

Výsledky projektu PREDICTIVE v České republice

M. Honka

Interní klinika FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

Souhrn: *Úvod:* Projekt PREDICTIVE byl mezinárodní multicentrickou, otevřenou, observační studií hodnotící bezpečnost a efektivitu inzulínu detemir v klinické praxi. V České republice bylo do tohoto projektu zařazeno 1 695 nemocných s diabetes mellitus 1. nebo 2. typu (DM1/2T). Tyto osoby byly po dobu 26 týdnů léčeny inzulínem detemir podle standardní praxe jejich ošetřujícího lékaře. *Cíl:* Primárním cílem studie bylo sledování výskytu závažných nežádoucích účinků, včetně těžkých hypoglykemií. Sekundární cíle studie (počet všech nežádoucích příhod, četnost všech a nočních hypoglykemických epizod, variabilita glykemie nalačno, změna HbA_{1c} na konci studie, změna hmotnosti nemocných) byly zaměřeny na bezpečnost i účinnost léčby diabetu. *Výsledky:* Při léčbě inzulínem detemir došlo ke statisticky významnému snížení četnosti všech (ze 26,8 na 10,4 epizody/pacient/rok u DM1T; z 9,2 na 2,6 u osob s DM2T), těžkých (ze 2,5 na 0,1 epizody/pacient/rok u DM1T a z 0,6 na 0 u DM2T) i nočních hypoglykemických epizod (ze 7,2 na 1,8 epizody/pacient/rok u DM1T a z 1,7 na 0,3 u DM2T) ve srovnání s obdobím před zahájením léčby. Dále při terapii detemirem došlo ke statisticky významnému zlepšení kompenzace diabetu charakterizované poklesem průměrného HbA_{1c} 7,6 % na 6,7 % u osob s DM1T a ze 7,9 % na 7,0 % u osob s DM2T. Průměrná glykemie nalačno signifikantně poklesla o 2,4 mmol/l u osob s DM 1. typu a 2,3 mmol/l u osob s DM2T. I variabilita glykemií nalačno byla na konci studie signifikantně snížena u obou skupin nemocných. V průběhu studie u osob s DM1T nedošlo k významné změně hmotnosti, u osob s DM2T naopak došlo k signifikantnímu poklesu hmotnosti. *Závěr:* Výsledky studie PREDICTIVE potvrdily data získaná z randomizovaných studií o bezpečnosti a efektivitě léčby inzulínem detemir i v podmínkách běžné klinické praxe v České republice.

Klíčová slova: diabetes mellitus – inzulín detemir – hypoglykemie – HbA_{1c}

Results of the PREDICTIVE project in the Czech Republic

Summary: *Introduction:* The PREDICTIVE project was an international multicentric, open observation study evaluating the safety and efficiency of insulin detemir in clinical practice. 1,695 type 1 or 2 diabetes mellitus (DM) patients were enrolled in the study in the Czech Republic. The patients were treated by insulin detemir for the period of 26 weeks in accordance with the standard scheme implemented by the treating doctor. The primary objective of the study was to monitor the incidence of serious adverse events including severe hypoglycaemias. The secondary objective of the study (the number of adverse events, the incidence of all and nocturnal hypoglycaemic episodes, the variability of fasting glycaemia, the change in HbA_{1c} at the end of the study, the change in the patients' weight) focused on the safety and efficiency of diabetes treatment. *Results:* Insulin detemir therapy resulted in a statistically significant decrease in all nocturnal episodes (from 26.8 to 10.4 episodes/patient/year in type 1 DM; from 9.2 to 2.6 in persons with type 2 DM), in severe nocturnal episodes (from 2.5 to 0.1 episode/patient/year in type 1 DM, and from 0.6 to 0 in type 2 DM), and also in hypoglycaemic nocturnal episodes (from 7.2 to 1.8 episode/patient/year in type 1 DM and from 1.7 to 0.3 in type 2 DM) as compared with the period preceding the therapy. In addition, detemir therapy resulted in a statistically significant improvement of diabetes compensation characterised by a decrease in the average HbA_{1c} from 7.6% to 6.7% in type 1 DM patients, and from 7.9% to 7.0% in type 2 DM patients. Average fasting glycaemia recorded a significant decrease by 2.4 mmol/l in type 1 DM patients, and by 2.3 mmol/l in type 2 DM patients. Also the variability of fasting glycaemia recorded a significant decrease at the end of the study in both patient groups. No major change in weight was recorded in the course of the study in persons with type 1 DM, while a significant decrease in weight was recorded for type 2 DM patients. *Conclusion:* The results of the study PREDICTIVE confirmed the data from randomised studies on the safety and efficiency of insulin detemir treatment in the conditions of standard clinical practice in the Czech Republic.

