

1형 당뇨병을 가진 소아와 청소년에서 란투스 치료의 혈당 조절에 대한 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원, 내분비 연구소

이영준 · 채현욱 · 김호성 · 김덕희

The effect of Lantus on glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Young Jun Rhie, M.D., Hyun Wook Chae, M.D., Ho Seong Kim, M.D., and Duk Hee Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Institute of Endocrinology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : With a duration of action of approximately 24 hours and peakless levels, Lantus is a more physiologic basal insulin analogue compared with NPH. The aim of this study was to compare the glycemic control of Lantus plus Humalog with that of premixed insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Methods : The subjects consisted of 25 patients with type 1 diabetes mellitus, aged 12-19 years, who changed their insulin regimen from premixed insulin to Lantus plus Humalog. Daily insulin doses, frequency of hypoglycemia, fasting blood glucose, C-peptide concentration and HbA1c before and 6 months after Lantus treatment were compared. 24 hour blood glucose of 11 patients among Lantus treatment group (n=25) and premixed insulin treatment group (n=10) were self-monitored and compared.

Results : 6 months after Lantus treatment, the episodes of hypoglycemia were reduced by 50%(15.1 vs. 7.6 events/month), especially nocturnal hypoglycemia by 67%(6.7 vs. 2.5 events/month). HbA1c was reduced from 9.3% to 8.7% after Lantus treatment. Self-monitored blood glucose of Lantus treatment group at postbreakfast 30, 60, 90 and 120 minutes were 171.1, 169.5, 171.0 and 154.1 mg/dL respectively and lower than those of premixed insulin treatment group (259.7, 282.7, 280.0 and 250.9 mg/dL respectively).

Conclusion : Compared with premixed insulin, Lantus plus Humalog is more effective in glycemic control and reduction in nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. (Korean J Pediatr 2007;50:565-569)

Key Words : Lantus, Type 1 diabetes mellitus, Hypoglycemia, HbA1c

서 론

1형 당뇨병 환자에서 저혈당은 인슐린 치료의 주된 문제이다. 이는 소아 연령에서 아직 뇌가 발달 중이고 저혈당 손상에 취약하기 때문이다¹⁾. Rovet와 Ehrlich는²⁾ 5세 이전에 발병한 1형 당뇨병 소아에서 미세 운동 능력과 지속적인 주의력 집중이 의미있게 감소되었다고 보고하였다. 또한 조기에 발병한 1형 당뇨병 소아에

서 지능이나 학업 수행 능력이 감소되었다는 연구 결과도 있었다³⁾. 이와 같은 결과들은 확실하지는 않지만 소아 연령에서 반복적인 저혈당에 의한 뇌손상에 의한 것으로 생각된다.

당뇨병 조절 및 합병증 연구(diabetes control and complications trial)의 결과에 의하면 고식적인 방법으로 치료한 군보다 하루에 3-4회 인슐린을 주사하거나 인슐린 펌프를 사용하는 적극적인 치료군에서 혈당 조절이 향상되었고 동시에 미세 혈관 합병증도 감소되었다⁴⁾. 그러나 적극적인 치료군에서 저혈당의 발생 빈도가 3배 이상 증가하였고 이들 중 55%가 야간에 발생하였다⁵⁾. 그러므로 저혈당은 저혈당 손상에 취약한 소아 및 청소년에서 혈당 조절에 큰 장애물이 되고 있다⁶⁾.

이상적인 인슐린 치료는 생리적인 분비와 유사하게 기저 인슐

접수 : 2007년 4월 13일, 승인 : 2007년 5월 2일
책임저자 : 김덕희, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Duk Hee Kim, M.D.
Tel : 02)2228-2055 Fax : 02)393-3080
E-mail : dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

린과 식후 고혈당에 맞춰서 식전에 속효성 인슐린을 투여하는 것이다⁷⁾. 기존의 인슐린 제제는 흡수되는 정도가 개인별로 다양하고 작용의 지연과 최고 효과의 지속 등으로 식후 고혈당과 야간 저혈당의 가능성이 있다⁸⁾. 장시간형 인슐린 글라진의 일종인 란투스(Lantus[®]; Aventis Pharma, Frankfurt, Germany)는 투여 2시간 후 작용이 시작되어 그 효과가 최대 효과없이 24시간 동안 일정하게 유지되는 특징을 가지고 있어 기존 인슐린 제제보다 생리적인 기저 인슐린 제제로 여겨지고 있다⁹⁻¹¹⁾.

