

Rajesh Rajput<sup>1</sup>, Jagat Jyoti Mukherjee<sup>2</sup>, Vageesh Ayyar S.<sup>3</sup>, Samit Ghosal<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Postgraduate Institute of Medical Sciences, Rohtak, Haryana, Indie

<sup>2</sup>Division of Endocrinology, Department of Medicine, Apollo Gleneagles Hospital, 58 Canal circular Road, Kolkata, Indie

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, St. John's Medical College & Hospital, Bangalore, Indie

<sup>4</sup>Department of Endocrinology, Nightingale Hospital, Kolkata, Indie

# Wpływ badań oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe na wybór preparatu insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2: opinia ekspertów

The impact of cardiovascular outcome trials on the choice of insulins in the management of type 2 diabetes mellitus: An expert review

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rajput R, Mukherjee JJ, Ayyar SV, Ghosal S. The impact of cardiovascular outcome trials on the choice of insulins in the management of type 2 diabetes mellitus: An expert review. *Clin Diabetol* 2018; 7, 5: 234–246. DOI: 10.5603/DK.2018.0024.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Niniejszą opinię ekspertów opracowano w celu omówienia epidemiologii i patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) u chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM), wyjaśnienia różnych zagadnień statystycznych i niuansów w interpretacji wyników badań oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe (CVOT) ze szczególnym zaakcentowaniem badań typu CVOT dotyczących insulinoterapii i ich wpływu badań na wybór preparatów insuliny w codziennej praktyce klinicznej.

**Metody.** Grupa ekspertów krytycznie przeanalizowała opublikowane dane z badań obserwacyjnych, badań klinicznych z randomizacją, metaanaliz i badań CVOT dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów insuliny w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego i uzgodniła serię opinii popartych dostępnymi dowodami naukowymi i oceną kliniczną ekspertów.

**Wyniki.** Wielu chorych na T2DM charakteryzuje się wysokim ryzykiem CVD i zgonu sercowo-naczyniowego, które częściowo wynika z czynników ryzyka związanych

z insulinoopornością i hiperglikemią. W ciągu ostatniej dekady badania CVOT stały się integralną częścią procesu rejestracji leków przeciwcukrzycowych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Większość obecnie stosowanych preparatów insulinowych, poza kilkoma opracowanymi w ostatnich latach insulinami, dopuszczono do obrotu długo przed wprowadzeniem tego wymogu rejestracyjnego, a zatem nie poddano ich rygorystycznym badaniom CVOT. Istnieje wiele danych obserwacyjnych dotyczących sercowo-naczyniowego bezpieczeństwa stosowania preparatów insuliny. Dane te są często niejednoznaczne, a czasami — sprzeczne. W tym kontekście należy zauważyć, że badania CVOT dwóch analogów insuliny bazowej — insuliny glargine ocenianej w badaniu *Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia Trial* (ORIGIN) i insuliny degludec ocenianej w badaniu *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes Trial* (DEVOTE) — wykazały długoterminowe bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe ich stosowania. Badanie DEVOTE dostarczyło dodatkowych danych o bezpieczeństwie, wskazujących, że stosowanie insuliny degludec wiązało się z mniejszą liczbą epizodów ciężkiej hipoglikemii niż stosowanie insuliny glargine. **Wnioski.** W niniejszej pracy dokonano krytycznej analizy dwóch badań CVOT oceniających analogi insuliny bazowej w połączeniu z ogólnym przeglądem meto-

Adres do korespondencji:

dr Samit Ghosal

Nightingale Hospital, 11 Shakespeare Sarani, Kolkata, Indie

Tel.: +91 967 432 8281

e-mail: drsgghosal2010@gmail.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 25.09.2018

Przyjęto do druku: 28.09.2018

dologicznych i interpretacyjnych aspektów badań typu CVOT. Omówiono długoterminowe bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe stosowania analogów insuliny bazowej. Za główną lukę badawczą w tej dziedzinie uznano brak badań CVOT z mieszkankami insuliny ludzkich i analogów insulinowych.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, insulinoterapia, insulina bazowa, analog insuliny, bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, ORIGIN, DEVOTE

## ABSTRACT

**Introduction.** This expert review aims to address the epidemiology and pathophysiology of cardiovascular disease (CVD) in persons with type 2 diabetes mellitus (T2DM), help understand the various statistical considerations and interpretational nuances of cardiovascular outcome trials (CVOTs) in general, and discuss in particular, the CVOTs with insulins, and their impact on the choice of insulins in day-to-day clinical practice. **Methods.** The expert panel critically analysed published data from observational studies, randomized clinical trials, meta-analyses and CVOTs regarding cardiovascular (CV) safety of insulin preparations, and agreed on a series of consensus statements supported by available scientific evidence and the collective clinical judgement of the experts.

**Results.** A proportion of persons with T2DM have a high risk of CVD and CV mortality, which is partly contributed by insulin resistance-related, and hyperglycaemia-related, risk factors. Over the past decade, CVOTs have become an integral part of the drug approval process of anti-diabetic therapies by the United States Food and Drug Administration (FDA). Most insulin preparations in use today, barring a few modern insulins, were introduced much before this regulatory requirement was put in place, and hence, have not undergone rigorous CVOTs. There is a large body of observational data concerning the CV safety of insulin preparations, which are often confusing and, at times, contradictory. In this background, it is reassuring to note that CVOTs of two basal insulin analogues, namely insulin glargine, studied in the Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycaemia Trial (ORIGIN), and insulin degludec, studied in the Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes Trial (DEVOTE), established their long-term CV safety. The DEVOTE trial provided additional safety data reporting fewer severe hypoglycaemic events with insulin degludec in comparison to insulin glargine.

**Conclusions.** This review critically analyses the two

CVOTs of basal insulin analogues, in tandem with a general review of the methodological and interpretational aspects of CVOTs in general. The long-term CV safety of analogue basal insulins is discussed. The lack of CVOTs with prandial and pre-mixed insulins, either human or analogue, was identified as the main research gap in this area.

**Key words:** type 2 diabetes, insulin treatment, basal insulin, analogue insulin, cardiovascular safety, cardiovascular outcome trials, ORIGIN, DEVOTE

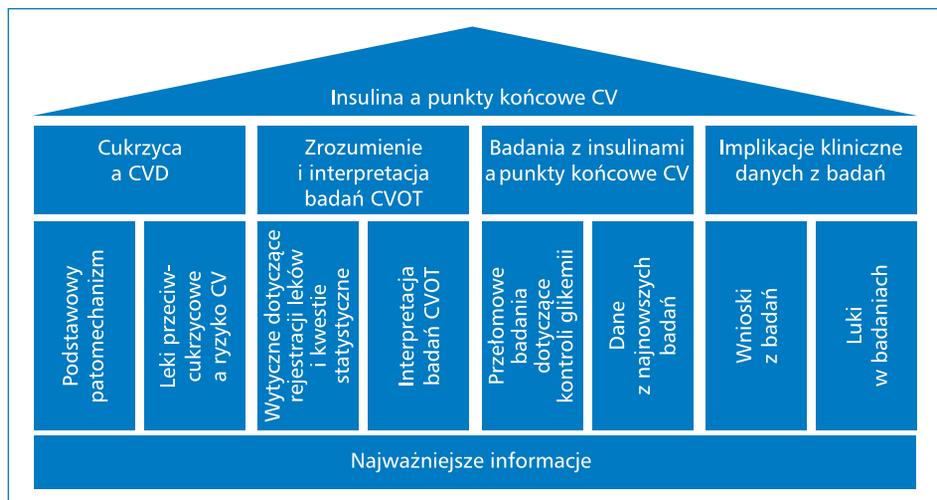
## Wstęp

Cukrzyca to rosnący problem zdrowia publicznego na całym świecie. Według ósmej edycji *International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas 2017* liczba osób chorych na cukrzycę na całym świecie wyniosła w 2017 r. 425 milionów i szacuje się, że do 2045 r. wzrośnie do 629 milionów [1, 2]. Indie to drugi kraj na świecie pod względem liczby osób z tą chorobą.

U osób z cukrzycą typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest co najmniej dwukrotnie większe niż u osób bez T2DM [4–6]. Ryzyko pierwszego zawału serca (MI, *myocardial infarction*) u osoby chorującej na T2DM od ponad 8 lat jest tak samo wysokie jak ryzyko u osoby bez cukrzycy, która przeżyła uprzednio zawał serca [7–9]. Obciążenie chorobami sercowo-naczyniowymi (CVD, *cardiovascular disease*) jest wyższe wśród Hinduśców mieszkających w Azji, którzy nie tylko są bardziej podatni na rozwój T2DM, a choroba ujawnia się u nich w młodszym wieku, ale również cechują się wyższym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (CHD, *coronary heart disease*) w porównaniu z osobami pochodzenia hinduskiego w krajach zachodnich [10].