Key words: diabetes mellitus – insulin detemir – hypoglycaemia – HbA_{1c}

Úvod

Cílem terapie diabetu je dosáhnout u léčených osob takových hodnot glykemií, které jsou velmi blízké hodnotám zdravých jedinců.

Klinický význam dobré kompenzace diabetu je spolehlivě potvrzen výsledky studií DCCT a UKPDS [1–3]. Právě závěry těchto studií

byly silným stimulem pro vytvoření cílových hodnot pro HbA_{1c} ve snaze redukovat klinické dopady dlouhodobé nedostatečné kompenzace diabetu [4]. Americká diabetická asociace doporučuje jako cíl dosažení HbA_{1c} < 7,0 % dle DCCT [5] a Česká diabetologická společnost doporučuje hodnotu HbA_{1c} < 4,5 %

dle IFCC (odpovídá HbA_{1c} < 6,2 % dle DCCT) [6].

Dosažení kompenzace diabetu je nezbytné pro redukcí rizika dlouhodobých komplikací tohoto onemocnění, avšak bývá spojeno s vyšším výskytem hypoglykemických epizod.

Riziko hypoglykemie spojené s používáním inzulínu je zčásti způsobeno

farmakokinetickými limitacemi humánních inzulínů určených pro náhradu bazální sekrece, jako je neutral protamin Hagedorn (NPH). Maximum účinku inzulínu NPH se dostává mezi 4. a 6. hodinou po jeho podání, což při aplikaci injekce před spaním zvyšuje riziko hypoglykemických epizod v průběhu noci [7]. Kromě toho farmakokinetický profil NPH má značnou variabilitu, což je spojeno s obtížným odhadem délky působení tohoto inzulínu a vyšším rizikem hypoglykemie [7].

Dalším nežádoucím účinkem léčby humánním inzulínem je častý vzestup hmotnosti, který je vnímán řadou nemocných velmi nepříznivě. Uvedené nežádoucí účinky se mohou stát překážkou zahájení léčby inzulínem nebo její intenzifikace a ohrožují komplianci nemocných [8,9].

Inzulínová analoga byla vyvinuta s cílem překonat nedostatky ve farmakokinetických parametrech humánních inzulínů. Dlouhodobá inzulínová analoga, jako je inzulín detemir a inzulín glargin, mají opožděnou a prodlouženou dobu absorpce. Ta vede k vytvoření profilu hladin inzulínu, který se více blíží fyziologii bazální sekrece a umožňuje pacientům lépe předvídat vývoj hladin glykémie [10,11]. Inzulín detemir má ve srovnání s inzulínem NPH kromě lepších parametrů farmakokinetiky a farmakodynamiky i výrazně nižší intraindividuální variabilitu účinku [10,12]. Variabilita účinku je u inzulínu detemir nižší i ve srovnání s inzulínem glargin [13]. V klinických studiích byl inzulín detemir stejně efektivní, ovšem se zřetelně nižším rizikem vzniku hypoglykemie ve srovnání s inzulínem NPH [14–18].

Léčba inzulínem detemir vedla k signifikantně nižším hmotnostním přírůstkům ve srovnání s inzulínem NPH [14–20].

Projekt PREDICTIVE (Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: An International Variability

Evaluation) byl mezinárodní multicentrickou, otevřenou, observační studií hodnotící bezpečnost a efektivitu inzulínu detemir v klinické praxi [21,22]. Cílem studie PREDICTIVE bylo ověřit, zda příznivé výsledky léčby inzulínem detemir dosažené v rámci randomizovaných studií, lze dosáhnout i v běžné klinické praxi.

Soubor nemocných a metodika

Sledovaná populace projektu PREDICTIVE zahrnovala v Evropě 20 531 nemocných z 11 zemí. Na studii se v České republice podílelo 130 center – diabetologických ambulantních zařízení. V rámci projektu bylo v České republice sledováno 1 695 nemocných. Jednalo se buď o osoby, které již byly léčeny inzulínem a byly z jiných typů inzulínu převedeny na inzulín detemir, nebo o osoby, které byly léčeny dietou a perorálními antidiabetiky, u nichž byl inzulín detemir iniciálním inzulínovým přípravkem. Doba, po kterou byl každý nemocný v rámci projektu sledován, byla asi 26 týdnů a každý nemocný byl vyšetřen na 3 klinických návštěvách. Při vstupní návštěvě, při níž byla zahájena léčba inzulínem detemir, a ve 2 následujících návštěvách po 12 a 26 týdnech od zahájení. Z celkového počtu 1 695 osob bylo 1 523 zařazeno do konečného hodnocení účinnosti. Jednalo se o 790 osob s diabetem DM1T (52 %) a 733 osob s DM2T (48 %). Demografické charakteristiky osob s DM1T a DM2T jsou uvedeny v tab. 1. Výsledky 172 osob (10 %) nebylo možné zahrnout do analýzy, u 56 osob ne-

byla provedena žádná měření účinnosti a u 116 nemocných neodpovídala délka sledování požadavkům protokolu.

