

Insulinoterapia u pacjentów z cukrzycą typu 2: jak ją rozpocząć i prowadzić?

Jody Dushay, MD,¹

Martin J. Abrahamson, MD²

¹ Division of Endocrinology, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center/Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts, USA

² Joslin Diabetes Center and Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Insulin therapy for type 2 diabetes: Making it work
The Journal of Family Practice
2010;4(59):E1-E8

Tłum. Łukasz Cedzyński

Rozpoczynanie i modyfikacja insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2 może stanowić wyzwanie. Przedstawiamy sposoby pokonania przeszkód, które mogą się pojawić.

Uwielu pacjentów z cukrzycą typu 2, aby osiągnąć docelowe stężenie glukozy, chroniące przed rozwojem mikro- i makroangiopatycznych powikłań, może być konieczne zastosowanie insuliny. W warunkach podstawowej opieki zdrowotnej rozpoczynanie i modyfikacja insulinoterapii u tych pacjentów może jednak stanowić problem. W artykule omówiono przeszkody we wprowadzeniu leczenia insuliną, na które często napotykać lekarze rodzinni, oraz przedstawiono strategię pomocne w ich przewyżczeniu. Celem jest dobranie leczenia zapewniającego najbardziej podobne do fizjologicznego wydzielanie insuliny w organizmie. Przedstawimy, jak można osiągnąć ten cel dzięki zastosowaniu połączenia długo i szybko działających analogów insuliny podawanych w różnych schematach.

Dane przemawiające za koniecznością uzyskania dobrej kontroli glikemii

Kilka przełomowych badań klinicznych, m.in. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) oraz niedawno opublikowane badanie ADVANCE pokazuje, jak duże znaczenie dla zmniejszenia ryzyka występowania mikroangiopatii cukrzycowej ma dobra kontrola glikemii.¹⁻⁴

Wszystkie te badania dowodzą, iż niższy poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) koreluje z mniejszym ryzykiem rozwoju lub progresji tych powikłań.¹⁻⁴

Ustalenie docelowych wartości glikemii

American Diabetes Association (ADA) oraz American Association of Clinical Endocrinologists

Zalecenia praktyczne

Informuj pacjentów z cukrzycą typu 2, że jeśli dieta, zdrowy tryb życia ani doustne leki przeciwcukrzycowe nie pozwolą na osiągnięcie kontroli glikemii, konieczne może być wprowadzenie leczenia insuliną. (A)

Dodawaj insulinę podstawową do leków doustnych, gdy tylko zaistnieje taka potrzeba, żeby pomóc pacjentom osiągnąć docelowe wartości glikemii na czczo. Jeśli potrzebne są dalsze zmiany, należy dodać do leczenia insulinę posiłkową. (B)

Wybieraj analogi insuliny podstawowej i krótko działającej, aby osiągnąć efekt zbliżony do prawidłowego, fizjologicznego wydzielania insuliny. (C)

Siła zaleceń (SOR – strength of recommendation)

A – Zalecenia oparte na danych dobrej jakości

B – Zalecenia oparte na danych o ograniczonej jakości lub sprzecznych

C – Zalecenia oparte na wspólnym stanowisku ekspertów, doświadczeniu klinicznym, opiniach, opisach przypadków

Tabela 1. Obawy pacjentów związane z insulinoterapią i sposoby na ich pokonanie

Obawa pacjenta	Sugerowane odpowiedzi lekarza
Lęk: „Boję się igieł.”	Peny insulinowe oraz mniejsze, cieńsze igły sprawiają, że iniekcje są prawie bezbolesne.
Niepowodzenie: „Konieczność zastosowania insuliny oznacza, że nie potrafię przejąć kontroli nad własną chorobą.”	Naturalny przebieg cukrzycy oznacza stopniowe pogarszanie się stanu pacjenta wraz z upływem czasu, jednak uzyskanie kontroli stężenia glukozy we krwi za pomocą insuliny może spowolnić ten proces.
Stygmatyzacja: „Jeśli inni ludzie zobaczą, jak robię sobie zastrzyki, pomyślą, że jestem chory i tak będą mnie traktować.”	Nowe urządzenia do podawania insuliny, jak np. peny insulinowe, nie są aż tak widoczne, a igły są cieńsze i mniejsze niż dawniej.
Przyrost masy ciała: „Przyjmowanie insuliny spowoduje, że przytyję.”	Pomogę znaleźć dobrego dietetyka, który nauczy Pana, w jaki sposób jeść zdrowiej i opracuje z Panem plan aktywnego stylu życia pomagający w utrzymaniu szczupłej sylwetki. Poza tym insulina nie powoduje wzrostu masy ciała w większym stopniu niż niektóre z leków doustnych, które Pan stosował.
Hipoglikemia: „Słyszałem, że osoby chore na cukrzycę przyjmujące insulinę nagle tracą przytomność lub nawet zapadają w śpiączkę. Myślę, że to jest hipoglikemia, i ta sytuacja mnie przeraża.”	Obecnie, dzięki nowszym postaciom insuliny, jest to mniej prawdopodobne niż wcześniej. A w razie wystąpienia epizodu niedocukrzenia (hipoglikemii) prawdopodobnie będzie ona łagodna i poradzi Pan sobie z nią sam. Mogę Pana nauczyć, jak rozpoznać zbliżający się epizod hipoglikemii i powiedzieć, co należy wtedy zrobić.
Złożoność: „Wszystko to wydaje mi się zbyt trudne. Nie wiem, czy sobie z tym poradzę.”	Zostanie Pan nauczony, jak stosować insulinę, i dam Panu broszurki informacyjne. Jest w nich krok po kroku opisane, jak rozpocząć insulinoterapię i dokonywać zmian.
Powikłania: „Znam ludzi przyjmujących insulinę, którzy mają ciężkie powikłania, jak zawały serca czy niewydolność nerek. Czy tak samo będzie w moim przypadku?”	Powikłania związane z cukrzycą są wynikiem nieodpowiedniej kontroli stężenia glukozy we krwi. Stosowanie insuliny zapewnia lepszą kontrolę glikemii i pomaga unikać powikłań, których tak się Pan obawia. Dlatego też polecam Panu rozpoczęcie insulinoterapii.