Typowa manifestacja choroby sercowo-naczyniowej u osoby z T2DM obejmuje CHD, udar niedokrwieny, chorobę tętnic obwodowych i niewydolność serca [3].

Stosowanie insuliny egzogennej jest uznaną terapią hipoglikemizującą. W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost częstości stosowania insulinoterapii u chorych na T2DM, co może częściowo wynikać z tego, że w różnych wytycznych zaleca się wczesne stosowanie insuliny, a częściowo z powodu dostępności nowoczesnych analogów insulinowych oferujących łatwość podawania, mniejszy przyrost masy ciała i mniejsze ryzyko hipoglikemii [11–13]. Jednak ze względu na rosnące obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania powszechnych niegdyś terapii [14–16], istnieje potrzeba dokładniejszej oceny profilu bezpieczeństwa insuliny egzogennej w T2DM w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego [12, 17].



**Rycina 1.** Zagadnienia analizowane przez grupę ekspertów. CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowy; CVD (*cardiovascular diseases*) — choroby sercowo-naczyniowe; CVOT (*cardiovascular outcome trials*) — badania oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W wytycznych opublikowanych przez FDA w 2008 r. podkreśla się, że żaden nowy lek przeciwcukrzycowy nie może w niedopuszczalnym stopniu zwiększać ryzyka sercowo-naczyniowego [18]. Od tego czasu wyniki badań oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe (CVOT, *cardiovascular outcome trials*) stały się integralną częścią procesu rejestracji leków przeciwcukrzycowych. Jednak pomimo prostych zasad projektowania tego rodzaju badań, wielu lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i niektórzy eksperci myślą badania skuteczności kontroli glikemii z badaniami CVOT [17, 19].

W związku z tym grupa ekspertów postanowiła omówić epidemiologię i patofizjologię chorób sercowo-naczyniowych w T2DM, ocenić opracowania statystyczne i interpretację CVOT pod kątem zapisów rejestracyjnych, dokonać przeglądu dostępnych CVOT u chorych stosujących insulinoterapię oraz ocenić wpływ tych badań na wybór insuliny u osób z T2DM w praktyce klinicznej.

## Metody

Zespół endokrynologów i lekarzy specjalizujących się w leczeniu cukrzycy spotkał się, aby wypracować konsens na temat bezpieczeństwa stosowania różnych preparatów insuliny w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego i jej wpływu na wybór insuliny u osób z T2DM w warunkach indyjskich. Zespół krytycznie przeanalizował opublikowane dane z badań obserwacyjnych, badań klinicznych z randomizacją, metaanaliz i badań CVOT dotyczących leczenia insuliną oraz uzgodnił szereg opinii popartych dowodami naukowymi i oceną kliniczną ekspertów. Zespół specjalistów przeanalizował dostępne dane i wydał opinie dotyczące czterech obszarów: a) cukrzyca a badania dotyczące

CVD (patofizjologia i ryzyko sercowo-naczyniowe w związku z lekami przeciwcukrzycowymi), b) znajomość i interpretacja badań CVOT (wytoczne dotyczące rejestracji leków i kwestie statystyczne), c) badania z insulinami i ocena sercowo-naczyniowych punktów końcowych (najważniejsze badania dotyczące kontroli glikemii, CVOT zaprojektowane w celu oceny insulinoterapii), d) kliniczne implikacje danych z badań naukowych (ryc. 1).

## Cukrzyca jako równoważnik choroby niedokrwiennej serca

Osoby z T2DM cechują się 2–4-krotnie wyższym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (CAD, *coronary heart disease*) i udaru niedokrwiennego, 2–8-krotnie wyższym ryzykiem niewydolności serca i co najmniej dwukrotnie wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż osoby bez cukrzycy [4–6].

W programie badawczym *CARDIOVASCULAR DISEASE RESEARCH USING LINKED BESPOKE STUDIES AND ELECTRONIC HEALTH RECORDS* (CALIBER) — populacyjnym badaniu obejmującym blisko 2 miliony osób, z których 1,2% miało T2DM z medianą czasu obserwacji wynoszącą 5,5 roku — wykazano silny związek między T2DM a 12 punktami końcowymi związanymi z CVD [21].

W fińskim badaniu East–West, w którym uczestniczyły 1373 osoby bez cukrzycy i 1059 chorych na T2DM, wykazano, że u osób z T2DM, które nie przeżyły uprzednio zawału serca, jego ryzyko w obserwacji 7-letniej [7] i 18-letniej [8] jest tak samo wysokie jak u osób bez cukrzycy z MI w wywiadzie. Wyniki tych badań sprawiły, że zaczęto określać T2DM jako „równoważnik ryzyka CHD” i takie podejście zalecano również w wytycznych *National Cholesterol Education Program*

(NECP) *Adult Treatment Panel (ATP) III* wydanych w 2001 r. [22]. Jednak w wytycznych dotyczących oceny ryzyka *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* z 2013 r. uznano, że należy uważać cukrzycę za czynnik predykcyjny choroby wieńcowej, a nie za jej automatyczny równoważnik, i sugerowano globalną ocenę ryzyka jako metodę ułatwiającą rozróżnienie między osobami z wyższym i niższym ryzykiem CVD [23].

### Patomechanizm rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy: rola hiperglikemii i insulinooporności

Hiperglikemia, insulinooporność i/lub hiperinsulinemia, dyslipidemia, stan zapalny, reaktywne formy tlenu, dysfunkcja śródbłonna, nadkrzepliwość i zwapnienie naczyń należą do wielu czynników, które przyczyniają się do rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej w cukrzycy [3]. Ponadto u osób z T2DM miażdżycę cechuje się większą liczbą blaszek miażdżycowych, ich większą objętością i mniejszą średnicą światła naczyń wieńcowych w porównaniu z osobami bez cukrzycy [3, 24].

Insulinooporność występuje jeszcze przed pojawieniem się stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy, natomiast dysglukemia rozwija się tylko wtedy, gdy stan przedcukrzycowy utrzymuje się, a następnie nasila, co powoduje progresję do cukrzycy [3]. Istnieje bezpośrednia zależność między hiperglikemią a chorobą mikronaczyniową, natomiast związek ryzyka sercowo-naczyniowego z opornością na insulinę występuje na długo przed rozwojem T2DM [4, 25].

### Paradoksalne zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego pod wpływem niektórych leków przeciwcukrzycowych

Obawy dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego w związku ze stosowaniem pochodnych sulfonilomocznika pojawiły się, gdy pośrednia analiza badania *University Diabetes Program (UGDP)* z roku 1969 wykazała statystycznie istotne zwiększenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób leczonych tolbutamidem [33].

Ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem pierwszego podwójnego agonisty receptorów PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), muraglitazaru, zauważono, gdy wyniki uzyskane w przedłużeniach badań wykazały zwiększoną częstość złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego obejmującego zgon, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiovascular event*) i zastoinową niewydolność serca w grupie leczonej muraglitazarem w porównaniu z osobami przyjmują-

cymi placebo lub pioglitazon [36]. W związku z tym wstrzymano dalsze prace badawczo-rozwojowe nad tym lekiem [37].

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe stosowania rozyglitazonu oceniano w metaanalizie 42 badań. Wykazano w niej istotne zwiększenie ryzyka MI oraz nieistotny statystycznie wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej [39]. Kolejna metaanaliza czterech badań z randomizacją i grupą kontrolną (RCT, *randomized controlled trials*) obejmujących łącznie 14 291 chorych miała na celu ocenę odległego wpływu stosowania rozyglitazonu na MI, niewydolność serca i śmiertelność sercowo-naczyniową [40]. Wyniki tej metaanalizy potwierdziły związek rozyglitazonu z istotnie zwiększonym ryzykiem MI i niewydolności serca, jednak nie wykazały wpływu na zwiększenie śmiertelności sercowo-naczyniowej [40]. Związek rozyglitazonu ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [39, 40] zwrócił uwagę na konieczność dokładniejszej oceny leków przeciwcukrzycowych pod kątem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego (tab. 1).

W celu wykazania, że leki przeciwcukrzycowe zapewniają akceptowalny poziom bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego FDA opublikowała w 2008 r. wytyczne dla przemysłu farmaceutycznego dotyczące prowadzenia badań klinicznych [18]. W dokumencie „*FDA guidance*” zalecano, by leki przeciwcukrzycowe nie powodowały nieakceptowalnego zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego [18]. Od tego czasu badania typu CVOT stały się integralną częścią procesu rejestracji leków.

