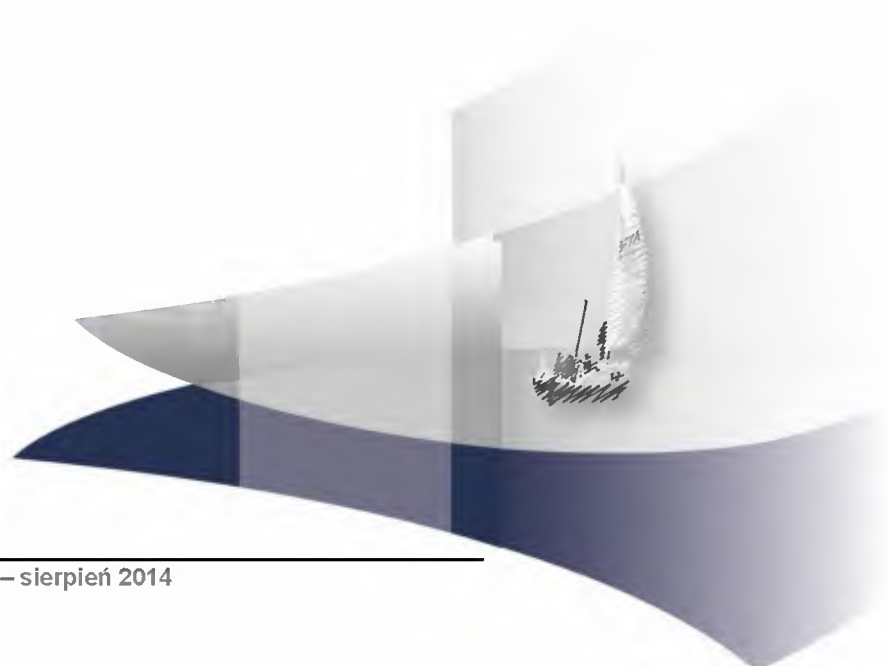


## **ANALIZA KLINICZNA**

### **ZASTOSOWANIE INSULINY GLARGINE (LANTUS®) W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2**

Wersja 1.0



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 25 lipca 2014 roku

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE]	analiza homogeniczności badań, analiza efektywności rzeczywistej, tekst analizy
[REDAKTOWANE]	kwalfikacja badań do analizy klinicznej, analiza efektywności rzeczywistej, ekstrakcja i opracowanie danych do analizy klinicznej,
[REDAKTOWANE]	strategia wyszukiwania, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, analiza badań obserwacyjnych
[REDAKTOWANE]	ekstrakcja danych do analizy klinicznej, poszerzona analiza bezpieczeństwa, badania w toku

Przy opracowywaniu niniejszego dokumentu wykorzystano fragmenty opracowania dotyczącego zastosowania IGLar w terapii T1DM oraz T2DM wykonanego w 2012 roku przez firmę HTA Consulting na zlecenie Sanofi Sp. z o. o.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDAKTOWANE]

## SPIS TREŚCI

<b>Kluczowe informacje.....</b>	<b>12</b>
<b>Streszczenie.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Wstęp i cel.....</b>	<b>21</b>
1.1.    Cel analizy klinicznej.....	21
1.2.    Definiowanie problemu decyzyjnego.....	21
<b>2. Problem zdrowotny.....</b>	<b>22</b>
2.1.    Definicja.....	22
2.2.    Epidemiologia.....	22
2.3.    Etiologia i patogenez.....	23
2.4.    Diagnostyka.....	24
2.5.    Przebieg choroby.....	25
2.5.1.  Powikłania ostre.....	25
2.5.2.  Powikłania przewlekłe.....	26
2.6.    Rokowanie.....	27
2.7.    Leczenie.....	27
2.7.1.  Cele terapeutyczne w cukrzycy.....	28
2.7.2.  Ogólne zasady postępowania farmakologicznego w cukrzycy.....	28
2.7.3.  Modele insulinoterapii.....	29
<b>3. Charakterystyka ocenianych interwencji.....</b>	<b>31</b>
3.1.    Insuliny.....	31
3.1.1.  Insulina glargine.....	31
3.1.2.  Insulina detemir.....	32
3.1.3.  Insulina NPH.....	33
3.1.4.  Mieszanki insulinowe.....	34
3.2.    Terapie nieinsulinowe.....	35
3.2.1.  Metformina.....	35
3.2.2.  Pochodne sulfonilomocznika.....	36
3.2.3.  Agoniści GLP-1.....	38
3.2.4.  Inhibitory DPP-4.....	40
3.2.5.  Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy.....	44
3.2.6.  Tiazolidynediony.....	46

3.2.7.	Inhibitory SGLT-2 .....	48
<b>4.</b>	<b>Metodyka analizy klinicznej.....</b>	<b>50</b>
4.1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej .....	50
4.2.	Kryteria włączenia do analizy.....	50
4.3.	Kryteria wykluczenia badań z analizy .....	51
4.4.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	52
4.4.1.	Strategia wyszukiwania.....	52
4.4.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	53
4.4.3.	Selekcja badań klinicznych .....	54
4.5.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	54
4.6.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	55
4.7.	Analiza statystyczna wyników.....	55
4.8.	Analiza heterogeniczności oraz kumulacja wyników badań klinicznych.....	56
4.9.	Ocena siły dowodów naukowych.....	56
<b>5.</b>	<b>Wyniki wyszukiwania badań klinicznych.....</b>	<b>57</b>
5.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	57
5.2.	Charakterystyka badań klinicznych.....	60
5.2.1.	IGlar w terapii dodanej do OAD.....	60
5.2.2.	IGlar w terapii dodanej do insuliny posiłkowej.....	69
5.2.3.	IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus.....	76
5.2.4.	Badania nierandomizowane.....	77
<b>6.</b>	<b>Wyniki analizy klinicznej.....</b>	<b>87</b>
6.1.	IGlar w terapii dodanej do OAD .....	87
6.1.1.	IGlar + OAD vs NPH + OAD.....	87
6.2.2.	IGlar + OAD vs MIX ± OAD.....	97
6.2.3.	IGlar + OAD vs IDet + OAD.....	112
6.2.4.	Podsumowanie.....	120
6.3.	IGlar w terapii dodanej do insuliny posiłkowej .....	124
6.3.1.	IGlar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD.....	124
6.3.2.	IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD .....	129
6.3.3.	IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD.....	139
6.3.4.	Podsumowanie.....	144
6.4.	IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD vs ± bolus .....	147
6.4.1.	Kontrola glikemii.....	147
6.4.2.	Końcowa dawka insuliny .....	147
6.4.3.	Przyrost masy ciała .....	148

6.4.4.	Satysfakcja z leczenia.....	148
6.4.5.	Jakość życia.....	148
6.4.6.	Epizody hipoglikemii.....	148
6.4.7.	Działania niepożądane.....	149
6.4.8.	Podsumowanie.....	150
<b>7.</b>	<b>Analiza efektywności rzeczywistej.....</b>	<b>151</b>
7.1.	Pacjenci niepoddani dotąd insulinoterapii.....	151
7.1.1.	Kontrola glikemii.....	151
7.1.2.	Końcowa dawka insuliny.....	155
7.1.3.	Zmiana masy ciała.....	158
7.1.4.	Epizody hipoglikemii.....	160
7.1.5.	Działania niepożądane.....	163
7.1.6.	Podsumowanie.....	164
7.2.	Pacjenci z historią wcześniejszej insulinoterapii.....	171
7.2.1.	Kontrola glikemii.....	171
7.2.2.	Końcowa dawka insuliny.....	177
7.2.3.	Zmiana masy ciała.....	180
7.2.4.	Satysfakcja z leczenia.....	182
7.2.5.	Epizody hipoglikemii.....	183
7.2.6.	Działania niepożądane.....	189
7.2.7.	Podsumowanie.....	192
<b>8.</b>	<b>Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....</b>	<b>198</b>
8.1.	Ryzyko rozwoju nowotworów.....	198
8.1.1.	Wpływ insulinoterapii na ryzyko nowotworów.....	198
8.1.2.	Wpływ insuliny glargine na ryzyko nowotworów.....	201
8.2.	Powikłania cukrzycy.....	210
8.3.	Dodatkowe informacje ze stron FDA, MHRA, EMA i URPL.....	212
8.4.	Dane z okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego.....	214
<b>9.</b>	<b>Opracowania wtórne.....</b>	<b>217</b>
<b>10.</b>	<b>Wnioski końcowe.....</b>	<b>229</b>
<b>11.</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>232</b>
<b>12.</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>233</b>
<b>13.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>239</b>
<b>14.</b>	<b>Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na wymogi rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....</b>	<b>252</b>

**15. Spis tabel.....254**

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ACE</b>	Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne ( <i>American College of Endocrinology</i> )
<b>ADA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne ( <i>American Diabetes Association</i> )
<b>AE/AEs</b>	Działanie/działania niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BIAsp</b>	Insulina dwufazowa aspart ( <i>Biphasic insulin aspart</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body mass index</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best standard care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>DTSQ</b>	Skala do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy ( <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> )
<b>EASD</b>	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą ( <i>European Association for the Study of Diabetes</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EXE</b>	Eksenatyd ( <i>Exenatide</i> )
<b>FBG</b>	Poziom glukozy na czczo we krwi ( <i>Fasting Blood Glucose</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FPG</b>	Poziom glukozy na czczo w surowicy ( <i>Fasting Plasma Glucose</i> )
<b>G</b>	System klasyfikacji siły dowodów naukowych (GRADE)

---

<b>G: N</b>	Grade: niski
<b>G: Ś</b>	Grade: średni
<b>G: W</b>	Grade: wysoki
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana ( <i>Glycated hemoglobin</i> )
<b>HI</b>	Insulina ludzka ( <i>Human Insulin</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>IAsp</b>	Insulina aspart ( <i>Insulin aspart</i> )
<b>IDet</b>	Insulina detemir ( <i>Insulin detemir</i> )
<b>IDF</b>	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna ( <i>International Diabetes Federation</i> )
<b>IGF</b>	Nieprawidłowa glikemia na czczo ( <i>Impaired Fasting Glycaemia</i> )
<b>IGlar</b>	Insulina glargine ( <i>Insulin glargine</i> )
<b>IGT</b>	Nieprawidłowa tolerancja glukozy ( <i>Impaired Glucose Tolerance</i> )
<b>IIT</b>	Intensywna insulinoterapia ( <i>Intensive Insulin Therapy</i> )
<b>ILis</b>	Insulina lispro ( <i>Insulin lispro</i> )
<b>INS</b>	Insulina
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention-To-Treat Analysis</i> )
<b>IVRS</b>	Komputerowy lub telefoniczny interaktywny system głosowy ( <i>Interactive voice response systems</i> )
<b>LAA</b>	Długodziałający analog insuliny ( <i>Long-acting Insulin Analogues</i> )
<b>LIR</b>	Liraglutyd



(Liraglutide)

<b>LM</b>	Mieszanka insuliny Lispro ( <i>Insulin Lispro Mixture</i> )
<b>LYX</b>	Liksyesenatyd ( <i>Lixysenatide</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>MDI</b>	Metoda wielokrotnych iniekcji insuliny ( <i>Multiple Daily Injection</i> )
<b>MET</b>	Metformina ( <i>Metformin</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacji Leków i produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention To Treat</i> )
<b>MIX</b>	Mieszanki insulinowe ( <i>Premixed insulin</i> )
<b>N</b>	Liczebność próby
<b>Nb</b>	Liczebność grupy badanej
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	Szkocka Agencja HTA ( <i>Scottish National Health Service</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>Nk</b>	Liczebność grupy kontrolnej
<b>NNH</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich w określonym czasie ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie ( <i>Number Needed-To-Treat</i> )
<b>NOS</b>	Skala oceny badań obserwacyjnych z grupą kontrolną ( <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> )

<b>NPH</b>	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania ( <i>Neutral Protamin Hagedorn</i> )
<b>NPL</b>	Protaminowana insulina lispro ( <i>Insulin lispro protamine</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized Controlled Trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie
<b>OAD</b>	Doustny lek przeciwcukrzycowy ( <i>Oral Antidiabetic Drug</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OGTT</b>	Test doustnego obciążenia glukozą ( <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>p</b>	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>PPG</b>	Glikemia poposiłkowa ( <i>Postprandial glucose</i> )
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>QOL</b>	Jakość życia ( <i>Quality of Life</i> )
<b>RAA</b>	Szybko działający analog insuliny ( <i>Fast/Rapid Acting Insulin Analog</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Bezwzględna różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SAE/SAES</b>	Ciężkie działanie/działania niepożądane ( <i>Serious Adverse Event(s)</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )

<b>SU</b>	Pochodne sulfonilomocznika ( <i>Sulphonylurea</i> )
<b>T1DM</b>	Cukrzyca typu 1 ( <i>Type 1 Diabetes Mellitus</i> )
<b>T2DM</b>	Cukrzyca typu 2 ( <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i> )
<b>TH</b>	Wynik testu heterogenetyczności
<b>TZD</b>	Tiazolidinediony ( <i>Thiazolidinedione</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WHR</b>	Stosunek obwodu talii do obwodu bioder ( <i>Waist-hip ratio</i> )
<b>ZHH</b>	Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny

## KLUCZOWE INFORMACJE

### Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej było *porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa IGlar względem pozostałych terapii insulinowych* u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) wymagających insulinoterapii.

### Wnioski z analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

**Tabela 1.**  
**Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej**

A large black rectangular area representing a redacted table. The table content is completely obscured by a solid black fill.

## STRESZCZENIE

### Cele

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa insuliny glargine (IGlar) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii insulinowych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) wymagających insulinoterapii.

### Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). W analizie klinicznej poszukiwano badań oceniających efektywność kliniczną IGlar dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (IGlar + OAD) lub do insuliny posiłkowej (IGlar + bolus) względem insuliny ludzkiej (NPH) oraz insuliny detemir (IDet) stosowanych w analogicznych schematach (tj. z OAD i/lub bolus), a także względem mieszanek insuliny ludzkiej lub jej analogów w monoterapii (MIX) lub w połączeniu z OAD (MIX + OAD). Kryteria włączenia do analizy spełniały badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone na populacji pacjentów z T2DM. Poszukiwano danych ukierunkowanych na ocenę IGlar w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### Charakterystyka badań klinicznych

#### *Badania randomizowane (RCT)*

[Redacted content]

Odnalezione badania RCT to w większości wielośrodkowe próby kliniczne, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W większości z nich raportowana metoda wygenerowania kodu randomizacji była prawidłowa, podobnie jak ukrycie kodu alokacji. Rodzaj otrzymywanej interwencji, z uwagi na różnice w sposobie ustalania dawek pomiędzy poszczególnymi insulinami, nie podlegał maskowaniu w żadnej z zakwalifikowanych prac. W większości badań raportowano pełną informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji. Zidentyfikowane prace cechowały się zróżnicowaną jakością metodologiczną ocenianą w skali Jadad (od niskiej

do średniej), przy czym w większości prac punktacja przyznana przy ich ocenie wskazała na średnią wiarygodność (3/5 pkt w skali Jadad).

**Badania nierandomizowane (nRCT)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wyniki analizy klinicznej w cukrzycy typu 2 na podstawie badań RCT**

***[Glar + OAD vs NPH + OAD w populacji nieleczonej uprzednio insuliną]***

[Redacted text block]



***IGlar + OAD vs MIX w populacji mieszanej pod względem wcześniejszego stosowania Insuliny***

[Redacted text block]

***IGlar + OAD vs MIX + OAD w populacji nieleczonej uprzednio insulina***

[Redacted text block]

***IGlar + OAD vs IDet OAD w populacji nieleczonej uprzednio insulina***

[Redacted text block]

***IGlar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w populacji uprzednio leczonej insuliną***

[Redacted text block]

***IGlar + bolus ± OAD vs MIX + OAD w populacji mieszanej pod względem wcześniejszej insulinoterapii***

[Redacted text block]

***IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w populacji mieszanej pod względem uprzedniego stosowania insulinoterapii***

[Redacted text block]

**Wyniki analizy klinicznej w cukrzycy typu 2 na podstawie badań oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną**

***Pacjenci niepoddani dotąd insulinoterapii***

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Pacjenci z historią wcześniejszej Insulinoterapii**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Poszerzona analiza bezpieczeństwa**

[Redacted text block]

**Wnioski końcowe**

[Redacted text block]



## 1. WSTĘP I CEL

### 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa insuliny glargine (IGlar) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii insulinowych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM).

### 1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Analiza kliniczna przeprowadzona została zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory i punkty końcowe), zdefiniowanym na etapie analizy problemu decyzyjnego (Tabela 2).

