

Wczesne i intensywne wprowadzanie insulinoterapii w cukrzycy typu 2: dowody na skuteczność postępowania

Kevin Niswender, MD, PhD

W skrócie

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, w której czynność komórek β stopniowo maleje aż do ostatecznego zaniku, stwarzając konieczność podjęcia leczenia insuliną niemal u wszystkich chorych. Rosnąca liczba dowodów wskazuje, że wczesne intensywne działania prowadzące do uzyskania kontroli glikemii ograniczają odległe powikłania naczyniowe oraz mogą przedłużyć życie i czynność komórek β . W niniejszej pracy przedstawimy dowody na poparcie korzystnego wpływu wczesnego wdrożenia leczenia insuliną na progresję choroby oraz długotrwałe skutki takiego leczenia w kontekście klinicznym.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, w której czynność komórek β stopniowo maleje aż do ostatecznego zaniku, stwarzając konieczność podjęcia leczenia insuliną niemal u wszystkich chorych. Rosnąca liczba dowodów wskazuje, że wczesne intensywne działania prowadzące do uzyskania kontroli glikemii ograniczają odległe powikłania naczyniowe oraz mogą przedłużyć życie i czynność komórek β . W niniejszej pracy przedstawimy dowody na poparcie korzystnego wpływu wczesnego wdrożenia leczenia insuliną na progresję choroby oraz długotrwałe skutki takiego leczenia w kontekście klinicznym.

Istotna rola dobrej kontroli glikemii w obniżeniu ryzyka naczyniowych powikłań hiperglikemii jest dobrze udokumentowana.^{4,7} Cukrzyca typu 2 jest jednak chorobą postępującą, a wskaźnikiem tej progresji jest konieczność zwiększania intensywności leczenia w celu utrzymania kontroli glikemii. Ostatecznie większość chorych będzie wymagała leczenia insuliną, choć nadal o insulinie zbyt często myśli się jako o rozwiązaniu ostatecznym czy terapii końcowej. Ta i inne niewłaściwe interpretacje często ograniczają podejmowanie decyzji o wczesnym wdrażaniu leczenia insuliną, nawet u chorych, u których leki doustne nie zapewniają już wymaganej kontroli.^{8,9}

Obecnie dostępnych jest wiele analogów insuliny, które obniżają ryzyko hipoglikemii i prowadzą do mniejszego przyrostu masy ciała. Stanowią one nowe narzędzia

do pokonania barier powszechnie wiązanych z insulinoterapią. Profil nowych analogów insuliny jest bardziej zbliżony do kinetycznego profilu insuliny endogennej i pozwalają one na pewną elastyczność w dawkowaniu za pomocą tzw. penów, które zostały dobrze przyjęte przez większość chorych. Dostępne dane kliniczne, bezpieczeństwo i wygoda stosowania analogów insuliny oraz nowsze urządzenia do ich podawania mogą ułatwić wcześniejsze wdrażanie leczenia insuliną.

Celem niniejszej pracy jest przegląd najnowszych danych klinicznych wykazujących korzyści z wczesnego i intensywnego leczenia, którego celem jest obniżanie stężeń glukozy we krwi u chorych na cukrzycę typu 2. W tym kontekście omówiono rzeczywiste doświadczenia kliniczne dotyczące postępowania w cukrzycy typu 2.

Wczesna i intensywna interwencja ogranicza odległe ryzyko powikłań naczyniowych

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną chorobowości i umieralności chorych na cukrzycę.² W modelach doświadczalnych długotrwała hiperglikemia prowadziła do glukotoksyczności¹⁰ i stresu oksydacyjnego,¹¹⁻¹³ powodując ostatecznie zniszczenie komórek β ¹⁴ oraz powikłania mikro- i makronaczyniowe.^{13,15,16} Zatem kontrola glikemii jest głównym celem terapeutycznym w leczeniu cukrzycy typu 2.

W celu oceny kontroli glikemii uzyskanej u chorego zaleca się wykonanie trzech oznaczeń laboratoryjnych (tab. 1).^{17,18} Wartość hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) odzwierciedla glikemię w ciągu około 3 miesięcy. Oczekiwana wartość HbA_{1c} u osób z prawidłowym metabolizmem glukozy wynosi 4,0-6,0%.¹⁹ Zalecane docelowe wartości u chorych na cukrzycę wynoszą <7%¹⁷ lub $\leq 6,5\%$.¹⁸ Ważne jest ustalenie, na podstawie ogólnej sytuacji klinicznej, indywidualnej wartości docelowej dla danego chorego.¹⁷ Stężenie glukozy na czczo (fasting plasma glucose, FPG) oraz poposiłkowe w osoczu (postprandial plasma glucose, PPG) dostarczają informacji o bieżącym przebiegu podstawowego metabolizmu glukozy (np. wytwarzania glukozy w wątrobie) oraz, co najważniejsze, ekspozycji na poposiłkowe skoki stężenia glukozy, które niedawno powiązano z ogólnym uszkodzeniem układu naczyniowego.²⁰

Ścisła kontrola glikemii ma kluczowe znaczenie dla ograniczenia częstości występowania retinopatii, nefropatii i neuropatii u chorych na cukrzycę. Dostępne dane wskazują, że wczesne uzyskanie kontroli zapobiega zdarzeniom makronaczyniowym wiele lat później (tzn. indukuje tzw. pamięć metaboliczną).^{4,7} Wyniki U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) wykazały, że intensywna kontrola glikemii, prowadzona za pomocą sulfonilomocznika lub insuliny u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 istotnie zmniejszała, w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym, ryzyko powikłań mikronaczyniowych (redukcja ryzyka względnego [relative risk, RR] o 25%, $p=0,0099$).⁴ W ciągu 10 lat trwania badania nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia powikłań makronaczyniowych u chorych leczonych intensywnie chlorpropamidem, glibenklamidem czy insuliną. Intensywnej kontroli glikemii towarzyszyła graniczna statystycznie re-