최근에 란투스 치료로 성인에서 혈당 조절이 향상되고 저혈당이 감소되었다는 보고^{8, 12-14)}가 있었으나 소아 및 청소년에서 란투스의 치료 효과에 대한 연구는 미미하다¹⁵⁻¹⁸⁾. 이에 저자들은 1형 당뇨병 소아 및 청소년에서 기존의 혼합형 인슐린 제제와 비교하여 란투스와 초속효성 인슐린 병합 치료의 혈당조절 효과 및 저혈당 발생빈도를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

세브란스 어린이병원에서 1형 당뇨병을 진단 받은 20세 미만의 소아 및 청소년 중 혼합형 인슐린으로 혈당 조절이 잘 되지 않거나 저혈당 빈도가 높아서 란투스와 휴마로그의 병합 치료로 인슐린 치료 방법을 전환한 25명을 대상으로 하였다. 이들은 모두 당뇨병을 진단 받은지 1년 이상 경과하였고 란투스 치료를 시작하기 전에 휴물린 엔과 휴물린 알이 7대 3의 비율로 혼합된 휴물린 70/30(Humulin 70/30[®]; Lilly, Indianapolis, USA)을 하루 2회 투여 받았으며, 란투스 치료 기간은 6개월 이상이었다.

2. 방법

란투스 치료를 시작하기 전에 대상 환아들의 키, 몸무게, 당화혈색소, 공복 혈당 및 C-peptide를 측정하고 하루 인슐린 투여량, 월간 저혈당 및 야간 저혈당 횟수를 조사하였다. 당화혈색소는 HPLC로 측정 하였으며 사용 기종은 Variant2(Bio-Rad Laboratories, USA)였다. 저혈당은 저혈당의 증상이 있으면서 자가로 측정된 혈당이 50 mg/dL 미만인 경우로 정의하였고, 야간 저혈당은 취침 후부터 아침 식전 혈당을 측정하기 전 사이에 발생한 저혈당으로 정의하였다. 란투스를 취침 전 저녁 9시에서 10시 사이에 하루 1회 투여하였고 매 식사 전에 초속효성 인슐린 lispro 제제인 휴마로그(Humalog[®]; Lilly, Indianapolis, USA)를 투여하였다. 란투스 치료 시작 6개월 후에 다시 환아들의 당화혈색소, 공복 혈당 및 C-peptide를 측정하고 하루 인슐린 투여량, 월간 저혈당 횟수를 조사하였다. 란투스 치료 시작 전과 후에 하루 혈당 검사 횟수, 운동, 식이 요법 등의 통제는 하지 않았다. 25명 중 11명의 환아들과 이들과 연령과 성별이 짝을 이룬 혼합형 인슐린을 사용하는 10명의 환아들을 대상으로 같은 날에 동일한 식사와 생활 프로그램을 제공하고 24시간 동안 자가 혈당 검사기를 이용하여

매 식사 30분 전, 식후 30분, 60분, 90분, 120분의 혈당과 취침 전의 혈당을 측정하였다.

3. 통계 처리

통계 처리는 SPSS for Windows(version 11.5) 프로그램을 사용하였다. 연속 변수는 평균±표준편차로 나타냈다. 모수적 방법으로 paired *t*-test 및 student *t*-test를 이용하였고 비모수적 방법으로 Wilcoxon signed rank test 및 Mann-Whitney test를 이용하였다. *P*<0.05인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 특성

모두 25명(남아 8명, 여아 17명)의 환아가 본 연구에 참여하였고, 평균 연령은 15.1±3.5세, 당뇨병의 평균 유병 기간은 5.8±3.9년 이었다. 이들의 신장과 체중의 표준편차점수(standard deviation score, SDS)는 각각 0.27±0.99, 0.47±1.07 이었다. 평균 당화혈색소는 9.29±1.80% 이었다.