Tabela 2.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

Obszar	Definicja
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z T2DM wymagający leczenia z wykorzystaniem insuliny</li> </ul>
Oceniana interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulina glargine w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (IGlar + OAD) lub insuliny posiłkowej (IGlar + bolus)</li> </ul>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulina ludzka dodana do OAD (NPH + OAD) lub insuliny posiłkowej (NPH + bolus)</li> <li>Insulina Detemir dodana do OAD (IDet + OAD) lub insuliny posiłkowej (IDet + bolus)</li> <li>Mieszanki ludzkich insuliny lub analogów ludzkich insuliny (MIX)</li> </ul>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Kontrola glikemii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wpływ na HbA1c (redukcja stężenia, odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości)</li> <li>Wpływ na poziom glikemii na czczo (redukcja FPG/FBG, odsetek pacjentów uzyskujących docelowe FPG/FBG)</li> </ul> </li> <li>Końcowa dawka insuliny</li> <li>Przyrost masy ciała</li> <li>Jakość życia wg dowolnej skali i satysfakcja z leczenia wg DTSQ</li> <li><b>Epizody hipoglikemii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość hipoglikemii ogółem, objawowej, ciężkiej i nocnej</li> <li>Ryzyko hipoglikemii ogółem, objawowej, ciężkiej i nocnej</li> </ul> </li> <li><b>Działania niepożądane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs ogółem oraz: prowadzące do utraty z badania, związane z leczeniem, reakcje w miejscu podania</li> <li>SAEs ogółem oraz zgony i nowotwory</li> </ul> </li> </ul>

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Cukrzyca typu 2 to choroba **metaboliczna charakteryzująca się hiperglikemią** wynikającą z **defektu działania i wydzielania insuliny**. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia, zaburzenia czynności lub niewydolności różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. [1] Zgodnie z klasyfikacją etiologiczną zalecaną przez WHO wyróżniamy następujące typy cukrzycy: cukrzyca typu 1 (T1DM), cukrzyca typu 2 (T2DM), cukrzyca o znanej etiologii oraz cukrzyca ciężarnych. [2]

### 2.2. Epidemiologia

Według raportu GUS dotyczącego stanu zdrowia ludności Polski w roku 2009 liczba osób w wieku co najmniej 15 lat z rozpoznaną cukrzycą wyniosła około 1,7 mln osób co dowodzi, że choroba ta jest jednym z najczęściej występujących schorzeń w populacji osób starszych w Polsce. Współczynniki chorobowości wynoszą około 4,3% wśród mężczyzn oraz około 6,0% wśród kobiet. [3] Problemem pozostają jednak nadal przypadki cukrzycy nierozpoznanej. Jedynie 50–60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40–50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). [1]

Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy. Zgodnie z wynikami badania Poldiab przeprowadzonego w Polsce w roku 2004 u 89% pacjentów stwierdzono cukrzycę typu 2. Z kolei cukrzyca typu 1 występuje, zgodnie z wynikami badania Poldiab, jedynie u 10,1% pacjentów. U 0,9% pacjentów stwierdza się inne niż T1DM oraz T2DM typy cukrzycy. [4]

Ze względu na wysoki odsetek osób, u których choroba pozostaje wciąż niezdiagnozowana, dane dla zapadalności na cukrzycę są ograniczone. Szacuje się jednak, iż zapadalność na T2DM w Polsce wynosi około 200 przypadków na 100 000 osób/rok i dotyczy głównie osób po 30. roku życia. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem aż do 70. roku życia, później zmniejsza się. Chorobowość wynosi w Polsce około 1,6–3,7%, a umieralność około 15/100 000 osób, przy czym 70% zgonów występuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. [1] Z kolei na podstawie danych zebranych przez NFZ liczba osób z T2DM w Polsce w latach 2011 oraz 2012 wynosiła odpowiednio 2,27 i 2,22 miliona, co wskazywało na chorobowość sięgającą 5,9% oraz 5,8%. [5]

Według dostępnych prognoz chorobowość związana z cukrzycą na świecie będzie wzrastać. Szacuje się, że do roku 2030 (w porównaniu z rokiem 2010) odsetek osób dorosłych z cukrzycą wzrośnie o około 69% w krajach rozwijających się oraz o około 20% w krajach rozwiniętych. [6] Według szacunków IDF w Polsce liczba chorych z cukrzycą w przedziale wiekowym od 20 do 79 lat będzie

rosnąć i w 2035 osiągnie poziom 2,13 milionów, co przy malejącej populacji ogólnej, będzie odpowiadać chorobowości na poziomie 7,9 %. [7]

Prognozowaną wielkość populacji docelowej oraz szacunkową liczbę pacjentów, którzy w tej grupie chorych będą stosować IGlar według scenariusza aktualnego oraz po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla LAA podano poniżej (Tabela 3, Tabela 4). Oszacowania zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy wpływu na budżet stanowiącej część niniejszego raportu oceny technologii medycznej. [8]

**Tabela 3.**  
Liczba pacjentów w populacji docelowej na lata 2015-2016 [8]

Parametr	2015	2016
Liczba pacjentów z T2DM na insulinoterapii	546 980	571 976

**Tabela 4.**  
Liczba pacjentów stosujących LAA (w tym insulinę glargine w populacji docelowej)

Scenariusz analizy	Rodzaj LAA	2015	2016
Scenariusz aktualny	IGlar	27 890	34 723
	IDet	7 748	9 548
	Łącznie	35 639	44 271
Scenariusz prognozowany	IGlar	72 754	102 473
	IDet	20 212	28 178
	Łącznie	92 966	130 651

### 2.3. Etiologia i patogeneza

T2DM, zwana też cukrzycą insulino niezależną, rozwija się na skutek narastającej oporności mięśni szkieletowych i wątroby na insulinę, co początkowo prowadzi do kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu przez komórki trzustki (hyperinsulinemia), a następnie do wyczerpania się ich możliwości wydzielniczych. [9] W konsekwencji poziom glukozy we krwi jest stale podwyższony, co prowadzi do uszkodzenia wielu narządów i tkanek. [1]

Etiopatogeneza T2DM jest złożona. Rolę w jej powstaniu odgrywają zarówno **czynniki genetyczne**, jak i środowiskowe, a także różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność. [1] Do tej pory nie ustalono genów odpowiedzialnych za rozwój T2DM. Stwierdzono jedynie, że za zachorowanie może odpowiadać dziedziczenie wielogenowe. Z kolei za zmniejszenie wrażliwości tkanek organizmu na insulinę (insulinooporność) odpowiada uwarunkowany genetycznie defekt receptora insulinowego oraz genów kodujących białka postreceptorowe.

Do **czynników środowiskowych** predysponujących do rozwoju T2DM należą przede wszystkim otyłość (zwłaszcza typu wisceralnego) i mała aktywność fizyczna. Ryzyko rozwoju T2DM zwiększa się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (*body mass index*; BMI) oraz stosunku obwodu talii i bioder (*waist-hip ratio*; WHR). Ponadto, u osób otyłych, w związku z nadprodukcją wolnych kwasów tłuszczowych przez trzewną tkankę tłuszczową, hamowany jest metabolizm glukozy, co skutkuje kompensacyjnym wydzielaniem insuliny przez komórki  $\beta$ . To z kolei doprowadza do wyczerpania rezerw komórek  $\beta$  i załamania metabolizmu glukozy. [1]

## 2.4. Diagnostyka

Na podstawie opracowanych przez ADA (*American Diabetes Association*) standardów, przyjętych również przez PTD (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), rozpoznanie cukrzycy możliwe jest w przypadku:

- występowania u pacjenta objawów cukrzycy (polidypsja, poliuria, niewyjaśniona redukcja masy ciała) oraz stwierdzenia poziomu glukozy oznaczonego o dowolnej porze (glikemia przygodna) powyżej 200 mg/dl (11,1 mmol/l); lub
- dwukrotnego stwierdzenia poziomu glukozy w surowicy na czczo (8-14 godzin po spożyciu ostatniego posiłku) powyżej 126 mg/dl (7,0 mmol/l), lub
- dodatniego wyniku doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT), tzn. gdy glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą (2hPG) przekracza 200 mg/dl (11,1 mmol/l). [1, 2, 10]

Preferowaną metodą pomiaru glikemii jest jej oznaczenie w osoczu krwi żyłnej. Badanie OGTT jest wykonywane, jeśli wynik pomiaru glikemii przeprowadzonego jeden raz wyniesie 5,6–6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) oraz w sytuacji uzasadnionego podejrzenia nieprawidłowej tolerancji glukozy przy glikemii <5,6 mmol/l (100 mg/dl). [1]

Od 2010 r. w zaleceniach klinicznych ADA w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA1c, jednak pod warunkiem spełnienia standardów diagnostycznych (tj. pomiar metodą HPLC). Rozpoznanie cukrzycy następuje, gdy HbA1c > 6,5%. [1, 2] Jednak PTD nie zaleca stosowania oznaczenia HbA1c do diagnostyki cukrzycy z powodu braku wystarczającej standaryzacji metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustalenia wartości diagnostycznej HbA1c w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji. [10] Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.  
Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD [10]

Oznaczenie	Glikemia przygodna	Glikemia na czczo <sup>a</sup>	Glikemia 2 godziny OGTT
<b>Norma</b>	x	3,3 – 5,5 mmol/l (70 - 99 md/dl)	<7,8 mmol/l (<140 md/dl)
<b>Nieprawidłowa glikemia na czczo (IGF)</b>	x	5,6 - 6,9 mmol/l (100 - 125 md/dl)	x



Oznaczenie	Glikemia przygodna	Glikemia na czczo <sup>a</sup>	Glikemia 2 godziny OGTT
Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	x	x	7,8 - 11,1 mmol/l (140 - 199 mg/dl)
Cukrzyca <sup>c</sup>	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) <sup>b</sup>	7,0 mmol/l (≥126 mg/dl)	≥11,0 mmol/l (≥200 mg/dl)

a) stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej;

b) rozpoznanie cukrzycy, jeśli u chorego występują typowe objawy hiperglikemii (wzmoczone pragnienie, wielomocz, osłabienie, zmniejszenie masy ciała);

c) do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, przy czym dla glikemii na czczo, do rozpoznania cukrzycy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy uwzględnieniu ewentualnych czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia).

## 2.5. Przebieg choroby

T2DM rozpoczyna się zwykle okresem insulinooporności, której następstwem jest nadmierne kompensacyjne wydzielanie insuliny, które z jednej strony pozwala na utrzymanie prawidłowych wartości glikemii, ale z drugiej strony sprzyja rozwojowi powikłań naczyniowych. W tym okresie u większości chorych stosuje się leki doustne zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę oraz dietę i modyfikację stylu życia. W miarę trwania choroby rezerwy wydzielnicze trzustki ulegają wyczerpaniu, co w konsekwencji doprowadza do bezwzględnego niedoboru insuliny i konieczności stosowania leków pobudzających jej uwalnianie, a następnie do rozpoczęcia insulinoaterapii. [1]

Wspólną cechą wszystkich typów cukrzycy, w tym T2DM, jest utrzymująca się hyperglikemia, czyli podwyższony poziom glukozy we krwi. Manifestuje się on zazwyczaj poliurią, polidypsją, ogólnym osłabieniem, sennością, a czasem spadkiem wagi ciała, kwasicą ketonową, większą skłonnością do zakażeń oraz gorszym gojeniem się ran. W przebiegu cukrzycy, zwłaszcza nieprawidłowo leczonej lub nieleczonej, dochodzi do rozwoju powikłań, które dzieli się na wczesne, zwane również ostrymi, oraz o charakterze przewlekłym. [1]

### 2.5.1. Powikłania ostre

Utrzymywanie się znacznie podwyższonych wartości glikemii prowadzi w krótkim czasie do rozwoju ostrych powikłań cukrzycy. Wśród ostrych powikłań cukrzycy wyróżnia się:

- kwasicę i śpiączkę ketonową,
- zespół hiperglikemiczno-hipersomalny,
- kwasicę mleczanową [1]

Do wystąpienia **kwasicy i śpiączki ketonowej** dochodzi w sytuacji nagłego i znacznego niedoboru insuliny. Cechą charakterystyczną są ciała ketonowe obecne w surowicy i moczu oraz nadmierne wytwarzanie glukozy w wątrobie. Skutkuje to hiperglikemią, utratą glukozy z moczem, diurezą osmotyczną, odwodnieniem, zaburzeniami elektrolitowymi i kwasicą metaboliczną. **Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny (ZHH)** przejawia się zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, a także dysfunkcjami przemiany węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej, których przyczyną jest nagły niedobór insuliny. ZHH dotyczy najczęściej osób z T2DM przy zachowanym resztkowym

wydzielaniu insuliny. Przy ZHH dochodzi do hiperglikemii i odwodnienia, a osmolalność osocza wzrasta. Z kolei kwasica mleczanowa rozwija się przy beztlenowej przemianie glukozy. Stężenie kwasu mlekowego wynosi  $>5$  mmol/l.

Ponadto, u chorych przyjmujących terapię hipoglikemizującą może dochodzić do wystąpienia epizodów hipoglikemii, co najczęściej jest spowodowane nieadekwatnym dawkowaniem leków. Hipoglikemia polekowa to stan zmniejszenia glikemii do wartości  $<3,0$  mmol/l (55 mg/dl). Najczęstszymi objawami są nudności, ból głowy, poty, kołatanie serca, drzenia, głód oraz objawy neuroglikopenii. Epizody hipoglikemii mogą również wystąpić w wyniku okresowego zmniejszenia endogennego uwalniania glukozy lub zwiększonej insulinowrażliwości (np. po drastycznym obniżeniu masy ciała). Hipoglikemię dzieli się ze względu na stopień nasilenia objawów na:

- łagodną, kiedy chory sam potrafi przeciwdziałać objawom,
- umiarkowaną, kiedy chory wymaga pomocy drugiej osoby,
- ciężką, z utratą przytomności, wymagającą hospitalizacji. [1]

### 2.5.2. Powikłania przewlekłe

Długotrwałe utrzymywanie się podwyższonej glikemii (nawet nieznacznie powyżej wartości prawidłowych) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia przewlekłych powikłań cukrzycy pod postacią schorzeń mikro- i makronaczyniowych. Zmiany mikronaczyniowe dotyczyć mogą praktycznie każdego narządu, ale z klinicznego punktu widzenia istotne są:

- retinopatia,
- nefropatia,
- neuropatia. [11]

Na rozwój **retinopatii** wpływają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze, a także procesy, które prowadzą do rozwoju stresu oksydacyjnego i nadmiernej produkcji czynników wzrostowych. Wg WHO wyróżnia się retinopatię: nieproliferacyjną z lub bez makulopatii, przedproliferacyjną oraz proliferacyjną z lub bez powikłań. Wśród innych powikłań ocznych wymienia się: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćmę oraz jaskrę wtórną, krwotoczną. [1]

Hiperglikemia prowadzi również do **postępującej choroby nerek**. Zwiększając przepływ krwi, powoduje, że w kłębuszkach i w naczyniach krwionośnych nerek gromadzą się różne substancje (np. sorbitol), a także wpływa na wytwarzanie się wielu substancji aktywnych. Czynniki te powodują zaburzenie czynności nefronów oraz wywołują ich zapalenie. Początkowo rezultatem zaburzeń jest białkomocz, a następnie dochodzi do stwardnienia kłębuszków włóknienia miąższu nerek i rozwoju ich niewydolności. Mikroalbuminuria (niewielkie ilości albuminy w moczu) jest pierwszym objawem cukrzycowego uszkodzenia nerek. [12]

**Neuropatia** jest natomiast najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Na skutek czynników metabolicznych (hiperglikemii, stresu oksydacyjnego, niedoboru czynnika wzrostowego nerwów i jego

receptora oraz innych czynników troficznych), naczyniowych (zmian reologicznych, miażdżycy, zmian w naczyniach odżywczych nerwów) oraz genetycznych dochodzi do pogarszania czynności włókien nerwowych. Wskazuje się na uogólnione symetryczne polineuropatie oraz ogniskowe i wielogniskowe neuropatie. Ze względu na obraz kliniczny wyróżniamy: przewlekłe neuropatie bólowe oraz neuropatie autonomiczne (układu krążenia, przewodzenia pokarmowego, układu moczowo-płciowego, narządu wzroku, zaburzenia potliwości, smaku i wydzielania wewnętrznego). Konsekwencją zmian o charakterze neuropatycznym jest również zespół stopy cukrzycowej. [1]

Z kolei do powikłań o charakterze makronaczyniowym zaliczane są: choroba niedokrwienności serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych i nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z T2DM, u których wystąpiła mikroalbuminuria, są obciążeni wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Cukrzyca z powodu insulinooporności oraz dyslipidemii aterogennej przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka. [1]

Inne przewlekłe powikłania cukrzycy to: zmiany skórne (np. zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa), stawowe (np. zespół ograniczonej ruchomości stawów), kostne (np. osteopenia i osteoporoza) psychologiczne i psychiczne. [1]

W badaniach randomizowanych wykazano, że prawidłowa kontrola metaboliczna cukrzycy zmniejsza ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. W badaniu UKPDS, u chorych z T2DM w grupie z wyższymi wartościami HbA1c, częściej występowały powikłania mikronaczyniowe, a w obserwacyjnej analizie danych z tego badania (*post-hoc*) wykazano, że wraz ze wzrostem poziomu HbA1c o 1 punkt procentowy istotnie statystycznie rośnie ryzyko zawału serca, udaru mózgu i powikłań sercowo-naczyniowych ogółem. [11]