Tabela 1. Cele kontroli glikemii^{17,18}

	ADA	AACE
HbA _{1c} (%)	<7	≤ 6,5
FPG (mg/dl)	70-130	< 110
PPG (mg/dl)	< 180	< 140

ADA – American Diabetes Association, AACE – American Association of Clinical Endocrinologists.

dukcja ryzyka wystąpienia zawału serca ($p=0,052$). Nie wykazano istotnych korzyści w innych makronaczyniowych punktach końcowych.⁴

Wyniki 10-letniej obserwacji po badaniu ujawniły w populacji UKPDS długotrwałe korzyści z podjęcia wczesnej kontroli glikemii.²¹ Pod koniec badania mediana HbA_{1c} wyniosła 7% w grupie leczonej intensywnie w porównaniu do 7,9% w grupie leczonej konwencjonalnie, choć wartości te rosły stopniowo w trakcie całego 10-letniego badania.²¹ Po zakończeniu badania wybór dalszego leczenia pozostawiono do decyzji chorych i ich lekarzy prowadzących, a różnice w kontroli glikemii między obiema grupami zanikły w pierwszym roku po zakończeniu badania. Kontrola glikemii podczas tej obserwacji była podobna, a wartości HbA_{1c} we wszystkich grupach, odnotowane w trakcie obserwacji prowadzonej po zakończeniu badania, były zbliżone.²¹

Co ciekawe, u osób intensywnie leczonych wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy częstość powikłań mikronaczyniowych była znacznie niższa (RR 0,76, 95% PU 0,64-0,89, $p=0,001$). Dodatkowo, w tej grupie chorych rzadziej występowały jakiegokolwiek punkty końcowe związane z cukrzycą (RR 0,91, 95% PU 0,83-0,99, $p=0,04$), zgonu związane z cukrzycą (RR 0,83, 95% PU 0,73-0,96, $p=0,01$) czy zgony z jakiegokolwiek przyczyny (RR 0,87, 95% PU 0,79-0,96, $p=0,007$). Statystycznie istotne obniżenie ryzyka zawału mięśnia sercowego obserwowano u chorych z wcześniej wdrożonym intensywnym leczeniem (RR 0,85, 95% PU 0,74-0,97, $p=0,01$), u których podobna kontrola glikemii utrzymywała się też w okresie obserwacji po zakończeniu badania.²¹

Wyniki analizowano dalej w podgrupie chorych z nadwagą w chwili przystąpienia do badania oraz leczonych metforminą zamiast sulfonilmocznikiem. Podczas obserwacji prowadzonych po badaniu u chorych leczonych metforminą także początkowo obserwowano niższe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek punktu końcowego związanego z cukrzycą (RR 0,79, 95% PU 0,66-0,95, $p=0,01$), zgonu związanego z cukrzycą (RR 0,70, 95%

PU 0,53-0,92; $p=0,01$), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR 0,73, 95% PU 0,59-0,89, $p=0,002$) czy zawału mięśnia sercowego (RR 0,67, 95% PU 0,51-0,89, $p=0,005$).²¹

Podobne obserwacje poczyniono w kluczowym badaniu Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), w którym intensywna kontrola zapobiegała powikłaniom mikronaczyniowym, mimo że pod koniec badania kontrola glikemii w grupie leczonej intensywnie gwałtownie się pogorszyła, osiągając poziom uzyskany w grupie leczonej standardowo.⁵ W obserwacyjnym badaniu Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) wykazano podobny, istotny wpływ wczesnej kontroli glikemii na zdarzenia sercowo-naczyniowe.⁷ Zarówno UKPDS, jak i DCCT/EDIC dostarczają ważnych dowodów, że wczesna intensywna interwencja w cukrzycy znacznie obniża ryzyko chorób sercowo-naczyniowych wiele lat później.^{4,7}

Uzasadnienie wczesnego podjęcia leczenia insuliną

Podstawowym pytaniem naukowym i klinicznym jest, czy postępujący charakter cukrzycy można poddać modyfikacji. To założenie udowodniono w Diabetes Prevention Program, wykazując, że intensywna zmiana stylu życia jest najskuteczniejszą metodą opóźnienia postępu cukrzycy u osób z grupy wysokiego ryzyka. Na drugim miejscu plasowało się leczenie metforminą.²²

Podobnie duże zainteresowanie dotyczy zrozumienia, czy wczesne leczenie insuliną może stać się podstawą do zmiany przebiegu choroby, być może przez ochronę czynności komórek β .²³⁻²⁵ Niedawne randomizowane badanie z zastosowaniem grup równoległych, obejmujące 382 chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, dostarcza interesujących dowodów na wsparcie tej hipotezy.²³ W tym badaniu oceniano wpływ intensywnego, krótkotrwałego leczenia insuliną na czynność komórek β . Uczestników losowo przydzielono do grup leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny, wielokrotnymi codziennymi wstrzyknięciami insuliny

lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi.²³ Leczenie przerywano po uzyskaniu przez chorych utrzymującej się przez 2 tygodnie normoglikemii.

