. Ray JA, Valentine WJ, Roze S, Nicklasson L, Cobden D, Raskin P, et al. Insulin therapy in type 2 diabetes patients failing oral agents: cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in the US. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9 (1):103-113.

27. Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21:545-553.
28. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009; 52 (9):1778-1788.
29. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phases III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29:1607-1619.
30. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. 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.
31. Peterson GE. Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (12):2613-2619.
32. Ersoy A, Ersoy C, Altinay T. Insulin analogue usage in a hemodialysis patient with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 553-554.
33. Aisenpreis U, Pfützner A, Giehl M, Keller F, Jehle PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro compared with regular insulin in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl. 4): 5-6.
34. Czock D, Aisenpreis U, Rasche FM, Jehle PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lispro-insulin in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 492-497.
35. Pscherer S, Schreyer-Zell G, Gottsmann M. Experience with insulin glargine in patients with end-stage renal disease. *Diabetes* 2002; 216-OR: A53.