

長效型胰島素類似物在第2型糖尿病人的應用

劉松臻 王朝弘 簡銘男

馬偕紀念醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

摘要

第2型糖尿病是一種常見的慢性疾病，大多數患者必需依賴降血糖藥物以達到血糖控制的目標，口服降血糖藥物通常作為第一線用藥，但是隨著疾病的進展許多患者無法單獨倚賴口服降血糖藥物達到血糖的控制，因此必須加上胰島素以進一步降低血糖。添加基礎胰島素於原先使用中的口服降血糖藥物之上，是口服降血糖藥物無法有效控制血糖時的優先治療選擇之一，基礎胰島素有中效胰島素NPH insulin與長效型胰島素類似物(long-acting insulin analogs包括insulin glargine及insulin detemir)。由於insulin glargine及insulin detemir使用筆型注射器注射，在學習與操作上較傳統胰島素空針簡易，且insulin glargine及insulin detemir在治療時發生低血糖的機會較NPH insulin低，有助於減少患者在使用胰島素治療時的一些障礙。因此，insulin glargine及insulin detemir在臨床使用上越來越普遍，本文目的為針對長效型胰島素類似物做系統性的整理，方便醫師在臨床使用時的參考與應用。

關鍵詞：長效型胰島素類似物 (Long-acting insulin analogs)
第2型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus)
蘭德仕 (Insulin glargine)
瑞和密爾 (Insulin detemir)

前言

第2型糖尿病是一種常見的慢性疾病，血糖控制不良會增加許多大小血管併發症的機會。研究證明如果積極與盡早將血糖控制在良好的範圍，可以明顯的降低糖尿病小血管病變的發生率，對於大血管病變也可能也有助益^{1,2}。第2型糖尿病發病初期，雖然有些患者可以用飲食控制及生活形態的改變來控制血糖，但是第2型糖尿病是一種慢性進行性的疾病，隨著胰臟功能的惡化，大多數的患者最終需依賴降血糖藥

物以達到血糖控制的目標¹。

口服降血糖藥物通常作為第2型糖尿病患者的第一線用藥，但是隨著疾病的進展，許多患者無法單獨倚賴口服降血糖藥物達到長期有效的血糖控制，因此必須加上胰島素以進一步降低血糖。美國糖尿病學會(ADA)與歐洲糖尿病研究學會(EASD)建議添加基礎胰島素於原先使用中的口服降血糖藥物之上，作為口服降血糖藥物無法有效控制血糖時的優先治療選擇³。用來作為基礎胰島素的有中效胰島素NPH insulin與長效型胰島素類似物，長效型胰島素類似物包

括insulin glargine (Lantus®)及insulin detemir (Levemir®)。由於insulin glargine及insulin detemir使用筆型注射器注射，在學習與操作上較傳統胰島素空針簡易，且insulin glargine及insulin detemir在治療時發生低血糖的機會較NPH insulin低，有助於減少患者在使用胰島素治療時的一些障礙。因此，insulin glargine及insulin detemir在臨床使用上越來越普遍，本文目的為針對長效型胰島素類似物做系統性的整理，方便醫師在臨床使用時的參考與應用。

藥理作用

Insulin glargine在A鏈第21個位置上以醋酸(glycine)取代原先的天門冬胺酸(asparagine)，且在B鏈尾端增加兩個精胺酸(arginine)，使得insulin glargine溶解於酸性溶液中，注射後在人體生理酸鹼度下先形成結晶再緩慢釋放而延長其作用時間⁴；Insulin detemir在B鏈去掉第30個胺基酸蘇胺酸(threonine)，且在第29個胺基酸離胺酸(lysine)加上水溶性脂肪酸，增加insulin detemir在注射部位的自主結合能力並且經由脂肪酸與皮下組織和血液循環中的白蛋白結合使得其作用得以延遲⁵。

