

Maciej T. Małecki, Jan Skupień

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Cukrzyca u starszego mężczyzny

Diabetes mellitus in ageing male

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 stanowi jeden z najważniejszych problemów epidemiologicznych ostatnich kilkudziesięciu lat. Według szacunków liczba chorych podwaja się co 30 lat. Częstość cukrzycy gwałtownie wzrasta wraz z wiekiem, dochodząc nawet do ponad 30% u osób po 60. roku życia. W ciągu ostatnich lat częstość cukrzycy zwiększała się szybciej u mężczyzn niż u kobiet. To sprawia, że mężczyzna w starszym wieku jest szczególnie narażony na tę chorobę. W niniejszej pracy omówiono patogenezę cukrzycy typu 2 u osób w starszym wieku, z uwzględnieniem zaburzeń swoistych dla płci męskiej. Przedstawiono też powikłania i problemy terapeutyczne występujące u osób w starszym wieku, a także preferowane metody leczenia tych chorych.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, starzenie się, płeć męska, powikłania cukrzycy

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is one of the most severe epidemiologic problems during last several dozens of years. According to the recent estimations the prevalence of diabetes doubles every 30 years. Diabetes prevalence quickly increases with age, achieving over 30% in the group of people over 60. Recently diabetes have displayed more rapid rise in males than in females. This makes an ageing male espe-

cially susceptible for diabetes mellitus. In this review the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in elderly was presented, together with specific features observed in males. In addition, the diabetic complications were described, with emphasis on therapeutic problems that are present in ageing patients, as well as the preferable treatment options in this group of subjects.

Key words: type 2 diabetes mellitus, ageing, male sex, diabetic complications

Epidemiologia cukrzycy w starzejącej się populacji

Cukrzyca to zespół chorób, których wspólną cechą jest przewlekłe występowanie podwyższonego stężenia glukozy. Współczesna klasyfikacja choroby obejmuje liczne jednostki nozologiczne, z których cukrzyca typu 2 jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych schorzeń przewlekłych [1]. Na drugim końcu szerokiego spektrum są rzadkie, specyficzne monogenowe formy cukrzycy — niektóre występujące z częstością 1 na kilka milionów. W wyniku doskonalenia metod terapeutycznych wydłużył się średni czas przeżycia chorych na cukrzycę. Obecnie lekarze zajmują się z pacjentami w podeszłym wieku z bardzo różnymi formami choroby, nawet z takimi, które są diagnozowane we wczesnym dzieciństwie. Jedyną wyróżnioną w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1999 roku [1] formą choroby, której z pewnością nie dotyczy niniejsze opracowanie, jest cukrzyca ciężarnych. Nie zmienia to faktu, że cukrzyca typu 2 jest najczęstszą diagnozą stawianą przez diabetologa u starzejącego się mężczyzny, bo właśnie ta choroba pojawia się u osób w wieku średnim i podeszłym. Większość pacjentów z tą formą choroby ukończyła

Adres do korespondencji: dr hab. med. Maciej Małecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum UJ
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
tel. (0 12) 421 37 94
e-mail: mmalecki@cm-uj.krakow.pl, malecki_malecki@yahoo.com
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 8-9, 349-353
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 08.08.2007 Przyjęto do druku: 14.08.2007

60 lat. Częstość cukrzycy w grupie 40-latków wynosi 3–5%, tymczasem wśród 60-latków może sięgać nawet 20–30% [2].

Cukrzyca, a przede wszystkim jej najczęstsza forma — uwarunkowana wieloczynnikowo cukrzyca typu 2 — jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych. Chorobowość w populacji światowej ocenia się na 2,8% (dane z 2000 r.). Obserwowany stały wzrost zapadalności pozwala przewidywać, że częstość cukrzycy w 2030 roku wyniesie 4,4% [3]. Chorobowość związana z cukrzycą typu 2 wzrasta wraz z wiekiem, ulegając zwielokrotnieniu między 40. a 60. rokiem życia. Interesująco przedstawia się chorobowość w zależności od płci w Stanach Zjednoczonych. W 1980 roku częstość cukrzycy u kobiet i mężczyzn była porównywalna. Tymczasem w 2003 roku częstość cukrzycy u mężczyzn była wyższa nawet o ponad 5% [2]. Przyczyny tego zjawiska nie są jasne, ale dane te sugerują, że starzejący się mężczyzna jest osobą szczególnie narażoną na cukrzycę.

