

Leczenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2: podejście ukierunkowane na chorego – stanowisko American Diabetes Association (ADA) i European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Silvio E. Inzucchi, MD,¹ Richard M. Bergenstal, MD,² John B. Buse, MD, PhD,³ Michaela Diamant, MD, PhD,⁴ Ele Ferrannini, MD,⁵ Michael Nauck, MD,⁶ Anne L. Peters, MD,⁷ Apostolos Tsapas, MD, PhD,⁸ Richard Wender, MD⁹ oraz David R. Matthews, MD, DPhil^{10,11,12}

Przedrukowane za zgodą z *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379

Leczenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2 staje się coraz bardziej złożone i w pewnym stopniu kontrowersyjne, ponieważ stale powiększa się arsenał dostępnych środków farmakologicznych,^{1,5} a jednocześnie narastają obawy o ich potencjalne działania niepożądane, jak również pojawiają się nowe wątpliwości dotyczące korzystnego wpływu intensywnej kontroli glikemii na powikłania makrocząścińcowe.^{6,9} Wielu klinicystów ma więc kłopoty z wyborem optymalnych strategii postępowania u leczonych przez siebie chorych. Dlatego też American Diabetes Association (ADA) oraz European Association for the Study of Diabetes (EASD) utworzyły wspólną grupę ekspertów w celu zbadania dostępnych dowodów i opracowania zaleceń dotyczących leczenia hipoglikemizującego u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, z wyłączeniem kobiet w ciąży. Kilka dokumentów prezentu-

jących wytyczne zostało już wcześniej opracowanych przez członków tych dwóch organizacji,¹⁰ a także przez inne towarzystwa i federacje.^{2,11-15} Uznano jednak, że konieczne jest uaktualnienie ze względu na nowe informacje na temat stosunku korzyści do ryzyka dotyczące kontroli glikemii oraz niedawno uzyskane dowody odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa kilku nowych klas leków,^{16,17} wycofanie innych leków lub ograniczenie ich stosowania, a także coraz częstsze apele o większe ukierunkowanie opieki na chorego.^{18,19}

Niniejsze stanowisko zostało przygotowane z uwzględnieniem najlepszych dostępnych dowodów, a w kwestiach, dla których nie ma jednoznacznych danych, na podstawie doświadczenia i przemyśleń autorów, uzupełnionych o szczegółowe recenzje dodatkowych ekspertów (których wymieniono

¹Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine oraz Yale-New Haven Hospital, New Haven, Connecticut, USA; ²International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, Minnesota, USA; ³Division of Endocrinology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, Karolina Północna, USA; ⁴Diabetes Center/Department of Internal Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, Holandia; ⁵Department of Medicine, University of Pisa School of Medicine, Piza, Włochy; ⁶Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Bad Lauterberg im Harz, Niemcy; ⁷Division of Endocrinology, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, Kalifornia, USA; ⁸Second Medical Department, Aristotle University Thessaloniki, Saloniki, Grecja; ⁹Department of Family and Community Medicine, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Filadelfia, Pensylwania, USA; ¹⁰Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital, Headington, Oksford, Wielka Brytania; ¹¹National Institute for Health Research (NIHR), Oxford Biomedical Research Centre, Oksford, Wielka Brytania; oraz ¹²Harris Manchester College, University of Oxford, Oksford, Wielka Brytania

Adres do korespondencji: Silvio E. Inzucchi, e-mail: silvio.inzucchi@yale.edu. DOI: 10.2337/dc12-0413

Niniejszy artykuł zawiera również dane uzupełniające (Supplementary Data), dostępne w internecie pod adresem: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc12-0413/-/DC1>.

S.E. Inzucchi oraz D.R. Matthews byli współprzewodniczącymi grupy ekspertów przygotowującej niniejsze stanowisko (Position Statement Writing Group). R.M. Bergenstal, J.B. Buse, A.L. Peters oraz R. Wender byli członkami grupy ekspertów z ramienia ADA. M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck oraz A. Tsapas byli członkami grupy ekspertów z ramienia EASD.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w 2012 roku w czasopismach *Diabetes Care* i *Diabetologia* przez American Diabetes Association oraz Association for the Study of Diabetes.

©2012 American Diabetes Association oraz Springer-Verlag. Czytelnicy mogą wykorzystywać ten artykuł pod warunkiem, że zostanie on odpowiednio zacytowany, wykorzystany w celach edukacyjnych, a nie zarobkowych, oraz nie będzie modyfikowany. Szczegółowe informacje zamieszczono w internecie pod adresem: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>.

na końcu tego stanowiska). Niniejszy dokument odnosi się do kontroli glikemii, chociaż należy do niej oczywiście dążyć w szerszych ramach wieloczynnikowej redukcji ryzyka. Jest to spowodowane tym, że u chorych na cukrzycę typu 2 istnieje zwiększone ryzyko chorobowości i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i można oczekiwać, że intensywne leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (leczenie hipotensyjne, hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne, a także zaprzestanie palenia tytoniu) przyniesie jeszcze większe korzyści.

Przedstawione zalecenia powinny być rozważane w kontekście potrzeb, preferencji oraz tolerancji każdego chorego; indywidualizacja leczenia jest podstawą jego powodzenia. Niniejsze zalecenia są mniej nakazowe i nie tak algorytmiczne jak wcześniejsze wytyczne. Wynika to z ogólnego braku porównawczych badań skuteczności leczenia w tej dziedzinie. Naszym zamiarem było więc zachęcenie do zrozumienia zmiennego i postępującego charakteru cukrzycy typu 2, swoistej roli każdego z leków, czynników zależnych od chorego lub choroby, które wpływają na podejmowane decyzje kliniczne,²⁰⁻²³ a także ograniczeń wynikających z wieku i chorób współistniejących.^{4,6} Warunkiem wprowadzenia tych wytycznych w życie jest to, aby rozważni klinicyści dokonywali integracji dostępnych dowodów z innymi ograniczeniami i imperatywami w kontekście czynników swoistych dla chorych.

Podejście ukierunkowane na chorego

Formułowanie zaleceń opartych na dowodach z badań naukowych zależy od istnienia odpowiednich pierwotnych danych źródłowych. Takie dowody pojawiają się jedynie jako pochodne wyników prób klinicznych, w których ocenia się jedynie niektóre strategie w bardzo wyselekcjonowanych grupach chorych. Próby kliniczne nie odnoszą się do wszystkich możliwych wyborów ani też kolejności stosowania dodatkowych leków. Nawet gdyby takie dowody były dostępne, uzyskane dane ilustrowałyby jedynie mediany odpowiedzi i nie odpowiadały na zasadnicze pytanie, kto zareagował na jakie leczenie i dlaczego.²⁴ Opiekę ukierunkowaną na chorego (patient-centered care) definiuje się jako podejście „umożliwiające sprawowanie opieki z poszanowaniem i uwzględnieniem indywidualnych preferencji, potrzeb i wartości chorych, a także zapewniające, że wszystkie decyzje kliniczne są podejmowane z uwzględnieniem tych wartości”.²⁵ Powinna to być podstawowa zasada leżąca u podłoża opieki zdrowotnej nad wszystkimi przewlekle chorymi, ale w cukrzycy typu 2 jest ona szczególnie uzasadniona ze względu na niepewność dotyczącą wyboru leczenia i jego kolejności. W końcu to chorzy podejmują ostateczne decyzje dotyczące wyboru stylu życia, a w pewnym stopniu również stosowanych przez nich interwencji farmakologicznych, zaś wdrażanie metod leczenia następuje w kontekście rzeczywistych warunków ich codziennego życia i opiera się na zużywaniu zasobów (zarówno publicznych, jak i prywatnych).

Uczestnictwo chorego w podejmowaniu decyzji klinicznych stanowi jedną z podstawowych zasad medycyny opartej na dowodach z badań naukowych, a to wymaga syntezy najlepszych dowodów dostępnych w piśmiennictwie z doświadczeniem klinicyisty oraz preferencjami chorego.²⁶ Podczas

kontaktu klinicznego należy ocenić preferowany stopień zaangażowania chorego i przeanalizować możliwości terapeutyczne, potencjalnie z użyciem narzędzi wspomagających podejmowanie decyzji.²¹ W ramach podejścia zakładającego wspólne podejmowanie decyzji klinicysta i chory działają jako partnerzy, wzajemnie wymieniając informacje i razem rozważając możliwości leczenia, dążąc do porozumienia w kwestii podejmowanych działań terapeutycznych.²⁷ Uzyskano dobre dowody potwierdzające skuteczność takiego podejścia.²⁸ Co szczególnie ważne, zaangażowanie chorych w decyzje dotyczące opieki zdrowotnej może zwiększać stopień przestrzegania przez nich zaleceń lekarskich.

Wprowadzenie

EPIDEMIOLOGIA ORAZ WPŁYW NA OPIEKĘ ZDROWOTNĄ

Zarówno częstość występowania cukrzycy typu 2, jak i zapadalność na tę chorobę zwiększają się na całym świecie, zwłaszcza w krajach rozwijających się. Wiąże się to ze wzrostem częstości występowania otyłości i przyjmowaniem zachodniego stylu życia. Wynikające z tego obciążenia ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej szybko rosną ze względu na koszty związane z samym leczeniem, a także powikłaniami cukrzycy. Cukrzyca typu 2 pozostaje jedną z głównych przyczyn chorób układu krążenia, ślepoty, schyłkowej niewydolności nerek, amputacji oraz hospitalizacji. Wiąże się ona również ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, poważnych chorób psychicznych, upośledzenia funkcji poznawczych, przewlekłych chorób wątroby, szybszego rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów, a także innych prowadzących do niepełnosprawności lub zgonu chorób. Skuteczne strategie leczenia mają więc oczywiste znaczenie.

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY KONTROLĄ GLIKEMII A WYNIKAMI LECZENIA

Dobrze wykazano, że ryzyko powikłań mikro- i makronaczyniowych jest związane z glikemią, której miarą jest wartość hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}), a więc kontrola glikemii pozostaje jednym z głównych celów leczenia.²⁹ W prospektywnych randomizowanych próbach klinicznych udokumentowano zmniejszenie częstości występowania powikłań mikronaczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2, u których podczas leczenia dążono do mniejszej docelowej glikemii. W badaniu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)^{30,31} chorzy ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 byli losowo przypisywani do jednej z dwóch strategii leczenia. W grupie standardowego leczenia podstawą była modyfikacja stylu życia, a środki farmakologiczne stosowano tylko w przypadku ciężkiej hiperglikemii. W grupie bardziej intensywnej leczenia chorych randomizowano do podawania pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, a podgrupę chorych z nadwagą randomizowano do grupy przyjmującej metforminę. Uzyskane wartości HbA_{1c} były w sumie o 0,9% mniejsze w grupie intensywnego niż w grupie konwencjonalnego leczenia (7,0 vs 7,9%). Z tą różnicą kontroli glikemii wiązało się zmniejszenie ryzyka powikłań mikronaczyniowych (retinopatii, nefropatii, neuropatii) w grupie intensywnego leczenia. Obserwowany w tej grupie trend w kierunku rzadszego występowania zawałów mięśnia sercowego nie

TABELA. Właściwości obecnie dostępnych leków hipoglikemizujących, które mogą wpływać na wybór leczenia u poszczególnych chorych na cukrzycę typu 2

Klasa leków	Przedstawiciel(e)	Mechanizm działania na poziomie komórkowym	Główne działania fizjologiczne	Zalety	Wady	Koszt
Biguanidy	<ul style="list-style-type: none"> • Metformina 	Aktywacja kinazy AMP	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Wytwarzanie glukozy w wątrobie 	<ul style="list-style-type: none"> • Duże doświadczenie ze stosowaniem • Nie wywołuje przyrostu masy ciała • Nie wywołuje hipoglikemii • Prawdopodobnie ↓ ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, kolikowe bóle brzucha) • Ryzyko kwasicy mleczanowej (rzadko) • Niedobór witaminy B₁₂ • Liczne przeciwwskazania: przewlekła choroba nerek, kwasica, hipoksja, odwodnienie itd. 	Mały
Pochodne sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> • Druga generacja: Glibenklamid • Glibenklamid • Glipizyd • Gliklazyd^b • Glimepiryd 	Zamykanie kanałów K _{ATP} w błonie komórek β	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Wydzielanie insuliny 	<ul style="list-style-type: none"> • Duże doświadczenie ze stosowaniem • ↓ Ryzyko powikłań mikronaczyniowych (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglikemia • Przyrost masy ciała • Zmniejszają hartowanie mięśnia sercowego przez niedokrwienie? • Mała trwałość efektu leczenia 	Mały
Meglitynidy (glinidy)	<ul style="list-style-type: none"> • Repaglinid • Nateglinid 	Zamykanie kanałów K _{ATP} w błonie komórek β	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Wydzielanie insuliny 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Popositkowe wahania glikemii • Elastyczność dawkowania 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglikemia • Przyrost masy ciała • Zmniejszają hartowanie mięśnia sercowego przez niedokrwienie? • Konieczność częstego dawkowania 	Duży
Tiazolidynediony	<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazon • Rozyglitazon^c 	Aktywacja jądrowego czynnika transkrypcyjnego PPAR-γ	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Insulinowrażliwość 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie wywołują hipoglikemii • Trwałość efektu leczenia • ↑ Stężenie HDL-C • ↓ Stężenie triglicerydów (pioglitazon) • ↓ Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych? (ProACTIVE, pioglitazon) 	<ul style="list-style-type: none"> • Przyrost masy ciała • Obrzęki/niewydolność serca • Złamanie kości • ↑ Stężenie LDL-C (rozyglitazon) • ↑ Częstość zawałów mięśnia sercowego? • ↑ Ryzyko raka pęcherza moczowego? (pioglitazon) 	Duży ^e
Inhibitory α-glukozydazy ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Akarboza • Miglitol • Wogliboza^{b,d} 	Hamowanie α-glukozydazy w jelicie	<ul style="list-style-type: none"> • Spowolnienie trawienia/wchłaniania węglowodanów w jelicie 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie wywołują hipoglikemii • ↓ Popositkowe wahania glikemii • ↓ Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych? (STOP-NIIDD) • Nie działają ogólnoustrojowo 	<ul style="list-style-type: none"> • Na ogół niezbyt duży wpływ na wartość HbA_{1c} • Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcie, biegunka) • Konieczność częstego dawkowania 	Umiarkowany
Inhibitory DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptyna • Wiflagliptyna^a • Saksagliptyna • Linagliptyna • Alogliptyna^{b,d} • Kolesewelam 	Hamowanie aktywności DPP-4, co zwiększa popositkowe stężenie aktywnych inkretyn (GLP-1, GIP)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Wydzielanie insuliny (zależne od glukozy) • ↓ Wytwarzanie glukagonu (zależne od glukozy) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie wywołują hipoglikemii • Dobrze tolerowane 	<ul style="list-style-type: none"> • Na ogół niezbyt duży wpływ na wartość HbA_{1c} • Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy • Zapalenie trzustki? 	Duży
Leki wiążące kwasy żółciowe ^a		Wiązanie kwasów żółciowych w świetle jelita, co zwiększa ich wytworzenie w wątrobie; aktywacja farmezoidowego receptora X (FXR) w wątrobie;	<ul style="list-style-type: none"> • Nieznane • ↓ Wytwarzanie glukozy w wątrobie? • ↑ Stężenie inkretyn? 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie wywołuje hipoglikemii • ↓ Stężenie LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> • Na ogół niezbyt duży wpływ na wartość HbA_{1c} • Zaparcia • ↑ Stężenie triglicerydów • Może ↓ wchłanianie innych leków 	Duży