## 2.6. Rokowanie

Na rokowanie w T2DM mają wpływ przede wszystkim powikłania sercowo-naczyniowe, których ryzyko wystąpienia wzrasta wraz ze wzrostem poziomu HbA1c. W badaniu UKPDS wykazano, że obniżenie poziomu HbA1c o 1 punkt procentowy powoduje zmniejszenie ryzyka zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12%, a także zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%. [1, 13]

## 2.7. Leczenie

Leczenie cukrzycy ukierunkowane jest na wyrównanie poziomu glikemii za pomocą diety, modyfikacji stylu życia, doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insuliny. Stosowanie leków obniżających poziom glikemii (doustnych lub insuliny) zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko to w przypadku stosowania leków doustnych jest stosunkowo niewielkie, natomiast znacznie rośnie u pacjentów stosujących insulinę. [1]

### 2.7.1. Cele terapeutyczne w cukrzycy

Celem terapeutycznym w leczeniu cukrzycy jest wyrównanie poziomu glikemii do wartości docelowych (Tabela 6), co sprzyja zmniejszeniu ryzyka rozwoju zarówno wczesnych, jak również przewlekłych powikłań cukrzycy. [10] Zaleca się indywidualizowanie intensywności leczenia hipoglikemizującego (wartości docelowe glikemii oraz czas ich osiągnięcia). Należy tutaj uwzględnić stopień ryzyka hipoglikemii, stopień edukacji pacjenta oraz stosunek korzyści i ryzyka uzyskania wartości docelowych. W szczególnych sytuacjach (np. w starszym wieku lub przy obecności zaawansowanych powikłań) wartości docelowe należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku miesięcy. U osób starszych, (>70 roku życia), u których dodatkowo występują schorzenia towarzyszące, kryteria wyrównania winny być złagodzone do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. [10] Nie należy zmniejszać glikemii gwałtownie, ze względu na wzrost ryzyka hipoglikemii oraz ryzyko przejściowej progresji powikłań mikroangiopatycznych (przede wszystkim retinopatii). [1]

Podstawową zasadą współczesnego leczenia cukrzycy jest postępowanie wieloczynnikowe mające na celu modyfikację stylu życia oraz diety, terapię nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, redukcję masy ciała i pomoc w rzuceniu palenia. Istotne jest również leczenie powikłań cukrzycowych (laseroterapia, zapobieganie i leczenie nefropatii). [1, 2, 10, 14] Badania wskazują również, iż stosowanie statyn zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca oraz udaru mózgu, nawet u pacjentów z wyjściowo prawidłowym poziomem cholesterolu. [14]

**Tabela 6.**  
Kryteria kontroli glikemii i stopnia jej wyrównania

	WYTYCZNE ADA [2]	WYTYCZNE ACE/AACE [15, 16]	WYTYCZNE IDF [17]	WYTYCZNE PTD [10]
<b>HbA1c</b>	<7% <sup>1,2</sup>	≤ 6,5%	<7%	≤7% <sup>2,3</sup>
<b>FPG</b>	70-130 mg/dl (3,9-7,2 mmol/l)	<110 mg/dl (<6,1 mmol/l)	115 mg/dl (6,5 mmol/l)	Nie określono
<b>PPG</b>	<180 mg/dl (<10 mmol/l)	<140 mg/dl (<7,8 mmol/l)	9,0 mmol/l (160 mg/dl)	Nie określono

1) u indywidualnych pacjentów zaleca się dążenie do poziomu <6,5%, o ile jest to możliwe bez istotnego zwiększenia częstości hipoglikemii;  
2) u pacjentów z poważnymi hipoglikemiami w wywiadzie, powikłaniami mikro- i makronaczyniowym, u osób starszych i z krótką oczekiwaną długością życia, chorobami współtowarzyszącymi oraz długotrwałą cukrzycą zaleca się dążenie do poziomu ≤8%;  
3) u chorych z krótkotrwałą cukrzycą należy dążyć do poziomu ≤6,5%.

### 2.7.2. Ogólne zasady postępowania farmakologicznego w cukrzycy

Leczenie T2DM polega na kontroli gospodarki węglowodanowej w celu zapobiegnięcia przewlekłym powikłaniom oraz leczeniu wszystkich zaburzeń towarzyszących. Próby wyrównania glikemii rozpoczyna się od modyfikacji diety i stylu życia, następnie wdraża się doustne leki hipoglikemizujące. Istnieje kilka modeli podawania doustnych leków przeciwcukrzycowych. Zwykle zaczyna się od monoterapii, a preferowaną opcję stanowi metformina. W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem



niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek. [10] W przypadku braku dobrego wyrównania glikemii dołączany jest drugi, a czasem również trzeci lek doustny z innej grupy niż dotychczas stosowane. Terapia trzema lekami nie może jednak opóźnić uzasadnionego włączenia insulinoterapii. [10] Insulinoterapię rozpoczyna się w przypadku wtórnej nieskuteczności leków doustnych (wyczerpanie się rezerw wydzielniczych komórek trzustki) lub przeciwwskazań do ich stosowania. Bezwzględny wskazaniem do rozpoczęcia insulinoterapii w noworozpoznanej cukrzycy jest glikemia na czczo  $>16,7$  mmol/l oraz obecność powikłań cukrzycy. Insulinę powinno się włączyć ponadto u kobiet w ciąży, w przypadku cukrzycy typu LADA, cukrzycy związanej z mukowiscydozą niezależnie od poziomu glikemii oraz w T2DM po nieskutecznej terapii lekami doustnymi (HbA1c  $>7\%$ ). W cukrzycy typu 2 istnieje kilka różnych schematów insulinoterapii. [1, 10]

### 2.7.3. Modele insulinoterapii

Insulinoterapia zmierza do odwzorowania naturalnego dobowego rytmu wydzielania insuliny u ludzi zdrowych, u których w okresach międzyposiłkowych uwalniane są niewielkie dawki insuliny, natomiast w trakcie posiłków ma miejsce dodatkowy szybki wzrost poziomu insuliny w odpowiedzi na bodziec pokarmowy. Stały poziom insuliny między posiłkami zapewniają tzw. insuliny bazalne, charakteryzujące się powolnym wchłanianiem z miejsca wstrzyknięcia i długim czasem działania. Wyróżnia się wśród nich insuliny długodziałające np. insulina ultralente<sup>1</sup>, insuliny o pośrednim czasie działania (insulina NPH) oraz długodziałające analogi insuliny ludzkiej. Natomiast okołoposiłkowy wyrzut insuliny uzyskuje się dzięki insulinom krótkodziałającym, które podawane są na około 30 min przed spożyciem posiłku lub za pomocą szybko działających analogów insuliny stosowanych tuż przed lub w trakcie posiłku. Dostępne są również mieszanki insulinowe, które w swym składzie (w jednym podajniku) zawierają insulinę krótkodziałającą (lub szybko działający analog) oraz insulinę izofanową. [1]

Obecnie, we wszystkich modelach terapii, insuliną w T2DM zalecana jest metformina, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania. W zależności od wzajemnej kombinacji poszczególnych typów insuliny można uzyskać różne modele insulinoterapii, dostosowane do zapotrzebowania:

#### Insulinoterapia prosta

Obejmuje skojarzone leczenie insuliną bazalną i lekami doustnymi (OAD). Insulinę bazalną podaje się raz dziennie, w przypadku hiperglikemii porannej – wieczorem, zaś w przypadku normoglikemii rano - na czczo, natomiast w ciągu dnia pacjent przyjmuje leki doustne. [10] Jako insulinę bazalną w polskich warunkach można zastosować insulinę NPH lub LAA (długodziałający analog). Schemat ten wdrażany jest w przypadku nieskuteczności leków doustnych i traktowany bywa jako łagodne przejście od terapii doustnej do insulinoterapii. Początkowa dawka wynosi 0,2 j./kg. Wyrównanie

---

<sup>1</sup> w Polsce niedostępna

glikemii jest weryfikowane w ciągu 10–14 dni, a dawka jest zwiększana o 4–8 j. W przypadku, gdy dawka insuliny przekracza 40 j./dobę, zalecane jest rozpoczęcie insulinoterapii złożonej. [1]

### **Insulinoterapia złożona**

Zwykle po jakimś czasie możliwość skutecznego stosowania schematu prostego ulega wyczerpaniu, co wymusza zmianę terapii na schemat oparty na mieszankach insulinowych (2 lub 3 wstrzyknięcia) lub zastosowanie intensywnej insulinoterapii.

1. Mieszanki insulinowe (MIX) – stosowane często w terapii T2DM - mają dwa szczyty działania. Pierwszy spowodowany składową krótkodziałającą, drugi składową o pośrednim czasie działania. Ze względu na czas działania (10-16 godzin) wymagają małej liczby wstrzyknięć (najczęściej dwóch), ale nie zapewniają zwykle pełnej kontroli glikemii. Znajdują zastosowanie głównie u osób starszych i mniej sprawnych, u których pełne wyrównania metaboliczne są bardzo trudne z uwagi na trudności w częstym pomiarze glikemii oraz dostosowywaniu dawek insuliny do aktualnego poziomu glikemii. [1]
2. Leczenie „intensyfikowane” jest to modyfikacja stosowania mieszanek insulinowych, co pozwala na zmiany pory posiłku popołudniowego. Jest zalecane także w przypadku, gdy dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosi >80 j. Polega na dodatkowym podaniu insuliny szybko- lub krótkodziałającej przed południowym posiłkiem. [1]
3. Intensywna insulinoterapia (IIT) jest podstawowym sposobem leczenia cukrzycy typu 1, ale stosuje się ją również w zaawansowanej T2DM. W schemacie tym podaje się insulinę o działaniu przedłużonym lub analog długodziałający raz lub dwa razy na dobę, co zapewnia stały podstawowy poziom insuliny między posiłkami. W porze głównych posiłków pacjent otrzymuje natomiast krótkodziałającą insulinę lub szybko działający analog. Schemat ten naśladuje dobowy, fizjologiczny rytm wydzielania insuliny. [1]
4. Intensywna insulinoterapia czynnościowa to modyfikacja powyższego modelu w zależności od pory i składu posiłku czy też wysiłku fizycznego i jego intensywności. Wymaga współpracy ze strony pacjenta, ponieważ to on ustala czas podania i dawkę insuliny. [1]

Zasadą postępowania terapeutycznego w cukrzycy obecnie jest nie tylko kontrola gospodarki węglowodanowej, ale również leczenie wszystkich zaburzeń towarzyszących, takich jak: zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze i inne choroby układu krążenia. Wymagane jest także zmniejszenie masy ciała (w przypadku nadwagi lub otyłości) oraz wprowadzenie modyfikacji stylu życia poprzez zwiększenie aktywności fizycznej i wprowadzenie właściwej diety. Te wieloczynnikowe działania mają na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. [1]

## 3. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

### 3.1. Insuliny

#### 3.1.1. Insulina glargine

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długodziałające (ATC: A10AE04). [18, 19]

**Mechanizm działania:** podstawowe działanie IGLar polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzanie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzanie glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych oraz proteolizę i nasila syntezę białek. IGLar rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do iniekcji. Po podaniu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, co prowadzi do powstania mikroprecypitatu, z którego uwalniane są w sposób ciągły małe ilości IGLar, co zapewnia przedłużone działanie leku i utrzymanie jego stężenia w surowicy krwi na stałym, przewidywalnym poziomie. IGLar jest metabolizowana do 2 aktywnych metabolitów: M1 i M2. [18, 19]

**Wskazania do stosowania:** wskazanie rejestracyjne IGLar obejmuje leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.

**Dawkowanie i sposób podania:** IGLar wstrzykuje się podskórnie, raz na dobę, zawsze o tej samej porze. Dawkowanie należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z T2DM insulinę glargine można stosować w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. [18, 19]

**Przeciwwskazania:** zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. [18]

**Działania niepożądane:** najczęstszym ( $\geq 1/10$ ) działaniem niepożądanym występującym w leczeniu IGLar jest hipoglikemia. Do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych należy lipohypertrofia oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. [18]

**Rejestracja:** pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej IGLar uzyskała w dniu 9 czerwca 2000 roku, po raz ostatni zostało ono przedłużone dnia 9 czerwca 2010 roku. Na terenie Stanów Zjednoczonych zarejestrowano IGLar w dniu 20 kwietnia 2000 roku. [18, 19]

**Status refundacyjny:** insulina glargine (Lantus) znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce. IGLar jest finansowana u chorych z T2DM leczonych insuliną NPH od co najmniej

6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c  $\geq$  8% lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. Dodatkowo, lek ten jest refundowany w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2. roku życia. [20]

**Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Lantus, Optisulin) [21]

### 3.1.2. Insulina detemir

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długodziałające (ATC: A10AE05). [22]

**Mechanizm działania:** IDet jest rozpuszczalnym, długodziałającym analogiem insuliny, stosowanym jako insulina bazalna. Podstawowe działanie IDet polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi poprzez wiązanie się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych. Ułatwia to wychwyty glukozy oraz jednocześnie hamuje uwalnianie glukozy z wątroby. [22, 23]

**Wskazania do stosowania:** wskazanie rejestracyjne IDet obejmuje leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. [22, 23]

**Dawkowanie i sposób podania:** IDet wstrzykuje się podskórnie, zawsze o tej samej porze, raz lub dwa razy na dobę. IDet może być stosowana jak insulina bazalna (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus), doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub liraglutylem. Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie. [22]

**Przeciwwskazania:** zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. [22]

**Działania niepożądane:** bardzo często ( $\geq$  1/10) występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia IDet jest hipoglikemia. Do często ( $\geq$  1/100 do  $<$  1/10) występujących działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia. [22]

**Rejestracja:** pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej IDet uzyskała w dniu 1 czerwca 2004 roku. Na terenie Stanów Zjednoczonych rejestracja IDet nastąpiła w dniu 16 czerwca 2005 roku. [22, 22]

**Status refundacyjny:** insulina detemir (Levemir) znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce. IDet jest finansowana u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c  $\geq$  8% lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. Dodatkowo, lek ten jest refundowany w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia. [20]



**Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce:** Novo Nordisk A/S Novo Nordisk Production (Levemir) [21]

### 3.1.3. Insulina NPH

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina ludzka (ATC: A10AC01). [24]

**Mechanizm działania:** insuliny izofanowe o pośrednim czasie działania (neutral protamin Hagedorn - NPH) związane są w postaci kryształków tetragonalnych z protaminą i cynkiem w buforze fosforanowym, identyczne z insuliną ludzką. Insulina NPH otrzymywana jest za pomocą inżynierii genetycznej po zaprogramowaniu odpowiednimi genami plazmidów bakterii *E. coli* lub drożdży piekarskich. Początek działania występuje w ciągu 1,5 godziny, szczyt działań między 4. a 12. godziną, natomiast całkowity czas działania wynosi około 24 godziny. Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwionego metabolizowania glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie dochodzi do wiązania insuliny z odpowiednimi receptorami. Poza tym działanie hipoglikemizujące wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby. [24, 25]

**Wskazania do stosowania:** wskazanie rejestracyjne insuliny NPH obejmuje leczenie cukrzycy. [24]

**Dawkowanie i sposób podania:** dawkowanie insuliny NPH określa się indywidualnie na podstawie kontroli glikemii. Lekarz określa, czy jest potrzebne jedno, czy kilka podskórnych wstrzyknięć w ciągu dnia. W intensywnej insulinoterapii insulina NPH może być stosowana jako insulina bazalna (wieczorne i/lub poranne wstrzyknięcie) z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. [24, 25]

**Przeciwwskazania:** zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz hipoglikemia. [24]

**Działania niepożądane:** najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. [24]

**Rejestracja:** Insulina NPH dostępna jest na rynku farmaceutycznym od wielu lat. Dopuszczenie do obrotu NPH podlegało regulacjom lokalnym, dodatkowo rejestrację ważną na terenie całej Unii Europejskiej insulina NPH (Insulatard Penfill) uzyskała w dniu 7 października 2002 roku. [24]

**Status refundacyjny:** w Polsce znajdują się w wykazie leków refundowanych: Insulatard Penfill, Insuman Basal, Gensulin N, Humulin N oraz Polhumin N. [20]

**Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce:** Novo Nordisk A/S (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

(Insuman Basal), Bioton S.A. (Gensulin N), Lilly France S.A.S., Francja (Humulin N, Humulin N KwikPen), Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. (Polhumin N) [26]

### 3.1.4. Mieszanki insulinowe

#### Grupa farmakoterapeutyczna:

- leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi (ACT: A10AD05, ACT: A10AD04). [27, 28]
- leki stosowane w cukrzycy, insuliny ludzkie i analogi do wstrzykiwań, połączenie umiarkowanie i szybko działających insulin (ATC: A10AD01). [29]

**Mechanizm działania:** podstawowe działanie mieszanek insulinowych polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Ponadto, mieszanki insulinowe mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. Zwiększają transport glukozy do komórek i nasilają syntezę glikogenu w tkance mięśniowej i wątrobie, jednocześnie obniżają intensywność procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów. [27–29]

**Wskazania do stosowania:** wskazania rejestracyjne mieszanek insulinowych obejmują leczenie cukrzycy u pacjentów, którzy wymagają stosowania insuliny. [27, 29]

