

Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2: algorytm rozpoczynania i modyfikacji leczenia hipoglikemizującego

Wspólne stanowisko ekspertów American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes

David M. Nathan, MD,¹ John Buse, MD, PhD,² Mayer B. Davidson, MD,³ Ele Ferrannini, MD,⁴ Rury R. Holman, FRCP,⁵ Robert Sherwin, MD,⁶ Bernard Zinman, MD⁷

Przedrukowane za zgodą z *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203

Pierwszy wspólny algorytm ADA i EASD dotyczący postępowania w cukrzycy typu 2 został opublikowany w sierpniu 2006 roku z założeniem jego późniejszych uaktualnień w zależności od pojawienia się nowych interwencji oraz nowych danych pozwalających określić ich rolę w praktyce klinicznej. Autorzy nadal opowiadają się za zasadami, które posłużyły do opracowania tego algorytmu, a także jego głównymi założeniami. Zdajemy sobie sprawę z ryzyka pochopnego lub zbyt częstego zmieniania algorytmu bez przekonujących nowych danych. Uaktualnienie algorytmu opublikowane w styczniu 2008 roku dotyczyło kwestii bezpieczeństwa w związku ze stosowaniem tiazolidynodionów. W niniejszym uaktualnieniu skoncentrowaliśmy się na nowych klasach leków, dla których obecnie dostępnych jest więcej danych klinicznych i doświadczenia praktycznego.

Obecna epidemia cukrzycy typu 2 oraz stwierdzenie, że osiągnięcie określonych celów w zakresie glikemii może spowodować znaczne zmniejszenie chorobowości, nadały priorytetowe znaczenie skutecznemu leczeniu hiperglikemii.^{1,3} Mimo iż zasadnicze miejsce w terapii cukrzycy historycznie zajmuje leczenie hiperglikemii, która jest główną nieprawidłowością metaboliczną związaną z cukrzycą typu 2, ważnym przedmiotem badań naukowych i aspektem postępowania terapeutycznego jest również leczenie ukierunkowane na inne współistniejące nieprawidłowości,

takie jak zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, stany nadkrzepliwości, otyłość oraz insulinooporność. Wykazano, że w cukrzycy typu 1 utrzymywanie glikemii w zakresie jak najbliższym wartościom obserwowanym u osób bez cukrzycy wywiera silny korzystny wpływ na powikłania mikronaczyniowe swoiste dla cukrzycy, w tym retinopatię, nefropatię i neuropatię.^{4,5} Również w cukrzycy typu 2 bardziej intensywne strategie leczenia powodują podobne zmniejszenie częstości występowania powikłań mikronaczyniowych.^{6,8} Wykazano ponadto, że intensywna kontrola glikemii powodująca

zmniejszenie stężenia hemoglobiny A_{1c} wywiera korzystny wpływ na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego, które wnikają cukrzycę typu 1.^{9,10} W dotychczasowych badaniach nie udało się natomiast wykazać korzystnego wpływu intensywnego leczenia cukrzycy na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2.¹¹⁻¹³

Opracowanie nowych klas leków hipoglikemizujących, które uzupełniają starsze metody leczenia, takie jak interwencje ukierunkowane na styl życia, insulina, pochodne sulfonilomocznika i metformina, zwiększyło liczbę dostępnych możliwości leczenia cukrzycy typu 2. Niezależnie od tego, czy te metody stosuje się w monoterapii, czy w połączeniu z innymi interwencjami prowadzącymi do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi, to zwiększenie możliwości wyboru terapii zwiększyło też niepewność dotyczącą tego, w jaki sposób najlepiej leczyć tę szeroko rozpowszechnioną chorobę.¹⁴ Mimo iż w ostatnich latach opublikowano wiele przeglądów dotyczących leczenia cukrzycy typu 2,¹⁵⁻¹⁷ lekarze praktycy często pozostają bez jednoznacznych wskazówek odno-

¹Diabetes Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA; ²University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, Karolina Północna, USA; ³Clinical Center for Research Excellence, Charles R. Drew University, Los Angeles, Kalifornia, USA; ⁴Department of Internal Medicine, University of Pisa, Piza, Włochy; ⁵Diabetes Trials Unit, Oxford Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Oxford University, Oksford, Wielka Brytania; ⁶Department of Internal Medicine and Yale Center for Clinical Investigation, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; ⁷Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Kanada.

Adres do korespondencji: David M. Nathan, dnathan@partners.org

Ten artykuł został jednocześnie opublikowany w 2009 roku przez American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes w czasopiśmie *Diabetes Care* oraz *Diabetologia*.

Stanowisko ekspertów American Diabetes Association odzwierciedla zbiorczą analizę, ocenę i opinię autorów w momencie publikacji i nie jest wyznacznikiem oficjalnych poglądów towarzystwa.

© 2009 American Diabetes Association i Springer. Kopiowanie z podaniem źródła dozwolone w przypadku wszelkiego niekomercyjnego wykorzystywania niniejszej pracy.

śnie do sposobu postępowania u tych chorych. Niniejsze stanowisko dotyczące leczenia hiperglikemii u osób dorosłych, z wyłączeniem kobiet w ciąży, zostało opracowane w celu ułatwienia lekarzom i innym pracownikom opieki zdrowotnej wyboru najwłaściwszych sposobów leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Proces formułowania zaleceń

Zalecenia i algorytm będący ich podsumowaniem opracowano, opierając się na dwójakiego rodzaju źródłach. Jednym z nich są badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych metod leczenia. Grupa opracowująca niniejsze stanowisko dokonała przeglądu wielu różnych badań odnoszących się do stosowania leków w monoterapii lub skojarzeniach w celu zmniejszenia glikemii. Niestety, niedostatek wysokiej jakości dowodów pochodzących z właściwie kontrolowanych badań klinicznych, w których porównano by bezpośrednio różne schematy leczenia cukrzycy, pozostaje ważną przeszkodą utrudniającą zalecanie stosowania określonych klas leków lub ich połączeń jako preferowanych w stosunku do innych.

Drugim źródłem informacji, które wpłynęło na nasze zalecenia, była ocena kliniczna, to jest nasza łączna wiedza i doświadczenie kliniczne, uwzględniające korzyści, ryzyko i koszty związane z leczeniem cukrzycy. Podobnie jak we wszystkich przypadkach podejmowania decyzji klinicznych, przegląd dowodów naukowych z piśmiennictwa musi zostać również uzupełniony o ocenę wartości terapeutycznej w praktyce klinicznej, w której zestawia się w subiektywny sposób korzyści z leczenia oraz ryzyko i koszty terapii. Mimo iż zdajemy sobie sprawę z tego, że inni mogliby dokonać odmiennej oceny, sądzimy, że zalecenia zawarte w tej nowej wersji naszego algorytmu leczenia dostarczą praktycznych wskazówek terapeutycznych i umożliwią poprawę kontroli glikemii oraz ogólnego stanu zdrowia leczonych pacjentów.

Docelowe wartości glikemii

Kontrolowane badania kliniczne, takie jak DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)⁴ oraz Stockholm Diabetes Study⁵ w cukrzycy typu 1, a także UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)^{6,7} oraz badanie Kumamoto⁸ w cukrzycy typu 2, ułatwiły określenie docelowych wartości glikemii, których uzyskanie powoduje poprawę odległego rokowania. Wyniki tych badań klinicznych, które są też zgodne z danymi epidemiologicz-

mi,^{18,19} potwierdzają, że zmniejszenie glikemii jest skutecznym sposobem ograniczania występowania powikłań mikronaczyniowych i neuropatii w długoterminowej obserwacji. Najwłaściwsze docelowe stężenie glukozy we krwi, będące wskaźnikiem intensywności leczenia z dnia na dzień, a także stężenie hemoglobiny A_{1c}, odzwierciedlające glikemię w ciągu dłuższego czasu, nie były przedmiotem systematycznych badań. Jednakże zarówno w badaniu DCCT,⁴ jak i UKPDS^{6,7} celem leczenia było uzyskanie glikemii w zakresie odpowiadającym wartościom obserwowanym u osób bez cukrzycy. W żadnym z tych badań w grupie intensywnego leczenia nie udało się jednak utrzymać stężenia hemoglobiny A_{1c} w przedziale wartości niecukrzycowych, ponieważ w czasie obserwacji uzyskano średnie stężenie około 7%, które jest o 4 odchylenia standardowe większe od średniej wartości u osób bez cukrzycy.