Insulin glargine及insulin detemir在注射後約1.5至2小時開始作用，在一樣的劑量下insulin glargine及insulin detemir比NPH有較和緩與較不明顯的作用尖峰時間，且作用時間比NPH長⁶⁻⁹。雖然長效型胰島素類似物號稱可以作用24小時，實際上其作用時間的長短與注射劑量成正相關，需要約每日0.8 IU/kg才能達到作用24小時的效果，有些研究觀察到insulin detemir約在16小時後作用效力比insulin glargine下降較快⁸⁻¹⁰。

Insulin glargine與insulin detemir在懷孕藥物等級皆為C，哺乳的婦女可以使用^{11,12}。肝腎功能不良或接受血液透析的患者，長效型胰島素類似物在藥物動力學上與健康人沒有明顯差異，不過在調整藥物劑量時必須更謹慎以避免低血糖的發生¹³。

Insulin glargine及insulin detemir與NPH的比較

針對服用口服降血糖藥物仍無法有效控制血糖的第2型糖尿病患者，比較加上insulin glargine或NPH的臨床研究顯示，兩者在降血糖效果(糖化血色素的下降幅度)上沒有差別(表一)¹⁴⁻¹⁹。由於長效型胰島素類似物作用時間較NPH長且無明顯的作用高峰，在24小時血糖的變化上，NPH組患者半夜三點的血糖比insulin glargine組患者低，而晚餐前後的血糖以insulin glargine組患者較低^{14,16,17,19}。Insulin glargine組患者發生低血糖的機率較低，其中主要是因為insulin glargine組患者發生半夜低血糖的機率明顯減少，糖化血色素達到控制目標且沒有發生低血糖的患者也以insulin glargine組為多^{14,18,19}。低血糖機率較少的因素除了insulin glargine沒有明顯的作用高峰外，有些研究也觀察到長效型胰島素類似物吸收的再現性比NPH好^{7,15,20,21}。血脂的變化上兩組患者沒有差異，治療的滿意度以insulin glargine組患者要好^{14,17,18}。Insulin detemir與NPH比較的臨床研究結果大致與insulin glargine相同，但是insulin glargine與NPH在體重的增加上沒有差異，insulin detemir則比NPH體重增加幅度較少(表一)^{14,21}。

經濟效應上，insulin glargine及insulin detemir在單價上比NPH貴，但是因為患者低血糖的機率明顯較少，因低血糖而需要治療與住院的次數減少，所以直接的藥費雖然insulin glargine及insulin detemir比NPH多，但是在間接的醫療費用上較少，有些研究發現使用insulin glargine及insulin detemir比NPH在整體的醫療花費上並沒有增加甚至較少^{22,23}。

Insulin glargine與insulin detemir的比較

Rosenstock 等人發表針對無法以口服降血糖藥物有效控制血糖的第2型糖尿病患者，加上insulin detemir每日注射一次或兩次與insulin glargine每日注射一次比較的臨床研究，結果顯示兩者在降血糖的效果上沒有顯著的差異(糖化血色素分別下降約1.5%)，但是注射insulin detemir的患者有55%需要每日注射兩次且每日使用劑量比注射insulin glargine的患者較大(0.78

表一：口服降血糖藥物無法有效控制血糖的第2型糖尿病患者，比較加上insulin glargine或insulin detemir 與NPH的臨床研究

研究文獻	人數	期間	藥物	研究前 A1C (%)	A1C 變化 (%)	研究結束 A1C (%)
14	426	52週	IG晚	9.1	-0.8	8.3
			NPH晚	8.9	-0.7	8.2
15	756	24週	IG晚	8.61	-1.65	6.96
			NPH晚	8.56	-1.41	6.97
16	695	24週	IG早	9.1	-1.24*	7.8
			IG晚	9.1	-0.96	8.1
			NPH晚	9.1	-0.84	8.3
17	110	36週	IG晚	9.13	-1.99	7.14
			NPH晚	9.26	-2.10	7.16
18	481	24週	IG晚	9.03	-1.38	7.65
			NPH晚	9.21	-1.44	7.78
19	443	24週	IG晚	9.00	-1.10	7.90
			NPH晚	9.05	-0.92	8.13
20	504	20週	IDet早	9.08	-1.58	7.50
			IDet晚	8.88	-1.48	7.40
			NPH晚	9.15	-1.74	7.35
21	475	24週	IDet早晚	8.6	-1.8	6.8
			NPH早晚	8.5	-1.9	6.6
24	582	52週	IDet ^g	8.64	-1.5	7.16
			IG晚	8.62	-1.5	7.12