<p>Agonisci receptora dopaminowego typu 2^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bromokryptyna (postać o szybkim uwalnianiu)^d 	<p>Aktywacja receptorów dopaminergicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modułacja podwzgórzowej regulacji metabolizmu • ↑ Insulinowrażliwość 	<p>Aktywacja receptorów dopaminergicznych</p>	<p>Na ogół niezbyt duży wpływ na wartość HbA_{1c}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zawroty głowy/omdlenia • Nudności • Męczliwość • Nieżyt nosa 	<p>Duży</p>
<p>Agonisci receptora GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eksenatyd • Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu • Liraglutyd 	<p>Aktywacja receptorów GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Wydzielanie insuliny (zależne od glukozy) • ↓ Wydzielanie glukagonu (zależne od glukozy) • Spowolnienie opróżniania żołądka • ↑ Uczucie sytości 	<p>Aktywacja receptorów GLP-1</p>	<p>Nie wywołuje hipoglikemii</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych? (Cycloset Safety Trial) 	<p>Duży</p>
<p>Mimetyki amyliny^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pramlintyd^d 	<p>Aktywacja receptorów amyliny</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Wydzielanie glukagonu • Spowolnienie opróżniania żołądka • ↑ Uczucie sytości 	<p>Aktywacja receptorów amyliny</p>	<p>Na ogół niezbyt duży wpływ na wartość HbA_{1c}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności/wymioty) • Hipoglikemia, jeśli jednocześnie nie zmniejszy się dawki insuliny • Podawane we wstrzyknięciach • Konieczność częstego dawkowania 	<p>Duży</p>
<p>Insuliny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ludzka izofanowa (NPH) • Ludzka krótko działająca • Lispro • Aspart • Glulizyna • Glargina • Detemir • Mieszanki insuliny (kilka rodzajów) 	<p>Aktywacja receptorów insuliny</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Zużycie glukozy • ↓ Wytwarzanie glukozy w wątrobie 	<p>Aktywacja receptorów insuliny</p>	<p>Zawsze skuteczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teoretycznie nieograniczona skuteczność • ↓ Ryzyko powikłań mikronaczyniowych (UKPDS) 	<p>Zmienny</p>

^aOgraniczone zastosowanie w Stanach Zjednoczonych i Europie.

^bLek niezarejestrowany w Stanach Zjednoczonych.

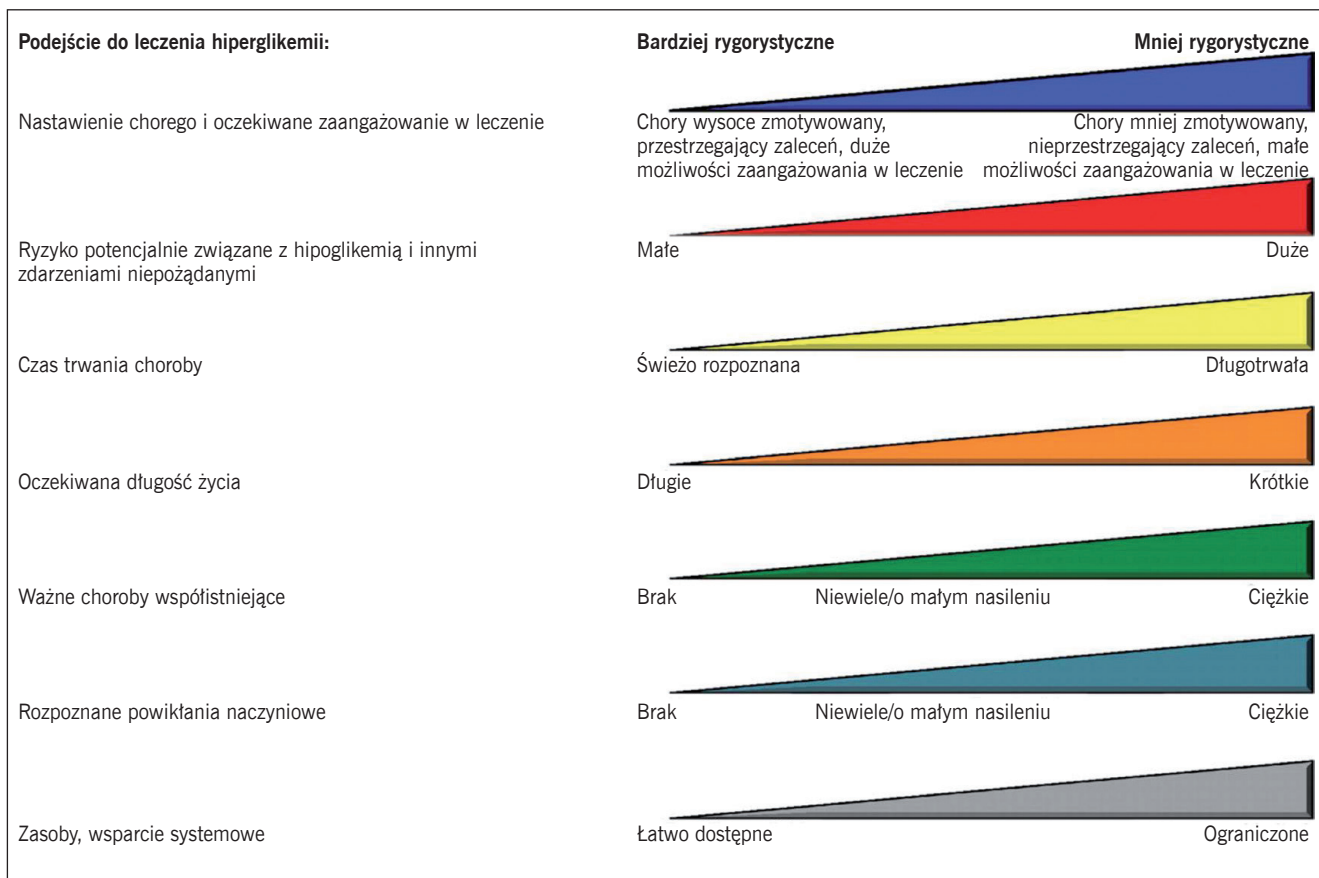
^cBardzo ograniczone możliwości przepisywania w Stanach Zjednoczonych, lek wycofany w Europie.

^dLek niezarejestrowany w Europie.

^eW 2012 roku pojawił się preparat generyczny i w związku z tym oczekiwane istotne zmniejszenie kosztu.

DPP-4 – dipeptydylopeptydaza typu 4; GIP – peptyd insulinotropowy zależny od glukozy; GLP-1 – peptyd glukagonopodobny typu 1; HbA_{1c} – hemoglobina A_{1c}; HDL-C – cholesterol HDL; LDL-C – cholesterol LDL;

PPAR-γ – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów typu γ; ProACTIVE – Prospective Proglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events⁶⁰; STOP-NIDDM – Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus^{1,34}; UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study^{29,33}



RYCINA 1. Elementy wykorzystywane podczas procesu decyzyjnego mającego na celu określenie, jak intensywne działania należy podejmować z zamiarem osiągnięcia docelowej glikemii. Większe obawy wynikające z danej kwestii zostały zilustrowane zwiększającą się grubością poziomych „suwaków” skali. Elementy charakterystyki wymienione po lewej stronie uzasadniają intensywniejsze dążenie do zmniejszenia wartości HbA_{1c}, natomiast wymienione po prawej stronie wskazują na celowość mniej intensywnych działań. O ile to możliwe, takie decyzje powinny być podejmowane w porozumieniu z chorym, odzwierciedlając jego preferencje, potrzeby oraz wartości. Ta skala w założeniu nie ma być stosowana sztywno, ale służyć jako ogólny schemat ułatwiający podejmowanie decyzji klinicznych. Zaadaptowane za zgodą z: Ismail-Beigi i wsp.²⁰

osiągnął istotności statystycznej.³⁰ Natomiast wśród chorych leczonych metforminą odnotowano istotnie mniej zawałów mięśnia sercowego, zgonów związanych z cukrzycą oraz zgonów z wszystkich przyczyn,³² mimo że średnia wartość HbA_{1c} była w tej grupie tylko o 0,6% mniejsza niż w grupie konwencjonalnego leczenia. Podczas 10-letniej obserwacji po zakończeniu badania UKPDS wykazano, że względne korzyści wynikające z przypisania do grupy intensywnego leczenia utrzymały się przez dekadę, powodując pojawienie się statystycznie istotnego korzystnego wpływu leczenia na incydenty sercowo-naczyniowe oraz umieralność ogólną wśród chorych początkowo przypisanych do podawania pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, a wśród leczonych metforminą utrzymał się korzystny wpływ tego leczenia na incydenty sercowo-naczyniowe,³³ mimo że wkrótce po zakończeniu randomizowanej fazy próby klinicznej średnie wartości HbA_{1c} były podobne, niezależnie od początkowo wybranej strategii leczenia.

W 2008 roku ogłoszono wyniki trzech krócej trwających prób klinicznych, badań Action to Control Cardiovascular

Risk in Diabetes (ACCORD),³⁴ Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE)³⁵ oraz Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT),³⁶ w których oceniano wpływ dwóch poziomów kontroli glikemii na występowanie sercowo-naczyniowych punktów końcowych u osób w średnim lub starszym wieku z długotrwałą cukrzycą typu 2 i dużym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniach ACCORD i VADT dążono do wartości HbA_{1c} <6,0%, stosując złożone kombinacje leków doustnych i insuliny. W badaniu ADVANCE dążono do wartości HbA_{1c} ≤6,5%, prowadząc mniej intensywne leczenie oparte na leku z grupy pochodnych sulfonilomocznika, gliklazydzie. W żadnej z tych prób klinicznych nie wykazano istotnego statystycznie zmniejszenia częstości występowania głównych złożonych sercowo-naczyniowych punktów końcowych, a w badaniu ACCORD zaobserwowano nawet zwiększenie umieralności ogólnej o 22% w grupie intensywnego leczenia, wynikające głównie ze wzrostu umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Przyczyny tych niekorzystnych wyników nie zostały wyja-

śnione, chociaż częstość występowania hipoglikemii była trzykrotnie większa w grupie intensywnego leczenia. Pozostaje jednak niejasne, czy za te niekorzystne wyniki leczenia odpowiedzialna była sama hipoglikemia, czy też przyczyniły się do nich również inne czynniki, takie jak większy przyrost masy ciała lub po prostu większa złożoność leczenia. W tych próbach klinicznych uzyskano pewne dane wskazujące, że chorzy bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, z krótszym czasem trwania choroby oraz mniejszymi wartościami HbA_{1c} na początku obserwacji odnieśli korzyści ze strategii bardziej intensywnego leczenia. W tych badaniach wykazano również niewielką poprawę pod względem niektórych mikronaczyniowych punktów końcowych. Na koniec należy zauważyć, że w metaanalizie dotyczącej sercowo-naczyniowych wyników leczenia w tych próbach klinicznych stwierdzono, że każde zmniejszenie wartości HbA_{1c} o około 1% może wiązać się ze względnym zmniejszeniem ryzyka nieprowadzącego do zgonu zawału mięśnia sercowego o 15%, ale nie wpływa korzystnie na występowanie udarów mózgu ani umieralność ogólną.³⁶

PRZEGLĄD PATOGENEZY CUKRZYCY TYPU 2

Każdy wzrost glikemii jest wypadkowym rezultatem tego, że napływ glukozy do osocza przekracza jej wypływ z niego. Na czczo hiperglikemia jest bezpośrednio związana ze zwiększonym wytwarzaniem glukozy w wątrobie. Po posiłkach następuje dalszy wzrost stężenia glukozy wynikający z kombinacji niedostatecznego hamowania napływu glukozy do krwi oraz

niedostatecznego stymulowania przez insulinę zużycia glukozy w tkankach docelowych, głównie mięśniach szkieletowych. Kiedy zostanie przekroczona maksymalna zdolność transportu glukozy w cewkach nerkowych (próg nerkowy dla glukozy), pojawia się glukozuria, która ogranicza dalszą hiperglikemię, ale jej nie zapobiega.

