

Leczenie cukrzycy: doustne leki przeciwcukrzycowe

Michael J. Fowler, MD

Nota wydawcy

Artykuł stanowi trzecią część z 8-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy. Ta seria jest uaktualnieniem 12-częściowej serii opublikowanej na łamach *Clinical Diabetes* w latach 2006-2009. Artykuły z poprzedniej serii są dostępne pod adresem <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach *Diabetologii po Dyplomie*.

Epidemia cukrzycy typu 2 w Stanach Zjednoczonych i na całym świecie nadal szybko rośnie. Około 19 milionów osób w Stanach Zjednoczonych może mieć cukrzycę.¹ Większość choruje na cukrzycę typu 2 wywołaną względnym niedoborem insuliny nakładającym się na insulinooporność.²

U większości chorych leczenie rozpoczyna się od zmian w diecie i aktywności fizycznej lub włączenia ich w schemat leczniczy. Niestety, w przypadku większości chorych nie udaje się skutecznie kontrolować cukrzycy typu 2 wyłącznie za pomocą modyfikacji stylu życia, co zmusza do wdrożenia u nich również leczenia farmakologicznego.

Z kilku przyczyn doustne leki przeciwcukrzycowe są zazwyczaj pierwszymi stosowanymi w terapii cukrzycy typu 2. Ze względu na szeroki zakres skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i mechanizmów działania ważne, aby klinicyści rozumieli zasady korzystania z każdej klasy leków, co pozwoli na optymalizację kontroli cukrzycy. W tym artykule dokonano przeglądu głównych klas doustnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, z podkreśleniem korzyści i ryzyka wynikających z ich podawania. Należy pamiętać, że w cukrzycy typu 1 występuje bezwzględny niedobór komórek β trzustki, dlatego większość doustnych leków przeciwcukrzycowych nie jest wskazanych do leczenia tej grupy chorych. Doustne leki przeciwcukrzycowe nie zostały również przebadane lub zatwierdzone do stosowania u kobiet w ciąży.

Metformina

Metformina jest jedynym lekiem z klasy biguanidów dopuszczonym do obrotu w Stanach Zjednoczonych. Zastąpiła inny biguanid, fenforminę, którą wycofano z rynku w 1975 roku ze względu na skłonność do wywoływania kwasicy mleczanowej.^{3,4} Dostępna w postaci krótko działającej i o powolnym uwalnianiu metformina jest jednym z najstarszych i najbezpieczniejszych leków doustnych stosowanych w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2.

Metformina działa przede wszystkim przez ograniczenie wytwarzania glukozy w wątrobie i ma stosunkowo mniejszy wpływ na zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę. Badania izotopowe sugerują, iż wątrobowe wytwarzanie glukozy jest zmniejszane głównie dzięki hamowaniu glukoneogenezy, której poziom może się obniżyć nawet o 75%.⁴ Chorzy przyjmujący metforminę również mają mniejsze stężenia insuliny na czczo.

U większości chorych przyjmujących metforminę obserwuje się zmniejszenie masy ciała, a u 88% dochodzi do utraty tkanki tłuszczowej. U chorych z prawidłową czynnością nerek i u osób bez chorób współistniejących metformina nie zwiększa stężenia kwasu mlekowego w osoczu ani wskaźnika obrotu metabolicznego.^{4,5} Utrata masy ciała obserwowana po rozpoczęciu leczenia metforminą występuje nawet bez zmian w zakresie wydatku energetycznego.⁴

Głównym klinicznym skutkiem działania metforminy jest zmniejszanie stężenia

glukozy na czczo, co przyczynia się z kolei do zmniejszenia wartości hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}). Stopień działania klinicznego różni się między poszczególnymi chorymi, ale u większości obserwuje się redukcję wartości HbA_{1c} o około 1,5 punktu procentowego.⁶ W związku z tym, że metformina działa głównie przez hamowanie glukoneogenezy wątrobowej, można ją zakwalifikować do grupy leków przeciwhiperlikemicznych, a nie hipoglikemizujących, takich jak insulina czy pochodne sulfonilomocznika. W związku z tym hipoglikemia podczas leczenia metforminą występuje dość rzadko. Metformina ma dodatkowe działanie w postaci umiarkowanego zmniejszania stężeń triglicerydów w osoczu, co jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL).³

