

# 血糖管理の不良な 2 型糖尿病血液透析患者に対する 持効型インスリン デグルデクの効果

和田健太朗\*<sup>1</sup> 和田有子\*<sup>2</sup> 鶴岡秀一\*<sup>3</sup>

Effects of long-acting insulin degludec on type 2 diabetic hemodialysis patients with poor glycaemic control

Kentaro WADA \*<sup>1</sup>, Yuko WADA \*<sup>2</sup>, and Shuichi TSURUOKA \*<sup>3</sup>

\*<sup>1</sup>Division of Nephrology and Dialysis, Department of Internal Medicine, Nippon Kokan Fukuyama Hospital, Hiroshima,

\*<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Central Hospital, Hiroshima,

\*<sup>3</sup>Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

## 要 旨

**背 景**：わが国の透析患者における糖尿病(DM)合併高齢者の比率は増加傾向にあり，認知症などの合併症により血糖管理が困難な患者が増加している。適切な血糖管理により，DM透析患者の細小血管障害，大血管系合併症のリスクを減らし，生命予後の改善が期待できる。経口血糖降下薬を投与しても血糖管理が不良なDM透析患者に対しては，インスリン療法が適応となる。

**対象と方法**：合併症のために血糖管理が不良なグラルギン(G)投与中の2型DM透析患者3例に対し，デグルデク(D)切り替え前後に持続血糖モニター(CGM)にて計測し，比較検討した。

**結 果**：症例1は食事の自己管理が不良な72歳男性。GA 27%でリスプロ6-6-6UとG 8U(連日)のうち，GをD 6U(連日)投与に変更した。8週後のGA 19%，CGMで血糖日内変動が減少した。症例2は独居で認知症の84歳女性。GA 28.4%でG 8U(週3回透析後)からD 6U(週3回透析後)投与に変更した。8週後のGA 25.1%，CGMで血糖日内変動が減少した。症例3は独居で肝硬変，慢性膵炎合併の65歳男性。GA 26.6%でG 8U(連日)からD 12U(週3回透析後)投与に変更した。8週後のGA 21.3%，CGMで血糖日内変動が減少した。

**考 察**：血糖管理の困難な透析患者のインスリン治療時に，GからDへの変更により，血糖管理の改善とインスリンの減量効果を得られることが示唆された。

**Background** : The ratio of elderly complicated diabetes mellitus (DM) to all hemodialysis (HD) patients has increased. The number of elderly DM patients with poor glycaemic control has also increased due to complications, such as dementia. By means of appropriate glycaemic control, the risk of cardiovascular disease might decrease among diabetic HD patients, and improvement of their prognosis could be expected. When glycaemic control is poor when treating diabetic HD patients with oral hypoglycaemic agents, insulin treatment could be indicated.

**Methods** : Using continuous glucose monitor (CGM), we evaluated the differences in glucose variability of 3 type 2 diabetic HD patients with poor glycaemic control when switching from insulin glargine to degludec.

**Results** : Case 1 was a 72-year-old man with poor dietary self-management, whose glycated albumin (GA) level was 27%, and was administered lispro 6-6-6 U plus glargine 8 U daily. He was switched from glargine to degludec 6 U daily. Eight weeks later, his glycaemic control improved as seen in his GA level (19%) and CGM. Case 2 was an 84-year-old solitary woman with dementia. Her GA level was 28.4%, and she was administered glargine 8 U (after HD, 3 times/week). She was switched from glargine to degludec 6 U (after HD, 3 times/week). Her glycaemic control improved as seen in her GA level (25.1%) and CGM thereafter. Case 3 was a 65-year-old solitary man with liver cirrhosis and chronic pancreatitis. His GA level was 26.6%, and he was administered glargine 8 U

(every day). He was switched from glargine to degludec 12 U (after HD, 3 times/week). His glycemic control improved as seen in his GA level (21.3%) and CGM thereafter.

**Conclusions** : These results suggest that degludec is more effective than glargine in improving glycemic control and reducing the insulin dose in type 2 diabetic HD patients.

Jpn J Nephrol 2015 ; 57 : 872-877.