Najnowszym zaleceniem American Diabetes Association dotyczącym docelowej glikemii, wybranym z uwzględnieniem zarówno aspektu praktyczności leczenia, jak i przewidywanego zmniejszenia częstości występowania odległych powikłań, jest zasadniczo dążenie do stężenia hemoglobiny A_{1c} poniżej 7%.¹ Najnowszym celem wyznaczonym przez International Diabetes Federation jest stężenie hemoglobiny A_{1c} poniżej 6,5%. Górna granica zakresu obserwowanego u osób bez cukrzycy wynosi 6,1% (średnie stężenie hemoglobiny A_{1c} 5%, odchylenie standardowe $\pm 2\%$) w przypadku stosowania metody wystandaryzowanej w badaniach DCCT i UKPDS, która została rozpowszechniona w ramach National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) i zastosowana w znacznej większości komercyjnie dostępnych testów.²⁰ W kilku niedawno przeprowadzonych badaniach klinicznych za docelowe stężenie hemoglobiny A_{1c} przyjęto wartość poniżej 6,5%, a do osiągnięcia tego celu stosowano różne sposoby leczenia.^{11,12} W badaniu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), którego głównym celem było zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych za pomocą interwencji zmierzających do uzyskania stężenia hemoglobiny A_{1c} mniejszego niż 6,0% w porównaniu z leczeniem prowadzącym do zmniejszenia stężenia hemoglobiny A_{1c} poniżej 7,9%, wykazano zwiększoną umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie intensywnego leczenia.¹¹ Wyniki badań ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) i VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), w których sto-

sowano inne interwencje i oceniano inne populacje niż w badaniu ACCORD, nie wskazują na wzrost umieralności ogólnej lub umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie intensywnego leczenia, podczas którego uzyskano stężenie hemoglobiny A_{1c} zbliżone do wartości docelowej 6,5% w badaniu ACCORD.^{12,13} W żadnym z tych badań nie wykazano jednak korzystnego wpływu intensywnej kontroli glikemii na główny oceniany sercowo-naczyniowy punkt końcowy. Uważamy, że stężenie hemoglobiny A_{1c} przekraczające 7% powinno skłaniać do rozpoczęcia lub zmiany leczenia, a celem postępowania powinno być uzyskanie stężenia hemoglobiny A_{1c} mniejszego niż 7%. Zdajemy sobie sprawę z tego, że ten cel może nie być właściwy lub praktyczny w przypadku niektórych pacjentów. U każdego chorego wskazana jest indywidualna ocena potencjalnych korzyści i ryzyka w związku ze stosowaniem bardziej intensywnej terapii. Przed intensyfikacją schematu leczenia należy rozważyć takie czynniki, jak oczekiwana długość życia, ryzyko hipoglikemii oraz obecność choroby układu sercowo-naczyniowego.

Wykazano, że wytrwałe korygowanie innych nieprawidłowości poza hiperglikemią, które towarzyszą cukrzycy typu 2, takich jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe, wywiera korzystny wpływ na występowanie powikłań mikronaczyniowych i sercowo-naczyniowych. Uzasadnienie i cele leczenia dotyczącego nieglikemicznych czynników ryzyka, a także zalecenia dotyczące osiągania tych celów znajdzie Czytelnik w odpowiednich opublikowanych wytycznych.^{1,21,22}

Podstawowe zasady wyboru metod leczenia hipoglikemizującego

Proponowany przez nas wybór leków hipoglikemizujących jest zależny od ich skuteczności pod względem zmniejszania stężenia glukozy, działań pozaglikemicznych, które mogą ograniczać występowanie odległych powikłań, profilu bezpieczeństwa, tolerancji, łatwości stosowania oraz kosztów.

Skuteczność pod względem zmniejszenia glikemii

Z wyjątkiem zróżnicowanego wpływu na glikemię obecnie nie ma wystarczających danych, aby zalecać stosowanie określonej klasy leków hipoglikemizujących lub określonej kombinacji leków w porównaniu z innymi lekami, biorąc pod uwagę wpływ leczenia na powikłania cukrzycy. Innymi

słowy, wydaje się, że korzystny wpływ leczenia na powikłania odległe można przewidywać głównie na podstawie uzyskanego stopnia kontroli stężenia glukozy we krwi, a nie jakichkolwiek innych swoistych cech interwencji zastosowanych w celu uzyskania docelowej glikemii. W badaniu UKPDS porównano trzy klasy leków hipoglikemizujących (pochodne sulfonilomocznika, metformina i insulina), nie wykazując jednoznacznej przewagi którejś z nich nad pozostałymi pod względem wpływu na powikłania cukrzycy.^{6,7} Poszczególne klasy leków różnią się jednak skutecznością zmniejszania stężenia glukozy we krwi (tabela) i dlatego podstawowym kryterium wyboru danej interwencji jest zdolność uzyskania i utrzymania docelowej glikemii. Oprócz analiz typu intention to treat, które dowiodły przewagi intensywnych interwencji nad konwencjonalnym postępowaniem, w badaniach DCCT i UKPDS wykazano również silną korelację między średnim stężeniem hemoglobiny A_{1c} w czasie obserwacji a występowaniem i progresją retinopatii oraz nefropatii.^{23,24} Uważamy w związku z tym, że uzasadnione jest ocenianie i porównywanie różnych leków hipoglikemizujących, a także ich połączeń, głównie na podstawie ich zdolności do zmniejszania stężenia hemoglobiny A_{1c} i utrzymywania go na odpowiednim poziomie, chociaż należy również brać pod uwagę bezpieczeństwo, swoiste działania niepożądane, tolerancję, łatwość stosowania oraz koszty leczenia.

Pozaglikemiczne działania leków

Oprócz zróżnicowanego wpływu na glikemię za ważne uznano również swoiste oddziaływanie poszczególnych metod leczenia na czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze lub zaburzenia lipidowe. W naszych zaleceniach uwzględniliśmy również efekty interwencji, które mogą wpływać korzystnie lub niekorzystnie na szanse długoterminowej kontroli glikemii. Przykładem mogą być zmiany masy ciała, oporności na insulinę lub zdolności wydzielania insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wybór określonych interwencji hipoglikemizujących i ich rola w leczeniu cukrzycy typu 2

Charakterystyka poszczególnych niżej wymienionych interwencji stosowanych w leczeniu cukrzycy była przedmiotem licznych przeglądów.²⁵⁻³⁴ Przeprowadzono

również metaanalizy i przeglądy systematyczne, w których podsumowano i porównano skuteczność działania hipoglikemizującego oraz inne elementy charakterystyki tych leków.³⁵⁻³⁷ Celem naszego opracowania jest przedstawienie wystarczających informacji, aby uzasadnić wybór leków, kolejność, w której zaleca się ich podawanie, a także stosowanie leczenia skojarzonego. Niestety, nie ma zbyt wielu wysokiej jakości badań, w których dokonano by bezpośrednich porównań zdolności różnych leków do uzyskiwania obecnie zalecanej glikemii. Autorzy zdecydowanie zalecają przeprowadzenie takich badań. Nawet jednak wobec braku rygorystycznych, wszechstronnych badań, w których porównano by bezpośrednio skuteczność wszystkich dostępnych metod leczenia hipoglikemizującego i ich kojarzenia, uważamy, że dostępnych jest wystarczająco dużo danych na temat charakterystyki poszczególnych interwencji, aby można było sformułować niżej przedstawione zalecenia.

Ważną interwencją, która prawdopodobnie zwiększa prawdopodobieństwo lepszej długoterminowej kontroli cukrzycy u pacjenta, jest wczesne ustalenie rozpoznania, w okresie kiedy zaburzenia metaboliczne towarzyszące cukrzycy są zwykle mniej nasilone. Mniejsza glikemia w momencie rozpoczynania leczenia wiąże się z mniejszym stężeniem hemoglobiny A_{1c} oraz rzadszym występowaniem odległych powikłań.³⁸

Interwencje dotyczące stylu życia

Głównymi czynnikami środowiskowymi zwiększającymi ryzyko cukrzycy typu 2 są przekarmianie i siedzący tryb życia, które prowadzą do nadwagi i otyłości.^{39,40} Nie jest więc zaskakujące, iż wykazano, że interwencje powodujące wyeliminowanie lub zmniejszenie tych czynników wywierają korzystny wpływ na kontrolę glikemii w rozwiniętej cukrzycy typu 2.⁴¹ Niestety, duża częstość ponownego przyrostu masy ciała ogranicza rolę interwencji dotyczących stylu życia jako skutecznego sposobu kontroli glikemii w dłuższej perspektywie czasowej. Najbardziej przekonujące dane z długoterminowej obserwacji, które wskazują na to, że redukcja masy ciała skutecznie zmniejsza glikemię, uzyskano u pacjentów z cukrzycą typu 2 poddawanych operacjom bariatrycznym. W tej sytuacji klinicznej średnie trwale zmniejszenie masy ciała o ponad 20 kg powoduje, że cukrzyca zostaje praktycznie wyeliminowana.⁴²⁻⁴⁵ Oprócz zmniejszenia glikemii redukcja masy ciała i wysiłek fizyczny wywierają też korzystny wpływ na współist-

niejące czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak ciśnienie tętnicze i aterogeny profil lipidowy, a także zmniejszają lub eliminują inne następstwa otyłości.^{41,46,47} Takie interwencje dotyczące stylu życia zazwyczaj nie wiążą się ze zbyt wieloma niekorzystnymi konsekwencjami, jeżeli nie brać pod uwagę trudności z wprowadzeniem i długotrwałym utrzymaniem zmian stylu życia, a także zwykle drobnych urazów układu mięśniowo-szkieletowego oraz potencjalnych problemów związanych z neuropatią, takich jak urazy i owrzodzenia stóp, które mogą być następstwem zwiększonej aktywności. Teoretycznie, skuteczne zmniejszenie masy ciała – biorąc pod uwagę pleotropowe korzyści z takiej interwencji, jej profil bezpieczeństwa oraz małe koszty – powinno być najskuteczniejszym sposobem kontroli cukrzycy, pod warunkiem, że możliwe jest uzyskanie i długotrwałe utrzymanie takiego działania.

Ze względu na korzystne rezultaty, które zwykle obserwuje się szybko, tj. w ciągu tygodni lub miesięcy, często jeszcze przed uzyskaniem istotnego zmniejszenia masy ciała, program interwencji w zakresie stylu życia, mający sprzyjać redukcji masy ciała i zwiększeniu aktywności fizycznej, powinien być elementem leczenia cukrzycy u wszystkich pacjentów z rzadkimi jedynie wyjątkami. Zmniejszenie masy ciała o zaledwie 4 kg powoduje często redukcję hiper-glikemii. Ograniczona długoterminowa skuteczność programów zmian stylu życia pod względem utrzymywania docelowej glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 powoduje jednak, iż na pewnym etapie rozwoju choroby znaczna większość chorych wymaga zastosowania leków hipoglikemizujących.