Źródło: Brunton i wsp.¹¹

(AACE) opracowały wytyczne dla pacjentów i lekarzy, dotyczące docelowych wartości glikemii. ADA zaleca utrzymywanie poziomu $HbA_{1c} < 7,0\%$ lub jak najbardziej zbliżonego do stanu normoglikemii ($< 6,0\%$), ale bez znacznego narażania pacjentów na wystąpienie hipoglikemii. Docelowo przedposiłkowe stężenie glukozy we krwi powinno wynosić 70-130 mg/dl, a poposiłkowe < 180 mg/dl.⁵

AACE zaleca jeszcze bardziej restrykcyjną kontrolę glikemii, z docelowym stężeniem $HbA_{1c} < 6,5\%$, przedposiłkowym stężeniem glukozy we krwi ≤ 110 mg/dl i szczytowym poposiłkowym ≤ 140 mg/dl.⁶ Najlepiej dążyć do osiągnięcia wartości glikemii jak najbardziej zbliżonych do tych podanych w wytycznych ADA lub AACE, pamiętając o tym, by leczenie było bezpieczne. Dlatego cele terapeutyczne należy ustalać indywidualnie u każdego pacjenta, uwzględniając choroby współistniejące i oczekiwaną długość życia.⁷

Kontrola glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2

Dieta, wysiłek fizyczny, zmniejszenie masy ciała i zdrowy tryb życia to podstawowe elementy terapii cukrzycy w każdym jej stadium. Wraz z postępem choroby większość pacjentów będzie wymagała również wdrożenia leczenia farmakologicznego, które z biegiem czasu będzie intensyfikowane.⁸

Na początek doustne leki przeciwcukrzycowe

Zazwyczaj farmakoterapię rozpoczyna się od stosowania leków doustnych.⁸ W leczeniu cukrzycy typu 2 można wykorzystać leki z kilku grup, a w początkowej terapii hiperglikemii można przepisywać więcej leków niż jeden. Substancje pobudzające wydzielanie insuliny (pochodne sulfonilomocznika oraz analogi meglitinidu) są stosowane do leczenia stanów upośledzenia wydzielania insuliny, podczas gdy leki uwrażliwiające tkanki na działanie in-

suliny (metformina i tiazolidynediony) – w terapii insulinooporności. Inhibitory α -glukozydazy zmniejszają wchłanianie węglowodanów, natomiast analogi peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1 – *glucagon-like peptide-1*) i inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4 – *dipeptidyl peptidase-4*) zwiększają stężenia hormonów inkretynowych, nasilając wydzielanie insuliny w mechanizmie zależnym od stężenia glukozy, i hamują trzustkowe wydzielanie glukagonu.

Kiedy konieczne jest dołączenie insuliny

Mimo stosowania terapii skojarzonej lekami doustnymi wielu pacjentów, aby uzyskać kontrolę glikemii, ostatecznie wymaga dołączenia egzogennej insuliny.⁹ W praktyce insulinoterapia jest jednak często opóźniana, ponieważ zarówno lekarze, jak i pacjenci padają ofiarą błędnych przekonań i obaw dotyczących postępu choroby i roli insuliny w tym procesie.¹⁰ W tabeli 1 przedstawiono kilka najczęstszych z nich oraz strategię ich przezwyciężania.¹¹

Aby uzyskać pomoc w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, można skorzystać z AACE/ACE Diabetes Algorithm for Glycemic Control, który stanowi uaktualniony przewodnik poświęcony procesowi przejścia ze stosowania leków doustnych na insulinoterapię w zależności od poziomu HbA_{1c}. Można go znaleźć na stronie www.aace.com/pub/pdf/GlycemicControlAlgorithmPPT.pdf.¹²

Wczesne rozpoczęcie insulinoterapii przynosi rezultaty

Badania dowiodły, iż wczesne rozpoczęcie intensywnej insulinoterapii poprawia pracę komórek β trzustki i umożliwia nawet przerywanie leczenia farmakologicznego na jakiś czas.¹³⁻¹⁵ W badaniu kanadyjskim 405 pacjentów z cukrzycą typu 2 i poziomem HbA_{1c} 7,5-11,0%, otrzymujących 0, 1 lub 2 doustne leki przeciw cukrzycowe przydzielono losowo do grupy, w której dołączono insulinę długo działającą, lub do grupy, w której zwiększano dawki leków doustnych bez podawania insuliny.¹⁶ Pacjenci leczeni insuliną z 1,68-krotnie większym prawdopodobieństwem osiągnęli poziom HbA_{1c} <6,5% w dwóch kolejnych pomiarach i następowało to szybciej niż w przypadku osób z grupy, w której zintensyfikowano leczenie doustne. Dodatkowo pacjenci leczeni insuliną osiągnęli skorygowany średni poziom HbA_{1c} 6,96%, natomiast ci, którzy przyjmowali tylko leki doustne – 7,24%. Oprócz tego insulina spowalniała postęp miażdżycy oraz poprawiała stężenie triglicerydów i cholesterolu HDL.^{17,18}

