

Следующий шаг после метформина? Акцент на препаратах сульфонилмочевины: добавление или комбинированная терапия

Расширенный реферат статьи Lim P.C., Chong C.P. What's next after metformin? Focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy // *Pharmacy Practice*, 2015, 13 (3), 606. doi: 10.18549/PharmPract.2015.03.606.

Реферат подготовлен И.В. Полубояриновой.

Введение. В течение последних десятилетий патофизиология сахарного диабета 2 типа (СД2) была главным образом сосредоточена на инсулинорезистентности и недостаточности инсулина. В настоящее время патофизиологические механизмы расширились до «зловещего октета», и принципы лечения были обновлены с учетом появления новых классов противодиабетических препаратов. Тем не менее многим пациентам еще только предстоит достичь своей цели в гликемическом контроле. Хотя все руководства предлагают метформин в качестве препарата первой линии, нет однозначного консенсуса в отношении второй линии медикаментозной терапии, поскольку рекомендовано большое разнообразие классов препаратов.

Цели: целью данного обзора была оценка сахароснижающих препаратов, применяемых после метформина, в особенности производных сульфонилмочевины, и вопросов, возникающих в отношении добавления к схеме, или фиксированных доз комбинированной терапии.

Методы: обширный литературный поиск статей на английском языке, клинических рекомендаций и других источников информации проводился с использованием электронных баз данных.

Результаты: добавление производных сульфонилмочевины к метформину нацелено как на инсулинорезистентность, так и на дефицит инсулина. Сульфонилмочевина эффективна и дешевле, чем применение тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, аналога глюкагоноподобного пептида-1 и инсулина. Основным побочным эффектом производных сульфонилмочевины является гипогликемия, но не было отмечено никакого ее влияния на массу тела при сочетании с метформинном. Комбинация фиксированных доз производных сульфонилмочевины с метформинном была более эффективна в меньших дозах и, как сообщалось, имела меньше побочных эффектов при лучшей приверженности лечению. Кроме того, фиксированная комбинация была дешевле, чем добавление препарата к схеме терапии. Таким образом, производные сульфонилмочевины были оправданы в качестве второй линии терапии после метформина, поскольку нацелены на оба патофизиологических звена, результативны, экономически эффективны и имеют долгую историю безопасности. Комбинированный препарат с фиксированными дозами может улучшить приверженность пациента к лечению и предложить недорогой и более эффективный вариант независимо от того, оригинальный он или дженерик, по сравнению с добавлением дополнительного препарата к схеме терапии.

Введение

Сахарным диабетом страдают 382 млн человек во всем мире, и ожидается дальнейшее увеличение его распространенности [1]. Это в свою очередь приведет к повышению экономического бремени, особенно в развивающихся странах, которые не имеют национальной системы медицинского страхования [2]. В 2014 г. медицинские затраты на диабет во всем мире были оценены в 612 млрд долларов [3]. Кроме того, это хроническое заболевание, приводящее к осложнениям, которые повышают стоимость лечения [4–6], поэтому эффективные и недорогие лекарства необходимы при лечении сахарного диабета.

Понимание патофизиологии сахарного диабета 2 типа (СД2) имеет важное значение для эффективного лечения. На протяжении десятилетий основная причина развития СД2 была сведена к двум метаболическим дефектам, а именно дисфункции бета-клеток и инсулинорезистентности [7]. Действительно, бета-клетки поджелудочной железы начинают выходить из строя еще до постановки диагноза СД2 [8, 9]. Факторами риска для СД2 являются ожирение, малоподвижный образ жизни и генетическая предрасположенность [10]. Генетические факторы усиливают инсулинорезистентность, в то время как люди с ожирением живут в состоянии гиперинсулинемии, чтобы проти-

востоять инсулинорезистентности [11]. Со временем функция бета-клеток будет ухудшаться и приведет к нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Далее результатом недостаточности инсулина станет повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак и затем — манифестный сахарный диабет [9, 12].

