

Kevin Niswender

Department of Veterans Affairs Tennessee Valley Healthcare System; Department of Medicine, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism at Vanderbilt University School of Medicine, in Nashville, Tenn

Wczesne rozpoczęcie intensywnej terapii insuliny u chorych na cukrzycę typu 2: dostępne dowody naukowe

Early and aggressive initiation of insulin therapy for type 2 diabetes: what is the evidence?

Przedrukowano za zgodą z: *Clinical Diabetes* 2009; 27: 60–68

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 to progresywna choroba, której cechą jest stopniowe pogarszanie się czynności komórek beta, aż do ich całkowitej niewydolności, w związku z czym po pewnym czasie niemal u wszystkich pacjentów jest konieczne stosowanie insuliny. Coraz więcej dowodów naukowych wskazuje, że wczesna intensywna kontrola glikemii ogranicza odległe powikłania naczyniowe oraz może spowodować przedłużenie czasu przeżycia i czynności komórek beta. Celem niniejszego artykułu jest przegląd wyników badań potwierdzających wpływ wczesnego rozpoczęcia insulinoterapii na zahamowanie progresji cukrzycy i ograniczenie odległych powikłań oraz omówienie ich w kontekście praktyki klinicznej. (*Diabet. Prakt.* 2009; 10, 4: 162–172)

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a progressive disease in which beta-cell function continually declines and eventually fails, ultimately requiring nearly all patients to be placed on insulin therapy. An increasing body of evidence suggests that early intensive glycemic control reduces long-term vascular outcomes and potentially may prolong beta-cell lifespan and function. Herein, evidence in favor of early insulin therapy on disease

progression and long-term outcomes will be reviewed and placed into clinical context. (*Diabet. Prakt.* 2009; 10, 4: 162–172)

Cukrzyca typu 2 to progresywna choroba, której cechą jest stopniowe pogarszanie się czynności komórek beta, aż do ich całkowitej niewydolności; w związku z tym faktem po pewnym czasie niemal u wszystkich chorych jest konieczne stosowanie insuliny. Coraz więcej dowodów naukowych wskazuje, że wczesna intensywna kontrola glikemii ogranicza odległe powikłania naczyniowe oraz może spowodować przedłużenie czasu przeżycia i czynności komórek beta. Celem niniejszego artykułu jest przegląd wyników badań potwierdzających wpływ wczesnego rozpoczęcia insulinoterapii na zahamowanie progresji cukrzycy i ograniczenie odległych powikłań oraz ich omówienie w kontekście praktyki klinicznej.

Znaczenie dobrego wyrównania glikemii w ograniczaniu ryzyka powikłań naczyniowych potwierdzono w wielu badaniach klinicznych [4–7]. Cukrzyca typu 2 ma progresywny charakter, a wskaźnikiem postępu choroby jest konieczność zwiększenia intensywności terapii w celu utrzymania odpowiedniej kontroli glikemii. Większość pacjentów po upływie określonego czasu wymaga leczenia insuliny, tymczasem ciągle zbyt często uważa się ją za „środek ostateczny” czy „ostatnią deskę ratunku”. Z powodu tej i innych błędnych opinii w wielu przy-

padkach nie rozpoczyna się odpowiednio wcześnie insulinoterapii, nawet u chorych, u których stosowanie doustnych leków jest niewystarczające [8, 9].

Obecnie jest dostępnych wiele analogów insuliny, których podawanie wiąże się z niższym ryzykiem hipoglikemii i mniejszym przyrostem masy ciała. Analogi te ułatwiają pokonanie wielu barier związanych z insulinoterapią. Nowe analogi pozwalają lepiej naśladować profil działania endogennej insuliny i umożliwiają elastyczne dawkowanie przy zastosowaniu wstrzykiwaczy (tzw. penów), akceptowanych przez większość pacjentów. Dane dotyczące efektów klinicznych oraz bezpieczeństwo i wygoda stosowania analogów insuliny, a także nowoczesne urządzenia do podawania insuliny mogą wpłynąć na zmianę nastawienia do wczesnego rozpoczynania insulinoterapii.

Celem niniejszej pracy poglądowej jest przedstawienie najnowszych danych z badań klinicznych przemawiających za wczesnym rozpoczynaniem intensywnego leczenia hipoglikemizującego u chorych na cukrzycę typu 2 oraz ich omówienie w kontekście praktycznych doświadczeń w zakresie leczenia pacjentów w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

Wpływ wczesnego i intensywnego leczenia na ograniczenie odległych powikłań

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zwiększenia chorobowości i umieralności u chorych na cukrzycę [2]. Na modelach eksperymentalnych wykazano, że długotrwała ekspozycja na hiperglikemię prowadzi do glukotoksyczności [10] i stresu oksydacyjnego [11–13], które powodują zniszczenie komórek beta [14] oraz rozwój powikłań mikronaczyniowych [13, 15, 16]. Dlatego też kontrola glikemii jest głównym celem terapeutycznym w leczeniu cukrzycy typu 2.

Do oceny stopnia wyrównania glikemii u poszczególnych pacjentów zaleca się 3 parametry laboratoryjne (tab. 1) [17, 18]. Wartości HbA_{1c} odzwierciedlają ekspozycję na glukozę w okresie około 3 miesięcy. U osób z prawidłowym metabolizmem glukozy odsetek HbA_{1c} powinien wynosić 4,0–6,0% [19]. Docelowe wartości tego parametru u chorych na cukrzycę wynoszą < 7% [17] lub ≤ 6,5% [18]. Ważne jest, aby cele leczenia ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, uwzględniając całą sytuację kliniczną [17]. Glikemia na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) i po posiłku (PPG, *postprandial plasma glucose*) dostarczają informacji na temat podstawowego poziomu metabolizmu glukozy (tj. pro-

Tabela 1. Docelowe wartości 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*) — Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne; AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) — Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych; HbA_{1c} (*glycated hemoglobin*) — hemoglobina glikowana; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; PPG (*postprandial plasma glucose*) — glikemia poposiłkowa

dukcji glukozy w wątrobie) i, co ważniejsze, ekspozycji na hiperglikemię poposiłkową powodującą uszkodzenie naczyń krwionośnych [20].