Kolejny krok: wybór najlepszego schematu leczenia insuliny

Długo działająca insulina podstawowa

Insuliny glargina oraz detemir to długo działające analogi insuliny opracowane w celu osiągnięcia podstawowego wydzielania trzustkowego tego hormonu zbliżonego do prawidłowego.¹⁹ Glargina ma względnie stałe stężenie we krwi w czasie działania, bez pojedynczego szczytu stężenia i działania.²⁰ Kilka badań wskazuje, że glargina podawana raz dziennie jest tak samo skuteczna w kontroli stanów hiperglikemii jak insulina protaminowa Hagedorna (NPH – *neutral protamine Hagedorn*) podawana dwa razy

dziennie, a rzadziej powoduje hipoglikemię nocną.^{20,21} Wykazano również, że detemir zapewnia skuteczną kontrolę glikemii przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH.²² Ta długo działająca insulina podstawowa jest przeznaczona do podskórnego podawania w jednej lub dwóch dawkach dziennych, a jej czas działania, podobnie jak glarginy, zależy od dawki i sięga 24 godzin.^{22,23}

Konieczne może się okazać również zastosowanie insuliny w porze posiłków

Jeśli nie jesteśmy w stanie kontrolować glikemii za pomocą insuliny długo działającej i leków przeciw cukrzycowych, można dodać insulinę posiłkową. Wskazówki dotyczące rozpoczynania i modyfikacji insulinoterapii są zawarte w algorytmie uzgodnionym przez ADA i European Association for the Study of Diabetes (EASD), dostępnym na stronie <http://care.diabetesjournals.org/content/32/1/193.full.pdf+html> (zob. ryc. 1, s. 198 dokumentu pdf).⁸ Szybko działające analogi insuliny (insuliny aspart, lispro i glulizyna) mają szybszy początek i krótszy czas działania niż krótko działające insuliny ludzkie.²⁴ Dzięki odpowiedniemu profilowi farmakokinetycznemu szybko działające analogi insuliny mają działanie w większym stopniu przypominające fizjologiczne wydzielanie insuliny po posiłkach u osób bez cukrzycy.²⁵ Szybko działające analogi zaczynają działać po 5-15 minutach od podania, czyli około dwa razy szybciej niż krótko działająca insulina ludzka, i działają krócej, bo od 2 do 5 godzin.²⁴⁻²⁷ Cechy te pozwalają na większą elastyczność dawkowania, gdyż pacjenci mogą wstrzykiwać insulinę zaraz przed posiłkiem lub po nim, zamiast podawać ją regularnie na 30-45 min przed.²⁴

Czasami pacjenci potrzebują obydwu rodzajów insuliny

Schematy uwzględniające podawanie insuliny krótko i długo działającej – odpowiednie dla wszystkich chorych z cukrzycą typu 1 – mogą również być stosowane przez niektórych pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 i u osób, którym nie udało się osiągnąć docelowych wartości glikemii za pomocą jednego lub większej liczby doustnych leków przeciw cukrzycowych lub insuliny krótko działającej albo gotowej mieszanki insuliny.

U pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 należy rozpocząć od schematu uwzględniającego podawanie insuliny długo i krótko działającej, jeśli występują u nich ciężkie, objawowe epizody hiperglikemii. U tych chorych odsetek HbA_{1c} często wynosi >10,0% lub stężenie glukozy na czczo (FPG – *fasting plasma glucose*) >250 mg/dl. Same doustne leki przeciw cukrzycowe nie są w stanie obniżyć u nich stężenia HbA_{1c} i glikemii na czczo do wartości docelowych, należy więc rozważyć ich zastosowanie wyłącznie po wyrównaniu znacznej hiperglikemii za pomocą intensywnej insulinoterapii.⁵

Gotowe mieszanki insuliny są prostsze w użyciu, ale mają swoje wady

Gotowe mieszanki insuliny stanowią połączenie insuliny o średnim czasie działania z krótko lub szybko działającą insuliną

Tabela 2. Schemat stopniowego wprowadzania insuliny i dostosowywania dawki

Kontynuacja leku doustnego w tej samej (ewentualnie zmniejszonej) dawce Rozpoczęcie insulinoterapii Jeśli glikemia poposiłkowa wynosi >140 mg/dl, dodać pojedynczą dawkę insuliny (ok. 10 j.) wieczorem Można zastosować: NPH przed snem lub Glarginę przed snem lub rano, lub Detemir przed snem lub rano i wieczorem, jeśli jest to konieczne do osiągnięcia wartości docelowych ³⁶
Jeśli glikemia po obiedzie wynosi >180 mg/dl, należy rozważyć zastosowanie gotowej mieszanki insulinowej 70/30 lub 75/25 przed obiadem
Zwiększenie dawki insuliny co 3 do 5 dni w razie potrzeby, niepowodujące hipoglikemii nocnej. Zwiększyć do: 2 j., jeśli glikemia na czczo wynosi >120 mg/dl 4 j., jeśli glikemia na czczo wynosi >140 mg/dl 6 j., jeśli glikemia na czczo wynosi >160 mg/dl
Leczenie do uzyskania wartości docelowej (zazwyczaj glikemia na czczo <120 mg/dl)

NPH – insulina protaminowa Hagedorna o odczynie obojętnym
Źródło: Chan JL i wsp.³⁵ Dostosowano za zgodą.

