

SOUČASNOST A PERSPEKTIVY LÉČBY PERORÁLNÍMI ANTIDIABETIKY

MUDr. Zuzana Vlasáková, CSc.

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Recentní data prokazují, že kompenzace diabetu je důležitým terapeutickým cílem nejen pro diabetiky 1. typu, ale i pro pacienty s diabetem 2. typu. U většiny diabetiků 2. typu nacházíme jednak poruchu sekrece inzulínu a jednak inzulínovou rezistenci. Porucha sekrece se manifestuje postprandiální hyperglykemií, inzulínová rezistence hyperglykemií nalačno. Postprandiální hyperglykémie je uznávána jako jedna z příčin vaskulárního poškození a rizika kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu. Kombinační léčba perorálními antidiabetiky je vedena snahou překonat nedostatky současné terapie a zasáhnout obě základní poruchy u diabetiků 2. typu. Sulfonylurea, biguanidy a thiazolidindiony ovlivňují zejména lačnou hyperglykémii a jejich vliv na postprandiální hyperglykémii je pouze omezený. Doplnění léčebného spektra pro diabetiky 2. typu o nově vyvinuté léky, ovlivňující časnou fázi sekrece inzulínu a prandiální výkyvy glykémie, tzv. inzulínové senzitizery, se proto zdá velmi nadějným krokem. Kombinací těchto preparátů s ostatními typy perorálních antidiabetik, např. inzulínovými senzitizery, by mohlo komplexněji postihnout hlavní defekty účinku inzulínu u diabetu 2. typu. Taková léčba zajišťuje dlouhodobě dobrou kompenzaci a redukuje diabetické i kardiovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, postprandiální glykémie, inzulínová rezistence, roziglitazon, thiazolidindiony.

PRESENT AND PERSPECTIVES OF THE ORAL ANTIDIABETICS THERAPY

Recent evidence strongly support the notion that glycaemic control is important therapeutic target not only for Type 1, but also in Type 2 diabetic patients. Most patients with Type 2 present with both stimulated insulin deficiency and insulin resistance. In general, the former can manifest as postprandial hyperglycaemia and the latter can manifest as fasting hyperglycaemia. Postprandial hyperglycaemia peaks seem to be prospective determinants of vascular damage and cardiovascular complications in Type 2 diabetes. To overcome failures of current therapy and to address the different underlying defects of pathology of Type 2 diabetes, a combined therapy of oral antidiabetic agents such as sulphonylureas, biguanides and thiazolidinediones commonly target fasting hyperglycaemia is used. But such therapy has limited effect on postprandial hyperglycaemia. The development of new agents that affect an early-phase of insulin secretion and glucose excursions could be considered as an additional objective for the management of Type 2 diabetes. The combination of such agent with other oral antidiabetic drugs e.g. insulin sensitizers, could target better major underlying defects of Type 2 diabetes. Such therapy provides a long-term effect on good glycaemic control and reducing diabetic complications in Type 2 diabetic patients.

Key words: type 2 diabetes, postprandial glucose, insulin resistance, rosiglitazone, thiazolidinedione.

Diabetes mellitus 2. typu patří k velkým problémům současné medicíny pro svůj rychlý nárůst výskytu a vysoké ekonomické nároky na léčbu. Snahou diabetologů je proto včasná diagnostika, správná léčba, resp. kompenzace diabetu a v širším měřítku i léčba komplikací diabetu a poruch s diabetem velmi často sdružených, kterými jsou obezita, hypertenze a dyslipidémie. Cílem tohoto sdělení by mělo být shrnutí současným možnostmi perorální léčby a představení některých nových preparátů, které budeme moci zahrnout do spektra perorálních antidiabetik (PAD) v nejbližší budoucnosti.

