

CGM を用いた基礎インスリン療法における タイトレーション期間中の持効型インスリンの効果比較

Comparison of Glargine 300 U/mL, Degludec and Glargine 100 U/mL,
in Basal Insulin Therapy during Titration Period Using Continuous Glucose Monitor:
A Randomised Triple Crossover Study

武石 宗一*[†], 坪井 宏樹

Soichi Takeishi*[†], Hiroki Tsuboi

社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科
Department of Diabetes, Inuyama Chuo General Hospital

要 旨

持効型インスリン (L) のタイトレーション期間 (T) の低血糖頻度を検討した。2 型糖尿病患者 30 人を無作為に 3 グループ (G) に割り付けた。入院にて研究期間中 L で空腹時血糖値 (F) を 80 mg/dL 台に安定させた。G1: インスリン グラルギン 300 U/mL (G300) で F を安定させた; 次に患者は持続血糖モニターを装着し 3, 4 日目に評価した; 5 日目に G300 をインスリン デグルデク (D) に切り替え 8, 9 日目に評価した; 10 日目に D をインスリン グラルギン 100 U/mL (G100) に切り替え 13, 14 日目に評価した。G2: 同じレジメンで D, G100, G300 の順に投与した。G3: 同じレジメンで G100, G300, D の順に投与した。L は朝 8 時に投与した。評価日 2 日目のデータを解析した。低血糖は G300 群, D 群, G100 群の順に有意に少なかった。G300 は T の低血糖を軽減する最適な L かもしれない。

Abstract

We compared effect of long-acting insulin during titration period. Thirty patients with type 2 diabetes were randomly allocated to 3 groups. On admission, fasting plasma glucose (FPG) levels were stabilized at 80 mg/dL level with long-acting insulin, during study period. Group 1: FPG levels were stabilized with glargine 300 U/mL (glargine 300); next, patients wore a continuous glucose monitor device (FreeStyle Libre Pro) and then glycaemic variability (GV) was evaluated on days 3 and 4; glargine 300 was switched to degludec on day 5, and GV was evaluated on days 8 and 9; Degludec was switched to glargine 100 U/mL (glargine 100) on day 10, and GV was evaluated on days 13 and 14. Long-acting insulin was administered at 08:00. Group 2: Long-acting insulin was administered in the order of degludec, glargine 100, glargine 300, following the same regimen. Group 3: Long-acting insulin was administered in the order of glargine 100, glargine 300, degludec, following the same regimen. Area over the glucose curve (<70 mg/dL) was significantly lower in patients on glargine 300, degludec, glargine 100, in that order. glargine 300 may be the best long-acting insulin to reduce hypoglycaemia during titration period.

キーワード 持効型インスリン, 低血糖, CGM, インスリン グラルギン 300 U/mL, タイトレーション期間

*連絡先: 〒484-8511 愛知県犬山市大字五郎丸字二ツ子塚 6 社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科
電話番号: 0568-62-8111 FAX 番号: 0568-62-9289 メールアドレス: souichi19811225@yahoo.co.jp

緒言

基礎インスリンとしての持効型インスリンの重要性は高まってきている。近年、突然死と夜間低血糖の関係が示唆されている¹⁾。ソモジー現象に関しては、夜間低血糖は朝食前後の血糖上昇を引き起こし²⁾、これは日中の血糖上昇につながる。したがって、ソモジー現象では血糖変動上昇と低血糖が同時に起こる。大規模臨床試験において、低血糖および血糖変動の増加は糖尿病患者の死亡率と関連することが示唆されている^{3~5)}。そこで、血糖変動上昇と低血糖が同時に起こるソモジー現象を予測したいと考え、我々は朝食前後の大幅な血糖上昇が2型糖尿病患者の夜間低血糖を予測するかもしれないことを報告した⁶⁾。持効型インスリンの役割は、低血糖症を起こさずに基礎インスリン分泌を安定して補うことにあると考える。このことは、インスリン グラルギン 100 U/mL (グラルギン 100) がインスリン デテミルよりも低血糖リスクが少なく安定した効果が得られた^{7,8)}ことからでも推測できる。