w jednym wstrzyknięciu. Są dostępne w postaci preparatów o określonym składzie procentowym poszczególnych składników, tak by zapewnić substytucję insuliny zarówno podstawowej, jak i posiłkowej. Obecnie oprócz mieszanki insuliny krótko działającej z NPH dostępne są również trzy inne: dwufazowa insulina lispro mix 75/25 (75% NPH i 25% lispro), dwufazowa insulina lispro mix 50/50 (50% NPH i 50% lispro) oraz dwufazowa insulina aspart 70/30 (70% NPH i 30% aspart).²⁸

Gotowa mieszanka insulinowa jest zazwyczaj podawana dwa razy dziennie: przed śniadaniem i przed kolacją.²⁹ W niektórych przypadkach do osiągnięcia docelowych wartości glikemii potrzebna jest trzecia dawka, podawana w czasie obiadu.³⁰ Przedstawione schematy leczenia wymagają od pacjentów przestrzegania stałej pory posiłków oraz przyjmowania stałej ilości węglowodanów, aby uniknąć stanów hipo- i hiperglikemii posiłkowej.²⁹

Ujemną stroną schematu leczenia gotową mieszanką insulinową jest brak możliwości niezależnego dawkowania insuliny krótko działającej i podstawowej. Dla przykładu, jeśli pacjent przyjmujący preparat 75/25 podczas śniadania ma niskie stężenie glukozy po posiłku, ale zachowuje dobrą kontrolę glikemii w czasie obiadu i po południu, nie jest możliwe zmniejszenie dawki insuliny krótko działającej bez jednoczesnej redukcji dawki NPH. Zmiana dawki insuliny 75/25, konieczna do uniknięcia hipoglikemii po śniadaniu, może spowodować wystąpienie hiperglikemii popołudniowej ze względu na jednoczesne obniżenie dawki insuliny NPH. Podawanie insuliny podstawowej i krótko działającej w oddzielnych wstrzyknięciach zapewnia bardziej fizjologiczny schemat leczenia.

W subanalizie badania ATLANTUS (A Trial Comparing Lantus Algorithms to Achieve Normal Blood Glucose Targets in Subjects With Uncontrolled Blood Sugar With Type 2 Diabetes Mellitus) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii w okresie 24 tygodni

u 686 pacjentów, którzy zmienili leczenie z gotowej mieszanki insulinowej na glarginę podawaną raz dziennie.³¹ Pacjenci mogli również stosować leki doustne przed zmianą i po niej. Po zmianie leczenia poziom HbA_{1c} i stężenie glukozy we krwi na czczo uległy znacznemu obniżeniu, a przypadki ciężkiej hipoglikemii były rzadkie. Dodanie insuliny krótko działającej do co najmniej jednego posiłku wiązało się z dalszą poprawą parametrów kontroli glikemii.³¹

Wieloaspektowe, stopniowe postępowanie

Najlepiej byłoby, aby pacjent po rozpoznaniu cukrzycy miał dostęp do specjalistycznego zespołu złożonego z dietetyka lub specjalisty ds. żywienia, dyplomowanej pielęgniarki diabetologicznej, farmaceuty oraz fizjologa opracowującego plan aktywności fizycznej. Zadaniem takiego zespołu jest edukacja pacjenta na temat naturalnego przebiegu choroby i jej powikłań oraz nauczenie go samodzielnej kontroli.

Rzeczywistość

W praktyce lekarze rodzinni rzadko mają dostęp do zespołów opiekujących się chorymi na cukrzycę, które znajdują się w wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych. Zarówno lekarz rodzinny, jak i jego personel muszą zapewnić pacjentowi odpowiednią edukację, dostarczyć ulotki z informacjami, powinni również poświęcić czas na omówienie diety, planowania posiłków oraz zalecanej aktywności fizycznej. Przydatnym narzędziem w procesie edukacji pacjenta jest prowadzenie przez niego dzienniczka, w którym będzie sporządzał notatki dotyczące przyjmowanego pożywienia i wykonywanych ćwiczeń.

Podstawy wiedzy na temat cukrzycy

W momencie postawienia rozpoznania lub podczas pierwszych wizyt kontrolnych należy pamiętać o poinformowaniu chorego

o wszystkich dostępnych opcjach terapeutycznych, łącznie z insulinoterapią. Jeśli to możliwe, rozmowę na temat insulinoterapii należy przeprowadzić na wiele miesięcy czy lat przed koniecznością jej zastosowania, wówczas istnieje większe prawdopodobieństwo, że pacjent zaakceptuje tego typu leczenie w chwili, kiedy będzie już konieczne. Edukacja pacjenta powinna obejmować przekazanie informacji na temat zawartości węglowodanów w różnych produktach spożywczych oraz nauk ogólnych zasad liczenia węglowodanów [czyli wyliczania wymienników węglowodanowych i przeliczania ich na wymagane dawki insuliny – przyp. red.], domowego monitorowania stężenia glukozy we krwi, rozpoznawania stanów hipoglikemii, a także informacje dotyczące opcji podawania insuliny (strzykawka lub pen).

Kiedy przychodzi czas

Aby ustalić właściwy moment wprowadzenia insuliny, należy oceniać poziom HbA_{1c} co najmniej dwa razy w roku u pacjentów, u których udaje się uzyskać docelową glikemię, oraz co 3 miesiące u osób, które nie osiągają tych wartości, lub u których zmieniono schemat leczenia.⁵ Dodatkowo chorzy powinni regularnie monitorować stężenie glukozy na czczo, przed posiłkiem i po nim, aby upewnić się, czy osiągają docelowe wartości i zminimalizować ryzyko występowania hipoglikemii. Odczyty stężenia glukozy powinny być oceniane przez lekarza i omawiane podczas każdej wizyty w gabinecie lekarskim.