Ścisła kontrola glikemii ma podstawowe znaczenie w ograniczaniu częstości retinopatii, nefropatii i neuropatii u chorych na cukrzycę, a wyniki badań wskazują, że dzięki wczesnemu rozpoczęciu terapii oraz uzyskaniu dobrej kontroli glikemii można zapobiec wystąpieniu powikłań makronaczyniowych w późniejszych latach (co jest spowodowane wywołaniem tzw. „pamięci metabolicznej”) [4–7]. Wyniki badania *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dowodzą, że u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 intensywna kontrola glikemii, z zastosowaniem pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny, istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia wszystkich mikronaczyniowych punktów końcowych w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem [względne zmniejszenie ryzyka (RRR, *relative risk reduction*): 25%; p = 0,0099] [4]. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie ryzyka powikłań makronaczyniowych w 10-letnim okresie obserwacji u osób stosujących intensywne leczenie za pomocą chlorpropamidu, glibenklamidu lub insuliny. Intensywna kontrola glikemii wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka zawału serca o granicznej istotności statystycznej (p = 0,052). Nie odnotowano istotnych korzyści w odniesieniu do innych makronaczyniowych punktów końcowych [4].

Wyniki 10-letniej obserwacji po zakończeniu badania UKPDS wykazały długotrwałe korzyści wynikające z wczesnej kontroli glikemii w badanej populacji [21]. W momencie zakończenia badania mediana HbA_{1c} wynosiła 7% w grupie leczonej intensywnie i 7,9% w grupie terapii konwencjonalnej, mimo że wartości tego parametru wzrastały systematycznie w ciągu 10 lat trwania badania [21]. Po zakończeniu badania wybór dalszego leczenia zależał od pacjentów i opiekujących się nimi lekarzy. Rok

później zniknęły różnice w stopniu wyrównania glikemii między grupami terapeutycznymi. W okresie przedłużonej obserwacji wyrównanie glikemii było podobne w obu grupach, a wartości HbA_{1c} nie różniły się w sposób istotny statystycznie [21].

Co ciekawe, u osób, u których zastosowano intensywne leczenie wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy, stwierdzono istotnie mniej przypadków chorób mikronaczyniowych [ryzyko względne (RR, *relative risk*): 0,76; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,64–0,89; $p = 0,001$]. Ponadto w tej grupie chorych rzadziej występowały jakiegokolwiek punkty końcowe związane z cukrzycą (RR = 0,91; 95% CI: 0,83–0,99; $p = 0,04$), zgonu z powodu cukrzycy (RR = 0,83; 95% CI: 0,73–0,96; $p = 0,01$) i z jakiegokolwiek przyczyny (RR = 0,87; 95% CI: 0,79–0,96; $p = 0,007$). Istotnie statystycznie ryzyko zawału serca stwierdzono u tych pacjentów przydzielonych do grupy leczonej intensywnie (RR = 0,85; 95% CI: 0,74–0,97; $p = 0,01$), którzy w okresie kontynuowania obserwacji utrzymywali podobny poziom wyrównania glikemii [21].

Analizowano również podgrupę osób, które były otyłe w momencie rozpoczęcia badania i nie przyjmowały pochodnych sulfonilomocznika, lecz metforminę. W okresie przedłużonej obserwacji po zakończeniu badania w grupie chorych leczonych metforminą początkowo również stwierdzono niższe ryzyko wystąpienia wszystkich punktów końcowych związanych z cukrzycą (RR = 0,79; 95% CI: 0,66–0,95; $p = 0,01$), zgonu spowodowanego cukrzycą (RR = 0,70; 95% CI: 0,53–0,92; $p = 0,01$), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR = 0,73; 95% CI: 0,59–0,89; $p = 0,002$) i zawału serca (RR = 0,67; 95% CI: 0,51–0,89; $p = 0,005$) [21].

Podobne rezultaty uzyskano w przełomowym badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), w którym intensywna kontrola glikemii zapobiegła powikłaniom mikronaczyniowym, mimo że po jego zakończeniu w grupie leczonej intensywnie kontrola glikemii gwałtownie się pogorszyła, osiągając podobny poziom jak w grupie „standardowej” terapii [5]. W przedłużonej obserwacji po badaniu *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) również odnotowano silny wpływ wczesnej kontroli glikemii na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych [7]. Badania UKPDS i DCCT/EDIC dostarczyły mocnych dowodów na to, że wczesne rozpoczęcie intensywnego leczenia u chorych na cukrzycę zdecydowanie ogranicza występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego wiele lat później [4–7].

Argumenty za wczesnym rozpoczęciem insulinoaterapii

Problemem wywołującym duże zainteresowanie jest podstawowe zagadnienie naukowe i kliniczne — czy można zmienić progresywny charakter cukrzycy. W badaniu typu „*proof of principle*” *Diabetes Prevention Program* wykazano, że wprowadzenie intensywnego programu prozdrowotnych zmian stylu życia było bardziej skuteczne w opóźnianiu progresji do jawnej cukrzycy u osób z grupy wysokiego ryzyka niż terapia metforminą [22].

Inne, równie intrygujące zagadnienie dotyczy wyjaśnienia, czy wczesne rozpoczęcie insulinoaterapii może być decydującym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby poprzez zachowanie czynności komórek beta [23–25]. Dzięki przeprowadzonemu niedawno randomizowanemu badaniu w układzie równoległym, obejmującemu 382 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, uzyskano interesujące dane potwierdzające tę hipotezę [23]. W tym badaniu oceniano wpływ krótkotrwałego, intensywnego leczenia insuliną na czynność komórek beta. Pacjentów przydzielono losowo do grup, w których stosowano ciągły podskórny wlew insuliny, insulinoaterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć lub doustne leki hipoglikemizujące [23]. Gdy udało się u chorych osiągnąć normoglikemię i utrzymać ten stan przez 2 tygodnie, przerywano leczenie farmakologiczne.