### Wyjaśnienie specyfiki badań CVOT

Mimo że w badaniach skuteczności i badaniach typu CVOT ocenia się te same leki przeciwcukrzycowe, różnią się one zarówno pod względem projektu, jak i ocenianych punktów końcowych. Głównym celem badań skuteczności w cukrzycy jest ocena zdolności obniżania stężenia glukozy przez badany lek w porównaniu z placebo lub aktywnym lekiem porównawczym, a sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane są dokumentowane w trakcie badania. W tradycyjnych badaniach skuteczności podlegające ocenie zdarzenia sercowo-naczyniowe nie są ani z góry określone, ani oceniane przez niezależną komisję [26].

Z kolei w badaniach typu CVOT porównuje się częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie stosującej badany lek i w grupie kontrolnej (zazwyczaj przyjmującej placebo) w celu oceny wpływu badanego leku na ryzyko sercowo-naczyniowe. Zarówno aktywny lek, jak i placebo są oceniane pod kątem ich wpływu na MACE. Interpretację wyników badań CVOT należy rozpocząć od zapoznania się z celem badania [czy ma ono wykazać równoważność

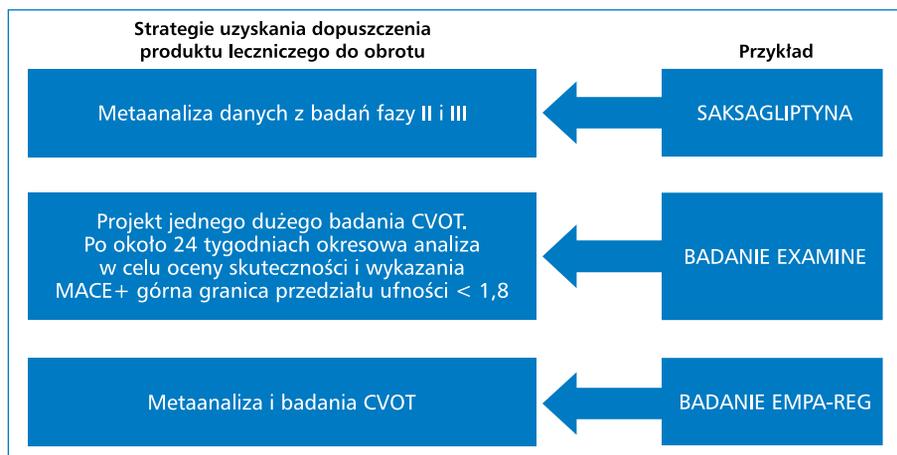
Tabela 1. Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu sercowo-naczyniowego u chorych przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe

Badanie/rejestr	Projekt badania/czas trwania badania/ /obserwacji/przedział czasowy	Uczestnicy badania	Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe	Sercowo-naczyniowe punkty końcowe — wyniki
Nissen i wsp. [37] (2005) n = 3725	Prospektywne, z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby; 24–104 tygodni	Chorzy na T2DM z wartościami HbA <sub>1c</sub> w zakresie 7–10%  Chorych przydzielono losowo do przy- mowania różnych dawek muragliptazu, pioglitazonu lub placebo w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą lub gliburydem	Zgon, MI lub udar mózgu wystąpił u 35 spośród 2374 chorych (1,47%) w grupie przyjmującej muragliptaz vs. 9 spośród 1351 chorych (0,67%) w połączonej grupie chorych przyjmujących placebo i pioglitazon	W grupie przyjmującej muragliptaz vs. grupa placebo + pioglitazon ryzyko względne (RR) zgonu, MI lub udaru mózgu: 2,23; 95% CI: 1,07–4,66; p = 0,03
Nissen i wsp. [39] (2007)	Metaanaliza 42 badań z randomizacją i grupą kontrolną	Chorzy na T2DM Średnia wieku 56 lat  Wyjściowa wartość HbA <sub>1c</sub> 8,2%  Każdego chorego przyjmującego rozygli- tazon przypisano do grupy rozyglitazonu, a grupa kontrolna obejmowała wszystkich chorych przyjmujących OAD inne niż rozyglitazon	86 zawałów serca w grupie przyjmującej rozyglitazon i 72 zawały serca w grupie kontrolnej; 39 zgonów sercowo-naczynio- wych w grupie przyjmującej rozyglitazon i 22 zgony w grupie kontrolnej	W grupie przyjmującej rozyglitazon w po- równaniu z grupą kontrolną iloraz szans (OR, <i>odds ratio</i> ) zawału serca wynosił 1,43 (95% CI 1,03–1,98; p = 0,03), a OR zgonu sercowo-naczyniowego wynosił 1,64 (95% CI 0,98–2,74; p = 0,06)
University Group Diabetes Program (UGDP) [33] (1970) n = 1027	Porównanie tolbutamidu z placebo 1961–1978	Rekrutacja chorych, u których cukrzycę rozpoznano w ciągu poprzedzającego roku, w 12 przychodniach diabetologicznych w latach 1961–1966. Brak epizodów kwa- sicy ketonowej w wywiadzie, minimalny oczekiwany czas życia 5 lat; suma glikemii na czczo i glikemii 1, 2 i 3 godziny po ob- ciążeniu glukozą powyżej 500 mg/dl	26 zgonów sercowo-naczyniowych w gru- pie 204 chorych przyjmujących tolbutamid; 10 zgonów sercowo-naczyniowych w gru- pie 205 chorych przyjmujących placebo 30 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny 204 chorych przyjmujących tolbutamid; 21 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w grupie 205 chorych przyjmujących placebo	Śmiertelność sercowo-naczyniowa wyższa w grupie tolbutamidu (12,7%) niż w grupie placebo (4,9%); p = 0,003  Śmiertelność całkowita wyższa w grupie tolbutamidu (14,7%) niż w grupie placebo (10,2%); p = 0,030
	Formina w porównaniu z placebo/insuliną 1961–1978	W latach 1962–1963 dołączono leczenie fenforminą w jednym istniejącym i pięciu nowych ośrodkach	26 zgonów sercowo-naczyniowych w gru- pie 204 chorych przyjmujących tolbutamid; 11 zgonów sercowo-naczyniowych w gru- pie 205 chorych stosujących placebo + insulinę  31 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wśród 204 chorych przyjmujących tolbutamid; 16 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w grupie 205 chorych przyjmujących placebo	Śmiertelność sercowo-naczyniowa wyższa w grupie tolbutamidu (12,7%) niż w grupie placebo + insulina (5,6%); p = 0,005  Śmiertelność całkowita wyższa w grupie tolbutamidu (15,2%) niż w grupie placebo + insulina (8,1%); p = 0,006

Tabela 1 (cd.). Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu sercowo-naczyniowego u chorych przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe

Badanie/rejestr	Projekt badania/czas trwania badania/ /obserwacji/przedział czasowy	Uczestnicy badania	Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe	Sercowo-naczyniowe punkty końcowe — wyniki
Evans i wsp. [72] (2006)	1994–2001	Chorych, którym zalecono nową terapię OAD, kwalifikowano do jednej z pięciu kohort w zależności od przepisanej terapii: wyłącznie metformina, wyłącznie pochodna sulfonilomocznika, pochodna sulfonilomocznika dołączona do metforminy, metformina dołączona do pochodnej sulfonilomocznika, oba leki jednocześnie	Pochodna sulfonilomocznika + metformina vs. metformina w monoterapii	Nieskorygowane RR zgonu: 3,12 (95% CI 2,54–3,84) Nieskorygowane RR zgonu sercowo-naczyniowego: 3,71 (95% CI 2,64–5,22) Skorygowane RR zgonu: 1,43 (95% CI 1,15–1,77)
Systemy informacyjne <i>Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland</i> (DARTS) i <i>Medicines Monitoring Unit</i> (MEMO), Tayside Szkocja n = 5730				Skorygowane RR zgonu sercowo-naczyniowego: 1,70 (95% CI 1,18–2,45)
Rao i wsp. [73] (2008)	Wyszukano w bazie Medline badania opublikowane w latach 1966–2007 Metaanaliza 9 badań: 6 retrospektywnych kohort, 2 prospektywne kohorty i jedno zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne	Średnia wieku 58,9–71,3 roku; średni okres obserwacji 2,1–7,7 roku	Terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonilomocznika, n = 25 091 Grupa referencyjna (leczenie dietą, metformina w monoterapii lub pochodna sulfonilomocznika w monoterapii)	Łączne współczynniki RR (95% CI) stosowanej terapii skojarzonej pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą wynosiły 1,19 (0,88–1,62) dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, 1,29 (0,73–2,27) dla zgonu sercowo-naczyniowego i 1,43 (1,10–1,85) dla złożonego punktu końcowego obejmującego go hospitalizację lub zgon z powodu CVD (zdarzenia zakończone lub niezakończony zgonem)

IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; T2DM (*type 2 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 2; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; OAD (*oral antidiabetic drugs*) — doustne leki przeciwcukrzycowe; CVD (*cardiovascular disease*) — choroba sercowo-naczyniowa; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana



Rycina 2. Różne strategie prowadzenia badań w celu rejestracji leków przeciwcukrzycowych. Zaadaptowano z [27]

(*non-inferiority*) czy przewagę (*superiority*) badanego leku], projektem badania, częstością występowania danego zdarzenia, wymogiem wcześniejszej oceny punktów końcowych przez niezależną komisję oraz powtarzalności wyników [27].