У пациентов с СД2 выявлено нарушение секреции инсулина [13], и это может дополнительно усугубляться апоптозом бета-клеток [14]. Впоследствии меньше инсулина секретируется для регулирования продукции глюкозы печенью и усвоения глюкозы после приема пищи, содержащей углеводы, что приводит к гипергликемии. При СД2 глюкагон, производимый аль-

фа-клетками поджелудочной железы, был всё время повышен, даже после приема глюкозы, вызывающей повышение уровня гликемии [15, 16]. Кроме того, при СД2 был нарушен инкретиновый эффект, в который вовлечены регулирующие секрецию инсулина и глюкагона кишечные гормоны, а именно глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (ГИП) [17].

Ежедневно приблизительно 180 г глюкозы фильтруется и далее реабсорбируется почками преимущественно (90 %) в проксимальных канальцах с помощью натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT), тогда как остальные 10 % реабсорбируются через SGLT-1 в прямом сегменте нисходящего проксимального канальца [18]. Кроме того, при СД2 повышенный липолиз, вторичный в отношении резистентности к антилипидическому эффекту инсулина, способствует высокой концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в плазме, что индуцирует глюконеогенез, нарушение секреции инсулина и повышение инсулинорезистентности. Отсутствие подавления аппетита после приема глюкозы, особенно у людей с ожирением, также может способствовать гипергликемии [9].

Произошла смена парадигмы в лечении СД2 от триумвирата недостаточности бета-клеток и инсулинорезистентности до «зловетского октета», расширившего патофизиологию заболевания до альфа-клеток, гастроинтестинальных гормонов, почек, жировых клеток и головного мозга [12]. Руководства по лечению СД2 были обновлены в соответствии с этими изменениями и доступностью новых классов лекарственных средств. Тем не менее во всех этих рекомендациях метформин указан как препарат первой линии терапии [19–24], поскольку он недорогой и существуют долгосрочные данные по его эффективности и безопасности, в частности надежные доказательства в отношении сердечно-сосудистой безо-

пасности [25, 26]. Например, Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) рекомендует метформин в качестве терапии первой линии при отсутствии противопоказаний со стороны почек [20]. Если целевое значение HbA_{1c} не было достигнуто после 3–6 месяцев лечения, руководство предлагает добавление препарата второй линии. Совместное руководство Американской и Европейской ассоциаций рекомендует присоединение производного сульфонилмочевины, ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агониста рецепторов ГПП-1 или инсулина [19]. Обновленные рекомендации по терапии Американской диабетической ассоциации (ADA) включили ингибиторы SGLT-2 в качестве препаратов второй линии [22]. ААСЕ предлагает более широкий выбор дополнительной терапии, включающей помимо прочего еще и колесевелам, бромокриптин мезилат или ингибиторы альфа-глюкозидазы [20]. Следующий шаг к тройной терапии рекомендуется, если целевое значение HbA_{1c} не достигается на фоне двойной терапии [20, 21, 23, 24].

Существует разница в рекомендуемых различными руководствами целевых уровнях HbA_{1c} : от < 6,5 % до < 7 % [19–24]. Однако цели гликемического контроля должны быть индивидуализированы во избежание гипогликемии. Ужесточение целевых значений до 6,0–6,5 % рекомендовано для более молодых и здоровых пациентов, тогда как более мягкие цели 7,5–8,0 % — для пожилых людей, пациентов с сопутствующими заболеваниями или подверженных гипогликемиям [27]. Тем не менее исследования, проведенные в развитых и развивающихся странах, показали, что у многих пациентов уровень HbA_{1c} далек от целевых значений [28–36].

Поскольку руководства предлагают гибкость в выборе следующего препарата после метформина, возникает вопрос, какой класс препаратов является наиболее подходящим в качестве второй линии терапии у большинства паци-

ентов, не достигших цели. Поэтому целью данного обзора была оценка классов препаратов второй линии, применяемых после метформина, в частности производных сульфонилмочевины. Кроме того, в обзоре проведена оценка использования этих препаратов в качестве дополнения к схеме или терапии комбинацией фиксированных доз.