Normoglikemię osiągnęło > 95% osób w grupach leczonych insuliną i 84% chorych przyjmujących leki doustne. U osób leczonych insuliną istotnie szybciej uzyskano dobrą kontrolę glikemii, a ponadto po roku od zakończenia terapii 51% chorych stosujących ciągły podskórny wlew insuliny i 45% pacjentów stosujących metodę wielokrotnych wstrzyknięć nadal miało prawidłowe wartości glikemii. Dla porównania, w grupie przyjmującej leki doustne normoglikemię stwierdzono po roku u 27% chorych. Czynność komórek beta mierzono w momencie zakończenia terapii, a następnie po upływie roku, stosując model homeostazy do oceny podstawowej czynności komórek beta (HOMA B, *homeostasis model assessment of basal beta-cell function*) i na podstawie ostrej odpowiedzi insulinowej. U chorych stosujących ciągły podskórny wlew insuliny wskaźnik HOMA B wynosił 160% i był wyższy niż u osób przyjmujących leki doustne, u których osiągał 105%, co było imponującym, a nawet nieco zaskakującym wynikiem [23]. W innym, mniejszym badaniu ($n = 20$) stwierdzono natychmiastową poprawę czynności komórek beta po zmianie terapii

z pochodnych sulfonilomocznika na szybko działającą analog insuliny podawany przed posiłkami [26].

W trwającym 4 lata randomizowanym badaniu, obejmującym 49 osób, u których rozpoznano cukrzycę typu 2 w ciągu 2 lat poprzedzających rozpoczęcie badania, porównano wpływ insulinoterapii i leczenia glibenklamidem na czynność komórek beta, kontrolę metaboliczną i jakość życia [25]. Ponieważ glibenklamid pobudza endogenną sekrecję insuliny, badanie zaprojektowano w taki sposób, aby ocenić, czy ta stymulacja wpływa na przyspieszenie niewydolności komórek beta. W pierwszym roku terapii wartości HbA_{1c} były podobne w obu leczonych grupach. Jednak po następnych 3 miesiącach kontrola glikemii pogarszała się szybciej w grupie przyjmującej glibenklamid i po upływie 4 lat odsetek HbA_{1c} był istotnie większy u osób z tej grupy niż u chorych stosujących insulinoterapię ($p = 0,04$) [25]. Przez cały okres badania stężenie insuliny na czczo po nagłym zaprzestaniu leczenia było istotnie wyższe w grupie insulinoterapii ($p = 0,006$), co sugeruje, że u tych osób lepiej zachowała się czynność wydzielnicza komórek β , i potwierdza hipotezę, iż stymulacja endogennej produkcji insuliny może się przyczyniać do niewydolności tych komórek [25]. Co istotne, obie terapie były dobrze tolerowane przez chorych i nie stwierdzono różnicy między grupami w zakresie jakości życia [25].

Podsumowując, w powyższych badaniach uzyskano zgodne wyniki wskazujące, że wczesne rozpoczęcie insulinoterapii może zmienić progresywny przebieg cukrzycy dzięki zachowaniu czynności komórek beta, a być może nawet przywróceniu ich wcześniejszej wydolności. Oczywiście, potrzebne są kolejne badania, aby zweryfikować i poszerzyć dane na ten temat oraz wyjaśnić swoiste biologiczne mechanizmy powstawania opisanych korzystnych efektów.

Rozpoczynanie insulinoterapii

Dostępnych jest wiele metod farmakoterapii, innych niż stosowanie insuliny, dzięki którym można uzyskać odpowiednie obniżenie glikemii u chorych na cukrzycę w kolejnych stadiach progresji choroby (tab. 2) [27]. Leczenie farmakologiczne często rozpoczyna się od doustnych leków przeciwcukrzycowych [27]. Ze względu na fakt, że cukrzyca jest chorobą progresywną, masa komórek beta stopniowo maleje, a ich czynność ulega pogorszeniu, aż do momentu gdy wartość HbA_{1c} wzrasta mimo stosowania 2 lub więcej leków doustnych [28].

W miarę progresji cukrzycy następuje osłabienie skuteczności doustnych leków w obniżaniu glikemii, co prowadzi do glukotoksyczności i nasilenia

patologicznych procesów. W modelach doświadczalnych wykazano, że następstwem długotrwałej ekspozycji na hiperglikemię jest glukotoksyczność i stres oksydacyjny, które powodują uszkodzenie komórek β [14] i rozwój powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii [15]. Okresowe dołączenie insuliny do terapii lekami doustnymi może zatrzymać błędne koło progresji choroby i wyeliminować mechanizm prowadzący do utraty kontroli glikemii [29]. Przy doborze terapii można i należy uwzględnić indywidualne potrzeby każdego pacjenta, jednak uzyskanie dobrej kontroli glikemii powinno być nadrzędnym celem leczenia.

Insulinoterapia jest najbardziej skuteczną metodą pozwalającą uzyskać kontrolę glikemii, jednak zarówno lekarze, jak i pacjenci odczuwają w stosunku do tego sposobu leczenia wiele zahamowań. W tabeli 3 przedstawiono dostępne preparaty insulinowe o zróżnicowanych właściwościach farmakodynamicznych [18, 30]. Można zastosować 1 z spośród 3 schematów rozpoczynania terapii:

- insulinę bazalną;
- metodę baza-bolus;
- gotowe mieszanki insulinowe.