FreeStyle Libre Pro は、14日間連続して15分ごとに間質液中の血糖値をモニターする持続血糖モニター (CGM) で、採血を必要としない。FreeStyle Libre Pro は較正が必要ないにもかかわらず、血糖自己測定値 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) と比較した平均絶対的相対的差異 (mean absolute relative difference : MARD) が Medtronic iPro2 とほぼ同じであると報告されている (11.1% vs. 11.0%)⁹⁾。FreeStyle Libre Pro は、長期間にわたって血糖変動を詳細に評価できるので、より正確な結果を提供し、それによって患者の生活の質を向上させる。

持効型インスリンに関して以前に実施された研究は、グラルギン 100 に比べてデグルデクが低血糖 (特に夜間) を有意に減少させることを報告した¹⁰⁾。また、グラルギン 100 に比べてグラルギン 300 が夜間および 24 時間の低血糖を有意に減少させたことも報告された¹¹⁾。最近 BRIGHT 試験では、タイトレーション期間において、グラルギン 300 の方がデグルデクよりも低血糖が少ないことが示唆された¹²⁾。しかし、タイトレーション期間中のグラルギン 300、デグルデク、および

グラルギン 100 を同じ患者に使用した時の低血糖リスクの違いを検討した研究はまだない。そこで今回我々は、CGM (FreeStyle Libre Pro) を使用してトリプルクロスオーバーデザインで、グラルギン 300、デグルデク、およびグラルギン 100 のどの持効型インスリンがタイトレーション期間中の低血糖の減少に最も有効であるかを検討した。

対象と方法

1. 研究デザインと対象患者選定

本研究は入院にて連続的前向きに行われた。本研究デザインを Fig. 1 に示す。選択基準は持効型インスリンにて 3 か月以上治療されている 2 型糖尿病患者とした。除外基準は、重度の腎機能障害 (血清クレアチニン > 2.0 mg/dL) を有する患者、低血糖を自覚しブドウ糖を服用した患者、および医学的理由により参加に不適切であると判断された患者とした。

3 か月以上持効型インスリンで治療された 2 型糖尿病患者 30 人を、乱数表を用いて 3 つのグループに無作為に割り付けた。グラルギン 300 (3)、デグルデク (D)、グラルギン 100 (1) 群 : 入院後、臨床試験¹¹⁾を参考にして作成されたアルゴリズムを使用して、空腹時血糖値が 80 mg/dL 台に安定するようグラルギン 300 でタイトレーション (時間制限なし) を行った (アルゴリズム : [投与量調整当日の空腹時血糖値, 持効型インスリンの調整投与量 (U/day) : 空腹時血糖値 ≥ 180 mg/dL, +4 ; 140 mg/dL ≤ 空腹時血糖値 < 180 mg/dL, +3 ; 110 mg/dL ≤ 空腹時血糖値 < 140 mg/dL, +2 ; 90 mg/dL ≤ 空腹時血糖値 < 110 mg/dL, +1 ; 80 mg/dL ≤ 空腹時血糖値 < 90 mg/dL, no change ; 空腹時血糖値 < 80 mg/dL, -2]¹¹⁾ 2 日毎の調整 (デグルデク : 3 日毎))。次に、医師が患者に CGM (FreeStyle Libre Pro) 装置を最も推奨される上腕の後ろに装着し、血糖変動を 3, 4 日目に評価した ; 5 日目にグラルギン 300 をデグルデクに切り替え、血糖変動を 8, 9 日目に評価した ; 10 日目にデグルデクをグラルギン 100 に切り替え、血糖変動を 13, 14 日目に評価した。研究期間中、グラルギ