Patogeneza cukrzycy typu 2 u mężczyzn w podeszłym wieku

Cukrzyca typu 2 jest chorobą wieloczynnikową, uwarunkowaną przyczynami genetycznymi i środowiskowymi. Jej patogeneza nadal pozostaje w znacznej mierze niejasna. Obserwuje się dwa podstawowe mechanizmy prowadzące do hiperglikemii wynikającej ze względnego niedoboru insuliny: upośledzenie wydzielania tego hormonu oraz obniżona wrażliwość na insulinę. Wiek jest bardzo silnym czynnikiem ryzyka cukrzycy, istnieją jednak kontrowersje dotyczące mechanizmów zwiększonej zapadalności u osób w starszym wieku. W jednym z interesujących badań dotyczących wpływu starzenia się na ryzyko cukrzycy typu 2 wykazano brak niezależnego związku między wiekiem a wskaźnikami tolerancji glukozy po uwzględnieniu w analizie masy ciała i aktywności fizycznej [4]. Zatem to nie sam wiek badanych, a postępująca wraz z wiekiem akumulacja trzewnej tkanki tłuszczowej i zmniejszenie aktywności fizycznej miałyby faktycznie odpowiadać za wzrost częstości choroby. Są to czynniki kojarzone z insulinopornością. Mechanizmami odpowiedzialnymi na poziomie komórkowym za zmniejszenie insulinowrażliwości miałyby być akumulacja lipidów wewnątrz miocytów [5], spadek stężenia adipokina zwiększających wrażliwość na insulinę, na przykład adiponektyny, oraz wzrastające w miarę starzenia się stężenia leptyny i cytokin prozapalnych, na przykład czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [6, 7]. W miarę starzenia wzrasta częstość występowania elementów zespołu metabolicz-

nego związanych z insulinopornością: nadciśnienia, otyłości i zaburzeń lipidowych [8]. Zatem to właśnie ten czynnik patogenetyczny miałby dominować u chorych w podeszłym wieku. Tymczasem inne obserwacje przeczą tym wnioskowi. Porównanie fenotypu chorych na cukrzycę w średnim i w podeszłym wieku wykazuje, że starsi chorzy mają mniejszą nadwagę i niższe średnie glikemie na czczo, co sugeruje mniejszy udział obniżonej insulinowrażliwości w patogenezie cukrzycy [9–11]. Przy okazji należy wspomnieć, że zastosowanie w diagnostyce wyłącznie oznaczenia glikemii na czczo jest niewystarczające i powoduje, iż u znacznego odsetka pacjentów w tej grupie wiekowej nie rozpoznaje się cukrzycy [12]. Dowodem istotnej roli upośledzonego wydzielania insuliny jest fakt, że u chorych w podeszłym wieku częściej obserwuje się kwasicę ketonową [11]. Swój udział dla mężczyzn w podeszłym wieku elementem patogenetycznym cukrzycy jest spadek stężenia męskich hormonów płciowych [13]. Jest to spowodowane hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Obniżone stężenie testosteronu może przyczyniać się do dysfunkcji mitochondriów i następowego pogorszenia wrażliwości na insulinę, a także do defektu wydzielniczego. Hipogonadyzm sprzyja również rozwojowi tkanki tłuszczowej. Hormonalna terapia zastępcza poprawia parametry metaboliczne, co przypisuje się zmniejszeniu ilości tkanki tłuszczowej [14]. Bezpośredni wpływ substytucji androgenowej na insulinowrażliwość pozostaje wątpliwy.

Skutki cukrzycy u chorych w podeszłym wieku

Niewłaściwie kontrolowana cukrzyca prowadzi do wielu groźnych powikłań. U chorych w starszym wieku zaobserwowano szybszą progresję przewlekłych mikronaczyniowych oraz makronaczyniowych powikłań cukrzycy [15]. Właściwa kontrola cukrzycy minimalizuje negatywny wpływ hiperglikemii na tempo ich progresji [16]. Powikłania cukrzycy są częstą przyczyną niepełnosprawności, inwalidztwa, zaburzeń widzenia, a nawet utraty wzroku, przy czym należy pamiętać, że oczne powikłania cukrzycy poza retinopatią obejmują również śrózżę. Organizm osoby w podeszłym wieku jest bardziej podatny na infekcje, a cukrzyca stanowi tu dodatkowy czynnik ryzyka [17]. Związane z cukrzycą zmniejszenie gęstości mineralnej kości wraz z podwyższonym ryzykiem upadków w dużym stopniu zwiększają zagrożenie złamaniami [10]. Bardzo poważnym problemem starości jest postępujące pogorszenie funkcji poznawczych [18, 19]. Cukrzyca przyspiesza ten proces w mechanizmie bezpośredniego neurotoksycznego dzia-