Zwykle w pierwszej kolejności rozważa się wczesne dołączenie insuliny bazalnej do terapii doustnymi lekami. Długodziałające analogi insulinowe, pokrywające zapotrzebowanie podstawowe, detemir i glargina, charakteryzują się bardzo korzystnym profilem farmakodynamicznym (długa, stosunkowo płaska krzywa zależności aktywności od czasu; działanie utrzymuje się do 24 godzin), powodującym zmniejszenie ryzyka hipoglikemii [31]. Insuliny detemir i glargina są równie skuteczne pod względem kontroli glikemii jak obojętna insulina protaminowa Hagedorna (NPH, *neutral protamine Hagedorn*), przy możliwości stosowania raz na dobę i mniejszym ryzyku hipoglikemii, a ponadto insuliny detemir w mniejszym stopniu wpływają na zwiększanie masy ciała. W badaniach wykazano, że mimo zasadniczo różnych właściwości farmakologicznych na poziomie cząsteczkowym, insuliny detemir i glargina mają podobną skuteczność hipoglikemizującą [32, 33], natomiast nieco odmienny wpływ na masę ciała [32].

Zgodne rezultaty badań wskazywały, że stosowanie insuliny detemir zapewniało skuteczną kontrolę glikemii, której towarzyszyła albo utrata masy ciała, albo jej mniejszy przyrost niż w przypadku terapii ludzkimi insulinami. W trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu przeprowadzonym w układzie równoległym dodanie do terapii lekami doustnymi 2 wstrzyknięć na dobę insuliny detemir spowodowało obniżenie odsetka HbA_{1c} o 1,8%, a dołączenie insuliny NPH zmniejszyło wartość HbA_{1c}

Tabela 2. Zestawienie doustnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych w monoterapii

Interwencja terapeutyczna	Oczekiwane obniżenie HbA _{1c} (%)	Zalety	Wady
Poziom 1: leczenie o dobrze udokumentowanym działaniu			
Etap 1: terapia początkowa			
Modyfikacja stylu życia: dieta i zwiększenie aktywności fizycznej	1–2	Znaczne korzyści	Zwykle niewystarczająca w pierwszym roku
Metformina	1–2	Bez wpływu na masę ciała	Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, przeciwwskazana u osób z niewydolnością nerek
Etap 2: dołączenie drugiego leku			
Insulina	1,5–3,5	Bez limitu dawki, szybko uzyskuje się efekty, poprawa profilu lipidowego	1–4 wstrzyknięć na dobę, konieczność monitorowania masy ciała, hipoglikemia, wysokie koszty analogów insulinowych
Pochodne sulfonilomocznika	1–2	Szybko uzyskuje się efekty	Przyrost masy ciała, hipoglikemia (zwłaszcza w przypadku glibenklamidu i chlorpropamidu)
Poziom 2: leczenie o słabiej udokumentowanym działaniu			
Tiazolidynodiony	0,5–1,4	Poprawa profilu lipidowego i potencjalny wpływ na zmniejszenie ryzyka zawału serca (pioglitazon)	Retencja płynów, zastoinowa niewydolność serca, przyrost masy ciała, złamania kości, wysokie koszty, potencjalny wpływ na zwiększenie ryzyka zawału serca (rozyglitazon)
Agoniści GLP-1	0,5–1,0	Redukcja masy ciała	Dwa wstrzyknięcia na dobę, częste objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, niepotwierdzona długookresowa skuteczność, wysokie koszty
Inne leki			
Inhibitory α -glukozydazy	0,5–0,8	Bez wpływu na masę ciała	Częste objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, dawkowanie 3 razy na dobę, wysokie koszty
Glinidy	0,5–1,5*	Szybko uzyskuje się efekty	Przyrost masy ciała, dawkowanie 3 razy na dobę, hipoglikemia, wysokie koszty
Pramlintyd	0,5–1,0	Redukcja masy ciała	Trzy wstrzyknięcia na dobę, częste objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, niepotwierdzona długookresowa skuteczność, wysokie koszty
Inhibitory DPP-4	0,5–0,8	Bez wpływu na masę ciała	Niepotwierdzona długookresowa skuteczność, wysokie koszty

*Repaglinid jest bardziej skuteczny pod względem obniżenia wartości HbA_{1c} niż nateglinid. Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2009; 32: 93–203. Copyright 2009 *American Diabetes Association*

o 1,9%. Jednak w momencie zakończenia badania w grupie stosującej insulinę detemir odnotowano mniejszy o 1,6 kg przyrost masy ciała [34]. Ponadto w przypadku terapii insuliną detemir ryzyko hipoglikemii było o 47% mniejsze w porównaniu z leczeniem insuliną NPH [34].

Podobne wyniki uzyskano w 22- i 26-tygodniowej obserwacji [35, 36]. Łączna analiza danych ponad 900 chorych na cukrzycę typu 2, która obejmo-

wała badania trwające 22 i 24 tygodnie, wykazała, że chociaż w obu grupach terapeutycznych uzyskano podobne obniżenie wartości HbA_{1c}, u osób stosujących insulinę detemir nastąpił minimalny przyrost masy ciała (< 1 kg), a pacjenci z najwyższą wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) wręcz schudli. U osób z BMI > 35 kg/m² stwierdzono zmniejszenie masy ciała średnio o około 0,5 kg mimo poprawy kontroli glikemii [37].

Tabela 3. Początek, szczyt i czas działania preparatów insulinowych [18, 30]

Insulina*	Początek działania	Szczyt działania	Czas działania
Szybkodziałająca aspart lispro glulizyna	5–15 min	30–90 min	< 5 h
Krótkodziałająca regular	30–60 minut	2–3 godziny	5–8 godzin
O pośrednim czasie działania (bazalna) NPH	2–4 godziny	4–10 godzin	10–16 godzin
Długodziałająca (bazalna) glargina detemir	Nie dotyczy	Bez szczytu działania	Do 24 godzin
Gotowe mieszanki insulinowe			
75% lispro protaminowa/25% lispro	5–15 min	Dwufazowa	10–16 h
70% aspart protaminowa/30% aspart	5–15 min	Dwufazowa	10–16 h
70% NPH/30% regular	30–60 min	Dwufazowa	10–16 h

*Przyjmuje się dawkę 0,1–0,2 j./kg/wstrzyknięcie. Początek działania może być różny w zależności od miejsca podania insuliny

Z kolei w grupie stosującej insulinę NPH stwierdzono większy przyrost masy ciała, niezależnie od wyjściowego BMI, a osoby z BMI > 35 kg/m² przybrały na wadze średnio około 2,4 kg [37].