研究文獻	A1C達到目標 (%)	平均FPG (mg/dL)	每日胰島素劑量	體重 (kg or BMI)	全部低血糖	半夜低血糖
14	-	-	0.27 IU/kg	+2.6	33 ^{a*}	10 ^{a*}
			0.25 IU/kg	+2.3	43	24
15	58.0 ^b	117	0.48 IU/kg*	+3.0	13.9 ^{c*}	4.0 ^{c*}
	57.3	120	0.42 IU/kg	+2.8	17.7	6.9
16	43*	126	0.50 IU/kg	+3.9	74 ^a	17 ^{a*}
	33	122	0.48 IU/kg	+3.7	68	23*
	32	124	0.46 IU/kg	+2.9	75	38
17	50 ^b	102	0.69 IU/kg	+2.6	5.4 ^c	4.9 ^c
	50	108	0.66 IU/kg	+3.5	8.0	7.2
18	50.4	116	36.2 IU	-	5.0 ^{c*}	1.1 ^{c*}
	48.0	120	31.2 IU		7.2	3.1
19	38.1	117	32.1 IU	+1.4 ^d	682 ^{e*}	221 ^{e*}
	30.3	119	32.3 IU	+1.3	1019	602
20	-	156	0.5 IU/kg	+1.2	19.4 ^a	2.4 ^{a*}
		131	0.4 IU/kg	+0.7*	16.0*	4.7*
		142	0.4 IU/kg	+1.6	32.3	13.4
21	70	136	65.6 IU	+1.2*	44 ^{f*}	54 ^{f*}
	74	146	45.0 IU	+2.8		
24	52 ^b	128	0.78 IU/kg**	+2.7**	5.8 ^c	1.3 ^c
	52	126	0.44 IU/kg	+3.5	6.2	1.3

縮寫：IG：insulin glargine；IDet：insulin detemir；A1C：糖化血色素；FPG：fasting plasma glucose。^a發生低血糖人數的百分比(%)；^b糖化血紅素目標為 $\leq 7.0\%$ ，其他目標為 $\leq 7.5\%$ ；^c低血糖發生率episodes/patient-year；^d數值為BMI(kg/m²)的變化；^e低血糖的發生次數；^f與NPH比較之risk reduction (%)；^ginsulin detemir 晚上或早晚各注射一次。* p<0.05 versus NPH；** p<0.05 insulin detemir versus insulin glargine。

IU/kg vs. 0.44 IU/kg)，不過注射insulin detemir比注射insulin glargine的患者體重增加較少 (+2.7 kg vs. +3.5 kg)²⁴。

Insulin glargine及insulin detemir的副作用

Insulin glargine與insulin detemir最常見的副作用是低血糖，除此之外其他副作用機會不高。Insulin glargine由於是酸性液體在注射部位會形成結晶，有些患者在注射後覺得有疼痛感，但大多數疼痛感是輕微的並不需要因此而停用或改用其他藥物。Insulin detemir在注射部位產生過敏性反應的機會約有2-4%^{20,21,24}，造成注射部位有結節硬塊，雖然大多數是輕微的會自動消散，但是也有較嚴重的個案需要改用其它胰島素^{25,26}，Insulin glargine的過敏性反應則較少 (<1%)²⁷。

Insulin glargine對IGF-1 receptor的親合力比其他種類胰島素要強，且有研究顯示使用insulin glargine治療的第1型糖尿病患者血中IGF-1的濃度較使用NPH的患者要高^{30,31}。前瞻性的研究在短期上(四週至五年)並沒有發現insulin glargine比其它種類胰島素有較高的癌症發生率，視網膜病變方面與NPH治療的患者也沒有差異^{30,31}。有回溯性的調查觀察到使用insulin glargine治療比使用其它種類胰島素治療發生癌症的關連性較高，但是由於是回溯性的調查且各篇結果並不一致³²⁻³⁵，因此除非有更進一步的證據，目前建議insulin glargine的使用規範並沒有改變。