Методы

Литературный поиск соответствующих англоязычных статей с 1984 по 2015 г. был проведен с использованием электронных баз данных ProQuest, Science Direct, Wiley Online Library и Pubmed. Тексты, термины медицинских предметных рубрик (MeSH) и ключевые слова для поиска включали: сахарный диабет, сахарный диабет 2-го типа, глибурид, глибенкламид, глибурид/метформин, глибенкламид/метформин, глимепирид/метформин, глипизид/метформин, метформин и глибенкламид, метформин и глибурид, метформин и гликлазид, метформин и глимепирид, метформин и глипизид, а также комбинированный препарат. В отношении приверженности пациента лечению для поиска были выбраны ключевые слова: сахарный диабет, приверженность, комплаентность и комбинированный препарат. Также был проведен дополнительный поиск по ссылкам статей.

Препарат второй линии после метформина

Британское проспективное исследование диабета (UKDS) показало, что лишь 25 % пациентов достигали уровня HbA_{1c} < 7 % на фоне монотерапии метформином, производным сульфонилмочевины или инсулином после девяти лет наблюдения [37]. Это позволяет предположить, что большинству пациентов требуется более одного лекарственного средства для достижения целевого гликемического контроля. Клинические руководства предусматривают гибкость в выборе класса пероральных сахароснижающих пре-

паратов (ПССП) или инсулина как второй линии терапии при отсутствии достижения цели на фоне метформина [19–23]. Однако, учитывая растущую распространенность заболевания и его влияние на экономическое бремя, в качестве терапии второй линии целесообразен выбор препарата, который бы был эффективен, безопасен и экономичен.

Самым новым классом сахароснижающих препаратов являются ингибиторы SGLT-2, которые подавляют реабсорбцию глюкозы в почках независимо от инсулина [18, 38]. Первый ингибитор SGLT-2, дапаглифлозин, был одобрен Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) в конце 2012 г. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разрешило маркетинг вначале канаглифлозина, а затем дапаглифлозина по причине обеспокоенности в отношении безопасности, связанной с повышенным риском развития рака мочевого пузыря и молочной железы [39, 40]. Сбор доказательств по безопасности этого класса препаратов еще продолжается [41]. Действительно, EMA и FDA следят за постмаркетинговым исследованием их сердечно-сосудистой, почечной безопасности и риска развития рака [39]. Хотя AACE и ADA рекомендуют добавление ингибитора SGLT-2 в качестве второй линии терапии, в то же время Международная федерация диабета не рекомендует использование ингибитора SGLT-2 [20, 22, 24].

Руководства предлагают агонисты ГПП-1 в качестве одного из вариантов второй линии терапии с момента одобрения FDA США в 2005 г. [19–24, 42]. Применение агонистов ГПП-1, таких как экзенатид и лираглутид, было ниже в связи с их инъекционной формой введения по сравнению с ингибиторами ДПП-4, которые принимались перорально [43]. Оба эти класса препаратов работают глюкозозависимым образом [44]. Тем не менее в Дании применение лираглутида было выше по сравне-

нию с экзенатидом [45]. Агонисты ГПП-1 способствуют значимому снижению массы тела, около 1,7 кг, однако долгосрочные данные по их безопасности отсутствуют. Существуют данные по связи применения агонистов ГПП-1 с развитием панкреатита, гиперплазии поджелудочной железы и рака щитовидной железы, но они были неубедительны [46–48]. Zhang и соавт. показали, что аналоги ГПП-1 были самыми дорогими препаратами по сравнению с производными сульфонилмочевины, инсулином и ингибиторами ДПП-4 [49].

Росиглитазон, инсулиновый сенситайзер, как и метформин [9], имеет ограниченное использование в связи с приостановкой применения содержащих росиглитазон препаратов в Европе [50] после публикации данных метаанализа, показавшего повышенный риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [51]. Тем не менее FDA США отозвало ограничение после недавних результатов об отсутствии увеличения частоты сердечно-сосудистых событий на фоне приема розиглитазон-содержащих препаратов в нескольких знаковых исследованиях [52]. Поскольку метформин является сенситайзером инсулина, предпочтительнее было бы, если препарат второй линии мог быть нацелен на другие патофизиологические пути.