Podstawową i niezbędną cechą cukrzycy typu 2 jest nieprawidłowa czynność komórek wysp trzustki. We wczesnych stadiach choroby wytwarzanie insuliny jest prawidłowe lub nawet zwiększone w wartościach bezwzględnych, ale nieproporcjonalnie małe w stosunku do stopnia insulinowrażliwości, która typowo jest zmniejszona. Znacznie zaburzona jest natomiast kinetyka insuliny, na przykład zdolność komórek β wysp trzustki do uwalniania odpowiednich ilości hormonu w czasowej zgodności z narastającą glikemią. Ta czynnościowa niewydolność wysp jest głównym ilościowym wyznacznikiem hiperglikemii³⁷ i z czasem ulega progresji. Ponadto w cukrzycy typu 2 komórki α trzustki wydzielają nadmierne ilości glukagonu, co dodatkowo sprzyja wytwarzaniu glukozy w wątrobie.³⁸ Co szczególnie ważne, dysfunkcja wysp trzustkowych nie musi być nieodwracalna. Poprawa działania insuliny powoduje zmniejszenie wydzielniczego obciążenia komórek β i każda interwencja, która zmniejsza glikemię, od ograniczenia wartości energetycznej pożywienia do przynoszącej najbardziej spektakularne rezultaty chirurgii bariatrycznej, może w pewnym stopniu zmniejszać dysfunkcję komórek β .³⁹ W cukrzycy typu 2 stwierdza się również niedawno poznane nieprawidłowości dotyczące

układu inkretyn, którego przedstawicielami są hormony jelitowe, peptyd glukagonopodobny typu 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) i peptyd insulinotropowy zależny od glukozy (glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP), ale pozostaje niejasne, czy są to zaburzenia o charakterze pierwotnym, czy też wtórnym.⁴⁰ U większości chorych na cukrzycę typu 2, a szczególnie otyłych, ważną cechą jest insulinooporność tkanek docelowych (wątroby, mięśni, tkanki tłuszczowej, mięśnia sercowego). Powoduje ona zarówno nadmierne wytwarzanie, jak i niedostateczne wykorzystanie glukozy. Dodatkowo zwiększony dowóz kwasów tłuszczowych do wątroby sprzyja ich utlenianiu, co przyczynia się do zwiększenia glukoneogenezy, natomiast bezwzględny nadmiar lipidów sprzyja stłuszczeniu wątroby.⁴¹

Leki hipoglikemizujące działają na jeden lub więcej defektów patofizjologicznych występujących w cukrzycy typu 2 lub też modyfikują procesy fizjologiczne związane z łaknieniem bądź wchłanianiem, lub wydalaniem składników odżywczych. Należy podkreślić, że cukrzyca typu 2 jest chorobą niejednorodną pod względem zarówno patogenezы, jak i jej przejawów klinicznych, co trzeba brać pod uwagę, ustalając optymalną strategię leczenia u poszczególnych chorych.

Leczenie hipoglikemizujące

DOCELOWA GLIKEMIA

W opracowanych przez ADA Standards of Medical Care in Diabetes zalecono wartości $HbA_{1c} < 7,0\%$ u większości chorych w celu zmniejszenia częstości powikłań mikronaczyniowych.⁴² Można to osiągnąć, jeżeli średnie stężenie glukozy w osoczu wynosi około 8,3-8,9 mmol/l (150-160 mg/dl). Byłoby idealnie, gdyby stężenie glukozy na czczo i przed posiłkami utrzymywało się $< 7,2$ mmol/l (< 130 mg/dl), a po posiłkach < 10 mmol/l (< 180 mg/dl). Bardziej rygorystyczne docelowe wartości HbA_{1c} (np. 6,0-6,5%) można rozważać u wybranych chorych (z krótkim czasem trwania choroby, znaczną oczekiwaną długością życia, bez istotnej choroby układu sercowo-naczyniowego), jeśli można to osiągnąć bez istotnej hipoglikemii ani innych niepożądanych następstw leczenia.^{20,43} Z kolei mniej rygorystyczne docelowe wartości HbA_{1c} (np. 7,5-8,0% lub nawet nieco więcej) są właściwe u chorych z ciężką hipoglikemią w wywiadzie, ograniczoną oczekiwaną długością życia, zaawansowanymi powikłaniami, istotnymi chorobami współistniejącymi, a także u tych osób, u których osiągnięcie docelowej glikemii jest trudne pomimo intensywnej edukacji dotyczącej zaangażowania chorego w leczenie, ponawianego poradnictwa oraz stosowania skutecznych dawek wielu leków hipoglikemizujących, w tym insuliny.^{20,44}

Wyniki wspomnianych prób klinicznych dotyczących sercowo-naczyniowych wyników leczenia cukrzycy typu 2 wskazują, że nie każdy odnosi korzyści z intensywnego leczenia hiperglikemii. Wynika z tego, że ważna jest indywidualizacja celów leczenia.^{5,34-36} Czynniki, którymi może kierować się klinicysta, ustalając docelowe wartości HbA_{1c} u danego chorego, przedstawiono na rycinie 1. Jak wspomniano wcześniej, należy również brać pod uwagę oczekiwania chorego oraz wartości, którymi się on kieruje, ponieważ uzyskanie każdego stopnia kontroli glikemii wymaga jego aktywnego udziału

i zaangażowania.^{19,23,45,46} Każdy przyjęty cel leczenia powinien odzwierciedlać porozumienie wypracowane przez chorego i lekarza. Ważną pokrewną koncepcją jest to, że łatwość, z jaką osiąga się bardziej intensywne cele leczenia, wpływa na decyzje terapeutyczne; logiczne, że mniejsze wartości docelowe są atrakcyjniejsze, jeśli można je uzyskać, stosując mniej złożone schematy leczenia, które nie wywołują żadnych działań niepożądanych lub są one jedynie minimalne. Co szczególnie ważne, wykorzystywanie liczby chorych na cukrzycę, u których osiąga się wartości $HbA_{1c} < 7,0\%$, jako wskaźnika jakości leczenia, które jest propagowane przez różne organizacje opieki zdrowotnej, pozostaje w sprzeczności z naciskiem na indywidualizację celów leczenia.

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Styl życia

Interwencje mające na celu uzyskanie pożądaných zmian indywidualnej aktywności fizycznej i spożycia pokarmów są niezwykle ważnymi elementami postępowania w cukrzycy typu 2.^{47,48} U wszystkich chorych należy prowadzić ujednoliconą ogólną edukację na temat cukrzycy (indywidualną lub grupową, najlepiej według zaakceptowanego schematu), koncentrując się zwłaszcza na interwencjach żywieniowych oraz znaczeniu zwiększenia aktywności fizycznej. Mimo że zachęcanie do terapeutycznych zmian stylu życia jest ważne już w momencie rozpoznania choroby, zintegrowaną częścią programu leczenia powinno też być okresowo ponawiane poradnictwo.

Redukcja masy ciała, uzyskana za pomocą samych zmian sposobu odżywiania bądź uzupełniających interwencji farmakologicznych, lub chirurgicznych, korzystnie wpływa na kontrolę glikemii i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Już umiarkowane zmniejszenie masy ciała (o 5-10%) przyczynia się istotnie do poprawy kontroli glikemii. Dlatego też zaleca się wyznaczenie celu w postaci zmniejszenia masy ciała lub przynajmniej utrzymania jej na stałym poziomie.

Poradnictwo dietetyczne musi być indywidualizowane.⁴⁹ Chorych należy zachęcać do spożywania zdrowych produktów żywnościowych, zgodnie z ogólnymi populacyjnymi zaleceniami żywieniowymi oraz indywidualnymi preferencjami i uwarunkowaniami kulturowymi. Należy kłaść nacisk na spożycie produktów o dużej zawartości błonnika (takich jak warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste i rośliny strączkowe), ubogotłuszczowych produktów mlecznych i świeżych ryb. Produkty o dużej wartości energetycznej, w tym bogate w nasycone kwasy tłuszczowe, a także słodkie desery i przekąski powinny być spożywane rzadziej i w mniejszych ilościach.⁵⁰⁻⁵² Chorzy, którym udaje się ostatecznie zredukować masę ciała i utrzymać ją na zmniejszonym poziomie, osiągają zwykle ten cel dopiero po wielu cyklach zmniejszenia i ponownego zwiększenia masy ciała. Zespół opieki zdrowotnej powinien więc powstrzymać się od oceny, ale też działać wytrwale, w razie potrzeby powracając często do kwestii terapeutycznych zmian stylu życia i zachęcając do nich chorego.

Należy propagować jak największą aktywność fizyczną, idealnie co najmniej 150 minut umiarkowanej aktywności tygodniowo, w tym trening aerobowy, oporowy oraz ćwiczenia rozciągające.⁵³ U starszych osób, a także chorych z trudnościami w poruszaniu się każdy wzrost aktywności fizycznej

przynosi korzyści, o ile jest tolerowany pod względem sercowo-naczyniowym.

W momencie rozpoznania choroby silnie zmotywowanym chorym, u których wartość HbA_{1c} jest już bliska docelowej (np. $<7,5\%$), można zaproponować próbę samych zmian stylu życia przez 3-6 miesięcy, zanim rozpocznie się farmakoterapię (zwykle metforminą). U chorych z umiarkowaną hiperglikemią, a także tych, u których można przewidywać nieskuteczność samych zmian stylu życia, bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania należy rozpocząć podawanie leku hipoglikemizującego (również i w tym przypadku zwykle metforminy), a później farmakoterapię można modyfikować lub może nawet przerwać, jeśli zmiany stylu życia okażą się skuteczne.

Leki doustne oraz preparaty wstrzykiwane inne niż insulina

Istotne właściwości leków hipoglikemizujących, które odgrywają rolę w wyborze leku lub leków u poszczególnych chorych, podsumowano w tabeli. Ostateczne cele kontroli glikemii obejmują unikanie ostrych objawów osmotycznych hiperglikemii, unikanie gwałtownych zmian stężenia glukozy we krwi, a także prewencję lub opóźnienie rozwoju powikłań cukrzycy bez niekorzystnego wpływu na jakość życia. Informacje na temat realizacji tych celów przez poszczególne leki są niekompletne: uzyskanie odpowiedzi na te pytania wymaga długoterminowych, dużych prób klinicznych, które w przypadku większości leków nie zostały przeprowadzone. Wpływ na zastępcze wskaźniki kontroli glikemii (np. wartość HbA_{1c}) zasadniczo odzwierciedla zmiany prawdopodobieństwa rozwoju powikłań mikronaczyniowych, ale niekoniecznie makronaczyniowych. Zwłaszcza z perspektywy chorego kolejnym swoistym celem leczenia może być stabilność kontroli metabolicznej w czasie.

Metformina, będąca pochodną biguanidu, pozostaje najpowszechniej stosowanym lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2. Mechanizm działania metforminy polega głównie na zmniejszeniu wytwarzania glukozy w wątrobie.^{54,55} Lek ten uważa się zasadniczo za neutralnie wpływający na masę ciała podczas długotrwałego stosowania, a ponadto nie zwiększa on ryzyka hipoglikemii. Stosowanie metforminy wiąże się początkowo z objawami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. Wśród środków ostrożności zaleca się też unikanie leku u chorych zagrożonych kwasicą mleczanową (np. z zaawansowaną niewydolnością nerek bądź uzależnionych od alkoholu), która jest rzadkim powikłaniem leczenia. Jak zauważono wyżej, metformina może przynosić pewne korzyści sercowo-naczyniowe, ale dane z prób klinicznych nie są zbyt mocne.

Najstarszą klasą leków doustnych są pochodne sulfonilomocznika, które zwiększają wydzielanie insuliny. Mechanizm stymulowania uwalniania insuliny przez te leki polega na zamknięciu kanałów potasowych zależnych od ATP w błonach komórek β .⁵⁶ Pochodne sulfonilomocznika skutecznie kontrolują stężenie glukozy we krwi, ale ich stosowanie wiąże się z niewielkim zwiększeniem masy ciała oraz ryzykiem hipoglikemii. W przeprowadzonych badaniach wykazano ponadto występowanie wtórnej nieskuteczności leczenia z częstością, która może być większa niż w przypadku innych leków, co przypisuje się nasileniu dysfunkcji wysp.⁵⁷ Krócej działające leki zwiększające wydzielanie insuliny, meglitynidy (lub glinidy), stymulują uwalnianie insuliny za pośred-

nictwem podobnych mechanizmów, ale ich stosowanie może wiązać się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii.⁵⁸ Wymagają one jednak częstszego dawkowania.

Tiazolidynediony (TZD) są aktywatorami receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów typu γ (PPAR- γ),⁵⁹ które zwiększają insulinowrażliwość mięśni szkieletowych i zmniejszają wytwarzanie glukozy w wątrobie.^{54,55} Leki te nie zwiększają ryzyka hipoglikemii, a ich skuteczność może utrzymywać się dłużej niż pochodnych sulfonilomocznika i metforminy.⁵⁷ Pioglitazon wykazał niewielki korzystny wpływ na incydenty sercowo-naczyniowe oceniane jako drugorzędowy punkt końcowy w dużej próbie klinicznej z udziałem chorych z jawną chorobą makronaczyniową.⁶⁰ Inny lek z tej grupy, rozyglitazon, nie jest już powszechnie dostępny ze względu na obawy o zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego.⁶¹ Pioglitazon został ostatnio powiązany z możliwością wzrostu ryzyka raka pęcherza moczowego.⁶² Do uznanych działań niepożądanych tiazolidynedionów należą: przyrost masy ciała, retencja płynów prowadząca do obrzęków i/lub niewydolności serca u predysponowanych osób, a także zwiększone ryzyko złamań kości.^{57,60}

Ostatnio wprowadzono leki, których działanie wiąże się z układem inkretyn.⁶³ Wstrzykiwane preparaty agonistów receptora GLP-1 naśladują działanie endogennego GLP-1, stymulując w ten sposób wydzielanie insuliny przez trzustkę zależne od glukozy, hamując wydzielanie przez nią glukagonu, spowalniając opróżnianie żołądka i zmniejszając łaknienie. Główną zaletą tych leków jest redukcja masy ciała, która u większości chorych jest niewielka, ale u niektórych może być istotna. Ograniczającymi działaniami niepożądanymi są nudności i wymioty, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Nierozstrzygnięte pozostają obawy dotyczące zwiększonego ryzyka zapalenia trzustki. Doustne inhibitory dipeptydylopeptydazy typu 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) zwiększają stężenie aktywnych postaci GLP-1 i GIP w krwiobiegu.⁶⁴ Wydaje się, że ich główne działanie polega na regulacji wydzielania insuliny i glukagonu. Leki te neutralnie wpływają na masę ciała. Typowo żadna z klas leków działających na układ inkretyn sama nie wywołuje hipoglikemii.