Leki

Charakterystykę obecnie dostępnych leków hipoglikemizujących stosowanych w monoterapii podsumowano w tabeli. Skuteczność zmniejszania stężenia glukozy we krwi przez poszczególne leki i ich połączenia, którą wykazano w badaniach klinicznych, zależy nie tylko od cech samej interwencji, ale również od czasu trwania cukrzycy, glikemii na początku obserwacji, wcześniejszego leczenia oraz innych czynników. Jednym z głównych czynników wpływających na wybór klasy leków lub określonego leku w obrębie danej klasy, zarówno w przypadku rozpoczynania, jak i zmiany leczenia, jest dotychczasowy stopień kontroli glikemii. Jeżeli stężenie glukozy we krwi jest znacznie zwiększone (np. stężenie hemoglobiny A_{1c} przekracza 8,5%), zale-

Tabela. Zestawienie interwencji zmniejszających stężenie glukozy we krwi

Interwencja	Oczekiwane zmniejszenie stężenia hemoglobiny A _{1c} podczas stosowania w monoterapii (%)	Zalety	Wady
Poziom 1: podstawowe leczenie o jednoznacznie potwierdzonej wartości			
Krok 1: początkowe leczenie			
Zmiany stylu życia w celu zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej	1,0-2,0	Szerokie korzyści	W ciągu pierwszego roku obserwacji leczenie niewystarczające u większości pacjentów
Metformina	1,0-2,0	Neutralny wpływ na masę ciała	Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, przeciwwskazana w niewydolności nerek
Krok 2: dodatkowe leczenie			
Insulina	1,5-3,5	Brak górnego limitu dawki, szybki efekt leczenia, poprawa profilu lipidowego	Od jednego do czterech wstrzyknięć dziennie, konieczność monitorowania, przyrost masy ciała, ryzyko hipoglikemii, duży koszt analogów insuliny
Pochodne sulfonylomocznika	1,0-2,0	Szybki efekt leczenia	Przyrost masy ciała, ryzyko hipoglikemii (szczególnie w przypadku glibenklamidu lub chlorpropamidu)
Poziom 2: leczenie o niejednoznacznie potwierdzonej wartości			
Tiazolidynodiony	0,5-1,4	Poprawa profilu lipidowego (pioglitazon), potencjalne zmniejszenie ryzyka MI	Retencja płynów, CHF, przyrost masy ciała, złamania kości, duży koszt, potencjalny wzrost ryzyka MI
Agoniści GLP-1	0,5-1,0	Zmniejszenie masy ciała	Dwa wstrzyknięcia dziennie, częste objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, nieustalone bezpieczeństwo długoterminowego leczenia, duży koszt
Inne leki			
Inhibitory α -glukozydazy	0,5-0,8	Neutralny wpływ na masę ciała	Częste objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, dawkowanie trzy razy dziennie, duży koszt
Glinidy	0,5-1,5 ^a	Szybki efekt leczenia	Przyrost masy ciała, dawkowanie trzy razy dziennie, ryzyko hipoglikemii, duży koszt
Pramlintyd	0,5-1,0	Zmniejszenie masy ciała	Trzy wstrzyknięcia dziennie, częste objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, nieustalone bezpieczeństwo długoterminowego leczenia, duży koszt
Inhibitory DPP-4	0,5-0,8	Neutralny wpływ na masę ciała	Nieustalone bezpieczeństwo długoterminowego leczenia, duży koszt
^a Repaglinid skuteczniej zmniejsza stężenie hemoglobiny A _{1c} niż nateglinid. CHF – zastoinowa niewydolność serca, DPP-4 – dipeptydylopeptydaza typu 4, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny typu 1, MI – zawał mięśnia sercowego.			

ca się stosowanie klas leków wywierających większe i szybsze działanie hipoglikemizujące lub wcześniejsze wdrażanie leczenia skojarzonego. Z drugiej strony, pacjenci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą często odpowiadają w wystarczającym stopniu na mniej intensywne interwencje

niż pacjenci z dłuższą trwającą chorobą.⁴⁸ Jeżeli glikemia jest bliższa wartości docelowych (np. stężenie hemoglobiny A_{1c} wynosi mniej niż 7,5%), można rozważyć leki o mniejszym potencjale hipoglikemizującym i/lub wolniejszym początku działania.

Rzecz jasna, wybór docelowej glikemii oraz leków wykorzystywanych do osiągnięcia tego celu leczenia musi być dokonywany indywidualnie u każdego pacjenta, z uwzględnieniem zarówno potencjału zmniejszenia stężenia hemoglobiny A_{1c} oraz przewidywanych długotermino-

wych korzyści z leczenia, jak i kwestii bezpieczeństwa terapii, a także innych elementów danego schematu terapeutycznego, w tym objawów niepożądanych, tolerancji, łatwości stosowania, długoterminowego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta, kosztów oraz działań pozaglikemicznych. Cukrzyca typu 2 jest postępującą chorobą, która charakteryzuje się stopniowym wzrostem glikemii, a więc osiągnięcie celów leczenia wymaga z czasem podawania większych dawek oraz stosowania dodatkowych leków hipoglikemizujących.

Metformina

W większości krajów metformina jest jedynym dostępnym lekiem z grupy biguanidów. Głównym działaniem metforminy jest hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie i zmniejszanie glikemii na czczo. Monoterapia metforminą powoduje zwykle zmniejszenie stężenia hemoglobiny A_{1c} o mniej więcej 1,5%.^{27,49} Leczenie jest zasadniczo dobrze tolerowane, a najczęstsze działania niepożądane pochodzą ze strony przewodu pokarmowego. Stosowanie metforminy w monoterapii zazwyczaj nie prowadzi do hipoglikemii i lek ten stosowano bezpiecznie, nie wywołując hipoglikemii, u pacjentów u których wartości glikemii mieściły się w zakresie odpowiadającemu stanowi przedcukrzycowemu.⁵⁰ Metformina zaburza wchłanianie witaminy B_{12} , ale bardzo rzadko wiąże się z niedokrwistością.²⁷ Głównym pozaglikemicznym efektem działania metforminy, w przeciwieństwie do wielu innych leków hipoglikemizujących, jest stabilizacja lub niewielkie zmniejszenie masy ciała. W badaniu UKPDS wykazano korzystny wpływ metforminy na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych,⁷ ale wynik ten wymaga jeszcze potwierdzenia. Niewydolność nerek uważa się za przeciwwskazanie do stosowania metforminy, ponieważ może ona zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, niezwykle rzadkiego (mniej niż jeden przypadek na 100 000 leczonych pacjentów), ale potencjalnie śmiertelnego powikłania.⁵¹ Na podstawie najnowszych badań można jednak sądzić, że stosowanie metforminy jest bezpieczne, jeśli oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej nie jest mniejszy niż 30 ml/min.⁵²

Pochodne sulfonilomocznika

Pochodne sulfonilomocznika zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez zwiększanie wydzielania insuliny. Siła ich działania hipoglikemizującego jest zbliżona do siły działania metforminy, ponieważ w czasie leczenia następuje zmniejszenie stężenia hemoglobiny A_{1c} o mniej więcej

1,5%.^{26,49} Głównym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia, która może być długotrwała i groźna dla życia, ale takie epizody, charakteryzujące się potrzebą pomocy innych osób, śpiączką lub drgawkami, zdarzają się rzadko. Incydenty ciężkiej hipoglikemii są jednak relatywnie częstsze u osób w podeszłym wieku. Chlorpropamid i glibenklamid (w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie występujący pod nazwą gliburydu) wiążą się ze znacznie większym ryzykiem hipoglikemii niż inne pochodne sulfonilomocznika drugiej generacji (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd oraz ich preparaty o przedłużonym działaniu), które są w związku z tym preferowane (tabela).^{53,54}

Po rozpoczęciu leczenia pochodną sulfonilomocznika częsty jest również przyrost masy ciała o mniej więcej 2 kg. Mimo iż początek działania hipoglikemizującego pochodnych sulfonilomocznika stosowanych w monoterapii jest stosunkowo szybki w porównaniu z, na przykład, tiazolidynodionami, prawdopodobieństwo utrzymania się docelowej glikemii w dłuższym czasie jest mniejsze niż w przypadku monoterapii tiazolidynodionami lub metforminą.⁵⁵ W badaniu UGDP (University Group Diabetes Program) wskazywano na leczenie pochodną sulfonilomocznika jako potencjalną przyczynę zwiększonej umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.⁵⁶ Obawy wysunięte na podstawie badania UGDP, iż pochodne sulfonilomocznika jako klasa leków mogą zwiększać umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2, nie znalazły jednak potwierdzenia w badaniach UKPDS i ADVANCE.^{6,12} Niemal cały korzystny wpływ pochodnych sulfonilomocznika na glikemię uzyskuje się już podczas podawania dawek odpowiadających połowie dawki maksymalnej, a więc zasadniczo należy unikać stosowania większych dawek.