Monitorowanie stężenia glukozy przed posiłkami i po nich

U wszystkich pacjentów z cukrzycą, bez względu na to, czy stosują insulinę, należy monitorować i kontrolować zarówno przed-, jak i poposiłkowe stężenia glukozy we krwi. Niektóre badania sugerowały, że samodzielne monitorowanie stężenia glukozy może nie poprawiać kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe, jednak naszym zdaniem może ono ułatwiać wprowadzanie zmian w diecie lub w planie aktywności fizycznej i pomagać lekarzom dostosowywać lub dodawać kolejne opcje terapeutyczne w oparciu o przed- i poposiłkowe stężenia glukozy.

W przypadku niektórych pacjentów ograniczenie się początkowo do kontrolowania glikemii przedposiłkowej może być wystarczające, ponieważ podwyższone wyjściowe przedposiłkowe stężenia glukozy mogą przyczynić się do występowania wyższego profilu glukozy osoczowej w ciągu całej doby i większych poposiłkowych wahań jej stężeń.³² W celu obniżenia stężenia glukozy na czczo i całkowitej glikemii można zastosować u nich insulinę podstawową.

U innych pacjentów mogą jednak utrzymywać się prawidłowe stężenia glukozy we krwi na czczo i przed posiłkiem przy jednoczesnym występowaniu poposiłkowej hiperglikemii. W tym przypadku umiarkowane wahania glikemii poposiłkowej można zwalczać początkowo poprzez zmniejszenie całkowitego profilu glikemii za pomocą insuliny podstawowej. W niektórych przypadkach podawanie szybko działającej insuliny przed posiłkami, po których stwierdzano hiperglikemię poposiłkową jest skuteczną opcją terapeutyczną.

Zarówno przed- jak i poposiłkowe stężenia glukozy mają wpływ na poziom HbA_{1c}. W przypadku wyższego jej poziomu (> 7,5%) glikemia na czczo ma większy wpływ na nią niż glikemia poposiłkowa. Poniżej tego poziomu sytuacja jest odwrotna.³³ W miarę postępu choroby stosowanie insuliny podstawowej nie wystarcza do osiągnięcia kontroli glikemii i u wielu pacjentów może być konieczne dodanie do leczenia insuliny posiłkowej przed niektórymi posiłkami w celu uzyskania kontroli poposiłkowych wahań glikemii.³²

Korzyści wynikające z leczenia insuliną są większe, kiedy weźmiemy pod uwagę zarówno przed-, jak i poposiłkowe stężenia glukozy. U osób z prawidłową homeostazą węglowodanową około połowa insuliny uwalnianej w ciągu dnia służy do regulacji podstawowego stężenia glukozy, a druga reguluje glikemię związaną z posiłkami.³⁴ Tak więc większość schematów leczenia insuliną została opracowanych w celu dostarczenia około 50% insuliny do regulacji glikemii podstawowej i 50% do regulacji glikemii poposiłkowej.³⁴ Insulina podstawowa hamuje glukoneogenezę międzyposiłkową i nocną, podczas gdy insulina posiłkowa reguluje wzrosty glikemii poposiłkowej.³⁴

Stosowanie algorytmów stopniowego zwiększania dawki w celu wyrównywania stężenia glukozy

Rozpoczynając leczenie za pomocą insuliny podstawowej, można zastosować kilka prostych algorytmów stopniowego zwiększania dawki. U wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowanego stopnia insulinoopornością rozsądną wstępną dawką insuliny będzie 10 jednostek (lub 0,1 j./kg m.c.). Można ją zwiększać co 3-5 dni aż do osiągnięcia docelowej glikemii przedposiłkowej (tab. 2).^{35,36} Jeśli leczenie rozpoczyna się od schematu uwzględniającego stosowanie insuliny krótko działającej i podstawowej, wtedy zazwyczaj połowa dobowej dawki insuliny jest podawana w postaci insuliny podstawowej,³⁴ a pozostałe 50% w postaci szybko działającego analogu insuliny w czasie posiłku. Dawkowanie powinno być modyfikowane z uwzględnieniem wartości glikemii oznaczanej przez pacjenta w ramach samokontroli.³⁵

Insulina posiłkowa jest często stosowana w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podawanego w trakcie największego posiłku w ciągu dnia lub też w czasie posiłku, po którym najczęściej obserwuje się wzrosty glikemii. Dawkę insuliny posiłkowej najlepiej jest dobierać na podstawie zawartości węglowodanów w posiłku i glikemii przedposiłkowej. W przypadku osób, których posiłki nie różnią się bardzo pod względem zawartości węglowodanów, łatwiejsze może się okazać podawanie stałej dawki. Dodatkowo dawki są w razie konieczności dodawane w czasie innych posiłków.

Dobowe zapotrzebowanie pacjenta na insulinę można obliczyć poprzez przemnożenie masy ciała (w kg) przez współczynnik określający przypuszczalną wrażliwość na insulinę. Przyjmuje się, że wynosi on 0,3, jeśli pacjent ma zachowaną wrażliwość na insulinę (zazwyczaj osoby szczupłe), 0,5 w przypadku przeciętnej wrażliwości na insulinę (średnia masa ciała do umiarkowanej nadwagi) i 0,6 w przypadku insulinooporności (osoby otyłe lub chorobliwie otyłe).³⁴ Całkowita dobową dawką insuliny stanowi

sumę dawki podstawowej i posiłkowej. Jeśli chory przyjmuje leki doustne, ważne jest, aby uwzględnić to przy obliczaniu całkowitego dobowego zapotrzebowania na insulinę. W szczególności pacjenci stosujący leki pobudzające wydzielanie insuliny mogą wymagać mniejszych dawek insuliny, jeśli leki te nie zostaną odstawione lub ich dawka nie zostanie zmniejszona.