**Dawkowanie i sposób podania:** dawkowanie mieszanek insulinowych określa się indywidualnie, biorąc pod uwagę stężenie glukozy we krwi, rodzaj preparatu i dawkowanie insuliny (wielkość dawki i czas podawania), stosowaną dietę, poziom aktywności fizycznej i tryb życia pacjenta. [27–29]

**Przeciwwskazania:** zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz hipoglikemia. [27–29]

**Działania niepożądane:** bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występującym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia mieszankami insulinowymi jest hipoglikemia. Poza tym często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występują reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia. [27–29]

**Rejestracja:** pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce mieszanka insulinowa Humulin M3 uzyskała 16 lipca 1992 roku. [30] Na terenie Stanów Zjednoczonych pierwsze dopuszczenie do obrotu mieszanka insulinowa Humulin 70/30 uzyskała w dniu 25 kwietnia 1989 roku. [31] Pozwolenia ważne na terenie całej Unii Europejskiej mieszanka insulinowa Humalog Mix25 otrzymała 30 kwietnia 1996 roku, NovoMix 30 Penfill otrzymała 1 sierpnia 2000 roku, natomiast Insulin Human Winthrop Comb 15 otrzymał 17 stycznia 2007 roku. Na terenie Stanów Zjednoczonych rejestracja mieszanki insulinowej Humalog Mix 75/25 nastąpiła w dniu 22 grudnia 1999 roku. [27–29, 32]

**Status refundacyjny:** mieszanki insulinowe znajdują się w wykazie leków refundowanych (Tabela 7). [20]

**Wytwórcy i preparaty do puszczone do obrotu w Polsce:** w tabeli poniżej zestawiono dostępne na terenie Polski mieszanki insulinowe. (Tabela 7) [20, 21, 26]

**Tabela 7.**  
Mieszanki insulinowe dopuszczone do obrotu w Polsce

Mieszanki insulinowe	Składowa szybko działająca	Składowa o pośrednim czasie działania	Status refundacyjny	Wytwórca
Actraphane NovoLet 10/20/30/40/50 Actraphane Penfill 10 /20/30/40/50 Actraphane 30 Actraphane 30 FlexPen Actraphane 30 InnoLet	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	Brak refundacji	Novo Nordisk
Insulin Human Winthrop Comb 15/25/30/50	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	Brak refundacji	Sanofi-Aventis
Insuman Comb 15/25/30/50	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	<b>Refundowany:</b> Insuman Comb 25-	Sanofi-Aventis
Mixtard 30 Mixtard 30 FlexPen Mixtard 30 InnoLet Mixtard NovoLet 10/20/30/40/50 Mixtard Penfill 10/20/30/40/50	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	<b>Refundowane:</b> Mixtard Penfill 30/40/50	Novo Nordisk
Gensulin M30/M40/M50	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	<b>Refundowany</b>	Bioton S.A.
Polhumin Mix-2/3/4/5	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	<b>Refundowany</b>	"Polfa" S.A.
Humalog Mix 25/Mix 50/NPL Humalog Pen Mix 25/Mix 50/NPL Humalog KwikPen Mix25/Mix 50 Humalog HumaJect Mix 25/Mix 50/NPL	Insulina lispro	Zawiesina protaminowa insuliny lispro	<b>Refundowane:</b> Humalog Mix25/50	Eli Lilly
Humulin M3 (30/70)	Insulina ludzka rozpuszczalna	Insulina izofanowa	<b>Refundowany</b>	Eli Lilly
Liprolog Mix25 Liprolog KwikPen Mix25/Mix 50 Liprolog Mix 50 Liprolog Pen Mix25/Mix50	Insulina lispro	Zawiesina protaminowa insuliny lispro	Brak refundacji	Eli Lilly
NovoMix FlexPen 30/50/70 NovoMix Penfill 30/50/70	Insulina aspart	Insulina aspart krystalizowana z protaminą	<b>Refundowane:</b> NovoMix Penfill 30/50	Novo Nordisk

## 3.2. Terapie nieinsulinowe

### 3.2.1. Metformina

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne biguanidu. Kod ATC: A10 BA02. [33]

**Mechanizm działania:** Zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Chlorowodorek metforminy hamuje glukoneogenezę i glikoneogenezę w wątrobie przez co zmniejsza wytwarzanie glukozy, zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach poprzez zwiększenie obwodowego wychwytu glukozy oraz jej zużycia, a także opóźnia absorpcję glukozy w jelicie. [33]

**Wskazania do stosowania:** Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów otyłych, u których za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. [33]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** Preparat stosowany doustnie. W monoterapii lub skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi stosuje się dawkę początkową 500 mg 2 lub 3 razy na dobę, w czasie lub po posiłku, maksymalna zalecana dawka wynosi 3g na dobę. W skojarzeniu z insuliną metforminę stosuje się w dawce początkowej 500 mg 2 lub 3 razy na dobę. [33]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na chlorowodorek metforminy lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu, cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy, niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), ostre choroby wiążące się z ryzykiem niewydolności nerek tj. odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod a także ostre lub przewlekłe choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm i karmienie piersią. [33]

**Działania niepożądane:** do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem metforminy zalicza się zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (rumień, świąd skóry, pokrzywka) często występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem metforminy są zaburzenia smaku. [33]

**Rejestracja:** Metformaina jest stosowana w Polsce od dawna i obecnie na rynku znajduje się szereg preparatów generycznych tego leku. [26]

**Refundacja:** Obecnie w Polsce refundowane są następujące preparaty metforminy: Avamina (Bioton Polska); Etform (Sandoz GMBH); Formetic (Polpharma S.A.); Glucophage (Merck Sante); Glucophage XR (Merck Sante); Metfogamma (Worwag Pharma GMBH & CO.); Metformax (Teva); Metformin Bluefish (Bluefish Pharmaceuticals); Metformin Galena (Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy "GALENA"), Metifor (Polfarmex S.A.), Siofor (Berlin Chemie). [34]

### 3.2.2. Pochodne sulfonilomocznika

W Polsce są dostępne cztery preparaty z grupy pochodnych sulfonilomocznika (SU) są to glipizyd, glimepiryd, gliklazyd, glikwidon. [35–39]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Glipizyd: doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne sulfonilomocznika (kod ATC: A10 BB07), Glimepiryd: leki obniżające poziom glukozy, inne niż insulina, sulfonamidy, pochodne sulfonilomocznika ( kod ATC: A10B B12) ; Glikwidon, Glikazyd: doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne sulfonilomocznika (kod ATC: Glikwidon: A10BB, Glikazyd: A10 BB09). [35–39]

**Mechanizm działania:** Pobudzanie wydzielania insuliny z komórek Langerhansa (poprzez zamykanie ATP-zakleźnych kanałów potasowych, co powoduje depolaryzację błony komórek beta trzustki – a w konsekwencji zwiększony napływ jonów wapnia do wnętrza komórki i wydzielanie insuliny w wyniku egzocytozy) oraz redukcję oporności tkanek obwodowych na insulinę (poprzez zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie, wzrost klirensu glukozy, zwiększenie aktywności syntazy glikogenu w mięśniach szkieletowych). [35–39]

**Wskazania do stosowania:** Cukrzyca typu 2 w przypadkach, gdy właściwej kontroli glukozy we krwi nie można osiągnąć za pomocą odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego (Glipizyd, glimepiryd, gliklazyd). Glikwidon zalecany jest w leczeniu osób w średnim wieku i starszych z T2DM gdy przestrzeganie diety nie jest wystarczające do uregulowania metabolizmu węglowodanów. [35–39]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** Wszystkie leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika stosowane są doustnie, w czasie posiłku (najlepiej śniadania). Dawka początkowa glipizydu wynosi 5 mg o.d, a dawka podtrzymująca wynosi od 5 mg o.d do 20 mg o.d (w dawkach podzielonych), dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg o.d a dawki podtrzymujące od 1–4 mg o.d. Glikazyd z kolei stosowany jest w dawce początkowej 30 mg o.d, dawki podtrzymujące wynoszą od 30–120 mg o.d. Dawka początkowa glikwidonu wynosi 15 mg o.d a dawki podtrzymujące 15–120 mg o.d w dawkach podzielonych. [35–39]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na glipizyd, glimepiryd, glikwidon, glikozyd oraz inne pochodne sulfonilomocznika i sulfonamidy, a także jakiegokolwiek substancje pomocnicze preparatu, T1DM, cukrzycowa kwasica ketonowa, śpiączka cukrzycowa, ciężka niewydolność nerek, wątroby, zaburzenia czynności tarczycy, choroby nerek i wątroby, pacjenci leczeni mikonazolem. Glikwidon przeciwwskazany jest dodatkowo u pacjentów po resekcji trzustki, w czasie ciężkich zakażeń, przed zabiegiem chirurgicznym oraz cierpiący na ostrą przerywaną porfirię. Gliklazydu nie można stosować w okresie karmienia piersią. [35–39]

**Działania niepożądane:** do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem pochodnymi sulfonilomocznika należą hipoglikemie, pozostałe (rzadziej występujące) działania niepożądane to zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd, pokrzywka, rumień, wykwity płamkowo-grudkowe, odczyny pęcherzowe; zaburzenia krwi: zmiany w obrazie hematologicznym krwi: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, granulocytopenia; zaburzenia wątroby: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby; zaburzenia oka-przemijające zaburzenia widzenia oraz zaburzenia żołądka i jelit tj. nudności, biegunka, zaparcie, ból żołądka.[35–39]



**Rejestracja:** Glipizyd został dopuszczony do obrotu dnia 30.09.1988, pozwolenie zostało przedłużone 06.10.2003, Glimepiryd (preparat Diaryl) został dopuszczony do obrotu w dniu 01.10.2006, Glikwidon został dopuszczony do obrotu w dniu 16.04.1991 a data ostatniego przedłużenia to 20.05.2005, Gliklazyd (preparat Diabrezide) został dopuszczony do obrotu w dniu 09.06.1995 a pozwolenie zostało przedłużone 29.06.2006. [35–39]

**Refundacja:** Aktualnie w Polsce na liście leków refundowanych znajduje się 11 preparatów zawierające glimepiryd (Amaryl 1/2/3/4 Glimepiride Andissa, Avaron, Diaril, Gilbetic 1/2/3/4, Giliamid, GlimeHexal 1/2/3/4/6 Glimesan 1/2/3, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic), 6 preparatów glikozydu (Diabrezide, Diagen, Diamicon, Diazidan, Gliclada, Symazide) oraz 1 preparat glipizydu (Glipizide BP). Glikwidon nie został wpisany na listę leków refundowanych w Polsce. [34]

**Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce:** W Polsce dopuszczono do obrotu 3 preparaty glipizydu, 20 preparatów glimepirydu, 24 preparaty glikozydu oraz 1 preparat glikwidonu. [40]

### 3.2.3. Agoniści GLP-1

Aktualnie w Polsce oprócz, liksysenatydu dostępne są również trzy preparaty z grupy agonistów GLP-1, czyli liksysenatydu (LYX), eksenatyd (EXE) oraz liraglutyd (LIR). [41–43]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w leczeniu cukrzycy; inne leki zmniejszające poziom glukozy we krwi z wyjątkiem insuliny (kod ATC: A10BX) [41–43]

**Mechanizm działania:** Leki z tej grupy są wybiórczymi, syntetycznymi agonistami receptora GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Receptor GLP-1 jest docelowym receptorem dla natywnego GLP-1, endogennego hormonu inkretynowego, stymulującego wydzielanie insuliny z komórek beta wysp trzustkowych w sposób zależny od glukozy oraz hamującego wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Działanie agonistów GLP-1 polega na swoistej interakcji z receptorami GLP-1, co skutkuje wzrostem stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Powoduje to stymulowanie wydzielania insuliny, jedynie wówczas gdy zwiększone jest stężenie glukozy we krwi. Równocześnie zahamowaniu ulega wydzielanie glukagonu. Leki te nie zwiększają natomiast wydzielania insuliny przy normoglikemii, co zapobiega występowaniu hipoglikemii. W przypadku hipoglikemii, zachowany jest mechanizm awaryjny wydzielania glukagonu. Liksyesenatyd spowalnia opróżnianie żołądka, zmniejszając przez to szybkość narastania stężenia glukozy we krwi po posiłku. [41–43]

**Wskazania do stosowania:** dorośli pacjenci z T2DM, w skojarzeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy i (lub) insulina bazalną w celu uzyskania właściwej kontroli glikemii, w przypadku, gdy stosowanie tych leków razem z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii. [41–43]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** Sposób dawkowania leków z grupy agonistów GLP-1 zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Dawkowanie leków z grupy agonistów GLP-1 [41–43]

	LYX	EXE	LIR
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawka początkowa: 10 µg o.d. przez 14 dni</li> <li>dawka podtrzymująca: 20 µg o.d.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawka początkowa: 5 µg b.i.d. przez min. 1 mies.</li> <li>dawka podtrzymująca: 10 µg b.i.d.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawka początkowa: 0,6 mg o.d. przez min. 1 tydz.</li> <li>dawka podtrzymująca: 1,2 mg o.d. (w zależności od odpowiedzi klinicznej po upływie min. 1 tyg. możliwe zwiększenie dawki do 1,8 mg o.d.)</li> </ul>

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [41–43]

**Działania niepożądane:** zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Zestawienie działań niepożądanych dla leków z grupy agonistów GLP-1

Schemat stosowania	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	
LYX	hipoglikemia (w skojarzeniu z pochodnymi sylfonylomocznika i (lub) insuliną bazalną), ból głowy, nudności, wymioty, biegunka	grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie wirusowe, hipoglikemia (w skojarzeniu z metforminą), zawroty głowy, senność, niestrawność, ból pleców, świąd w miejscu wstrzyknięcia	reakcja anafilaktyczna, pokrzywka	
EXE	Nudności, wymioty, biegunka, hipoglikemia <sup>a</sup>	Zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, niestrawność, ból brzucha, choroba reflowa przełyku, wzdęcia brzucha, nadmierne pocenie się, uczucie roztrzęsienia, osłabienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie masy ciała	Zaburzenia smaku, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zaparcia, wzdęcia	
+ MET	Ból głowy, nudności, biegunka	Brak łaknienia, spadek apetytu, zawroty głowy, wymioty, dyspepsja, zapalenie żołądka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	
+ SU	x	Zapalenie nosogardzieli, hipoglikemia, brak łaknienia, nudności, biegunka, wymioty, dyspepsja, zaparcie, dolegliwości bólowe brzucha, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	
LIR	+ MET + SU	Hipoglikemia, nudności, biegunka	Zapalenie oskrzeli, brak łaknienia, ból głowy, wymioty, dyspepsja, ból w górnej części brzucha, zaparcie, ból zębów	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
+ MET + ROS	Nudności, biegunka, wymioty	Zapalenie nosogardzieli, hipoglikemia, brak łaknienia, spadek apetytu, ból głowy, dyspepsja, zaparcie, nadmierna produkcja gazów jelitowych, wzdęcia brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	

a) w terapii skojarzonej EXE + SU oraz EXE + MET + SU

**Rejestracja:** Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu eksenatydu na terenie Unii Europejskiej zostało wydane w dniu 20.11.2006 roku, a następnie przedłużone w dniu 20.11.2011 r. Z kolei pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu liraglutytu ważne na terenie całej Unii Europejskiej wydano w dniu 30.06.2009 roku. Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej Lyxumia (liksysenatyd) uzyskała dnia 1.02.2013 roku. [41–43]

**Refundacja:** Aktualnie żaden z preparatów nie jest refundowany w Polsce. [34]

**Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce:** Sanofi-Aventis Groupe (LYXUMIA - liksysenatydu), Rristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG (BYETTA - eksenatyd), Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG (Bydureon), Novo Nordisc A/S (Victoza - liraglutyd). [41–43]

### 3.2.4. Inhibitory DPP-4

W Polsce spośród inhibitorów DPP-4 dopuszczenie do obrotu posiadają: linagliptyna (LIN), saksagliptyna (SAX), sitagliptyna (SITA) oraz wildagliptyna (VLD). [44–48]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4); (Kod ATC: A10BH01 – sitagliptyna, A10BH05 – linagliptyna, A10BH03 – saksagliptyna, A10BH02 – wildagliptyna) [44–48]

**Mechanizm działania:** inhibitory DPP-4 hamują aktywność dipeptydylopeptydazy 4 – enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP (glukozozależnego peptydu insulinotropowego). GLP-1 i GIP biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy, zwiększając biosyntezę insuliny i jej wydzielanie z komórek  $\beta$  trzustki w przypadku prawidłowych i zwiększonych stężeń glukozy we krwi. GLP-1 i GIP są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. SITA i LIN z dużą skutecznością wiążą się odwracalnie z DPP-4, co prowadzi do zwiększenia stężenia GLP-1 i GIP oraz do utrzymywania aktywnych stężeń tych związków. Skutkiem jest zwiększenie wydzielania insuliny oraz zmniejszenie wydzielania glukagonu, co pozwala na poprawę homeostazy glukozy. [44–48]

#### **Wskazania do stosowania:**

Sitagliptyna jest wskazana do stosowania u dorosłych z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii:
  - u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji
- w dwuskładnikowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
  - metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii,



- pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) (tj. tiazolidinedionem), jeśli zastosowanie agonisty PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR $\gamma$  w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii
- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
  - pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
  - agonistą receptora PPAR $\gamma$  i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

Sitagliptyna jest także wskazana do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. [44, 48]

Linagliptyna jest wskazana w leczeniu T2DM w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

- w monoterapii:
  - u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek,
- w terapii skojarzonej:
  - z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
  - w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
  - w skojarzeniu z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy, gdy ten sposób leczenia w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. [46]

Saxagliptyna wskazana jest w leczeniu T2DM w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat w celu poprawy kontroli glikemii:

- W monoterapii:
  - U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących wyłącznie dietę i wysiłek fizyczny, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania metforminy
- W terapii skojarzonej, u pacjentów:

- leczonych jednocześnie metforminą, kiedy stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
- leczonych jednocześnie pochodną sulfonilomocznika, kiedy stosowanie pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe,
- leczonych jednocześnie tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których właściwe jest stosowanie tiazolidynodionu,
- leczonych metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii
- leczonych jednocześnie insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. [45]

Wildagliptyna wskazana jest w leczeniu T2DM:

- w monoterapii u pacjentów, pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję,
- w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
  - metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
  - pochodną sulfonilomocznika u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
  - tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion,
- w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
  - pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii,
- w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. [47]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** sposób dawkowania zestawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.  
Dawkowanie i sposób podawania inhibitorów DPP-4 [44–48]

	SITA	LIN	SAX	VLD
Dawkowanie	100 mg o.d.	5 mg o.d.	5 mg o.d.	W skojarzeniu z MET lub TZD 100 mg o.d. lub 50 mg b.i.d., w skojarzeniu z SU 50 mg o.d.
Sposób podania	Doustnie, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.	Doustnie, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.	Doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku	Doustnie, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W przypadku saksagliptyny również nadwrażliwość na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów DPP-4 w wywiadzie, w tym reakcje anafilaktycznym wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioworuchowy. [44–48]

**Działania niepożądane:** zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP przedstawiono poniżej (Tabela 11)

Tabela 11.  
Zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP-4 [44–48]

Schemat stosowania		Częstość występowania		
		Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
monoterapia	SITA	x	hipoglikemia, ból głowy, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zaparcia
	LIN	x	x	x
	SAX	x	zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	x
	VLD	nd	nd	nd
+ MET	SITA	x	hipoglikemia, nudności, wzdęcia	zaparcia, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi
	LIN	x	x	x
	SAX	x	zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	x
	VLD	x	Drżenie, ból głowy, zawroty głowy, nudności	zmęczenie
+ SU	SITA	x	hipoglikemia	x
	LIN	x	x	x
	SAX	hipoglikemia	zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	x
	VLD	x	Drżenie, ból głowy, zawroty głowy, astenia	x
+ MET + SU	SITA	hipoglikemia	zaparcia	x
	LIN	hipoglikemia	x	x
	SAX	nd	nd	x

	VLD	nd	nd	x
+ TZD	SITA	x	hipoglikemia, wzdęcia, obrzęk obwodowy, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	x
	LIN	x	x	x
	SAX	x	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty, obrzęki obwodowe	x
	VLD	x	Zwiększenie masy ciała, obrzęk obwodowy	ból głowy, astenia
	SITA	x	hipoglikemia, obrzęk obwodowy	x
+ MET + TZD	LIN	x	x	x
	SAX	nd	nd	nd
	VLD	nd	nd	nd
	SITA	x	hipoglikemia, ból głowy	zaparcia
Insulina ± MET	LIN	x	x	zaparcia
	SAX	nd	nd	nd
	VLD	nd	nd	nd
	SITA	x	hipoglikemia, ból głowy	zaparcia

**Rejestracja:** Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sitagliptyny na terenie Unii Europejskiej zostało wydane w dniu 21.03.2007 roku, natomiast ostatnie przedłużenie 21.03.2012 roku. W przypadku linagliptyny pierwsze pozwolenie wydano w dniu 24.08.2011 roku. Z kolei saksagliptyna została dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 1.10.2009 roku a wildagliptyna 26.09.2007 roku. [44–48]

**Refundacja:** Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden z preparatów z grupy inhibitorów DPP-4. [34]

**Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce:** Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. (Xelevia – sitagliptyna), Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. (Januvia - sitagliptyna), Merck Sharp & Dohme Ltd. (Ristaben, Tesavel –sitagliptyna), Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Trajenta - linagliptyna), Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG (Onglyza – saksagliptyna), Novartis Europharm Limited (Galvus – wildagliptyna), Novartis Europharm Ltd (Jalra – wildagliptyna). [40]

### 3.2.5. Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy

W niniejszym rozdziale uwzględniono akarbozę, jako jedyne refundowane w Polsce przedstawiciela inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy. [49, 50]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, (kod ATC: A10B F01) [49, 50]

**Mechanizm działania:** Akarboza jest kompetycyjnym inhibitorem  $\alpha$ -glukozydaz jelita cienkiego (głównie glukoamylazy, słabiej sacharazy, maltazy i izomaltazy). Mechanizm działania polega na hamowaniu i spowalnianiu końcowego enzymatycznego etapu trawienia polisacharydów,

oligosacharydów i niektórych disacharydów. Działanie to odciąża komórki  $\beta$ -trzustki i zapobiega wystąpieniu odruchowej poposiłkowej hiperinsulinemii. Z powodu niższego poziomu glukozy po posiłku, przyczynia się do zmniejszenia syntezy triglicerydów oraz ich magazynowania w wątrobie i tkance tłuszczowej. Akarboza poprawia wrażliwość na insulinę u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy oraz u pacjentów w podeszłym wieku chorych na cukrzycę. W trakcie leczenia akarbozą następuje znaczące zmniejszenie stężenia glukozy na czczo oraz zmniejszenie wysokiego stężenia HbA1c. Lek działa wyłącznie w przewodzie pokarmowym, z którego wchłania się <2% aktywnej postaci leku. [49, 50]

**Wskazania do stosowania:** T2DM (insulinoniezależna), zwłaszcza u osób otyłych, u których stosowanie samej diety i wysiłku fizycznego okazało się nieskuteczne. [49, 50]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** Preparat w postaci doustnych tabletek, należy przyjmować bezpośrednio przed posiłkiem lub na jego początku z niewielką ilością płynu. Dawkowanie jest indywidualne, w zależności od skuteczności i tolerancji. Leczenie powinno rozpoczynać się od dawki 50 mg raz na dobę, przechodząc do dawki 100 mg trzy razy na dobę, przez 3 miesiące. [49, 50]

**Przeciwwskazania:**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- przewlekłe choroby jelit związane z wyraźnymi zaburzeniami trawienia i wchłaniania,
- stany chorobowe, które mogą ulec pogorszeniu w wyniku zwiększonego gromadzenia się gazów w jelitach (np. zespół Roemhelda, duże przepukliny, niedrożność jelit, owrzodzenie jelit),
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 25 ml/min),
- nieswoista choroba zapalna jelit, owrzodzenie okrężnicy, częściowa niedrożnością jelit lub predyspozycje do niedrożności jelit,
- ciężka niewydolność wątroby (w tym z marskością wątroby),
- ciąża i okres karmienia piersią. [49, 50]

**Działania niepożądane:** Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 12). [49, 50]

Tabela 12.  
Częstość występowania działań niepożądanych dla akarbozy [49, 50]

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
wzdęcia	biegunka, bóle żołądkowo-jelitowe i w dole brzucha	nudności, wymioty, niestrawność

**Rejestracja:** Preparat Glucobay po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 28.07.1993 r., ostatnie przedłużenie zostało wydane 17.06.2009 r. [49, 50]

**Refundacja:** Akarboza znajduje się w wykazie leków refundowanych, refundacją objęte są preparaty Adeksa 50 i Adeksa 100, Glucobay 100 i Glucobay 50. [34]



**Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce:** Zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych na terytorium Polski dopuszczone do obrotu są następujące preparaty zawierające akarbozę: Acarbax (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.), Adeksa (Polfarmex S.A.), Glucobay (Bayer Schering Pharma AG), Acarbose Tecnimede (TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.), AcarGen (Generics [UK] Ltd), Symrose (Atlantic Pharma - Producoes Farmaceuticas SA, West Pharma - Producoes de Especialidades Farmaceuticas S.A.). [40]

### 3.2.6. Tiazolidynediony

Jedynym dopuszczonym do obrotu na terytorium RP lekiem z grupy TZD jest pioglitazon.

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki stosowane w cukrzycy, zmniejszające stężenie glukozy we krwi (kod ATC: A10BG03). [51, 52]

**Mechanizm działania:** Działania pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszaniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksysomów PPAR- $\gamma$ ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności. [51, 52]

**Wskazania do stosowania:** Pioglitazon wskazany jest jako lek drugiego lub trzeciego rzutu leczenia T2DM w:

- monoterapii:
  - u dorosłych pacjentów (zwłaszcza pacjentów z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej, i u których nie można stosować MET, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
  - MET, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek MET,
  - SU, tylko u dorosłych pacjentów z nietolerancją MET lub u których MET jest przeciwwskazana; u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek SU;
- w trójlekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
  - MET i SU, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej. [51, 52]

Pioglitazon jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z insuliną u dorosłych pacjentów z T2DM niedostatecznie kontrolowaną za pomocą insuliny, którzy nie mogą stosować MET w związku z przeciwwskazaniami lub nietolerancją. [51, 52]

Po wdrożeniu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesiącach w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie. [51, 52]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** Preparat w postaci doustnych tabletek należy przyjmować raz na dobę w czasie posiłku lub między posiłkami, popijając szklanką wody. Leczenie należy rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg na dobę. W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli u pacjenta wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny. [51, 52]

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą,
- występująca obecnie lub w wywiadzie niewydolność serca (stopień I-IV wg klasyfikacji NYHA),
- zaburzona czynność wątroby,
- kwasica ketonowa,
- rak pęcherza moczowego występujący aktualnie lub w wywiadzie,
- niezbadany krwimocz. [51, 52]

**Działania niepożądane:** Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.  
Częstość występowania działań niepożądanych dla pioglitazonu [51, 52]

Schemat stosowania	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
<b>Monoterapia</b>	x	zakażenia górnych dróg oddechowych, hipoestezja, zaburzenia wzroku, złamania kości, zwiększenie masy ciała	zapalenie zatok, bezsenność, rak pęcherza moczowego
<b>+MET</b>	x	zakażenia górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, hipoestezja, bóle głowy, zaburzenia wzroku, złamania kości, ból stawów, krwimocz, zaburzenia erekcji, zwiększenie masy ciała	zapalenie zatok, bezsenność, rak pęcherza moczowego, wzdęcia,
<b>+SU</b>	x	zakażenia górnych dróg oddechowych, hipoestezja, zawroty głowy, wzdęcia, złamania kości, zwiększenie masy ciała	zapalenie zatok, hipoglikemia, wzmożone łaknienie, bóle głowy, bezsenność, zaburzenia wzroku, rak pęcherza moczowego, potliwość, cukromocz, białkomocz, znużenie, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej
<b>PIO</b>			
<b>+MET+SU</b>	hipoglikemia	zakażenia górnych dróg oddechowych, hipoestezja, złamania kości, ból stawów, zwiększenie masy ciała, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	zapalenie zatok, bezsenność, rak pęcherza moczowego
<b>+insulina</b>	obrzęk	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, hipoglikemia, hipoestezja, duszność, złamania kości, ból stawów, ból pleców, zwiększenie masy ciała	zapalenie zatok, bezsenność, rak pęcherza moczowego

**Rejestracja:** Pioglitazon po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie UE 11.10.2000 r., a ostatnie przedłużenie zostało wydane 31.10.2010 r. [51, 52]

**Refundacja:** Pioglitazon aktualnie nie jest refundowany w Polsce. [34]

**Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce:** zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych na terytorium Polski dopuszczony do obrotu jest jeden preparat zawierające pioglitazon – Cetoglitazone (Actavis Ltd.). [40]

### 3.2.7. Inhibitory SGLT-2

W Polsce dostępne są dwa preparaty należące do grupy inhibitorów SGLT-2: kanagliflozyna i dapagliflozyna. [53, 54]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny (Kanagliflozyna: kod ATC: A10BX11, Dapagliflozyna kod ATC: A10BX09) [53, 54]

**Mechanizm działania:** Zarówno dapagliflozyna jak i kanagliflozyna to selektywne inhibitory transportera SGLT-2 w komórkach nerkek. Wpływają na poprawę kontroli glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku w sposób niezależny od insuliny poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w filtracji kłębuszkowej, prowadząc tym samym do wydalania nadmiaru glukozy z moczem. [53, 54]

**Wskazania do stosowania:** inhibitory SGLT-2 wskazane są do stosowania u pacjentów dorosłych z T2DM, gdy dieta oraz ćwiczenia fizyczne nie zapewniają właściwej kontroli poziomu glukozy we krwi oraz u których nie można zastosować metforminy (monoterapia) lub w skojarzeniu z innymi produktami w tym insulina, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają one właściwej kontroli glikemii. [53, 54]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** Kanagliflozyna stosowana doustnie, bezpośrednio przed pierwszym posiłkiem. Dawka początkowa wynosi 100 mg raz na dobę, może być zwieszona do 300 mg na dobę u pacjentów wymagających lepszej kontroli glikemii, u których nie została zaburzona filtracja kłębuszkowa. Dapagliflozyna stosowana w formie doustnej w dawce 10 mg raz na dobę, niezależnie od posiłków i pory dnia. [53, 54]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [53, 54]

**Działania niepożądane:** Występujące bardzo często po zastosowaniu Kanagliflozyny to kandydoza sromu i pochwy, hipoglikemia, występujące często: zaparcia, pragnienie, nudności, wielomocz lub częstomocz, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądki i/lub napletka, dyslipidemia, zwiększony hematokryt. Związane z leczeniem Dapagliflozyną występujące często to hipoglikemie (gdy stosowana w skojarzeniu z MET lub SU), występujące często: zapalenie sromu i pochwy, zapalenie



zołądźci, prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażeniu układu moczowego, ból pleców, dysuria, wielomocz, dyslipidemia, zwiększony hematokryt. [53, 54]

**Rejestracja:** Preparat Forxiga (dapagliflozyna) został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 12.11.2012 roku, Preparat Invokana (Kanagliflozyna) został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 15.11.2013 roku. [53, 54]

**Refundacja:** Żaden z omawianych preparatów nie jest refundowany w Polsce. [40]

## 4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie porównania pośredniego,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 4.2. Kryteria włączenia do analizy

#### Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z T2DM wymagający insulinoterapii.

#### Interwencja

IGlar w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych lub do insuliny posiłkowej:

- IGLar + OAD
- IGLar + bolus

#### Komparatory

- Insulina ludzka (**NPH**) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej
- Insulina detemir (**IDet**) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej
- Mieszanki insulin lub analogów insulin ludzkich (**MIX**) stosowane w monoterapii lub terapii dodanej do OAD

W ramach analizy klinicznej poszukiwano badań RCT bezpośrednio porównujących IGLar względem komparatorów. Za spełniające kryteria włączenia do analizy uznawano również badania, w których

grupę kontrolną stanowiła insulina NPL o właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych nieróżniących się od insuliny NPH. [55]

Dodatkowo, do analizy kwalifikowano badania obserwacyjne jednoramienne, oceniające IGlar względem terapii stosowanej przed włączeniem do badania (badania przed/po).

### Punkty końcowe

- **Kontrola glikemii:**
  - HbA1c po  $\geq 12$  tyg. leczenia (redukcja stężenia, osiągnięcie docelowych wartości)
  - Glikemia na czczo (redukcja FPG/FBG, osiągnięcie wartości docelowych)
- **Końcowa dawka dobową insuliny**
- **Przyrost masy ciała**
- **Jakość życia (dowolną skalą) i satysfakcja z leczenia (wg DTSQ)**
- **Epizody hipoglikemii:**
  - Ogółem
  - Objawowe
  - Ciężkie
  - Nocne
- **Działania niepożądane**
  - AEs: ogółem, prowadzące do utraty zbadania, związane z leczeniem, reakcje w miejscu podania leku
- SAEs: ogółem oraz: zgony i nowotwory.

### Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne opublikowane w postaci pełnych tekstów
- próby kliniczne w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że przedstawiono w nich dane z fazy przed pierwszą zmianą terapii
- badania obserwacyjne obejmujące co najmniej 200 pacjentów leczonych IGlar
- opracowania wtórne poprzedzone systematycznym przeszukaniem literatury

### Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim
- badania przeprowadzone u ludzi

## 4.3. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- dotyczące pacjentów z T1DM lub populacji mieszanych pod względem typu cukrzycy, o ile nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem podziału na grupy,

- przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej,
- porównujące ocenianą interwencję z opcjami innymi niż zdefiniowane komparatory,
- porównujące komparatory pomiędzy sobą,
- niesystematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych,
- badania randomizowane o krótkich okresach obserwacji (<12 tyg.).