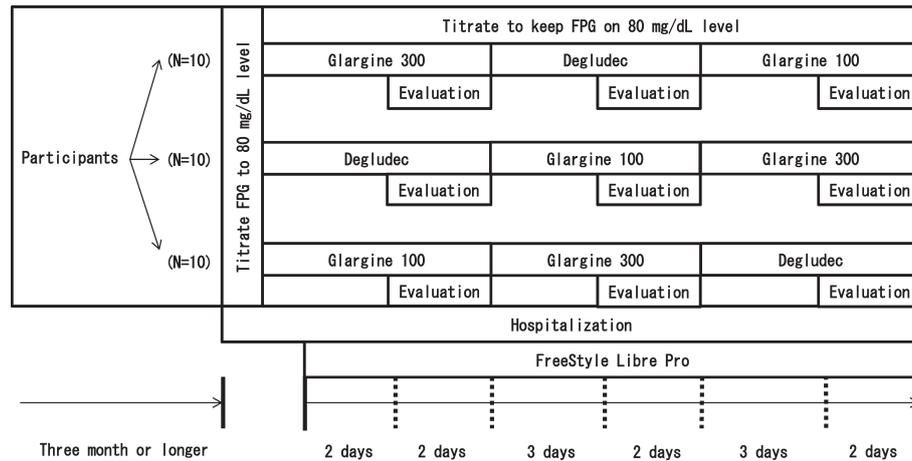


Fig. 1 Thirty patients with type 2 diabetes were randomly allocated to 3 groups. On admission, fasting plasma glucose (FPG) levels were stabilized at 80 mg/dL level with long-acting insulin, during study period. Group 1: FPG levels were stabilized with insulin glargine 300 U/mL (Glargine 300); next, patients wore a continuous glucose monitor device (FreeStyle Libre Pro) and then glycaemic variability (GV) was evaluated on days 3 and 4; Glargine 300 was switched to insulin degludec (Degludec) on day 5, and GV was evaluated on days 8 and 9; Degludec was switched to insulin glargine 100 U/mL (Glargine 100) on day 10, and GV was evaluated on days 13 and 14. Long-acting insulin was administered at 08:00. Group 2: Long-acting insulin was administered in the order of Degludec, Glargine 100, Glargine 300, following the same regimen. Group 3: Long-acting insulin was administered in the order of Glargine 100, Glargine 300, Degludec, following the same regimen. During the research period, Glargine 300, Degludec and Glargine 100 were each taken for 5 days at least and evaluated on last 2 days.

ン 300, デグルデクおよびグラルギン 100 はそれぞれ少なくとも 5 日間投与され, 最後の 2 日間で評価された. CGM を装着した後も, タイトレーション期間は空腹時血糖値が 80 mg/dL 台に安定するよう持効型インスリンで同じアルゴリズムを用いて適宜タイトレーションを行ったが, 切り替え初日は同量で切り替え, 評価日の持効型インスリン投与量は一定であった. 持効型インスリンは朝 8 時に投与した. D, 1, 3 群: 3, D, 1 群と同じレジメンでデグルデク, グラルギン 100, グラルギン 300 の順に投与した. 1, 3, D 群: 3, D, 1 群と同じレジメンでグラルギン 100, グラルギン 300, デグルデクの順に投与した.

医師はほぼ毎日 SMBG 値と CGM 値を比較することで CGM の信頼性を保った. 病棟看護師が決定したインスリン療法を管理した. 評価日 2 日目 (mean of daily differences (MODD)¹³⁾: 全評価日) のデータを解析した. 他の糖尿病治療薬に関しては, スルホニルウレア剤, 速効型インスリン分泌促進薬, GLP-1 受容体作動薬は登録後から中止し, 1 週間以上のウォッシュアウトの後, 研究を開始した. それら以外のすべての糖尿病治療

薬は研究期間中変えずに継続された. すべての患者は評価期間中同じ時間 (08:00, 12:00, 18:00) に食事をした. 評価期間中の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 以上 65 kg 未満), 1,840 kcal (標準体重 65 kg 以上)) 毎に同一内容のテストミールを作成し¹⁴⁾, カロリー, 栄養素は日本糖尿病学会推奨に基づき, カロリーは朝: 昼: 夕 = 30: 35: 35, 栄養素は炭水化物: タンパク質: 脂質 = 60: 18: 22 で行った. 入院中の運動量は 5 単位/day とした.

