

개의 당뇨병에서 Insulin Glargine의 적용 2례

안진옥 · 서경원 · 황철용 · 윤화영¹

서울대학교 수의과대학 내과학교실 · BK21 수의과학연구인력양성사업단

(게재승인: 2010년 9월 27일)

Use of Insulin Glargine in 2 Dogs with Diabetes Mellitus

Jin-ok Ahn, Kyoung-won Seo, Cheol-yong Hwang and Hwa-young Youn¹

Department of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Seoul National University and BK21 Program for Veterinary Science, Seoul 151-742, Korea

Abstract : A Spitz (5-years old, castrated male) and a Maltese (9-years old, castrated male) were presented with weight loss, polyuria/polydipsia (PU/PD) and depression. Diabetic ketosis was diagnosed based on clinical signs, physical examinations and screening tests (CBC, serum chemistry and urinalysis). The dogs were treated with NPH initially. However, NPH was inadequate to control blood glucose level due to the short duration of the action (< 5 hours). Because of the poor glycemic control with NPH, the dogs showed diabetic complications including weight loss and cataract. After change to glargine, the duration of insulin action was extended up to 11 hours. As a result, there was significant improvement in clinical signs and serum fructosamine concentrations. This study suggests that glargine is useful as a long-acting insulin in dogs which have poor glycemic control due to the short duration of NPH.

Key words : Diabetes mellitus, glargine, insulin, dog.

서 론

진성당뇨병은 인슐린의 절대적 또는 상대적인 결핍으로 인하여 일어나는 대사성 질환으로 개와 고양이에서 가장 흔히 발생하는 내분비성 질환이다(14). 개와 고양이의 당뇨병 발병률은 유사하게 나타나며 100마리에서 500마리 중 한마리 꼴로 발생하는 것으로 알려져 있고 반려 동물의 노령화로 인해 그 발병률이 점점 증가하고 있는 추세이다(5,14). 개에서는 인슐린 분비의 완벽한 결핍으로 인한 인슐린 의존형 당뇨병(insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)이 대부분을 차지하고 치료를 위해 외인성 인슐린의 투여가 지속적으로 필요하다(10,14). 인슐린 치료가 적절하게 이루어지지 않는 경우 백내장, 만성췌장염, 신증, 신경병증, 당뇨병성 케톤산혈증 등 합병증의 발생 위험이 높아지게 된다(13,14).

개의 당뇨병 치료에 있어서 중간형 인슐린(intermediate-acting insulin)인 Neutral Protamine Hagedorn (NPH)이 가장 보편적으로 사용되어 왔다(3,8,11). NPH (Humulin N[®], Eli Lilly) 은 재조합 DNA 기술을 이용하여 제조된 사람 인슐린 유사체로 대부분의 개에서의 작용시간은 10-14시간이고

하루 2회 투여로 혈당을 효과적으로 조절할 수 있다(13). 그러나 몇 몇의 개체에서 NPH의 작용시간은 10시간 이하로, 이는 고혈당(> 250 mg/dl)의 지속시간을 연장시키고 당뇨병으로 인한 임상증상을 재발시킬 수 있다(17). 특히 고양이에서 NPH와 다른 중간형 인슐린 중 하나인 Lente (Vetsulin[®], Intervet)의 작용 지속시간이 짧아, 1일 2회 투여로 혈당을 효과적으로 조절할 수 없는 경우가 많아 지속형 인슐린(long-acting insulin)인 PZI (PZI Vet[®], IDEXX)와 insulin glargine (Lantus[®], Aventis Pharmaceuticals)가 사용되어 왔다.

Glargine은 최대효과시간(peak time)없이 24시간까지 지속적인 혈당강하 작용을 나타내는 인슐린 유사체로써, NPH의 짧은 작용시간으로 인해 혈당 조절이 적절하게 되지 않는 환자에 적용할 수 있다(10,13,14). 사람에서는 1일 1회 투여로도 혈당조절 효과가 우수하고 기저 인슐린 분비를 치환할 수 있는 취침 전 NPH 또는 Ultralente 인슐린 투여보다 glargine을 투여하는 것이 더 안전하고 공복혈당의 감소 효과도 더 우월한 것으로 알려져 있다(7,17). Marshall (2008)와 Weaver (2006) 등은 고양이에서 glargine을 1일 1회 또는 1일 2회 투여함으로써 혈당을 효과적으로 조절할 수 있음을 밝혔다(9,18). Mori 등(2008)에 의해 glargine의 혈당 제어 효과와 작용 시간이 보고된 것을 제외하면 개에서 glargine을 적용한 사례는 드물다(11).