Glinidy

Podobnie jak pochodne sulfonilomocznika, glinidy pobudzają wydzielanie insuliny, chociaż wiążą się z innym miejscem w obrębie receptora dla pochodnych sulfonilomocznika.²⁸ Okres ich półtrwania w krwioobiegu jest krótszy niż w przypadku pochodnych sulfonilomocznika i dlatego muszą być podawane częściej. Spośród dwóch glinidów dostępnych obecnie w Stanach Zjednoczonych repaglinid jest prawie tak skuteczny jak metformina i pochodne sulfonilomocznika, zmniejszając stężenie hemoglobiny A_{1c} o 1,5%. Nateglinid jest nieco mniej skuteczny niż repaglinid pod względem zmniejszenia stężenia hemoglobiny A_{1c} zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia skojarzonego.^{57,58}

Ryzyko przyrostu masy ciała jest podobne jak w przypadku leczenia pochodnymi sulfonilomocznika, natomiast hipoglikemia może występować rzadziej, przynajmniej podczas leczenia nateglinidem, niż w czasie stosowania niektórych pochodnych sulfonilomocznika.^{58,59}

Inhibitory α -glukozydazy

Inhibitory α -glukozydazy zmniejszają szybkość trawienia polisacharydów w początkowym odcinku jelita cienkiego, a głównym efektem ich działania jest zmniejszenie poposiłkowego stężenia glukozy bez wywoływania hipoglikemii. Są one mniej skutecznymi lekami hipoglikemizującymi niż metformina i pochodne sulfonilomocznika, zmniejszając stężenie hemoglobiny A_{1c} o 0,5-0,8%.²⁹ Ponieważ węglowodany wchłaniają się bardziej dystalnie, nie występują zaburzenia wchłaniania ani chudnięcie, jednak docieranie większych ilości węglowodanów do okrężnicy często powoduje zwiększone wytwarzanie gazów jelitowych i jest przyczyną objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. W badaniach klinicznych 25-45% uczestników przerywało przyjmowanie inhibitora α -glukozydazy z powodu tego działania niepożądanego.^{29,60}

W jednym z badań, w którym oceniano stosowanie akarbozy jako sposób zapobiegania rozwojowi cukrzycy u osób z grupy dużego ryzyka z upośledzoną tolerancją glukozy, wykazano nieoczekiwane zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.⁶⁰ Ta potencjalna korzyść ze stosowania inhibitorów α -glukozydazy wymaga jeszcze potwierdzenia.

Tiazolidynodiony

Tiazolidynodiony, zwane również glitazonami, są lekami modulującymi receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów typu γ (PPAR γ). Ich działanie polega na zwiększaniu wrażliwości mięśni, tkanki tłuszczowej i wątroby na endogenną i egzogenną insulinę („uwrażliwianie na działanie insuliny”).³¹ Dane dotyczące skuteczności hipoglikemizującej tiazolidynodionów stosowanych w monoterapii wskazują na zmniejszenie stężenia hemoglobiny A_{1c} o 0,5-1,4%. Wydaje się, że tiazolidynodiony wywierają bardziej długotrwały wpływ na kontrolę glikemii, zwłaszcza w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika.⁵⁵ Najczęstszymi działaniami niepożądanymi tiazolidynodionów są przyrost masy ciała i retencja płynów, która wiąże się z występowaniem obręzków obwodowych i dwukrotnym wzrostem ryzyka zastoinowej niewydolności

serca.^{61,62} Obserwuje się też przyrost ilości tkanki tłuszczowej, zwłaszcza podskórnej, który w niektórych badaniach wiązał się z pewnym zmniejszeniem ilości tłuszczu trzewnego. Tiazolidynodiony wywierają korzystny (pioglitazon) lub neutralny (rosiglitazon) wpływ na aterogenny profil lipidowy.^{63,64} Wyniki kilku metaanaliz sugerowały względne zwiększenie ryzyka zawału mięśnia sercowego w czasie leczenia rosiglitazonem o 30-40%.^{65,66} Natomiast w badaniu PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) nie stwierdzono, aby w 3-letniej obserwacji w porównaniu z placebo pioglitazon wywierał istotny wpływ na główny złożony sercowo-naczyniowy punkt końcowy (obejmujący zgon z wszystkich przyczyn, nieprowadzące do zgonu i nieme klinicznie zawały mięśnia sercowego, udary mózgu, duże zabiegi amputacji w obrębie kończyn dolnych, ostre zespoły wieńcowe, operacje pomostowania tętnic wieńcowych, przez-skórne interwencje wieńcowe oraz zabiegi rewaskularyzacyjne w obrębie kończyn dolnych).⁶⁷ Stosowanie pioglitazonu wiązało się ze zmniejszeniem o 16% ryzyka zgonu, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, ale był to kontrowersyjny drugorzędowy punkt końcowy, a istotność statystyczna tego działania była jedynie graniczna.⁶⁷ Wyniki metaanaliz przemawiają za możliwym korzystnym wpływem pioglitazonu na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.⁶⁸ Mimo iż dane dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego w czasie stosowania rosiglitazonu oraz korzystnego wpływu pioglitazonu na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych są mniej niż przekonujące, uprzednio zalecał⁶⁹ ostrożność w stosowaniu obu tiazolidynodionów ze względu na to, że oba leki z tej klasy wiążą się ze zwiększonym ryzykiem retencji płynów i zastoinowej niewydolności serca, a także większą częstością występowania złamań kości u kobiet oraz być może u mężczyzn.^{55,61,62,70} Mimo iż wspomniane metaanalizy nie dostarczają jednoznacznych danych na temat potencjalnego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem rosiglitazonu, ze względu na to, iż obecnie zaleca się inne możliwości leczenia, członkowie grupy ekspertów opowiedzieli się jednogłośnie przeciwko stosowaniu rosiglitazonu. Obecnie w Stanach Zjednoczonych tiazolidynodiony są zarejestrowane do leczenia skojarzonego w połączeniu z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, glicydami lub insuliną.

Insulina

Insulina jest najstarszym z obecnie dostępnych leków, a więc doświadczenie kliniczne

z jej stosowaniem jest największe. Jest to również najskuteczniejszy lek hipoglikemizujący. Podawana w odpowiednich dawkach może zmniejszyć każde zwiększone stężenie hemoglobiny A_{1c} do zalecanych wartości docelowych lub wartości bliskich celowi terapeutycznemu. W przeciwieństwie do innych leków hipoglikemizujących nie ma maksymalnej dawki insuliny powyżej której nie uzyskiwaloby się już większego efektu terapeutycznego. W celu przeciwdziałania oporności na insulinę w cukrzycy typu 2 i zmniejszenia stężenia hemoglobiny A_{1c} do wartości docelowych konieczne mogą być stosunkowo duże dawki insuliny (≥ 1 j./kg) w porównaniu z dawkami wymaganymi w leczeniu cukrzycy typu 1. Mimo iż celem początkowego leczenia jest zwiększenie podstawowego stężenia insuliny, zwykle za pomocą insuliny o pośrednim lub długim czasie działania, pacjenci mogą również wymagać posiłkowych dawek insuliny o krótkim czasie działania lub analogu insuliny o szybkim początku działania (ryc. 1). Nie wykazano, aby analogi insuliny o bardzo szybkim działaniu i długim czasie działania zmniejszały stężenie hemoglobiny A_{1c} skuteczniej niż starsze preparaty o krótkim lub pośrednim czasie działania.⁷¹⁻⁷³ Leczenie insuliną wywiera korzystny wpływ na stężenie triglicerydów i cholesterolu we frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL), zwłaszcza u pacjentów ze złą kontrolą glikemii,⁷⁴ ale wiąże się też z przyrostem masy ciała o mniej więcej 2-4 kg, który jest prawdopodobnie proporcjonalny do stopnia skorygowania glikemii i wynika głównie ze zmniejszenia glukozurii. Leczenie insuliną wiąże się również z występowaniem hipoglikemii, ale zdarza się to znacznie rzadziej niż w cukrzycy typu 1. W badaniach klinicznych, w których dążono do normoglikemii i uzyskiwano średnie stężenie hemoglobiny A_{1c} około 7%, incydenty ciężkiej hipoglikemii (zdefiniowane jako wymagające pomocy innej osoby w leczeniu) występowały z częstością od jednego do trzech na 100 osobolat,^{8,75-77} w porównaniu z 61 na 100 osobolat w grupie intensywnego leczenia w badaniu DCCT.⁴ Analogi insuliny o dłuższym, bezszczytowym profilu działania zmniejszają nieco ryzyko hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH, a analogi o bardzo krótkim czasie działania zmniejszają ryzyko hipoglikemii w porównaniu z konwencjonalną krótko działającą insuliną.^{76,77}