Препаратом выбора после метформина обычно был препарат из группы производных сульфонилмочевины, так как они недорогие и имеют длительную историю эффективности и безопасности [25]. Кроме того, комбинация метформина с производными сульфонилмочевины ориентирована как на резистентность к инсулину, так и на дефицит инсулина [8]. Все препараты внутри группы производных сульфонилмочевины, стимулирующих высвобождение инсулина, одинаково эффективны [53]. При добавлении к метформину они снижают уровень HbA_{1c} дополнительно на 0,8 % и увеличивают число пациентов, достигших целевого гликемического контро-

ля [47, 54]. Исследования показали, что комбинация препарата сульфонилмочевины и метформина была самым экономичным вариантом по сравнению с ингибитором ДПП-4, аналогом ГПП-1, инсулином и тиазолидиндионами [49, 55]. Кроме того, производные сульфонилмочевины ассоциированы с самым длительным временем до назначения инсулина и, следовательно, могут стать выбором для тех пациентов, кто сопротивляется началу инсулинотерапии на ранней стадии [49]. И наоборот, монотерапия глибенкламидом требовала более раннего назначения инсулина и имела более низкую стойкость сахароснижающего эффекта по сравнению с метформином и розиглитазоном [56]. Применение производных сульфонилмочевины было связано с повышенным риском гипогликемии и увеличением массы тела [47]. Тем не менее не было никакой разницы в частоте тяжелых гипогликемий при сравнении комбинаций производного сульфонилмочевины или аналога ГПП-1 с метформином и монотерапии метформином [47]. Другие свидетельства о безопасности сульфонилмочевины, такие как сердечно-сосудистые события и смертность, а также случаи рака, были неубедительными из-за различных результатов исследований [57, 58].

Консенсус ADA и EASD не рекомендует использование ингибиторов альфа-глюкозидазы в качестве второй линии терапии в отличие от национального руководства Австралии, рекомендаций IDF и AACE [19–24]. Этот класс препаратов снижает уровень HbA_{1c} на 0,8 % по сравнению с плацебо, но является менее эффективным по сравнению с производными сульфонилмочевины и метформином. Кроме того, их влияние на уровень HbA_{1c} не является дозозависимым, и повышение дозы способствует большему количеству побочных эффектов [59]. Хотя систематический обзор продемонстрировал, что добавление ингибитора альфа-глюкозидазы к метформину не увеличивает частоту гипогли-

кемий и массу тела, нет исследований, изучавших их долгосрочные побочные эффекты [47].

Подобно ингибиторам альфа-глюкозидазы, ингибиторы ДПП-4 снижают уровень HbA_{1c} примерно на 0,7 %, что оказалось несколько менее эффективным по сравнению с производными сульфонилмочевины [60]. Эта группа нейтральна в отношении массы тела и не повышает риска гипогликемии при добавлении к метформину [47]. Сердечно-сосудистые события на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 были реже по сравнению с производными сульфонилмочевины [61]. Тем не менее недавние исследования сердечно-сосудистых исходов на фоне приема саксаглиптина показали увеличение частоты госпитализаций из-за сердечной недостаточности [62]. Кроме того, многочисленные исследования предоставили данные, служащие противопоказанием, по влиянию ингибиторов ДПП-4 на панкреатит. Исследования случай-контроль показали, что эксенатид и ситаглиптин в два раза повышают риск госпитализации из-за панкреатита [48], тогда как ретроспективное когортное исследование обнаружило отсутствие связи эксенатида или ситаглиптина с риском развития острого панкреатита по сравнению с метформином или глибенкламидом [63]. Кроме того, добавление ингибитора ДПП-4 к метформину было более дорогим, имело меньше преимуществ по сохраненным годам качественной жизни (QALY) и требовало более раннего назначения инсулинотерапии по сравнению с производными сульфонилмочевины [49]. Таким образом, ингибиторы ДПП-4 могут быть препаратом выбора второй линии терапии у пациентов, которые страдают ожирением или склонны к гипогликемиям.

Инсулин, так же как и производные сульфонилмочевины, вызывает дополнительное снижение уровня HbA_{1c} на 0,8 % при добавлении к метформину [37, 47]. Аналогично производным сульфонилмочевины, инсулин повышает риск развития гипоглике-

мии и увеличения массы тела. Однако инсулин был более дорогим и не имел дополнительного преимущества по индексу QALY по сравнению с препаратами сульфонилмочевины [49]. Поскольку инсулин доступен только в виде инъекций, до начала инсулинотерапии следует принять во внимание такие возможные препятствия, как неудобство режима лечения и факторы риска развития гипогликемий. Кроме того, исследования показали, что пациенты не желают начинать инсулинотерапию из-за страха инъекций и отсутствия знаний о важности введения инсулина [64, 65].