研究プロトコルは総合犬山中央病院倫理委員会により承認され (承認番号 V 2017, 承認日: 2017 年 2 月 14 日), UMIN に登録された (UMIN 000025952). ヘルシンキ宣言のガイドラインに従ったインフォームドコンセントを行い同意を得た患者を本研究に登録した.

2. アウトカムと統計解析方法

夜間は 00:00 ~ 06:00 と定義され, 低血糖は 70 mg/dL 未満の血糖値と定義された¹¹⁾.

(1) 主要評価項目

血糖曲線上面積 (area over the glucose curve:

AOC) (<70 mg/dL) (00:00-06:00, 08:00-24:00, 24-h) (フリードマン検定 (シェッフエの多重比較検定)).

(2) 副次評価項目

低血糖範囲の時間割合 (percentage of time in hypoglycemic range: TIRhypo) (<54 mg/dL)¹⁵⁾ (00:00-06:00), 変動係数 (CV)¹⁵⁾ (24-h, 00:00-06:00), MODD, 平均血糖値 (24-h, 00:00-06:00) (フリードマン検定 (シェッフエの多重比較検定)).

本研究は per protocol 解析が用いられた. 結果は中央値 (四分位範囲) で表し, クラスカルウォリス検定, カイ二乗検定, フリードマン検定 (シェッフエの多重比較検定) を用い, 危険率 5% 未満を有意とした. データは BellCurve エクセル統計 (株式会社 社会情報サービス) を用いて分析した.

結果

1. 患者背景

患者背景を Table 1 に示す. すべての患者は登録前までグラルギン 300 を使用していた.

2. 主要評価項目

全患者における CGM の 24 時間血糖変動を Fig. 2 に示す.

AOC (<70 mg/dL) (00:00-06:00, 08:00-24:00, 24-h) は, グラルギン 300 群 (a), デグルデク群 (b), グラルギン 100 群 (c) の順に有意に低かった ($p < 0.0001$, a vs. b: $p = 0.01-0.0002$, b vs. c: $p = 0.04-0.0009$, a vs. c: $p < 0.0001$) (Table 2).

3. 副次評価項目

TIRhypo (<54 mg/dL) (00:00-06:00), CV (24-h, 00:00-06:00), MODD は, グラルギン 300 群 (a), デグルデク群 (b), グラルギン 100

Table 1 Baseline characteristics

Characteristic	Total	3, D, 1 group	D, 1, 3 group	1, 3, D group	p (3, D, 1 vs. D, 1, 3 vs. 1, 3, D)
N (Male/Female)	30 (11/19)	10 (4/6)	10 (2/8)	10 (5/5)	$p_2 = 0.37$
Age, years	76.5 (73.0-82.0)	72.5 (59.0-80.0)	81.5 (78.3-82.8)	76.0 (74.5-79.3)	$p_1 = 0.09$
Duration of diabetes, years	13.0 (5.0-20.0)	8.5 (3.0-10.8)	19.0 (7.8-22.8)	16.0 (6.3-19.3)	$p_1 = 0.24$
BMI, kg/m ²	22.1 (17.9-25.3)	22.9 (21.8-26.7)	20.6 (18.5-23.8)	20.3 (17.3-24.5)	$p_1 = 0.25$
HbA1c (NGSP), %	8.1 (7.1-9.4)	9.3 (8.4-12.3)	7.4 (6.9-9.2)	7.8 (7.5-8.6)	$p_1 = 0.07$
GA, %	23.7 (20.9-28.5)	27.4 (23.4-29.5)	21.5 (19.9-23.8)	23.3 (20.9-29.0)	$p_1 = 0.07$
CPR, ng/mL	0.8 (0.4-1.5)	0.9 (0.6-1.4)	0.6 (0.4-2.4)	0.8 (0.3-1.3)	$p_1 = 0.88$
FPG, mg/dL	113.0 (80.0-158.3)	123.5 (88.8-161.3)	89.5 (75.5-127.5)	120.5 (102.5-179.3)	$p_1 = 0.23$
CPI	0.6 (0.4-1.0)	0.7 (0.5-1.0)	0.8 (0.5-2.0)	0.5 (0.4-0.7)	$p_1 = 0.27$
U-CPR, μ g/day	21.9 (11.6-37.8)	21.7 (15.6-36.6)	21.0 (18.0-31.5)	24.8 (6.6-38.4)	$p_1 = 0.93$
Mean insulin dose during the evaluation days, U/day	16.8 (12.3-28.3)	22.2 (16.4-37.2)	14.5 (11.7-16.3)	20.2 (12.3-27.0)	$p_1 = 0.17$
Biguanide agent, n (%)	15 (50.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	$p_2 = 1$
Thiazolidine, n (%)	6 (20.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	0 (0)	$p_2 = 0.15$
α -Glucosidase inhibitor, n (%)	3 (10.0)	0 (0)	2 (20.0)	1 (10.0)	$p_2 = 0.33$
DPP4 inhibitor, n (%)	23 (76.7)	6 (60.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	$p_2 = 0.27$
SGLT2 inhibitor, n (%)	18 (60.0)	7 (70.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	$p_2 = 0.66$