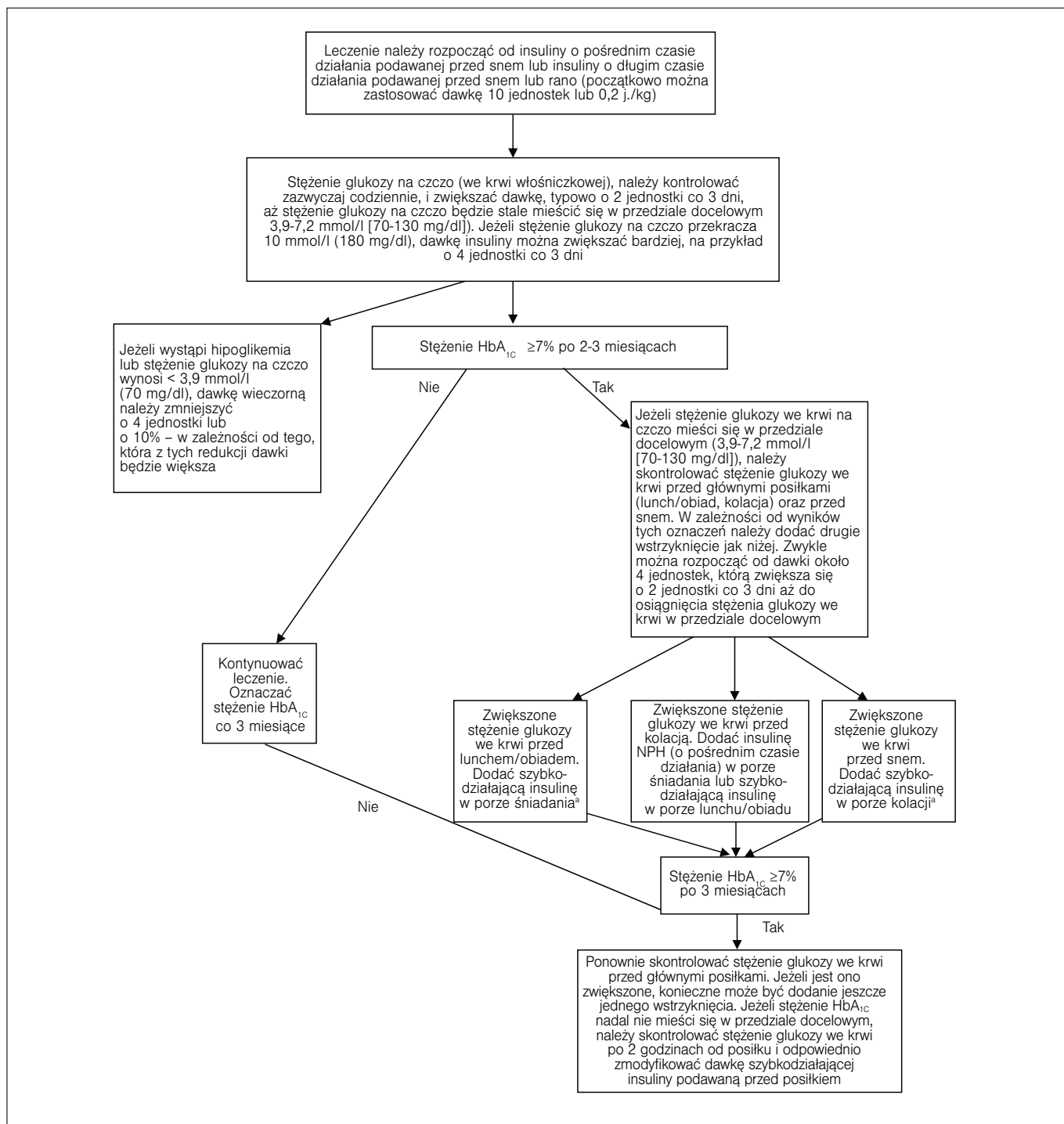
Agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1 (eksenatyd)

Peptyd glukagonopodobny typu 1 (GLP-1) 7-37, naturalnie występujący peptyd wytwarzany przez komórki L w jelicie

ciemkim, nasila wydzielanie insuliny stymulowane przez glukozę. Eksendyna-4 ma sekwencję homologiczną z ludzkim GLP-1, ale charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania w krwioobieg. Wiąże się łatwo z receptorem GLP-1 w komórkach β trzustki i zwiększa wydzielanie insuliny pod wpływem glukozy.³² Syntetyczna eksendyna-4 (eksenatyd) została zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych w 2005 roku i jest podawana dwa razy dziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych. Mimo iż w porównaniu z innymi lekami hipoglikemizującymi dostępnymi jest mniej opublikowanych danych na temat tego nowego leku, wydaje się, że eksendyna-4 zmniejsza stężenie hemoglobiny A_{1c} o 0,5-1%, głównie poprzez zmniejszanie poposiłkowego stężenia glukozy.⁷⁸⁻⁸¹ Eksenatyd zmniejsza również wydzielanie glukagonu i zwalnia motorykę żołądka. Nie wiąże się z występowaniem hipoglikemii, ale stosunkowo często wywołuje objawy ze strony przewodu pokarmowego, ponieważ u 30-45% leczonych pacjentów wystąpił co najmniej jeden epizod nudności, wymiotów lub biegunki.⁷⁸⁻⁸¹ Te objawy niepożądane na ogół zmniejszają się z czasem. W opublikowanych badaniach klinicznych stosowanie eksenatydu wiązało się ze zmniejszeniem masy ciała o mniej więcej 2-3 kg w ciągu 6 miesięcy, a część tego efektu mogła wynikać z objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Najnowsze doniesienia wskazują na ryzyko zapalenia trzustki związane ze stosowaniem agonistów GLP, jednak liczba przypadków była bardzo mała i na razie nie jest jasne, czy ta zależność ma charakter przyczynowy, czy też był to tylko przypadkowy związek. Obecnie eksenatyd jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do stosowania razem z pochodną sulfonilomocznika, metforminą lub tiazolidynodionem. Trwają prace nad kilkoma innymi agonistami GLP-1 i ich preparatami.

Agoniści amyliny (pramlintyd)

Pramlintyd jest syntetycznym analogiem hormonu komórek β trzustki, amyliny. Podawany podskórnie przed posiłkami spowalnia opróżnianie żołądka, hamuje wytwarzanie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy oraz zmniejsza głównie poposiłkowe wahania glikemii.³³ W badaniach klinicznych obserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny A_{1c} o 0,5-0,7%.⁸² Głównymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie stosowania tego leku są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. U około 30% leczonych uczestników badań klinicznych występowały nudności, ale z czasem nasilenie tego ob-



Rycina 1. Rozpoczynanie i modyfikacje leczenia insuliną. Schematy podawania insuliny należy planować, biorąc pod uwagę styl życia oraz rozkład posiłków. Powyższy algorytm może służyć jedynie jako źródło podstawowych wskazówek podczas rozpoczynania i modyfikacji leczenia insuliną. Bardziej szczegółowe instrukcje – patrz pozycja piśmiennictwa 90. ^aW czasie ustalania dawki nie zaleca się stosowania mieszanek insulin o różnie długim czasie działania, ale ich podawanie w późniejszym okresie, zwykle przed śniadaniem i/lub obiadem, może zwiększać wygodę leczenia, jeżeli ustalona proporcja insuliny o krótkim i pośrednim czasie działania jest zbliżona do stałej proporcji w dostępnych mieszankach insulin. HbA_{1c} – hemoglobina A_{1c}.

jawu niepożądanego na ogół się zmniejsza. Stosowanie tego leku wiąże się ze spadkiem masy ciała o 1-1,5 kg w ciągu 6 miesięcy. Podobnie jak w przypadku eksenatydu, efekt ten może być częściowo następstwem objawów niepożądanych ze strony przewo-

du pokarmowego. Obecnie pramlintyd jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych tylko jako lek uzupełniający, stosowany razem z konwencjonalną krótkodziałającą insuliną lub analogami insuliny o szybkim początku działania.

Inhibitory dipeptydylopeptydazy typu 4

GLP-1 i glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP), będące głównymi peptydami insulinotropowymi pochodzenia jelitowego (inkretynami), są szybko rozkładane przez

Zwiększanie dawki metforminy

1. Leczenie należy rozpocząć od podawania małej dawki metforminy (500 mg) raz lub dwa razy dziennie z posiłkami (śniadanie i/lub obiad) lub dawki 850 mg raz dziennie.
2. Po 5-7 dniach, jeżeli nie wystąpiły objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, zwiększyć dawkę do 850 mg lub 1000 mg (dwie tabletki po 500 mg) dwa razy dziennie (lek należy przyjmować przed śniadaniem i obiadem).
3. Jeżeli po zwiększeniu dawki pojawiły się objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, należy powrócić do podawania uprzednio stosowanej mniejszej dawki i podjąć próbę zwiększenia dawki w późniejszym czasie.
4. Maksymalna dawka skuteczna może wynosić do 1000 mg dwa razy dziennie, ale często jest to 850 mg dwa razy dziennie. Obserwowano niewielki wzrost skuteczności podczas stosowania dawek do około 2500 mg na dobę. Wielkość dawki mogą ograniczać objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.
5. Ze względu na mały koszt lekiem pierwszego wyboru jest generyczny preparat metforminy. W niektórych krajach dostępne są preparaty o przedłużonym działaniu, które można podawać raz na dobę.

dipeptydylopeptydazę typu 4 (DPP-4). DPP-4 należy do rodziny białek błonowych, które ulegają ekspresji w wielu tkankach, w tym w komórkach układu immunologicznego.³⁴ Inhibitory DPP-4 są małymi cząsteczkami, które nasilają działanie GLP-1 i GIP, zwiększając zależne od glukozy wydzielanie insuliny oraz hamując wydzielanie glukagonu.^{83,84} Pierwszy doustny inhibitor DPP-4, sitagliptyna, został zarejestrowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration) w październiku 2006 roku do stosowania w monoterapii bądź w skojarzeniu z metforminą lub tiazolidynodionami. Inny inhibitor DPP-4, wildagliptyna, został zarejestrowany w Europie w lutym 2008 roku, a nad kilkoma innymi związkami trwają prace. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych inhibitory DPP-4 zmniejszały stężenie hemoglobiny A_{1c} o 0,6-0,9%, nie wywierały wpływu na masę ciała i były stosunkowo dobrze tolerowane.^{83,84} Leki te nie wywołują hipoglikemii, kiedy stosuje się je w monoterapii. Dostępny jest preparat złożony będący połączeniem z metforminą. Pewne obawy budzi możliwość niekorzystnego wpływu leków z tej klasy na czynność układu immunologicznego: donoszono o wzroście częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych.³⁴

Jak rozpoczynać i intensyfikować leczenie cukrzycy?