Таким образом, производные сульфонилмочевины могут быть наилучшим вариантом в качестве препарата второй линии при недостаточном гликемическом контроле на фоне метформина. Комбинация этих двух классов направлена против инсулинорезистентности и недостаточности инсулина. Кроме того, производные сульфонилмочевины эффективны, экономически выгодны и имеют пероральный путь введения. В настоящее время комбинация производных сульфонилмочевины и метформина доступна в виде препаратов с фиксированными дозами глибенкламида/метформина, глимепирида/метформина и глипизида/метформина. Тем не менее возникают вопросы, связанные с применением комбинации фиксированных доз по сравнению с совместным приемом отдельных препаратов с точки зрения их эффективности, безопасности, приверженности пациента лечению и стоимости.

Комбинация фиксированных доз против совместного приема препаратов

Эффективность

Ранее проведенные исследования показали, что более низкие дозы в фиксированной комбинации глибенкламида/метформина дают существенно большее снижение уровня HbA_{1c}, чем метформин при совместном приеме с производными сульфонилмочевины, будь то

глибенкламид, глипизид или гликлазид [66–68]. Кроме того, применение препарата с фиксированными дозами показало лучший гликемический контроль по сравнению с совместным приемом метформина с росиглитазоном [71]. При условии более высокого исходного HbA_{1c}, большее снижение уровня HbA_{1c} в диапазоне от примерно 1,3 до 2,4 % наблюдалось при терапии фиксированными дозами глибенкламида/метформина [66–68]. Комбинация фиксированных доз предоставляет дополнительные преимущества, так как более низкие дозы препарата глибенкламида/метформина показали более высокую эффективность, и это может снизить риск развития гипогликемии, вызванной действием глибенкламида [66]. Кроме того, это позволит проводить дальнейшее титрование дозы в сторону ее увеличения для достижения контроля, таким образом, задерживая переход к тройной терапии.

Фиксированные дозы глимепирида/метформина доступны в виде таблетки с обычным и замедленным высвобождением. Многоцентровое рандомизированное исследование показало сходную эффективность, частоту эпизодов гипогликемии и комплаентность между этими двумя формами выпуска. Средний HbA_{1c} снизился на 0,59 и 0,61 % соответственно в группах с замедленным и обычным высвобождением [70]. Кроме того, фиксированная комбинация глимепирида/метформин была столь же эффективна, как и глибенкламид/метформин в снижении уровня HbA_{1c}, однако большее число пациентов достигло уровня HbA_{1c} < 7 % в течение 12 месяцев лечения на фоне глимепирида/метформина (44,6 % против 26,8 %) [71].

Безопасность

Основной проблемой для производных сульфонилмочевины была гипогликемия. Многоцентровое ретроспективное исследование, включавшее 72 пациента, показало, что гипогликемии были зарегистрированы у трех пациентов

на фоне совместного приема глибенкламида или глипизида с метформином, тогда как после перехода на комбинированный препарат глибенкламида/метформина гипогликемия была отмечена у восьми пациентов [68]. Тем не менее три из этих восьми пациентов параллельно получали инсулин, и поэтому доза инсулина была снижена [68]. Исследования, сравнивавшие комбинации фиксированных доз глимепирида/метформина и глибенкламида/метформина, продемонстрировали сходные нежелательные явления между двумя группами, но при приеме глибенкламида/метформина легкие и умеренные гипогликемии возникали у большего числа пациентов (28,9 %) по сравнению с группой глимепирида/метформина (17,1 %) [71].

Поскольку большинство пациентов с СД2 имеют избыточный вес и ожирение, увеличение массы тела при лечении также вызывало опасения. Следовательно, предпочтительной является терапия, которая нейтральна в отношении веса или способствует его снижению. Прибавка массы тела была одним из побочных эффектов производных сульфонилмочевины. Тем не менее метформин может противостоять эффекту увеличения веса на глибенкламиде при использовании в комбинации. Nermann и соавт. подтвердили отсутствие различий в массе тела пациентов при комбинированной терапии в сравнении с монотерапией метформином [72]. Действительно, вес пациентов не изменялся после перехода от совместного приема глибенкламида или глипизида с метформином к комбинации глибенкламид/метформин [68].