¹Corresponding author.
E-mail : hyyoun@snu.ac.kr

본 증례는 짧은 NPH 인슐린의 작용 지속시간으로 인해 혈당의 조절이 적절하게 되지 않아 당뇨병으로 인한 증상의 호전이 보이지 않았던 두 마리의 당뇨병 개에서 glargine을 성공적으로 적용한 증례이다.

증 례

증 례 1

2009년 7월, 체중 7.5 Kg의 5세 중성화 수컷 스피츠가 본원에 내원하였다. 2개월 전부터 다음, 다뇨의 증상이 있었고 최근 한달 간 체중이 1 kg정도 급격히 감소하였다. 2일 전부터는 식욕감소와 구토의 증상을 보이며 기력이 크게 저하된 상태였다.

신체검사에서 체온, 심박동수, 호흡수는 정상이었으나 기력 저하, 탈수(6%)의 증상을 보였다. 혈액검사에서 경미한 빈혈(PCV 29.3%)이 나타났고 전해질 측정시 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증의 전해질 불균형이 확인되었다. 혈청화학

검사에서 공복시 혈당이 253 mg/dl로 고혈당이었으며 간수치가 전반적으로 상승해 있었고 콜레스테롤이 450 mg/dl이상으로 고콜레스테롤혈증을 나타내었다(Table 1). 요분석 결과 비중은 1.016이었고 요당(urine glucose,4+)과 케톤체(3+)가 검출되었다. 요검사상에서 케톤체가 검출된 것으로 보아 지속적으로 혈당이 증가해 있었음을 예측할 수 있었고, 이러한 지속적인 혈당의 증가, 요당과 케톤체의 확인, 다음 및 다뇨 등의 임상 증상을 근거로 당뇨병성 케톤혈증(diabetic ketosis)으로 진단하였다.

케톤혈증과 전해질 교정을 위해 수액요법을 실시하고 regular crystallin을 근육 주사하였다. 내원 8일 후 구토, 식욕부진 증상의 호전을 보여 인슐린 투여법(NPH 0.2 IU/kg, SC, q12h)과 식사관리(Hill's w/d diet, 60 kcal/kg/day)를 지시하고 퇴원조치 하였다. 퇴원 후 정기적으로 내원하여 NPH를 피하주사하고 혈당의 변화를 모니터링하였다. NPH 투여시 공복혈당(fasting blood glucose)은 309-360 mg/dl, 최저혈당량(glucose nadir)은 103-183 mg/dl, 인슐린 작용 지속시간은 4.5-5시간이었다(Table 2, Fig 1). 인슐린 치료를 시작한 후 초기 혈청 fructosamine의 농도는 550 µmol/L이었고, 내원 21주 췌에는 혈청 fructosamine의 농도가 889 µmol/L로 상승했다. 26주 동안 체중이 1.2 kg감소하였으며 백내장을 진단받는 등의 당뇨병으로 인한 합병증이 관찰되었다. NPH의 지속적인 증량에도 불구하고 혈청 fructosamine 농도가 상승하였

Table 1. Hematological values and serum biochemical profiles of the patients

Parameter	Case 1	Case 2	Reference range
WBC (10 ³ /µl)	14.88	10.7	6.0-17.0
RBC (10 ⁶ /µl)	4.88	6.5	5.5-8.5
PCV (%)	29.3	51.9	35.0-55.0
Sodium (mEq/l)	133	139	142-154
Potassium (mEq/l)	2.7	4.9	3.8-5.0
Chloride (mEq/l)	95	93	105-119
Glu (mg/dl)	253	512	75-128
ALT (U/L)	141	97	17-78
AST (U/L)	79	36	17-44
ALP (U/L)	645	1658	47-254
GGT (U/L)	17	15	5-14
T-cholesterol (mg/dl)	> 450	173	111-312
Triglyceride (mg/dl)	57	407	30-133

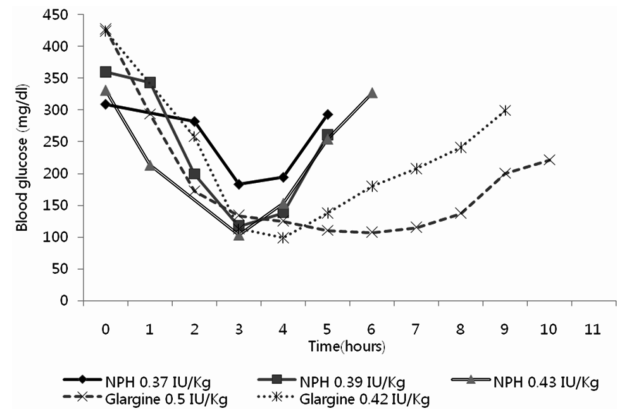


Fig 1. Change over time in glucose values after treatment with NPH and insulin glargine in Case 1.