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi metforminy są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, łącznie z nudnościami, wymiotami, utratą łaknienia i biegunką. U większości chorych rozpoczynających leczenie metforminą obserwuje się istotną łagodną utratę masy ciała, co prawdopodobnie jest spowodowane opisywanym działaniem leku. Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego u większości chorych stopniowo ustępują, dlatego leczenie metforminą rozpoczyna się od małych dawek, takich jak 500-850 mg podawanych w czasie śniadania i kolacji, które następnie zwiększa się powoli do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2550 mg. Niektórzy chorzy zgłaszają również metaliczny posmak w ustach podczas przyjmowania leku.³ Przestrzeganie zasad leczenia przez chorego może być lepsze wtedy, kiedy zastosujemy preparat o przedłużonym zamiast o natychmiastowym uwalnianiu, który można przyjmować raz lub dwa razy na dobę.⁷

Kwasica mleczanowa występuje rzadko, ale jest potencjalnie śmiertelnym powikłaniem leczenia metforminą. Zapadalność na nią jest bardzo mała – <1 przypadek

na 100 000 leczonych.^{6,8} Kwasica mleczanowa może być wywołana przez niezwykle duże stężenia metforminy w krwiobiegu lub przez jakikolwiek stan prowadzący do hipoksji i niewydolności wątroby, co ogranicza zdolność organizmu do metabolizowania mleczanów. Kwasica mleczanowa występuje zazwyczaj u chorych, którzy nie zaprzestali przyjmowania metforminy mimo przeciwwskazań. Przeciwwskazania do leczenia metforminą obejmują: niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl u mężczyzn i $1,4$ mg/dl u kobiet, niewydolność serca lub oddechową wystarczającą do wywołania spadku perfuzji obwodowej lub hipoksji centralnej oraz występowanie kwasicy mleczanowej w wywiadzie, choroby wątroby, nadużywanie alkoholu lub stosowanie dożylnych środków cieniujących.³

W związku ze względnie dobrym profilem bezpieczeństwa metforminy, możliwością utraty lub utrzymania masy ciała oraz dostępnością postaci generycznych, jest to najczęściej stosowany lek w ramach początkowej farmakoterapii chorych na cukrzycę typu 2, kiedy modyfikacja stylu życia nie jest wystarczająca do kontroli stężenia glukozy.⁶

Pochodne sulfonilomocznika

Do klasy pochodnych sulfonilomocznika należy kilka leków wpływających na komórki β trzustki, co przyczynia się do zwiększenia uwalniania insuliny. Leki z tej grupy przyłączają się do receptora sulfonilomocznikowego znajdującego się na powierzchni komórek β i hamują wypływ jonów potasu, powodując depolaryzację komórek β ułatwiającą uwalnianie insuliny.⁹ Leki pierwszej generacji (np. acetoheksamid, chlorpropamid i tolbutamid) zostały zastąpione w dużej mierze przez substancje drugiej generacji (np. glibenklamid, glipizyd i glimipiryd), ponieważ mają lepsze profile bezpieczeństwa.

W związku z tym, że pochodne sulfonilomocznika stymulują komórki β do wydzielania insuliny, chorzy z niedoborem tych komórek, jak w cukrzycy typu 1, cukrzyca po usunięciu trzustki lub w późniejszych stadiach cukrzycy typu 2, nie odpowiadają na leczenie tymi środkami. U chorych odpowiadających na leczenie pochodnymi sulfonilomocznika uwalnianie insuliny może być zwiększone zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Chociaż siła działania pochodnych sulfonilomocznika może się różnić w obrębie samej klasy leków, mają one tendencję do podobnego zmniejszania wartości HbA_{1c} , podobnie do metforminy, o około $1,5$ punktu procentowego.⁶