**Key words** : glargine, degludec, type 2 diabetic, hemodialysis, continuous glucose monitor

## 緒 言

わが国の透析患者における糖尿病(DM)合併高齢者の比率は増加傾向にあり、認知症などの合併症により血糖管理が困難な患者が増加している。一般に、非DM患者と比べて、DM性腎症の患者では透析導入時ですでに心血管合併症を有する率が高く、死亡率も高いこと<sup>1)</sup>が特徴である。DM合併透析患者では血糖管理不良が血管石灰化のリスク因子である。また、血糖管理の不良なDM患者と比較して、血糖管理の良好な患者では生存率が高い<sup>2)</sup>。透析導入後も適切な血糖管理を行うことで、DM透析患者の細小血管障害、大血管系合併症のリスクを減らし、生命予後の改善も期待できる。

経口血糖降下薬を投与しても血糖管理が不良なDM透析患者に対しては、腎機能が正常なDM患者と同様にインスリン療法が適応となる。

持効型インスリン製剤は2000年に初めて登場し、現在もインスリン療法における基礎インスリンとしてその重要性が高い。しかし、腎機能障害症例では、持効型インスリンでも低血糖を起すリスクが払拭されたわけではなく、より安全性の高い投与方法の検討が必要である。

2013年に市販が開始された新しい持効型インスリンであるデグルデクは、その作用時間が約42時間と長く、従来の持効型グラルギンと比べて夜間低血糖をはじめとする低血糖のリスクが有意に少なく、より良好な血糖管理が期待できるとされている。

持続皮下血糖モニター(continuous glucose monitor : CGM)はインスリン療法中のDM患者の詳細な血糖動態を把握するための新たなツールであり、わが国でも2010年4月より保険適用となり日常診療で浸透してきた。CGMの測定値は間質液のブドウ糖濃度であるため、自己血糖測定(self monitoring blood glucose : SMBG)で測定した血糖値で補正する必要がある。その精度はSMBGと比べて不良であり、血漿血糖値と比べて10~20%の誤差がある<sup>3)</sup>。また、血漿血糖値の変化と比較してCGMの測定値には5~15分のタイムラグ

(遅延)がある<sup>4)</sup>。特に、低血糖時には血糖値よりも高値になりやすく、一方で低血糖回復時には低値となりやすい<sup>5)</sup>。このような問題が残されているが、CGMは皮下間質液の糖濃度を10秒毎に測定し、5分毎に平均値を記録し、72時間以上にわたる記録が可能な検査機器であり、連続的に患者の血糖変動の問題点が明らかとなるため、DMの病型によらずより適切な治療法を選択できる点で有用なツールである。

一方DM透析患者では、グリコアルブミン(GA)はHbA1cと比べて自己血糖測定(SMBG)の結果をより正確に反映するとの報告がある<sup>6)</sup>。しかし、GAが最も優れた血糖動態を反映するマーカーか否かについては今後も議論の余地がある。

現在までのところ、DM透析患者の血糖動態をCGMで評価した報告<sup>7)</sup>はあるが、インスリン治療に難渋する症例の血糖管理にCGMを役立てたとする報告はない。そこで認知症など合併症のため血糖管理が不良なグラルギン投与中のDM透析患者に対し、デグルデクへの切り替えを行い、切り替え前後でCGMとGAを用いて血糖プロファイルの変化を評価したところ、デグルデクへの切り替え後に血糖管理の改善を認めたため、デグルデクの有効性と安全性の検証を行った。

## 対象と方法

2013年4月1日から2014年3月31日までに、日本鋼管福山病院透析センターに血液透析療法のため通院中で、認知症など合併症により3カ月以上グラルギンを使用しても血糖管理が不良であるため、デグルデクに変更した2型DM合併血液透析患者3例を対象として後ろ向き観察研究を行った。また本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月改正、厚生労働省)を遵守し、研究を実施すべく研究実施計画を作成し、日本鋼管福山病院に設置された倫理審査委員会に提出後、審議され承認された(日本鋼管福山病院倫理審査委員会承認番号:2014-03号)。その後、すべての対象被検者(認知

**Table. Baseline characteristics of the 3 patients, and parameters of glucose variability in the patients treated with insulin glargine (baseline) and degludec (post-treatment)**