Właściwe stężenia glukozy uzyskano u >95% chorych w grupach leczonych insuliną, w porównaniu do 84% otrzymujących preparaty doustne. Kontrolę glikemii uzyskano istotnie szybciej u chorych leczonych insuliną. Rok po zaprzestaniu leczenia normoglikemia utrzymywała się u 51% otrzymujących ciągle wlew insuliny i 45% otrzymujących wstrzyknięcia insuliny kilka razy na dobę, w porównaniu do 27% z grupy otrzymującej leki doustne. Czynność komórek β oceniano pod koniec leczenia i po roku, stosując homeostatyczny model oceny podstawowej czynności komórek β (homeostasis model assessment of basal β -cell function, HOMA B) oraz natężenie ostrej odpowiedzi insulinowej. U chorych leczonych ciągłym wlewem insuliny doszło do 160% wzrostu HOMA B w porównaniu do 105% u leczonych lekami doustnymi. Ta obserwacja jest imponująca, choć nieco zaskakująca.²³ Inne, mniejsze badanie ($n=20$) wykazało natychmiastową poprawę czynności komórek β po przestawieniu chorych z leczenia sulfonilmocznikiem na podawany przed posiłkiem analog insuliny szybko działającej.²⁶

Wreszcie, randomizowane 4-letnie badanie obejmujące 49 chorych, u których cukrzycę typu 2 rozpoznano w ciągu dwóch lat przed przystąpieniem do badania, porównało wpływ insuliny i glibenklamidu na czynność komórek β , kontrolę metaboliczną i jakość życia.²⁵ Ponieważ glibenklamid stymuluje wydzielanie insuliny endogennej, badanie zaprojektowano tak, aby możliwa była ocena, czy taka stymulacja przyspiesza utratę czynności przez komórki β . W pierwszym roku leczenia w obu grupach wartości HbA_{1c} były zbliżone. W ciągu kolejnych 3 lat kontrola glikemii została szybciej zaburzona w grupie leczonej glibenklamidem i w 4 roku badania wartości HbA_{1c} były w tej grupie znacznie wyższe w porównaniu do grupy leczonej insuliną ($p=0,04$).²⁵ Stężenia insuliny na czczo po szybkim wycofaniu leczenia były istotnie wyższe w grupie leczonej insuliną przez cały czas trwania badania ($p=0,006$), co sugeruje, że u chorych otrzymujących insulinę czynność komórek β zachowana jest w wyższym stopniu i wspiera hipotezę, że stymulacja wytwarzania insuliny endogennej może prowadzić do utraty czynności komórek β .²⁵ Należy zauważyć, że obie metody leczenia były dobrze tolerowane i w żadnej grupie nie stwierdzono istotnego wpływu na jakość życia.²⁵

Tabela 2. Monoterapie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi²⁷

Interwencja	Oczekiwany spadek wartości HbA _{1c} (%)	Zalety	Wady
Leki grupy 1: dobrze udokumentowane, podstawowe opcje terapeutyczne			
Krok 1: Leczenie wstępne			
Zmiany w stylu życia prowadzące do spadku masy ciała i zwiększenia aktywności	1-2	Szeroki zakres korzyści	Dla większości osób niewystarczające w pierwszym roku
Metformina	1-2	Bez wpływu na masę ciała	Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, przeciwwskazania w niewydolności nerek
Krok 2: Leczenie dodatkowe			
Insulina	1,5-3,5	Nie ma ograniczenia dawki, szybkie wyniki leczenia, poprawa profilu lipidowego	1-4 wstrzyknięcia na dobę, monitorownie stężenia glukozy, wzrost masy ciała, hipoglikemia, wysokie koszty analogów insuliny
Sulfonylomocznik	1-2	Szybkie rezultaty leczenia	Wzrost masy ciała, hipoglikemia (szczególnie przy przyjmowaniu glibenklamidu lub chlorpropamidu)
Leki grupy 2: słabiej udokumentowane opcje terapeutyczne			
Tiazolidynediony	0,5-1,4	Poprawa profilu lipidowego oraz możliwy spadek ryzyka zawału mięśnia sercowego (przy przyjmowaniu pioglitazonu)	Zatrzymywanie płynów, niewydolność serca, wzrost masy ciała, złamania kości, wysoki koszt, możliwy wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego (przy przyjmowaniu rosiglitazonu)
Agonista GLP-1	0,5-1,0	Spadek masy ciała	Dwa wstrzyknięcia na dobę, częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, niedokumentowane bezpieczeństwo stosowania przez dłuższy czas, wysoki koszt
Inne metody leczenia			
Inhibitory α -glukozydazy	0,5-0,8	Bez wpływu na masę ciała	Częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, konieczność przyjmowania 3 razy na dobę, wysokie koszty
Glinid	0,5-1,5*	Szybkie wyniki leczenia	Wzrost masy ciała, podawany 3 razy na dobę, hipoglikemia, wysoki koszt
Pramlintyd	0,5-1,0	Spadek masy ciała	Trzy wstrzyknięcia na dobę, częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, niedokumentowane bezpieczeństwo stosowania przez dłuższy czas, wysoki koszt
Inhibitor DPP-4	0,5-0,8	Bez wpływu na masę ciała	Niedokumentowane bezpieczeństwo stosowania przez dłuższy czas, wysoki koszt

*Repaglinid skuteczniej niż nateglinid obniża HbA_{1c}. Copyright 2009 American Diabetes Association. Przedruk za zgodą *Diabetes Care* 32: 93-203, 1 2009

Podsumowując, wyniki tych badań są zgodne i wskazują, że wczesne wdrożenie insuliny może zmienić postępujący charakter cukrzycy. Powodem tego może być ochrona i przywracanie czynności komórek β . Oczywiście konieczne będą dalsze badania, aby zweryfikować i poszerzyć te obserwacje oraz zrozumieć zaangażowane w te procesy swoiste mechanizmy biologiczne.