Table 2. Glucose levels and durations of insulin effect corresponding to doses of NPH and glargine in case 1

Weeks	Insulin/dose (IU/kg)	Fasting glucose level (mg/dl)	Glucose level at nadir (mg/dl)	Duration of insulin effect (hours)
5	NPH 0.37	309	183	4.5
13	NPH 0.39	334	112	5
21	NPH 0.39	360	117	5
26	NPH 0.42	331	103	5
31	Glargine 0.42	427	167	5
35	Glargine 0.5	427	110	11
39	Glargine 0.42	424	99	8.5

고 NPH의 작용 지속시간이 충분히 유지되지 못하였다. 이에 인슐린을 glargine으로 교체하였다. Glargine 0.5 IU/kg을 투여하고 6시간 후 혈당이 107 mg/dl로 하강하였고 인슐린의 총 작용 지속시간은 11시간이었으며, 혈청 fructosamine의 농도는 502 $\mu\text{mol/L}$ 이었다. 한달 후 다시 내원했을 때 체중이 7.6 kg으로 NPH를 투여했을 때보다 최대 1.3 kg이 증가해 있었다. 현재 본 환자는 glargine 0.42 IU/kg 로 공복혈당 420-430 mg/dl, 최저 혈당 99-123 mg/dl, 인슐린 작용 지속시간은 8.5-11시간을 유지하고 있으며, 당뇨병에 따른 특별한 합병증없이 정상적인 신체증실지수(body condition score, 3/5)를 유지하고 있다.

증례 2

2009년 1월, 체중 5.5 kg의 9세 중성화 수컷 말티즈가 다음, 당뇨, 체중 감소의 증상으로 본원에 내원하였다. 신체검사서 체온, 심박수, 호흡수는 정상이었고 미약하게 탈수가 확인되었으며 양안에 백내장이 진행되고 있었다. 혈청화학검사서 저나트륨혈증과 저염소혈증의 전해질 불균형이 있었고 공복혈당이 512 mg/dl로 고혈당이였다(Table 1). 요검사에서 비중은 1.037이었고 요당(4+), 케톤체(1+)가 검출되었다. 위의 검사 결과를 토대로 본 환자를 당뇨병성 케톤혈증으로 진단하고, 전해질 불균형과 케톤혈증의 교정을 위해 수액요법을 실시하였고 regular crystallin을 피하주사하였다. 케톤혈증 교정 후 NPH를 0.25 IU/kg으로 투여하였고 이때 최저 혈당량은 204 mg/dl로 퇴원시에는 20%를 증량하여 자가 치료하기로 하였다. NPH의 혈당 하강 효과가 불충분하여 인슐린의 용량을 점진적으로 높이면서 혈당의 변화를 모니터링 하였다(Tabel 3, Fig 2). 내원 5주 째, 혈청 fructosamine는 762 $\mu\text{mol/L}$ 였으며, NPH를 지속적으로 증량하였으나 작용 지속시간이 충분치 않았다. 치료기간(12주) 동안 지속적인 체중의 감소(-1.2 kg)가 있었고 당뇨병 백내장이 진행되어 시력의 소실이 확인되는 등의 합병증이 발생하였다. 이에 인슐린 제제를 glargine으로 교체하였다. Glargine 0.5 IU/kg을 피하 주사하였을 때, 공복혈당 585 mg/dl에서 8시간 후 163 mg/dl로 하강하였다가 11시간 후 241 mg/dl로 상승하였다. 따라서 glargine의 작용 지속시간은 대략 11시간 정도였고 일주일 후 다시 혈당치의 일내 변동을 모니터링하였을 때 인슐린의 작용시간은 약 8시간 동안 지속되었다. Glargine적용 3주 후,