Doporučené dávkování inzulínu detemir u jednotlivých nemocných odpovídalo standardní praxi jejich ošetřujícího lékaře a po zahájení léčby inzulínem detemir byli nemocní sledováni po dobu 26 týdnů. Ošetřující lékař měl samozřejmě možnost léčbu inzulínem detemir kdykoli přerušit.

Primární a sekundární cíle studie

Primárním cílem studie bylo zjištění incidence závažných nežádoucích účinků, zahrnujících i epizody těžké hypoglykemie. Sekundárními sledovanými parametry byla četnost všech nežádoucích příhod, počet všech a nočních hypoglykemických epizod, HbA_{1c}, průměr glykémie nalačno měřené pomocí self-monitoringu, intra-individuální variabilita hodnot glykémie nalačno (definovaná jako směrodatná odchylka – SD 6 hodnot glykémie nalačno), dávka inzulínu a změna hmotnosti v průběhu studie. Výše uvedené údaje byly získávány z výpovědí a záznamů pacienta a také z dokumentace ošetřujícího lékaře. Počet epizod hypoglykemie byl zaznamenán v období 4 týdnů před zařazením nemocného do studie, a pak srovnáván s obdobím 4 týdnů před jednotlivými návštěvami.

Hypoglykemické epizody byly definovány jako příhody s jednou s následujících charakteristik: 1. příznaky hypoglykemie, které odeznívají po požití

Tab. 1. Demografické údaje souboru.

	osoby s DM1T (n = 790) průměr	osoby s DM2T (n = 733)průměr
pohlaví M/Ž (%)	51,5/48,5	47,1/52,9
věk v letech	45,5 ± 16,8	59,2 ± 10,7
váha (kg)	75,0 ± 13,0	90,2 ± 14,7
BMI M/Ž	25,4 ± 3,8/25,2 ± 3,9	30,0 ± 5,2/32,3 ± 4,8
délka trvání diabetu	14,4 ± 11,1	12,7 ± 7,8

DM1/2T – diabetes mellitus 1./2. typu, M – muži, Ž – ženy

sacharidů, aplikaci glukagonu nebo intravenózním podání glukózy, 2. jakékoli hodnoty glykémie < 2,8 mmol/l bez ohledu na přítomnost symptomů.

Těžké hypoglykémie byly definovány jako epizody, při nichž není pacient schopen zvládnout léčbu sám a potřebuje pomoc jiné osoby. Pacient zároveň musel mít uvedenou hodnotu glykémie < 2,8 mmol/l nebo záznam o odeznění symptomů hypoglykémie po požití stravy, aplikaci glukagonu nebo intravenózním podání glukózy.

Statistická analýza

Do hodnocení efektivity byli zařazeni všichni nemocní, kteří měli provedena nejméně 2 měření parametrů – a to při zahájení léčby inzulinem detemir a nejméně ještě jednou během jedné z návštěv ve sledovaném období. Změna parametrů v tomto období oproti vstupním hodnotám při zahájení terapie inzulinem detemir byla hodnocena 2 statistickými testy: za prvé pomocí párového t-testu, a to pro HbA_{1c}, glykémii nalačno, va-

riabilitu glykémie nalačno a pro váhu, a za druhé neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem použitým pro četnost hypoglykemických epizod. Počty osob, u nichž byly jednotlivé parametry statisticky zpracovány, jsou uvedeny v grafech ve spodní části každého sloupce. Variabilita glykémie nalačno (vyjádřená směrodatnou odchylkou) byla statisticky hodnocena pouze v případě záznamu 6 naměřených glykemií nalačno před danou návštěvou. Tento požadavek splnilo 1 176 nemocných, u nichž byla analýza variability glykémie nalačno provedena.