PAD jsou látky s hypoglykemizujícím účinkem, kterými zahajujeme terapii diabetu mellitu 2. typu tehdy, nejsou-li po dobu 6–8 týdnů dostatečně účinná nebo selhávají-li z nejrůznějších důvodů dvě základní opatření – dieta a režim. Perorální antidiabetika, dostupná pro terapeutické použití v klinické praxi a v distribuci v ČR, dělíme do 3 skupin:

a) **inzulínové senzitizery** – látky ovlivňující účinek inzulínu v cílových tkáních (biguanidy, thiazolidindiony)

b) **látky stimulující sekreci inzulínu** (sulfonylureová a nesulfonylureová inzulínová sekretagoga)

c) **inhibitory střevních α -glukosidáz**. Při výběru vhodného preparátu se řídíme aktuální situací, v níž se pacient nachází.

Důležitá je motivace pacienta a také odpověď na předchozí režimová a dietní opatření. Nutné je také vzít v úvahu hmotnost pacienta, jeho reziduální sekreci inzulínu a možné kontraindikace daných lékových skupin. Hrubě orientačně se dá říci, že tam, kde se bude jednat o obézního diabetika, většinou s inzulínovou rezistencí, je lékem první volby metformin. U pacientů štíhlejších, s dostatečnou endogenní sekrecí inzulínu, bychom volili inzulínové sekretagogum.

Léčba zpravidla bývá zahájena monoterapií PAD. V případě nedostatečného efektu jednoho léku ani při střední dávce je lepší přistoupit ke kombinované terapii PAD, než zvyšovat dávku jednoho léku do maximálních hodnot. Zdůrazňuji, že při neúspěchu kombinované terapie je nutné pokusit se zlepšit spolupráci pacienta v dodržování diety a režimových opatře-

ní. Pacientům, kteří nejsou limitováni, je vhodné doporučit zvýšení fyzické aktivity, neboť u většiny z nich se právě v dietě a režimových opatřeních skrývá mnoho rezerv. Podaří-li se pacientovi změnit svoje potravinové návyky či zredukovat hmotnost, byť jen o 5 %, může si tak o mnoho let oddálit převod na inzulínoterapii. V tomto kontextu není možné nezmínit se o velmi účinných preparátech, které mají lékaři v dnešní době k dispozici a které jsou schopné velmi výrazně zlepšit kompenzaci diabetu svým vlivem na tělesnou hmotnost. Těmito léky jsou antiobezitika – sibutramin (Meridia) a orlistat (Xenical).

a) **Inzulínové senzitizery** – biguanidy (bifformin, metformin). Hlavním představitelem je metformin, který je prakticky jediným doporučeným biguanidem v Evropě i v Americe. Je to preparát, který je lékem první volby u obézních pacientů s inzulínovou rezistencí. Jeho účinek je extrapancreatický, nezvyšuje sekreci inzulínu nalačno ani postprandiálně a nevyvolává hypoglykémii. Snižuje inzulínovou rezistenci a zvyšuje citlivost tkání na inzulín

normalizací funkce glukózových transportérů a klíčových receptorových i postreceptorových enzymů zodpovědných za zpracování a využití glukózy. Tím, že zpomaluje vyprazdňování žaludku, působí s výhodou u obézních jako mírné anorektikum. Biguanidy zlepšují kompenzaci diabetu snížením hmotnosti (snížení viscerálního tuku), zlepšením ukazatelů metabolického syndromu, jako je snížení hladiny volných mastných kyselin, triacylglycerolů, cholesterolu, PAI-1 a zvýšením hladiny vysokodenzitního cholesterolu. Výhodný je i jejich vaskulárně protektivní efekt. Nezávisle na zlepšení hyperglykémie totiž snižují riziko kardiovaskulárních chorob. Biguanidy tvoří také vhodný doplněk terapie inzulinem u diabetiků 2. typu s obezitou. Snížením rezistence na inzulin vedou k účinné redukci dávky inzulinu. Po počáteční dávce nejčastěji 2×500 mg přecházíme v případě nutnosti na dávkování 2 až 3×850 mg. U maximální dávky, kterou je 1000 mg $3 \times$ denně, je nutné zdůraznit přísné dodržení kontraindikací, aby se zabránilo rozvoji život ohrožující laktátové acidózy.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální obtíže (nausea, pocit plnosti, meteorismus a průjemy), které však při nízké počáteční dávce či přechodné redukci dávky rychle ustupují. Mezi kontraindikace patří diabetes mellitus 1. typu, gravidita, laktace, dětský věk. Při dodržování dalších kontraindikací – těžší jaterní, renální onemocnění, stavy spojené s chronickou hypoxií, abúzus alkoholu by nemělo dojít k rozvoji laktátové acidózy, stavu s vysokou úmrtností.