Stosowanie przez 52 tygodnie insuliny glarginy dołączonej do terapii lekami doustnymi również wiązało się z podobnym zmniejszeniem wartości HbA_{1c} jak w przypadku insuliny NPH (–0,8% v. –0,7%), przy mniejszej liczbie incydentów objawowej hipoglikemii (33% v. 51%; p = 0,027) [38]. Jednak przyrost masy ciała był podobny w obu grupach (+ 2,57 kg w grupie stosującej insulinę glarginę v. + 2,34 kg w grupie leczonej insuliną NPH) [38].

Wyniki dotyczące wpływu długodziałających analogów insuliny na masę ciała potwierdzono w otwartym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym PREDICTIVE, obejmującym 293 chorych na cukrzycę typu 2, u których zastosowano insulinę detemir zamiast NPH lub glarginy w połączeniu z lekami doustnymi [39]. Kontynuowano dawkowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych, nie zmieniono również liczby dawek insuliny na dobę. Niezależnie od rodzaju stosowanej wcześniej insuliny bazalnej, po zmianie terapii na insulinę detemir chorzy uzyskali poprawę kontroli glikemii; wartość HbA_{1c} obniżyła się o 0,2% (p < 0,05) u osób przyjmujących wcześniej insulinę NPH i o 0,6% w grupie stosującej insulinę glarginę (p < 0,0001). Poprawie wyrównania glikemii towarzyszyła redukcja masy ciała wynosząca 0,7 kg (p < 0,01) w grupie stosującej pier-

wotnie insulinę NPH i 0,5 kg (p < 0,5) u chorych leczonych wcześniej insuliną glarginą [39].

Po rozpoczęciu insulinoterapii często następuje przyrost masy ciała o 2–4 kg, w zależności od stopnia obniżenia glikemii [27]. W obu grupach terapeutycznych stwierdzono również istotne zmniejszenie liczby wszystkich epizodów hipoglikemii (p < 0,0001 dla obu porównań). Powyższe dane dowodzą, że stosując nowoczesne analogi insulinowe, można uzyskać poprawę kontroli glikemii bez zwiększenia masy ciała i hipoglikemii [39].

Większość chorych będzie ostatecznie wymagała dołączenia w porze posiłków insuliny o krótkim czasie działania do insuliny bazalnej, ponieważ czynność komórek β ulegnie pogorszeniu. Cukrzyca jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu, dlatego niektórzy pacjenci będą wymagali wprowadzenia metody baza–bolus wcześniej niż inni. Ten schemat insulinoterapii, polegający na podawaniu analogów szybkodziałających w porze posiłków, w połączeniu z analogiem długodziałającym, czyli insuliną bazalną, jest bardzo skuteczny oraz pozwala na elastyczność w zakresie czasu podawania i wielkości dawek insuliny posiłkowej (tab. 3) [18, 30]. Uważa się, że schemat baza–bolus jest obecnie najdoskonalszą formą insulinoterapii i że jest to najlepsze rozwiązanie dla wielu chorych na cukrzycę.

Stosowanie gotowych mieszanek insulinowych jest prostszą metodą osiągnięcia wartości glikemii zbliżonych do prawidłowych, jednak nie pozwala na

taką elastyczność jak metoda baza–bolus. Mieszanki dwufazowe umożliwiają podanie insuliny bazalnej i posiłkowej w 1 wstrzyknięciu i można je stosować 1 lub 2 razy na dobę jako początkową terapię w cukrzycy typu 2. U chorych, u których leki doustne nie wystarczają do normalizacji glikemii, zastosowanie dwufazowej mieszanki insulinowej, pokrywającej zapotrzebowanie podstawowe i posiłkowe, jest równie skuteczne jak połączenia insuliny podstawowej i metforminy [40]. W badaniu INITIATIVE wykazano, że podawanie 2 razy na dobę dwufazowej mieszanki insuliny aspart 70/30 było bardziej skuteczne w zakresie osiągania docelowych wartości HbA_{1c} niż stosowanie raz na dobę insuliny glarginy, jednak wiązało się z większym przyrostem masy ciała i częstszym występowaniem lekkiej hipoglikemii [41].

W badaniu 1–2–3 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwufazowej insuliny aspart 70/30 podawanej 1, 2 lub 3 razy na dobę u chorych na cukrzycę typu 2 [42]. W tym badaniu obserwacyjnym trwającym 48 tygodni docelowe wartości HbA_{1c} wynoszące $< 7\%$ osiągnęło 41% chorych stosujących 1 dawkę na dobę, 70% chorych przyjmujących 2 dawki na dobę i 77% leczonych 3 dawkami na dobę. Mimo że warunkiem uczestnictwa w badaniu nie było niedawne rozpoznanie cukrzycy (chorych nie włączano do badania, jeśli od zdiagnozowania cukrzycy upłynęło mniej niż 12 miesięcy), uzyskane wyniki wskazują, iż stosując mieszankę dwufazową, można uzyskać wyrównanie glikemii u osób, u których terapia doustnymi lekami hipoglikemizującymi była niewystarczająca [42].

W randomizowanych badaniach przeprowadzonych metodą otwartej próby porównano efekty stosowania mieszanki zawierającej szybko działającą insulinę lispro i dłużej działającą zawieszinę protaminową insuliny lispro oraz podawania tylko insuliny bazalnej. W jednym z takich badań chorych na cukrzycę typu 2 (niektórzy stosowali wcześniej insulinę bazalną) przydzielono losowo do jednej z grup, w których przez 24 tygodnie podawano metforminę w połączeniu z insuliną lispro 50/50 3 razy na dobę lub z insuliną glarginą raz na dobę przed snem [43]. W momencie zakończenia badania osoby stosujące mieszankę insuliny lispro osiągnęły lepszą kontrolę glikemii (wartość HbA_{1c} w grupie przyjmującej mieszankę insulinową wynosiła 7,1% v. 7,7% w grupie stosującej raz na dobę insulinę bazalną; $p = 0,001$). Częstość epizodów hipoglikemii była podobna w obu grupach (liczba zdarzeń na 1 pacjenta na 30 dni wynosiła 0,8 w grupie stosującej mieszankę insulinową v. 0,5 w grupie insuliny glarginy) [43].