## 4.4. Wyszukiwanie badań klinicznych

### 4.4.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Tabela 14). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boolea, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Nie stosowano również zawężeń odnośnie do metodologii badań, gdyż w analizie klinicznej uwzględniano zarówno badania randomizowane, jak również nierandomizowane. Zrezygnowano także z wprowadzania do strategii wyszukiwania słów kluczowych odnoszących się do komparatorów ponieważ, jak wskazała analiza problemu decyzyjnego [56], dla każdego z nich istnieje bezpośrednie porównanie z IGlar, stąd zastosowanie słów odnoszących się wyłącznie do ocenianej interwencji pozwala na identyfikację wszystkich doniesień naukowych będących w obszarze zainteresowania niniejszej analizy.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (EM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (PW). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

**Tabela 14.**  
**Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania**

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.4.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych i/lub wtórnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, ISRCTN),
- Centre for Reviews and Dissemination,
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA),
- strony towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką cukrzycy (ADA, EASD),
- strony producentów leków (Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Polski Bioton).

Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 19 lutego 2014 roku. W trakcie ostatniej aktualizacji przeszukania, dokonanej w dniu 30 czerwca 2014 roku zidentyfikowano nowe dowody naukowe, które następnie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Zestawienie baz informacji medycznej, stron internetowych oraz użytych słów kluczowych, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

### 4.4.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych, a także publikacje o niższej wiarygodności, prezentujące dane dotyczące efektywności rzeczywistej.

## 4.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywizm i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na:
  - reprezentatywność kohorty narażonej,
  - sposób doboru kohorty bez narażenia,
  - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
  - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania;
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),
- punkty końcowe i sposób ich analizy (0–3 pkt).



Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym, prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach.

Każde badanie włączone do analizy klinicznej scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, wyjściowy BMI, wyjściowy HbA1c, wcześniejsza terapia insuliną),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych,
- zgodności stosowanej metodyki z wytycznymi AOTM (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp, a także innych parametrów charakterystycznych dla badań bez randomizacji).

#### 4.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczonego w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została sprawdzona przez jednego analityka.

#### 4.7. Analiza statystyczna wyników

Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. W pierwszej kolejności korzystano z danych uwzględniających populację ITT (w przypadku pacjentów utraconych z badania wyrażonych w postaci LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*, ostatnia dostępna obserwacja), a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. Dane ciągle z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), a w przypadku ich braku (lub raportowania samych średnich bez miar rozrzutu) wykorzystywano dane dla wartości końcowych. Wartości median prezentowano

wyłącznie, gdy w publikacji nie przedstawiono średnich. W analizie klinicznej wykorzystywano dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. We wszystkich przypadkach wyniki dla różnic pomiędzy grupami przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

#### 4.8. Analiza heterogeniczności oraz kumulacja wyników badań klinicznych

Wyniki poszczególnych badań poddano metaanalizie, którą poprzedzono oceną heterogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku badań homogenicznych metaanalizę przeprowadzano zgodnie z modelem efektów stałych (*fixed effect model*), wykorzystując metodę *Mantel-Hanshel* dla danych dychotomicznych oraz metodę odwróconej wariancji dla danych ciągłych. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ( $p < 0,1$ ) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*), wykorzystując metodę *DerSimonian i Laird* zarówno dla dychotomicznych, jak również ciągłych punktów końcowych. Poszukując przyczyn heterogeniczności, wykonywano również analizę wrażliwości z wykluczeniem badań mogących stanowić jej przyczynę. Wyniki metaanaliz prezentowano wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

#### 4.9. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE -korzystając z programu GradePro. [57]



## 5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

[Redacted text block containing search results]

<sup>2</sup>Ze względu na odmienny charakter badania oceniającego to porównanie (różny od pozostałych badań okres obserwacji oraz schemat lekowy) wyniki tego badania analizowano oddzielnie.

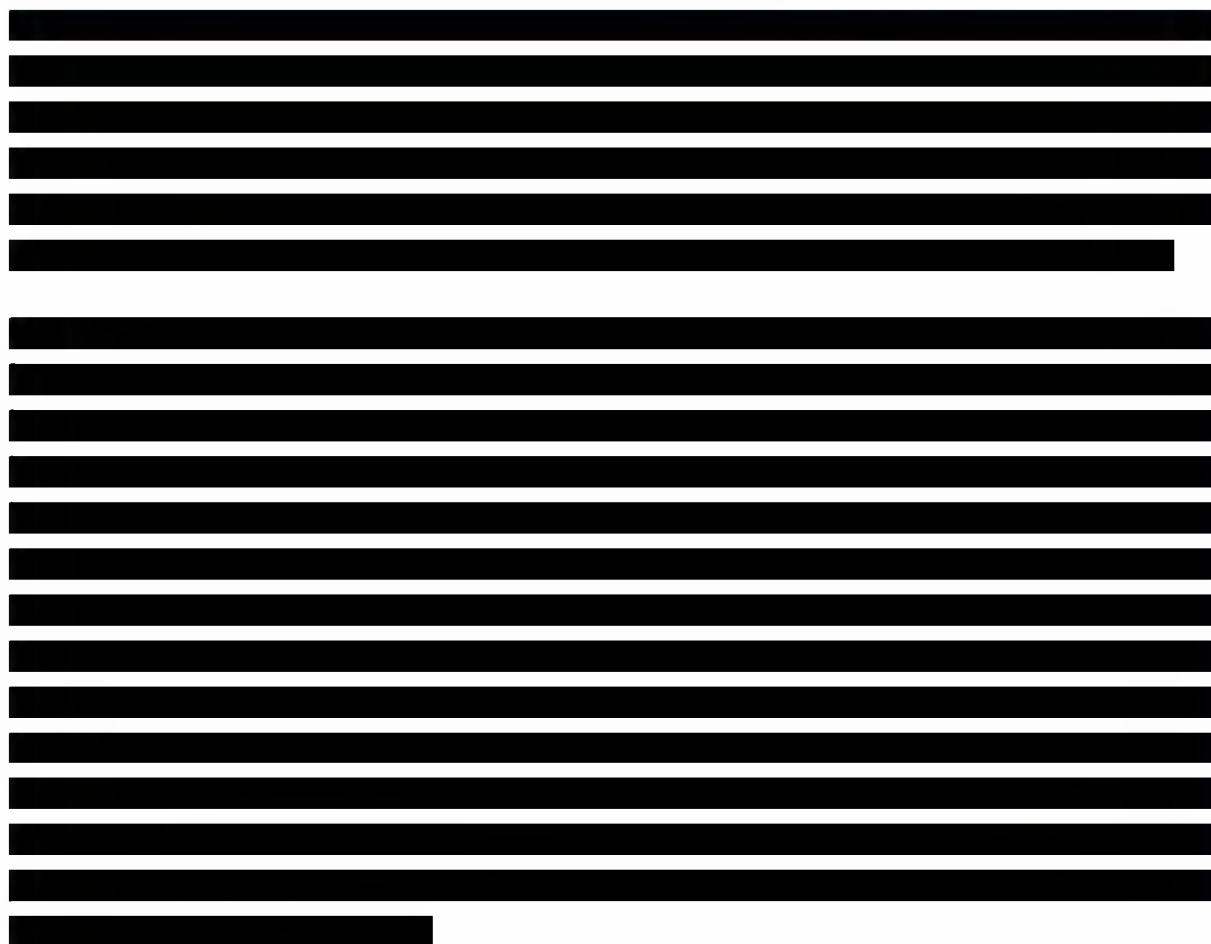
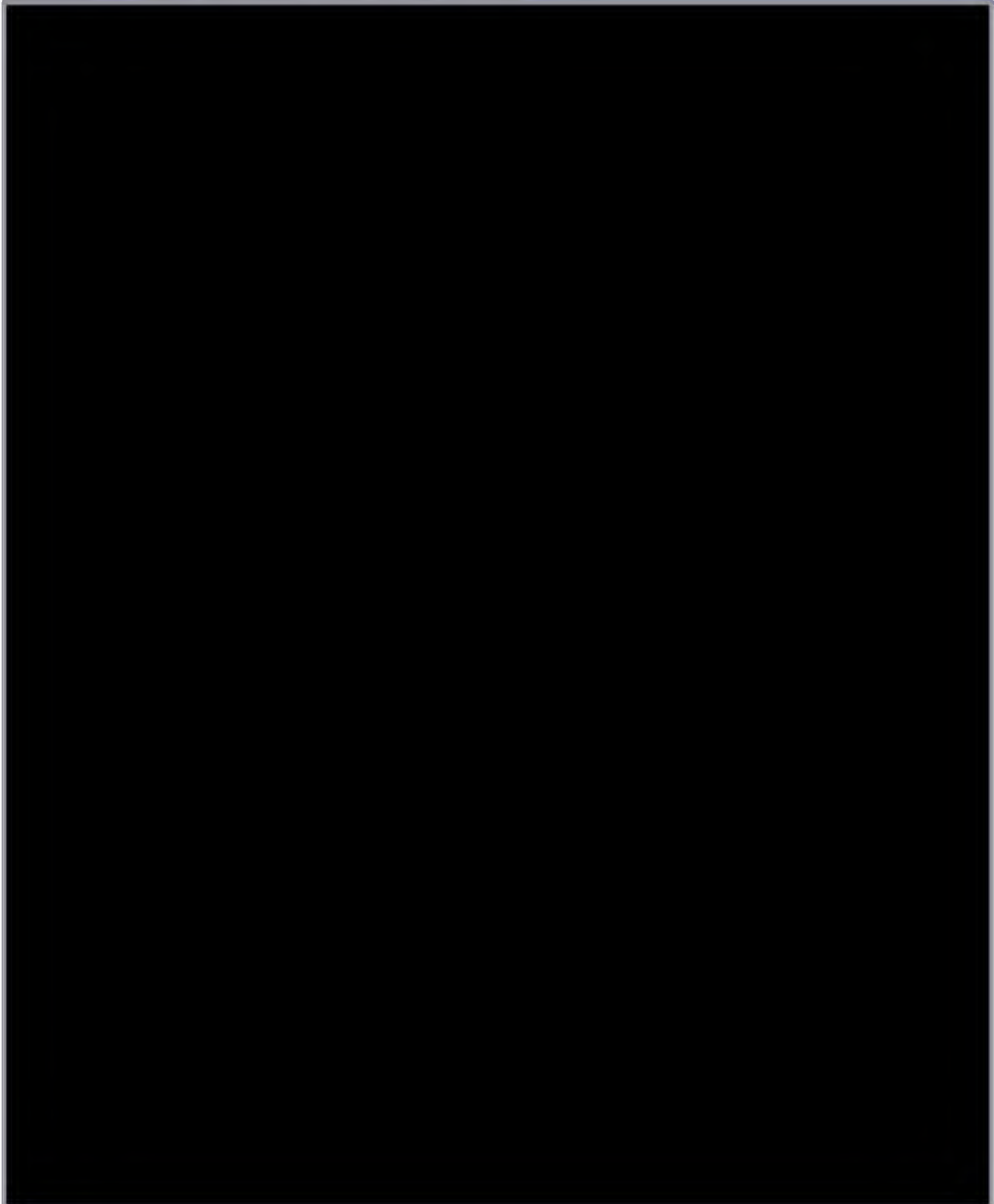


Tabela 15.  
Schemat prezentacji wyników analizy klinicznej

Rozdz.	Część analizy	Cel
6.1	Wyniki badań RCT dla IGLar + OAD w populacji mieszanej	Ocena efektywności klinicznej IGLar w schemacie z OAD
6.3	Wyniki badań RCT dla IGLar + bolus w populacji mieszanej	Ocena efektywności klinicznej IGLar w schemacie z insuliną posilkową
6.4	Wyniki badań RCT dla IGLar + OAD ± bolus w populacji mieszanej	Potwierdzenie efektywności klinicznej IGLar w leczeniu długoterminowym
7.1	Analiza wyników badań nRCT w populacji wcześniej nieleczonej	Ocena efektywności rzeczywistej IGLar w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych insulinami
7.2	Analiza wyników badań nRCT w populacji wcześniej leczonej	Ocena efektywności rzeczywistej IGLar w populacji pacjentów uprzednio leczonych insulinami

Analizę opracowań wtórnych przedstawiono w Rozdz. 7.

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań dla T2DM zgodnie z PRISMA**



## 5.2. Charakterystyka badań klinicznych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

<sup>3</sup> Przy ocenie poziomu HbA1c uwzględniono dodatkowo wyłącznie pacjentów leczonych  $\geq 12$  tyg.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]									
[Redacted]									

[Redacted]



## 6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

<sup>4</sup> Dane dla DTSQ raportowano również w pracy Hsia 2011, przy czym w publikacji nie przedstawiono żadnych wartości umożliwiających dokonanie odpowiednich przeliczeń.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]







[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



№	Imię i nazwisko	Adres	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Stwierdzona choroba	Stwierdzony stan

[Redacted text]

[Redacted text]

№	Imię i nazwisko	Adres	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Stwierdzona choroba	Stwierdzony stan

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

№	Imię i nazwisko	Adres	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Stwierdzona choroba	Stwierdzony stan

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted Table Content]

[Redacted Text Content]

[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							

[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]









[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------



		[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]





[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

---

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>5</sup> Wyniki dotyczące oceny progresji retinopatii cukrzycowej oraz innych powikłań cukrzycowych raportowanych w pracy Rosenstock 2009 zaprezentowano w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa w Rozdz. 8.2.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



## 7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]











[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

Table with multiple rows of text, mostly redacted with black boxes. Some text is visible in blue and grey shaded rows.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Table with multiple rows of text, mostly redacted with black boxes. Some text is visible in blue and grey shaded rows.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Table Content]

[Redacted Text Content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

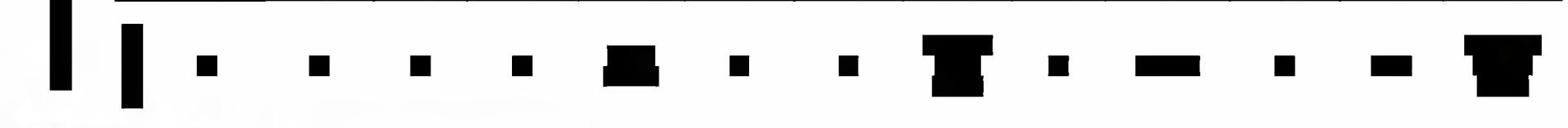
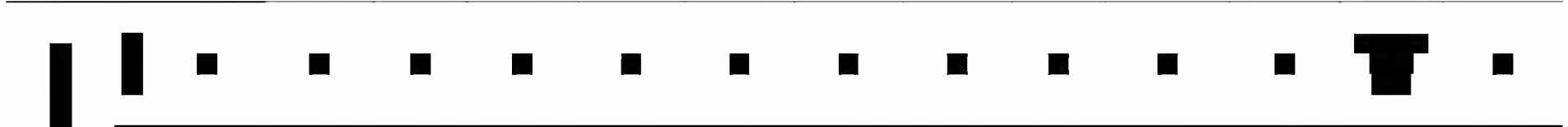
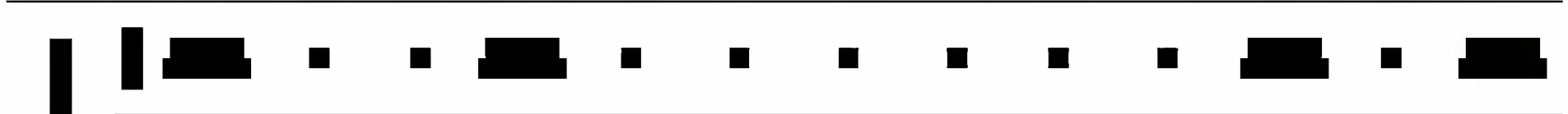
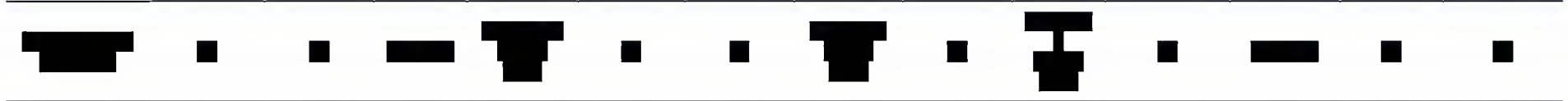
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]													
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	T	T	T		

## 8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>6</sup> Wyniki badania Rosenstock 2009 opisano w głównej analizie klinicznej, natomiast wyniki pracy ORIGIN z uwagi na porównanie (IGlar vs BSC) nie spełniały kryteriów włączenia do analizy klinicznej i jego wyniki zaprezentowano tylko w ramach niniejszej poszerzonej analizie bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Table with multiple rows and columns, heavily redacted with black bars. Visible elements include a header row with a shaded background and several data rows with fragmented text.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







## 9. OPRACOWANIA WTÓRNE

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp	Imię i nazwisko	Adres	Data urodzenia	Data badania
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp	Imię i nazwisko	Adres	Data urodzenia	Data zgłoszenia
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp	Imię i nazwisko	Adres	Data	Inne dane
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach niezależnie od populacji rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, co wynika z różnic w sposobach ustalania dawek pomiędzy poszczególnymi insulinami. Związane może być to jednak z ryzykiem błędu wykonania procedur przez badaczy oraz błędem pomiaru (przez badaczy lub pacjentów) w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych.
2. Z uwagi na wysoce zindywidualizowany charakter postępowania terapeutycznego w T2DM, nawet w obrębie tych samym porównań, badania różniły się pomiędzy sobą w zakresie stosowania (ko)interwencji (różne OAD, mieszanki insulinowe, inne leki stosowane przy powikłaniach cukrzycy), o czym nie zawsze podawano pełną informację w publikacjach. Utrudniało to ocenę homogeniczności badań oraz identyfikację potencjalnych źródeł heterogeniczności badań.
3. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.
4. Badania dla porównania schematów IGlar + bolus  $\pm$  OAD vs MIX + OAD charakteryzowały się wysoką heterogenicznością w obszarze populacji oraz interwencji, co ogranicza wiarygodność przeprowadzonych kumulacji ilościowych.