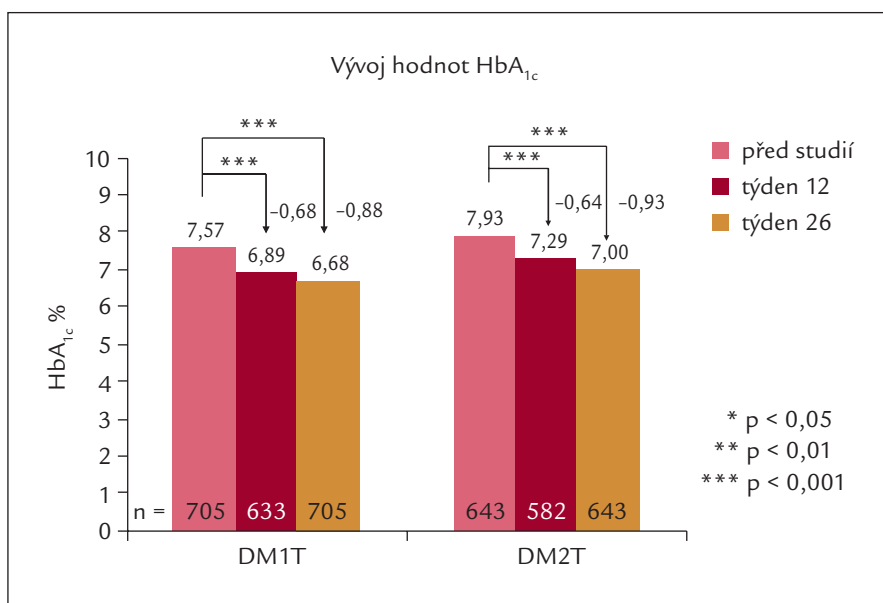
Výsledky

Výsledky efektivity

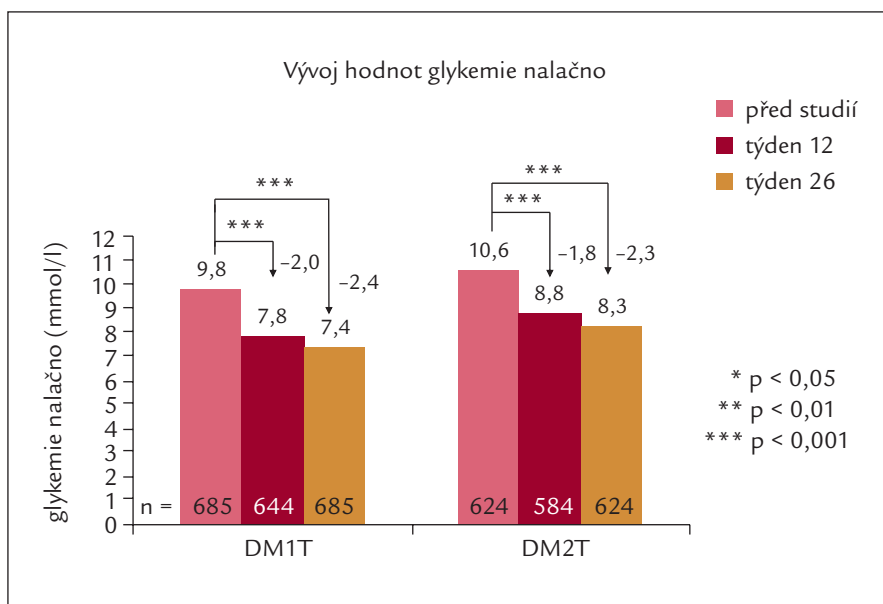
Všechny sledované parametry kompenzace diabetu byly zlepšeny při léčbě inzulinem detemir ve srovnání s předchozí léčbou. Došlo k signifikantnímu poklesu průměrného HbA_{1c} u osob s DM1T (–0,88 %, $p < 0,001$) i osob s DM2T (–0,93 %, $p < 0,001$), graf 1. Průměrná glykémie nalačno signifikantně poklesla o 2,4 mmol/l u osob s DM1T a 2,3 mmol/l u osob s DM2T (u obou skupin $p < 0,001$), graf 2. Takéž intraindividuální variabilita glykémie nalačno byla významně snížena u nemocných s DM1T (–0,88 mmol/l, $p < 0,001$) i osob s DM2T (–0,52 mmol/l, $p < 0,001$), graf 3.

Výsledky bezpečnosti

Incidence všech hypoglykemických epizod byla výrazně a signifikantně snížena u obou skupin nemocných: u osob s DM1T ze 26,8 epizod/pacient/rok při vstupu na 10,4 epizody/pacient/rok; u osob s DM2T z 9,2 na 2,6 epizody/pacient/rok (obě skupiny $p < 0,001$), graf 4. Stejný trend byl zaznamenán u epizod těžkých a nočních hypoglykemií. Četnost těžkých hypoglykemií poklesla ze 2,5 epizody/pacient/rok při vstupu na 0,1 epizody/pacient/rok u nemocných s DM1T a z 0,6 epizody/pacient/rok při vstupu na 0 epizody/pacient/rok u nemocných s DM2T při



Graf 1. Vývoj hodnot HbA_{1c} v průběhu studie u nemocných s DM1T a DM2T.