Novou lékovou skupinu, která se svým účinkem řadí k inzulinovým senzitivizérům, představují thiazolidindiony (TZD). Pro diabetiky 2. typu, u nichž je často přítomna inzulinová rezistence, jsou TZD velmi nadějným lékem. Jsou to agonisté PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors), které jsou schopny zvýšit inzulinovou senzitivitu a snížit inzulinovou rezistenci (10). Váží se s velkou afinitou na jeden ze tří subtypů PPAR receptoru – receptor γ , který se nachází v řadě tkání – kosterním svalu, hladké svalovině cév, endotelu, játrech, srdci, ale i v monocitech, makrofázích a dalších tkáních. TZD jsou velmi perspektivní lékovou třídou, neboť kladně ovlivňují nejen glukózovou homeostázu, ale i metabolismus lipidů a lipoproteinů, snižují hladiny cirkulujícího inzulinu, ale také zlepšují funkci endotelu, snižují zánětlivé změny v cévní stěně, snižují koncentraci C-reaktivního proteinu, regulují produkci zánětlivých cytokinů buňkami hladké svaloviny (2, 4, 11) a působí kladně i na mikroangiopatické komplikace diabetu. Experimentální práce na zvířecích modelech, ale i klinické studie přinášejí nové a nové důkazy o antiaterogenním působení těchto léků (1)

a o jejich kladném vlivu na kardiovaskulární komplikace zejména u diabetiků s inzulinovou rezistencí (6). Další výzkumné aktivity se zaměřují na vývoj účinnějších léků se schopností ovlivnit i PPAR a PPAR β/δ receptory či na vysoce cílené, tkáňově specifické receptorové modulatory, nebo dokonce na vývoj modulatorů pro jednotlivé geny PPAR receptorů (viz review 3). Ke zlepšení kompenzace dochází i bez poklesu hmotnosti. Je nutné zdůraznit, že plný účinek se dostavuje až za 6–8 týdnů. Indikací TZD je nedostatečně kompenzovaný diabetik 2. typu při maximální dávce monoterapie SU nebo metforminem, v kombinaci s metforminem u obézních, v kombinaci se SU při nesnášenlivosti nebo kontraindikaci metforminu. Nepodávají se jako monoterapie nebo trojkombinace se SU a metforminem. V naší republice není zatím povolena kombinace s inzulinem. Jejich nežádoucím účinkem jsou otoky, špatně reagující na diuretika, elevace jaterních transamináz a někdy mírná elevace cholesterolu. Kontraindikací je srdeční insuficience nebo selhávání v anamnéze, poškození jater, těhotenství, laktace. V současné době je na našem trhu rosiglitazon (Avandia). Dávkování je 4 mg 1 – $2 \times$ denně, na maximální dávku 8 mg je nutné upravit léčbu až po 8 týdnech, kdy se efekt rosiglitzonu plně dorozvine.

b) Látky stimulující sekreci inzulinu:

Deriváty sulfonylurey (SU) – zvyšují vnímavost beta buněk pankreatu ke glukóze a neglukózovým sekretagogům. Stimulují sekreci inzulinu a jeho uvolňování ze sekrečních granulí beta buněk, ale nezvyšují jeho syntézu. Vzhledem k tomuto pankreatickému účinku je základním předpokladem pro léčbu SU zachovaná dostatečná vlastní sekrece inzulinu v beta buňce. Interakcí SU s receptorem na povrchu beta buňky dojde k uzavření ATP kanálu, následné depolarizaci membrány, přemístění sekrečních granulí s inzulinem k povrchu buňky a poté jeho exocytóze do krve. Akutně tedy SU ovlivňuje 1. fázi sekrece inzulinu. Poklesem glykémie vede ke zlepšení účinku inzulinu v játrech i svalové tkáni. Chronické působení se projevuje komplexním hypoglykemizujícím účinkem – zvýšením citlivosti beta buňky na nutriční stimuly se zvýší sekrece inzulinu. SU má i extrapankreatický účinek, který však není plně objasněn. V játrech snižuje extrakci inzulinu, vystupňovanou jaterní glukoneogenesi, glykogenolýzu, oxidaci mastných kyselin, podporuje účinek inzulinu na lipogenezi a v periferních tkáních zvyšuje citlivost na inzulin tím, že ve svalové buňce stimuluje translokaci glukózových transportérů a umožňuje tak lepší využití glukózy v buňce.

Tím, že v tukové tkáni SU snižuje hladinu volných mastných kyselin poklesem lipolýzy,

následně dochází ke zlepšení oxidace glukózy, stimulaci lipogeneze, může SU vedlejším nežádoucím efektem podporovat přírůstek na hmotnosti. K nárůstu hmotnosti však mohou vést i opakované hypoglykémie, které jsou dalším nežádoucím účinkem derivátů SU. Pacienti se nemusí s hypoglykemickými příznaky lékaři svěřit, ale přírůstek na hmotnosti by nás měl přimět k aktivnímu pátrání po těchto příznacích a k redukci dávky SU. Zvláště závažné mohou být i protrahované hypoglykemické příhody zejména u starších pacientů, které často napodobují cévní mozkovou příhodu. Svými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi se sulfonylureové přípravky dělí na I. a II. generaci. SU se také liší délkou účinku. Preparáty s krátkým poločasem by měly být podávány při zvyšování prandiální glykémie, většinou starším pacientům, štíhlejšímu a nebo nově vzniklým diabetikům 2. typu. SU s delším poločasem je vhodná pro jedince s hyperglykemií trvale zvýšenou po většinu dne. Neměla by být indikována u pacientů starších, osob s poruchami příjmu potravy a rizikem hypoglykémie. Je-li léčba tolbutamidem, patříci k 1. SU generaci, dostatečně účinná, není důvod ho měnit za 2. SU generaci. Nové výzkumy přinášejí údaje o tom, že dlouhodobé SU preparáty stačí podávat pouze v jedné denní dávce a 2 až $3 \times$ denně užívat pouze SU s krátkodobým účinkem. Mezi novější preparáty s dlouhodobým účinkem patří glimepirid a gliklazid MR s řízeným uvolňováním, které vykazují nižší riziko hypoglykémie.

Při převodu na léčbu SU je také důležitá výše aktuální glykémie, neboť se ukazuje, že při hladině krevního cukru kolem 10 mmol/l přestává SU účinkovat a při 15 mmol/l je prakticky neúčinná.

Deriváty SU jsou vhodné do kombinace s biguanidy, s TZD při nesnášenlivosti nebo kontraindikaci metforminu, s inhibitory střevních α -glukosidáz, případně s jednou dávkou inzulinu na noc. Mezi obecné kontraindikace zmíněné u biguanidů patří také těžké infekce, operace, gangrény a další, při nichž se rozvine významná inzulinová rezistence. V tomto případě je většinou nutno pacienta převést na insulinoterapii.