Głównym działaniem niepożądanym opisywanej grupy leków są stany hipoglikemii. W związku z tym, że różne pochodne sulfonilomocznika mają odrębne profile farmakokinetyczne, obserwuje się zmienne ryzyko występowania epizodów hipoglikemii między poszczególnymi lekami tej klasy. Wydaje się, że glibenklamid zwiększa ryzyko hipoglikemii bardziej niż pozostałe pochodne sulfonilomocznika, co prawdopodobnie związane jest z liczbą aktywnych metabolitów tego leku i dużym powinowactwem do receptora sulfonilomocznikowego.¹⁰

Chorzy przyjmujący pochodne sulfonilomocznika muszą zwracać szczególną uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii. Chorzy w podeszłym wieku mogą znajdować się w grupie zwiększonego ryzyka hipoglikemii, a często opuszczający posiłki oraz wykazujący wahania w zakresie poziomu podejmowanej aktywności fizycznej mogą nie kwalifikować się do zastosowania tej klasy leków.⁶ Hipoglikemia może nawracać, co dotyczy szczególnie osób z upośledzoną czynnością nerek. Większość leków z tej grupy wydalana jest przez nerki, dlatego też należy je stosować ze szczególną ostrożnością u chorych z niewydolnością nerek.

Ujemną stroną leczenia pochodnymi sulfonilomocznika jest przyrost masy ciała. U wielu chorych obserwuje się przyrost masy ciała ≥ 2 kg po rozpoczęciu terapii lekami z opisywanej grupy.⁶

W pewnym momencie podejrzewano również, że pochodne sulfonilomocznika zwiększają ryzyko występowania choroby wieńcowej. W badaniu University Group Diabetes Program odkryto istotny związek między stosowaniem tolbutamidu a ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej. Nie został on jednak potwierdzony w U.K. Prospective Diabetes Study.^{11,12}

U niektórych chorych uczulonych na pochodne sulfonamidu obserwuje się występowanie reakcji krzyżowej z pochodnymi sulfonilomocznika. Z tego powodu opisywane leki są przeciwwskazane u tych chorych. W przypadku tej grupy leków można także obserwować reakcje krzyżowe z innymi lekami, takimi jak inhibitory anhidrazy węglanowej, diuretyki pętłowe i diuretyki tiazydowe.

Niewielkie koszty leczenia zwiększają atrakcyjność terapii pochodnymi sulfonilomocznika, ponieważ dostępne są tańsze preparaty generyczne. Niedawno opracowane wspólne stanowisko American Diabetes Association (ADA) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) uznały pochodne sulfonilomocznika za leki drugiego rzutu.

Glinidy

Podobnie jak pochodne sulfonilomocznika, glinidy, nateglinid i repaglinid, działają przez wiązanie się z receptorem sulfonilomocznikowym i indukcję depolaryzacji komórek β . Sposób, w jaki wiążą się z receptorem sulfonilomocznikowym, różni się jednak od obserwowanego w przypadku pochodnych sulfonilomocznika. Poza tym leki z tej grupy mają również krótszy okres półtrwania niż pochodne sulfonilomocznika i dlatego wymagają częstszego dawkowania. Zazwyczaj działają słabiej niż pochodne sulfonilomocznika, obniżając wartość HbA_{1c} o około $1-1,5$ punktu procentowego.⁶

Glinidy w mniejszym stopniu wywołują hipoglikemię. W jednym badaniu porównującym nateglinid z glibenklamidem odkryto więcej niż dwukrotny wzrost liczby epizodów hipoglikemii u chorych otrzymujących glibenklamid i metforminę w porównaniu z grupą leczoną nateglinidem i metforminą, mimo podobnego potencjału zmniejszania wartości HbA_{1c} .¹³ Sprawia to, że glinidy są atrakcyjniejszą opcją terapeutyczną u chorych ze skłonnością do hipoglikemii, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Ze względu na różną budowę chemiczną glinidy nie są przeciwwskazane u chorych uczulonych na pochodne sulfonamidu.

Głównym minusem tej klasy leków jest jednak ich koszt. Glinidy są znacznie droższe od pochodnych sulfonilomocznika, które są dostępne w postaci preparatów generycznych. Również konieczność częstego podawania może negatywnie wpływać na przestrzeganie zasad leczenia przez chorego.