Rozpoczęcie leczenia insuliną

Chorzy o różnym stopniu zaawansowania cukrzycy typu 2 mają, obok insuliny,

do dyspozycji wiele leków, które pozwalają na odpowiednie obniżenie stężenia glukozy (tab. 2).²⁷ Często w leczeniu początkowym stosuje się doustne leki przeciwcukrzycowe (DLP).²⁷ Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, liczba i czynność komórek β stopniowo maleją do momentu, kiedy wartości HbA_{1c} rosną mimo zwiększania dawki DLP.²⁸

W trakcie tej progresji utrata kontroli glikemii za pomocą DLP prowadzi do glukotoksyczności i przyspieszenia procesów patofizjologicznych. W modelach doświadczalnych wydłużone narażenie na hipergli-

kemii prowadzi do glukotoksyczności i stresu oksydacyjnego, ostatecznie skutkujących niszczeniem komórek β ¹⁴ i powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi.¹⁵ Odpowiednio skoordynowane w czasie dodanie insuliny do leczenia DLP może zapobiec temu cyklowi progresji choroby i pozwolić uniknąć „zacinania się” kontroli glikemii.²⁹ Choć metoda leczenia może i powinna być dobrana do indywidualnych potrzeb chorego, decydującym czynnikiem musi być rola, jaką odgrywa uzyskanie i utrzymanie kontroli glikemii.

Insulina niewątpliwie najskuteczniej kontroluje stężenie glukozy we krwi, ale

z jej stosowaniem wiąże się wiele barier terapeutycznych, przed którymi staje zarówno lekarz, jak i chory. Jak przedstawiono w tabeli 3, dostępne są preparaty insulinowe o różnych profilach farmakodynamicznych,^{18,30} co pozwala na wybór jednej z trzech strategii wdrożenia leczenia insuliną: 1) insulina podstawowa (o pośrednim lub długim czasie działania), 2) insulina podawana w systemie podstawowa/dodatkowo krótkodziałająca lub 3) gotowe mieszanki insulin.

Na ogół pierwszą strategią braną pod uwagę jest wczesne dodanie do leczenia DLP insuliny podstawowej. Analogi insuliny długodziałającej, detemir i glargina, mają pożądaną profil farmakodynamiczny (długa, pozostająca względnie bez zmian krzywa działania insuliny przez około 24 h), który zmniejsza ryzyko hipoglikemii.³¹ W porównaniu do insuliny NPH zarówno detemir, jak i glargina wykazały porównywalną skuteczność w kontroli glikemii, możliwość stosowania raz dziennie, mniejsze ryzyko hipoglikemii i, w przypadku detemiru, tendencję do mniejszego przyrostu masy ciała. Mimo podstawowych różnic farmakologicznych na poziomie cząsteczki insuliny badania kliniczne wykazały, że detemir i glargina mają podobną skuteczność w kontroli glikemii,^{32,33} ale nieco odmienny wpływ na wzrost masy ciała.³²

Detemir, w porównaniu z ludzką insuliną, charakteryzuje się skuteczną kontrolą glikemii w połączeniu z utratą masy ciała lub jej niewielkim wzrostem. W trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu z zastosowaniem grup równoległych dodanie detemiru podawanego 2 razy na dobę do leczenia DLP wiązało się ze spadkiem wartości HbA_{1c} o 1,8% w porównaniu do 1,9% uzyskanej przy dodaniu NPH. Przy końcu badania w grupie chorych przyjmujących detemir masa ciała wzrosła o 1,6 kg mniej.³⁴ Leczenie detemirem wiązało się też z mniejszym o 47% ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w porównaniu do NPH.³⁴

Podobne wyniki uzyskano w badaniach trwających 22 i 26 tygodni.^{35,36} Analiza danych ponad 900 chorych na cukrzycę typu 2 uczestniczących w badaniach 22- i 24-tygodniowych wykazała, że choć obie metody leczenia prowadziły do podobnego spadku wartości HbA_{1c}, u chorych przyjmujących detemir przyrost masy ciała był mniejszy (<1 kg), a masa ciała chorych z najwyższym BMI nawet zmalała. Chorzy z BMI >35 kg/m² stracili średnio około 0,5 kg mimo poprawy kontroli glikemii.³⁷ W grupie leczonej NPH przyrost masy ciała był większy bez względu na ich wyjściowe BMI, u chorych z BMI >35 kg/m² ten przyrost wyniósł około 2,4 kg.³⁷

Leczenie przez 52 tygodnie glarginą dodaną do DLP także prowadziło do obniżenia wartości HbA_{1c} podobnego do uzyskanego w leczeniu NPH (-0,8 vs -0,7% z NPH), z rzadszą objawową hipoglikemią (33 vs 51%, *p*=0,027).³⁸ W obu leczonych grupach przyrost masy ciała był zbliżony (2,57 kg u leczonych glarginą vs 2,34 kg w grupie NPH).³⁸

Obserwacje dotyczące zmian masy ciała związanych z wykorzystaniem analogów insuliny podstawowej potwierdzono w prospektywnym, obserwacyjnym otwartym badaniu PREDICTIVE, które objęło 293 chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących detemir, leczonych wcześniej, obok leków doustnych, insuliną NPH lub glarginą.³⁹ Schematy przyjmowania leków doustnych pozostały bez zmian, nie zmieniła się też liczba dobowych wstrzyknięć. Niezależnie od wcześniejszego schematu przyjmowania insuliny podstawowej chorzy przyjmujący detemir uzyskali lepszą kontrolę glikemii. Wartość HbA_{1c} spadła o 0,2% (*p* <0,05) u chorych wcześniej leczonych NPH i o 0,6% (*p* <0,0001) w grupie wcześniej leczonej glarginą. Poprawie tej towarzyszył spadek masy ciała o 0,7 kg (*p* <0,01) u osób wcześniej przyjmujących NPH i 0,5 kg (*p* <0,5) w grupie leczonej glarginą.³⁹