Mezi nové, velmi nadějně léky, stimulující časnou fázi sekrece inzulinu blokádou ATP-senzitivních K^+ kanálů a působící tedy přímo v beta buňkách ostrůvků, patří glinidy – repaglinid, nateglinid. Porucha časné fáze inzulinové sekrece a následný rozvoj stavu, kdy není během prandiálního příjmu glukózy suprimována produkce glukózy játry, dohromady se sníženým využitím glukózy periferními tkáněmi, vede k suprafyziologickým exkurzím glykémie, které mohou poškozovat cévní stěnu. Proto je tak potřebná nová léčba

ná strategie, která zvýší dostupnost inzulínu v době jeho nejvyšší potřeby – v časně prandiální fázi, a to glinidy zajišťují s dostatečnou účinností. Navíc zvyšují citlivost beta buňky ke stimulačnímu vlivu glukózy. Pro rychlou absorpci, rychlý nástup účinku a krátký biologický poločas jsou účinnými regulátory postprandiální hyperglykémie, která je stále více ve středu pozornosti vzhledem ke korelacím s kardiovaskulární morbiditou a mortalitou (7). Pro minimální riziko hypoglykemií jsou glinidy vhodné i pro staré pacienty. Nicméně i u těchto preparátů je do určité míry vyznačeno riziko přibývání na hmotnosti. Velké procento pacientů však uvítá možnost uvolnění režimu pravidelných intervalů jídla, neboť platí pravidlo: „žádné jídlo – žádná tableta“. Výhodou těchto PAD je také jejich metabolismus, probíhající téměř výhradně v játrech, takže je možné podávání pacientům s poruchou renální funkce (8). Repaglinid (NOVONORM) byl již u nás uveden na trh. Dávka se pohybuje od 0,5 do 4 mg preprandiálně, maximální denní dávka je 16 mg. Mezi indikace repaglinidu, na kterých se shodli přední čeští diabetologové, patří nově manifestovaný neobězní nebo mírně obězní diabetik 2. typu s hladinami glykémie do 7 mmol/l, ale s přetrvávajícími postprandiálními hyperglykemiemi nad 9–10 mmol/l po vyčerpání nefarmakologických možností. Dále diabetik 2. typu, léčený sulfonyleureou s neuspokojivým snížením postprandiální glykémie a opakovanými hypoglykemiemi během dne. Repaglinid lze také s výhodou použít v monoterapii, do kombinace s metforminem (13), rosiglitazonem (14), pioglitazonem (9) nebo 1 dávkou inzulínu na noc u obězních diabetiků 2. typu (5). Kontraindikací jsou diabetici 1. typu, diabetická ketoacidóza, není doporučeno používání pro děti, těhotné a kojící. Je pravdou, že náklady na léčbu repaglinidem jsou vyšší, avšak analýzy srovnávající náklady a efektivitu léčby dokládají, že zařazení glinidů do spektra PAD je velmi výhodné pro jejich dlouhodobé účinky na redukci kardiovaskulárních komplikací ve srovnání s ostatními typy PAD (12).

Dalším významným nesulfonyleureovým stimulatorem sekrece inzulínu je GLP 1 (glucagon like peptide 1), gastrointestinální peptid. Syntetický má 100–1000× silnější stimulační účinek a vyšší efekt, než známe u glukagonu. Neovlivňuje glykogenolýzu a ketogenezi. Jeho komplexní hypoglykemizující účinek vede ke snížení postprandiální glykémie již 40 mi-

nut po jídle a jeho účinek vymizí za 90–120 min. Preparát existuje pouze pro intravenózní a subkutánní podání, bukalní tablety jsou ve fázi klinického zkoušení. Proto je jeho využití pro praktické lékaře či diabetology zatím nemožné. Indikací pro tento druh léku bude diabetik 2. typu po sekundárním selhání sulfonyleureových preparátů nebo s alergií na SU.

c) Inhibitory střevních α -glukosidáz.