2. 란투스 치료 시작 전과 란투스 치료 6개월 후의 혈당 조절의 변화

하루 전체 인슐린 주사량은 란투스 치료 전과 치료 6개월 후 각각 0.89±0.25 unit/kg/day와 0.90±0.25 unit/kg/day로 유의한 차이는 없었으나, 하루 기저 인슐린 주사량은 란투스 치료 전 0.57±0.16 unit/kg/day에서 치료 6개월 후 0.50±0.19 unit/kg/day로 란투스 치료 6개월 후 유의하게 감소하였다(*P*<0.05). 당화혈색소는 란투스 치료 전 9.29±1.80%에서 치료 6개월 후 8.70±1.65%로 란투스 치료 후 유의하게 감소하였다(*P*<0.05). 월간 저혈당 횟수는 란투스 치료 전 15.1±15.5회에서 치료 6개월 후 7.6±8.8회로 유의하게 감소하였다(*P*<0.05). 특히 월간 야간 저혈당 횟수는 란투스 치료 전 6.7±7.7회에서 치료 6개월 후 2.5±2.8회로 유의하게 감소하였다(*P*<0.05). 공복시 혈당은 란투스 치료 전과 치료 6개월 후 각각 220.7±163.8 mg/dL와 177.7±79.8 mg/dL로 유의한 차이는 없었다. 공복 혈중 C-peptide 농도는 란투스 치료 전 0.517±0.204 ng/mL에서 란투스 치료 6개월 후 0.416±0.190 ng/mL로 란투스 치료 후 유의한 차이는 없었다(Table 1).

3. 24시간 자가 혈당 검사 결과

24시간 자가 혈당 검사에 참여한 란투스 사용군과 혼합형 인슐린 사용군은 각각 11명(남자 4명)과 10명(남자 3명)이었다. 이들의 연령, 신장의 SDS, 체중의 SDS, 체질량 지수와 당화혈색소는 유의한 차이는 없었다. 하루 전체 인슐린 주사량은 각각 1.17±0.31 unit/kg/day와 0.71±0.23 unit/kg/day로 란투스 사용군이 유의하게 많았다(*P*<0.05). 24시간 평균 혈당은 란투스 사용군이

Table 1. Changes in Glycemic Control after Lantus Therapy

	Before Lantus therapy	6 months	P-value
Total insulin dose (unit/kg/day)	0.89±0.25	0.90±0.25	NS
Basal insulin dose (unit/kg/day)	0.57±0.16	0.50±0.19	<0.05
Meal time insulin dose (unit/kg/day)	0.33±0.14	0.41±0.14	<0.05
HbA1c (%)	9.29±1.80	8.70±1.65	<0.05
Total hypoglycemic events (/month)	15.1±15.5	7.6±8.8	<0.05
Nocturnal hypoglycemic events (/month)	6.7±7.7	2.5±2.8	<0.05
Fasting blood glucose (mg/dL)	220.7±163.8	177.7±79.8	NS
Fasting C-peptide (ng/mL)	0.517±0.204	0.416±0.190	NS

Data are expressed as mean±SD
Abbreviations: NS, not significant

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics between Lantus Treatment Group and Premixed Insulin Treatment Group in 24 Hour Blood Glucose Monitoring

	Lantus (n=11)	Premixed insulin (n=10)	P-value
Sex (Male:Female)	4:7	3:7	NS
Age (years)	15.2±1.1	15.0±1.8	NS
Height SDS	0.47±0.59	0.65±0.95	NS
Weight SDS	0.34±0.98	0.42±0.83	NS
BMI (kg/m ²)	20.9±2.7	20.6±3.4	NS
Total insulin dose (unit/kg/day)	1.17±0.31	0.71±0.23	<0.05
HbA1c (%)	8.09±2.36	9.94±2.65	NS
Self-monitored mean blood glucose concentration for 24 hours (mg/dL)	164.1±78.2	211.5±108.7	<0.05

Data are expressed as mean±SD
Abbreviations : NS, not significant; SDS, standard deviation score; BMI, body mass index

혼합형 인슐린 사용군보다 유의하게 낮았다($P<0.05$, Table 2).