Często rozpoczęciu leczenia insuliną towarzyszy przyrost masy ciała o 2-4 kg, korelujący ze stopniem korekty hiperglikemii.²⁷ Częstość występowania hipoglikemii także istotnie się zmniejszyła w obu grupach (*p* <0,0001 dla obu porównań). Te dane stanowią ważny dowód na poparcie hipotezy, że kontrola glikemii może się poprawić wtedy, gdy stosowane są współczesne analogi insuliny, bez nadmiernego przyrostu masy ciała i ryzyka hipoglikemii.³⁹

Ostatecznie, w miarę zanikania aktywności komórek β większość chorych będzie wymagać, oprócz insuliny podstawowej, insuliny posiłkowej. Ponieważ cukrzyca jest zaburzeniem heterogennym, niektórzy chorzy mogą wymagać intensywnego leczenia insuliną podstawową/posiłkową wcześniej niż inni. Leczenie insuliną podstawową/posiłkową, w którym wykorzystuje się insulinę szybkodziałającą, podawaną w czasie posiłku, jako dodatek do insuliny podstawowej, jest bardzo skuteczne i pozwala na dużą swobodę zarówno pod względem czasu podania, jak i dawki insuliny posiłkowej (tab. 3).^{18,30} Rzeczywiście taki schemat leczenia uznaje się za najskuteczniejszy i jest on idealny dla większości chorych na cukrzycę.

Gotowe mieszanki insulin mogą stanowić łatwiejszą metodę uzyskiwania bliskich prawidłowym stężeń insuliny, ale nie pozwalają na dużą swobodę postępowania.

Dwufazowe mieszanki zawierają zarówno insulinę podstawową, jak i posiłkową w jednym wstrzyknięciu i mogą być podawane raz lub dwa razy na dobę w ramach leczenia początkowego cukrzycy typu 2. U niektórych chorych, u których hiperglikemia nie jest kontrolowana wystarczająco za pomocą leków doustnych, rozpoczęcie leczenia insuliną dwufazową, pozwalające na dostarczenie zarówno insuliny podstawowej, jak i posiłkowej może być równie skuteczne, jak leczenie insuliną podstawową plus metforminą.⁴⁰ Na przykład w badaniu INITIATE wykazano, że podawana dwa razy na dobę insulina dwufazowa aspart 70/30 była skuteczniejsza od podawanej raz na dobę glarginy w osiąganiu docelowych wartości HbA_{1c}, ale wiązała się z większym przyrostem masy ciała i częstszym występowaniem łagodnej hipoglikemii.⁴¹

Badanie 1-2-3 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo dwufazowej insuliny aspart 70/30 podawanej raz, dwa lub trzy razy na dobę chorym na cukrzycę typu 2.⁴² W tym 48-tygodniowym badaniu obserwacyjnym u 41% chorych uzyskano docelowe wartości HbA_{1c} <7% przy jednej dawce, u 70% przy dwóch dawkach i 77% przy trzech dawkach. Choć uczestnicy tego badania nie byli świeżo zdiagnozowani (chorzy nie włączano do badania, jeśli cukrzycę rozpoznano wcześniej niż 12 miesięcy od jego rozpoczęcia), wyniki wykazały, że stosując insulinę dwufazową, kontrolę glikemii można uzyskać u chorych, u których doustne leki okazały się nieskuteczne.⁴²

W randomizowanych badaniach otwartych porównano mieszanki szybkodziałającej insuliny lispro i jej zawiesiny protaminowej o przedłużonym działaniu z leczeniem samą insuliną podstawową. W jednym z takich badań chorych na cukrzycę typu 2, spośród których część otrzymywała w przeszłości insulinę podstawową, podzielono na grupy otrzymujące przez 24 tygodnie insulinę lispro 50/50 trzy razy na dobę plus metforminę lub glarginę raz na dobę przed snem plus metforminę.⁴³ Pod koniec badania chorzy leczeni insuliną lispro uzyskali lepszą kontrolę glikemii (HbA_{1c} 7,1 w grupie lispro vs 7,7% w grupie glarginy podawanej raz na dobę, *p* <0,001). Częstość epizodów hipoglikemii była statystycznie zbliżona w obu grupach (0,8 zdarzenia na chorego na 30 dni w grupie lispro vs 0,5 zdarzenia na chorego na 30 dni w grupie glarginy).⁴³

Z kolei wyniki badania PREFER wykazały, że terapia insuliną podstawową/posiłkową (detemir plus aspart) oraz mieszaną dwufazową insuliną aspart 70/30 były równie skuteczne w obniżaniu wartości

Tabela 3. Początek, szczyt i czas działania insuliny^{18,30}

Insulina*	Początek działania	Szczyt aktywności	Czas skutecznego działania
Insuliny szybkodziałające • Aspart • Lispro • Glulizyna	5-15 minut	30-90 minut	<5 h
Insuliny krótkodziałające • Regular	30-60 minut	2-3 h	5-8 h
Insuliny o pośrednim czasie działania (podstawowe) • NPH	2-4 h	4-10 h	10-16 h
Insuliny długodziałające (podstawowe) • Glargina • Detemir	Nie dotyczy	Względnie płaski	Do 24 h
Gotowe mieszanki insuliny • 75% lispro protaminowa/25% lispro • 70% aspart protaminowa/30% aspart • 70% NPH/30% regular	5-15 minut 5-15 minut 30-60 minut	Podwójny Podwójny Podwójny	10-16 h 10-16 h 10-16 h

*Zakładając 0,1-0,2 jednostki/kg/wstrzyknięcie. Początek i czas trwania działania różne w zależności od miejsca podania.