Приверженность терапии

Препарат с комбинацией фиксированных доз содержит по меньшей мере два лекарственных средства в одной таблетке [73]. Это обеспечит удобство для пациентов и повысит их приверженность терапии за счет уменьшения числа принимаемых таблеток [74, 75]. Исследования по-

казали, что соблюдение рекомендаций при приеме препаратов с фиксированными дозами глибенкламида/метформина и глипизида/метформина было лучше по сравнению с двойной терапией [66, 74, 76].

Ранее исследование продемонстрировало улучшение приверженности пациентов лечению на 16 % при переходе от совместного приема метформина и глибурида к таблетке с комбинацией фиксированных доз [77]. Кроме того, меньшее число побочных эффектов и более низкая стоимость препарата с фиксированными дозами глибенкламида/метформина может дополнительно улучшать соблюдение режима терапии [74].

Стоимость

Стоимость лечения комбинированным препаратом может быть дешевле, чем дополнение схемы терапии, поскольку более низкие дозы комбинированного средства были столь же эффективны, как и более высокие дозы совместно принимаемых препаратов. Cheong и соавт. сообщили о значительно более низком возмещении за комбинированный препарат по сравнению с двойной терапией независимо от того, оригинальный препарат или дженерик [74]. Еще одно исследование показало, что стоимость лекарств снижалась на 44 % при переходе на препарат с фиксированной комбинацией доз глибенкламида/метформина от совместного приема глипизида с метформином [67]. Удивительным образом исследование, проведенное во Франции, показало, что комбинированный препарат был более экономически эффективным, чем монотерапия как метформином, так и глибенкламидом [78]. При фиксированной комбинации доз глибенкламида/метформина 5/500 мг улучшался индекс QALY и уменьшались прямые медицинские затраты по сравнению с метформином и глибенкламидом. Это может быть связано с лучшим гликемическим контролем на фоне комбинированного препарата и последующим снижением относи-

тельных рисков осложнений и улучшением качества жизни пациентов [78].

Выводы

При отсутствии достижения целей гликемического контроля на фоне терапии метформином производные сульфонилмочевины могут быть наилучшим вариантом второй линии терапии ввиду их благоприятного профиля эффективности, безопасности и стоимости. Применение препарата с фиксированной комбинацией доз может улучшить приверженность пациента лечению и предложить недорогой и более эффективный вариант независимо от того, оригинальный он или дженерик, в сравнении с добавлением дополнительного препарата к схеме терапии.

Литература

1. Aguirre F, Brown A, Cho NH, et al. IDF diabetes atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
2. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Health Data: Social protection. OECD Health Statistics database; 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/data-00544-en>.
3. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas sixth edition poster update 2014. Brussels: International Diabetes Federation; 2014. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>.
4. Colagiuri S. DiabCoSt Australia: assessing the burden of type 2 diabetes in Australia, Canberra: Australian Centre for Diabetes Strategies; 2002.
5. Riewpaiboon A, Pornlertwadee P, Pongsawat K. Diabetes cost model of a hospital in Thailand // Value Health. 2007; 10 (4): 223–230.
6. Wang W, Fu CW, Pan CY, Chen W, Zhan S, Luan R, Tan A, Liu Z, Xu B. How do type 2 diabetes mellitus-related chronic complications impact direct medical cost in four major cities of urban China? // Value Health. 2009; 12 (6): 923–929.
7. Buchanan TA. Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes // Clin Ther. 2003; 25 (Suppl B): B32–B46.
8. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann Intern Med. 1999; 131 (4): 281–303.
9. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009; 58 (4): 773–795.