Do leków, które w Stanach Zjednoczonych i Europie są stosowane rzadko, należą inhibitory α -glukozydazy, które opóźniają wchłanianie węglowodanów w jelicie,⁶⁵ oraz kolesewelam, lek wiążący kwasy żółciowe, którego mechanizm działania hipoglikemizującego jest słabo poznany, ale który przynosi też dodatkową korzyść w postaci zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL.⁶⁶ Zarówno inhibitory α -glukozydazy, jak i kolesewelam wywołują objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w tym głównie wzdęcia podczas stosowania inhibitorów α -glukozydazy oraz zarcarcia podczas stosowania kolesewelamu. Agonista dopaminy, bromokryptyna, jest dostępny jako lek hipoglikemizujący tylko w Stanach Zjednoczonych.⁶⁷ Jego mechanizm działania i dokładna rola są niejasne. Agonista amyliny, pramlintyd, jest typowo zarezerwowany dla chorych intensywnie leczonych insuliną, zwykle chorych na cukrzycę typu 1. Lek ten zmniejsza poposiłkowe wzrosty glikemii przez hamowanie wydzielania glukagonu i spowalnianie opróżniania żołądka.⁶⁸

Uważa się, że skuteczność działania hipoglikemizującego środków farmakologicznych innych niż insulina jest duża w przypadku metforminy, pochodnych sulfonilomocznika,

tiazolidynediów oraz agonistów GLP-1 (oczekiwane zmniejszenie wartości HbA_{1c} o blisko 1-1,5%),^{169,70} natomiast na ogół mniejsza w przypadku meglitynidów, inhibitorów DPP-4, inhibitorów α -glukozydazy, kolesewelamu i bromokryptyny (oczekiwane zmniejszenie wartości HbA_{1c} o około 0,5-1,0%). Starsze leki były jednak typowo oceniane u uczestników prób klinicznych, u których wartość HbA_{1c} była początkowo większa, co wiąże się ze znacznie większym zmniejszeniem glikemii podczas leczenia niezależnie od tego, jakie stosuje się leki. W bezpośrednich badaniach porównawczych ewentualne różnice wpływu na kontrolę glikemii są małe. Dlatego też wybór leku podyktowany jest często koniecznością brania pod uwagę czynników zależnych od chorego oraz swoistych właściwości poszczególnych preparatów, takich jak częstotliwość dawkowania, profil działań niepożądanych, koszt oraz inne korzyści.

Insulina

Ze względu na postępującą dysfunkcję komórek β , która charakteryzuje cukrzycę typu 2, często konieczne jest zastępcze leczenie insuliną.⁷¹ Należy podkreślić, że u większości chorych zostaje zachowane pewne endogenne wydzielanie insuliny, nawet w późnych stadiach choroby. W rezultacie typowo nie ma potrzeby stosowania bardziej złożonych i intensywnych strategii leczenia, które wykorzystuje się w cukrzycy typu 1.⁷²

Teoretycznie zasada stosowania insuliny polega na uzyskaniu takiego profilu glikemii, który jest jak najbardziej zbliżony do prawidłowego, ale bez niemożliwego do zaakceptowania przyrostu masy ciała lub występowania hipoglikemii.⁷³ Jako początkowe leczenie dołącza się typowo tylko insulinę podstawową, chyba że u chorego występuje znaczna hiperglikemia i/lub nasilone objawy kliniczne.⁷⁴ Insulina podstawowa zapewnia stosunkowo stałą podaż insuliny w ciągu dnia i nocy, głównie w celu kontroli stężenia glukozy we krwi przez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie między posiłkami oraz podczas snu. Można w tym celu stosować zarówno preparaty o pośrednim czasie działania (insulina izofanowa, czyli NPH [neutral protamine Hagedorn]), jak i preparaty długo działające (insulina glargina [ludzka insulina A21Gly,B31Arg,B32Arg] lub detemir [ludzka insulina (ϵ -tetradekanoil)B29Lys,desB30]). Stosowanie tych dwóch ostatnich preparatów wiąże się z nieco mniejszym ryzykiem hipoglikemii w nocy (insuliny glargina i detemir) w porównaniu z insuliną izofanową, a być może również nieco mniejszym przyrostem masy ciała (insulina detemir), ale leki te są droższe.^{75,76} Warto zauważyć, że dawkowanie tych dwóch analogów stosowanych jako insulina podstawowa może się różnić, ponieważ w większości porównawczych prób klinicznych stwierdzono większe przeciętne zapotrzebowanie (w jednostkach) na insulinę detemir.⁷⁷

Mimo że większość chorych na cukrzycę typu 2, którzy wymagają podawania insuliny, można skutecznie leczyć za pomocą samej insuliny podstawowej, ze względu na postępujące zmniejszanie się zdolności wydzielania insuliny niektórzy chorzy będą wymagali podawania krócej działających preparatów insuliny w porach posiłków. Typowo stosuje się wtedy analogi insuliny o szybkim działaniu, insulinę lispro (ludzka insulina B28Lys,B29Pro), insulinę aspart (ludzka insulina B28Asp) lub insulinę glulizynę (ludzka insulina B3Lys,B29Glu), które mogą być podawane tuż przed posiłkiem. Umożliwiają one lepszą kontrolę glikemii poposiłkowej niż tańsza ludzka insulina krótko działająca, której profil farmakokinetyczny

powoduje, że w tych warunkach jest ona mniej atrakcyjnym rozwiązaniem.

Najlepiej gdy schemat leczenia insuliną jest opracowywany indywidualnie dla danego chorego, aby dopasować podaż insuliny do jego sposobu odżywiania oraz aktywności fizycznej, a także przeważających trendów glikemii, które ujawnia samodzielne monitorowanie prowadzone przez chorego. Przewidywane działanie hipoglikemizujące powinno zostać zestawione z wygodą leczenia, a podczas planowania leczenia należy również uwzględnić jego swoiste indywidualne cele (ryc. 1).

Konieczna jest odpowiednia edukacja chorego w kwestiach monitorowania stężenia glukozy, techniki wstrzykiwania insuliny, przechowywania leku, rozpoznawania i leczenia hipoglikemii, a także zasad postępowania w przypadku wystąpienia innej ostrej choroby. Tam, gdzie taki personel jest dostępny, nieocenione usługi w tym zakresie mogą oddać dyplomowani instruktorzy diabetologiczni.

STRATEGIE WDRAŻANIA LECZENIA

Początkowa farmakoterapia

Zasadniczo panuje zgodność poglądów, że preferowanym i najbardziej efektywnym kosztowo pierwszym lekiem jest metformina, jeśli nie ma przeciwwskazań do jej stosowania i jest dobrze tolerowana⁴² (ryc. 2 oraz uzupełniające ryciny w dodatku internetowym). Podawanie tego leku rozpoczyna się w momencie rozpoznania cukrzycy lub wkrótce po ustaleniu tego rozpoznania, zwłaszcza u chorych, u których sama interwencja z zakresu zmian stylu życia nie spowodowała osiągnięcia docelowej wartości HbA_{1c} lub też jest mało prawdopodobne, aby przyniosła ona taki rezultat. Ze względu na częste objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego podawanie metforminy należy rozpocząć od małej dawki, którą następnie się stopniowo zwiększa. U chorych z początkową dużą wartością HbA_{1c} (np. $\geq 9,0\%$) mało prawdopodobne jest, aby monoterapia umożliwiła uzyskanie docelowej prawie prawidłowej glikemii. W takich okolicznościach uzasadnione może więc być rozpoczęcie leczenia od podawania od razu kombinacji dwóch leków innych niż insulina lub też nawet samej insuliny.⁷⁸ Jeżeli u chorego stwierdza się istotne objawy hiperglikemii i/lub bardzo znacznie zwiększone stężenie glukozy w osoczu (np. $< 16,7-19,4$ mmol/l [$> 300-350$ mg/dl]) bądź wartość HbA_{1c} (np. $\geq 10,0-12,0\%$), należy zdecydowanie rozważyć stosowanie insuliny od samego początku. Takie leczenie jest konieczne wtedy, gdy stwierdza się cechy wzmożonego katabolizmu lub, rzecz jasna, wykazana zostanie ketonuria, która odzwierciedla głęboki niedobór insuliny. Jeśli nie ma danych wskazujących na cukrzycę typu 1, po ustąpieniu objawów klinicznych oraz toksycznych skutków hiperglikemii i ustabilizowaniu stanu metabolicznego chorego możliwe będzie częściowe lub całkowite odstąpienie insuliny i zastąpienie jej lekami hipoglikemizującymi innymi niż insulina, być może w kombinacji.

Jeżeli niemożliwe jest zastosowanie metforminy, można wybrać inny lek doustny, taki jak pochodna sulfonilomocznika, glinid, pioglitazon lub inhibitor DPP-4. W sporadycznych przypadkach, w których zmniejszenie masy ciała uważa się za niezbędny aspekt leczenia, przydatne może być początkowe leczenie agonistą receptora GLP-1. Rzadziej stosowane leki (inhibitory α -glukozydazy, kolesewelam,

bromokryptyna) również mogą być rozważane u wybranych chorych, jeśli są dostępne, ale ich niezbyt silne działanie hipoglikemizujące i profil działań niepożądanych powodują, że są mniej atrakcyjne. Ważną rolę w wyborze leku powinny odgrywać swoiste preferencje chorych, ich charakterystyka, podatność na działania niepożądane oraz potencjał przyrostu masy ciała i występowania hipoglikemii.^{20,21} (Patrz ryciny w dodatku internetowym, które stanowią adaptacje ryciny 2, odnoszące się do szczególnych grup chorych).

Przechodzenie do terapii dwulekowej

Na rycinie 2 (oraz rycinach w dodatku internetowym) przedstawiono również potencjalne sekwencje intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego po zastosowaniu metforminy. Jeżeli monoterapia nie pozwala na osiągnięcie lub utrzymanie docelowych wartości HbA_{1c} w ciągu około 3 miesięcy, następnym krokiem jest dołączenie drugiego leku doustnego, agonisty receptora GLP-1 lub insuliny podstawowej.^{5,10} Należy podkreślić, że im większe wartości HbA_{1c}, tym bardziej prawdopodobne jest, że potrzebna będzie insulina. Zastosowanie każdego drugiego leku wiąże się typowo z dalszym zmniejszeniem wartości HbA_{1c} o przeciętnie 1%.^{70,79} Jeżeli nie wykazano klinicznie istotnego zmniejszenia glikemii (tj. chory nie odpowiedział na leczenie), po dokonaniu oceny, czy przepisane leczenie jest rzeczywiście stosowane, należy odstawić wybrany lek i zastąpić go innym, mającym odmienny mechanizm działania. Ponieważ dostępnych jest bardzo niewiele długoterminowych prób klinicznych, w których dokonano porównawczej oceny skuteczności leczenia, nie można sformułować jednoznacznych zaleceń dotyczących tego, który lek najlepiej łączyć z metforminą. U każdego chorego należy więc rozważyć zalety i wady poszczególnych leków (tabela).

Stosowanie niektórych leków hipoglikemizujących prowadzi do przyrostu masy ciała. Może to wiązać się z pogorszeniem wskaźników insulinooporności oraz zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyjątkiem mogą być tiazolidynediony,⁵⁷ ponieważ przyrost masy ciała podczas stosowania tej klasy leków wiąże się ze zmniejszeniem insulinooporności. Chociaż nie ma zgodnych dowodów, że wzrost masy ciała tego rzędu, jaki obserwuje się podczas stosowania niektórych leków, prowadzi do istotnego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego, należy unikać niepotrzebnego przyrostu masy ciała przez optymalny dobór leków i ich dawek.

W przypadku wszystkich leków należy również brać pod uwagę ich ogólną tolerancję. Nawet sporadycznie występująca hipoglikemia może mieć katastrofalne następstwa, jeśli będzie ciężka, lub też jest po prostu nieprzyjemna dla chorego, gdy ma niewielkie nasilenie.⁸¹ Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą być tolerowane przez niektórych, ale nie wszystkich chorych. Retencja płynów może być problemem klinicznym lub zaledwie estetycznym.⁸³ Ryzyko złamań kości może być szczególnym problemem u kobiet po menopauzie.⁵⁷

Należy pamiętać, że w wielu sytuacjach ważnym aspektem decydującym o wyborze leków hipoglikemizujących są koszty leczenia. Jeżeli zasoby są ograniczone, należy wybierać tańsze leki. Trzeba jednak zwracać również uwagę na działania niepożądane i wszelkie niezbędne sposoby monitorowania, które także mogą generować koszty. Co więcej, zapobieganie odległym powikłaniom spowoduje prawdopodobnie zmniejszenie długoterminowych wydatków związanych z chorobą.