HbA_{1c} u chorych wcześniej nieleczonych insuliną (średni spadek w ciągu 26 tygodni wyniósł 1,69% w grupie leczonej insuliną podstawową/posiłkową i 1,42% w grupie leczonej dwufazową insuliną aspart 30%, $p=0,106$).⁴⁴ Leczenie insuliną podstawową/posiłkową było skuteczniejsze u chorych wcześniej leczonych insuliną (średni spadek 1,21% w grupie insuliny podstawowej/posiłkowej i 0,75% w grupie leczonej dwufazową insuliną aspart 30%, $p=0,0129$). Wskaźniki występowania łagodnych incydentów hipoglikemii były w obu grupach podobne. Ciężkie incydenty hipoglikemii wystąpiły u 5 chorych z grupy leczonej insuliną podstawową/posiłkową, w porównaniu z brakiem takich incydentów w grupie leczonej insuliną dwufazową.⁴⁴ Przyczyna różnych wyników obu badań nie jest jasna, ale może wynikać ze zróżnicowanych populacji chorych lub różnych postaci insuliny wykorzystanych do badań.

Chociaż podawanie analogów insuliny obniża ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała w porównaniu z podawaniem insuliny ludzkiej, u niektórych chorych występują te działania niepożądane. W badaniu porównującym insulinę lispro 50/50 z insuliną podstawową glarginą niewielkie epizody hipoglikemii wystąpiły u 46% chorych otrzymujących mieszankę insuliny i 52% otrzymujących glarginę połączonej z posiłkową insuliną lispro.⁴⁵ Niemniej jednak edukacja chorych pod kątem rozpoczęcia leczenia insuliną, hipoglikemii, monitorowania stężenia glukozy we krwi i poprawy odżywiania oraz stylu życia pozwoli na

przezwyciężenie obaw i zwiększenie prawdopodobieństwa bezpiecznego, skutecznego leczenia.⁴⁵

Wpływ na postępowanie kliniczne

Poniżej przedstawiono przypadki ilustrujące rzeczywiste sytuacje kliniczne, w których wczesne włączenie insuliny może stanowić korzystną opcję terapeutyczną.

Przypadek 1. John jest 63-letnim Afroamerykaninem, pracownikiem biurowym, z BMI wynoszącym 37 kg/m². Jego dieta zawiera dużo węglowodanów, tłuszczy i soli, jest mało aktywny fizycznie. Wartość HbA_{1c} wynosi 11,2%, FPG 280 mg/dl. Leczenie początkowe obejmowało metforminę w dawce 2000 mg na dobę oraz dietę i ćwiczenia. W trakcie wizyty kontrolnej po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wartość HbA_{1c} wyniosła 9,4%, FPG 210 mg/dl. Zatem w tym pierwszym przypadku w ciągu trzech miesięcy leczenia metforminą i zmiany w stylu życia u chorego z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii.

Początkowo wybrana metoda leczenia wiązała się z przepisaniem choremu maksymalnej dawki metforminy w połączeniu ze zmianami w stylu życia. Metformina jest dobrym wyborem spośród preparatów stosowanych doustnie, ponieważ pozostaje bez wpływu na masę ciała, nie jest droga i może obniżyć wartość HbA_{1c} o 1,5% (tab. 2).²⁷ Utrata masy ciała i zmiany w stylu życia pełnią kluczową rolę w uzyskaniu kontroli glikemii i w warunkach idealnych doprowadzą do zmniejszenia wartości

HbA_{1c} o 1-2%. Po 3 miesiącach wartość HbA_{1c} u chorego, choć niższa, w dalszym ciągu przewyższała docelową.

Jedną z kolejnych metod postępowania może być zwiększenie intensywności terapii przez dodanie drugiego leku doustnego, sulfonilomocznika, do już prowadzonego leczenia. Przeprowadzona niedawno metaanaliza wykazała jednak, że jest mało prawdopodobne, aby dodanie sulfonilomocznika do metforminy prowadziło do spadku wartości HbA_{1c} o >1%,⁴⁶ a w ciągu 6 miesięcy od dodania sulfonilomocznika do leczenia metforminą często dochodzi do pogorszenia kontroli glikemii.⁴⁷ Ponadto, takiemu postępowaniu towarzyszy wzrost masy ciała i częstsze incydenty hipoglikemii.⁴⁶

Rozpoczęcie leczenia insuliną podstawową, jako dodatek do drugiego DLP, może pozwolić choremu na kontrolę hiperglikemii, ale nie ograniczy ich wpływu na masę ciała. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) zaleca, aby u osób wcześniej nieleczonych, których wyjściowe wartości HbA_{1c} przekraczają 10%, wdrożyć leczenie insuliną.¹⁸ Biorąc te zalecenia pod uwagę, leczenie Johna powinno zacząć się od podawania insuliny długodziałającej, takiej jak detemir czy glargina. Rozpoczęcie leczenia insuliną długodziałającą może obniżyć wartość HbA_{1c} nawet o 2-2,5% i pozwoli uniknąć dodania drugiego leku doustnego.²⁷

Inne metody alternatywne mogą obejmować doustny inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) (np. sitagliptyna) lub długo działający analog glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), choć żaden z tych

leków prawdopodobnie nie byłby wystarczająco skuteczny u opisanego chorego, ponieważ w tym przypadku konieczne jest obniżenie wartości HbA_{1c} o niemal 2,5%.

Przypadek 2. Bob jest 58-letnim mężczyzną chorym na nadciśnienie, dyslipidemię i cukrzycę typu 2. Jego BMI wynosi 32 kg/m², waży 83 kg. Wartość HbA_{1c} wynosi 8,5%, FPG 160 mg/dl, a PPG 218 mg/dl. Był leczony metforminą w dawce 1000 mg dwa razy na dobę oraz pioglitazonem 30 mg/24 h i glimepirydem w dawce 4 mg/24 h. W tym przypadku omówimy częste występowanie przyrostu masy ciała przy przestawieniu z terapii DLP na insulinę NPH.