## 12. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa IGLar w populacji pacjentów z T2DM wymagających leczenia insulinami. Dotychczasowe dane z randomizowanych badań klinicznych wskazują, że efekty zdrowotne związane ze stosowaniem IGLar odnoszą pacjenci z T2DM niezależnie od stopnia wyrównania glikemicznego i/lub obecności hipoglikemii. Wobec powyższego, w ramach przeglądu systematycznego literatury poszukiwano badań klinicznych o najwyższej wiarygodności dla pacjentów z T2DM niezależnie od dodatkowych czynników, takich jak rodzaj wcześniejszego leczenia czy stopień wyrównania glikemii, celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa IGLar względem komparatorów w populacji ogólnej. W niniejszej analizie wykorzystano również badania dostarczające informacji o skuteczności ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej. W sumie zidentyfikowano 32 prace bez randomizacji, z których 21 oceniało pacjentów wcześniej nieleczonych, natomiast w pozostałych 21 rekrutowano osoby wcześniej leczone insulinami.

Wyniki badań RCT oraz większości badań obserwacyjnych ukierunkowane były na ocenę parametrów wyrównania glikemicznego stosowanych w praktyce klinicznej, takich jak HbA1c, FPG oraz ryzyko występowania hipoglikemii. Od czasu opublikowania wyników badania UKPDS istnieje dobrze udokumentowany związek pomiędzy skuteczną kontrolą glikemii a redukcją ryzyka powikłań mikro- i makronaczyniowych. Wykazano bowiem, że spadek poziomu HbA1c o 1% prowadzi do zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu cukrzycy o 21%, zawału serca o 14% oraz powikłań mikronaczyniowych o 37%. [274] Z drugiej strony wiadomo, że obserwowana podczas terapii redukcja poziomu HbA1c jest konsekwencją obniżenia średnich dobowych wartości glikemii [10], co z kolei może skutkować zwiększoną częstością hipoglikemii. Potwierdzają to wyniki metaregresji przeprowadzonej przez Mullins i wsp., wskazujące na ujemną korelację pomiędzy redukcją HbA1c a występowaniem hipoglikemii. [252] Oznacza to, że w miarę uzyskiwania normoglikemii zwiększa się ryzyko wystąpienia hipoglikemii, dlatego najważniejszym parametrem odzwierciedlającym efektywność terapii jest złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako uzyskanie docelowego poziomu glikemii ( $HbA1c \leq 6,5\%$ , lub  $7\%$  lub  $\leq 7,5\%$ ) bez hipoglikemii. Wykazano bowiem, że obniżanie glikemii, któremu towarzyszą hipoglikemie może być równie groźne, jak utrzymywanie wysokich wartości HbA1c. W opublikowanej w 2010 roku analizie obejmującej 47 970 pacjentów z T2DM najmniejszą śmiertelność oraz najmniej powikłań mikronaczyniowych obserwowano w grupie pacjentów z HbA1c zbliżonym do 7,5%, podczas gdy zarówno skrajnie wysokie wartości HbA1c (10,5%), jak skrajnie niskie (6,4%) związane były z największym ryzykiem zgonu oraz powikłań mikronaczyniowych. Autorzy wspomnianej publikacji zwracają uwagę, że przyczyny podwyższonego ryzyka zgonu przy bardzo restrykcyjnym kontrolowaniu glikemii mogą mieć związek z hipoglikemią, aczkolwiek nie można również wykluczyć innych mechanizmów. [275]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ze względu na dużą liczbę odnalezionych randomizowanych prób klinicznych oceniających IGlar w różnych schematach względem wszystkich najważniejszych opcji terapeutycznych, a także z uwagi na dostępność badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przedstawione w niniejszej analizie wnioski odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa IGlar są dobrze udokumentowane, a ich wiarygodność zarówno wewnętrzna, jak również zewnętrzna – wysoka.



## 13. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P (ed). *Interna Szczeklika 2013 Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
2. (2012) Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 35 Suppl 1:S11–63.
3. GUS. (2011) Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. GUS.
4. Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. (2006) Badanie PolDiab, Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 7(1):
5. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. AOTM.
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87(1):4–14.
7. IDF. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.*
8. Gwiosda B, Pochopień M, Biernat P, Sekiewicz B, Plisko R. (2014) Analiza wpływu na budżet. Insulina glargine (Lantus®) w cukrzycy typu 2. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa.
9. Sieradzki Jacek [red.]. *Cukrzyca*. Tom I. Gdańsk 2006.
10. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2014) Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. 3(Supl. A):
11. (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352(9131):854–865.
12. Drabczyk R. Nefropatia cukrzycowa: Nefrologia - Medycyna Praktyczna. available at: <http://nefrologia.mp.pl/choroby/chorobyudoroslych/show.html?id=51924> (12.10.2012).
13. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405–412.
14. Royal College of Physicians. (2008) Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). National Collaborating Centre for Chronic Conditions available at: [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetesfullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetesfullguideline.pdf).
15. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, Dagogo-Jack S, Davidson JA, Einhorn D, Ganda O, Garber AJ, Hirsch IB, Horton ES, Ismail-Beigi F, Jellinger PS, et al. (2011) American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 17(Suppl 2):1–53.
16. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. (2009) Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15(6):540–559.
17. Clinical Guidelines Task Force. (2012) Wytuczne IDF. Global Guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation available at: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>.
18. Charakterystyka produktu leczniczego (Lantus) glargine. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000284/WC500036082.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf) (3.3.2014).
19. PRESCRIBING INFORMATION (Lantus) glargine. available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021081s034lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021081s034lbl.pdf) (3.3.2014).
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24.02.2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ministerstwo Zdrowia RP.
21. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie pozwoleń wydanych przez Radę UE lub Komisję Europejską. available at: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zal\\_czb\\_10052011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_czb_10052011.pdf) (3.10.2012).
22. Charakterystyka produktu leczniczego (Levemir) detemir. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000528/WC500036662.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf) (3.3.2014).
23. PRESCRIBING INFORMATION (Levemir) detemir. available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021536s041lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021536s041lbl.pdf) (3.3.2014).

24. Charakterystyka produktu leczniczego (Insulatard Penfill) NPH. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000441/WC500033307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf) (3.10.2012).
25. Insulina ludzka, insulina izofanowa (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach. available at: [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=405](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=405) (3.10.2012).
26. Cessal G. (2014) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia available at: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf) (4.10.2012).
27. Charakterystyka produktu Leczniczego (Humalog Mix 25) mieszanka insulinowa. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000088/WC500050332.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf) (4.3.2014).
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego (NocoMix 30 Penfill) mieszanki insulinowe. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000308/WC500029441.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf) (4.3.2014).
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego (Insulin Human Winthrop Comb 15) mieszanki insulinowe. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000761/WC500033441.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000761/WC500033441.pdf) (4.3.2014).
30. Charakterystyka produktu leczniczego (Humulin). available at: [http://leki.urpl.gov.pl/files/HumulinN\\_R\\_M3.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/HumulinN_R_M3.pdf) (7.3.2014).
31. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products Humulin 70/30. available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (7.11.2012).
32. PRESCRIBING INFORMATION (HUMALOG) mieszanka insulinowa. available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021017s074lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021017s074lbl.pdf) (4.10.2012).
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego METFORMAX (Metformina). URPL available at: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Metformax\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Metformax_500.pdf).
34. Minister Zdrowia. (2014) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ministerstwo Zdrowia RP available at: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C50810E1F5C6E9CBC610740AE311AF35?year=2014&act=56>.
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glipizyd. URPL available at: <http://leki.urpl.gov.pl/files/GlipizideBP.pdf>.
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glimepiryd. URPL available at: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Diaril\\_1.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Diaril_1.pdf).
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glikwidon. Boehringer-igelheim available at: [http://www.boehringer-igelheim.pl/content/dam/internet/opu/pl\\_PL/documents/Medical/Glurenorm\\_tabletki\\_30mg\\_SPC.pdf](http://www.boehringer-igelheim.pl/content/dam/internet/opu/pl_PL/documents/Medical/Glurenorm_tabletki_30mg_SPC.pdf).
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Gliclada (Glikazyd). URPL available at: [http://leki.urpl.gov.pl/files/GLICLADA\\_30.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/GLICLADA_30.pdf).
39. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diabrezide (glikazyd). URPL available at: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Diabrezide80tabl.pdf>.
40. Leki w Polsce. available at: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
41. Charakterystyka Produktu Leczniczego Victoza (liraglutyd). EMEA available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf).
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego Byetaa (eksenatyd). EMEA available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000698/WC500051845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf).
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyxumia (liksysenatyd). available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002445/WC500140401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf).
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xelevia (sitagliptyna). EMEA available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000762/WC500057864.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf).
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Onglyza (Saxagliptyna). available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf).
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trajenta (linagliptyna). EMA available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002110/WC500115745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf).

47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Galvus (wildagliptyna). available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf).
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego januvia (sitagliptyna). EMEA available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf).
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucobay (akarboza). UIRPL available at: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Glucobay\\_50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Glucobay_50.pdf).
50. Charakterystyka Produktu Leczniczego Akarboza. URPL available at: [www.urpl.gov.pl/system/.../2011-07-15\\_SPC\\_AcarboseTecnimede100.doc](http://www.urpl.gov.pl/system/.../2011-07-15_SPC_AcarboseTecnimede100.doc).
51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glustin (pioglitazon). EMA available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000286/WC500023368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000286/WC500023368.pdf).
52. Charakterystyka Produktu Leczniczego Actos (pioglitazon). EMA available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000285/WC500021386.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf).
53. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dapagliflozin. EMA available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002322/WC500136026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf).
54. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Canagliflozin. EMA available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf).
55. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, Beneduce F, Feola G, Giugliano D. (2008) Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycaemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149(8):531–539.
56. Skarżyńska-Duk J, Ryś P. (2012) Analiza Problemu Decyzyjnego. Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 1 oraz w terapii cukrzycy typu 2. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa.
57. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. *GRADEpro*.
58. PRISMA. available at: <http://www.prisma-statement.org/history.htm> (7.11.2012).
59. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. (1999) Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet* 354(9193):1896–1900.
60. Arakaki RF, Blevins TC, Wise JK, Liljenquist DR, Jiang HH, Jacobson JG, Martin SA, Jackson JA. (2013) Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in type 2 diabetes: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab*.
61. Arakaki RF, Blevins TC, Liljenquist DR, Wise JK, Jiang HH, Schneider KK, Jacobson JG, Martin SA, Jackson JA. (2010) Efficacy and safety of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 53:S390–S391.
62. Hsia SH. (2011) Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 91(3):293–299.
63. Forst T, Larbig M, Hohberg C, Forst S, Diessel S, Borchert M, Roth W, Pfützner A. (2010) Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12(5):437–441.
64. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J. (2006) Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch. Med. Res.* 37(4):495–501.
65. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H-U. (2003) Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 138(12):952–959.
66. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahtenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. (2006) Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 49(3):442–451.
67. Varewijck AJ, Janssen JA, Vahatalo M, Hofland LJ, Lamberts SW, Yki-Jarvinen H. (2012) Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly. *Diabetologia* 55(1432-0428 (Electronic)):1186–1194.
68. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. (2003) The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26(11):3080–3086.



69. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. (2003) A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm. Metab. Res.* 35(3):189–196.
70. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M. (2000) Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 23(8):1130–1136.
71. Strojek K, Shi C, Carey MA, Jacober SJ. (2010) Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 12(10):916–922.
72. Home PD, Bolli G b., Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, Pilorget V, Dain M-P, Riddle M c. (2014) Modulation of insulin dose titration by a hypoglycaemia sensitive algorithm: insulin glargine vs. NPH insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* n/a.
73. Al-Shaikh AR. (2006) Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice - daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 22(1):14–17.
74. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. (2005) Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28(2):254–259.
75. Janka HU, Plewe G, Busch K. (2007) Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 55(2):182–188.
76. Schiel R, Muller UA. (2007) Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115(10):627–633.
77. Fahrback J, Jacober S, Jiang H, Martin S. (2008) The DURABLE trial study design: comparing the safety, efficacy, and durability of insulin glargine to insulin lispro mix 75/25 added to oral antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2(1932-2968 (Electronic)):831–838.
78. Wolffenbittel BH, Klaff LJ, Bhushan R, Fahrback JL, Jiang H, Martin S. (2009) Initiating insulin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes: efficacy and safety of lispro mix 25 vs. basal insulin combined with oral glucose-lowering agents. *Diabet. Med* 26(1464-5491 (Electronic)):1147–1155.
79. Buse JB, Wolffenbittel BH, Herman WH, Shemonsky NK, Jiang HH, Fahrback JL, Scism-Bacon JL, Martin SA. (2009) DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32(6):1007–1013.
80. Buse JB, Wolffenbittel BH, Herman WH, Hippler S, Martin SA, Jiang HH, Shenouda SK, Fahrback JL. (2011) The DURABILITY of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin Efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. *Diabetes Care* 34(1935-5548 (Electronic)):249–255.
81. Jovanovic L, Peters A, Jiang H, Hardin D. (2011) Durability of glycaemic control with insulin lispro mix 25 vs glargine for older patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 54:S428.
82. Wolffenbittel BHR, Buse J, Herman WH, Jiang H, Fahrback J, Palaisa M, Martin S. (2008) The DURABLE trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 25 vs insulin glargine added to oral antihyperglycaemic agents (OOHAs) in patients with type 2 diabetes (T2D). *Abstrakt konferencyjny EASD*.
83. Wolffenbittel BHR, Buse JB, Herman WH, Hippler SE, Martin SA, Jiang HH, Scism-Bacon JL, Fahrback JL. (2010) The DURABLE Trial: comparing durability of lispro mix 25 vs glargine. *Abstrakt konferencyjny EASD*.
84. Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, Dungan KM, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrback JL. (2011) Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated treatment outcomes after initiation of insulin therapy. *Endocr. Pract.* 17(1934-2403 (Electronic)):563–567.
85. Lee LJ, Fahrback JL, Nelson LM, McLeod LD, Martin SA, Sun P, Weinstock RS. (2010) Effects of insulin initiation on patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the durable trial. *Diabetes Res. Clin Pract.* 89(1872-8227 (Electronic)):157–166.
86. Dungan KM, Buse JB, Herman WH, Arakaki RF, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrback JL. (2012) Potential for use of 1,5-anhydroglucitol when initiating insulin therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal control with oral antidiabetic drugs. *Diabetes Res. Clin Pract.* 96(1872-8227 (Electronic)):e66–e69.
87. Jovanović L, Peters AL, Jiang HH, Hardin DS. (2014) Durability of glycemic control with insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine for older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res* 26(2):115–21.
88. Davidson JA, Wolffenbittel BH, Arakaki RF, Caballero AE, Jiang HH, Hardin DS. (2013) Impact of race/ethnicity on efficacy and safety of two starter insulin regimens in patients with type 2 diabetes: a posthoc analysis of the DURABLE trial. *Ethn Dis* 23(4):393–400.
89. Scheen A, Rosenstock J, Schmitt H, Jiang HH, Ivanyi T. (2012) Monnier's hypothesis revisited: postprandial (PPG) vs fasting (FPG) hyperglycemia at baseline and response to basal or premixed insulin stratified by HbA1c target achieved. *Diabetologia* 55(Suppl 1):S89–90.