fania podwyższonego stężenia glukozy, a także poprzez związane z miażdżycą pogorszenie przepływu krwi w naczyniach mózgowych [20]. Na zaburzenie funkcji poznawczych mogą także wpływać częste hipoglikemie, będące również czynnikiem ryzyka upadków [21]. Z hiperglikemią wiążą się niedobory cynku, odgrywające rolę w patogenezie wspomnianego wcześniej hipogonadyzmu starczego [22, 23]. Swoistym dla mężczyzn powikłaniem cukrzycy jest impotencja. Zaburzenia wzwodu dotyczą niemal połowy mężczyzn z cukrzycą typu 2, a częstość tego zaburzenia wzrasta wraz z wiekiem i czasem trwania choroby [24]. Patomechanizm jest złożony i obejmuje dysfunkcję śródbłonna wiążącą się z obecnością zaawansowanych produktów glikacji [25], zaburzenia metabolizmu tlenu azotu [26, 27], działania endotelin [28] i sygnalizacji wewnątrzkomórkowej [29, 30]. Niebagatelną rolę odgrywają też zmiany neuropatyczne oraz miażdżycowe [31].

Leczenie cukrzycy u pacjentów w starszym wieku

W obowiązujących na świecie wytycznych dotyczących leczenia chorych na cukrzycę, na przykład *American Diabetes Association*, nie wskazuje się odmiennych celów terapeutycznych dla osób w starszym wieku [32]. Kryteria wyrównania cukrzycy są zatem takie same dla każdej grupy wiekowej. W leczeniu cukrzycy u osób w podeszłym wieku trzeba uwzględniać istotne różnice w przebiegu choroby. Taka tendencja znalazła swój wyraz w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), w których stworzono osobny rozdział dotyczący leczenia cukrzycy u chorych w podeszłym wieku [33]. Osiągnięcie celów terapeutycznych w leczeniu cukrzycy odgrywa kluczową rolę w zapobieganiu powikłaniom, a te zdarzają się ze szczególną częstością u starszych ludzi. Jednocześnie niedocukrzenia będące częstym powikłaniem intensywnego leczenia hipoglikemizującego są szczególnie groźne dla chorych w starszym wieku, często samotnych i niedołączonych, nieodczuwających odpowiednio wcześniej objawów ostrzegawczych, niejednokrotnie też słabo wyedukowanych. Leczenie musi zatem stanowić kompromis między dążeniem do prawidłowego wyrównania cukrzycy a opisanym ryzykiem niedocukrzeń. Mimo bezdyskusyjnej roli intensywnego leczenia cukrzycy w zapobieganiu jej powikłaniom, należy pamiętać, że rozwijają się one w ciągu wielu lat i u pacjentów w podeszłym wieku jakość życia często ma większe znaczenie niż wyrównanie metaboliczne, zwłaszcza wobec częstego współwystępowania innych nieuleczalnych chorób. W wytycznych PTD sankcjonuje się takie postępowanie u chorych ze spodziewaną dłu-