Graf 2. Vývoj hodnot glykémie nalačno v průběhu studie u nemocných s DM1T a DM2T.

lčbě inzulinem detemir (u obou skupin $p < 0,001$), graf 5. Četnost nočních epizod hypoglykemie byla snížena ze 7,2 epizod/pacient/rok při vstupu na 1,8 epizody/pacient/rok u diabetiků 1. typu a z 1,7 epizody/pacient/rok při vstupu na 0,3 epizody/pacient/rok u diabetiků 2. typu při léčbě inzulinem detemir (u obou skupin $p < 0,001$), graf 6.

Hmotnost nemocných

U nemocných s DM1T byl zaznamenán mírný statisticky nesignifikantní vzestup hmotnosti o 0,3 kg na konci studie. Naopak u osob s DM2T došlo v průběhu sledování k mírnému poklesu hmotnosti o 0,7 kg po 26 týdnech léčby inzulinem detemir ($p < 0,05$), graf 7.

Dávky inzulinu v průběhu studie

U nemocných, u nichž byl v průběhu studie zachován inzulinový režim, došlo oproti období před zařazením k mírnému vzestupu celkové denní dávky a průměrné dávky bazálního inzulinu na konci studie (tab. 2). Jednalo se o osoby s diabetem 1. i 2. typu užívající režim bazální bolus nebo různé inzulinové režimy v kombinaci s perorálními antidiabetiky.

Většina nemocných užívala inzulin detemir pouze v 1 denní dávce. Na konci studie bylo léčeno 1 denní dávkou 74 % nemocných s DM1T a 75 % nemocných s DM2T.

Závěr

Výsledky z observační studie PREDICTIVE v České republice ukázaly, že léčba inzulinem detemir po dobu 26 týdnů signifikantně zlepšuje kompenzaci diabetes mellitus u osob s 1. i 2. typem diabetu. Všechny parametry kompenzace diabetu (HbA_{1c} , glykemie nalačno a intraindividuální variabilita glykemií nalačno) byly signifikantně zlepšeny na konci studie ve srovnání se stavem při jejím zahájení. Tyto výsledky efektivity jsou v souladu s výsledky celé evropské kohorty PREDICTIVE [22], v níž jsou

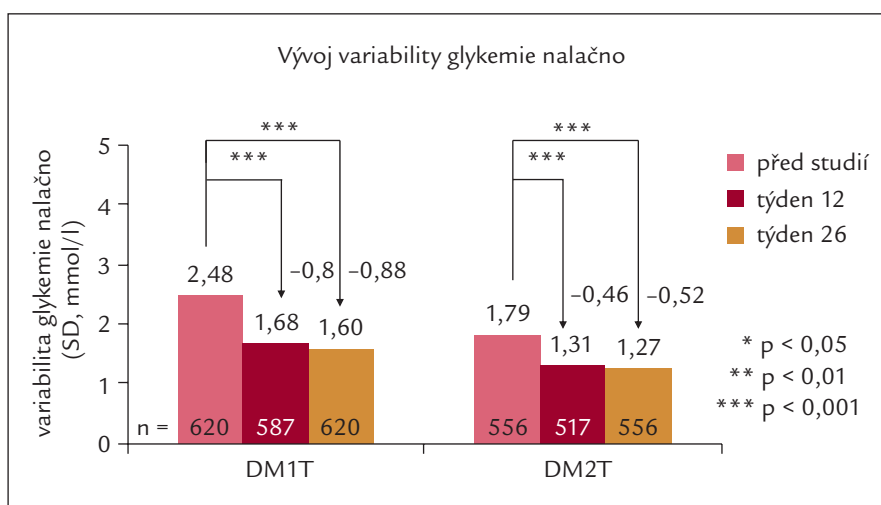
zpracována data 20 531 nemocných z 11 evropských zemí.