Przechodzenie do terapii trójlekowej

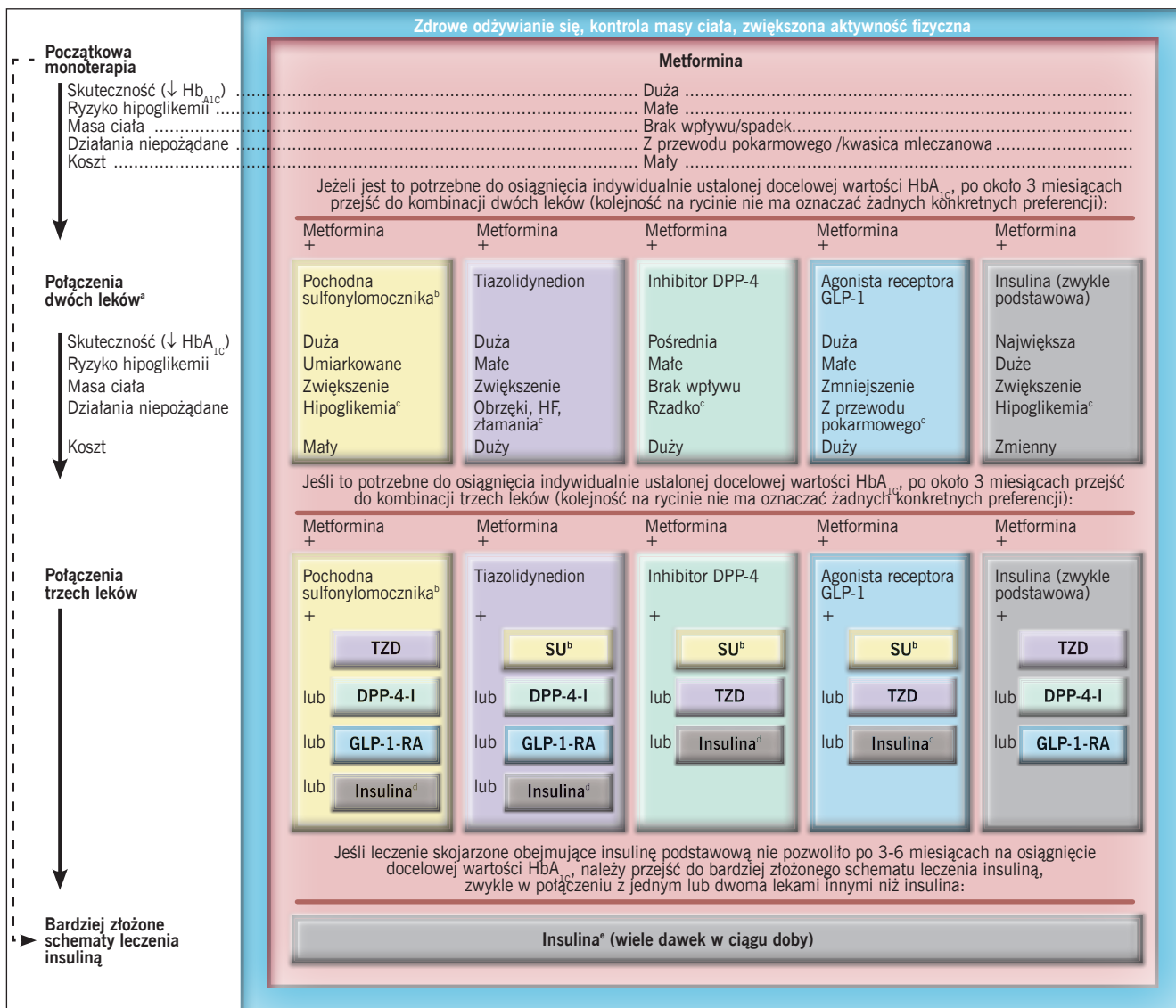
W niektórych badaniach wykazano korzyści z dołączania trzeciego leku innego niż insulina do kombinacji dwóch, która nie pozwoliła jeszcze – lub już nie pozwala – na osiągnięcie docelowej glikemii.⁸³⁻⁸⁶ Nie jest jednak zaskakujące, że na tym etapie leczenia najlepszą odpowiedź uzyskuje się zwykle po podaniu insuliny. Co więcej, ponieważ cukrzyca wiąże się z postępującą utratą komórek β , wielu chorych, zwłaszcza chorujących od dawna, będzie w końcu wymagało zastosowania insuliny, która powinna być preferowana wtedy, gdy stopień hiperglikemii (np. wartość HbA_{1c} $\geq 8,5\%$) powoduje, iż jest mało prawdopodobne, aby kolejny lek inny niż insulina przyniósł wystarczające korzyści.⁸⁷ Jeżeli próbuje się terapii trójlekowej bez użycia insuliny, chory powinien być ściśle monitorowany, a w przypadku nieskuteczności takiego leczenia należy niezwłocznie ponownie rozważyć zasadność wybranego sposobu postępowania. Należy przede wszystkim unikać utrzymywania się niekontrolowanej hiperglikemii przez wiele miesięcy.

Jeśli stosuje się kombinację trzech leków, zasadnicze znaczenie ma, rzecz jasna, łączenie leków o uzupełniających się mechanizmach działania (ryc. 2 i ryciny w dodatku internetowym). Zwiększanie liczby leków zwiększa również potencjał działań niepożądanych i interakcji leków, powoduje wzrost kosztów leczenia, a także niekorzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych. Należy omawiać z chorym uzasadnienie zastosowania każdego nowego leku, wynikające z tego korzyści, a także działania niepożądane. Kliniczna charakterystyka chorych, u których istnieje większe lub mniejsze prawdopodobieństwo odpowiedzi na określone kombinacje leków, nie została niestety dobrze zdefiniowana.

Przechodzenie do leczenia insuliną i zwiększanie dawek insuliny

Większość chorych jest niechętnie nastawiona do perspektywy rozpoczęcia leczenia wstrzyknięciami, ale jeżeli lekarz uważa, że taka zmiana terapii jest ważna, to przez odpowiednie zachęty i edukację można zwykle przezwyciężyć tę niechęć. Podawanie insuliny zaczyna się typowo od małej dawki (np. 0,1-0,2 j./kg/24 h), chociaż u chorych z cięższą hiperglikemią zasadne są większe dawki (0,3-0,4 j./kg/24 h). Najwygodniejszą strategią jest pojedyncze wstrzyknięcie insuliny podstawowej, którego pora zależy od aktywności chorego i ogólnego profilu glikemii (ryc. 3).

Mimo że szczegółowe instrukcje dotyczące dawkowania insuliny wykraczają poza zakres tematyki niniejszego stanowiska, większość chorych można nauczyć samodzielnego intensyfikowania leczenia na podstawie jednego z kilku algorytmów, z których każdy zasadniczo polega na niewielkim zwiększaniu dawki insuliny w przypadku utrzymywania się hiperglikemii.^{74,76,88} Na przykład rozsądnym podejściem jest dodawanie raz lub dwa razy w tygodniu 1-2 jednostek (lub zwiększenie dawki o 5-10% u chorych otrzymujących już większe dawki insuliny) do dawki dobowej, jeśli stężenie glukozy na czczo przewyższa uzgodniony cel leczenia.⁸⁹ Kiedy glikemia jest już bliska wartościom docelowym, zwiększanie dawki powinno być mniejsze lub dokonywane rzadziej. W przypadku wystąpienia hipoglikemii wskazane jest zmniejszenie dawki. W okresie ustalania dawki insuliny konieczny może być częsty kontakt z lekarzem (telefonicz-



RYCINA 2. Leczenie hipoglikemizujące w cukrzycy typu 2: ogólne zalecenia. Potencjalne sekwencje leczenia hipoglikemizującego przedstawiono kolejno od góry do dołu ryciny. U większości chorych zaczyna się od zmian stylu życia, w momencie rozpoznania lub wkrótce po nim dołączając metforminę w monoterapii (chyba że występują wyraźne przeciwwskazania do stosowania tego leku). Jeżeli po około 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowej wartości HbA_{1c}, należy rozważyć jedną z pięciu możliwości leczenia w połączeniu z metforminą: pochodną sulfonilomocznika, tiazolidynedion, inhibitor dipeptydylopeptydazy typu 4 (DPP-4), agonistę receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) lub insulinę podstawową (kolejność na schemacie odzwierciedla historyczną kolejność wprowadzania tych klas leków oraz drogę ich podawania, natomiast nie ma wskazywać żadnych konkretnych preferencji). Wybór zależy od charakterystyki chorego oraz leku, a nadrzędnym celem jest poprawa kontroli glikemii przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych. W wyborze możliwości leczenia pomocne może być wspólne podejmowanie decyzji z chorym. Na rycinie przedstawiono leki powszechnie stosowane w Stanach Zjednoczonych i/lub Europie. Zamiast pochodnych sulfonilomocznika można stosować szybko działające leki zwiększające wydzielanie insuliny (meglitynydy). Inne leki, których nie przedstawiono na rycinie (inhibitory α -glukozydazy, kolesewelam, agoniści dopaminy, pramlintyd) mogą być stosowane wtedy, gdy są dostępne, u wybranych chorych, ale charakteryzują się niezbyt dużą skutecznością i/lub ograniczającymi działaniami niepożądanymi. U chorych nietolerujących metforminy lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania należy wybrać początkowy lek spośród innych wymienionych klas i postępować analogicznie. W takich okolicznościach, mimo że zasadniczo nie ma opublikowanych prób klinicznych odnoszących się do tej kwestii, rozsądne jest rozważenie kombinacji trzech leków innych niż metformina. Insulina będzie prawdopodobnie skuteczniejsza niż większość innych leków jako leczenie trzeciego rzutu, zwłaszcza jeśli wartość HbA_{1c} jest bardzo duża (np. $\geq 9,0\%$). Schemat leczenia powinien obejmować podawanie insuliny podstawowej, zanim przejdzie się do bardziej złożonych schematów leczenia insuliną (ryc. 3). Przerywana strzałka po lewej stronie ryciny wskazuje możliwość szybszego przejścia od kombinacji dwóch leków bezpośrednio do podawania insuliny w wielu dawkach w ciągu doby u chorych z ciężką hiperglikemią (np. wartość HbA_{1c} $\geq 10,0-12,0\%$). DPP-4-I – inhibitor dipeptydylopeptydazy typu 4; GLP-1-RA – agonista receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1; HbA_{1c} – hemoglobina A_{1c}; HF – niewydolność serca; SU – pochodna sulfonilomocznika;

TZD – tiazolidynedion. ^aRozważyć rozpoczęcie leczenia od razu od tego etapu u chorych z bardzo dużymi wartościami HbA_{1c} (np. ≥9,0%). ^bRozważyć szybko działające leki zwiększające wydzielanie insuliny inne niż pochodne sulfonylomocznika (meglitynidy) u chorych odżywiających się nieregularnie lub z późną hipoglikemią poposiłkową podczas leczenia pochodną sulfonylomocznika. ^cPatrz dodatkowe potencjalne działania niepożądane i zagrożenia w tabeli pod „Wady”. ^dZwykle insulina podstawowa (izofanowa [NPH], glargina, detemir) w połączeniu z lekami innymi niż insulina. ^eStosowanie niektórych leków innych niż insulina można kontynuować po zastosowaniu insuliny (patrz tekst). Szczegółowe informacje na temat schematów leczenia insuliną – patrz rycina 3. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od razu od tego etapu u chorych z ciężką hiperglikemią (stężenie glukozy ≥16,7-19,4 mmol/l [≥300-350 mg/dl]; wartość HbA_{1c} ≥10,0-12,0%) oraz cechami nasilonego katabolizmu (zmniejszenie masy ciała, ketoza itd.).

nie lub za pomocą poczty elektronicznej). Lekarze mogą również, rzecz jasna, sami zwiększać dawkę insuliny podstawowej, ale to wymagałoby intensywniejszych kontaktów z chorym, niż jest to typowo możliwe w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. W tej fazie leczenia oczywiste znaczenie ma codzienne samodzielne monitorowanie glikemii przez chorego. Kiedy zostanie dobrana stabilna dawka insuliny, częstość monitorowania powinna zostać zweryfikowana.⁹⁰

W przypadku występowania istotnych poposiłkowych wzrostów glikemii (np. do >10,0 mmol/l [180 mg/dl]) należy rozważyć zastosowanie dodatkowych dawek insuliny w porach posiłków. Na taką potrzebę wskazuje sytuacja, kiedy stężenie glukozy na czczo osiągnęło już wartości docelowe, ale wartości HbA_{1c} pozostają większe od docelowych po 3-6 miesiącach zwiększania dawki insuliny podstawowej.⁹¹ To samo dotyczy sytuacji, w której w trakcie zwiększania dawki insuliny podstawowej dochodzi do znacznych spadków stężenia glukozy w nocy lub między posiłkami. W takim przypadku równoległe z wprowadzeniem insuliny w porze posiłków trzeba zmniejszyć dawkę insuliny podstawowej. Chociaż dawkę insuliny podstawowej ustala się głównie na podstawie stężenia glukozy na czczo, zasadniczo niezależnie od tego, jak duża jest łączna dobową dawkę insuliny, lekarze powinni pamiętać, że potrzeba podawania insuliny w porach posiłków staje się tym bardziej prawdopodobna, im bardziej jej dawka dobowa przekracza 0,5 j./kg, szczególnie gdy zbliża się do 1 j./kg. Celem podawania insuliny w porach posiłków jest ograniczenie poposiłkowych wzrostów stężenia glukozy, które u niektórych osób mogą być bardzo duże, co jest przyczyną złej kontroli glikemii w ciągu dnia. Cel ten można osiągnąć jedną z dwóch metod.

Najdokładniejszym i najbardziej elastycznym sposobem kontrolowania poposiłkowych wzrostów glikemii jest leczenie dawką podstawową oraz bolusami w porach posiłków (basal-bolus), które polega na dołączeniu do uprzednio stosowanej insuliny podstawowej szybko działającego analogu insuliny podawanego przed posiłkami. Jednym ze sposobów stopniowego wprowadzania takiego leczenia jest dodanie dawki insuliny przed posiłkiem odpowiedzialnym za największy wzrost glikemii w ciągu dnia – typowo jest to posiłek o największej zawartości węglowodanów, czyli często, chociaż nie zawsze, posiłek wieczorny [w Polsce będzie to raczej obiad – przyp. tłum.].⁹² Następnie można dodać drugie wstrzyknięcie przed posiłkiem wywołującym drugi co do wielkości wzrost glikemii (często śniadanie). Na koniec można dodać trzecie wstrzyknięcie przed najmniejszym posiłkiem (często lunch).⁹³ Rzeczywista poprawa glikemii po zastosowaniu tego bardziej skomplikowanego schematu leczenia w porównaniu z podawaniem samej insuliny podstawowej jest u typowych chorych na ogół

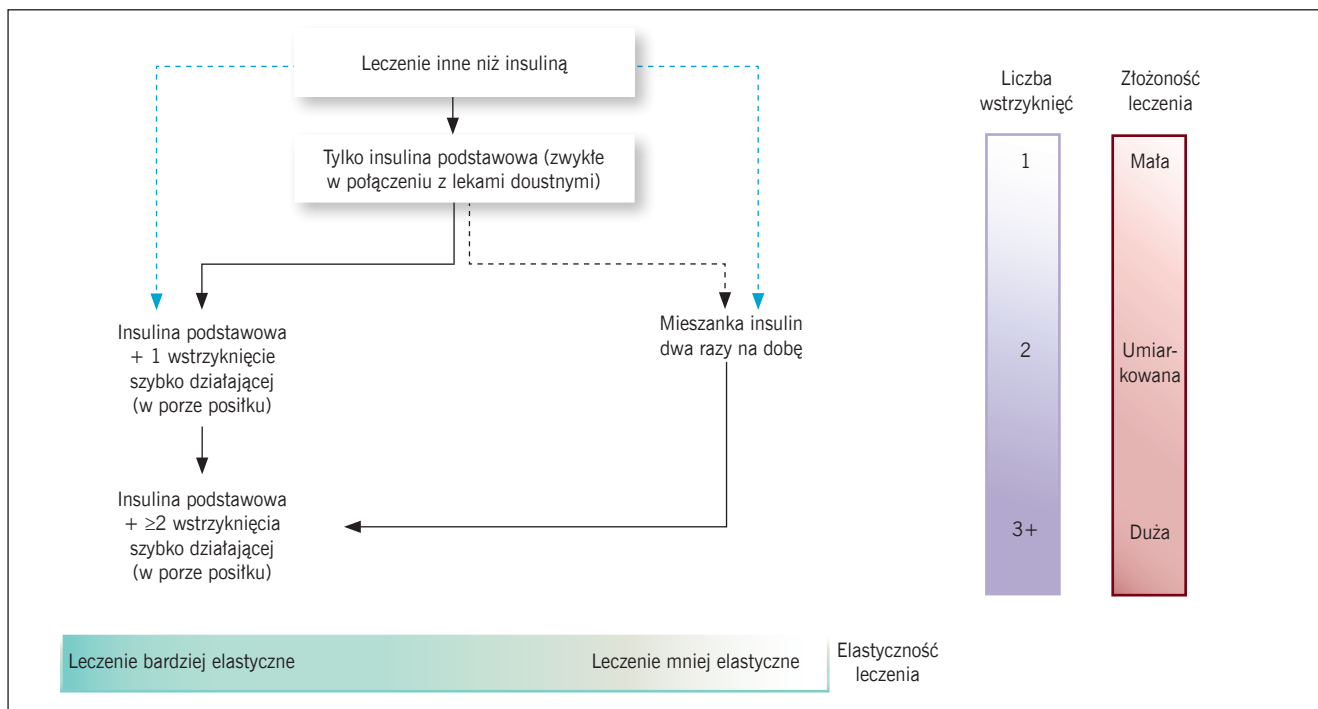
dość niewielka.⁹² Także i w tym przypadku podstawowe znaczenie ma zatem indywidualizacja leczenia, z uwzględnieniem stopnia hiperglikemii, któremu zamierza się przeciwdziałać, a także ogólnego stanu chorego. Należy podkreślić, że kiedy stosuje się takie bardziej zaawansowane schematy leczenia w celu optymalizacji kontroli glikemii, szczególnie pomocne w ustalaniu dawek insuliny mogą być dane uzyskane podczas samodzielnego monitorowania glikemii przez chorych.