Aby ocena odpowiednich punktów końcowych miała adekwatną moc statystyczną, w trakcie programu badań klinicznych musi wystąpić wstępnie zdefiniowana liczba MACE. Przy założeniu, że badany lek nie wpływa na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe ich wymagana liczba — zapewniająca wystarczającą moc statystyczną do wykluczenia szkodliwego działania na układ sercowo-naczyniowy z górną granicą przedziału ufności wynoszącą 1,8 — wynosi około 122. Należy zgromadzić informacje o około 611 MACE, aby zapewnić moc statystyczną wystarczającą do wykluczenia szkodliwego wpływu przy górnej granicy przedziału ufności wynoszącej 1,3.

Zgodnie z wytycznymi FDA badania CVOT powinny obejmować wystarczającą liczbę chorych na T2DM, u których ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest wysokie. Dzięki temu możliwe będzie wystąpienie odpowiedniej liczby zdarzeń warunkującej rzetelne oszacowanie ryzyka. Kategoria wysokiego ryzyka obejmuje osoby w zaawansowanym wieku, o dłuższym czasie trwania cukrzycy, z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, obecnością białkomoczu i/lub przewlekłą chorobą nerek [28, 29].

Potencjalną niedogodnością związaną z wymogiem prawnym, aby w przypadku każdego nowego leku przeciwcukrzycowego wykazać przynajmniej brak szkodliwego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe w specjalnie zaprojektowanym badaniu CVOT, jest ewentualne opóźnienie wprowadzenia leku do obrotu. Nowe leki przeciwcukrzycowe można udostępnić wcześniej, stosując jedną z trzech strategii (ryc. 2) [27].

### Dane z badań obserwacyjnych

Początkowe obawy dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego stosowania insuliny w T2DM wynikały z danych epidemiologicznych. W badaniu populacyjnym w Kanadzie wykazano zależność dawka–odpowiedź między stosowaniem insuliny a zgonem z jakiegokolwiek przyczyny [45]. W innym badaniu epidemiologicznym, w Wielkiej Brytanii, doniesiono, że leczenie insuliną było związane ze zwiększoną śmiertelnością w porównaniu do terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika [46]. W wielu innych badaniach obserwacyjnych również odnotowano zwiększone ryzyko zdarzeń sercowych [47, 48] i CVD [49] u chorych na T2DM leczonych insuliną.

Dane epidemiologiczne z lat 2000–2010 zgromadzone w *UK General Practice Research Database* pokazały, że monoterapia insuliną wiązała się z gorszymi wynikami niż monoterapia metforminą lub pochodną sulfonylomocznika w zakresie głównego punktu końcowego obejmującego zdarzenia sercowo-naczyniowe i udar mózgu oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny [12]. Istniały jednak istotne różnice między kohortami pod względem wyjściowej charakterystyki, takie jak większy odsetek osób, u których wcześniej występowały choroby naczyniowe i wyższa wartość HbA<sub>1c</sub> w grupie leczonej insuliną, co mogło być przyczyną zaobserwowanych złych wyników [12]. W badaniu US NHANES stwierdzono, że stosowanie insuliny wiązało się z nieistotnym zwiększeniem śmiertelności całkowitej, ale nie zaobserwowano istotnego wzrostu częstości CVD [50].

Jednak te badania obserwacyjne nie zostały zaprojektowane specjalnie w celu oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego stosowania insuliny. W przypadku braku randomizacji zmienne zakłócające, w tym różnice wieku, czas trwania cukrzycy, obecność chorób współistniejących, dominujące ryzyko sercowo-naczy-

Tabela 2. Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyną i zgonu sercowo-naczyniowego u pacjentów stosujących insulinę

Badanie/rejestr	Projekt badania/czas trwania badania/obserwacji/przedział czasowy	Uczestnicy	Odsetek chorych stosujących insulinę	HbA <sub>1c</sub> w momencie zakończenia badania (grupa stosująca insulinę vs. grupa stosująca lek porównawczy)	Sercowo-naczyniowe punkty końcowe — wyniki (grupa stosująca insulinę vs. grupa stosująca lek porównawczy)
ORIGINALE [74] n = 9489	Prospektywne, 2,7 roku, dalsza obserwacją uczestników zakońzonego badania ORIGIN	IFG, IGT, T2DM Średnia wieku = 63,5 roku, u 40% wcześniej występowały CVD	84% w grupie leczonej intensywnie vs. 11% w grupie leczonej standardowo	6,6% vs. 6,7%	Bez wpływu na MACE
DIGAMI-2 [76] n = 1253	Prospektywne, 2,1 roku	T2DM podejrzeniem MI; średnia wieku = 68 lat; trzy grupy: terapeutyczne: terapia opartą na insulinie (n = 474), insulina w czasie hospitalizacji + konwencjonalna kontrola glikemii (n = 473); konwencjonalna kontrola glikemii (n = 306)	81% w grupie stosującej terapię opartą na insulinie	7,6% vs. 7,7% vs. 7,8%	Zwiększenie liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem (OR 1,89); trend w kierunku wzrostu śmiertelności w grupie stosującej leczenie oparte na insulinie
Colayco i wsp. [47] n = 55 758	Zagnieżdżone badanie kliniczne -kontrolne przeprowadzone z wykorzystaniem danych z programu Kaiser Permanente Southern California Health Plan	44 628 chorych na T2DM bez zdarzeń CV (jako osoby kontrolne) dobranych 11 157 chorymi na T2DM, u których wystąpiły zdarzenie CV (przypadki)	42%	Średnia wartość HbA <sub>1c</sub> ≤ 6% vs. > 6--8%	OR zdarzeń CV z 95% CI: osoby nieprzyjmujące leków przeciwcukrzycowych: 1,00 (grupa referencyjna) Wyłącznie insulina: 2,65 (2,31–3,05) Insulina + OAD: 2,56 (2,19–3,00)
Lenzen i wsp [75] <i>Euro Heart Survey</i> n = 4961	Prospektywne, 374 dni	Chorzy z CAD; z prawidłową glikemią (n = 947), z IGR (n = 1116), z nowo rozpoznaną cukrzycą (n = 452), z wcześniej rozpoznaną cukrzycą (n = 1425), niesklasyfikowani (n = 736); średnia wieku = 67 lat	37%	Dane niedostępne	Zwiększenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR 1,3) i zgonów (HR 2,2) w porównaniu z osobami przyjmującymi leki przeciwcukrzycowe inne niż insulina
Bruno i wsp. [50] n = 1967	Populacyjne badanie kohortowe, 1988–1995	Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna), głównie osoby w podeszłym wieku			

↑

Tabela 2 (cd.). Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu sercowo-naczyniowego u pacjentów stosujących insulinę