第2型糖尿病患者臨床上使用胰島素的建議

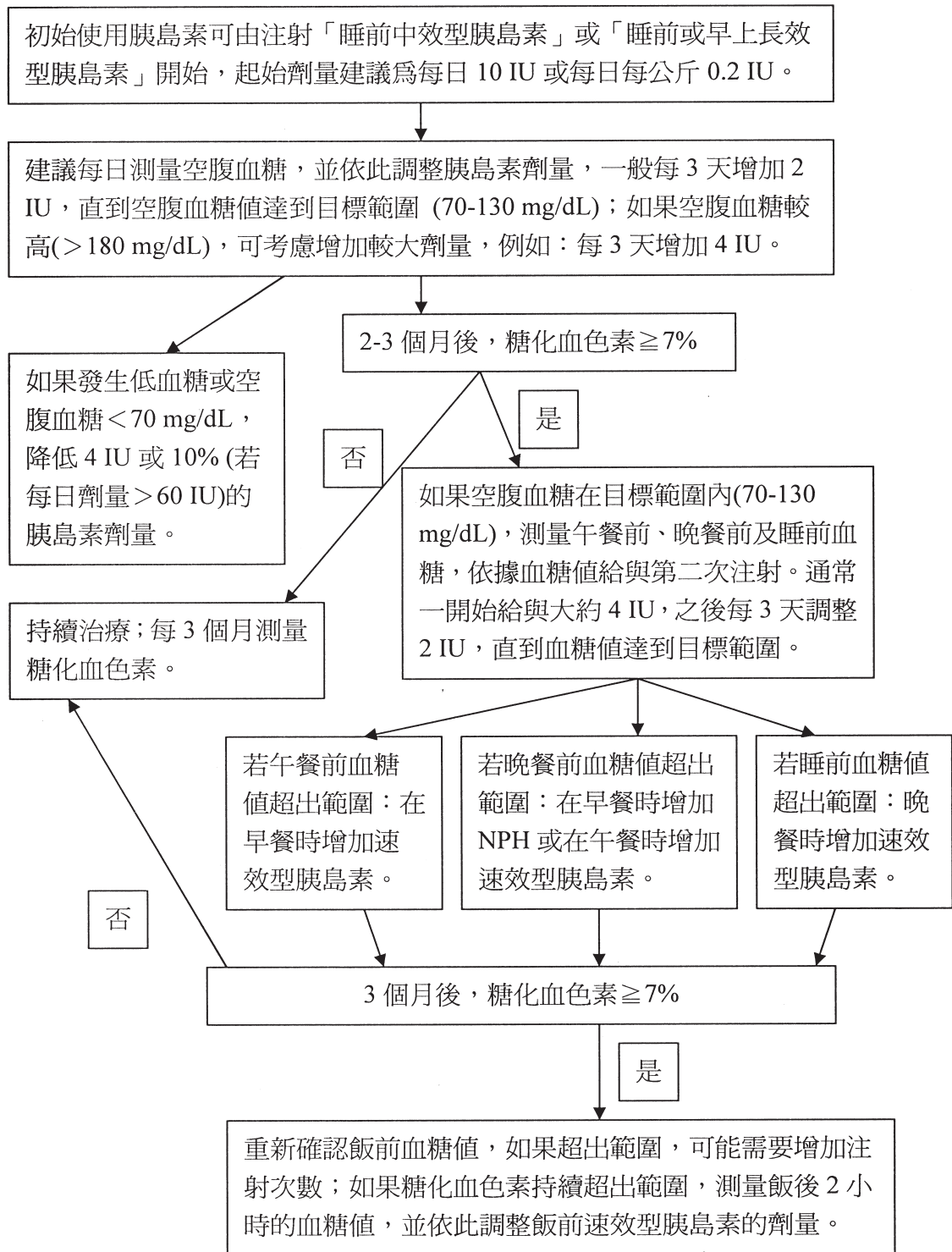
ADA與EASD建議2型糖尿病患者若使用一種或兩種口服降血糖藥物治療後，而糖化血色素仍 $\geq 7\%$ ，就應考慮加上基礎胰島素³。起始方法是睡前注射一次insulin glargine或insulin detemir 或是NPH，而insulin glargine或insulin detemir也可以選擇早上注射。開始的劑量為每日10 IU或是0.2 IU/kg，衛教患者每日測量指尖早上空腹血糖，並依此調整胰島素劑量，一般每3天增加2 IU，直到空腹血糖值達到目標範圍