Tiazolidynediony

Tiazolidynediony, takie jak rozyglitazon i pioglitazon, są lekami uwalniającymi komórki na działanie insuliny. Troglitazon, inny lek z tej grupy, został wycofany z rynku w 2000 roku z powodu hepatotoksyczności.

Leki tej klasy wiążą się z receptorami aktywowanymi przez proliferatory peroksysomów (peroxisome-proliferator-activated receptors, PPAR) znajdujące się w komórkach, a kompleks lek-PPAR (w połączeniu z jednym lub większą liczbą koaktywatorów) oddziałuje na elementy odpowiadające znajdujące się w regionach promotorowych, wpływając na transkrypcję około 100 genów. W ten sposób lek może stymulować wzrost wytwarzania takich białek, jak adiponektyna, która zwiększa wrażliwość komórek na insulinę.^{14,15} Leki z tej grupy mogą również blokować

transkrypcję innych białek odpowiedzialnych za insulinooporność lub wywoływanie stanu zapalnego.^{14,16} Receptory PPAR występują w kilku postaciach, w tym PPAR α , PPAR δ oraz PPAR γ . Receptory PPAR γ stanowią główny cel tiazolidynedi-
onów i znajdują się w wielu tkankach organizmu, a zwłaszcza tkance tłuszczowej. PPAR α jest głównym punktem działania kwasu fibrynowego zmniejszającego stę-
żenie triglicerydów we krwi. Kliniczne działanie pioglitazonu i rozyglitazonu polega na zmniejszaniu stężenia glukozy, szczególnie na czczo. Oczekiwana redukcja wartości HbA_{1c} po zastosowaniu tych leków wynosi zazwyczaj 0,5-1,4 punktu procentowego.⁶

Chorzy przyjmujący tiazolidynediony wymagają monitorowania czynności wątroby. Ponieważ podczas stosowania tych leków można, choć rzadko, obserwować hepatotoksyczność, przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u chorych ocenę czynności wątroby, która musi być regularnie kontrolowana w trakcie terapii. Tiazolidynediony należy odstawić, jeśli stwierdzi się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, przekraczającą potrójną górną granicę normy. Leki z tej grupy mogą również powodować utratę masy kostnej, co prowadzi do występowania złamań.¹⁷

Oprócz obniżania stężenia glukozy pioglitazon może również poprawiać profil lipidowy, prawdopodobnie ze względu na częściową aktywność w stosunku do PPAR α (oprócz agonistycznego działania względem PPAR γ). Rozyglitazon wydaje się działać tylko jako agonista PPAR γ i nie wykazuje tendencji do poprawy profilu lipidowego. Obydwa leki powodują zwiększenie masy ciała i redystrybucję tkanki tłuszczowej z depozytów trzewnych do podskórnych.

Obydwa leki powodują również lub pogarszają obrzęki obwodowe i mogą przyspieszać lub zaostriżać zastoinową niewydolność serca. Zapadalność na niewydolność serca może być również większa u chorych leczonych jednocześnie insuliną, ale należy zachować ostrożność u każdego chorego z predyspozycją do występowania obrzęków. Zastosowanie diuretyków może pomóc w kontroli obrzęków, ale stosowanie tiazolidynedi-
onów u chorych z III lub IV klasą czynnościową według New York Heart Association jest przeciwwskazane.

Prospektywne badanie randomizowane kontrolowane placebo PROactive¹⁸ nie wykazało istotnej różnicy w zakresie występowania złożonego punktu końcowego obejmującego śmiertelność całkowitą, niezakończony zgonem i niemy zawał mięśnia sercowego, udar, dużą amputację kończy-

ny dolnej, ostry zespół wieńcowy, zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego lub rewaskularyzacji przezskórnej oraz zabiegi rewaskularyzacyjne w obrębie kończyn dolnych. Stwierdzono jednak zmniejszenie występowania takich elementów złożonego punktu końcowego, jak śmiertelność całkowita, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego i udar. Na podstawie wyników niedawno przeprowadzonej metaanalizy¹⁹ zasugerowano, że zastosowanie rozyglitazonu może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem występowania zawału mięśnia sercowego i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale wspomniane badanie ma zasadnicze ograniczenia. W przypadku pacjentów ze współistniejącymi chorobami serca konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tiazolidynedi-
onów.