Data are shown as median (interquartile range).

p_1 : Kruskal-Wallis test, p_2 : chi-square test.

3, D, 1: insulin glargine 300 U/mL, insulin degludec, insulin glargine 100 U/mL, D, 1, 3: insulin degludec, insulin glargine 100 U/mL, insulin glargine 300 U/mL, 1, 3, D: insulin glargine 100 U/mL, insulin glargine 300 U/mL, insulin degludec. BMI: body mass index, HbA1c: glycosylated haemoglobin, GA: glycoalbumin, CPR: C-peptide immunoreactivity, FPG: fasting plasma glucose, CPI: C-peptide index, U-CPR: urine-CPR, DPP: dipeptidyl-peptidase, SGLT: sodium glucose co-transport.

Table 2 Parameters of glycaemic variability in patients treated with insulin glargine 300 U/mL (Glargine 300), insulin degludec (Degludec) or insulin glargine 100 U/mL (Glargine 100)

	a: Glargine 300	b: Degludec	c: Glargine 100	p (a vs. b)	p (b vs. c)	p (a vs. c)
0:00 to 6:00 area over the glucose curve (AOC) (<70 mg/dL), mg · min/dL	0 (0-146.3)	1710.0 (495.0-5079.4)	3836.3 (2115.0-5810.6)	<0.0001	0.002	<0.0001
8:00 to 24:00 AOC (<70 mg/dL), mg · min/dL	0 (0-0)	146.3 (0-635.6)	1091.3 (140.6-2002.5)	<0.0001	0.04	<0.0001
24 h AOC (<70 mg/dL), mg · min/dL	0 (0-180.0)	3453.8 (905.6-7621.9)	6120.0 (3538.1-10558.1)	<0.0001	0.0002	<0.0001
0:00 to 6:00 percentage of time in hypoglycemic range (TIR) (<54 mg/dL), %	0 (0-0)	6.3 (0-56.2)	22.9 (1.1-61.5)	<0.0001	0.01	<0.0001
24 h mean glucose level, mg/dL	113.2 (108.5-127.3)	113.3 (102.2-131.7)	109.6 (100.3-123.3)	0.65	0.66	0.81
0:00 to 6:00 mean glucose level, mg/dL	81.8 (74.2-87.8)	74.0 (67.2-85.6)	72.7 (63.5-83.9)	0.08	0.2	0.97
24 h coefficient of variation (CV), %	33.2 (25.7-37.2)	38.8 (35.3-41.5)	43.4 (38.4-50.1)	<0.0001	0.002	<0.0001
0:00 to 6:00 CV, %	8.3 (6.8-11.5)	15.0 (11.0-17.4)	20.1 (14.5-25.1)	<0.0001	0.0009	<0.0001
Mean of daily difference (MODD), mg/dL	19.5 (15.7-24.8)	23.2 (20.6-29.0)	29.2 (23.3-40.7)	<0.0001	0.0006	<0.0001
Basal insulin dose (evaluation duration), U/day	16.5 (11.8-28.0)	16.0 (13.3-28.3)	17.5 (13.3-32.3)	0.18	0.53	0.78

Data are shown as median (interquartile range).

p: Friedman's test (Scheffé's multiple comparison test).