(70-130 mg/dL)；如果空腹血糖較高(>180 mg/dL)，可考慮增加較大劑量，例如：每3天增加4 IU，口服降血糖藥物則繼續服用(圖一)。

如果空腹血糖已達到目標範圍(70-130 mg/dL)，但是三個月後糖化血色素仍 $\geq 7\%$ ，則測量午餐前、晚餐前及睡前血糖，在有較高血糖值之前的那一餐加上第二次注射。通常起始給與4 IU速效胰島素，之後每3天調整2 IU，直到血糖值達到目標範圍。若三個月後糖化血色素仍 $\geq 7\%$ ，再次測量各餐餐前血糖並視需要加上第三或第四次胰島素注射，若糖化血色素仍 $\geq 7\%$ ，則建議測量飯後2小時的血糖，並依此調整餐前速效胰島素使飯後血糖達到目標範圍(圖一)。

血糖控制不良的第2型糖尿病患者，除了加上基礎胰島素外也可考慮加上biphasic insulin或prandial insulin³⁶。Treating to Target in Type 2 Diabetes (4T) study針對已使用最大可忍受劑量的metformin及sulfonylurea治療但糖化血色素仍 $\geq 7\%$ 的患者，比較加上每日兩次biphasic insulin (insulin aspart 30)、每日三次prandial insulin (insulin aspart) 及每日一次或兩次basal insulin (insulin detemir)的效果。治療一年後糖化血色素分別下降1.3%、1.4%與0.8%，糖化血色素 $\leq 6.5\%$ 的比率分別為17.0%、23.9%與8.1%，統計上biphasic insulin與prandial insulin兩組沒有差別但皆比basal insulin組要好³⁷。第一年糖化血色素連續兩次 $\geq 8.0\%$ 或第二年糖化血色素仍 $>6.5\%$ 的患者，則停用sulfonylurea加上第二種胰島素，biphasic insulin組在中餐多注射prandial insulin一次；prandial insulin組在睡前加上basal insulin；basal insulin組則在三餐分別加上prandial insulin。治療三年後biphasic insulin組、prandial insulin組與basal insulin組分別有67.7%、73.6%及81.6%的患者使用第二種胰島素，糖化血色素比尚未使用胰島素前分別下降1.3%、1.4%與1.2%，統計上三組間沒有差異。糖化血色素 $\leq 6.5\%$ 的比率在prandial insulin組(44.79%)與basal insulin組(43.2%)皆比biphasic insulin組(31.9%)要高，發生低血糖的中位數以prandial insulin組(5.7/patient/year)最高、biphasic insulin組(3.0/patient/year)次之，basal insulin組(1.7/patient/

圖一：ADA 與 EASD 針對初次使用胰島素與調整胰島素劑量的建議



此準則僅提供初次使用胰島素與調整胰島素劑量時的基本原則，選擇使用胰島素時也必須考慮患者的生活與飲食習慣。(翻譯自參考文獻 3)

year)最低。體重增加方面，basal insulin組(3.6 kg)比prandial insulin組(6.4 kg)及biphasic insulin組(5.7 kg)都要少³⁸。4T study的結果顯示，糖化血色素的控制以口服降血糖藥物加上prandial insulin或basal insulin為基礎的治療皆比以biphasic insulin為基礎的治療要好。其中以basal insulin為基礎的治療，發生低血糖的機會與體重的增加都最低³⁸。