gością życia poniżej 10 lat. Kontrola glikemii w cukrzycy obejmuje oprócz farmakoterapii również leczenie niefarmakologiczne. Wysiłek fizyczny nie jest przeciwwskazany u starszych chorych i zapobiega obniżaniu się sprawności fizycznej pacjentów. Ilość i rodzaj wysiłku fizycznego są u takich osób ograniczone, czasem podejmowanie ćwiczeń jest niemożliwe. Mniejszą rolę niż u młodszych chorych przypisuje się diecie cukrzycowej. W badaniach przeprowadzonych wśród chorych w domach opieki nie wykazano istotnego pogorszenia wyrównania przy odstępstwach od diety cukrzycowej [34, 35]. U wielu pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza pensjonariuszy domów pomocy społecznej i zakładów opiekuńczo-leczniczych, obserwuje się wyniszczenie, niedożywienie i niedobory pokarmowe [36]. W tej sytuacji na pierwszy plan wysuwa się uzupełnianie tych niedoborów, a także dbałość o prawidłowe nawodnienie [37]. Leczenie doustnymi preparatami hipoglikemizującymi jest bardzo rozpowszechnione u chorych w podeszłym wieku. Należy mieć jednak świadomość ograniczeń takiego modelu leczenia. W wytycznych PTD [33] zwrócono uwagę na przeciwwskazanie do stosowania metforminy, jakim jest niewydolność nerek, częsta u chorych w podeszłym wieku, dodatkowo pogłębianą przez naturalny spadek filtracji kłębuszkowej wraz z wiekiem. Należy unikać pochodnych sulfonilomocznika starej generacji, na przykład długodziałającego chlorpropamidu. W stosunku do leków o krótkim czasie działania, zażywanych kilka razy dziennie, na przykład glinidów, można podejrzewać, że częściej ich dawki będą omyłkowo pomijane. Dużą ostrożność należy zachować podczas leczenia glitazonami; bardzo ważnym przeciwwskazaniem jest niewydolność serca, następnie choroby wątroby. Jednym z najczęściej stosowanych modeli leczenia u pacjentów w podeszłym wieku jest skojarzony model obejmujący leki doustne oraz jedno wstrzyknięcie insuliny. W licznych badaniach klinicznych nie wykazano przewagi (mierzonej stężeniem HbA_{1c}) insulinoaterapii za pomocą większej liczby wstrzyknięć w stosunku do opisanego modelu [38]. Badania jakości życia faworyzują tymczasem model terapii skojarzonej, niesie on ponadto mniejsze ryzyko hipoglikemii w stosunku do intensywnej insulinoaterapii [39]. Należy jednak mieć świadomość ograniczeń leczenia skojarzonego, które może być nieskuteczne przy głębokim defekcie wydzielania insuliny czy przeciwwskazaniach do stosowania leków doustnych. Ponadto jedno wstrzyknięcie insuliny nie odtwarza fizjologicznego profilu insulinemii w ciągu dnia i często nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii poposiłkowych. U chorych w podeszłym