Z kolei wyniki badania PREFER wykazały, że metoda baza–bolus (insulina detemir + insulina aspart) oraz dwufazowa mieszanka insuliny aspart 70/30 były tak samo skuteczne w obniżaniu odsetka HbA_{1c} u osób, które nie stosowały wcześniej insulinoterapii (po 26 tygodniach terapii średnia redukcja HbA_{1c} wynosiła 1,69% w przypadku metody baza–bolus i 1,42% w przypadku dwufazowej mieszanki insuliny aspart 30%; $p = 0,106$) [44]. Metoda baza–bolus okazała się jednak bardziej skuteczna u chorych leczonych wcześniej insuliną (średnia redukcja o 1,21% w grupie stosującej metodę baza/bolus i 0,75% w grupie stosującej dwufazową mieszankę insuliny aspart 30%; $p = 0,0129$). Częstość epizodów lekkiej hipoglikemii była podobna w obu grupach terapeutycznych. W grupie stosującej metodę baza–bolus ciężka hipoglikemia wystąpiła u 5 osób, natomiast w grupie przyjmującej dwufazową mieszankę nie było ani jednego takiego przypadku [44]. Nie wyjaśniono przyczyn rozbieżności wyników uzyskanych w obu badaniach, jednak mogą one wynikać z różnic między badanymi populacjami oraz z zastosowania odmiennych preparatów insulinowych.

Chociaż stosowanie analogów insuliny zmniejsza ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała w porównaniu z terapią insuliną ludzką, te niepożądane efekty nadal występują u niektórych pacjentów. W badaniu, w którym porównano mieszankę lispro mix 50/50 oraz bazalną insulinę glarginę, epizody lekkiej hipoglikemii wystąpiły u 46% chorych stosujących mieszankę i u 52% osób przyjmujących insulinę glarginę w połączeniu z posiłkowymi bolusami insuliny lispro [43]. Intensywna edukacja chorych w zakresie rozpoczynania insulinoterapii, postępowania w przypadku hipoglikemii, monitorowania stężenia glukozy we krwi i modyfikacji diety oraz stylu życia może zmniejszyć obawy związane ze stosowaniem insuliny oraz zwiększyć skuteczność i bezpieczeństwo terapii [45].

Implikacje dla praktyki klinicznej

Celem omówienia poniższych przypadków klinicznych było przedstawienie sytuacji spotykanych w codziennej praktyce klinicznej, w których rozpoczęcie leczenia insuliną jest najwłaściwszą opcją terapeutyczną.

Przypadek 1

John, 63-letni Amerykanin pochodzenia afrykańskiego, był urzędnikiem. Jego BMI wynosił 37 kg/m², stosował dietę bogatą w węglowodany, tłuszcze i sól, prowadził mało aktywny tryb życia. Wartość HbA_{1c} wynosiła u niego 11,2%, a FPG — 280 mg/dl.

U chorego rozpoczęto terapię obejmującą stosowanie metforminy w dawce 2000 mg na dobę, dietę i program ćwiczeń fizycznych. Podczas kolejnej wizyty, 3 miesiące później, odsetek HbA_{1c} wynosił 9,4%, a FPG — 210 mg/dl. Zatem u tego pacjenta z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 nie udało się w ciągu 3 miesięcy uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii, stosując metforminę i modyfikację stylu życia.

W przypadku tego chorego terapię cukrzycy rozpoczęto od maksymalnej dawki metforminy w połączeniu ze zmianami stylu życia. Wybór metforminy spośród doustnych leków hipoglikemizujących to dobra decyzja, ponieważ lek ten nie wpływa na masę ciała, jest niedrogi i może spowodować obniżenie odsetka HbA_{1c} o 1,5% (tab. 2) [27]. Zmniejszenie masy ciała oraz odpowiednia dieta mają podstawowe znaczenie w uzyskaniu kontroli glikemii i mogą wpłynąć na zmniejszenie wartości HbA_{1c} o 1–2%. Jednak w przypadku Johna, mimo obniżenia odsetka HbA_{1c} po 3 miesiącach terapii, nie udało się osiągnąć docelowych wartości tego parametru.

Jedną z metod zwiększenia intensywności leczenia jest dodanie do stosowanej dotychczas terapii drugiego leku doustnego — pochodnych sulfonilomocznika. Jednak w przeprowadzonych ostatnio metaanalizach wykazano, że dołączając pochodne sulfonilomocznika do metforminy, nie można obniżyć wartości HbA_{1c} o więcej niż 1% [46], a po 6 miesiącach od dodania drugiego leku często obserwuje się pogorszenie kontroli glikemii [47]. Ponadto taka terapia wiąże się z przyrostem masy ciała i zwiększeniem częstości epizodów hipoglikemii [46].

Dodanie insuliny bazalnej do dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych może pomóc uzyskać kontrolę glikemii, jednak nie ograniczy niekorzystnego wpływu na masę ciała. Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (AACC, *American Association of Clinical Endocrinologists*) zaleca, aby u osób dotychczas nieleczonych, u których wartość HbA_{1c} przekracza 10%, rozpocząć terapię od insuliny [18]. Zgodnie z tymi wytycznymi u Johna należałoby rozpocząć stosowanie insuliny długodziałającej, na przykład detemir lub glarginy. Dzięki temu możliwe byłoby obniżenie wartości HbA_{1c} o 2–2,5% bez potrzeby wprowadzania drugiego leku doustnego [27].

Inną opcją jest podanie w postaci doustnej inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*) (np. sitagliptyny) lub długodziałającego analogu peptydu glukagonopodobnego (GLP-1, *glukagon-like peptide 1*), jednak żaden z tych leków nie będzie wystarczająco skuteczny u oma-

wianego chorego, u którego celem leczenia jest obniżenie wartości HbA_{1c} o 2,5%.