Průměrný vstupní HbA_{1c} byl nižší u nemocných z České republiky (7,6 %

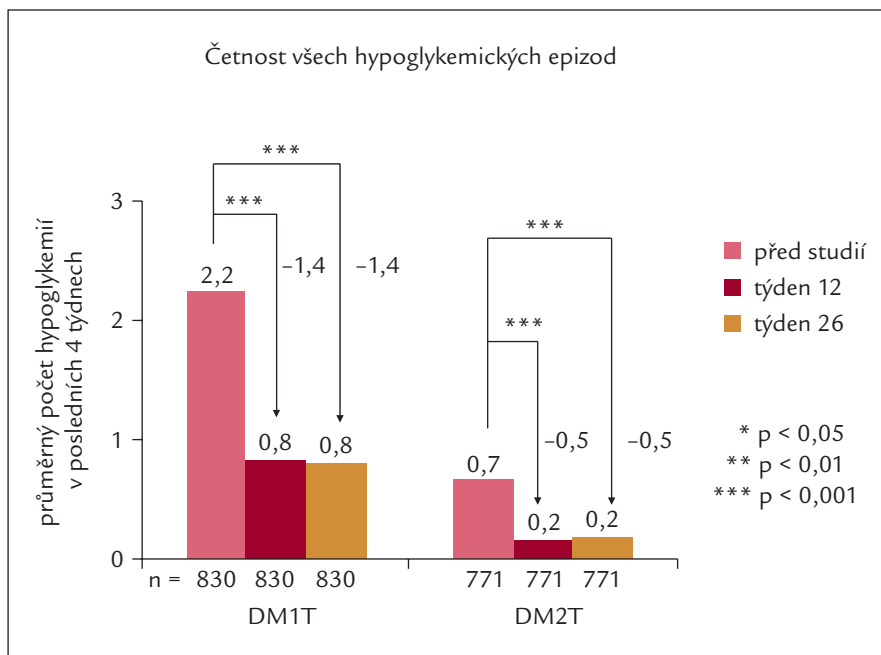
u osob s DM1T a 7,9 % u osob s DM2T) ve srovnání s průměrem evropské kohorty (8,3 % u osob s DM1T a 8,5 % u osob s DM2T).

Tab. 2. Denní dávky inzulinu při vstupu a po 26 týdnech trvání studie.

	inzulinový režim	Celková dávka		Dávka bazálního inzulinu	
		vstup	26. týden	vstup	26. týden
DM1T	bazální bolus	48,7	51,1	17,6	21,0
DM2T	bazální bolus	57,0	61,4	19,1	24,1
	PAD + inzulin	58,6	65,0	22,9	28,3



Graf 3. Vývoj variability glykemie nalačno (vyjádřené jako průměr směrodatných odchylek glykemie nalačno u každého nemocného získaných ze 6 měření glykemie před každou návštěvou) v průběhu studie u nemocných s DM1T a DM2T.



Graf 4. Srovnání četnosti všech hypoglykemických epizod před zahájením podávání inzulinu detemir a v průběhu a na konci studie (relativní hodnoty).

V průběhu 26týdenní léčby inzulinem detemir došlo ke zlepšení kompenzace diabetu, které mělo trvalý charakter (HbA_{1c} u osob s DM1T byl 6,9 % ve 12. týdnu a 6,7 % ve 26. týdnu, HbA_{1c} u osob s DM2T byl 7,3 % ve 12. týdnu a 7,0 % ve 26. týdnu). Tyto výsledky v ČR jsou poněkud lepší než

dosažená úroveň kompenzace diabetu v rámci celé evropské kohorty [22], kde bylo dosaženo průměrného HbA_{1c} 7,6 % u osob s DM1T a 7,8 % u osob s DM2T po 14týdenní léčbě inzulinem detemir.

Zlepšení průměrných glykemií nalačno a intraindividuální variability

glykemií nalačno bylo velmi podobné jak v české, tak i evropské kohortě [22] a v ČR bylo dosaženo těchto příznivých výsledků bez významného vzestupu dávky inzulinu.