Inhibitory α -glukozydazy

Akarboza oraz miglitol są dostępnymi na terenie Stanów Zjednoczonych inhibitorami α -glukozydazy. Te leki działają przez hamowanie enzymu jelitowego rozszczepiającego polisacharydy do monosacharydów. W związku z tym, że polisacharydy są słabo wchłaniane z przewodu pokarmowego, opisywane leki spowalniają absorpcję węglowodanów po posiłku. Wolniejsza absorpcja węglowodanów może ograniczać hiperglikemię poposiłkową u chorych z ograniczonymi rezerwami komórek β . Klinicznie stosowanie tych leków prowadzi zazwyczaj do redukcji wartości HbA_{1c} o 0,5-0,8 punktu procentowego.⁶

Głównymi działaniami niepożądanymi inhibitorów α -glukozydazy są wzdęcia i inne objawy ze strony przewodu pokarmowego. Upośledzenie wchłaniania węglowodanów prowadzi do zwiększonej retencji tych substancji w jelicie grubym, co przyczynia się do znacznego wytwarzania gazów jelitowych, występowania biegunek i bólów brzucha. Wyniki niektórych badań wykazały potencjalne zmniejszenie ryzyka występowania choroby sercowo-naczyniowej u chorych z upośledzoną tolerancją glukozy, chociaż potrzebna jest większa liczba badań, aby to potwierdzić. Należy zauważyć, że 24% badanych zaprzestało przyjmowania leku z powodu objawów niepożądanych (głównie ze strony przewodu pokarmowego).²⁰

Inhibitory α -glukozydazy mogą również w niewielkim stopniu przyczyniać się do wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych. Dlatego też w czasie terapii należy zapewnić ich monitorowanie.

Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4

Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (dipeptydyl peptidase-4, DPP-4) są najnowszą grupą leków doustnych stosowanych w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Mechanizm działania leków z tej grupy polega na hamowaniu rozkładu enzymatycznego peptydu glukagonopodobnego 1 (glukagon-like-peptide 1, GLP-1) – hormonu inkretynowego wytwarzanego w distalnej części jelita cienkiego, skąd uwalniany jest do krwiobiegu.

GLP-1 opóźnia opróżnianie żołądka, hamuje uwalnianie glukagonu i zwiększa uwalnianie insuliny stymulowane glukożą. Ten hormon może również zwiększać uczucie sytości. Mechanizm działania GLP-1 jest oparty na ograniczaniu hiperglikemii poposiłkowej, jednak jego okres półtrwania po uwolnieniu do krwi jest bardzo krótki. Zastosowanie inhibitora DPP-4 zwiększa stężenie endogennie wytwarzanego GLP-1 i w ten sposób zmniejsza poposiłkowe wahania stężenia glukozy.²¹ Zmniejszenie wartości HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących te leki było niewielkie – 0,5-1 punkt procentowy – co pokazało niedawno przeprowadzone badanie kliniczne.²² U chorych z większymi wyjściowymi wartościami HbA_{1c} opisywany spadek może być większy.

Główną przewagą inhibitorów DPP-4 jest utrzymanie masy ciała na stałym poziomie. Nie przyczyniają się one do istotnego zwiększenia masy ciała u chorych przyjmujących je w porównaniu z placebo. Ryzyko występowania hipoglikemii obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów DPP-4 również było podobne do ryzyka po przyjmowaniu placebo. W trakcie badań stwierdzono też niewiele interakcji lekowych.²² Dawkowanie przedstawionych leków powinno być zmniejszone u chorych z niewydolnością nerek.

Inhibitory DPP-4 zostały zatwierdzone do stosowania w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym z metforminą i tiazolidynedi-
onami. W Stanach Zjednoczonych wprowadzono na rynek sitagliptynę i saksagliptynę, a trzeci lek z tej grupy – wildagliptyna – jest dostępny w innych krajach. Wpływ na zmniejszenie wartości HbA_{1c} w przypadku sitagliptyny i saksagliptyny wydaje się podobny.^{22,23}

Głównym czynnikiem ograniczającym zastosowanie inhibitorów DPP-4 jest ich koszt i bez wątpienia firmy ubezpieczeniowe nie będą ich pokrywały do czasu uzyskania większej liczby danych. Mniejsza siła działania stanowi kolejne ograniczenie przydatności leków z tej grupy, co ma znaczenie zwłaszcza w przypadku wyższej ceny.