Badanie/rejestr	Projekt badania/czas trwania badania/obserwacji/przedział czasowy	Uczestnicy	Odsetek chorych stosujących insulinę vs. grupa stosująca lek porównawczy	HbA <sub>1c</sub> w momencie zakończenia badania (grupa stosująca insulinę vs. grupa stosująca lek porównawczy)	Sercowo-naczyniowe punkty końcowe — wyniki (grupa stosująca insulinę vs. grupa stosująca lek porównawczy)
Smooke i wsp. [49] n = 544	Jednośrodkowe badanie kohortowe, 2005	Zaawansowana skurczowa HF (EF 24,6 ± 7,4); średnia wieku = 52 lata; chorych stratyfikowano na 3 grupy w zależności od obecności cukrzycy i stosowania insuliny	7,8% (43/132 chorych na cukrzycę)	Dane niedostępne	Stwierdzono, że cukrzyca leczona insuliną jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu (HR 4,30; 95% CI 1,69–10,94)
Currie i wsp. Baza danych UK General Practice Research Data- base [46] n = 47 970	Retrospektywne badanie kohortowe, 1986–2008	Chorzy na T2DM w wieku ≥ 50 lat; u 27 965 zintensyfikowano leczenie, zastępując monoterapię doustnym lekiem przeciw cukrzycowym terapią skojarzoną lekami doustnymi, a u 20 005 zamieniono leki doustne na terapię opartą na insulinie	100% w grupie insulinoterapii	Dane niedostępne	HR zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w kohorcie stosującej terapię opartą na insulinie (2834 zgonów) w stosunku do osób stosujących terapię skojarzoną lekami doustnymi (2035 zgonów): 1,49 (95% CI 1,39–1,59) HR choroby sercowo-naczyniowej (dotyczy tylko chorych bez chorób sercowo-naczyniowych na początku badania)*: 1,31 (1,22–1,42)
Brytyjski rejestr Clinical Practice Research Data- link (CPRD)** n = 6072	Mediana czasu obserwacji — 3,1 roku, 2000–2012	Insulina dołączona do leczenia metforminą	100%		Zwiększona śmiertelność i częstość MACE u osób stosujących insulinę w monoterapii w porównaniu z terapią insulina + metformina; aHRs w grupie stosującej insulinę plus metforminę w porównaniu z insuliną w monoterapii wynosił 0,60 (95% CI 0,52–0,68) dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i 0,75 (0,62–0,91) dla MACE

Tabela 2 (cd.). Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyni i zgonu sercowo-naczyniowego u pacjentów stosujących insulinę

Badanie/rejestr	Projekt badania/czas trwania badania/obserwacji/przedział czasowy	Uczestnicy	Odsetek chorych stosujących insulinę	HbA <sub>1c</sub> w momencie zakończenia badania (grupa stosująca insulinę vs. grupa stosująca lek porównawczy)	Sercowo-naczyniowe punkty końcowe — wyniki (grupa stosująca insulinę vs. grupa stosująca lek porównawczy)
Gamble i wsp. [45] Administracyjne bazy danych Saskatchewan Health n = 12 272	Retrospektywne badanie kohortowe obejmujące chorych na T2DM, 5,1 roku, 1991–1996	Średnia wieku 65 lat; uczestników podzielono na grupy w zależności od łącznej ekspozycji na insulinę na podstawie całkowitego rocznego zużycia insuliny: brak ekspozycji (grupa referencyjna), niska ekspozycja (0 do < 3); umiarkowana ekspozycja (3 do < 12) i wysoka ekspozycja (≥ 12)	100%	Dane niedostępne	Ryzyko zgonu zwiększające się stopniowo wraz ze wzrostem ekspozycji na insulinę: niska ekspozycja skorygowany hazard względny [adjusted HR (aHR): 1,75; 95% CI: 1,24–2,47], Umiarkowana ekspozycja (aHR: 2,18; 1,82–2,60), wysoka ekspozycja (aHR: 2,79; 2,36–3,30); p = 0,005 dla trendu Zwiększające się stopniowo ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego: niska ekspozycja na insulinę: aHR = 1,65 (0,82–3,32) Umiarkowana ekspozycja na insulinę: aHR = 1,71 (1,17–2,50) Wysoka ekspozycja na insulinę: aHR = 2,51 (1,81–3,50)
Margolis i wsp. [48], baza danych The Health Information Network (THIN) n = 63 579	Retrospektywne badanie kohortowe, 2002–2006	Chorzy na T2DM w wieku ≥ 40 lat; 13 576 chorych z nowo rozpoznaną T2DM	25%	Dane niedostępne	aHR dla związku z sercowo-naczyniowym punktem końcowym w całej kohorcie wynosił 2,0 (1,7–2,5); aHRs dla związku z sercowo-naczyniowym punktem końcowym w kohorcie chorych z nowo rozpoznaną T2DM wynosił 2,4 (2,0–2,9)
Roumie i wsp. [54] bazy danych Veterans Health Administration, Medicare i National Death Index n = 178 341	Retrospektywne badanie kohortowe obejmujące chorych na T2DM, 2008–2011	Uczestnicy dobrani na podstawie współczynnika skłonności, u których dołączono insulinę do terapii metforminą lub pochodną sulfonilomocznika		Metformina + insulina = 2436; metformina + SU = 12 180	aHR złożonego punktu końcowego obejmującego ostry zawał serca (AMI, acute myocardial infarction), udar mózgu i zgon = 1,30; 95% CI, 1,07–1,58; p = 0,009; aHR zgonu = 1,44; 95% CI 1,15–1,79; p = 0,001 Nie wykazano różnic między częstością udarów serca i AMI

ORIGINAŁE — ORIGIN and Legacy Effects; IFG (impaired fasting glucose) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (impaired glucose tolerance) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; T2DM (type 2 diabetes mellitus) — cukrzyca typu 2; IGR (impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance) — nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy; aHR (adjusted hazard ratio) — skorygowany hazard względny; OAD (oral antidiabetic drugs) — doustne leki przeciwcukrzycowe; SU (sulphonylurea) — pochodna sulfonilomocznika; HF (heart failure) — niewydolność serca; EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa. \* Choroby sercowo-naczyniowe obejmują zawał serca, udar mózgu, rewaskularyzację wieńcową, rewaskularyzację tętnicy szyjnej lub tętnicy obwodowej, dławicę piersiową. \*\* wytypowano 12 020 chorych stosujących insulinę, w tym 6484 stosujących insulinę w monoterapii

Tabela 3. Porównanie badań ORIGIN i DEVOTE [68, 69]

Zmienna	Badanie ORIGIN	Badanie DEVOTE
Główny cel	Ocena wpływu insuliny glargine na sercowo-naczyniowe punkty końcowe	Potwierdzenie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego stosowania insuliny degludec zgodnie z wymogami rejestracyjnymi
Badana populacja	T2DM/IFG/IGT + wysokie ryzyko CVD	T2DM + wysokie ryzyko CVD
Projekt	Badanie otwarte	Podwójnie ślepa próba
Grupa kontrolna	Standardowe leczenie wg uznania badacza (11,4% chorych przyjmowała insulinę do końcowej wizyty badania)	Insulina glargine U100
Docelowa FPG	< 95 mg/dl	71–90 mg/dl
Wyjściowa wartość HbA <sub>1c</sub>	6,4%	8,4%
Występująca wcześniej CVD	58,8%	85,2%
HR głównego punktu końcowego (potrójny MACE)	1,02 (0,94–1,11) p = 0,63	0,91 (0,78–1,06) p < 0,001 spełnienia kryterium <i>non-inferiority</i>

T2DM (*type 2 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 2; IFG (*impaired fasting glycaemia*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; CVD (*cardiovascular disease*) — choroba sercowo-naczyniowa; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana

niowe i stopień insulinooporności, utrudniają porównanie grup terapeutycznych [12, 45, 51–55]. Do oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego konieczne są specjalnie zaprojektowane badania CVOT z wcześniej ustalonymi i zatwierdzonymi punktami końcowymi (tab. 2).