Z wyjątkiem rzadkich przypadków, takich jak chorzy z cukrzycową kwasicyą ketonową lub pacjenci w stanie skrajnego nasilenia katabolizmu, hiperosmolarności bądź niebędący w stanie zadbać o odpowiednie nawodnienie (patrz niżej „Szczególne sytuacje i pacjenci”), nie ma potrzeby hospitalizacji w celu rozpoczęcia lub modyfikacji leczenia. Najważniejszą osobą

w zespole prowadzącym leczenie cukrzycy jest sam pacjent, który powinien zostać odpowiednio przeszkolony i zachęcany do modyfikacji dawek leków pod nadzorem fachowego personelu medycznego w celu uzyskania docelowej glikemii, a jednocześnie zapobiegania oraz leczenia hipoglikemii. U wielu pacjentów możliwa jest skuteczna monoterapia, jednak postępujący charakter choroby powoduje, że z czasem u wielu, jeżeli nie większości pacjentów, uzyskanie i utrzymanie docelowej glikemii wymaga zastosowania leczenia skojarzonego.

Wskaźnikami glikemii, które służą początkowo do oceny wyniku leczenia i jego modyfikacji z dnia na dzień, są stężenie glukozy we krwi na czczo oraz przed posiłkami. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi przez pacjenta jest ważnym elementem postępowania w przypadku modyfikacji dawek lub dołączania nowych leków, a zwłaszcza podczas ustalania dawek insuliny. Potrzeba samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi przez pacjenta oraz liczba wymaganych pomiarów nie zostały jednoznacznie ustalone⁸⁵ i zależą od stosowanych leków. Schematy leczenia doustnego, które nie obejmują podawania pochodnych sulfonilomocznika ani glinidów, a więc nie powinny wywoływać hipoglikemii, zwykle nie wymagają samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi przez pacjenta.⁸⁶ Samodzielne pomiary mogą być jednak wykorzystywane do ustalania, czy w czasie leczenia uzyskano docelowe stężenie glukozy we krwi, a także do modyfikacji schematu terapeutycznego bez konieczności oznaczania stężenia glukozy we krwi w laboratorium. Leczenie insuliną wymaga częstszego monitorowania.

Stężenie glukozy w osoczu lub krwi włośniczkowej (większość glukometrów

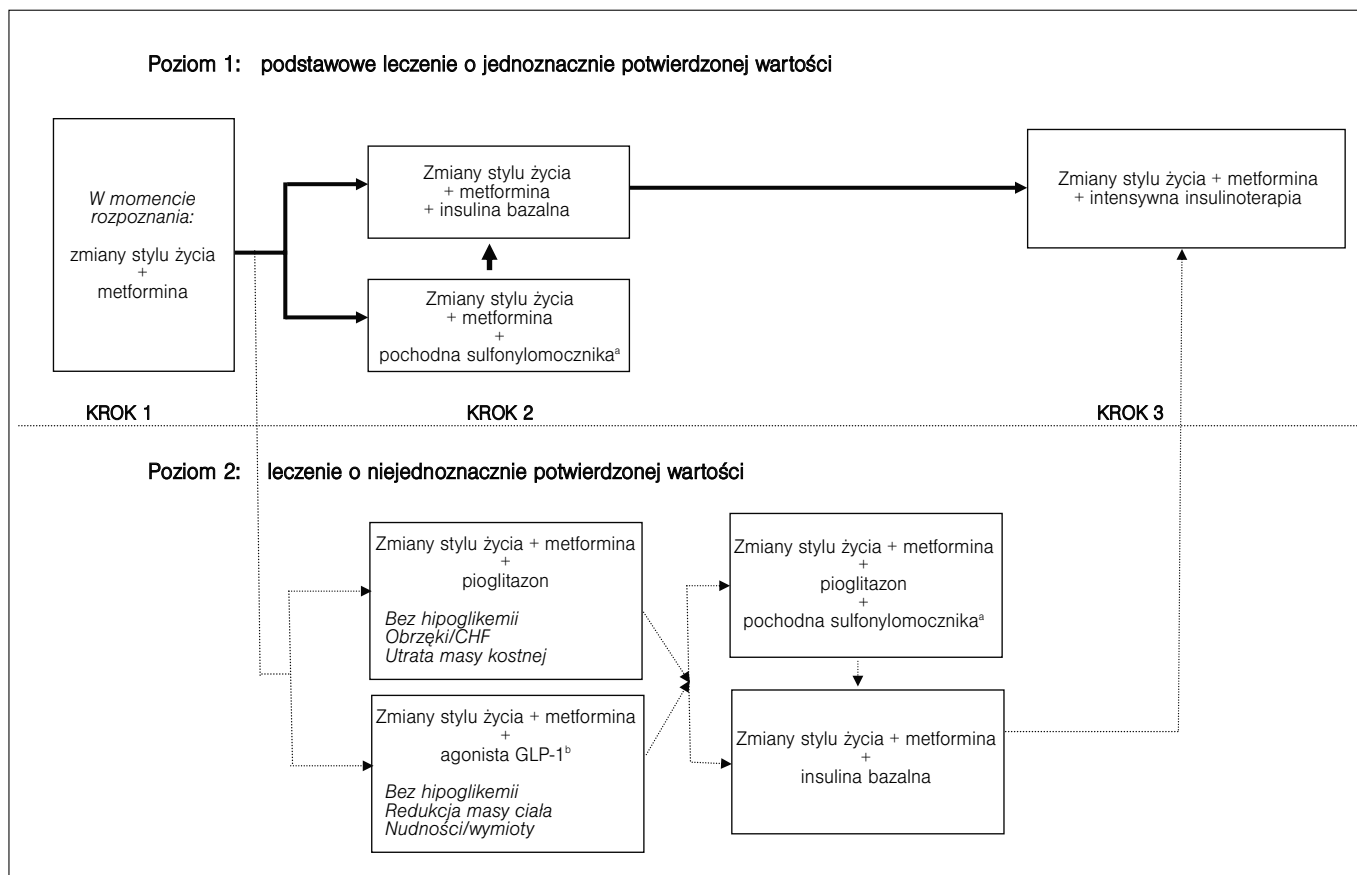
służących do oznaczania stężenia glukozy w próbkach krwi włośniczkowej jest wykalibrowana w taki sposób, aby podawać wartości odpowiadające stężeniu glukozy w osoczu) na czczo i przed posiłkami, które powinno zapewnić długoterminowe utrzymywanie się glikemii w docelowym, nieuczulającym zakresie, oceniane na podstawie uzyskiwanego stężenia hemoglobiny A_{1c}, wynosi 3,9-7,2 mmol/l (70-130 mg/dl). Jeżeli stężenie hemoglobiny A_{1c} pozostaje większe od docelowego pomimo osiągnięcia przedposiłkowego stężenia glukozy w tym zakresie, można skontrolować poposiłkowe stężenie glukozy we krwi, które zwykle mierzy się po 90-120 minutach od posiłku. Aby można było osiągnąć docelowe stężenie hemoglobiny A_{1c}, glikemia poposiłkowa powinna być mniejsza niż 10 mmol/l (180 mg/dl).

Próby osiągnięcia docelowej glikemii za pomocą leczenia obejmującego podawanie pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny mogą wiązać się z występowaniem niewielkiej hipoglikemii, ze stężeniem glukozy we krwi w przedziale 3,1-3,9 mmol/l (55-70 mg/dl). Te epizody są zwykle dobrze tolerowane, łatwo leczone za pomocą węglowodanów podawanych doustnie, takich jak tabletki z glukozą lub 120-180 ml soku lub słodzonego napoju gazowanego, i rzadko ulegają progresji do bardziej nasilonej hipoglikemii, wiążącej się z utratą świadomości lub drgawkami.

Algorytm leczenia

Algorytm (ryc. 2) uwzględnia charakterystykę poszczególnych interwencji, synergizm ich działania oraz koszty. Celem jest uzyskanie i utrzymanie stężenia hemoglobiny A_{1c} poniżej 7%, a w przypadku nieosiągnięcia docelowej glikemii tak szybka modyfikacja interwencji, jak tylko pozwala na to tempo zwiększania dawek leków. Coraz więcej danych wskazuje na to, że agresywne zmniejszanie glikemii w świeżo rozpoznanej cukrzycy, zwłaszcza za pomocą insuliny, może pozwolić na uzyskanie długotrwałej remisji, tj. normoglikemii bez potrzeby podawania leków hipoglikemizujących.^{87,88} Cukrzyca typu 2 jest jednak postępującą chorobą⁸⁹ i pacjentów należy informować, że z czasem będą prawdopodobnie wymagać zastosowania leków hipoglikemizujących.

Na dwóch poziomach preferowanego leczenia w tym algorytmie nie uwzględniono agonistów amyliny, inhibitorów γ -glukozydazy, glinidów oraz inhibitorów DPP-4 ze względu na ich mniejszą lub równoważną ogólną skuteczność działania hipoglikemizującego w porównaniu z lekami



Rycina 2. Algorytm metabolicznego leczenia cukrzycy typu 2. Należy ponawiać zalecenia dotyczące zmian stylu życia podczas każdej wizyty oraz kontrolować stężenie hemoglobiny A_{1c} co 3 miesiące do czasu uzyskania wartości poniżej 7%, a następnie co najmniej co 6 miesięcy. Jeżeli stężenie hemoglobiny A_{1c} wynosi więcej niż 7%, należy zmodyfikować leczenie. ^aPochodne sulfonilomocznika inne niż glibenklamid (gliburyd) i chlorpropamid. ^bNiewystarczające doświadczenie kliniczne, aby można było jednoznacznie wypowiadać się na temat bezpieczeństwa leczenia. Patrz ramka tekstowa „Zwiększanie dawki metforminy”. Schemat rozpoczynania i modyfikacji leczenia insuliną przedstawiono na rycinie 1. CHF – zastoinowa niewydolność serca, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny typu 1.

pierwszego i drugiego poziomu oraz/lub ograniczone dane kliniczne bądź względnie duże koszty leczenia (tabela). Leki te mogą jednak okazać się właściwe dla wybranych pacjentów.