Skuteczność prostego schematu stopniowego zwiększania dawki insuliny została dowiedziona w badaniu Bergenstala i wsp.³⁷ Porównano w nim wyniki leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy dawkę insuliny posiłkowej, szybko działającego analogu insuliny (glulizyna), obliczali przy użyciu prostego schematu stopniowego zwiększania, z wynikami leczenia pacjentów dawkujących insulinę w oparciu o zawartość węglowodanów w diecie. W przypadku tej drugiej metody pacjent sumował ilość węglowodanów zawartych we wszystkich produktach składających się na dany posiłek, a dawka insuliny posiłkowej była obliczana w oparciu o ustaloną dawkę jednostek insuliny na 10 g węglowodanów – i tak np. w przypadku pacjenta stosującego 1 j. insuliny na 10 g węglowodanów przy posiłku zawierającym 60 g węglowodanów należy podać sześć jednostek insuliny. Natomiast pacjenci korzystający z prostego schematu ustalania dawki insuliny zwiększali dawkę insuliny podawaną w czasie posiłku o 1, 2 lub 3 jednostki, w zależności od wartości glikemii przedposiłkowej.

Porównując obydwie grupy, wykazano, że wyniki leczenia osób obliczających dawkę insuliny na podstawie prostego algorytmu były równie dobre, jak w przypadku pacjentów dawkujących lek w oparciu o zawartość węglowodanów. Uzyskały one podobny stopień kontroli glikemii (redukcja poziomu HbA_{1c} o około 1,5%), przy czym rzadziej doświadczaly epizodów objawowej hipoglikemii (definiowanej jako glikemia <50 mg/dl) – 4,9 v. 8,0 epizodów na pacjenta rocznie; p=0,02.³⁷ Dane te potwierdzają przydatność prostej alternatywnej metody do obliczania posiłkowej dawki insuliny i mogą rozwiewać obawy pacjentów, że insulinoterapia uwzględniająca schemat podawania insuliny podstawowej i posiłkowej jest skomplikowana i trudna do wdrożenia.

W niedawno opublikowanym badaniu 4T oceniano różne schematy insulinoterapii stosowane u pacjentów nieosiągających docelowych wartości glikemii w trakcie terapii lekami doustnymi. Pacjentom podawano na początku badania insulinę podstawową, insulinę krótko działającą lub gotową mieszankę insulinową. Po roku leczenia u osób, które nadal nie osiągnęły celów terapeutycznych, zwiększono dawkę, a po 2 latach terapii przeprowadzono kolejną ocenę. Jeśli pacjenci przyjmujący insulinę podstawową nie osiągnęli docelowego poziomu HbA_{1c}, dodano do leczenia insulinę krótko działającą w porze posiłków. U osób rozpoczynających terapię od insuliny posiłkowej dodano w takim przypadku insulinę podstawową, a u osób stosujących dwudawkowy schemat leczenia gotową mieszanką insulinową – dawkę szybko działającej insuliny podawanej w czasie obiadu. Poziomy HbA_{1c} osiągnięte na końcu badania nie różniły się znacznie pomiędzy leczonymi grupami chorych i wahały się od 6,8% do 7,1%.³⁸

Przełamywanie niechęci

Pomimo przekonujących danych, iż skuteczna kontrola glikemii może pomóc w opóźnieniu rozwoju lub w prewencji powikłań cukrzycy, ponad połowa pacjentów z cukrzycą typu 2 nie osiąga terapeutycznego poziomu HbA_{1c}, który wynosi <7,0%.³⁹ Insulinoterapia może pomóc tym pacjentom w osiągnięciu celów terapeutycznych szybciej i bezpieczniej, ale wielu pacjentów i lekarzy z różnych powodów niechętnie podchodzi do tego leczenia.

Dla wielu główną przyczyną jest obawa przed hipoglikemią. Sposobem na przezwycięzenie tego lęku jest edukacja pacjentów w zakresie rozpoznawania objawów zbliżającej się hipoglikemii i podkreślenie znaczenia częstego monitorowania stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza przed wysiłkiem fizycznym. Insulinoterapia nie zwiększa ryzyka epizodów hipoglikemii. Ryzyko ciężkiej hipoglikemii u pacjenta z cukrzycą typu 2, który ma zachowaną prawidłową czynność nerek i stosuje prawidłowe dawki insuliny, jest małe.

Czynnikiem zniechęcającym do rozpoczęcia insulinoterapii może być również jej koszt. Nowsze analogi insuliny są droższe od starszych preparatów, ale leczenie nimi lepiej naśladuje fizjologiczne wydzielanie insuliny i wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.

Wreszcie częstym powodem złego nastawienia do wdrożenia insulinoterapii lub zmiany schematu uwzględniającego tylko insulinę podstawową na łączący insulinę podstawową z krótko działającą jest przekonanie, że schematy insulinowe są skomplikowane, a samodzielne ustalanie dawki zbyt trudne. Tak naprawdę schematy insulinoterapii są mniej złożone, niż sądzą pacjenci. Dostępnych jest kilka prostych algorytmów, w których krok po kroku wyjaśnione zostało, jak należy rozpoczynać leczenie insuliną lub je modyfikować. Dla pacjentów wykorzystujących te wytyczne insulinoterapia szybko staje się bardzo wygodna, a chorzy potrafią samodzielnie określić zapotrzebowanie na insulinę na podstawie stężenia glukozy, składu posiłku i podejmowanej aktywności fizycznej. Metody leczenia wykorzystujące insulinę podstawową, gotowe mieszanki insulinowe oraz insulinę podstawową i krótko działającą stanowią strategię postępowania, które w szybki i bezpieczny sposób mogą pomóc pacjentom w osiągnięciu docelowych wartości glikemii.