### Preparaty insuliny a badania oceniające wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe

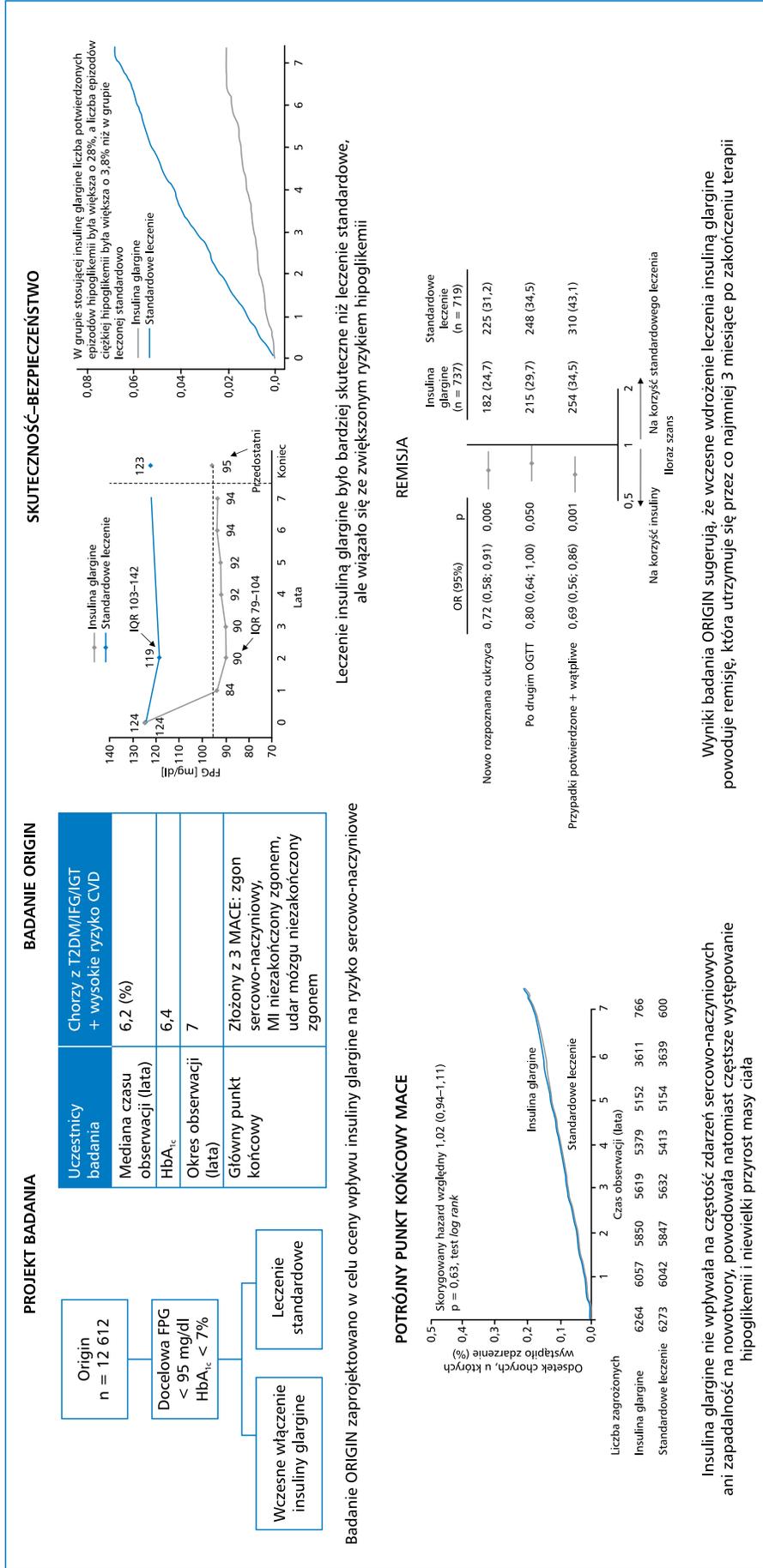
Badanie ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) [68] przeprowadzono w celu oceny wpływu insuliny bazowej glargine w porównaniu ze standardowym leczeniem na występowanie MACE (zgon sercowo-naczyniowy, MI niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) u osób ze świeżo rozpoznaną T2DM lub stanem przedcukrzycowym. W badaniu zdefiniowano dwa równorzędne złożone główne punkty końcowe. Pierwszy z nich to wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem, a drugi obejmował którekolwiek z tych zdarzeń, zabieg rewaskularyzacji (tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) i hospitalizację z powodu niewydolności serca. Insulina glargine miała neutralny wpływ na sercowo-naczyniowe punkty końcowe. Częstość pierwszego równorzędnego sercowo-naczyniowego punktu końcowego złożonego z zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i drugiego równorzędnego głównego punktu końcowego złożonego z MI, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,

rewaskularyzacji i niewydolności serca były podobne w przypadku grupy stosującej insulinę glargine i grupy stosującej standardowe leczenie (odpowiednio 2,94 vs. 2,85 na 100 osobolat i 5,52 vs. 5,28 na 100 osobolat). Miesiąc po zakończeniu badania progresja od stanu przedcukrzycowego do cukrzycy była opóźniona o 28% w grupie otrzymującej insulinę glargine, a ponowna ocena po 100 dniach wykazała, że 20% chorych było w remisji (tab. 3, ryc. 3) [68].

DEVOTE (EXPAND) jest pierwszym w historii przeprowadzonym zgodnie z wymogami rejestracyjnymi badaniem typu CVOT, porównującym dwie insuliny bazowe — insulinę degludec i insulinę glargine — podawane raz na dobę 7637 osobom z T2DM. Złożony główny punkt końcowy wystąpił u 325 chorych (8,5%) w grupie stosującej degludec i u 356 (9,3%) w grupie leczonej insuliną glargine (HR 0,91, 95% CI 0,78–1,06; p < 0,001 dla kryterium *non-inferiority* w teście jednostronnym). Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości zgonów w grupach degludec i glargine [202 chorych (5,3%) vs. 221 chorych (5,8%); HR 0,91; 95% CI, 0,76–1,11; p = 0,35]. Nie było statystycznie istotnej różnicy między insuliną glargine a insuliną degludec pod względem trzech punktów końcowych MACE (zgon sercowo-naczyniowy, MI niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) [69].

### Wnioski z badań typu CVOT

Dane z badań DEVOTE i ORIGIN udowodniły bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe stosowania analogów



### POTRÓJNY PUNKT KOŃCOWY MACE

Skorygowany hazard względny 1,02 (0,94-1,11)  
p = 0,63, test log rank

Liczba zagrożonych	Insulina glargine	Standardowe leczenie
0,5	6264	6077
1	6057	5850
2	5850	5619
3	5619	5379
4	5379	5152
5	5152	3611
6	3611	766
7	766	600

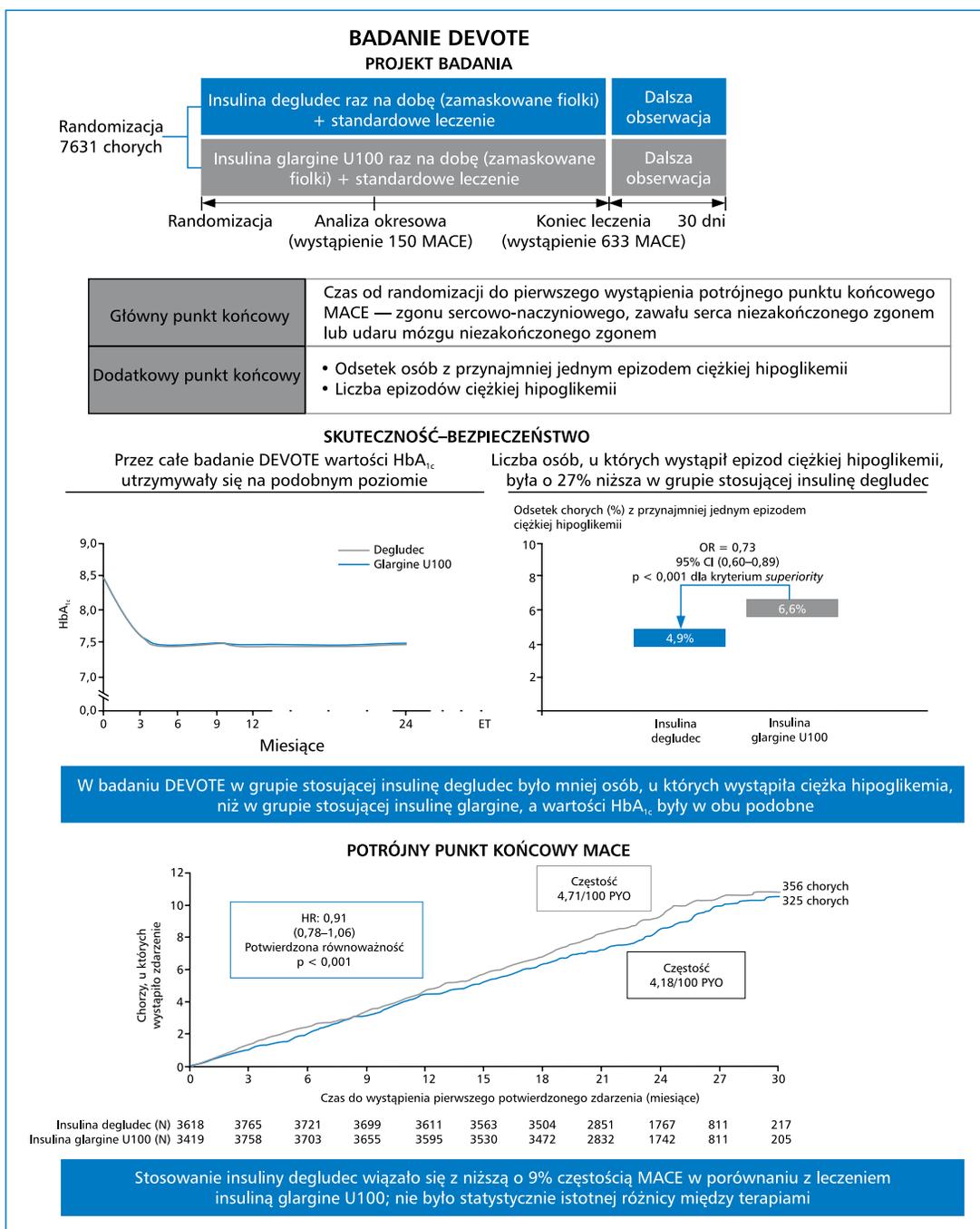
Czas obserwacji (lata)