Poziom 1: podstawowe leczenie o jednoznacznie potwierdzonej wartości

Te interwencje odpowiadają najbardziej skutecznej i efektywnej kosztowo strategii terapeutycznej o najlepiej potwierdzonej wartości, która umożliwi osiągnięcie docelowej glikemii. Algorytm poziomu pierwszego jest preferowanym sposobem postępowania u większości pacjentów z cukrzycą typu 2.

Krok 1: interwencje dotyczące stylu życia oraz metformina

Na podstawie licznych wykazanych krótko- i długoterminowych korzyści, które można uzyskać poprzez długotrwałe zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej, a także efektywności

kosztowej interwencji dotyczących stylu życia, jeżeli okażą się one skuteczne, doszliśmy zgodnie do wniosku, że interwencje dotyczące stylu życia powinny być wprowadzone jako pierwszy krok w leczeniu nowo wykrytej cukrzycy typu 2 (ryc. 2). Interwencje te powinny być wdrażane przez fachowy, odpowiednio wyszkolony personel medyczny – zwykle dyplomowanych dietetyków mających doświadczenie we wprowadzaniu modyfikacji behawioralnych – z uwzględnieniem etnicznych i kulturowych różnic między populacjami. Co więcej, interwencje w zakresie stylu życia, mające na celu poprawę stężenia glukozy we krwi, ciśnienia tętniczego i parametrów lipidowych, a także sprzyjające redukcji masy ciała lub przynajmniej uniknięciu jej przyrostu powinny pozostać podstawowym elementem leczenia cukrzycy typu 2 również po zastosowaniu leków hipoglikemizujących. U tych 10-20% pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie stwierdza się otyłości ani nadwagi, modyfikacja składu pożywienia i aktywności fizycznej może odgrywać

uzupełniającą rolę, ale zazwyczaj wcześniej w przebiegu choroby konieczne jest zastosowanie leków (patrz niżej „Szczególne sytuacje i pacjenci”).

Autorzy zdają sobie sprawę z tego, że u większości osób z cukrzycą typu 2 interwencje dotyczące stylu życia nie pozwolą na uzyskanie lub utrzymanie metabolicznych celów leczenia. Jest to spowodowane niemożnością zmniejszenia masy ciała, jej ponownym przyrostem, progresją choroby lub kombinacją tych czynników. Dlatego też uważamy, że w momencie rozpoznania cukrzycy jednocześnie z modyfikacją stylu życia należy również rozpocząć leczenie metforminą. Metforminę zaleca się jako początkowy lek – jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej stosowania – ze względu na wpływ na glikemię, niewywołanie przyrostu masy ciała ani hipoglikemii, zasadniczo rzadkie występowanie lub małe nasilenie objawów niepożądanych, duży poziom akceptacji leczenia oraz stosunkowo mały koszt. Po rozpoczęciu podawania metforminy należy w ciągu 1-2 miesięcy zwiększyć jej dawkę

do maksymalnej dawki skutecznej w zależności od tolerancji leczenia (patrz ramka tekstowa „Zwiększanie dawki metforminy”). W przypadku utrzymywania się objawowej hiperglikemii należy rozważyć szybkie dołączenie innych leków hipoglikemizujących.

Krok 2: dołączenie drugiego leku

Jeżeli interwencja dotycząca stylu życia oraz maksymalna tolerowana dawka metforminy nie pozwoliły na uzyskanie lub utrzymanie docelowej glikemii w ciągu 2-3 miesięcy leczenia lub w dowolnym innym momencie, w którym nie uzyskano docelowego stężenia hemoglobiny A_{1c} , należy dołączyć kolejny lek. Inny lek może być również konieczny, jeżeli metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. Doszliśmy do wniosku, że drugim lekiem dołączanym do metforminy powinna być insulina lub pochodna sulfonilomocznika (ryc. 2). Jak omówiono wyżej, wybór następnego leku zależy częściowo od stężenia hemoglobiny A_{1c} , dlatego też należy rozważyć bardziej skuteczny lek hipoglikemizujący, tj. insulinę, u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny A_{1c} przekraczającym 8,5% lub z objawami klinicznymi wtórnymi do hiperglikemii. Leczenie insuliną można rozpocząć od podawania insuliny bazalnej o średnim lub długim czasie działania (proponowane początkowe schematy leczenia insuliną – patrz rycina 1).⁹⁰ Wielu pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 reaguje jednak zwykle na leki doustne, nawet jeżeli występują objawy kliniczne hiperglikemii.⁴⁸

Krok 3: dalsze modyfikacje leczenia

Jeżeli zmiany stylu życia, metformina oraz pochodna sulfonilomocznika lub insulina długodziałająca nie spowodują uzyskania docelowej glikemii, następnym krokiem powinno być rozpoczęcie insulinoterapii lub jej intensyfikacja (ryc. 1). Intensyfikacja leczenia insuliną polega zwykle na zastosowaniu dodatkowych wstrzyknięć i może obejmować podawanie insuliny o krótkim czasie działania lub analogu insuliny o szybkim początku działania przed wybranymi posiłkami w celu zmniejszenia poposiłkowych wahań glikemii (ryc. 1). W momencie wdrożenia leczenia insuliną, należy przerwać podawanie leków stymulujących wydzielanie insuliny endogennej (pochodne sulfonilomocznika i glinidy), bądź też zmniejszyć ich dawkę, a następnie całkowicie przerwać podawanie tych leków, ponieważ takich połączeń nie uważa się za synergistyczne. Mimo iż można rozważyć dołączenie trzeciego leku doustnego, zwłaszcza jeżeli stężenie hemoglobiny A_{1c}

jest bliskie wartości docelowej (<8,0%), to takie postępowanie zwykle nie jest preferowane, ponieważ nie jest ono skuteczniejsze pod względem zmniejszenia glikemii, natomiast będzie bardziej kosztowne niż dołączenie insuliny lub intensyfikacja insulinoterapii.⁹¹

Poziom 2: leczenie o niejednoznacznie potwierdzonej wartości

W wybranych sytuacjach klinicznych można rozważyć algorytm drugiego poziomu. W szczególności, kiedy hipoglikemia jest szczególnie niepożądana (np. u pacjentów wykonujących ryzykowne zawody), można rozważyć dołączenie eksenatyd lub pioglitazonu. Nie zalecamy stosowania rosiglitazonu. Jeżeli zmniejszenie masy ciała jest istotnym celem leczenia, a stężenie hemoglobiny A_{1c} jest bliskie wartości docelowej (<8,0%), można zastosować eksenatyd. Jeżeli te interwencje nie pozwalają na osiągnięcie docelowego stężenia hemoglobiny A_{1c} lub nie są tolerowane, można rozważyć zastosowanie pochodnej sulfonilomocznika. Alternatywnie można zrezygnować z interwencji poziomu drugiego i rozpocząć podawanie insuliny bazalnej.

Uzasadnienie wyboru określonych połączeń leków

U większości pacjentów z czasem konieczne jest stosowanie więcej niż jednego leku. Wyboru poszczególnych leków należy dokonywać na podstawie ich skuteczności hipoglikemizujących i innych elementów wymienionych w tabeli. Dołączając drugi lek hipoglikemizujący, trzeba jednak rozważyć również synergizm działania niektórych połączeń oraz inne interakcje. Zasadniczo największy synergizm występuje w przypadku łączenia leków hipoglikemizujących o różnym mechanizmie działania. Szczególnie skutecznym sposobem zmniejszenia glikemii, a jednocześnie ograniczania przyrostu masy ciała jest połączenie insuliny z metforminą.⁹²

Szczególne sytuacje i pacjenci

W przypadku bardzo złej kontroli cukrzycy z nasilonym katabolizmem, zdefiniowanej jako stężenie glukozy w osoczu na czczo powyżej 13,9 mmol/l (250 mg/dl), glikemia w przygodnych oznaczeniach stale powyżej 16,7 mmol/l (300 mg/dl), stężenie hemoglobiny A_{1c} przekraczające 10% lub występowanie ketonurii, a także objawowej cukrzycy z polurią, polidypsją

i chudnięciem, leczeniem z wyboru jest insulinoterapia połączona z interwencją dotyczącą stylu życia. U niektórych pacjentów z taką charakterystyką występuje nierozpoznana cukrzyca typu 1, a u innych cukrzyca typu 2 z ciężkim niedoborem insuliny. Dawkę insuliny można szybko zwiększać i takie leczenie wiąże się z największym prawdopodobieństwem szybkiego uzyskania docelowej glikemii. Kiedy ustąpią objawy kliniczne, a stężenie glukozy we krwi zmniejszy się, można dołączyć leki doustne, a następnie możliwe bywa przerwanie podawania insuliny, jeżeli taki sposób postępowania zostanie uznany za preferowany.