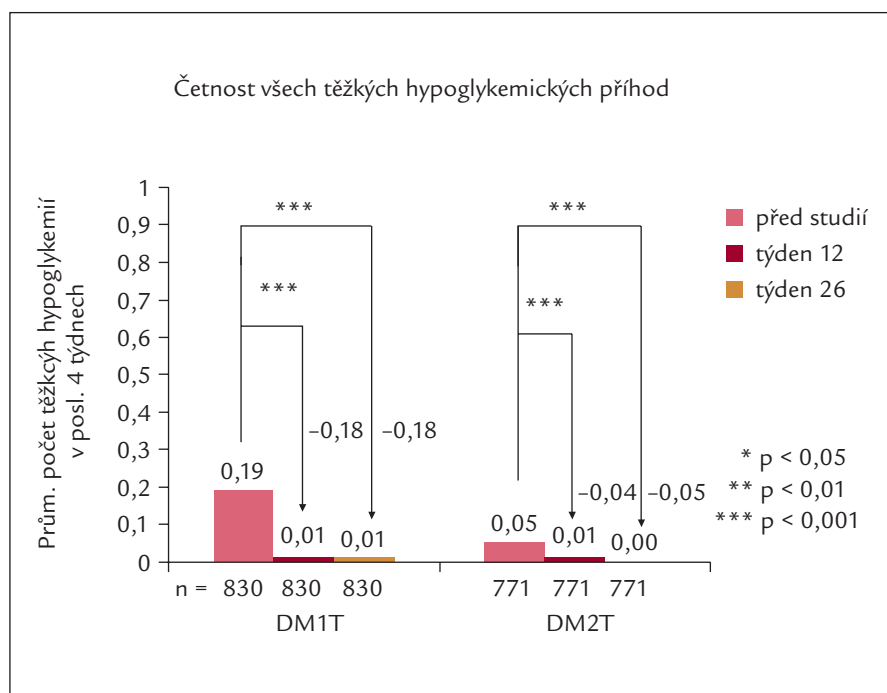
Stejně jako celoevropské výsledky PREDICTIVE, tak i výsledky české kohorty svědčí pro fakt, že léčba inzulinem detemir významně snižuje incidenci všech, těžkých i nočních hypoglykemií [22].

Řada publikovaných prací i klinická praxe svědčí pro skutečnost, že léčba inzulinem a zlepšení kompenzace diabetu je spojeno se vzestupem hmotnosti nemocných. Léčba inzulinem detemir podle výsledků klinických studií může dosáhnout zlepšení kompenzace diabetu s minimálním vzestupem hmotnosti [15–17,23].

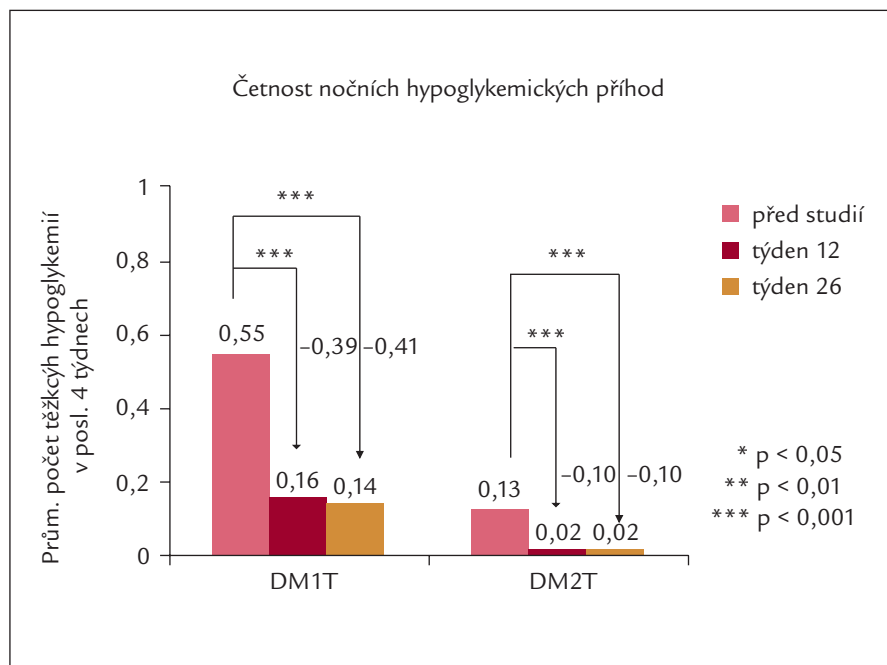
Výsledky PREDICTIVE jak na evropské úrovni, tak i z České republiky ukazují rovněž zlepšení kompenzace diabetu a taktéž bez významnějšího vzestupu hmotnosti u léčených osob.

Randomizované klinické studie jsou nepochybně v klinickém výzkumu „zlatým standardem“ při posuzování efektivity a bezpečnosti léčiv. Je ovšem stejně důležité zjistit bezpečnost a účinnost terapie na úrovni celé léčené populace. Odpověď na tyto otázky mají právě dát observační studie, protože se zabývají výsledky léčby v reálné klinické praxi bez uplatnění striktních vylučovacích kritérií, která jsou běžným rysem randomizovaných klinických studií [24]. Za situace, kdy je diabetes plošně rozšířen ve velmi heterogenní populaci, nabývají výsledky observačních studií pro toto onemocnění na významu [25]. Nicméně limitace observačních studií (absence kontrolní skupiny a standardizovaných léčebných postupů) jsou známy [26].