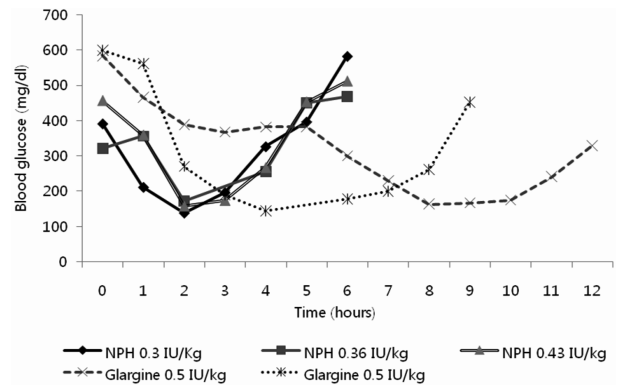


Fig 2. Change over time in glucose value after treatment with NPH and insulin glargine in Case 2.

체중이 0.5 kg 증가하고 혈청 fructosamine의 농도가 555 $\mu\text{mol/L}$ 으로 감소했으며 다음, 당뇨의 증상이 호전된 것을 확인하였다. 현재 본 환자는 glargine 0.5 IU/kg로 공복혈당 585-600 mg/dl, 최저 혈당 140-150 mg/dl, 인슐린 작용 지속시간은 8-11시간을 유지하고 있다.

고찰

체내에 주입된 외인성 인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되는 내인성 인슐린처럼 일정하고 원활하게 혈당을 조절할 수 없고, 또한 개체에 따라 인슐린 요구량이 다르며, 외인성 인슐린에 대한 혈당반응에도 차이가 있으므로 치료에 어려운 점이 있다(4). 당뇨병 환자들이 인슐린 치료에 대해 각기 반응에 차이가 있는 원인은 환자의 체중, 식이요법, 당뇨 조절의 방법, 인슐린 흡수 정도의 차이와 췌장의 인슐린 분비기능 등 많은 인자가 관련되어 있다. 개체에 따라 반응의 차이가 있으므로 이를 정확하게 파악하여 투여해야 할 인슐린의 종류, 투여 시간, 횟수 등을 결정하는 것이 바람직하다.

개와 고양이의 당뇨병 자가 치료를 위해 중간형 인슐린제제와 지속성 인슐린제제가 흔히 사용되고 있다(13). 이러한 제제들을 피하주사 할 경우 혈당 강하 작용의 개시 시간, 최대 작용(peak action)시간, 작용 지속 시간 등은 제제에 따라 차이가 있다. 개의 당뇨병에서 처음 인슐린 치료를 시작할 때 중간형 인슐린(intermediate-acting insulin)인 NPH (Humulin

Table 3. Glucose levels and durations of insulin effect corresponding to doses of NPH and glargine in case 2

Weeks	Insulin/dose (IU/kg)	Fasting glucose level (mg/dl)	Glucose level at nadir (mg/dl)	Duration of insulin effect (hours)
1	NPH 0.3	392	139	3.5
2	NPH 0.36	321	172	4
5	NPH 0.42	458	159	4
12	NPH 0.42	411	192	4
13	Glargine 0.5	585	163	11
14	Glargine 0.5	600	145	8

N[®], Eli Lilly)와 Lente (Vetsulin[®], Intervet)이 추천되고 있다(13,14). 중간형 인슐린의 경우 효과 지속시간은 10~14시간 정도 이기 때문에 1일 2회 투여가 적합하다(12,13,14). 그러나 몇몇의 개체에서 NPH의 작용시간은 10시간 이하로, 이는 고혈당(> 250 mg/dl)의 지속시간을 연장시키고 당뇨병으로 인한 임상증상을 재발시킬 수 있다(16). 본 증례처럼 NPH의 작용시간이 5~6시간정도 유지되는 경우 1일 2회 투여 시 고혈당 상태로 유지되는 시간이 연장되며 이로 인해 체중 감소, 다음, 당뇨의 증상이 개선되지 않는다. 특히 고양이에서 NPH의 지속시간이 8시간 이하로 짧아 1일 2회 투여로 혈당의 제어가 되지 않는 경우가 많다. 중간형 인슐린은 혈당 강하 효과가 지속형 인슐린보다 강력하여 혈당을 빠르게 하강시킨다. 몇몇의 개와 고양이에서 혈당이 빠르게 떨어지게 되면 저혈당 상태가 아니더라도 인슐린 길항 호르몬 분비가 자극되어 혈당이 다시 상승하게 되고 인슐린의 작용 지속 시간이 단축될 수 있다(16). 또한 인슐린의 약력학과 약동학의 개체 차이가 작용 지속시간에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