Zatím jediným preparátem, který se u nás užívá, je akarboza (Glucobay), která zabírá blokováním střevních glukosidáz vzniku a vstřebávání glukózy. Snižuje tedy také hladinu postprandiální glykémie. Ve srovnání s ostatními typy PAD je méně účinná, ale tvoří vhodný doplněk do kombinací terapie jednak s PAD, ale i s inzulínem a je využitelná i pro diabetiky bez vlastní sekrece inzulínu, tzn. 1. typu. Nevýhodou jsou někdy výrazné vedlejší účinky, gastrointestinální obtíže – nadýmání, bolesti břicha, průjemovitá stolice. Vzhledem k tomu, že vazba na enzymy trvá jen několik hodin, je nutné akarbozu podávat opakovaně s každým jídlem v dávce 100 až 200 mg.

Závěrem lze shrnout, že pro diabetes mellitus 2. typu, pro který jsou charakteristické jak porucha sekrece, tak inzulínová rezistence, není glykovaný hemoglobin již zcela dostačujícím parametrem kompenzace. Neméně důležitá je i hladina posprandiální glykémie, která se jeví být prospektivním ukazatelem kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu. UKPDS prokázala (15), že i u diabetiků 2. typu jsou glykémie blížící se normě velmi důležité, a současně odhalila, jak obtížné je toho současnou farmakoterapií dosáhnout. SU preparáty sice zlepšují kompenzaci, ale časnou fázi sekrece inzulínu nedokáží dostatečně vylepšit. Tím, že zvyšují pozdní fázi a bazální výdej inzulínu, narůstá po nich riziko hypoglykémie. Proto se pozornost vědců zaměřila na vývoj léků, ovlivňujících jak časnou fázi sekrece inzulínu, tak inzulínovou rezistenci. Tyto preparáty byly již uvedeny do klinické praxe a tím, že navíc kladně ovlivňují cévní komplikace diabetu, splňují požadavky na komplexní přístup k terapii diabetika 2. typu.

*Práce byla podpořena grantem
MZ ČR NB/7612-3*

Literatura

1. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart JC, Glineur C, Staels B. Pleiotropic action of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. (Review). *Atheroscler Thromb & Vasc Biol* 2002; 22: 717–726.
2. Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, Endemann D, Amiri F, Virdis A, Neves MF, Schiffrin EL. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Circulation* 2002; 105: 2296–2302.
3. Duval C, Chinetti Gm Trottein F, Fruchar JC, and Staels B. The role of PPARs in atherosclerosis. (Review). *Trends in Molecular Medicine* 2002; 8: 422–430.
4. Fukunaga Y, Itoh H, Doi K, Tanaka T, Yamashita J, Chun TH, Inoue M, Masatsugu K, Sawada N, Saito T, Hosoda K, Kook H, Ueda M, Nakao K. Thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, regulate endothelial cell growth and secretion of vasoactive peptides. *Atherosclerosis* 2001; 158: 113–119.
5. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Comparison of repaglinide vs. glitazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycemic agents.
6. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Feed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679–684.
7. Hanefeld M. Temelkova-Kurktschiev T. Control of post-prandial hyperglycemia – an essential part of good diabetes treatment and prevention of cardiovascular complications. (Review). *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2002; 12: 98–107.
8. Hasslacher C. Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diab Care* 2003; 26: 886–891.
9. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N, Hale PM. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2004; 63: 127–134.
10. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: The glitazones or insulin sensitizers. (Review). *Annual Review of Medicine* 2001; 52: 239–257.
11. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation* 2000; 101: 235–238.
12. Plosker GL, Figgitt DP. Repaglinide: a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. (Review). *Pharmacoeconomic* 2004; 22: 389–411.
13. Raskin P, Kalff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, Hale PM. Repaglinide vs. Nateglinide Metformin Combination Study Group. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diab Care* 2003; 26: 2063–2068.
14. Raskin P, McGill J, Sad MF, Cappleman JM, Kaye W, Khutoryansky N, Hale PM. Repaglinide/Rosiglitazone Study Group. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diab Med* 2004; 21: 329–335.
15. 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 3). *Lancet* 1998; 352: 837–853.