아침 식후 30분, 60분, 90분, 120분에서의 혈당이 란투스 사용군에서 각각 171.7±81.6, 169.5±89.8, 171.0±90.0, 154.1±80.8 mg/dL이었고 혼합형 인슐린 사용군에서는 각각 259.7±91.8, 282.7±98.3, 280.0±129.5, 250.9±120.9 mg/dL으로 란투스 사용군이 유의하게 낮았다($P<0.05$, Fig. 1).

고 찰

1형 당뇨병 소아에서 인슐린 치료시 흔히 발생하는 저혈당은 미세혈관 합병증 등을 예방하기 위한 적극적인 혈당 조절에 가장 큰 장애물이 되고 있다. 특히 저혈당에 상대적으로 취약한 소아들에서는 더욱 큰 문제이다⁶⁾. 란투스 치료의 주된 장점은 저혈당, 특히 야간 저혈당을 효과적으로 감소시키는 것이다^{8, 12, 14-21)}.

지금까지의 연구 결과에 의하면 1형 당뇨병을 가진 성인에서 란투스 치료는 공복 혈당과 저혈당 빈도를 감소시키고 당화혈색소를 호전시킨다^{12, 14)}. Pieber 등¹²⁾은 1형 당뇨병을 가진 333명의 성인을 대상으로 한 연구에서 란투스를 사용한 군이 NPH를 사용한 군보다 공복 혈당(-1.88 mmol/L)과 당화혈색소(-0.80%)가 유의하게 감소되었다고 보고하였다. 또한 56명의 1형 당뇨병을 가진 성인에서 란투스 치료 4개월 후 NPH 치료 때보다 당화 혈색소는 8.0%에서 7.5%로 감소하였고 야간 저혈당 빈도도 월간 1.18회에

서 0.66회로 44% 감소하였다고 보고한 연구도 있었다¹⁴⁾.

소아 및 청소년에서도 란투스 치료가 저혈당 감소에 효과가 있다는 여러 연구 보고가 있으나, 혈당 조절에 대한 효과는 다양한 결론을 보이고 있다. Dixon 등¹⁹⁾은 6세 이하의 1형 당뇨병을 가진 128명의 소아에서 란투스 치료 6개월 후 저혈당 특히 야간 저혈당이 유의하게 감소하였으나 당화혈색소는 유의한 변화가 없었다고 보고하였다. 그러나, Colino 등²²⁾의 연구에 의하면 1형 당뇨병을 가진 80명의 소아 및 청소년에서 란투스 치료 6개월 후 저혈당 빈도와 당화혈색소가 유의하게 감소하였다.

본 연구에서도 이전의 연구 결과와 유사하게 란투스 치료가 저혈당을 감소시키고 혈당 조절을 향상 시켰다. 란투스 치료 6개월 후 저혈당 빈도가 월간 15.1회에서 7.6회로 50% 감소하였으며, 특히 야간 저혈당 빈도는 월간 6.7회에서 2.5회로 67% 감소하였다. 당화혈색소는 란투스 치료 6개월 후 9.3%에서 8.7%로 호전되었다. 란투스는 최고 농도없이 일정하게 작용하므로 비교적 일정하게 혈당을 유지할 수 있어서 저혈당, 특히 야간 저혈당의 빈도가 효과적으로 감소된 것으로 생각된다.