Przypadek 2

Bob był 58-letnim mężczyzną z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią i cukrzycą typu 2. Jego BMI wynosił 32 kg/m², a masa ciała — 83 kg. Wartość HbA_{1c} była równa 8,5%, FPG — 160 mg/dl, PPG — 218 mg/dl. Choremu zalecono stosowanie metforminy 1000 mg raz na dobę, pioglitazonu (30 mg/d.) oraz glimepirydu (4 mg/d.). Ten przypadek posłuży do omówienia częstego problemu przyrostu masy ciała po zmianie terapii z leków doustnych na insulinę NPH.

Przypadek Boba ilustruje powszechny dylemat terapeutyczny. Chory był otyły, występowały u niego dyslipidemia charakterystyczna dla cukrzycy, otyłość i zespół metaboliczny (stężenie triglicerydów — 300 mg/dl; cholesterol frakcji HDL — 28 mg/dl) oraz podwyższone wartości glikemii na czczo i po posiłkach. Podczas pierwszej wizyty stężenie HbA_{1c} wynosiło 8,5%, FPG — 160 mg/dl, PPG — 218 mg/dl, a stężenie cholesterolu całkowitego — 190 mg/dl. Lekarz rozpoczął terapię od 10 jednostek insuliny NPH przed snem i stopniowo zwiększał dawkę w ciągu kolejnych 6 miesięcy.

Podczas wizyty kontrolnej, 6 miesięcy później, stwierdzono, że wartość HbA_{1c} obniżyła się do 7,3%. Jednak masa ciała chorego zwiększyła się o 6,7 kg, a ponadto nastąpiły niekorzystne zmiany profilu lipidowego. Mimo uzyskania dobrej kontroli glikemii pacjent był sfrustrowany, że przybrał na wadze, choć stosował zdrową dietę i regularne ćwiczenia.

Bob był odpowiednim kandydatem do zastąpienia insuliny NPH długodziałającym analogiem — insuliną glarginą lub detemir. Przyrost masy ciała mógł być w pewnym stopniu spowodowany jawną klinicznie lub niewykrytą hipoglikemią lub też obawą przed nadmiernym obniżeniem stężenia glukozy; hipoglikemia jest silnym bodźcem skłaniającym do jedzenia. Zarówno insulina glargina, jak i detemir umożliwiają istotne zmniejszenie ryzyka hipoglikemii, jednak istnieją między nimi różnice, o których warto pamiętać. Jak wspomniano, w kilku randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że terapia insuliną detemir wiąże się z istotnie mniejszym przyrostem masy ciała [32, 34, 35, 37, 39, 48, 49].

Mechanizm, dzięki któremu podczas stosowania insuliny detemir przyrost masy ciała jest ograniczony, nie został w pełni wyjaśniony. Na podstawie wyników trwającego 26 tygodni badania przeprowadzonego metodą otwartej próby sugerowano, że

korzystne działanie insuliny detemir na masę ciała jest niezależne od częstości hipoglikemii [50]. Trwają prace mające na celu identyfikację biochemicznych i fizjologicznych mechanizmów przyczyniających się do mniejszego przyrostu masy ciała podczas stosowania insuliny detemir.

Przypadek 3

Gdy Nicole, 17-letnia Amerykanka pochodzenia afrykańskiego, studentka, zgłosiła się do lekarza, jej BMI wynosiło 25 kg/m². Pomiar odsetka HbA_{1c} wykazał 8,6%, a FPG wynosiło 231 mg/dl. Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 był pozytywny. Chora w ostatnim czasie schudła, miała poliurię i polidypsję. Rozpoznano cukrzycę (jak przypuszczano — typu 2) i rozpoczęto leczenie metforminą (500 mg 2 × d.) oraz mieszaniną insuliny NPH i lispro przygotowywaną bezpośrednio przed wstrzyknięciem, a ponadto podano płyny i przeprowadzono szkolenie na temat cukrzycy.

Podczas kolejnej wizyty, która odbyła się po miesiącu, u chorej stwierdzono obecność przeciwciał przeciw komórkom wysp trzustkowych oraz przeciwciał anty-GAD i anty-ICA-512, które wskazują na cukrzycę typu 1, a nie typu 2. Odsetek HbA_{1c} wynosił 7,8%. Ze względu na wynik oznaczenia przeciwciał zaprzestano stosowania metforminy, jednak kontynuowano insulinoterapię. Po 3 miesiącach wartość HbA_{1c} obniżyła się do 5,9%.

Uwzględniając przynależność do rasy czarnej oraz wywiad rodzinny, a także coraz większą liczbę zachorowań na cukrzycę typu 2, wielu lekarzy rozpoznaloby u tej pacjentki właśnie ten typ cukrzycy. Na szczęście, lekarz wykonał badanie w kierunku przeciwciał przeciw komórkom β, dzięki czemu wykazał, że choruje ona na cukrzycę typu 1 mającą podłoże autoimmunologiczne. U pacjentki występowały ponadto cechy insulinooporności, zatem można określić jej chorobę mianem „podwójnej cukrzycy”. Gdyby nie ustalono właściwej diagnozy i kontynuowano leczenie metforminą, mogłoby dojść do rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zastosowanie leków pobudzających sekrecję insuliny również spowodowałoby niekorzystne efekty i było przeciwwskazane. Schemat insulinoterapii dobrano w taki sposób, aby przeciwdziałać hiperglikemii zarówno na czczo, jak i w porze posiłków.

Wnioski

Omówione powyżej przypadki kliniczne wykazują, że różni pacjenci mogą odnieść korzyści z wczesnego wdrożenia insulinoterapii. Oczekuje się, że wczesne rozpoczęcie leczenia insuliny nie tylko za-

pobiega ostrym powikłaniom, ale również zmniejsza śmiertelność i chorobowość w dłuższej perspektywie czasowej, a także może wpłynąć na zmianę naturalnego przebiegu choroby. Ta ostatnia koncepcja jest obecnie tematem intensywnych analiz.