10. Spellman CW. Islet cell dysfunction in progression to diabetes mellitus // *J Am Osteopath Assoc.* 2007; 107 (Suppl): S1–S5.
11. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects // *J Clin Invest.* 1988; 81 (2): 442–448.
12. DeFronzo RA. Overview of newer agents: where treatment is going // *Am J Med.* 2010; 123 (3 Suppl): S38–S48.
13. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *J Clin Invest.* 1999; 104 (6): 787–794.
14. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2003; 52 (1): 102–110.
15. Unger R. Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advances // *Diabetologia.* 1985; 28 (8): 574–578.
16. Dunning B, Foley JE, Ahren B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1 // *Diabetologia.* 2005; 48 (9): 1700–1713.
17. Freeman JS. The pathophysiologic role of incretins // *J Am Osteopath Assoc.* 2007; 107 (Suppl): S6–S9.
18. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (3): 671–681.
19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2012; 35 (6): 1364–1379.
20. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez G, Davidson MH; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013 // *Endocr Pract.* 2013; 19 (2): 327–336.
21. Ministry of Health Malaysia. Clinical practice guidelines: management of type 2 diabetes mellitus. 4th ed. Putrajaya: Ministry of Health Malaysia; 2009.
22. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment // *Diabetes Care.* 2015; 38 (Suppl 1): S41–S48.
23. Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. National evidence based guideline for blood glucose control in type 2 diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC; 2009.
24. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2008; 359 (15): 1577–1589.
26. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch Intern Med.* 2008; 168 (19): 2070–2080.
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia.* 2012; 55 (6): 1577–1596.
28. Mafauzy M, Hussein Z, Chan SP. The status of diabetes control in Malaysia: results of DiabCare 2008 // *Med J Malaysia.* 2011; 66 (3): 175–181.
29. Mafauzy M. Diabetes control and complications in public hospitals in Malaysia // *Med J Malaysia.* 2006; 61 (4): 477–483.
30. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2011 // *Diabetes Care.* 2011; 34 (Suppl 1): S11–S61.
31. Mohan V, Shah SN, Joshi SR, Seshiah V, Sahay BK, Banerjee S, Wangnoo SK, Kumar A, Kalra S, Unnikrishnan AG, Sharma SK, Rao PV, Akhtar S, Shetty RV, Das AK; DiabCare India 2011 Study Group. Current status of management, control, complications and psychosocial aspects of patients with diabetes in India: results from the DiabCare India 2011 Study // *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18 (3): 370–388.
32. Pan C, Yang W, Jia W, Weng J, Tian H. Management of Chinese patients with type 2 diabetes, 1998–2006: the Diabcare-China surveys // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (1): 39–45.
33. Liebl A, Mata M, Eschwege E; ODE-2 Advisory Board. Evaluation of risk factors for development of complications in type II diabetes in Europe // *Diabetologia.* 2002; 45 (7): S23–S28.
34. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006 // *Am J Med.* 2009; 122 (5): 443–53.
35. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report // *Diabetes Care.* 2004; 27 (1): 17–20.
36. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is glycemic control improving in US adults? // *Diabetes Care.* 2008; 31 (1): 81–86.
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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 (9131): 837–853.
38. Brunton S, Reid TS. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, for the management of type 2 diabetes // *Hosp Pract (1995).* 2014; 42 (3): 96–108.
39. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Haas MD. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin // *Nutr Diabetes.* 2014; 4: e143.
40. Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears // *Lancet.* 2012; 379 (9815): 507.
41. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, Desai M, Shaw W, Jiang J, Vercruyse F, Meininger G, Matthews D. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) — a randomized placebo-controlled trial // *Am Heart J.* 2013; 166 (2): 217–223.
42. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview // *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17 (3): 413–421.
43. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, Melchiorri D, Pani L; AIFA Anti-diabetics Monitoring Group. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24 (12): 1346–1353.
44. Drucker DJ. Incretin-based therapies: a clinical need filled by unique metabolic effects // *Diabetes Educ.* 2006; 32 (Suppl 2): 65S–71S.
45. Pottegard A, Bjerregaard BK, Larsen MD, Larsen KS, Hallas J, Knop FK, Moreno SI. Use of exenatide and liraglutide in Denmark: a drug utilization study // *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70 (2): 205–214.
46. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors // *Diabetes.* 2013; 62 (7): 2595–2604.
47. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a sys-

- tematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med.* 2011; 5 (1): e35–48.
48. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study // *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (7): 534–539.
 49. Zhang Y, McCoy RG, Mason JE, Smith SA, Shah ND, Denton BT. Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? // *Diabetes Care.* 2014; 37 (5): 1338–1345.
 50. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. 2010. London: EMA; 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
 51. 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.
 52. U.S. Foods and Drug Administration (US FDA). FDA drug safety communications: FDA requires removal of some prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines. Rockville, MD: US FDA; 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM381108.pdf>.
 53. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus // *Drugs.* 2004; 64 (12): 1339–1358.
 54. Canadian Optimal Medication. Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.
 55. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // *CMAJ.* 2011; 183 (16): E1213–E1220.
 56. Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, Kravitz BG, Herman WH, Viberti G, Holman RR; ADOPT Study Group. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on β -cell function and insulin sensitivity in ADOPT // *Diabetes.* 2011; 60 (5): 1552–1560.
 57. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* 2007; 30 (2): 389–394.
 58. Monami M, Balzi D, Lamanna C, Barchielli A, Masotti G, Buiatti E, Marchionni N, Mannucci E. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality // *Diabetes Metab Res Rev.* 2007; 23 (6): 479–484.
 59. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD003639.
 60. Dicker D. DPP-4 inhibitors impact on glycemic control and cardiovascular risk factors // *Diabetes Care.* 2011; 34 (Suppl 2): S276–S278.
 61. Singh AK. Deciding oral drugs after metformin in type 2 diabetes: an evidence-based approach // *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18 (5): 617–623.
 62. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med.* 2013; 369 (14): 1317–1326.
 63. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (4): 1019–1027.
 64. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26 (Suppl 3): S18–S24.
 65. Meece J. Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Educ.* 2006; 32 (1 Suppl): 9S–18S.
 66. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour AA. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide-metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin // *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5 (6): 424–431.
 67. Lim PC, Lim SL, Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from glizalide co-administered with metformin to pre-combined glibenclamide-metformin tablets in type 2 diabetes mellitus // *Med J Malaysia.* 2012; 67 (1): 21–24.
 68. Duckworth W, Marcelli M, Padden M, Kellick K, Duhancic T, Wilhardt M, Colgan K, Romie A. Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulphonylurea co-administered with metformin to glyburide-metformin tablets // *J Manag Care Pharm.* 2003; 9 (3): 256–262.
 69. Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy // *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8 (2): 156–163.
 70. Hwang YC, Kang M, Ahn CW, Park JS, Baik SH, Chung DJ, Jang HC, Kim KA, Lee IK, Min KW, Nam M, Park TS, Son SM, Sung YA, Woo JT, Park KS, Lee MK. Efficacy and safety of glimepiride/metformin sustained release once daily vs. glimepiride/metformin twice daily in patients with type 2 diabetes // *Int J Clin Pract.* 2013; 67 (3): 236–243.
 71. Gonzalez-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wacher-Rodarte N, Martinez-Abundis E, Aguilar-Salinas C, Islas-Andrade S, Arechavaleta-Granell R, Gonzalez-Canudas J, Rodriguez-Moran M, Zavala-Suarez E, Ramos-Zavala MG, Metha R, Revilla-Monsalve C, Beltran-Jaramillo TJ. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus // *J Diabetes Complications.* 2009; 23 (6): 376–379.
 72. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations: a double-blind controlled study // *Diabetes Care.* 1994; 17 (10): 1100–1109.
 73. Feher MD, Munro N, Watters K. Fixed-dose combinations in diabetes — do they improve medication adherence? // *Diabet Med.* 2010; 27 (7): 735–736.
 74. Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed dose combination products compared with dual therapy among texas medicaid recipients // *Clin Ther.* 2008; 30 (10): 1893–1907.
 75. Scherthner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care // *Diabet Med.* 2010; 27 (7): 739–743.
 76. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy // *Clin Ther.* 2002; 24 (3): 460–467.
 77. Bartels D. Adherence to oral therapy for type 2 diabetes: opportunities for enhancing glycemic control // *J Am Acad Nurse Pract.* 2004; 16 (1): 8–16.
 78. Ray JA, Huet D, Valentine WJ, Palmer AJ, Cugnardey N, Renaudin C. Long-term costs and clinical outcomes associated with metformin-glibenclamide combination tablets (Glucoavance®) in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled by metformin: a modelling study in the French setting // *Br J Diabetes Vasc Disease.* 2008; 8 (1): 39–44.