	Case 1	Case 2	Case 3
• Age	72	84	65
• Gender (M : male/ F : female)	M	F	M
• Duration of diabetes (years)	20	20	12
• BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.3	19.2	20.3
• GA (%) : Baseline → Post-treatment	27.0 → 19.0	28.4 → 24.1	26.6 → 21.3
• Basal insulin dose (U)			
Insulin glargine → degludec	8 → 6 U/injection	※ 8 → ※ 6 U/injection	8 → ※ 12 U/injection
• Bolus insulin dose (U)			
with glargine → with degludec	6 → 6 U/injection	×	×
• Total insulin dose (basal and bolus)			
Insulin glargine	14 U/injection 182 U/week	24 U/week	56 U/week
Insulin degludec	12 U/injection 168 U/week	18 U/week	36 U/week
• Mean glucose level ± SD (mg/dL)			
Insulin glargine			
0 : 01 to 5 : 59	104 ± 10	183 ± 37	161 ± 36
6 : 00 to 0 : 00	173 ± 55	274 ± 64	175 ± 43
24-h	154 ± 56	231 ± 65	171 ± 65
Insulin degludec			
0 : 01 to 5 : 59	*117 ± 40	*134 ± 36	*134 ± 21
6 : 00 to 0 : 00	*137 ± 45	*196 ± 43	*156 ± 33
24-h	*132 ± 45	*180 ± 42	*150 ± 40

BMI : body mass index, GA : glycated albumin, SD : standard deviation

※ 3 times/week, \*p < 0.01 vs. glargine

症のある場合はその家族からインフォームド・コンセント、症例提示の許可を取得したうえで、承諾された過去の診療記録から前述のデータを用いて解析を行った。

対象患者の入院中の食事は以下の通りであった。グラルギン投与中と、デグルデクに切り替え8週後の2回にわたり4日間入院のうえ、4日間CGMを装着、計測した。食事は摂取カロリー1,440 kcal(標準体重55 kg未満)、1,600 kcal(標準体重55 kg未満)、1,840 kcal(標準体重55~65kg未満)で、1.1g/kg/日の蛋白制限を加えた同一内容のテストミールを使用した。

CGM装置としてはCGMS<sup>®</sup> System Gold<sup>™</sup>(Medtronic, Inc., Northridge, CA)を用い、患者の腹部に装着し4日間計測した。SMBGはメディセーフ(Terumo社製)を用いて、キャリブレーション(1日最低4回施行)を行った<sup>5)</sup>。パラメーターとしては、24時間の血糖の平均値とその標準偏差(standard deviation : SD)、および午前0時1分から午前5時59分までの血糖の平均値とそのSD、午前6時から午前

0時までの血糖の平均値とそのSD、さらに24時間内の低血糖(血糖70 mg/dL未満)と高血糖(血糖180 mg/dL以上)の時間を評価した。CGMで得られるSDは、測定可能な血糖マーカーのうち、簡便で血糖変動を正確に反映するものの代表とされている<sup>8)</sup>。切り替え前後の血糖の検討において、CGMの測定値に関しては対応のあるt検定を用い、p < 0.05をもって統計学的に有意とした。統計処理には統計ソフトウェアJMP(ver. 9)を用いた。

その他、各種血液検査はCGM開始前に行った。血糖管理の指標にはGA(酵素法)を用いた。

## 症 例

症例1~3の背景および治療経過をTableに示す。

**(症例1)** 72歳、男性

**現病歴** : 52歳時に2型DMを指摘され経口血糖降下薬による治療を開始。60歳頃よりインスリン治療を開始した。

64歳よりDM性腎症による末期腎不全のため血液透析導入(週3回, 1回4時間), 現在に至る。リスプロ毎食前6Uと, グラルギン8Uタ(連日自己注射)による治療(総インスリン:182 U/週)を行ったが, GA 27%と管理不良であった。しばしば自宅で夜間の低血糖発作を認めていた。

**既往歴:** 特記事項なし

**生活歴:** 麺類や丼物を好み, 栄養指導を行うも食事管理は長期間不良。1日3食摂取し, 間食を摂る習慣はない。インスリン自己注射のアドヒアランスは良好であった。

**理学所見:** 身長159 cm, 体重64 kg, BMI 25.3 kg/m<sup>2</sup>。

**治療経過:** CGMを装着し血糖モニタリングを行った結果, 毎食後の血糖上昇傾向が顕著であった。リスプロ投与量は変更せず, グラルギンをデグルデク6Uタ(連日)に, コントロールを目的として同量切り替えを行った(総インスリン:168 U/週)。8週後のCGMで終日血糖は有意に改善し, 特に食後血糖の改善が顕著であり, GA(19%)も改善した。この間, 低血糖発作を認めなかった。