群 (c) の順に有意に低かった (それぞれ $p < 0.0001$, a vs. b: $p = 0.01-0.0006$, b vs. c: $p = 0.04-0.002$, a vs. c: $p < 0.0001$) (Table 2).

考察

本研究結果は、グルルギン 300 がタイトレーション期間中の低血糖、夜間および 24 時間の血糖変動、および日差変動を減少させるための最適な持効型インスリンである可能性を示唆する。

グルルギン 100 の臨床効果としての作用期間は約 22.8 時間と報告されている⁸⁾。グルルギン 300 とデグルデクは定常状態に達するため、臨床効果は 24 時間持続する^{16, 17)}。しかし、デグルデクは定常状態において投与約 10 時間後にインスリン濃度がピークに達し、投与時のインスリン濃度よりも約 50% 以上増加する¹⁸⁾。対して、グルルギン 300 は定常状態において投与約 1 時間後にインスリン濃度がピークに達するが、投与時のインスリン濃度より約 25% しか増加せず、さらにその後投与約 16 時間後までインスリン濃度が持続す

る¹⁸⁾。またグルコスクランプ試験において、グルルギン 300 のブドウ糖注入率の曲線下面積 (area under the curve of glucose infusion rate: AUC-GIR) の 24 時間の日内変動がグルルギン 100 より小さいことが報告されている¹⁹⁾。さらに、グルルギン 300 の AUC-GIR の 24 時間の日内変動はデグルデクより有意に小さいと報告されている¹⁸⁾。したがって、インスリン濃度は夜間を含めてグルルギン 300、デグルデク、グルルギン 100 の順でより安定しており、これが本研究の夜間低血糖の結果につながったと考えられる。Fig. 2 においてデグルデク、グルルギン 100 の夜間の血糖値がグルルギン 300 に比べて低い結果が視覚的にも見てとれるが、持効型インスリン 3 製剤間で評価期間における投与量に有意差はなく、前述の持効型インスリン 3 製剤間の持続時間の差、日内変動の差がこの結果に影響したと考えられる。