大部分的研究顯示，insulin glargine與insulin detemir最後需用到每日0.4-0.6 IU/kg^{14-21,24}，而且臨床上在開始使用胰島素的同時，可能會減少口服降血糖藥物的種類或劑量，此外有研究觀察到原來糖化血色素越高、空腹血糖越高、體重越重及alanine aminotransferase (ALT)越高的患者，最後所需胰島素劑量越大¹⁷，因此有研究建議若有減少口服降血糖藥物的種類或劑量的情況或是原來糖化血色素或空腹血糖值較高時，可考慮使用較大的初始劑量，例如每日由20 IU開始，使血糖可以較快達到治療目標¹⁷。

使用insulin glargine及insulin detemir後所面臨的問題

使用基礎胰島素治療之後，雖然血糖有明顯的下降，但是只有不到60%的患者糖化血色素可以達到治療目標(表一)，因此有許多患者需要再加上第二次或更多次的注射。Orals Plus Apidra and LANTUS研究顯示使用insulin glargine加上口服降血糖藥物治療後，空腹血糖已 ≤ 120 mg/dL，糖化血色素仍 $> 6.5\%$ 的患者，在主要的一餐加上速效胰島素可以讓糖化血色素下降0.4%，有33.8%的患者達到糖化血色素 $\leq 6.5\%$ 的目標³⁹，其中原來糖化血色素 $> 7\%$ 的患者，在主要的一餐加上速效胰島素可以讓糖化血色素下降0.6%，其中52.2%的患者達到糖化血色素 $\leq 7\%$ 的目標。臨床上當加上基礎胰島素後仍未達到血糖治療目標時，有些醫師會改成預混型的胰島素(如NovoMix[®] 30)早晚注射一次，但是目前沒有直接比較換成預混型胰島素或是在基礎胰島素上加打一次速效胰島素的研究可做參考。Rosenstock等人的研究顯示使用insulin glargine併用口服降血糖藥物治療後，糖化血色素

素仍 $\geq 7.5\%$ 的患者，一組患者加上三餐飯前速效胰島素，另一組改成預混型的胰島素(lispro mix 50/50)早晚注射一次，結果有較多使用insulin glargine加上三次速效胰島素的患者達到糖化血色素 $< 7\%$ 的目標(69% vs. 54%)⁴⁰。

ADA與EASD建議患者注射基礎胰島素後空腹血糖的目標訂為 ≤ 130 mg/dL (70-130 mg/dL)，但是大多數的研究都將空腹血糖目標訂為 ≤ 100 mg/dL至 ≤ 120 mg/dL^{14-21,24}。此外有些研究發現糖化血色素下降程度與空腹血糖下降程度成正比^{14,17,41}，且insulin glargine與insulin detemir低血糖的機會較少，因此如果患者不是低血糖的高危險群，建議可將空腹血糖目標訂為小於100或120 mg/dL，以增加患者糖化血色素達到治療目標的機會。

長效型胰島素類似物由於調整的原則簡單，除了衛教患者如何施打胰島素之外，可鼓勵患者自行檢測指尖血糖，並依此調整胰島素的劑量，有研究指出衛教患者自行調整胰島素劑量比上定期由醫療人員指導調整，可以讓患者的空腹血糖與糖化血色素下降較快且達到治療目標的比率增加，自行調整劑量雖然會增加低血糖的機會，但嚴重低血糖的發生率並沒有增加^{42,43}。

結論

第2型糖尿病是一種慢性進行性的疾病，許多患者必需依賴胰島素才能將血糖維持在良好的範圍內。Insulin glargine 及insulin detemir低血糖的機會較NPH少，且前兩者皆使用筆型注射器的形式注射，在操作上較簡易也降低患者對自行注射的恐懼感，減少許多患者在使用胰島素治療時的障礙。雖然長效型胰島素類似物有許多傳統胰島素沒有的優點，但是仍然需要醫護人員針對患者個別的狀況做適當的衛教，才能幫助較多的患者達到血糖控制的目標，並且避免低血糖的發生。