wieku wymagających intensyfikacji insulinoterapii dobrym kompromisem jest konwencjonalna insulinoterapia za pomocą mieszanek. Należy wspomnieć, że leczenie cukrzycy nie sprowadza się wyłącznie do opanowania hiperglikemii, lecz obejmuje kontrolę gospodarki lipidowej, ciśnienia tętniczego, ważnym elementem jest edukacja terapeutyczna i redukcja masy ciała. Przykładem skuteczności wielokierunkowego leczenia cukrzycy jest udowodniona między innymi w badaniu UKPDS redukcja ryzyka zgonu (o 32%), udaru mózgu (o 44%) czy powikłań mikroangiopatycznych (o 37%) u chorych na cukrzycę, u których intensyfikowano leczenie przeciwnadciśnieniowe [40]. Właśnie w stosunku do terapii nadciśnienia u chorych na cukrzycę w starszym wieku istnieją najsilniejsze i najbardziej wiarygodne dane kliniczne potwierdzające skuteczność takiego postępowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Report of WHO Consultations. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
2. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. i wsp. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518–524.
3. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
4. Imbeault P., Prins J.B., Stolic M. i wsp. Aging per se does not influence glucose homeostasis: *in vivo* and *in vitro* evidence. *Diabetes Care* 2003; 26: 480–484.
5. Lowell B.B., Shulman G.I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005; 307: 384–387.
6. Haluzik M. Adiponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2005; 6: 988–993.
7. Matsuda Y., Tanioka T., Yoshioka T. i wsp. Gender differences in association of plasma adiponectin with obesity reflect resultant insulin resistance in non-diabetic Japanese patients with schizophrenia. *Psychiat. Clin. Neurosci.* 2005; 59: 266–273.
8. Zhu S., St-Onge M.P., Heshka S., Heymsfield S.B. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism* 2004; 53: 1503–1511.
9. Rodriguez-Saldana J., Morley J.E., Reynoso M.T. i wsp. Diabetes mellitus in a subgroup of older Mexicans: prevalence, association with cardiovascular risk factors, functional and cognitive impairment, and mortality. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50: 111–116.
10. Miller D.K., Lui L.Y., Perry H.M. 3rd, Kaiser F.E., Morley J.E. Reported and measured physical functioning in older innercity diabetic African Americans. *J. Gerontol. Med. Sci.* 1999; 54: 230–236.
11. Morley J.E. Diabetes mellitus: a major disease of older persons. *J. Gerontol. Med. Sci.* 2000; 55: M255–M256.
12. Harris M.I., Eastman R.C. Early detection of undiagnosed diabetes mellitus: a US perspective. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000; 16: 230–236.
13. Distiller L.A., Sagel J., Morley J.E., Seftel H.C. Pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1975; 24: 378–380.
14. Pitteloud N., Mootha V.K., Dwyer A.A. i wsp. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* 2005; 28: 1636–1642.
15. Rosenthal M.J., Fajardo M., Gilmore S., Morley J.E., Naliboff B.D. Hospitalization and mortality of diabetes in older adults. A 3-year prospective study. *Diabetes Care* 1998; 21: 231–235.
16. Nathan D.M., Singer D.E., Godine J.E., Harrington C.H., Perlmuter L.C. Retinopathy in older type II diabetics. Association with glucose control. *Diabetes* 1986; 35: 797–801.
17. Banerjee S., Banerjee M. Diabetes and tuberculosis interface. *J. Indian. Med. Assoc.* 2005; 103: 318, 320, 322.
18. Mooradian A.D., Perryman K., Fitten J., Kavonian G.D., Morley J.E. Cortical function in elderly non-insulin dependent diabetic patients. Behavioral and electrophysiologic studies. *Arch. Int. Med.* 1988; 148: 2369–2372.
19. Vanhanen M., Koivisto K., Kuusisto J. i wsp. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998; 21: 398–402.
20. Elias P.K., Elias M.F., D'Agostino R.B. i wsp. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1399–1395.
21. Matyka K., Evans M., Lomas J., Cranston I., Macdonald I., Amiel S.A. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 1997; 20: 135–141.
22. Niewoehner C.B., Allen J.I., Boosalis M., Levine A.S., Morley J.E. Role of zinc supplementation in type II diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1986; 81: 63–68.
23. Kinlaw W.B., Levine A.S., Morley J.E., Silvis S.E., McClain C.J. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1983; 75: 273–277.
24. Vickers M.A., Wright E.A. Erectile dysfunction in the patient with diabetes mellitus. *Am. J. Manag. Care* 2004; 10 (1 suppl.): S3–S11.
25. Cartledge J.J., Eardley I., Morrison J.F. Advanced glycation end-products are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation seen in diabetes. *BJU Int.* 2001; 87: 402–407.
26. Bivalacqua T.J., Usta M.F., Kendirli M. i wsp. Superoxide anion production in the rat penis impairs erectile function in diabetes: influence of *in vivo* extracellular superoxide dismutase gene therapy. *J. Sex Med.* 2005; 2: 187–197.
27. Tuncayengin A., Biri H., Onaran M. i wsp. Cavernosal tissue nitrite, nitrate, malondialdehyde and glutathione levels in diabetic and non-diabetic erectile dysfunction. *Int. J. Androl.* 2003; 26: 250–254.
28. Sullivan M.E., Dashwood M.R., Thompson C.S., Muddle J.R., Mikhailidis D.P., Morgan R.J. Alterations in endothelin B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits: potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction. *J. Urol.* 1997; 158: 1966–1972.
29. Chang S., Hypolite J.A., Velez M. i wsp. Downregulation of cGMP-dependent protein kinase-1 activity in the corpus cavernosum smooth muscle of diabetic rabbits. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004; 287: R950–R960.
30. Wang H., Eto M., Steers W.D., Somlyo A.P., Somlyo A.V. Rho-mediated Ca²⁺ sensitization in erectile function. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 30614–30621.
31. Hecht M.J., Neundorfer B., Kiesewetter F., Hilz M.J. Neuropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction. *Neurol. Res.* 2001; 23: 651–654.
32. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2006. *Diabetes Care* 2006; 29: S4–S42.
33. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8 (supl. A).
34. Tariq S.H., Karcic E., Thomas D.R. i wsp. The use of no-concentrated-sweets diet in the management of type 2 diabetes in nursing homes. *J. Am. Diet. Assoc.* 2001; 101: 1463–1466.

35. Coulston A.M., Mandelbaum D., Reaven G.M. Dietary management of nursing home residents with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51: 67–71.
36. Taylor B.C., Schreiner P.J., Stone K.L. i wsp. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52: 1479–1486.
37. Silver A.J., Morley J.E. Role of the opioid system in the hypodipsia associated with aging. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991; 40: 556–560.
38. Goudswaard A.N., Furlong N., Valk G.D., Stolk R.P., Rutten G.E.H.M. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 18: CD003418.
39. Raterink G. Diabetes update: injectable therapies for type 2 diabetes: practical applications for older adults with pancreatic failure. *Nurs. Clin. North. Am.* 2007; 42: 43–57.
40. Mooradian A.D., Chehade J. Implications of the UK prospective diabetes study: questions answered and issues remaining. *Drugs Aging* 2000; 16: 159–164.