본 연구의 24시간 자가 혈당 검사에서 24시간 동안 혈당이 란투스 사용군이 혼합형 인슐린 사용군보다 비교적 일정하게 유지되었다는 것을 확인할 수 있었다. 저혈당의 위험이 감소되어서 보다 적극적으로 인슐린 치료를 할 수 있었고, 결과적으로 평균 혈당이 감소되어 당화혈색소가 감소된 것으로 생각된다. 또한 식전

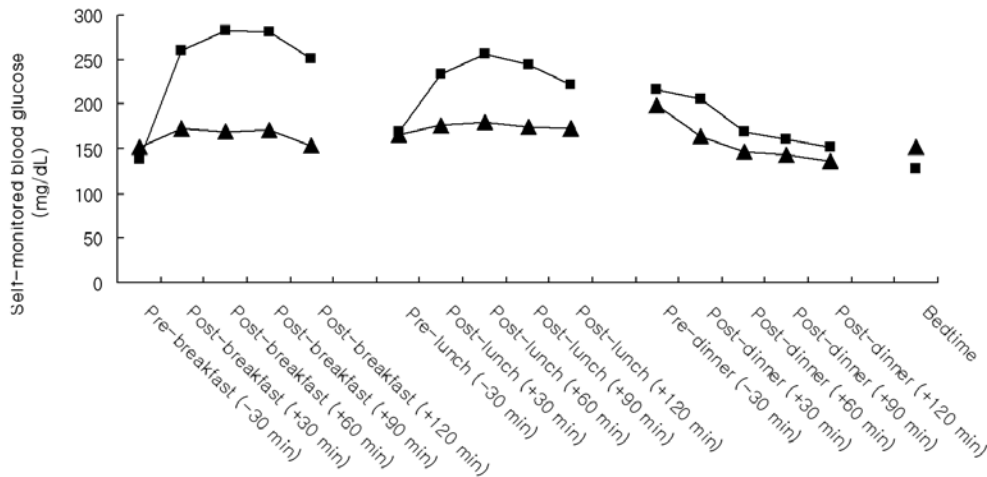


Fig. 1. 24 hour self-monitored blood glucose of Lantus treatment group (▲) and premixed insulin treatment group (■). * $P < 0.05$.

에 초속효성 인슐린인 휴마로그를 사용하여 식후 혈당 증가를 효과적으로 억제할 수 있었던 것도 당화혈색소를 호전시킨 원인으로 생각된다. 본 연구에서 24시간 자가 혈당 검사의 하루 평균 혈당과 아침 식후 2시간 동안의 혈당이 란투스 사용군에서 혼합형 인슐린 사용군보다 유의하게 낮았고 통계적 유의하지는 않았지만 점심과 저녁 식후 혈당도 란투스 사용군에서 낮게 측정되었다.

Pickup 등²³⁾은 인슐린 펌프를 하고 있는 1형 당뇨 환자 301명과 고식적 방법으로 하루 2회 인슐린 주사 투여를 하는 환자 299명을 대상으로 혈당 조절에 대하여 메타분석을 실시하였고, 인슐린 펌프를 하는 환자가 평균 혈당은 1.0 mmol/L 낮았고 당화혈색소는 0.51% 낮았으며 혈당의 변동도 적었다고 보고하였다. 이것은 본 연구의 결과와 비슷한 것으로 란투스 치료와 인슐린 펌프 요법의 약력학적 유사성 때문인 것으로 생각된다¹¹⁾.

본 연구에서는 혼합형 인슐린으로 혈당 조절이 잘 되지 않는 환아들을 대상으로 새로운 치료 방법인 란투스를 시도하였다. 환아들이 란투스로 방법을 바꾼 후 이전보다 혈당 조절에 관심을 갖고 인슐린 주사, 혈당 검사, 운동 및 식사 조절에 보다 철저했을 가능성이 있다. 란투스 치료 전후로 운동 및 식사 등의 혈당 조절 인자들을 동일하게 통제하지 않은 것이 본 연구의 제한점이다. 보다 대규모의 집단을 대상으로 대조군 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 1형 당뇨병을 가진 소아 및 청소년에서 인슐린 요법으로 란투스와 휴마로그의 병합 치료는 혼합형 인슐린 치료와 비교하여 혈당 조절에 보다 효과적이고, 특히 야간 저혈당 감소에 유효한 것으로 생각되므로 고식적인 인슐린 요법으로 혈당 조절이 잘 되지 않거나 저혈당이 흔한 소아 및 청소년에서 란투스 치료를 고려해야 한다.