Podsumowanie

Podstawą kontroli cukrzycy typu 2 jest zmiana stylu życia chorych. Większość przypadków cukrzycy typu 2 jest bezpośrednio wynikiem małej aktywności fizycznej i dużego spożycia kalorii. Podczas leczenia chorych na cukrzycę podstawowe działania terapeutyczne powinny być skierowane na motywację chorych do prowadzenia zdrowego stylu życia, który ma główny wpływ na progresję choroby. Niestety, chorym zazwyczaj nie udaje się osiągnąć skutecznej kontroli cukrzycy typu 2 tylko dzięki modyfikacjom dietetycznym i utracie masy ciała, a lekarze muszą w tych przypadkach polegać na środkach farmakologicznych pomagających chorym w uzyskaniu stabilizacji choroby.

Przez ostatnią dekadę liczba dostępnych środków do leczenia chorych na cukrzycę istotnie wzrosła. W rezultacie lekarze mają więcej dylematów terapeutycznych i muszą podejmować trudne decyzje, aby leczenie chorych na cukrzycę typu 2 było skuteczne. Wraz ze wzrostem liczby leków zwiększyła się liczba badań udostępniających ważne informacje na temat najwłaściwszego wykorzystania tych substancji. Wiele środków farmakologicznych wykazuje działania niepożądane, które w przypadku zastosowania u niewłaściwych chorych, mogą prowadzić do różnych powikłań. Znajomość korzyści, ryzyka, siły działania i ograniczeń przedstawionych leków stanowi podstawę dla zapewnienia optymalnej opieki chorym na cukrzycę typu 2.

Clinical Diabetes, Vol. 28, No. 3, 2010, p. 132.
Diabetes Treatment: Oral Agents.

Piśmiennictwo

1 Cowie CC, Rust KE, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S.

population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care* 29:1263–1268, 2006

2 Powers A: Harrison's Textbook of Internal Medicine. 15th ed. New York, McGraw Hill, 2001

3 Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* 334:574–579, 1996

4 Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:550–554, 1995

5 DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:541–549, 1995

6 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: 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. *Diabetes Care* 29:1963–1972, 2006

7 Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A: Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:759–764, 2006

8 Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE: Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 8:538–554, 2006

9 Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JB, Boyd AE 3rd, Gonzalez G, Herrera-Sosa H, Nguy K, Bryan J, Nelson DA: Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 268:423–426, 1995

10 Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM: A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 30:389–394, 2007

11 The University Group Diabetes Program: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 24 (Suppl. 1):65–184, 1975

12 U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352:837–853, 1998

13 Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA: PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 28:2093–2099, 2005

14 Yki-Jarvinen H: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351:1106–1118, 2004

15 Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Ann Rev Biochem* 70:341–367, 2001

16 Chinetti G, Fruchart JC, Staels B: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflammation Res* 49:497–505, 2000

17 Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, Strotmeyer ES, Resnick HE, Carbone L, Beamer BA, Park SW, Lane NE, Harris TB, Cummings SR: Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3349–3354, 2006

18 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J: 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* 366:1279–1289, 2005

19 Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356:2457–2471, 2007

20 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290:486–494, 2003

21 Ahren B, Holst JJ, Mari A: Characterization of GLP-1 effects on beta-cell function after meal ingestion in humans. *Diabetes Care* 26:2860–2864, 2003

22 Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE: Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:2632–2637, 2006

23 DeFronzo R, Hissa M, Garber A, Gross J, Duan R, Ravichandran S, Chen R: The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 32:1649–1655, 2009

Michael J. Fowler, MD, jest profesorem nadzwyczajnym medycyny w Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt Eskind Diabetes Clinic przy Vanderbilt University Medical Center w Nashville, Tennessee, a także jednym z redaktorów Clinical Diabetes.