**(症例2)** 84歳, 女性

**現病歴:** 64歳時に2型DMを指摘され経口血糖降下薬, 後にインスリン強化療法による治療を受けてきた。78歳時にDM性腎症による末期腎不全のため血液透析導入(週3回, 1回4時間)現在に至る。2年前より独居となり, 認知症も合併したため, インスリン自己注射を中止した。その後, グラルギン8U(週3回透析後, 看護師が投与)による治療(総インスリン:24 U/週)を行ってきたが, GA 28.4%と管理不良であった。

**既往歴:** 82歳時に陳旧性脳梗塞合併以降, 認知症が進行傾向にある。

**生活歴:** 1日3食規則正しく食事を摂取している。間食の習慣はない。

**理学所見:** 身長148 cm, 体重42 kg, BMI 19.2 kg/m<sup>2</sup>。

**治療経過:** CGMを装着し血糖モニタリングを行った。グラルギンをデグルデクに変更(デグルデクは8Uで投与を開始し, 高齢のため安全を考慮して6Uに漸減, 投与方法は変更せず)した(総インスリン:18U/週)。8週後のCGMで早朝低血糖を認めたが, 終日血糖は有意に改善し, GA(24.1%)も改善した。その後, デグルデクを5Uに減量し(投与方法は変更せず), 早朝低血糖は消失した。

**(症例3)** 65歳, 男性

**現病歴:** 53歳時に2型DMを指摘され経口血糖降下薬による治療を受けてきたが, 間もなく治療を中断した。62歳時にDM性腎症に伴う末期腎不全の急性増悪のため緊急透析導入となり, 以降, 血液透析(週3回, 1回4時間)を施行

中。血糖管理対策としてグラルギン8U(連日・自己注射)による治療(総インスリン:56 U/週)を行ったが, アドヒアランスは不良で, GA 26.6%と管理も不良であった。

**既往歴:** 63歳頃よりアルコール性肝硬変, 慢性膵炎

**生活歴:** 独居で食事は外食や菓子パン・麺類が多い。食事指導の効果は得られなかった。

**理学所見:** 身長166 cm, 体重56 kg, BMI 20.3 kg/m<sup>2</sup>。

**治療経過:** CGMを装着し血糖モニタリングを行った。グラルギンからデグルデク8U(週3回透析後, 看護師による)に, コントロールを目的として同量切り替えを行った。その後, デグルデクを12Uまで漸増した(総インスリン:36 U/週)。切り替え後は低血糖発作を認めなかった。8週後のCGMで終日血糖は有意に改善し, 特に夜間の血糖が安定し(Fig.), GA(21.3%)も改善した。

## 考 察

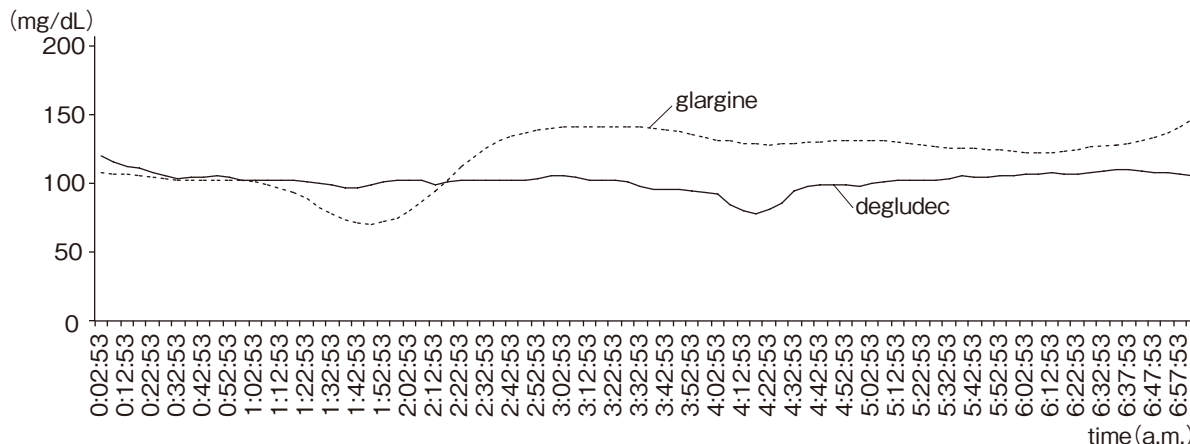
さまざまな原因により従来のグラルギンでは血糖管理が不良であった2型DM透析患者3例に対し, デグルデクへの変更による血糖への影響を, 切り替え前後のCGMで評価した。全例で血糖値, 血糖変動, GA値が改善し, 持効型インスリンを減量できた。また, 1例(症例2)ではCGMの結果が早朝低血糖の発見に役立った。