夜間低血糖の結果と同様に、日中、24 時間の低血糖および夜間、24 時間の血糖変動の結果は、インスリン濃度がグルルギン 300、デグルデク、

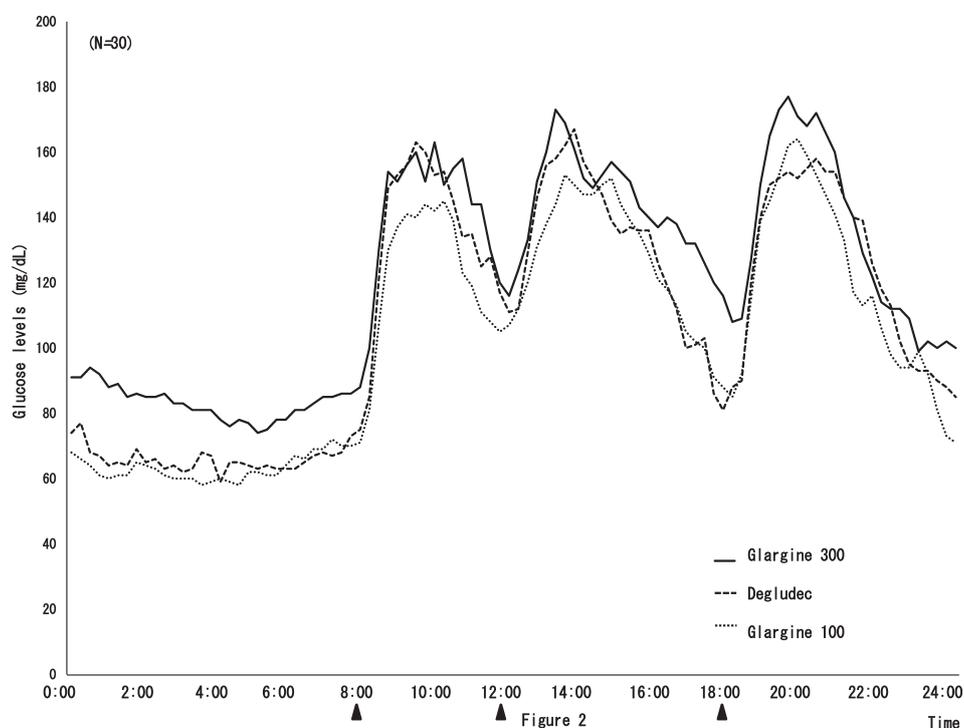


Fig. 2 The graph indicates glycaemic variability over 24 h on continuous glucose monitoring (CGM) in all patients during treatment with Glargine 300, Degludec or Glargine 100. Glucose levels were calculated from the value of CGM on the second evaluation day. Data are shown as median. All patients had meals at the same hour (08:00, 12:00, 18:00: shown using the symbols of black triangle) during the evaluation period.

グラルギン 100 の順でより安定していることに起因すると考えられる。

MODD の結果は、グラルギン 300, デグルデク, グラルギン 100 の順に効果の日々の変動が小さいためと考えられる。デグルデク, グラルギン 100 の 24 時間 AUC-GIR の日差変動 (変動係数) は、それぞれ約 30%, 70% であると報告された²⁰⁾。また他の研究において、グラルギン 300 の 24 時間 AUC-GIR の日差変動は約 30% であると報告された²¹⁾。したがって、グラルギン 300 の 24 時間 AUC-GIR の日差変動は、グラルギン 100 よりも小さいと考えられる。また、ある報告ではデグルデクよりもグラルギン 300 の方が日々の効果の変動が小さかったと報告され、その理由として日々または夜間の低血糖時間はデグルデク使用中の血清アルブミン濃度と強い負の相関を認めたのに対し、グラルギン 300 では相関を認めなかったことが考えられる²²⁾。以上より、グラルギン 300, デグルデク, グラルギン 100 の順に効果の日々の変動が小さいという本研究結果は、前述の報告と一致する。日差変動に関しては、HbA1c および血糖値の受診時毎の変動の上昇は、心血管イベントの増加と関連することが示唆されている²³⁾。

本研究結果は、グラルギン 300 がタイトレーション期間中の低血糖、夜間および 24 時間の血糖変動、および日差変動を減少させるための最適な持効型インスリンである可能性を示唆する。タイトレーション期間中グラルギン 300 の効果は最も安定しているため最も積極的にタイトレーションを行うことができると考えられる。持効型インスリン 3 製剤間の持続性、日内変動の差がタイトレーション期間中の低血糖リスクに及ぼす影響を同時に検討した本研究の臨床的意義は大きい。しかしながら、本研究はいくつかの点において限界がある。第 1 に、本研究は単施設、オープンラベル試験である；第 2 に、本研究は FreeStyle Libre Pro の測定可能な期間内 (14 日間) に持効型インスリン 3 製剤のタイトレーション期間中の低血糖リスクを比較するデザインで施行されたため短期間で行われ、タイトレーションおよびウォッシュアウト期間は 3 日間のみであり、デグ

ルデクの調整タイミングはグラルギン 300, グラルギン 100 と異なる；第 3 に、本研究ではインスリン濃度が直接測定されたわけではない；第 4 に、FreeStyle Libre Pro で評価された低血糖は不確実な要素がある；第 5 に、本研究において持効型インスリンは朝 8 時に投与されており、夕方もしくは就寝前に投与されたケースでは検討がなされていない；第 6 に、本研究デザインにおいて持効型インスリン 3 製剤がすべて 1 番目の投与、2 番目の投与、3 番目の投与になるようにトリブルクロスオーバーをデザインしたが、トリブルクロスオーバーの選択肢は実際あと 3 通りあり、その 3 通りでの評価がなされていない；第 7 に、グラルギン 300 からデグルデクへの切り替え初日は同量切り替えのため、定常状態到達後はインスリン過多になる可能性がある。今後の症例蓄積、質の高い臨床研究による証明に期待したい。