Wnioski

Cukrzyca typu 2 jest epidemią. Jej długoterminowe następstwa wiążą się z ogromnymi cierpieniami ludzkimi i kosztami ekonomicznymi, jednak większość chorobowości związanej z odległymi powikłaniami mikronaczyniowymi i neuropatycznymi można istotnie zmniejszyć poprzez interwencje pozwalające na zmniejszenie glikemii do wartości bliskich obserwowanym u osób bez cukrzycy. Mimo iż wykazano, że nowe klasy leków oraz liczne połączenia leków hipoglikemizujących zmniejszają stężenie glukozy we krwi, to obecnie stosowane leczenie nie pozwala na uzyskanie i utrzymanie takiej glikemii, która stwarzałaby największą szansę zapewnienia optymalnego stanu zdrowia osobom chorującym na cukrzycę.

Podsumowanie

W zaleceniach i algorytmie terapeutycznym przedstawionym w niniejszym opracowaniu położono nacisk na:

- Uzyskanie i utrzymanie prawie normoglikemii (stężenie hemoglobiny A_{1c} <7,0%).
- Początkowe leczenie obejmujące zmiany stylu życia oraz podawanie metforminy.
- Szybkie dołączanie kolejnych leków lub zmianę schematu leczenia na inny, jeżeli nie udaje się uzyskać lub utrzymać docelowej glikemii.
- Wczesne rozpoczynanie leczenia insuliną u pacjentów, którzy nie osiągają założonych celów leczenia.

Konflikt interesów

D.M.N. otrzymał grant na badanie naukowe zainicjowane przez badacza od firmy Sanofi Aventis oraz fundusze na programy edukacyjne od firmy

GlaxoSmithKline. J.B.B. prowadził badania naukowe i/lub był członkiem grup doradczych w ramach kontraktów między University of North Carolina a firmami Amylin, Becton Dickinson, Bristol-Myers Squibb, Hoffman-LaRoche, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Merck, Novartis, Pfizer i Sanofi Aventis. M.B.D. otrzymał fundusze na badania naukowe od firm Eli Lilly, Merck i Pfizer; jest bądź był członkiem grup doradczych firm Amylin, GlaxoSmithKline, Merck i Sanofi Aventis oraz wygłaszał wykłady dla firm Amylin, Eli Lilly, GlaxoSmithKline i Pfizer. E.F. otrzymał fundusze na badania naukowe od firm AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme i Novartis oraz jest członkiem komitetów doradców naukowych firm Amylin, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Roche, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Servier, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim i Takeda. R.R.H. otrzymał fundusze na badania naukowe od firm Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sante, Novo Nordisk, Pfizer i Pronova oraz jest bądź był członkiem grup doradczych i/lub otrzymywał honoraria za wystąpienia od firm Amylin, GlaxoSmithKline, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis i Sanofi Aventis. R.S. jest bądź był członkiem grup doradczych firm Amylin, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, DiObex, Eli Lilly, Insulet, Merck, MannKind i Novartis. B.Z. otrzymał fundusze na badania naukowe od firm GlaxoSmithKline, Merck, Novartis i Novo Nordisk oraz jest bądź był członkiem komitetów doradców naukowych i/lub otrzymywał honoraria za wystąpienia od firm Amylin, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis i Servier.

Piśmiennictwo

- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2008 (Position Statement). *Diabetes Care* 31 (Suppl. 1):S12–S54, 2008
- European Diabetes Policy Group: A desk-top guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 16:716–730, 1999
- National Institute for Clinical Excellence: Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus: management of blood glucose [article online], 2002. Available from <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG66>
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 329:978–986, 1993
- Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:304–309, 1993
- U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998
- U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854–865, 1998
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103–117, 1995
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 348:2294–2303, 2003
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653, 2005
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559, 2008
- The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572, 2008
- Abraira C, Duckworth WC, Moritz T: Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes Obes Metab*. 29 July 2008 [Epub ahead of print]
- Nathan DM: Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? *N Engl J Med* 356:437–440, 2007
- Nathan DM: Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 347:1342–1349, 2002
- Sheehan MT: Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. *Clin Med Res* 1:189–200, 2003
- Inzucchi SE: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 287:360–372, 2002
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al.: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 260:2864–2871, 1988
- Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, et al.: Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 261:1155–1160, 1989
- Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, et al.: The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five year progress report. *Clin Chem* 47:1985–1992, 2001
- Grundey SM, Cleeman JJ, Merz NB, et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227–239, 2004
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560–2572, 2003
- DCCT Research Group: The association between glycemic exposure and long-term diabetic complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 44:968–983, 1995
- 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* 321:405–412, 2000
- National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: the Evidence Report. Bethesda, MD, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, 1999
- Groop L: Sulphonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15:737–747, 1992
- Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* 334:574–583, 1996
- Malaisse WJ: Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2:401–414, 2003
- Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al.: Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003639, 2005
- Genuth S: Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 13:1240–1264, 1990
- Yki-Jarvinen H: Drug therapy: thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351:1106, 2004
- Drucker DJ: Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nature Endocrinol Metab* 1:22–31, 2005
- Schmitz O, Brock B, Rungby J: Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 53 (Suppl. 3):S233–S238, 2004
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006739, 2008
- Amori RE, Lau J, Pittas AG: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298:194–206, 2007
- Monami M, Lamannac C, Marchionni N, et al.: Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 79:196–203, 2008
- Boles S, Feldman L, Vassy J, et al.: Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 147:386–399, 2007
- Colagiuri S, Cull CA, Holman RR, et al.: Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? U.K. Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care* 25:1410–1417, 2002
- Harris MI: Epidemiologic correlates of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the U.S. population. *Diabetes Care* 14 (Suppl. 3):639–648, 1991
- Rewers M, Hamman RF: Risk factors for non-insulin dependent diabetes. In *Diabetes in America*. 2nd ed. Harris M, Ed. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1995, p. 179–220 (NIH publ. no. 95–1468)
- Look AHEAD Research Group: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 30:1374–1383, 2007
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al.: Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 222:339–350, 1995
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al.: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 351:2683–2693, 2004
- Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al.: Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:316–323, 2008
- Pontioli AE, Folli F, Paganelli M, et al.: Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4-year case-controlled study. *Diabetes Care* 28:2703–2709, 2005
- Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 28:888–894, 2005
- Hadden DR, Montgomery DAD, Skelly RJ, et al.: Maturity onset diabetes mellitus: response to intensive dietary management. *BMJ* 3:276–278, 1975
- Peters AL, Davidson MB: Maximal dose glyburide in markedly symptomatic patients with type 2 diabetes: a new use for an old friend. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2423, 1996
- DeFronzo R, Goodman A, the Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:541–549, 1995
- Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2002
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al.: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002967, 2006

- 52 Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES: Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 24:1160–1163, 2007
- 53 Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H: Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 17:467–473, 2001
- 54 Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al.: 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
- 55 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427–2443, 2006
- 56 Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al.: The University Group Diabetes Program: a study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 19 (Suppl. 1):789–830, 1970
- 57 Rosenstock J, Hassman DR, Maddler RD, et al.: Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 27:1265–1270, 2004
- 58 Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, et al.: PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 28:2093–2099, 2005
- 59 Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, et al.: A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22:789–794, 1999
- 60 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM Trial. *JAMA* 290:486–494, 2003
- 61 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.: Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes— an interim analysis. *N Engl J Med* 357:28–38, 2007
- 62 Singh S, Loke YK, Furburg CD: Thiazolidinediones and heart failure: a teleanalysis. *Diabetes Care* 30:2248–2254, 2007
- 63 Khan MA, St Peter JV, Xue JL: A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 25:708–711, 2002
- 64 Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al.: A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 28:1547–1554, 2005
- 65 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
- 66 Singh S, Loke YK, Furburg CD: Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 298:1189–1195, 2007
- 67 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366:1279–1289, 2005
- 68 Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al.: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 298:1180–1188, 2007
- 69 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 51:8–11, 2008
- 70 Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al.: Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 168:820–825, 2008
- 71 Horvath K, Jentler K, Berghold A, et al.: Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD005613, 2007
- 72 Raskin P, Allen E, Hollander P: Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:260–265, 2005
- 73 Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, et al.: Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2363–2368, 2004
- 74 Nathan DM, Roussel A, Godine JE: Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized double-blind study. *Ann Intern Med* 108:334–340, 1998
- 75 Abraira C, Johnson N, Colwell J, et al.: VA Cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Diabetes Care* 18: 1113–1123, 1995
- 76 Zammitt NN, Frier BM: Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:2948–2961, 2005
- 77 Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al.: Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 161:1653–1659, 2005
- 78 Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28:1083–1091, 2005
- 79 DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:1092–1100, 2005
- 80 Buse JB, Henry RR, Han J, et al.: Effects of exenatide on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2628–2635, 2005
- 81 Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al.: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 143:559–569, 2005
- 82 Riddle M, Frias J, Zhang B, et al.: Pramlintide improved glycemic control and reduced weight in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Care* 30:2794–2799, 2007
- 83 Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49:2564–2571, 2006
- 84 Goldstein B, Feinglos M, Lunceford J, et al.: Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1979–1987, 2007
- 85 Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, et al.: Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 28:1510–1517, 2005
- 86 Farmer A, Wade A, Goyder E, et al.: Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with noninsulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 335:132, 2007
- 87 Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al.: Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 20:1353–1356, 1997
- 88 Weng J, Li Y, Xu W, et al.: Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomized parallel-group trial. *Lancet* 371:1753–1760, 2008
- 89 U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249–1258, 1995
- 90 Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, et al.: A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical Diabetes* 23:78–86, 2005
- 91 Schwartz S, Sievers R, Strange P, et al.: Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs. *Diabetes Care* 26:2238–2243, 2003
- 92 Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, et al.: Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 130:389–396, 1999