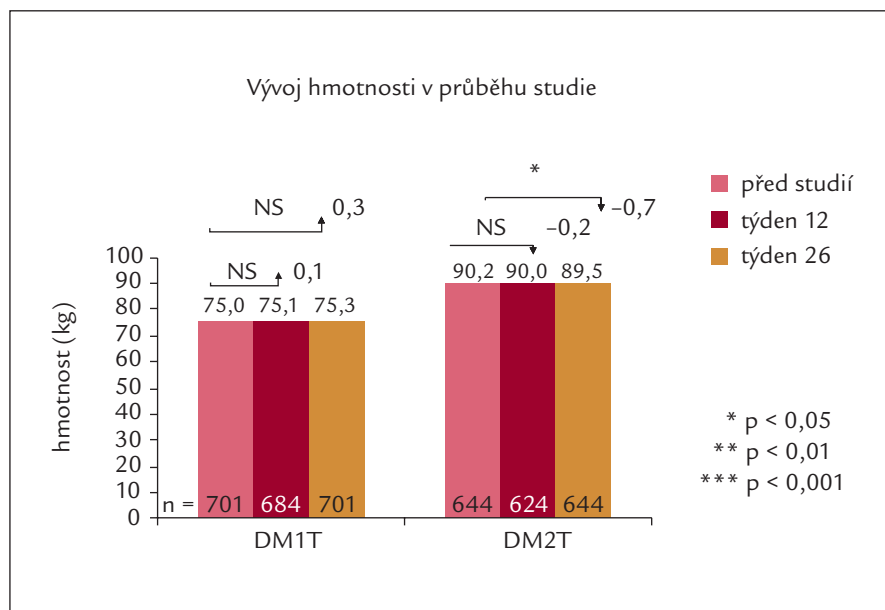
Dosažené výsledky snížení četnosti hypoglykemií a zlepšení kompenzace diabetu při léčbě inzulinem detemir byly již dříve dokumentovány v některých randomizovaných klinických studiích [14–16,18]. Data české ko-



Graf 5. Srovnání četnosti těžkých hypoglykemií před zahájením podávání inzulinu detemir a v průběhu a na konci studie (relativní hodnoty).



Graf 6. Srovnání četnosti nočních hypoglykemií před zahájením podávání inzulinu detemir a v průběhu a na konci studie (relativní hodnoty).



Graf 7. Vývoj hmotnosti nemocných v průběhu studie u nemocných s DM1T a DM2T.

horty studie PREDICTIVE naznačují, že léčba diabetu inzulinem detemir v běžné klinické praxi může vést k dosažení lepší kompenzace onemocnění, k lépe předvídatelným hodnotám glykémie i nižší incidenci hypoglykemických příhod, a to bez současného výrazného vzestupu hmotnosti nemocných. Výsledky souboru z České republiky jsou velmi podobné výsledkům evropské kohorty a podporují závěry randomizovaných klinických studií s inzulinem detemir.

Literatura

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
3. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 1): S4-S41.
6. Česká diabetologická společnost <http://www.diab.cz/modules.php?name=NDP>.
7. Peterson GE. Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2613-2619.
8. Davies M. The reality of glycaemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges. *Int J Obes* 2004; 28(Suppl 2): S14-S22.
9. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl. 3): S18-S24.
10. Havelund S, Plum A, Ribell U et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004; 21: 1498-1504.
11. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 475-492.
12. 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: 1107-1112.
13. 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: 1614-1620.
14. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590-596.
15. Home P, Bartley P, Russell-Jones D et al. Insulin detemir offers improved glycaemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes; a randomised clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1081-1087.
16. De Leeuw I, Vague P, Selam JL et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 73-82.
17. Hermansen K, Davies M, Derezinski 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: 1269-1274.
18. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P 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: 1569-1581.
19. Raslova K, Tamer SC, Clauson P et al. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 279-285.
20. Haak T, Tiengo A, Draeger E et al. 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.
21. Luddeke HJ, Sreenan S, Aczel S et al. PREDICTIVE Study Group. PREDICTIVE – a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of

hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 428–434.

22. Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 523–528.

23. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A et al. Comparison of three multiple in-

jection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med* 2005; 22: 850–857.

24. Mann CJ. Observational research methods. Research design II cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J* 2003; 20: 54–60.

25. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J et al. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther* 2007; 29: 1284–1292.

26. Gough S. Post-marketing surveillance: a UK/European perspective. *Curr Med Res and Opin* 2005; 21: 565–570.

MUDr. Marek Honka

www.fnspo.cz

e-mail: marek.honka@fnspo.cz

Doručeno do redakce: 29. 10. 2007

Přijato po recenzi: 25. 2. 2008

www.csnn.eu