수의 분야에서 지속형 인슐린(long-acting insulin)으로 PZI (PZI Vet[®], IDEXX)와 glargine (Lantus[®], Aventis Pharmaceuticals)가 사용되고 있다. 개에서 PZI의 작용이 최대 30시간까지 지속될 수 있고, 이는 1일 1회 투여로 혈당 조절이 용이할 수 있다. 하지만 소 인슐린 A와 B chain의 아미노산 배열은 고양이의 것과 일치하지만 개와는 2개의 아미노산이 다르다. 이러한 차이는 개에서 소 유래의 인슐린을 장기간 투여했을 때 항체를 생성시키는 결과를 초래한다. PZI는 90%의 소 insulin과 10%의 돼지 insulin으로 이루어져 있어 40~65%의 개에서 항체가 형성된다고 보고된 바 있다(10).

Glargine은 인간의 인슐린과 다르게 A와 B chain에 아미노산의 변화를 준 것으로 A-chain에 21번째의 asparagine을 glycine으로 치환하고 B-chain에 30번째의 아미노산에 2개의 arginine 잔여기를 추가한 것이다. 이러한 인슐린 분자 구조식의 변화가 피하 주사 시 조직내의 중성 pH에서 인슐린의 용해도를 감소시켜 흡수를 지연시키고 상대적으로 일정한 수준의 혈중 인슐린 농도의 유지를 가능하게 한다(1,2). 이러한 이점으로 인의에서는 당뇨병 환자에게 1일 1회 적용하여 혈당 제어 효과를 보고 있다. 수의 분야에서는 고양이에서 중간형 인슐린의 작용시간이 짧은 것에 대체하여 glargine이 적용되고 있다. Mori (2008)은 정상 비글견에서 glargine의 작용시간이 NPH에 비해 오래 지속됨을 밝혔다. 이를 토대로 개에서 glargine의 적용이 아직 드물게 보고되고 있으나 NPH의 작용 시간이 충분히 유지되지 않는 당뇨병 개에서 glargine의 투여가 효과적일 것이라고 판단하였다.

증례 1의 경우, NPH를 투여받는 기간 동안 체중의 감소가 계속되었으며 결국 내원 26주 쯤에 당뇨성 백내장을 진단받았다. NPH의 효과가 지속되는 시간은 4~6시간 정도였고 최저 혈당량은 충분히 낮은 상태였기 때문에 NPH의 용량을 계속적으로 증가시키는 경우 저혈당의 위험을 초래할 수 있을 것으로 판단되어 인슐린 제제를 glargine으로 전환하였다. 혈당 강하 효력이 강한 제제에서 약한 제제로 전환할 경우 최

저 혈당량이 4-7 mmol/l (72-126 mg/dl)로 이상적으로 제어되었다면 용량을 동일하게 유지하고, 7 mmol/l (> 126 mg/dl)이상으로 충분히 제어되지 못하였다면 용량을 10% 증량할 것을 권하고 있다(12). 이에 근거하여 glargine을 동일 용량(0.42 IU/kg) 투여하였으나 최저 혈당량이 충분히 감소하지 않았고 지속시간도 5.5시간으로 짧은 용량을 증량하였고 현재는 다시 용량을 감량하여 glargine 0.42 IU/kg을 1일 2회 투여하고 있다. Glargine으로 전환 후 인슐린 효과가 지속되는 시간이 8.5~11시간으로 연장되었을 뿐 아니라 식이요법을 동일하게 유지하였음에도 체중이 점차적으로 증가하였다. 증례 2에서도 glargine 적용 후 체중이 증가하는 등, 임상 증상이 호전됨을 확인하였다.