參考文獻

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin

- in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
 3. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
 4. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003; 25: 1541-77.
 5. Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004; 21: 1498-504.
 6. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142-8.
 7. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614-20.
 8. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28: 1107-12.
 9. Klein O, Lyng J, Endahl L, et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 290-9.
 10. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2447-52.
 11. Insulin glargine: Drug information. In: Cooper DS, Nathan DM, Snyder PJ, et al. eds. UpToDate. 18.1 ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc. 2010. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=drug_a_k/245371-&selectedTitle=1%7E41&source=search_result
 12. Insulin detemir: Drug information. In: Cooper DS, Nathan DM, Snyder PJ, et al. eds. UpToDate. 18.1 ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc. 2010. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=drug_a_k/245105-&selectedTitle=1%7E22&source=search_result
 13. Jacobsen LV, Popescu G, Plum A. Pharmacokinetics of insulin detemir in subjects with renal or hepatic impairment. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A102.
 14. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, 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: 1130-6.
 15. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, 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: 3080-6.
 16. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU, 4001 study group. Glimperide 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* 2003; 138: 952-9.
 17. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49: 442-51.
 18. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006; 37: 495-501.
 19. Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW, LEAD study investigators group. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 111-8.
 20. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson R, et al. 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: 1569-81.
 21. Hermansen K, Davies M, Derezinska T, et al. 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 naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269-74.
 22. Bullano MF, Al-Zakwani IS, Fisher MD, et al. Differences in hypoglycemia event rates and associated cost-consequence in patients initiated on long-acting and intermediate-acting insulin products. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 291-8.
 23. Levin P. The cost-effectiveness of insulin glargine vs. neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes: a focus on health economics. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(suppl 2): 66-75.
 24. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomized, 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: 408-16.
 25. Darmon P, Castera V, Koeppl MC, Petitjean C, Dutour A. Type III allergy to insulin detemir (Letter). *Diabetes Care* 2005; 28: 2980.
 26. Blumer IR. Severe injection site reaction to insulin detemir (Letter). *Diabetes Care* 2006; 29: 946.
 27. Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 348-55.
 28. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin

- analogues designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
29. Slawik M, Schories M, Busse Grawitz A, et al. Treatment with insulin Glargine does not suppress serum IGF-1. *Diabet Med* 2006; 23: 814-7.
 30. Home PD, Lagarenne P. Combined randomized controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009; 52: 2449-506.
 31. Davis MD, Beck RW, Home PD, et al. Early retinopathy progression in four randomized trials comparing insulin Glargine and NPH insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 240-3.
 32. Colhoun HM, on behalf of the SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52: 1755-65.
 33. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766-77.
 34. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732-44.
 35. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52: 1745-54.
 36. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. 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: 540-59.
 37. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1716-30.
 38. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736-47.
 39. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, et al. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1178-85.
 40. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing Insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents. *Diabetes Care* 2008; 31: 20-5.
 41. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATETM study. *Diabetes Obes Metab* 2009, 11: 623-31.
 42. Davies M, Storms F, Shutler S, et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; 28: 1282-8.
 43. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1-8.

Long-acting Insulin Analogs in Type 2 Diabetes

Sun-Chen Liu, Chao-Hung Wang, and Ming-Nan Chien

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan*

Effective glycemic control plays an important role in preventing chronic complications of type 2 diabetes mellitus. Oral antidiabetic drugs (OADs) often are the mainstay of treatment. However, type 2 diabetes is a progressive illness which most patients experience a progressive deterioration in glycemic control, OADs also may not achieve or maintain glycemic control. In this setting, adding basal insulin to ongoing OADs is recommended as the next step therapy in the current consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Basal insulin include NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir. Insulin glargine and insulin detemir have similar glycemic control, but less hypoglycemia than insulin NPH, and both are also available in pen devices to make their use more simpler for patients. Therefore, insulin glargine and insulin detemir are getting more and more popular in the clinical use because they can help overcome some traditional barriers to insulin therapy. The article will review the current knowledge about long-acting insulin analogs in type 2 diabetes to help clinical health care providers in using basal insulin. (*J Intern Med Taiwan* 2010; 21: 109-116)