Oświadczenie

Dr Dushay nie zgłosiła żadnych konfliktów interesów odnoszących się do przedstawionego artykułu. Dr Abrahamson pełni funkcję eksperta dla firm Eli Lilly and Company, Merck & Co., Inc. oraz Novo Nordisk Inc. Dr Abrahamson otrzymuje również wsparcie finansowe na badania naukowe od firmy Pfizer Inc.

Adres do korespondencji: Jody Dushay, MD, Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, USA. E-mail: jdushay@bidmc.harvard.edu

© Copyright 2010 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

Pomoc redakcyjną w przygotowaniu artykułu zapewniła firma Sanofi-Aventis US Group. „Journal of Family Practice” nie przyjmuje już prac, których autorzy uzyskali pomoc w napisaniu artykułu ze strony finansowanych komercyjnie osób trzecich. Niniejszy artykuł został zatwierdzony przed wdrożeniem tej polityki.

Piśmiennictwo:

1. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
2. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1986;35:530-545.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653.
4. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-2633.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010;33(suppl 1):S11-S61.
6. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(suppl 1):s1-s68.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical 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* 2009;32:193-203.
9. Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:77-98.
10. Riddle MC. The underuse of insulin therapy in North America. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(suppl 3):S42-S49.
11. Brunton SA, White JR, Renda SM. The role of basal insulin in type 2 diabetes management. *J Fam Pract* 2005;54(suppl):S1-S8.
12. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-559.
13. Li Y, Xu W, Liao Z. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004;27:2597-2602.
14. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1028-1032.
15. McFarlane SI, Chaiken RL, Hirsch S, et al. Near-normoglycaemic remission in African-Americans with type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function. *Diabet Med* 2001;18:10-16.
16. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, et al. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 2006;23:736-742.
17. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2422-2429.
18. Nathan DM, Rousell A, Godine JE. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1988;108:334-340.
19. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:125-134.
20. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006;37:495-501.
21. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, for the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-3086.
22. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-1274.
23. Rašlová K, Bogoev M, Raz I, et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:193-201.
24. Wittlin SD, Woehle HJ, Gerich JE. Insulin pharmacokinetics. In: Leahy JL, Cefalu WT, eds. *Insulin Therapy* New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 2002:73-85.
25. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174-183.
26. Apidra [package insert]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis US LLC; 2009. Available at <http://products.sanofi-aventis.us/apidra/apidra.pdf>. Accessed February 1, 2010.
27. NovoLog [package insert]. Princeton, NJ; 2009. Available at: <http://www.novolog.com/downloads/novolog-prescribinginformation.pdf>. Accessed February 1, 2010.
28. Choe C, Edelman S. New therapeutic options for treating type-2 diabetes: a review of insulin analogs and premixed insulin analogs. *J Natl Med Assoc* 2007;99:357-367.
29. Dailey G. A timely transition to insulin: identifying type 2 diabetes patients failing oral therapy. *Formulary* 2005;40:114-130.
30. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006;8:58-66.
31. Davies M, Sinnassamy P, Storms F, et al; for the ATLANTUS Study Group. Insulin glargine-based therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes sub-optimally controlled on premixed insulin therapies. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:368-375.
32. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;289:2254-2264.
33. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26:881-885.
34. Leahy JL. Intensive insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. In: Leahy JL, Cefalu WT, eds. *Insulin Therapy* New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 2002:87-112.
35. Chan JL, Abrahamson MJ. Pharmacological management of type 2 diabetes mellitus: rationale for rational use of insulin. *Mayo Clin Proc* 2003;78:459-467.
36. Levemir [package insert]. Princeton, NJ; Novo Nordisk Inc.; 2009. Available at: <http://www.levemir-us.com/downloads/levemir-prescribing-information.pdf>. Accessed February 2, 2010.
37. Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm to carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305-1310.
38. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-1747.
39. Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, et al. Achievement of American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999-2002: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2006;29:531-537.



Komentarz:
dr hab. med. Dariusz Moczulski
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Nefrodiabetologii UM, Łódź

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą i z reguły po kilku latach trwania nie udaje się jej odpowiednio leczyć tylko za pomocą leków doustnych, takich jak najczęściej stosowane metformina i pochodne sulfonilomocznika. W celu wyrównania glikemii i zapobieżenia późnym powikłaniom cukrzycy konieczne jest więc rozpoczęcie leczenia insuliną.