Przypadek Boba ilustruje powszechny problem terapeutyczny. Miał nadwagę, cierpiał na dyslipidemię charakterystyczną dla cukrzycy, otyłości i zespołu metabolicznego (triglicerydy 300 mg/dl, cholesterol HDL 28 mg/dl) oraz miał podwyższone stężenie glukozy poposiłkowej i na czczo. W czasie pierwszej wizyty wartość HbA_{1c} wynosiła 8,5%, FPG 160 mg/dl, a PPG 218 mg/dl i cholesterol 190 mg/dl. Lekarz rozpoczął leczenie od 10 jednostek NPH przed snem. Dawkę stopniowo zwiększano w następujących 6 miesiącach.

Podczas wizyty po 6 miesiącach wartość HbA_{1c} spadła do 7,3%. Chory przytył o 6,7 kg i doszło do pogorszenia profilu lipidowego. Mimo kontroli glikemii chory był sfrustrowany z powodu przyrostu masy ciała mimo lepszej diety i regularnych ćwiczeń.

Bob może być dobrym kandydatem do przestawienia go z insuliny NPH na glarginę lub detemir. Za przyrost masy ciała odpowiedzialne mogą być klinicznie istotna lub niewykryta hipoglikemia lub oczekiwanie hipoglikemii. Hipoglikemia jest silnym bodźcem do spożywania pokarmów. Choć zarówno glargina, jak i detemir mogą prowadzić do istotnej poprawy pod tym względem, warto zwrócić uwagę na pewne różnice. Jak opisano powyżej, w wielu randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że detemir może znacznie ograniczyć tycie.^{32,34,35,37,39,48,49}

Mechanizm, w wyniku którego detemir może powstrzymać przyrost masy ciała, nie jest w pełni poznany. Trwające 26 tygodni otwarte badanie wykazało, że polegające na ograniczeniu tycia działania detemiru nie jest zależne od częstości hipoglikemii.⁵⁰ Trwają prace nad identyfikacją biochemicznych i fizjologicznych mechanizmów mogących odpowiadać za mniejszy przyrost masy ciała towarzyszący stosowaniu detemiru.

Przypadek 3. Nicole jest 17-letnią Afroamerykanką, uczącą się, z BMI wynoszącym 25 kg/m². W chwili rozpoznania

wartość HbA_{1c} wynosiła 8,5%, a FPG 231 mg/dl. W wywiadzie rodzinnym obecna była cukrzyca typu 2. U chorej występował spadek masy ciała, wielomocz i nadmierne pragnienie. W tym przypadku u chorej z nowo rozpoznaną cukrzycą (prawdopodobnie typu 2) rozpoczęto leczenie metforminą w dawce 500 mg dwa razy na dobę oraz insuliną NPH i lispro, ponadto zalecono przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów i edukację na temat cukrzycy.

Podczas wizyty kontrolnej po miesiącu wykryto u chorej autoprzeciwciała przeciwko komórkom wysp, przeciwciała GAD i ICA-512. Wszystkie te przeciwciała są charakterystyczne raczej dla cukrzycy typu 1, a nie typu 2. Wartość HbA_{1c} wynosiła 7,8%. Przerwano leczenie metforminą ze względu na dodatnie wyniki badań pod kątem przeciwciał, ale kontynuowano leczenie insuliną. Podczas kolejnej wizyty kontrolnej, 3 miesiące później, wartość HbA_{1c} wynosiła 5,9%.

Biorąc pod uwagę jej afroamerykańskie pochodzenie oraz cukrzycę w wywiadzie rodzinnym, w połączeniu z rosnącą częstością występowania cukrzycy typu 2, wielu lekarzy zakłada, że Nicole cierpi na cukrzycę typu 2. Na szczęście jej lekarz zalecił wykonanie testów pod kątem przeciwciał przeciwko komórkom β, zdecydowanie identyfikując jej chorobę jako autoimmunologiczną cukrzycę typu 1. U chorej stwierdzono też insulinooporność określaną mianem podwójnej cukrzycy. Gdyby nie skorygowano rozpoznania i kontynuowano monoterapię metforminą, u chorej doszłoby do progresji choroby do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zastosowanie innych leków wspomagających wydzielanie insuliny także nie byłoby skuteczne. Wreszcie, wybrany schemat leczenia insuliną odzwierciedla przemyślaną strategię leczenia hiperglikemii zarówno na czczo, jak i poposiłkowej.

Podsumowanie

Opisane przypadki kliniczne stanowią przykład różnorodności chorych, którzy mogą odnieść korzyści z wczesnego wdrożenia leczenia insuliną. Ostatecznie mamy nadzieję, że wczesne rozpoczęcie insulinoaterapii nie tylko pozwoli na uniknięcie powikłań, ale także obniży odległą chorobowość i śmiertelność oraz, być może, zmieni naturalny przebieg choroby. Ta ostatnia koncepcja jest obecnie przedmiotem dużego zainteresowania.

Chociaż optymalna metoda leczenia będzie swoista dla danego pacjenta, osiągnięcie i utrzymanie ścisłej kontroli glikemii stanowią jej główne cele. Ponieważ

wielu chorych na cukrzycę typu 2 ostatecznie będzie wymagało leczenia insuliną, pokonanie obaw i barier terapeutycznych pozwalające na wczesne wdrożenie takiego leczenia są kluczowe dla obniżenia współwystępujących zaburzeń naczyniowych tej częściej choroby dotykającej wszystkie grupy wiekowe. Na szczęście dysponujemy nowymi narzędziami klinicznymi, w tym analogami insuliny posilkowej i podstawowej, nowymi urządzeniami do podawania insuliny oraz wciąż rosnącą wiedzą na temat naturalnej historii i patofizjologii cukrzycy.

Podziękowania

Autorka pragnie podziękować Ann C. Sherwood, PhD, DesignWrite, LLC, za pomoc w napisaniu i redakcji niniejszej pracy. Fundusze na przygotowanie manuskryptu dostarczyła firma Novo Nordisk, Inc.