Druga, być może wygodniejsza, ale zarazem mniej elastyczna metoda polega na stosowaniu fabrycznych mieszanek insuliny, czyli preparatów łączących w stałych proporcjach insulinę o pośrednim czasie działania oraz krótko działającą lub szybko działającą analog insuliny. Tradycyjnie takie preparaty podaje się dwa razy na dobę, przed posiłkiem porannym i wieczornym. Zasadniczo rzecz biorąc, w porównaniu z samą insuliną podstawową mieszanki insuliny powodują większy spadek wartości HbA_{1c}, ale często za cenę nieco częstszego występowania hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała.⁹⁴ Do wad mieszanek należy niemożność oddzielnego modyfikowania dawek krócej i dłużej działającego składnika preparatu. Ta strategia jest więc mniej elastyczna, ale może być właściwa u niektórych chorych odżywiających się regularnie i wymagających uproszczonego schematu leczenia, a podawanie samej insuliny podstawowej jest u nich niewystarczające.^{92,93} (Starszą i rzadziej stosowaną odmianą tej strategii dwóch wstrzyknięć w ciągu dnia jest metoda łączenia oddzielnych preparatów insuliny [split-mixed], polegająca na samodzielnym mieszanii przez chorego stałej ilości insuliny o pośrednim czasie działania ze zmienną ilością krótko działającej lub szybko działającego analogu insuliny. Zapewnia to większą elastyczność dawkowania.)

Główne wnioski wynikające z dziesiątków porównawczych prób klinicznych, w których stosowano insulinę w cukrzycy typu 2, są następujące:

1. Każde leczenie insuliną powoduje zmniejszenie stężenia glukozy i wartości HbA_{1c}.
2. Stosowanie wszystkich insuliny wiąże się z pewnym przyrostem masy ciała i pewnym ryzykiem hipoglikemii.
3. Im większe dawki i bardziej intensywne leczenie, tym mniejsze wartości HbA_{1c}, ale często jednocześnie większe prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych.
4. Zasadniczo długo działające analogi insuliny zmniejszają częstość występowania nocnej hipoglikemii, a szybko działające analogi insuliny zmniejszają poposiłkowe wzrosty glikemii w porównaniu z analogicznymi preparatami insuliny ludzkich (insulina izofanowa i krótko działająca), ale na ogół nie prowadzi to do klinicznie istotnego zmniejszenia wartości HbA_{1c}.

Kiedy dołącza się insulinę podstawową, często kontynuuje



RYCINA 3. Strategie sekwencyjnego leczenia insulinią w cukrzycy typu 2. Optymalnym początkowym sposobem leczenia jest zwykle stosowanie samej insuliny podstawowej, rozpoczynając od dawki 0,1-0,2 j./kg masy ciała, w zależności od stopnia hiperglikemii. Insulinę podstawową przepisuje się na ogół razem z jednym lub dwoma lekami innymi niż insulina. U chorych chętnych wykonywać więcej niż jedno wstrzyknięcie w ciągu doby i z większymi wartościami HbA_{1c} (≥9,0%) można również rozważyć stosowanie mieszanki insuliny dwa razy na dobę lub bardziej złożony schemat obejmujący insulinę podstawową oraz insulinę w porach posiłków (niebieskie przerywane strzałki). Jeżeli stopniowe zwiększanie dawki insuliny podstawowej doprowadziło do osiągnięcia zadowalającego stężenia glukozy na czczo, ale wartość HbA_{1c} jest wciąż większa od docelowej, należy rozważyć zastosowanie schematu leczenia obejmującego insulinę podstawową oraz insulinę w porach posiłków, tj. od jednego do trzech wstrzyknięć szybko działającego analogu insuliny (szczegóły w tekście). Można również rozważyć słabiej zbadane alternatywne rozwiązanie, tj. przejście od insuliny podstawowej do stosowania mieszanki insuliny dwa razy na dobę (przerywana strzałka); jeśli okaże się to nieskuteczne, należy zastosować insulinę podstawową oraz insulinę w porach posiłków. Na rycinie przedstawiono liczbę wstrzyknięć na dobę wymaganych na każdym etapie, a także względną złożoność i elastyczność leczenia. Kiedy zastosowana zostanie dana strategia leczenia, ważne jest odpowiednie dobranie dawki insuliny na podstawie przeważających wartości stężenia glukozy we krwi podawanych przez chorego. Można kontynuować podawanie innych leków niż insulina, chociaż leki zwiększające wydzielanie insuliny (pochodne sulfonilomocznika, meglitynidy) typowo odstawia się po wprowadzeniu bardziej złożonego schematu leczenia niż podawanie tylko insuliny podstawowej. Szczególnie duże znaczenie u wszystkich chorych leczonych insulinią ma dokładna edukacja dotycząca samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi, diety, wysiłków fizycznych, a także unikania hipoglikemii oraz postępowania w przypadku jej wystąpienia.

się leczenie metforminą, a przeprowadzone badania dowodzą, że takie połączenie wiąże się z mniejszym przyrostem masy ciała.⁹⁵ Wydaje się natomiast, że leki zwiększające wydzielanie insuliny nie powodują dodatkowego zmniejszenia wartości HbA_{1c} ani nie zapobiegają hipoglikemii czy przyrostowi masy ciała, kiedy już rozpocznie się leczenie insulinią, zwłaszcza po ustaleniu odpowiedniej, stabilnej dawki insuliny. Kiedy wprowadza się insulinę podstawową, kontynuacja stosowania leku zwiększającego wydzielanie insuliny może pozwolić na minimalizację początkowego pogorszenia kontroli glikemii. Należy jednak unikać leków zwiększających wydzielanie insuliny, jeśli stosuje się już dawki insuliny w porach posiłków. Dawkę tiazydinedionu należy zmniejszyć (lub w ogóle przerwać podawanie tego leku) w celu uniknięcia obrzęków i nadmiernego przyrostu masy ciała, chociaż u niektórych osób z dużym zapotrzebowaniem na insulinę wynikającym z ciężkiej insulino-

oporności te leki uwrażliwiają tkanki na działanie insuliny mogą być bardzo pomocne, zmniejszając wartość HbA_{1c} oraz wymaganą dawkę insuliny.⁹⁶ Obecnie gromadzone są dane na temat możliwości poprawy kontroli glikemii przez łączenie leków działających na układ inkretyn z insuliną podstawową i wydaje się, że u niektórych chorych połączenia z agonistami receptora GLP-1 mogą być pomocne.^{97,98} Także i w tym przypadku należy jednak dokładnie rozważyć koszty tych bardziej złożonych schematów skojarzonego leczenia.

Inne czynniki

WIEK

U starszych osób (w wieku >65-70 lat) często występuje bardziej zaawansowana miażdżycą, upośledzona czynność nerek

oraz więcej chorób współistniejących.^{99,100} Wiele takich osób jest zagrożonych występowaniem zdarzeń niepożądanych spowodowanych polipragmazją, a ponadto może się znajdować w niekorzystnej sytuacji społecznej i ekonomicznej. Oczekiwana długość życia jest skrócona, zwłaszcza w przypadku występowania odległych powikłań. Osoby te mogą być również bardziej podatne na niekorzystne następstwa hipoglikemii, na przykład zaburzenia równowagi mogą być przyczyną upadków i złamań,¹⁰¹ a graniczna wydolność serca może łatwo ulegać dekompensacji, prowadząc do katastrofalnych incydentów. Wynika z tego, że docelowa glikemia u osób w podeszłym wieku z długotrwałą lub bardziej powikłaną chorobą powinna być wyznaczana mniej ambitnie niż u młodszych, zdrowszych.²⁰ Jeżeli proste interwencje nie pozwalają na osiągnięcie niższej docelowej glikemii, jako cel leczenia można zaakceptować wartości $HbA_{1c} < 7,5-8,0\%$, podwyższając ten próg w miarę starzenia się oraz pogarszania zdolności samodzielnej opieki, funkcji poznawczych, statusu psychologicznego i ekonomicznego, a także funkcjonowania systemów wsparcia.

Podczas gdy modyfikację stylu życia można z powodzeniem wprowadzać we wszystkich grupach wiekowych, dokonując wyboru leku hipoglikemizującego u osób starszych należy kierować się przede wszystkim bezpieczeństwem jego stosowania, a zwłaszcza możliwością zabezpieczenia chorego przed hipoglikemią, niewydolnością serca, dysfunkcją nerek, złamaniami kości oraz interakcjami lekowymi. Preferowane mogą być strategie, które swoiście minimalizują ryzyko hipoglikemii.

U zdrowszych pacjentów ze znaczną oczekiwaną długością życia z czasem dochodzi do kumulacji ryzyka powikłań naczyniowych. Należy więc dążyć do niższej glikemii (np. wartości $HbA_{1c} < 6,5-7,0\%$), a także ściślejszej kontroli masy ciała, ciśnienia tętniczego i parametrów lipidowych, aby zapobiec takim powikłaniom lub opóźnić ich wystąpienie. Wymaga to zwykle leczenia skojarzonego, którego wczesne zastosowanie może stwarzać największą szansę na modyfikację procesu chorobowego i zachowanie odpowiedniej jakości życia.

MASA CIAŁA

U większości chorych na cukrzycę typu 2 (około 80%) występuje nadwaga lub otyłość.¹⁰² U takich osób intensywna interwencja dotycząca stylu życia może poprawić wydolność fizyczną, kontrolę glikemii oraz czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego już po uzyskaniu relatywnie małych zmian masy ciała.¹⁰³ Chociaż uważa się, że głównym czynnikiem prowadzącym do rozwoju cukrzycy u otyłych chorych jest insulinooporność, w rzeczywistości charakteryzują się oni podobnym do szczuplejszych stopniem dysfunkcji wysp trzustkowych.³⁷ Być może w związku z tym u osób otyłych bardziej prawdopodobne może być leczenie skojarzone.^{20,104} Mimo że powszechną praktyką u chorych o większej masie ciała jest preferowanie metforminy, co wynika z korzystnego lub przynajmniej neutralnego wpływu tego leku na masę ciała, lek ten jest równie skuteczny u osób szczupłych.⁷⁵ Wydaje się natomiast, że tiazolidynediony są skuteczniejsze u osób z większym wskaźnikiem masy ciała (BMI), chociaż przyrost masy ciała związany ze stosowaniem tych leków sprawia, że w tej grupie chorych są one paradoksalnie mniej atrakcyjnym rozwiązaniem. Stosowanie agonistów receptora

GLP-1 wiąże się z redukcją masy ciała,³⁸ która u niektórych chorych może być znaczna.

Coraz popularniejszą metodą leczenia ciężkiej otyłości jest chirurgia bariatryczna. Po takich operacjach cukrzyca typu 2 często szybko ustępuje. U większości chorych można przerwać stosowanie niektórych lub nawet wszystkich leków hipoglikemizujących, chociaż trwałość tego efektu nie jest znana.¹⁰⁵

U szczupłych chorych należy rozważyć istnienie utajonej cukrzycy autoimmunologicznej dorosłych (latent autoimmune diabetes in adults, LADA), która jest powoli postępującą postacią cukrzycy typu 1. U tych osób początkowo występuje niewielka hiperglikemia, która często odpowiada na leki doustne, ale ostatecznie rozwija się bardziej nasiloną hiperglikemią i konieczne jest intensywne leczenie insuliną.¹⁰⁶ Identyfikację takich chorych, skłaniającą do szybszego wprowadzenia insulinoterapii, może ułatwić oznaczanie miana autoprzeciwciał związanych z wyspami trzustkowymi (np. przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego [anty-GAD]).

RÓŻNICE ZALEŻNE OD PŁCI, RASY, POCHODZENIA ETNICZNEGO I CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH

Chociaż dobrze znane są pewne czynniki rasowe i etniczne, które zwiększają ryzyko cukrzycy (większa insulinooporność u Latynosów,¹⁰⁷ bardziej nasiloną dysfunkcją komórek β u osób pochodzących ze wschodniej Azji¹⁰⁸), wykorzystywanie tych informacji do wyboru optymalnych strategii terapeutycznych jest wciąż w początkowej fazie. Nie jest to zaskakujące, gdy weźmiemy pod uwagę poligeniczne podłoże choroby. Mimo że dobieranie mechanizmu działania leku do czynników, które leżą u podłoża hiperglikemii u danego chorego, wydaje się logiczne, to dostępnych jest niewiele danych porównawczych odnoszących się do strategii leczenia opartych na takim podejściu.¹⁰⁹ Jest jednak kilka wyjątków, dotyczących głównie monogenowych wariantów cukrzycy, które są często mylone z cukrzycą typu 2, takich jak cukrzyca typu MODY (maturity-onset diabetes of the young), której kilka typów odpowiada preferencyjnie na pochodne sulfonylomocznika.¹¹⁰ Chociaż nie obserwuje się wyraźnych różnic odpowiedzi na leki hipoglikemizujące w zależności od płci, to niektóre działania niepożądane (np. utrata masy kostnej podczas stosowania tiazolidynedionów) mogą budzić większe obawy u kobiet.

CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Choroba wieńcowa

Ze względu na częstość rozwoju miażdżycy u chorych na cukrzycę typu 2 optymalne strategie leczenia pacjentów z chorobą wieńcową lub z grupy dużego ryzyka choroby wieńcowej mają duże znaczenie. Ponieważ hipoglikemia może nasilać niedokrwienie mięśnia sercowego, a także wywoływać zaburzenia rytmu serca,¹¹¹ należy w miarę możliwości unikać stosowania leków sprzyjających występowaniu tego niepożądanego objawu. Jeżeli jednak takie leki są konieczne do uzyskania docelowej glikemii, chorzy wymagają odpowiedniej edukacji w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. Ze względu na możliwy wpływ na kanały potasowe w sercu wysunięto przypuszczenie, że niektóre pochodne sulfonylomocznika nasilają niedokrwienie mięśnia sercowego przez wpływ na hartowanie przez niedokrwienie (ischemic preconditioning),¹¹² ale rzeczywiste kliniczne znaczenie tego objawu pozostaje nie-

udowodnione. Metformina może przynosić pewne korzyści sercowo-naczyniowe i wydaje się użytecznym lekiem u chorych z chorobą wieńcową, o ile nie ma – często występujących – przeciwwskazań do jej stosowania.³² W jednym badaniu wykazano, że pioglitazon spowodował niewielkie zmniejszenie częstości występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z rozpoznaną chorobą makronaczyniową. Można więc również rozważyć stosowanie tego leku, chyba że występuje niewydolność serca.⁶⁰ W bardzo wstępnych doniesieniach leczenie agonistami receptora GLP-1 i inhibitorami DPP-4 wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego lub korzystnym wpływem na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, ale nie ma długoterminowych danych na temat klinicznych wyników leczenia.¹¹³ Uzyskano również bardzo ograniczone dane wskazujące, że inhibitory α -glukozydazy¹¹⁴ i bromokryptyna¹¹⁵ mogą zmniejszać częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Niewydolność serca

Wraz ze starzeniem się populacji oraz uzyskanym w ostatnim czasie zmniejszeniem śmiertelności po zawale mięśnia sercowego coraz częściej zdarza się, że u chorego na cukrzycę występuje postępująca niewydolność serca.¹¹⁶ Ta populacja chorych stwarza szczególne problemy ze względu na poli-pragmatyzację, częste hospitalizacje, a także przeciwwskazania do stosowania różnych leków. U takich chorych należy unikać tiazolidynedionów.^{117,118} Metformina, dawniej przeciwwskazana w niewydolności serca, obecnie może być stosowana, jeśli dysfunkcja komory nie jest ciężka, stan układu krążenia stabilny, a czynność nerek prawidłowa.¹¹⁹ Jak wspomniano wyżej, obecnie prowadzone są badania dotyczące wpływu na układ sercowo-naczyniowy leków działających za pośrednictwem układu inkretyn, w tym na czynność lewej komory.¹²⁰

Przewlekła choroba nerek

Nefropatia jest bardzo częsta w cukrzycy typu 2, a umiarkowane lub ciężkie upośledzenie czynności nerek (oszacowana filtracja kłębuszkowa [GFR] <60 ml/min) stwierdza się u około 20-30% chorych.^{121,122} U osób z postępującą dysfunkcją nerek istnieje zwiększone ryzyko hipoglikemii, które ma wieloczynnikowe podłoże. Insulina oraz w pewnym stopniu również hormony układu inkretyn są eliminowane wolniej, podobnie jak te leki hipoglikemizujące, które są wydalane przez nerki. Konieczne może więc być zmniejszenie dawki, należy zwracać uwagę na przeciwwskazania, a konsekwencje leczenia (hipoglikemia, retencja płynów itd.) wymagają uważnej oceny.

W obecnej oficjalnej charakterystyce tego produktu leczniczego w Stanach Zjednoczonych przestrzega się przed stosowaniem metforminy u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 133 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 1,5 \text{ mg/dl}$) u mężczyzn oraz $\geq 124 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 1,4 \text{ mg/dl}$) u kobiet. Metformina jest wydalana przez nerki i opisywano przypadki kwasicy mleczanowej u chorych z niewydolnością nerek.¹²³ Trwają jednak dyskusje na temat tego, czy te wartości progowe nie są zbyt restrykcyjne i czy chorzy z niewielkim lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek nie odnieśliby więcej korzyści niż szkód ze stosowania metforminy.^{124,125} W Wielkiej Brytanii wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) są mniej restrykcyjne i bardziej oparte na dowodach z badań naukowych niż w Stanach Zjednoczonych; zasadniczo zezwala się na stosowanie metforminy, jeżeli

GFR jest nie mniejsza niż 30 ml/min, a począwszy od wartości 45 ml/min zaleca się zmniejszenie dawki.¹⁴ Ponieważ obecnie powszechnie podaje się oszacowaną GFR, wydaje się, że te zalecenia są bardzo rozsądne.

Większość leków zwiększających wydzielanie insuliny jest w istotnym stopniu eliminowana przez nerki (do wyjątków należą repaglinid i nateglinid), a więc ryzyko hipoglikemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest większe. W przypadku większości z tych leków konieczna jest znaczna ostrożność w przypadku większego stopnia dysfunkcji nerek. W tej grupie chorych należy szczególnie unikać glibenklamidu, który charakteryzuje się długim czasem działania i aktywnymi metabolitami. Pioglitazon nie jest wydalany przez nerki, a więc nie ma ograniczeń jego stosowania w przewlekłej chorobie nerek. Problemem może być jednak retencja płynów. Wśród inhibitorów DPP-4 wspólną cechą sitagliptyny, wildagliptyny i saksagliptyny jest znaczna eliminacja przez nerki. W przypadku zaawansowanej przewlekłej choroby nerek konieczne jest zmniejszenie dawki. Wyjątkiem w tej grupie leków jest linagliptyna, eliminowana głównie drogą jelitowo-wątrobową. Spośród inhibitorów receptora GLP-1 ekksenatyd jest przeciwwskazany w przewlekłej chorobie nerek w stadium 4 i 5 (GFR <30 ml/min), ponieważ jest eliminowany przez nerki. Bezpieczeństwo liraglutylu w przewlekłej chorobie nerek nie zostało ustalone, chociaż badania farmakokinetyczne wskazują, że stężenie leku nie zmienia się, ponieważ czynność nerek nie wpływa na jego eliminację.

Większe upośledzenie czynności nerek wiąże się ze zmniejszeniem szybkości eliminacji wszystkich insulin. Ich dawki muszą więc być zwiększane ostrożnie i trzeba zdawać sobie sprawę z możliwości dłuższego utrzymywania się ich działania.

Dysfunkcja wątroby

U chorych na cukrzycę typu 2 często występuje stłuszczenie wątroby, a także inne rodzaje chorób wątroby.¹²⁶ Uzyskano wstępne dowody, iż chorzy ze stłuszczeniem wątroby mogą odnieść korzyści z leczenia pioglitazonem.^{45,127,128} Leku tego nie należy stosować u osób z aktywną chorobą wątroby lub aktywnością aminotransferazy alaninowej przekraczającą ponad 2,5 razy górną granicę zakresu wartości prawidłowych. U chorych ze stłuszczeniem wątroby, ale mniejszymi nieprawidłowościami w badaniach czynności wątroby, ten lek uwrażliwiający na działanie insuliny może być korzystny. Pochodne sulfonilomocznika mogą w rzadkich przypadkach wywoływać nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, ale nie są formalnie przeciwwskazane u chorych z dysfunkcją wątroby, u których można również stosować meglitynidy. Jeżeli choroba wątroby jest nasiloną, należy unikać leków zwiększających wydzielanie insuliny ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii. U chorych z mało nasiloną chorobą wątroby można stosować leki działające na układ inkretyn, z wyjątkiem przypadków współistnienia zapalenia trzustki w wywiadzie. U chorych z upośledzeniem czynności wątroby nie ma ograniczeń stosowania insuliny, która jest zresztą preferowanym lekiem w przypadku zaawansowanej choroby wątroby.

Hipoglikemia

Hipoglikemię w cukrzycy typu 2 uważano przez długi czas za błąd powikłanie, ponieważ zdarza się rzadziej niż w cukrzycy typu 1. Ostatnio jednak zaczęła ona wywoływać

obawy, wynikające głównie z wyników niedawnych prób klinicznych, a także pewnych danych z badań przekrojowych, które wskazują na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności mózgu u osób z powtarzającymi się epizodami hipoglikemii. W badaniu ACCORD częstość występowania zarówno niewielkiej, jak i ciężkiej hipoglikemii wśród chorych leczonych intensywnie była duża – trzykrotnie większa niż w związku z konwencjonalnym leczeniem.¹²⁹ Pozostaje niejasne, czy to hipoglikemia była przyczyną zwiększonej śmiertelności w grupie intensywnego leczenia.^{130,131} Wiadomo jednak, że hipoglikemia jest bardziej niebezpieczna u osób w podeszłym wieku oraz że zawsze występuje tym częściej, im mniejsza jest docelowa glikemia. Hipoglikemia może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, ale również do wypadków oraz upadków (bardziej niebezpiecznych u osób w podeszłym wieku),¹³² a także być przyczyną zawrotów głowy (które wywołują upadki), splątania (które powoduje, że inne leki nie są przyjmowane lub są stosowane w niewłaściwy sposób) lub zakażeń (na przykład aspiracja treści pokarmowej podczas snu, prowadząca do zapalenia płuc). Hipoglikemia może być systematycznie zbyt rzadko zgłaszana jako przyczyna zgonu, a więc rzeczywiste jej występowanie może być niedoszacowane. Do dodatkowych istotnych konsekwencji częstej hipoglikemii należą także niezdolność do pracy oraz brak wiary chorego (a także członków jego rodziny lub opiekunów) w możliwość samodzielnego funkcjonowania. Dlatego też przy wyborze leków u osób z grupy ryzyka należy preferować takie, które nie wywołują hipoglikemii, a dodatkowo konieczne może być bardziej liberalne wyznaczanie docelowej stężenia glukozy we krwi podczas leczenia.

Kierunki przyszłych badań/potrzeby badawcze

Dostępnych jest stosunkowo niewiele danych z porównawczych badań różnych leków hipoglikemizujących w leczeniu cukrzycy typu 2, zwłaszcza wykraczających poza monoterapię metforminą.⁷⁰ Istnieje istotna potrzeba przeprowadzenia wysokiej jakości badań porównawczych dotyczących skuteczności leczenia, nie tylko w odniesieniu do kontroli glikemii, ale również kosztów i tych wyników leczenia, które mają największe znaczenie dla chorych – jakości życia oraz unikania powikłań chorobowych i ograniczających życie, a zwłaszcza chorób układu sercowo-naczyniowego.^{19,23,70} Kolejną kwestią, co do której należy uzyskać więcej danych, jest koncepcja trwałości skutecznego leczenia (często przypisywanej zachowaniu czynności komórek β), która stabilizuje kontrolę metaboliczną i zmniejsza przyszłe obciążenia chorych związane z leczeniem. W przyszłości decyzje terapeutyczne będą, być może, podejmowane z wykorzystaniem danych farmakogenetycznych, które pozwolą klinicydom zalecać leczenie u poszczególnych chorych na podstawie wskaźników predykcyjnych odpowiedzi na określone leki, a także podatności na występowanie zdarzeń niepożądanych. Potrzebujemy więcej danych klinicznych na temat tego, w jaki sposób fenotyp oraz inne elementy charakterystyki chorego i samej choroby powinny wpływać na wybór leków. W miarę jak do arsenału środków wykorzystywanych w leczeniu cukrzycy typu 2 wprowadzane są nowe leki, korzyści oraz bezpieczeństwo ich stosowania powinny być

wykazywane w badaniach porównujących je z najlepszym obecnym leczeniem, wystarczająco dużych pod względem zarówno liczebności, jak i czasu trwania, aby można było uzyskać miarodajne dane na temat istotnych wyników leczenia. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że bezpośrednie porównania wszystkich potencjalnych kombinacji i permutacji musiałyby obejmować tak wiele różnych możliwości, że ich przeprowadzenie jest niemożliwe.¹³³ Rzetelna ocena oparta na dostępnych informacjach oraz umiejętności doświadczonych klinicystów będzie więc zawsze potrzebna.