Chorzy na cukrzycę typu 2 obawiają się rozpoczęcia insulinoterapii. Część z nich błędnie uważa, że tak naprawdę jest to moment, od którego zaczynają chorować na cukrzycę typu 2. Niektórzy z pacjentów lub ich bliskich mylnie sądzą, że dopóki leczenie polega na podawaniu wyłącznie leków doustnych, mają do czynienia z „cukrzycą utajoną”. Pacjenci obawiają się leczenia insuliną z kilku powodów. Niektórzy powtarzają zastry-

szaną opinię, że kiedy już zaczną przyjmować insulinę, będą musieli ją brać do końca życia. Jedni obawiają się wstrzyknięć podskórnych, inni najbardziej boją się stanów niedocukrzenia. Z powodu wszystkich tych obaw chorzy starają się opóźnić rozpoczęcie insulinoterapii. Często słyszałem stwierdzenie: „Panie doktorze, może wrócimy do tego przy kolejnej wizycie”. Czasami leczenie insuliną opóźnia się w ten sposób o wiele lat. Nawet jeżeli uda się przekonać chorego i przepisać mu insulinę, przy kolejnej wizycie słyszymy: „Panie doktorze, ja jednak nie zrealizowałem recepty i chciałbym jeszcze spróbować leczenia tabletkami”. Przy takiej postawie chorego zdarza się również, iż lekarz, aby nie zniechęcić do siebie pacjenta, nie podejmuje w rozmowie z nim kwestii rozpoczęcia leczenia insuliną przynajmniej tak długo, aż chory sam nie zgłosi dolegliwości związanych ze złym wyrównaniem glikemii.

Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej bez problemu potrafią rozpoznać cukrzycę typu 2 i zastosować terapię lekami doustnymi. Przy rozpoczęciu leczenia insuliną część z nich woli jednak odesłać pacjenta do diabetologa lub na oddział chorób wewnętrznych. Włączenie insuliny nie wymaga hospitalizacji. Niezbędne jest natomiast przeszkolenie pacjenta w podstawowych kwestiach dotyczących takiej terapii. Szkolenie powinno odbyć się kilka razy, ponieważ większość chorych nie zapamiętuje wszystkich przekazywanych informacji podczas jednego spotkania.

Najważniejszą kwestią przy rozpoczynaniu leczenia insuliny jest przełamanie obaw chorego. Na początku najczęściej

włączamy insulinę o pośrednim czasie działania, podawaną raz na dobę, nadal stosując metforminę. Wielokrotnie udawało mi się przekonać pacjenta do rozpoczęcia leczenia insuliną dzięki wyjaśnieniu: „Będzie sobie Pan podawał insulinę tylko raz na dzień, wieczorem w domu, w spokoju, przed pójściem spać, gdy zakończy Pan już wszystkie codzienne czynności”. Ta atmosfera spokoju i komfortu wieczornego może skłonić chorego do rozpoczęcia terapii. Rozpoczęcie insulinoterapii jest punktem krytycznym. Gdy już się go przejdzie, kolejne kroki, czyli intensyfikacja leczenia, są dużo łatwiejsze.

Ważną kwestią jest, aby przy rozpoczynaniu leczenia insuliną u osób ze źle kontrolowaną glikemią stopniowo i powoli dążyć do obniżenia stężenia glukozy. Chorzy z długotrwale źle kontrolowaną glikemią mogą odczuwać objawy niedocukrzenia już przy stężeniu glukozy we krwi >100 mg/dl. Objawy hipoglikemii mogą zniechęcić pacjenta i spowodować zaprzestanie terapii.

Pacjent musi być również wyraźnie poinformowany, że złe wyrównanie glikemii przy stosowaniu tylko leków doustnych może zwiększać ryzyko późnych powikłań cukrzycowych. Wskaźnikiem wyrównania glikemii jest poziom HbA_{1c} , którego zalecana docelowa wartość wynosi $<7\%$, choć powinna być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta. Ustalając docelową wartość HbA_{1c} przy rozpoczęciu lub intensyfikacji leczenia insuliną, najlepiej kierować się rozsądkiem. U chorych młodszych, z krótko trwającą cukrzycą, docelowa wartość HbA_{1c} powinna być niższa niż u osób starszych, z wieloletnią cukrzycą i towarzyszącymi powikłaniami.

Piśmiennictwo ze str. 71:

- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*, 1979;300:1350-8.
- Høiland-Carlsen PF, Johansen A, Vach W, et al. High probability of disease in angina pectoris patients: Is clinical estimation reliable? *Can J Cardiol* 2007;23:641-647.
- Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation* 1969;39:759-774.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
- Kwok JMF, Miller TD, Hodge DO, et al. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1475-81.
- Glover DR, Robinson CS, Murray RG. Diagnostic exercise testing in 104 patients over 65 years of age. *Eur Heart J* 1984;5 Suppl E:59-61.
- Gaul G. Stress testing in persons above the age of 65 years: applicability and diagnostic value of standardized maximal symptom-limited testing protocol. *Eur Heart J* 1984;5 Suppl E:51-3.
- Martinez-Caro D, Alegria E, Lorente D, et al. Diagnostic value of stress testing in the elderly. *Eur Heart J* 1984;5 Suppl E:63-7.
- Samek L, Betz P, Schnellbacher K. Exercise testing in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1984;5 Suppl E:69-73.
- Valeti US, Todd DM, Hodge DO, et al. Exercise single photon emission computed tomography provides effective risk stratification of elderly men and elderly women. *Circulation* 2005;111:1771-1776.
- Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation* 2009;120:2197-2206.
- Chang SM, Nabi F, Xu J, Raza U, Mahmarian JJ. Normal stress-only versus standard stress/rest myocardial perfusion imaging: similar patient mortality with reduced radiation exposure. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jan 19;55(3):221-30.
- Biagini E, Alhendy A, Schinkel AFL, et al. Long-Term Prediction of Mortality in Elderly Persons by Dobutamine Stress Echocardiography. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1333-1338.
- Mautone A, Brown JR. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective and urgent procedures. *J Interv Cardiol* 2010 Feb;23(1):78-85.
- Hansberry MR, Whittier WL, Krause MW. The elderly patient with chronic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis* 2005;12(1):71-7.
- Hoffman U, Bamberg F, Chae, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain. The ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction Using Computer-Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1642-50.
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.