Mimo że dla każdego chorego na cukrzycę należy indywidualnie dobrać optymalną terapię, niezmiennie głównym celem leczenia jest osiągnięcie i utrzymanie ścisłej kontroli glikemii. W związku z tym, że wielu chorych na cukrzycę po pewnym czasie będzie wymagało insulinoterapii, przełamanie obaw i barier terapeutycznych oraz wdrożenie leczenia insuliny odpowiednio wcześniej ma podstawowe znaczenie w ograniczaniu chorób naczyniowych, które często towarzyszą cukrzycy u pacjentów w każdym wieku. Na szczęście, jest dostępnych wiele nowych narzędzi terapeutycznych, między innymi szybko- i długodziałające analogi insulinowe, nowoczesne urządzenia do podawania insuliny, a ponadto wiedza na temat patofizjologii i naturalnego przebiegu cukrzycy jest coraz większa.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować Ann C. Sherwood, PhD z DesignWrite, LLC, za pomoc w napisaniu i zredagowaniu niniejszego artykułu. Firma Novo Nordisk, Inc. przekazała fundusze na przygotowanie manuskryptu.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization. What is diabetes? Dostępne na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Dostęp: 19 marca 2009 r.
2. National Institutes of Health: national diabetes statistics 2007 — prevalence of diagnosed and undiagnosed diabetes in the United States, all ages, 2007. Dostępne na: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/#allages>. Dostęp: 19 marca 2009 r.
3. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. i wsp. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480–486.
4. UK 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* 1998; 352: 837–853.
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.* 1993; 329: 977–986.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
7. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. i wsp. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2643–2653.

8. Peyrot M., Rubin R.R., Lauritzen T. i wsp. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2673–2679.
9. Nichols G.A., Koo Y.H., Shah S.N. Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22: 453–458.
10. Prentki M., Nolan C.J. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1802–1812.
11. Hartge M.M., Unger T., Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2007; 4: 84–88.
12. Ceriello A., Bortolotti N., Motz E. i wsp. Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 1999; 48: 1503–1508.
13. Monnier L., Mas E., Ginet C. i wsp. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681–1687.
14. Steppell J.H., Horton E.S. Beta-cell failure in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2004; 4: 169–175.
15. Unger J., Cole B.E. Recognition and management of diabetic neuropathy. *Prim. Care* 2007; 34: 887–913.
16. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (supl. 1): S13–S61.
18. Jellinger P.S., Davidson J.A., Blonde L. i wsp. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus (artykuł *on-line*). Dostępne na: <http://www.aace.com/meetings/consensus/odimplementation/roadmap.pdf>. Dostęp: 19 marca 2009 r.
19. Cooper D.H. (red.). *The Washington manual of medical therapeutics*. Wyd. 32. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007.
20. Tibaldi J. Importance of postprandial glucose levels as a target for glycemic control in type 2 diabetes. *South Med. J.* 2009; 102: 60–66.
21. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.
22. DPP Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
23. Weng J., Li Y., Xu W. i wsp. 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* 2008; 371: 1753–1760.
24. Pflutzner A., Schondorf T., Seidel D. i wsp. Impact of rosiglitazone on beta-cell function, insulin resistance, and adiponectin concentrations: results from a double-blind oral combination study with glimepiride. *Metabolism* 2006; 55: 20–25.
25. Alvarsson M., Sundkvist G., Lager I. i wsp. Effects of insulin vs. glibenclamide in recently diagnosed patients with type 2 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 421–429.
26. Pflutzner A., Lorra B., Abdollahnia M.R. i wsp. 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.* 2006; 8: 375–384.
27. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. 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* 2009; 32: 193–203.
28. Riedel A.A., Heien H., Wogen J., Plauschinat C.A. Secondary failure of glycemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen. *Am. J. Manag. Care* 2007; 13: 457–463.
29. Brunton S. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: benefits of insulin analogs and insulin pens. *Diabetes Technol. Ther.* 2008; 10: 247–256.
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 (artykuł *on-line*). Dostępne na: <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelines2007.pdf>. Dostęp: 19 marca 2009 r.
31. Heise T., Pieber T.R. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins: an assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9: 648–659.
32. Rosenstock J., Davies M., Home P.D., Larsen J., Koenen C., Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–416.
33. King A.B. 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.* 2009; 11: 69–71.
34. Hermansen K., Davies M., Derezinski T., Ravn G.M., 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-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–1274.
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.* 2005; 7: 56–64.
36. Raslova K., Bogoev M., Raz I., Leth G., Gall M.A., Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004; 66: 193–201 (errata: *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 72: 112).
37. Raslova K., Tamer S.C., 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.* 2007; 27: 279–285.
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* 2000; 23: 1130–1136.
39. Dornhorst A., Luddeke H.J., Koenen C. i wsp. 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 PRE-DICTIVE. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 75–81.
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* 2003; 17: 307–313.
41. Raskin P., Allen E., Hollander P. i wsp. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260–265.
42. Garber A.J., Wahlen J., Wahl T. i wsp. 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.

43. Robbins D.C., Beisswenger P.J., Ceriello A. i wsp. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA_{1c} 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.* 2007; 29: 2349–2364.
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.* 2009; 11: 45–52.
45. Mulcahy K. Diabetes self-management education core outcomes measures. *Diabetes Educ.* 2003; 29: 768–803.
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.* 2008; 10 (supl. 1): 1–7.
47. Cook M.N., Girman C.J., Stein P.P., Alexander C.M., Holman R.R. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 995–1000.
48. Meneghini L., Koenen C., Weng W., Selam J.L. The usage of a simplified selftitration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes: results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9: 902–913.
49. Fajardo Montanana 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.* 2008; 25: 916–923.
50. Davies M.J., Derezinski T., Pedersen C.B., Clauson P. Reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin is not explained by a reduction in hypoglycemia. *Diabetes Technol. Ther.* 2008; 10: 273–277.