症例1では, グラルギン・デグルデクとも夜1回打ちで比較した。まず, 血糖管理はデグルデクに切り替え後, 終日血糖(154±56 mg/dLから132±45 mg/dL)が改善した。特に食後血糖が改善した。さらにGAも27.0から19.0%に改善し, インスリンを減量できた(182から168 U/週)。デグルデクの作用時間が長いことが影響を及ぼした可能性がある。

症例2ではグラルギンからデグルデクへの切り替え後, 終日血糖(231±65 mg/dLから180±42 mg/dL)とGA(28.4%から24.1%)が改善し, 持効型インスリンを減量できた(24 U/週から18 U/週)。しかし, 本例ではデグルデク切り替え8週後にCGMで早朝低血糖を検出しており, デグルデクの投与量をさらに減量する必要があった。透析患者においてもデグルデクへ切り替え後の低血糖発現に注意が必要である。無症候性低血糖の検出にCGMが有効であるとの報告<sup>9~11)</sup>もあり, 本症例ではCGMの結果が低血糖の発見につながった。

デグルデクの週3回投与とグラルギンの1日1回投与(連日)を比較した2件の第3相試験<sup>12)</sup>における「確定低血糖」の発現率は, デグルデクを朝食前に投与した群と, グラルギン





**Fig. Changes in glucose levels by switching from glargine to degludec, monitored by continuous glucose monitor (from midnight to early morning, dialysis day) (Case 3)**

Glucose level from midnight to early morning after switching from glargine to degludec was stable at around 100 mg/dL, variability was small, and hypoglycemia was not observed.

を添付文書に基づき1日1回一定時刻に投与した群の間に有意差を認めなかったとされている。一方、デグルデクを夕食時から就寝時までの夜間に投与した群では、グラルギン投与群と比べて低血糖の発現率が高いこと、また夜間低血糖の発現率はデグルデク夜間投与群とグラルギン投与群で差を認めなかったのに対し、デグルデク午前投与群ではグラルギン投与群より夜間低血糖の発現率が高かったと報告されている<sup>12)</sup>。

デグルデクは定常状態になるまでに比較的長時間を要する<sup>13)</sup>ため、用量調節や適用量の設定が難しい。試験開始後16週までの投与初期の段階ではグラルギンと比べて夜間低血糖の発現率が高いとの報告<sup>14)</sup>もある。

以上のように、グラルギンとデグルデクによる低血糖の発現率に関しては多くの臨床成績が示されている。特に夜間低血糖の発現率に関してはデグルデクで低いとする報告があるが、一方で重症低血糖はデグルデクで多いとする報告もある。これらは腎機能正常者における報告であり、慢性腎臓病・透析症例での報告は文献検索した範囲では確認できなかった。腎臓病患者におけるデグルデクの安全性を評価するためには、今後も症例の集積が望まれる。

症例2の結果から、透析患者ではデグルデク変更後も低血糖の発現に注意が必要であることが示された。

症例3では、デグルデクに変更後、CGMで終日血糖(171±65 mg/dLから150±40 mg/dL)と、GA(26.6%から21.3%)が改善し、週当たりの持効型インスリンを減量できた(56 U/週から36 U/週)。さらに、深夜0時から午前7時までのCGMによるモニタリングはデグルデクの安定性と

Somogyi効果の抑制を示唆するものであった。

以上より、グラルギンからデグルデクへの変更は、投与量を減らしてもコントロール不良とならず、夜間低血糖の合併もなく、Somogyi効果も抑える可能性がある。その一因として、デグルデクの半減期が従来の持効型インスリンと比較して長いことがあげられる。

症例2,3の結果から、自己インスリン注射の困難な血液透析患者においては、医療スタッフによる週3回・透析後皮下投与でも有効であることが示唆された。一方、独居・認知症合併のためSMBGを施行できない症例では、過量の注射による低血糖を予防すべく、細心の注意が必要である。

また、症例2,3では切り替え前のインスリン投与量はそれほど多くはなく、インスリン分泌能が残存していた可能性があり、経口血糖降下薬の効果も期待できることから、経口薬への変更も検討した。しかし、症例2は独居の認知症患者であり、服薬アドヒアランスが不良であったため(安全性の観点からも)経口薬への変更は行わず、週3回透析後に看護師がインスリンを投与するという方法を選択した。また、症例3はアルコール性肝硬変・慢性膵炎合併のため、経口血糖降下薬への切り替えは行わず、インスリン療法を継続した。