著者の COI (conflicts of interest) 開示

特になし。

引用文献

- 1) Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M, Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients, *Diabetes Care*, 2014, **37**, 217-225.
- 2) Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P, Nocturnal blood glucose control in type I diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 1993, **16** (Suppl 3), 71-89.
- 3) Takeishi S, Mori A, Hachiya H, Yumura T, Ito S, Shibuya T, Hayashi S, Fushimi N, Ohashi N, Kawai H, Hypoglycemia and glycemic variability are associated with mortality in non-intensive care unit hospitalized infectious disease patients with diabetes mellitus, *J Diabetes Investig*, 2016, **7**, 429-435.
- 4) Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M,

- Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD, Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study, *Lancet*, 2010, **375**, 481-489.
- 5) Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE, Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients, *Diabetes Care*, 2013, **36**, 4091-4097.
- 6) Takeishi S, Mori A, Kawai M, Yoshida Y, Hachiya H, Yumura T, Ito S, Shibuya T, Fushimi N, Ohashi N, Kawai H, Major increases between pre- and post-breakfast glucose levels may predict nocturnal hypoglycemia in type 2 diabetes, *Intern Med*, 2016, **55**, 2933-2938.
- 7) Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, Owens DR, Bolli GB, Fanelli CG, Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study, *Diabetes Care*, 2007, **30**, 2447-2452.
- 8) Poon K, King AB, Glargine and detemir: safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogs, *Drug Healthc Patient Saf*, 2010, **2**, 213-223.
- 9) Rodbard D, Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities, *Diabetes Technol Ther*, 2016, **18**, S3-S13.
- 10) Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, Rosenstock J, Endahl LA, Francisco AM, Hollander P; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators, Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial, *Lancet*, 2012, **379**, 1498-1507.
- 11) Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T, New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2), *Diabetes Obes Metab*, 2016, **18**, 366-374.
- 12) Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, Sieber J, Stella P, Wang X, Frías JP, Roussel R, Bolli GB, More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial, *Diabetes Care*, 2018, **41**, 2147-2154.
- 13) Service FJ, Nelson RL, Characteristics of glycemic stability, *Diabetes Care*, 1980, **3**, 58-62.
- 14) Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N, Continuous glucose monitoring with Humalog Mix 25 versus Humalog Mix 50, twice daily: a comparative pilot study—results from the Jikei-Evaluation of insulin Lispro mixture on pharmacodynamics and glycemic Variance (J-EVOLVE) study, *Cardiovasc Diabetol*, 2010, **9**, 16.
- 15) Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M, International consensus on use of continuous glucose monitoring, *Diabetes Care*, 2017, **40**,

- 1631-1640.
- 16) Monnier L, Owens DR, Bolli GB, The new long-acting insulin glargine U300 achieves an early steady state with low risk of accumulation, *Diabetes Metab*, 2016, **42**, 77-79.
 - 17) Heise T, Nosek L, Coester HV, Roepstorff C, Segel, S, Lassota N, Boras D, Haahr H, Steady state is reached within two to three days of once-daily administration of ultra-long-acting insulin degludec, *Diabetes*, 2012, **61**, A259.
 - 18) Bailey TS, Pettus J, Roussel R, Schmider W, Maroccia M, Nassr N, Klein O, Bolli GB, Dahmen R, Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes, *Diabetes Metab*, 2018, **44**, 15-21.
 - 19) Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T, New insulin glargine 300 units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units · mL⁻¹, *Diabetes Care*, 2015, **38**, 637-643.
 - 20) Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H, Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes, *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 859-864.
 - 21) Becker RH, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C, Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/mL, *Diabetes Obes Metab*, 2015, **7**, 261-267.
 - 22) Kawaguchi Y, Sawa J, Sakuma N, Kumeda Y, Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label, cross-over study using continuous glucose monitoring profiles, *J Diabetes Investig*, 2019, **10**, 343-351.
 - 23) Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Harrap S, Woodward M, Chalmers J, Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial, *Diabetes Care*, 2014, **37**, 2359-2365.