Clinical Diabetes, Vol. 27, No. 3, 2009, p. 60. Early and Aggressive Initiation of Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: What Is the Evidence?

Piśmiennictwo

- 1 World Health Organization: What is diabetes? [article online]. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Accessed 19 March 2009
- 2 National Institutes of Health: National diabetes statistics 2007—prevalence of diagnosed and undiagnosed diabetes in the United States, all ages, 2007 [article online]. Available from <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/#allages>. Accessed 19 March 2009
- 3 Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De SG, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y: Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119:480–486, 2009
- 4 U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998
- 5 DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986, 1993
- 6 U.K. Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854–865, 1998
- 7 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653, 2005
- 8 Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinbreil L: Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 28:2673–2679, 2005

- 9 Nichols GA, Koo YH, Shah SN: Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy. *J Gen Intern Med* 22:453–458, 2007
- 10 Prentki M, Nolan CJ: Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 116:1802–1812, 2006
- 11 Hartge MM, Unger T, Kintscher U: The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 4:84–88, 2007
- 12 Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Pieri C, Marra M, Tonutti L, Lizzio S, Feletto F, Catone B, Taboga C: Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 48:1503–1508, 1999
- 13 Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295:1681–1687, 2006
- 14 Steppel JH, Horton ES: Beta-cell failure in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 4:169–175, 2004
- 15 Unger J, Cole BE: Recognition and management of diabetic neuropathy. *Prim Care* 34:887–913, 2007
- 16 Brownlee M: The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54:1615–1625, 2005
- 17 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care* 32 (Suppl. 1):S13–S61, 2009
- 18 Jellinger PS, Davidson JA, Blonde L, Einhorn D, Grunberger G, Handelsman Y, Hellman R, Lebovitz H, Levy P, Roberts VL: Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus [article online]. Available from <http://www.aace.com/meetings/consensus/odimplementation/roadmap.pdf>. Accessed 19 March 2009
- 19 Cooper DH: The Washington Manual of Medical Therapeutics. 32nd ed. Cooper DH, Ed. Philadelphia, Pa., Lippincott Williams & Wilkins, 2007
- 20 Tibaldi J: Importance of postprandial glucose levels as a target for glycemic control in type 2 diabetes. *South Med J* 102:60–66, 2009
- 21 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589, 2008
- 22 DPP Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2002
- 23 Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H: Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 371:1753–1760, 2008
- 24 Pfutzner A, Schondorf T, Seidel D, Winkler K, Matthaei S, Hamann A, Forst T: Impact of rosiglitazone on beta-cell function, insulin resistance, and adiponectin concentrations: results from a double-blind oral combination study with glimepiride. *Metabolism* 55:20–25, 2006
- 25 Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, Steen L, Orn T, Holberg MA, Kirksaether N, Grill V: Effects of insulin *vs.* glibenclamide in recently diagnosed patients with type 2 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabetes Obes Metab* 10:421–429, 2008
- 26 Pfutzner A, Lorra B, Abdollahnia MR, Kann PH, Mathieu D, Pehnert C, Oligschleger C, Kaiser M, Forst T: The switch from sulfonylurea to preprandial short-acting insulin analog substitution has an immediate and comprehensive β -cell protective effect in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 8:375–384, 2006
- 27 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32:193–203, 2009
- 28 Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA: Secondary failure of glycemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen. *Am J Manag Care* 13:457–463, 2007
- 29 Brunton S: Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: benefits of insulin analogs and insulin pens. *Diabetes Technol Ther* 10:247–256, 2008
- 30 American Association of Clinical Endocrinologists Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus [article online]. Available from <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelines2007.pdf>. Accessed 19 March, 2009
- 31 Heise T, Pieber TR: Towards peakless, reproducible and long-acting insulins: an assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 9:648–659, 2007
- 32 Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G: A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51:408–416, 2008
- 33 King AB: Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab* 11:69–71, 2009
- 34 Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Ravn GM, Clauson P, Home P: A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:1269–1274, 2006
- 35 Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W: Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 7:56–64, 2005
- 36 Raslova K, Bogojev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N: Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 66:193–201, 2004 [Correction appears in *Diabetes Res Clin Pract* 72:112, 2006]
- 37 Raslova K, Tamer SC, Clauson P, Karl D: Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Invest* 27:279–285, 2007
- 38 Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:1130–1136, 2000
- 39 Dornhorst A, Luddeke HJ, Koenen C, Merilainen M, King A, Robinson A, Sreenan S: Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. *Diabetes Obes Metab* 10:75–81, 2008
- 40 Kilo C, Mezitis N, Jain R, Mersey J, McGill J, Raskin P: Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. *J Diabetes Complications* 17:307–313, 2003
- 41 Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A: Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28:260–265, 2005
- 42 Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Bracerar R, Allen E, Jain R: 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* 8:58–66, 2006
- 43 Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH: Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 29:2349–2364, 2007
- 44 Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B: Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 11:45–52, 2009
- 45 Mulcahy K: Diabetes self-management education core outcomes measures. *Diabetes Educ* 29:768–803, 2003
- 46 Belsey J, Krishnarajah G: Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 10 (Suppl. 1):1–7, 2008
- 47 Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM, Holman RR: Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:995–1000, 2005
- 48 Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam JL: The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes: results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabetes Obes Metab* 9:902–913, 2007
- 49 Fajardo Montañana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M: Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med* 25:916–923, 2008
- 50 Davies MJ, Dereziński T, Pedersen CB, Clauson P: Reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin is not explained by a reduction in hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 10:273–277, 2008

Kevin Niswender, MD, PhD, jest lekarzem w Department of Veterans Affairs Tennessee Valley Healthcare System i profesorem nadzwyczajnym w Department of Medicine, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism w Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tenn.