全症例において、デグルデク切り替え後に、CGMによるモニタリングでは終日血糖値が改善し、そのSDが縮小し、GA値が改善し、週当たりの持効型インスリンを減量できた。透析日・非透析日にかかわらず、SDの縮小化はDM合併症の進展抑制の観点からも重要であり、本剤への切り替えが血糖変動を縮小し、将来の心血管系合併症のリスクを

減少させることが期待される。一方、DM 透析症例の報告<sup>7)</sup>によると、非透析日と比べて透析日のSDは有意に大きいとされる。そこで、透析日・非透析日で血糖変動を少なくするための治療方法を模索する必要がある。しかし、症例2のような認知症例ではアドヒアランスが低く、透析日・非透析日を区別してインスリン投与量を自己調節することは難しい。したがって、医療従事者のサポート下で低血糖を回避する血糖管理が望まれる。また、デグルデク切り替え後にインスリン使用量を減量できたことより、グラルギンとデグルデクは共に持効型インスリンであるが、インスリンの蓄積に関しては両者に相違のある可能性が高い。

今回の3症例での検討では、以下の問題点が残る。まず、週3回透析後にデグルデクを投与する場合、全症例では測定していないが、投与後2日目(例：月水金の週3回透析を行っている場合の日曜日)の随時血糖は、インスリンの効果減弱から上昇傾向をきたすと推察される。また、デグルデクを投与する透析患者の血糖値は、空腹時血糖値に関しては透析による影響が少ないとされているが、食後血糖値に関しては(透析日と非透析日では)変化する可能性がある。さらに、グラルギンとデグルデクとでは透析前後で体内のpHや水分量に変化するために、成分の乖離の仕方にばらつきが出る可能性がある。これらの機序の解明には、今後更なる臨床症例の集積が必要である。

## 結 語

血糖管理の不良なDM透析患者に対する持効型インスリン治療時にCGMを用いた後ろ向き観察研究を行い、グラルギンからデグルデクへの切り替えにより、血糖管理の改善とインスリンの減量効果を得られることが示唆された。

利益相反自己報告：申告すべきものなし

## 文 献

- De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009 ; 302 : 1782-1789.
- Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H, Ishimura E, Nishizawa Y. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 909-913.
- Wenholt IM, Hoekstra JB, Devries JH. Continuous glucose monitors : the long-awaited watch dogs? *Diabetes Technol Ther* 2007 ; 9 : 399-409.
- Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in intestinal and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 2003 ; 52 : 2790-2794.
- Cheyne EH, Cavan DA, Kerr D. Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hyperglycemia in healthy volunteers. *Diabetes Technol Ther* 2002 ; 4 : 607-613.
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, Okada S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes : effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 896-903.
- 林 哲範, 守屋達美, 小川顕史, 吉野苑美, 岸原絵梨子, 小川惇郎, 山岸貴洋, 七里眞義. 持続血糖測定 (CGM) でみた日本人糖尿病透析患者の血糖動態. *糖尿病* 2012 ; 55 : 681-687.
- Greven WL, Beulens JW, Biesma DH, Faiz S, de Valk HW. Glycemic variability in adequately controlled type 1 diabetes and type 2 diabetes on intensive insulin therapy : a cross-sectional, observational study. *Diabetes Technol Ther* 2010 ; 12 : 695-699.
- Kazempour-Ardebili S, Lecamwasam VL, Dassanyake T, Frankel AH, Tam FW, Dornhorst A, Frost G, Turner JJ. Assessing glycemic control in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 1137-1142.
- Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose : lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1858-1862.
- Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A Pilot study of the continuous glucose monitoring system : clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 2030-2034.
- De Vries JH, Ratner RE, Bode BW, Russell-Jones DL, Begtrup K, Johansen T, Zinman B. Two phase 3 trials of three-times weekly insulin degludec versus once-daily insulin glargine in insulin-naive people with type 2 diabetes. *European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia* 2012 ; 55 (Suppl 1) : S21.
- Jonassen I, Havelund S, Ribell U, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Johansen T, Haahr H, Nishimura E, Kurtzhals P. Insulin degludec : multi-hexamer formation is the underlying basis for this new-generation, ultra-long-acting basal insulin. *European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia* 2010 ; 53 (Suppl 1) : S388.
- Zinman B, Phillis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C ; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes : a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 2464-2471.