Fructosamine은 혈액내에서 당과 단백질이 비효소적으로 결합하여 생성되는 glycated protein 중 하나로, 혈액 단백질들이 장시간에 걸쳐서 혈당에 노출되면서 비효소적인 기전에 의해 서서히, 그리고 지속적으로 생성되는 것이기 때문에 장시간에 걸친 누적된 평균 혈당량에 정비례하고, 일시적인 혈당량 변화와는 상관관계가 미약하다(10,11). 개에서 혈청 fructosamine은 지난 2-3주의 혈당량을 반영하기 때문에 당뇨병 조절의 지표로 유용하다고 할 수 있다. 개에서 혈청 fructosamine의 정상 수치는 225~375 $\mu\text{mol/L}$ 로 500 $\mu\text{mol/L}$ 이상으로 측정되었을 시 혈당의 제어가 적절하게 되지 않고 있음을 반영한다고 할 수 있다(11). 증례 1에서 NPH를 투여받는 동안 혈청 fructosamine이 889 $\mu\text{mol/L}$ 까지 증가한 것으로 보아 NPH으로는 혈당의 제어가 적절하게 되지 않고 있음을 확인하였다. Glargine으로 전환하고 5주 후, fructosamine이 502 $\mu\text{mol/L}$ 로 정상 범위에 도달하지 못했으나 NPH를 투여받는 기간 보다는 그 수치가 감소하였다. 증례 2에서도 glargine으로 전환한 후 혈청 fructosamine이 762 $\mu\text{mol/L}$ 에서 555 $\mu\text{mol/L}$ 로 하강한 것을 확인하였다.

본 증례에서 NPH의 작용 지속시간이 단축된 환자에 glargine 적용 후 작용 지속시간이 연장됨을 확인하고, 혈당의 제어가 충분히 되지 않아 나타날 수 있는 임상 증상이 개선됨을 관찰할 수 있었다. 또한 혈청 fructosamine의 수치를 평가함으로써 NPH의 작용 지속시간이 단축된 환자의 장기간에 걸친 누적 고혈당을 확인하고 glargine 적용 후 그 수치 또한 개선됨을 알 수 있었다. 따라서 앞으로 이러한 환자에서 glargine의 적용을 고려해 보는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 BK21 수의과학연구인력양성사업단, 수의과학연구소의 지원에 의하여 이루어졌음.

참고 문헌

1. Barnett AH. A review of basal insulin. Diabet Med 2003; 20: 873-885.
2. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA.

- Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1151-1167.
3. Feldman EC, Nelson RM. Canine diabetes mellitus. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 3rd ed. Philadelphia WB Saunders 2004: 486-538.
 4. Foster DW. Diabetes mellitus. In: *Harrison's Principles of internal medicine*, 12th ed. McGraw Hill Professional, 1991: 1739-1753.
 5. Guptill L, Glickman L, Glickman N. Time Trends and Risk Factors for Diabetes Mellitus in Dogs: Analysis of Veterinary Medical Data Base Records (1970-1999). *Vet J* 2003; 165: 240-247.
 6. Hall TD, Mahony O, Rozanski EA, Freeman LM. Effects of diet on glucose control in cats with diabetes mellitus treated with twice daily insulin glargine. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 125-130.
 7. Heinemann L, Linkeschova R, Rare K, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time action profile of the long acting insulin analogue insulin glargine(HOE901) in comparison with those of NPH insulin, and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23: 644-649.
 8. Hess R, Ward C. Effect of insulin dosage on glycemic response in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 217-221.
 9. Marshall RD, Rand JS, Morton JM. Insulin glargine has a long duration of effect following administration either once daily or twice daily in divided doses in healthy cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 488-494.
 10. Monroe WE. Canine diabetes mellitus. In: *Kirk's current veterinary therapy*, 14th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2009: 196-199.
 11. Mori A, Sako T, Lee P, Motoike T, Iwase K, Kanaya Y, Fukuta H, Mizutani H, Arai T. Comparison of time-action profiles of insulin Glargine and NPH insulin in normal and diabetic dogs. *Vet Res Commun* 2008; 32: 563-573.
 12. Nelson RW. Canine diabetes mellitus. In: *Manual of canine and feline endocrinology*, 3rd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2004: 112-128.
 13. Nelson RW. Diabetes mellitus in dogs. In: *Textbook of small animal internal medicine*, 4th ed. St. Louis: Mosby, 2009: 767-785.
 14. Nelson RW. Diabetes mellitus. In: *Textbook of veterinary internal medicine*, 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005: 1563-1591.
 15. Palm CA, Boston RC, Refsal KR, Hess RS. An investigation of the action of Neutral Protamine Hagedorn human analogue insulin in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 50-55.
 16. Rand J. Editorial: Glargine, a new long-acting insulin analog for diabetic cats. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 219-220.
 17. Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Becker RH. Pharmacokinetic and glucodynamic variability: Assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 2005; 48: 1988.
 18. Weaver KE, Rozanski EA, Mahony OM, Chan DL, Freeman LM. Use of glargine and lente insulins in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 234-238.