Zagadnienia kluczowe

- Docelowa glikemia i leczenie hipoglikemizujące muszą być indywidualizowane.
- Podstawą każdego schematu leczenia cukrzycy typu 2 pozostają dieta, wysiłek fizyczny oraz edukacja.
- Optymalnym lekiem pierwszego rzutu jest metformina, jeżeli nie ma przeciwwskazań do jej stosowania.
- Dostępne są jedynie ograniczone dane ułatwiające wybór kolejnych leków po metforminie. Rozsądne jest leczenie skojarzone z wykorzystaniem dodatkowych 1-2 leków dostępnych lub podawanych we wstrzyknięciach, z doбором kombinacji leków w taki sposób, aby w miarę możliwości zminimalizować działania niepożądane.
- Ostatecznie wielu pacjentów będzie wymagało leczenia insuliną – samą lub w połączeniu z innymi lekami umożliwiającymi utrzymanie odpowiedniej kontroli glikemii.
- O ile to możliwe, wszystkie decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i z uwzględnieniem jego preferencji, potrzeb oraz wartości.
- Ważnym celem leczenia powinno być wszechstronne zmniejszanie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Podziękowania

Niniejsze stanowisko ekspertów zostało przygotowane na wspólne życzenie ADA i EASD, które zaaprobowaly ostateczną wersję dokumentu. Proces opracowywania stanowiska obejmował szeroko zakrojony przegląd piśmiennictwa, trzy bezpośrednie spotkania autorów, kilka telekonferencji oraz wielokrotnie poprawki tekstu drogą komunikowania się pocztą elektroniczną. Dziękujemy następującym ekspertom, którzy dokonali krytycznej analizy wstępnej wersji niniejszego stanowiska: James Best, Melbourne Medical School, The University of Melbourne, Melbourne, Australia; Henk Bilo, Isala Clinics, Zwolle, Holandia; John Boltri, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA; Thomas Buchanan, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, Kalifornia, USA; Paul Callaway, University of Kansas School of Medicine-Wichita, Wichita, Kansas, USA; Bernard Charbonnel, University of Nantes, Nantes, Francja; Stephen Colagiuri, The University of Sydney, Sydney, Australia; Samuel Dagogo-Jack, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, USA; Margo Farber, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan, USA; Cynthia Fritschi, College of Nursing, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA; Rowan Hillson, The Hillingdon Hospital, Uxbridge, Wielka Brytania; Faramarz Ismail-Beigi, Case Western Reserve University School of Medicine/Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio, USA; Devan Kansagara, Oregon Health & Science University/Portland VA Medical Center, Portland, Oregon, USA; Ilias Migdalis, NIMTS Hospital, Ateny, Grecja; Donna Miller, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, Kalifornia, USA; Robert Ratner, MedStar Health Research Institute/Georgetown University School of Medicine, Washington, Dystrykt Kolumbia, USA; Julio Rosenstock, Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, Teksas, USA; Guntram Schernthaner, Rudolfstiftung Hospital, Wiedeń, Austria; Robert Sherwin, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; Jay Skyler, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Floryda, USA; Gerilyn Spollett, Yale University School of Nursing, New Haven, Connecticut, USA; Ellie Strock, International Diabetes Center, Minneapolis, Minnesota, USA; Agathocles Tsatsoulis, University of Ioannina, Ioannina, Grecja; Andrew Wolf, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Wirginia, USA; Bernard

Zinman, Mount Sinai Hospital/ University of Toronto, Toronto, Ontario, Kanada. American Association of Diabetes Educators, American College of Physicians, Endocrine Society oraz kilka innych organizacji, które wyraziły życzenie pozostać anonimowymi, wyznaczyły recenzentów, którzy wzięli udział w przygotowaniu ostatecznej wersji stanowiska. Ta współpraca nie oznacza oficjalnego poparcia przez te organizacje lub osoby. Ostateczna wersja również została zrecenzowana i zaakceptowana przez Komitet ds. Praktyki Zawodowej (Professional Practice Committee) ADA oraz Zespół ds. Nadzoru nad Wytycznymi i Stanowiskami (Panel for Overseeing Guidelines and Statements) EASD. Jesteśmy wdzięczni dr Sue Kirkman z ADA za wskazówki i wsparcie podczas tego procesu. Dziękujemy również Carol Hill i Mary Merkin za pomoc administracyjną.

Źródła finansowania

Trzy bezpośrednie spotkania autorów oraz podróże niektórych członków grupy przygotowującej niniejszy dokument zostały sfinansowane przez EASD i ADA. D.R. Matthews otrzymał wsparcie finansowe z National Institute for Health Research.

Konflikty interesów

W ciągu ostatnich 12 miesięcy zadeklarowano następujące powiązania z firmami, których produkty lub usługi mają bezpośredni związek z tematyką niniejszego dokumentu:

R.M. Bergenstal: członkostwo zespołów doradców naukowych, konsultacje oraz kliniczne badania naukowe dla firm Abbott Diabetes Care, Amylin, Bayer, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Calibra, DexCom, Eli Lilly, Halozyme, Helmsley Trust, Hygieia, Johnson & Johnson, Medtronic, NIH, Novo Nordisk, Roche, Sanofi oraz Takeda (wszystkie w ramach kontraktów z pracodawcą). Odziedziczone udziały w firmie Merck (własność rodzinna).

J.B. Buse: badania naukowe i konsultacje dla firm Amylin Pharmaceuticals, Inc., AstraZeneca; Biondiel Inc., Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb Company, Diartis Pharmaceuticals, Inc., Eli Lilly and Company, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Halozyme Therapeutics, Johnson & Johnson, Medtronic MiniMed; Merck & Co., Inc., Novo Nordisk, Pfizer Inc., Sanofi; oraz TransPharma Medical Ltd (wszystkie w ramach kontraktów z pracodawcą).

M. Diamant: członkini zespołów doradców firm Abbott Diabetes Care, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk oraz Poxel Pharma. Konsultantka firm Astra-BMS oraz Sanofi. Wykładowca firm Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme oraz Novo Nordisk. Vrije Universiteit (VU University), otrzymuje za pośrednictwem dr Diamanta granty na badania naukowe od firm Amylin/Eli Lilly, MSE, Novo Nordisk oraz Sanofi (wszystkie w ramach kontraktów z fundacją badawczą tej instytucji).

E. Ferrannini: członkostwo zespołów doradców naukowych lub wykłady wygłaszane dla firm Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, BMS/AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Novartis oraz Sanofi. Granty na badania naukowe od firm Eli Lilly & Co. oraz Boehringer Ingelheim.

S.E. Inzucchi: doradca lub konsultant firm Merck, Takeda oraz Boehringer Ingelheim. Fundusze na badania naukowe lub inne środki dla Yale University: firmy Eli Lilly oraz Takeda. Uczestnictwo w medycznych projektach edukacyjnych finansowanych z nieograniczonych grantów przyznanych Yale University przez firmy Amylin, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Merck, Novo Nordisk oraz Takeda.

D.R. Matthews: otrzymał honoraria za konsultacje w ramach zespołów doradców firm Novo Nordisk, GlaxoSmithKline, Novartis, Eli Lilly, Johnson & Johnson oraz Servier. Otrzymał fundusze na badania naukowe od firm Johnson & Johnson oraz Merck Sharp & Dohme. Wygłaszał wykłady dla firm Novo Nordisk, Servier oraz Novartis.

M. Nauck: otrzymał granty na badania naukowe (dla swojej instytucji) od firm AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novartis Pharma, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Roche oraz Tolerx. Otrzymywał honoraria za konsultacje, fundusze na pokrycie kosztów podróży oraz honoraria za wykłady od firm AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Diartis, Eli Lilly & Co., F. Hoffmann-La Roche Ltd, Intarcia Therapeutics, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis Pharma oraz Versartis.

A.L. Peters: otrzymywała honoraria za wykłady i/lub doraźne konsultacje od firm Amylin, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda oraz Boehringer Ingelheim.

A. Tapanas: otrzymywał fundusze na podróże, grant edukacyjny, grant na badania naukowe oraz honoraria za wykłady od firm Merck Serono, Novo Nordisk oraz Novartis.

R. Wender: nie zgłosił żadnych konfliktów interesów.

Oświadczenie dotyczące wkładu autorów w niniejszą pracę

Wszyscy wymienieni z nazwiska członkowie grupy autorów przyczynili się w istotnym stopniu do powstania niniejszego dokumentu, w tym każdy z nich napisał część jego tekstu. Uczestniczyli oni w bezpośrednich spotkaniach i telekonferencjach. Wszyscy autorzy dostarczyli szczegółowych informacji stanowiących treść niniejszego dokumentu i zaakceptowali jego ostateczną wersję. S.E. Inzucchi oraz D.R. Matthews kierowali tymi pracami, przewodniczyli im i koordynowali je, prowadząc wielokrotnie korespondencję pocztą elektroniczną z wszystkimi uczestnikami.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Diabetes Spectrum*, Vol. 25, No. 3, 2012, p. 154: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386–399
2. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med* 2010;123:374.e9–374.e18
3. Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2011;60:1–23
4. Nolan JJ. Consensus guidelines, algorithms and care of the individual patient with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1247–1249
5. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2010;123(Suppl.):S12–S18
6. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:854–860
7. Matthews DR, Tapanas A. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:216–218
8. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187–192
9. Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose control in type 2 diabetes—whose agenda? *Lancet* 2011;377:1220–1222
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17–30
11. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, International Diabetes Federation, 2005
12. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycaemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540–559
13. Berard LD, Booth G, Capes S, Quinn K, Woo V. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008;32:S1–S201
14. NICE. Type 2 Diabetes: The Management of Type 2 Diabetes: NICE Clinical Guideline 87. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009
15. Home P, Mant J, Diaz J, Turner C; Guideline Development Group. Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2008;336:1306–1308
16. Davidson JA. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2010;85(Suppl.):S27–S37
17. DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med* 2010;123(Suppl.):S38–S48
18. Murad MH, Shah ND, Van Houten HK, et al. Individuals with diabetes preferred that future trials use patient-important outcomes and provide pragmatic inferences. *J Clin Epidemiol* 2011;64:743–748
19. Glasgow RE, Peeples M, Skovlund SE. Where is the patient in diabetes performance measures? The case for including patient-centered and self-management measures. *Diabetes Care* 2008;31:1046–1050
20. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554–559
21. Mullan RJ, Montori VM, Shah ND, et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009;169:1560–1568
22. Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010;53:1258–1269
23. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008;299:2543–2549

24. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, Groop L, Rizza RA, Rotter JI. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1566–1574
25. Committee on Quality of Health Care in America: Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC, The National Academies Press, 2001
26. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al.; Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. *JAMA* 2000;284:1290–1296
27. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia* 2008;51:921–925
28. Shah ND, Mullan RJ, Breslin M, Yawn BP, Ting HH, Montori VM. Translating comparative effectiveness into practice: the case of diabetes medications. *Med Care* 2010;48(Suppl.):S153–S158
29. 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
30. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al.; 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
31. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34:877–890
32. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al.; 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
33. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589
34. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559
35. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572
36. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298. Erratum 52:2470
37. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:493–500
38. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011;124(Suppl.):S3–S18
39. Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab* 2010;11:349–352
40. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med* 2009;122(Suppl.):S3–S10
41. Groop LC, Ferrannini E. Insulin action and substrate competition. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993;7:1007–1032
42. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11–S61
43. Akalin S, Bertorp K, Ceriello A, et al.; Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 2009;63:1421–1425
44. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011;305:1350–1351
45. Ahmed MH, Byrne CD. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:188–195
46. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ* 2009;339:b2803
47. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003;22:331–339
48. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al.; American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27:2067–2073
49. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al.; American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl. 1):S61–S78
50. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al.; PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485–495
51. Gordon NF, Salmon RD, Franklin BA, et al. Effectiveness of therapeutic lifestyle changes in patients with hypertension, hyperlipidemia, and/or hyperglycemia. *Am J Cardiol* 2004;94:1558–1561
52. Wing RR, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006;355:1563–1571
53. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218–1227
54. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574–579
55. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221–228
56. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2699–2716
57. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–2433
58. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE- : two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005;28:2093–2099
59. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–1118
60. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289
61. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010;170:1191–1201
62. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916–922
63. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696–1705
64. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7–18
65. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, de Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(Issue 4) CD005061. DOI: 10.1002/14651858.CD005061.pub2
66. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:384–392
67. DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:789–794
68. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:535–562
69. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med* 2010;123(Suppl.):S28–S37
70. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602–613
71. Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract* 2008;62:845–847
72. Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305–1310
73. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937–948
74. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736–1747
75. Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. 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-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269–1274
76. Riddle MC. The Treat-to-Target Trial and related studies. *Endocr Pract* 2006; 12(Suppl. 1):71–79
77. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408–416
78. Simonson GD, Cuddihy RM, Reader D, Bergenstal RM. International Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm. *Diabetes Management* 2011;1:175–189
79. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al.; Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network metaanalysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672–679

80. Karagiannis T, Paschos P, Paletas P, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e1369
81. Cryer PE. Severe iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:4–5
82. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011;342:d1309
83. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083–1091
84. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al.; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4MetITZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224–1230
85. Roberts VL, Stewart J, Issa M, Lake B, Melis R. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2005;27:1535–1547
86. Bell DS, Dharmalingam M, Kumar S, Sawakhande RB. Triple oral fixed-dose diabetes poly pill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TriED study-II). *Diabetes Obes Metab* 2011;13:800–805
87. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554–559
88. Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care* 2007;30:1364–1369
89. Davies M, Storms F, Shuter S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005;28:1282–1288
90. Garber AJ. The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(Suppl. 5):10–13
91. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020–1027
92. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlainic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17:395–403
93. Raccach D. Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(Suppl. 2):76–82
94. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther* 2007;29:1254–1270
95. Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:182–188
96. Strowig SM, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:633–641
97. Buse JB. Type 2 diabetes mellitus in 2010: individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:67–68
98. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:167–177
99. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 2003;26:2075–2080
100. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29–36
101. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:2041–2044
102. Shuk D, Boeing H, Montonen J, et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2011;174:22–34
103. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, et al.; Look AHEAD Research Group. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2011;34:2152–2157
104. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385–411
105. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248–256.e5
106. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia* 2005;48:695–702
107. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427–436
108. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care* 1995;18:747–753
109. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3–19
110. Malecki MT, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:607–616
111. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010;53:1552–1561
112. Riveline JP, Danchin N, Ledru F, Varroud-Vial M, Charpentier G. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab* 2003;29:207–222
113. Sulistio M, Carothers C, Mangat M, Lujan M, Oliveros R, Chilton R. GLP-1 agonist-based therapies: an emerging new class of antidiabetic drug with potential cardioprotective effects. *Curr Atheroscler Rep* 2009;11:93–99
114. Hanefeld M, Schaper F. Acarbose: oral anti-diabetes drug with additional cardiovascular benefits. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:153–163
115. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2010;33:1503–1508
116. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 2007;99:113B–132B
117. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129–1136
118. Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Review article: Thiazolidinediones and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:146–152
119. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007;335:508–512
120. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 2008;117:574–584
121. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* 2011;34:1329–1336
122. Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther* 2009;31:2608–2617
123. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454–2459
124. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431–1437
125. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118:c380–c383
126. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1–16, vii
127. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–649
128. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, van Waasberghe JH, Diamant M, Heine RJ. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int* 2006;26:1015–1017
129. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al.; ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818–828
130. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909
131. Riddle MC. Counterpoint: Intensive glucose control and mortality in ACCORD—still looking for clues. *Diabetes Care* 2010;33:2722–2724
132. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 2010;44:712–717
133. Rodbard D. The combinatorics of medication precludes evidence-based algorithms for therapy. *Diabetologia* 2010;53:2456–2457
134. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494