요 약

목적 : 란투스는 최대효과 없이, 24시간 동안 효과가 지속되기 때문에 NPH에 비해 생리적인 기저 인슐린 대체 제제이다. 1형 당뇨병 소아 및 청소년에서 란투스와 휴마로그의 병합 치료와 혼합형 인슐린의 혈당 조절 효과를 비교하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법 : 혼합형 인슐린에서 란투스와 휴마로그의 병합 치료로 인슐린 요법을 바꾼 1형 당뇨병을 가진 20세 미만의 환자 25명을 대상으로 란투스 시작 전과 시작 6개월 후의 하루 인슐린 투여량, 월간 저혈당 횟수, 공복시 혈당, C-peptide 농도 및 당화혈색소를 비교하였다. 이들 중 11명의 환아와 혼합형 인슐린을 사용하는 10명의 환아를 대상으로 24시간 자가 혈당 검사를 시행하여 매 식사 30분 전과 식후 30분 간격으로 2시간 동안의 혈당과 취침 전의 혈당 비교하였다.

결과 : 란투스 치료 6개월 후 저혈당 빈도가 월간 15.1회에서 7.6회로 50% 감소하였으며, 특히 야간 저혈당 빈도는 월간 6.7회에서 2.5회로 67% 감소하였다. 당화혈색소는 란투스 치료 6개월 후 9.3%에서 8.7%로 감소하였다. 24시간 혈당 검사에서는 란투스를 사용하는 군에서 아침 식후 30분, 60분, 90분, 120분에서의 혈당이 혼합형 인슐린을 사용하는 군보다 유의하게 낮았고, 24시간 평균 혈당은 란투스 사용군이 164.1 ± 78.2 mg/dL로 혼합형 인슐린 사용군의 211.5 ± 108.7 mg/dL보다 유의하게 낮았다.

결론 : 1형 당뇨병 소아 및 청소년에서 란투스와 휴마로그의 병합 치료는 혼합형 인슐린과 비교하여 혈당 조절에 보다 효과적이고, 특히 야간 저혈당 감소에 유효한 것으로 생각된다.

References

- 1) Becker DJ, Ryan CM. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:198-202.
- 2) Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr* 1999;134:503-6.
- 3) Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75:921-7.
- 4) 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; 329:977-86.
- 5) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991;90: 450-9.
- 6) Lteif AN, Schwenk WF. Type 1 diabetes mellitus in early childhood. Glycemic control and associated risk of hypoglycemic reactions. *Mayo Clin Proc* 1999;74:211-6.
- 7) Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Standefer JC. "Normal" insulin secretion: the goal of artificial insulin delivery systems. *Diabetes Care* 1980;3:270-3.
- 8) Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycaemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
- 9) Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003;25:1541-77.
- 10) Home PD, Ashwell SG. An overview of insulin glargine. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18 Suppl 3:S57-63.
- 11) Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, 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.
- 12) Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-62.
- 13) Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with Type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine. *Diabetes Care* 2003;26:1490-6.
- 14) Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, Dashora U, Heller SR, Hepburn DA, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:285-92.
- 15) Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:369-76.
- 16) Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003;143:737-40.
- 17) Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine (Lantus[®]) on glycemic control in toddlers, children and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:801-6.
- 18) Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004;5:80-6.
- 19) Dixon B, Chase HP, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005;6:150-4.
- 20) Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003;26:799-804.
- 21) Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, D'Souza A, Walker AJ, Izuora KE, et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:49-56.
- 22) Colino E, Lopez-Capape M, Golmayo L, Alvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70:1-7.
- 23) Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324:705-8.