Insulina glargine nie wpływała na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych ani zapadalność na nowotwory, powodowała natomiast częstsze występowanie hipoglikemii i niewielki przyrost masy ciała

Leczenie insuliny glargine było bardziej skuteczne niż leczenie standardowe, ale wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii

Wyniki badania ORIGIN sugerują, że wczesne wdrożenie leczenia insuliny glargine powoduje remisję, która utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu terapii

**Rycina 3.** Badanie ORIGIN — projekt badania i wyniki. Zaadaptowano z [68]. T2DM (type 2 diabetes mellitus) — cukrzyca typu 2; IFG (impaired fasting glycaemia) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (impaired glucose tolerance) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; CVD (cardiovascular disease) — choroba sercowo-naczyniowa; FPG (fasting plasma glucose) — glikemia na czczo; HR (hazard ratio) — hazard względny; MI (myocardial infarction) — zawał serca; IQR (interquartile range) — zakres międzykwartylny; OR (odds ratio) — iloraz szans; OGTT (oral glucose tolerance test) — test doustnego obciążenia glukozą; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana



Rycina 4. Badanie DEVOTE — projekt badania i wyniki. Zaadaptowano z [77]. MACE (*major adverse cardiovascular events*) — poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; PYO (*patient-years of observation*) — pacjenta-łata obserwacji

gów insulin bazowych glargine i degludec. W badaniu ORIGIN wykazano, że insulina glargine ma neutralny wpływ na sercowo-naczyniowe punkty końcowe mimo zwiększonej częstości hipoglikemii i niewielkiego przyrostu masy ciała [68]. DEVOTE to pierwsze specjalnie zaprojektowane badanie typu CVOT z użyciem insuliny, w którym porównano insulinę degludec z insuliną glargine. Insulina degludec spełniła kryterium *non-inferiority* w stosunku do insuliny glargine pod

względem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W grupie stosującej insulinę degludec hipoglikemia występowała rzadziej niż u osób leczonych insuliną glargine [69].

### Luka w badaniach

Istnieją bardzo ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego w związku ze stosowaniem różnych preparatów insuliny. Dane z badań

obserwacyjnych, cechujących się licznymi ograniczeniami i błędami, przypisywały insulinie wpływ na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Natomiast dane z dwóch dużych badań typu CVOT z analogami insuliny bazowej są bardzo uspokajające. Jednak do tej pory nie ma danych z badań typu CVOT dotyczących wpływu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowo krótko lub szybko działających insulin ludzkich i analogów insulinowych, mieszanek insuliny ludzkiej lub analogowych, koformulacji lub insuliny NPH o pośrednim czasie działania.

## Wnioski

Insulina pozostaje istotnym środkiem leczniczym w terapii cukrzycy, dlatego tak ważna jest ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego w trakcie insulinoterapii zgodnie zaleceniami FDA. Do czasu uzyskania danych dotyczących sercowo-naczyniowych punktów końcowych w badaniach z randomizacją i grupą kontrolną oceniających analogi insuliny bazowej wpływ stosowania insuliny na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe oceniano w oparciu o badania obserwacyjne, które dawały sprzeczne wyniki. W badaniach ORIGIN i DEVOTE wykazano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe stosowania insuliny degludec i insuliny glargine. W porównaniu z insuliną glargine stosowanie insuliny degludec wiązało się mniejszym ryzykiem hipoglikemii i mniejszą dobową zmiennością glikemii na czczo, ale nie przekładało się to na korzyści w postaci zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo naczyniowych. Potrzebne są dodatkowe dowody dotyczące wpływu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowego innych preparatów insuliny w tym poposiłkowej insuliny ludzkiej i jej analogów oraz mieszanek insulinowych, aby umożliwić wybór odpowiedniego preparatu insuliny.

## Oświadczenie

Autorzy oświadczają, że manuskrypt został przeczytany i zaakceptowany przez wszystkich autorów oraz że spełniony został warunek autorstwa. Każdy z autorów uważa, że manuskrypt został napisany uczciwie i rzetelnie.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z artykułem.

## PIŚMIENNICTWO

- International Diabetes Federation (IDF). International Diabetes Federation (IDF). In: Dilworth J, Stuart-Jones M. ed. International Year Book and Statesmen's Who's Who. IDF Diabetes Atlas Update, Brussels 2018: 8.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87(1): 4–14, doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007, indexed in Pubmed: 19896746.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016; 133(24): 2459–2502, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194, indexed in Pubmed: 27297342.
- Martin-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, et al. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes.* 2014; 5(4): 444–470, doi: 10.4239/wjd.v5.i4.444, indexed in Pubmed: 25126392.
- Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364(9): 829–841, doi: 10.1056/NEJMoa1008862, indexed in Pubmed: 21366474.
- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 294–315.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339(4): 229–234, doi: 10.1056/NEJM199807233390404, indexed in Pubmed: 9673301.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Type 2 diabetes as a „coronary heart disease equivalent“: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care.* 2005; 28(12): 2901–2907, doi: 10.2337/diacare.28.12.2901, indexed in Pubmed: 16306552.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med.* 2011; 171(5): 404–410, doi: 10.1001/archinternmed.2011.2, indexed in Pubmed: 21403036.
- Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Diabetes mellitus and its complications in India. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(6): 357–370. Review.
- Currie CJ, Peters JR, Evans M. Dispensing patterns and financial costs of glucose-lowering therapies in the UK from 2000 to 2008. *Diabet Med.* 2010; 27(7): 744–752, doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02849.x, indexed in Pubmed: 20636954.
- Currie CJ, Poole CD, Evans M, et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(2): 668–677, doi: 10.1210/jc.2012-3042, indexed in Pubmed: 23372169.
- American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34: S11–S61.
- Yudkin JS, Richter B, Gale EAM. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia.* 2010; 53(10): 2079–2085, doi: 10.1007/s00125-010-1864-z, indexed in Pubmed: 20686748.
- European Medicines Agency 2010 European Medicines Agency update on ongoing benefit-risk review of Avandia, Avandamet and Avaglim. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/07/WC500094981.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094981.pdf) Accessed August 5, 2012.
- FDA 2010. Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. Available from URL <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm226214.htm>.
- John M, Gopalakrishnan Unnikrishnan A, Kalra S, et al. Cardiovascular outcome trials for anti-diabetes medication: A holy grail of drug development? *Indian Heart J.* 2016; 68(4): 564–571, doi: 10.1016/j.ihj.2016.02.017, indexed in Pubmed: 27543483.
- Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory%20information/guidances/ucm071627.pdf> (2018-10-01).
- Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ. The cardiovascular safety of diabetes drugs—insights from the rosiglitazone experience. *N Engl J Med.*

- 2013; 369(14): 1285–1287, doi: 10.1056/NEJMp1309610, indexed in Pubmed: 23992603.
20. Mohan V, Shanthirani CS, Deepa M, et al. Mortality rates due to diabetes in a selected urban south Indian population — the Chennai Urban Population Study [CUPS–16]. *J Assoc Physicians India*. 2006; 54: 113–117.
  21. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(2): 105–113, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0, indexed in Pubmed: 25466521.
  22. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486–2497, indexed in Pubmed: 11368702.
  23. Goff D, Lloyd-Jones D, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(25): 2935–2959, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005.
  24. Nicholls SJ, Tzucu EM, Kalidindi S, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(4): 255–262, doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.051, indexed in Pubmed: 18634979.
  25. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. The Task Force on diabetes, prédiabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases, developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3035–3087, doi: 10.1093/eurheartj/eh108.
  26. John M, Gopalakrishnan Unnikrishnan A, Kalra S, et al. Cardiovascular outcome trials for anti-diabetes medication: A holy grail of drug development? *Indian Heart J*. 2016; 68(4): 564–571, doi: 10.1016/j.ihj.2016.02.017, indexed in Pubmed: 27543483.
  27. Ghosal S. Cardio Vascular Outcomes Trials (CVOTs) with Anti-Hyperglycemic Agents: Demystifying Statistical Complexities. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*. 2017; 4(4): 00116, doi: 10.15406/jdmcd.2017.04.00116.
  28. Geiger MJ, Mehta C, Turner JR, et al. Clinical Development Approaches and Statistical Methodologies to Prospectively Assess the Cardiovascular Risk of New Antidiabetic Therapies for Type 2 Diabetes. *Ther Innov Regul Sci*. 2015; 49(1): 50–64, doi: 10.1177/2168479014549860, indexed in Pubmed: 30222452.
  29. Accessed US Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new anti-diabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>. Published December 2008. (2017-27-02).
  30. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008; 371(9626): 1800–1809, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60768-0, indexed in Pubmed: 18502305.
  31. St Onge EL, Motycka CA, Miller SA. A review of cardiovascular risks associated with medications used to treat type-2 diabetes mellitus. *P T*. 2009; 34(7): 368–378, indexed in Pubmed: 20140101.
  32. Panicker GK, Karnad DR, Salvi V, et al. Cardiovascular risk of oral antidiabetic drugs: current evidence and regulatory requirements for new drugs. *J Assoc Physicians India*. 2012; 60: 56–61, indexed in Pubmed: 22715547.
  33. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970; 19: 789–830, indexed in Pubmed: 4926376.
  34. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2560–2572, doi: 10.1056/NEJMoa0802987, indexed in Pubmed: 18539916.
  35. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2545–2559, doi: 10.1056/NEJMoa0802743, indexed in Pubmed: 18539917.
  36. Muraglitazar briefing document. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2\\_02\\_03-FDA-MedOff-Safety.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2_02_03-FDA-MedOff-Safety.pdf) (2018-10-01).
  37. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005; 294(20): 2581–2586, doi: 10.1001/jama.294.20.joc50147, indexed in Pubmed: 16239637.
  38. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9493): 1279–1289, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9, indexed in Pubmed: 16214598.
  39. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356(24): 2457–2471, doi: 10.1056/NEJMoa072761, indexed in Pubmed: 17517853.
  40. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298(10): 1189–1195, doi: 10.1001/jama.298.10.1189, indexed in Pubmed: 17848653.
  41. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007; 357(1): 28–38, doi: 10.1056/NEJMoa073394, indexed in Pubmed: 17551159.
  42. Duckworth W, Abraira C, Moritz T. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *Journal of Vascular Surgery*. 2009; 360: 129–139, doi: 10.1016/j.jvs.2009.02.026.
  43. Kramer CK, Zinman B. Cardiovascular disease and the use of insulin. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15(10): 789–791, doi: 10.1089/dia.2013.0223, indexed in Pubmed: 23991630.
  44. Monnier L, Hanefeld M, Schnell O, et al. Insulin and atherosclerosis: how are they related? *Diabetes Metab*. 2013; 39(2): 111–117, doi: 10.1016/j.diabet.2013.02.001, indexed in Pubmed: 23507269.
  45. Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT, et al. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(1): 47–53, doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01125.x, indexed in Pubmed: 19788429.
  46. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010; 375(9713): 481–489, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61969-3, indexed in Pubmed: 20110121.
  47. Colayco DC, Niu F, McCombs JS, et al. A1C and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): 77–83, doi: 10.2337/dc10-1318, indexed in Pubmed: 20937686.
  48. Margolis DJ, Hoffstad O, Strom BL. Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17(8): 753–759, doi: 10.1002/pds.1630, indexed in Pubmed: 18613215.
  49. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005; 149(1): 168–174, doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.005, indexed in Pubmed: 15660049.
  50. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999; 42(3): 297–301, doi: 10.1007/s001250051154, indexed in Pubmed: 10096781.

51. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, et al. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol.* 1988; 128(2): 389–401, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114979, indexed in Pubmed: 3394705.
52. Liu QZ, Knowler WC, Nelson RG, et al. Insulin treatment, endogenous insulin concentration, and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians. Cross-sectional and prospective analyses. *Diabetes.* 1992; 41(9): 1141–1150, doi: 10.2337/diab.41.9.1141, indexed in Pubmed: 1499865.
53. Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus — a retrospective nationwide study. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(10): 1001–1008, doi: 10.1111/dom.12314, indexed in Pubmed: 24827939.
54. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulphonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA.* 2014; 311(22): 2288–2296, doi: 10.1001/jama.2014.4312, indexed in Pubmed: 24915260.
55. Rensing KL, Reuwer AQ, Arsenaault BJ, et al. Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes and concomitant macrovascular disease: can insulin be too much of a good thing? *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(12): 1073–1087, doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01468.x, indexed in Pubmed: 21736687.
56. Ghosal S. Cardio Vascular Outcomes Trials (CVOTs) with Anti-Hyperglycemic Agents: Demystifying Statistical Complexities. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control.* 2017; 4(4): 104–108, doi: 10.15406/jdmcd.2017.04.00116.
57. Geiger MJ, Mehta C, Turner JR, et al. Clinical Development Approaches and Statistical Methodologies to Prospectively Assess the Cardiovascular Risk of New Antidiabetic Therapies for Type 2 Diabetes. *Ther Innov Regul Sci.* 2015; 49(1): 50–64, doi: 10.1177/2168479014549860, indexed in Pubmed: 30222452.
58. Spruance SL, Reid JE, Grace M, et al. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(8): 2787–2792, doi: 10.1128/AAC.48.8.2787-2792.2004, indexed in Pubmed: 15273082.
59. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, et al. CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA.* 2012; 308(24): 2594–2604, doi: 10.1001/jama.2012.87802, indexed in Pubmed: 23268518.
60. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, et al. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 143(3): 331–336, doi: 10.1016/j.otohns.2010.05.007, indexed in Pubmed: 20723767.
61. Barraclough H, Simms L, Govindan R. Biostatistics primer: what a clinician ought to know: hazard ratios. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(6): 978–982, doi: 10.1097/JTO.0b013e31821b10ab, indexed in Pubmed: 21623277.
62. Stout RW. Insulin and atheroma. 20-Yr perspective. *Diabetes Care.* 1990; 13(6): 631–654, doi: http://care.diabetesjournals.org/content/13/6/631, indexed in Pubmed: 2192848.
63. Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes.* 1993; 42(1): 1–7, doi: 10.2337/diabetes.42.1.1, indexed in Pubmed: 8420806.
64. Diabetes Control and Complications Trial, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2003; 348(23): 2294–2303, doi: 10.1056/NEJMoa022314, indexed in Pubmed: 12788993.
65. Diabetes Control and Complications Trial, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353(25): 2643–2653, doi: 10.1056/nejmoa052187.
66. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J.* 1999; 138(5 Pt 1): S346–S352, doi: 10.1016/s0167-0115(99)90004-2, indexed in Pubmed: 10539796.
67. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(15): 1577–1589, doi: 10.1056/NEJMoa0806470, indexed in Pubmed: 18784090.
68. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(4): 319–328, doi: 10.1056/NEJMoa1203858, indexed in Pubmed: 22686416.
69. Kalra S. Auxiliendo, Primum Non Nocere: A Preliminary View of the DEVOTE Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017; 8(2): 213–217, doi: 10.1007/s13300-017-0235-x, indexed in Pubmed: 28197833.
70. Buse JB. Glycemic Targets in Diabetes Care: Emerging Clarity after Accord. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015; 126: 62–76, indexed in Pubmed: 26330660.
71. Schnell O, Standl E, Catrinou D, et al. Report from the 3rd Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) Summit of the Diabetes & Cardiovascular Disease (D&CVD) EASD Study Group. *Cardiovasc.* 2018; 17: 30.
72. Johnson JA, Simpson SH, Eurich DT, et al. Comment on: Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris A (2006) Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulphonylureas and metformin. *Diabetologia* 49: 930–936, doi: 10.1007/s00125-006-0323-3, indexed in Pubmed: 16788800.
73. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, et al. Is the combination of sulphonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care.* 2008; 31(8): 1672–1678, doi: 10.2337/dc08-0167, indexed in Pubmed: 18458139.
74. ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE). *Diabetes Care.* 2016; 39(5): 709–716, doi: 10.2337/dc15-1676, indexed in Pubmed: 26681720.
75. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, et al. Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2006; 27(24): 2969–2974, doi: 10.1093/eurheartj/ehl363, indexed in Pubmed: 17090612.
76. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005; 26(7): 650–661, doi: 10.1093/eurheartj/ehi199, indexed in Pubmed: 15728645.
77. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(8): 723–732, doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12.