90. Kann PH, Wascher T, Zackova V, Moeller J, Medding J, Szocs A, Mogan M, Mrevlje F, Regulski M. (2006) Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114(9):527–532.
91. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A. (2005) Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28(2):260–265.
92. Raskin PR, Hollander PA, Lewin A, Gabbay RA, Bode B, Garber AJ. (2007) Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. *Eur J Intern Med* 18(1):56–62.
93. Brod M, Cobden D, Lammert M, Bushnell D, Raskin P. (2007) Examining correlates of treatment satisfaction for injectable insulin in type 2 diabetes: lessons learned from a clinical trial comparing biphasic and basal analogues. *Health Qual Life Outcomes* 5:8.
94. Brod M, Lammert M, Raskin P. (2005) Comparison of treatment satisfaction of twice-daily BIAsp 70/30 with once-daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes* 54(1):A114.
95. Moses AC, Raskin P, Khutoryansky N. (2008) Does serum 1,5-anhydroglucitol establish a relationship between improvements in HbA1c and postprandial glucose excursions? Supportive evidence utilizing the differential effects between biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine. *Diabet. Med.* 25(2):200–205.
96. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. (2007) Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 29(11):2349–2364.
97. Robbins DC, Beisswenger PJ, Moses R. (2006) Comparison of insulin lispro mid mix plus metformin with glargine plus metformin on HbA1c and blood glucose profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49(1):603–604.
98. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A. (2006) Thrice-daily lispro mid mixture plus metformin improved glycemic control better than glargine plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 55(1):A132.
99. Strojek K, Bebakar W, Khutsoane D, Pesic M, Smahelova A, Thomsen H, Kalra S. (2009) Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr Med Res Opin* 28(12):2887–2894.
100. Franek E, Kalra S, Smahelova A, Thomsen H, Strojek K. (2009) One daily initiation with biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drug-a randomized controlled trial. *Diabetologia* 52(1):550.
101. Strojek K, Bebakar WM, Duma T, Pesic M, Smahelova A, Thomsen H, Kalra S. Once-Daily Initiation with NovoMix® 30 (BIAsp 30) vs Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Oral Drugs: A Randomized Controlled Trial. 2009546–P.
102. Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, Nazeri A, Hollander P. (2013) Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 15(8):729–736.
103. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. (2008) A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51(3):408–416.
104. Marks JB. (2008) How do detemir and glargine compare when added to oral agents in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(9):490–491.
105. Swinnen SGHA, Snoek FJ, Dain M-P, DeVries JH, Hoekstra JBL, Holleman F. (2009) Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 11(11):739–743.
106. Swinnen SG, Dain M-P, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, Snoek FJ, DeVries JH, Hoekstra JB, Holleman F. (2010) A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care* 33(6):1176–1178.
107. Swinnen SGH, Dain MP, Aronson R, Roberts D, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AFH, DeVries JH, Hoekstra JBL, Holleman F. Once daily insulin glargine requires a significantly lower dose than insulin detemir twice daily to achieve good glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing oral therapy. *Diabetologia* 52(1):380.
108. Swinnen SG, Hajos T, Holleman F, Dain M, DeVries J, Hoekstra J, Snoek FJ. (2009) The impact of starting insulin glargine versus insulin detemir on quality of life (QOL) and treatment satisfaction (TS) in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs (OGLDS). *Abstrakt konferencyjny*A412.
109. Holleman F, Wang EC, Bolli GB. (2011) Detemir is associated with higher insulin dose compared to insulin glargine across a wide BMI-Range. *Diabetes* 60(1):A287.

110. Koivisto V, Cleall S, Pontiroli AE, Giugliano D. (2011) Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab* 13(12):1149–1157.
111. Giugliano D, Cleall S, Pontiroli AE, Koivisto V. (2011) Randomised open-label trial of insulin lispro suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 54(Suppl1):421–422.
112. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. (2001) Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24(4):631–636.
113. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. (2004) A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am. J. Med. Sci.* 328(5):274–280.
114. Bowering K, Reed VA, Felicio J, Landry J, Ji L, Oliveira J. (2012) A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabet Med* 29(9):e263–e272.
115. Miser WF, Arakaki R, Jiang H, Scism-Bacon J, Anderson PW, Fahrbach JL. (2010) Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther* 32(5):896–908.
116. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU. (2010) Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 12(2):115–123.
117. Fritsche A, Larbig M, Haring HU. (2010) A basal-bolus regimen of insulin glargine and insulin glulisine results in a lower rate of hypoglycaemia relative to endpoint HbA1c versus twicedaily premixed insulin in type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 53:S232.
118. Fritsche A, Larbig M, Bohler S, Haring HU. (2009) Superior efficacy of a basal-bolus regimen with insulins glargine (GLAR) and glulisine (GLU) vs a twice-daily pre-mixed insulin (PREMIX) regimen in type 2 diabetes (T2D) patients - Results of the GINGER subanalysis. *Diabetes* 58:
119. Giugliano D, Tracz M, Shah S, Calle-Pascual A, Mistodie C, Duarte R, Sari R, Woo V, Jiletcovici AO, Deinhard J, Wille SA, Kiljanski J. (2014) Initiation and gradual intensification of premixed insulin lispro therapy versus Basal {+/-} mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts. *Diabetes Care* 37(2):372–380.
120. Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M, Vorokhobina N, Lopez I, Ilag LL. (2010) Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12(11):967–975.
121. Ilag LL, Mao X. (2009) Prandial-basal insulin regimens to improve mealtime glycaemia in type 2 diabetes: comparison of two approaches in starting and intensifying insulin. *Diabetologia* 52(S1):S379–S380.
122. Ilag L, Mao X, Campbell M, Hayes C. (2009) Expectations and experiences with insulin therapy in the prandial-basal insulin regimens to improve mealtime glycaemia in type 2 diabetes study. *Can.J.Diabetes* 33(3):295.
123. Riddle MC, Rosenstock J, Vlahjic A, Gao L. (2013) Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. *Diabetes Obes Metab*.
124. Polonsky WH, Thompson S, Wei W, Riddle MC, Chaudhari S, Jackson J, Bruno AS. (2014) Greater hypoglycemia fear with premixed insulin than basal-bolus insulin glargine and glulisine: patient-reported outcomes from a 60-week randomized study. *Diabetes Obes Metab*.
125. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. (2008) Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 31(1):20–25.
126. Ahmann A, Jiang H, Martin SA. (2008) Hypoglycemia Rates with Titration of Prandial Premixed (ILPS/Lispro) or Basal Bolus (Glargine/Lispro) Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes (T2D). *Abstrakt konferencyjny ADA*.
127. Ahmann A, Jiang H, Martin SA. (2008) A Comparison of Prandial Premixed (ILPS/Lispro) vs Basal Bolus (Glargine/Lispro) Insulin Therapy in Obese Patients with Type 2 Diabetes (T2D). *Abstrakt konferencyjny ADA*.
128. Colon G, Jiang H, Martin SA. (2008) Efficacy and Safety of Prandial Premixed (ILPS/Lispro) vs Basal Bolus (Glargine/Lispro) Insulin Therapy in Hispanic and African American Patients with Type 2 Diabetes (T2D). *Abstrakt konferencyjny ADA*.



129. Colon G, Jiang H, Martin SA. (2008) Efficacy and Safety of Prandial Premixed (ILPS/Lispro) vs. Basal Bolus (Glargine/Lispro) Insulin Therapy in Hispanic and African American Patients with Type 2 Diabetes (T2D). *Poster*.
130. Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, Cleall S, Rodríguez A. (2014) Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab*.
131. Eli Lilly and Company. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Insulin Intensification Strategies. available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175824?term=NCT01175824&rank=1>.
132. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. (2008) A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 30(11):1976–1987.
133. Swinnen S, Holleman F. (2009) Re: trial comparing insulin detemir with insulin glargine. *Clin Ther* 31(0149-2918 (Print)):1124–1125.
134. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. (2009) Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 25(6):542–548.
135. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé J-P, Hramiak I, Johnston P, Davis M. (2009) Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 52(9):1778–1788.
136. Currie CJ. (2009) The longest ever randomised controlled trial of insulin glargine: study design and HbA(1c) findings. *Diabetologia* 52(1432-0428 (Electronic)):2234–2235.
137. Rosenstock J, Fonseca V, Dain MP, Riddle M. (2009) Estimating number-needed-to-treat to avoid hypoglycaemic episodes in people with type 2 diabetes: A post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial comparing once-daily insulin glargine with twice-daily NPH insulin. *Can.J.Diabetes* 33(3):185–186.
138. Baser O, Tangirala K, Wei W, Xie L. (2013) Real-world outcomes of initiating insulin glargine-based treatment versus premixed analog insulins among US patients with type 2 diabetes failing oral antidiabetic drugs. *Clinicoecon Outcomes Res* 5:497–505.
139. Baser O, Tangirala M, Wei W, Xie L. (2012) Real world outcomes of initiating glargine-based insulin treatment vs. analog premix insulin among patients with type 2 diabetes failing oral antidiabetes drugs. *Diabetes* 61:A303.
140. Blonde L, Vaur L, Levin P, Kendall DM. (2009) Glycaemic outcomes 1 year after initiation of insulin glargine or detemir in type 2 diabetes in the US. *Diabetologia* 52(S1):S350–S351.
141. Borah BJ, Darkow T, Bouchard J, Aagren M, Forma F, Alemayehu B. (2009) A comparison of insulin use, glycemic control, and health care costs with insulin detemir and insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 31(0149-2918 (Print)):623–631.
142. Smith I, Borahw B, Aagrenz M. (2009) Comparative analysis of treatment outcomes for patients on insulin detemir and insulin glargine. *Diabet.Med.* 26:136.
143. Bullano MF, Fisher MD, Grochulski WD, Menditto L, Willey VJ. (2006) Hypoglycemic events and glycosylated hemoglobin values in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiated on insulin glargine or premixed insulin combination products. *Am J Health Syst Pharm* 63(24):2473–2482.
144. Currie CJ, Poole CD, Tetlow T, Holmes P, McEwan P. (2007) The outcome of care in people with type 1 and type 2 diabetes following switching to treatment with either insulin glargine or insulin detemir in routine general practice in the UK: A retrospective database analysis. *Curr.Med.Res.Opin.Suppl.* 23(1):S33–S39.
145. Davis KL, Tangirala M, Meyers JL, Wei W. (2013) Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. *Current Medical Research and Opinion* 29(9):1083–1091.
146. Davis KL, Wei W, Meyers J, Kilpatrick BS, Pandya N. (2012) A retrospective study of basal insulin analogs in elderly nursing home residents with type-2 diabetes. *Journal of the American Geriatrics Society* 60:S51.
147. J. Du WW. (2011) Real-World Outcomes of Initiating Two Different Basal Insulin Therapies Via Disposable Pens Among Patients with Type 2 Diabetes in US Employer-Sponsored Health Plans. *Value in Health - VALUE HEALTH* 14(7):
148. Cao Z, Thomson E, Ling Z, Miao R, Wei W. Does device matter and at what cost? Real-worls comparative study of insulin Glargine treatment using disposable pen versus vial/syringe in medicaid patients with type-2 Diabetes Mellitus. 2013; 16:156.
149. Eliasson B, Ekström N, Bruce Wirta S, Odén A, Fard MP, Svensson A-M. (2014) Metabolic effects of Basal or premixed insulin treatment in 5077 insulin-naïve type 2 diabetes patients: registry-based observational study in clinical practice. *Diabetes Ther* 5(1):243–254.
150. Gordon J, Pockett RD, Tetlow AP, McEwan P, Home PD. (2010) A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. *Int J Clin Pract.* 64(1742-1241 (Electronic)):1609–1618.

151. Haukka J, Hoti F, Erästö P, Saukkonen T, Mäkimattila S, Korhonen P. (2013) Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22(12):1326–1335.
152. Korhonen P, Haukka J, Hoti F, Erasto P, Makimattila S, Saukkonen T. The risk of first severe hypoglycaemia depends on the type of basal insulin but does not differ between patients with type 1 and type 2 diabetes: EpiHypo Study. 2012; 55:254.
153. Heintjes EM, Thomsen TL, Penning-van Beest FJ, Christensen TE, Herings RM. (2010) Glycemic control and long-acting insulin analog utilization in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 27(1865-8652 (Electronic)):211–222.
154. Heintjes E, Thomsen TL, Penning FJA, Christensen T, Herings RMC. (2010) Glycaemic control and insulin utilisation in patients with type 2 diabetes initiated on a long-acting insulin analogue in a dutch real-life setting. *Value in Health* 13(3):A55.
155. Kennedy L, Vinik A, Chaudhuri A, Rhoads G, Vaur L, Fonseca VA. (2009) Risk of microvascular events following initiation of insulin glargine or NPH insulin in type 2 diabetes in the US. *Diabetologia* 52(S1):S453.
156. Laubner K, Molz K, Kerner W, Karges W, Lang W, Dapp A, Schütt M, Best F, Seufert J, Holl RW. (2013) Daily insulin doses and injection frequencies of Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Metab. Res. Rev.*
157. Lechleitner M, Roden M, Haehling E, Mueller M. (2005) Insulin glargine in combination with oral antidiabetic drugs as a cost-equivalent alternative to conventional insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Wien. Klin. Wochenschr.* 117(17):593–598.
158. Verges B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan V. (2012) Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study. *Diabetes Metab Res.Rev* 28(1520-7560 (Electronic)):97–105.
159. Verges B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan V. (2009) Long-acting insulin analogue therapy initiation and follow-up by healthcare practitioners in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled with oral antidiabetic drugs: the LIGHT Study. *Diabetologia* 52(S1):S382.
160. Rhoads GG, Kosiborod M, Nesto RW, Fonseca VA, Lu SE, Zhang Q, Foody JM. (2009) Comparison of incidence of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus following initiation of neutral protamine Hagedorn insulin versus insulin glargine. *Am J Cardiol* 104(1879-1913 (Electronic)):910–916.
161. Rhoads GG, Dain MP, Zhang Q, Kennedy L. (2011) Two-year glycaemic control and healthcare expenditures following initiation of insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes.Metab* 13(1463-1326 (Electronic)):711–717.
162. Leahy J, Dain M, Rhoads G, Kennedy L. (2007) PDB14 2-YEAR GLYCEMIC CONTROL FOLLOWING INITIATION OF INSULIN GLARGINE VERSUS NPH INSULIN IN INDIVIDUALS WITHTYPE 2 DIABETES (T2DM). *Value in Health* 10(6):A257–A258.
163. Solomon MD, Vijan S, Forma FM, Conrad RM, Summers NT, Lakdawalla DN. (2013) The impact of insulin type on severe hypoglycaemia events requiring inpatient and emergency department care in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 102(3):175–182.
164. Solomon M, Vijan S, Forma F, Conrad R, Summers N, Lakdawalla D. (2012) The impact of insulin type on severe hypoglycemia events requiring inpatient and emergency department care in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 61:A102.
165. Sun P, Wang R, Jacober S. (2007) The effectiveness of insulin initiation regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a large national medical records review study comparing a basal insulin analogue to premixed insulin. *Curr Med Res.Opin* 23(1473-4877 (Electronic)):3017–3023.
166. Wang L, Wei W, Miao R, Xie L, Baser O. (2013) Real-world outcomes of US employees with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin: a comparative retrospective database study. *BMJ Open* 3(4):
167. Xie L, Wei W, Pan C, Du J, Baser O. (2011) A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. *Adv Ther* 28(1865-8652 (Electronic)):1000–1011.
168. Storms G, Colin I, Veneman T, Mathieu C. (2010) Switching from premixed insulin to basal?bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: Results of the ATLANTIC study. *Diabetologia* 53:S384.
169. Mathieu C, Storms F, Tits J, Veneman TF, Colin IM. (2013) Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin Belg* 68(1):28–33.
170. Buturovic BA, Lekic A, Grulovic N. (2013) Improved glycaemic control with insulin glargine as part of a basal-bolus regimen in T2DM patients inadequately controlled on premixed therapy. *Med Arh* 67(5):342–345.
171. Davies M, Sinnassamy P, Storms F, Gomis R. (2008) Insulin glargine-based therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes sub-optimally controlled on premixed insulin therapies. *Diabetes Res.Clin Pract.* 79(1872-8227 (Electronic)):368–375.
172. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. (2005) Improvement of Glycemic Control in Subjects With Poorly Controlled Type 2 Diabetes Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Dia Care* 28(6):1282–1288.



173. Hajos TRS, Pouwer F, de Grooth R, Holleman F, Twisk JWR, Diamant M, Snoek FJ. (2012) The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care. *Qual Life Res* 21(8):1359–1365.
174. Hammer H, Klinge A. (2007) Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on premixed insulin: effect of initiating insulin glargine plus oral antidiabetic agents on glycaemic control in daily practice. *Int J Clin Pract.* 61(1368-5031 (Print)):2009–2018.
175. Shestakova MV, Glinkina IV. Insulin glargine (GLAR) and NPH insulin (NPH) in real life in Russia in patients with type 2 diabetes (T2D). 2009; 58:
176. Bellia A, Babini AC, Marchetto PE, Arsenio L, Lauro D, Lauro R. (2013) Effects of switching from NPH insulin to insulin glargine in patients with type 2 diabetes: the retrospective, observational LAUREL study in Italy. *Acta Diabetol.*
177. Skudaev S, Verbovaya N. (2011) Glargine utilisation in Russia: A prospective study to evaluate patients switched from NPH insulin to insulin glargine compared with those maintained on NPH. *Value in Health* 14(7):A473.
178. Kvapil M, Krivska B, Avy ZR. (2011) Switching from an NPH insulin to an insulin glargine basal-bolus regimen improves glycaemic control in diabetic patients: The linda study. *Diabetes* 60:A621.
179. Miao R, Wei W, Baser O, Xie L. (2013) Real world outcomes of adding rapid-acting insulin versus switching to analog premix insulin among US patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine. *Patient Preference Adherence* 7:951–960.
180. Lieverse L, Rodriguez M, Czupryniak L, Landgraf W, Pilorget V, Dain MP, Kvapil M. (2012) Improved glycaemic control with once-daily insulin glargine in people with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin detemir/OAD combination therapy (RESOLUTE). Berlin, Germany available at: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2062>.
181. Lieverse L, Rodriguez M, Czupryniak L, Landgraf W, Pilorget V, Dain MP, Kvapil M. Improved glycaemic control with once-daily insulin glargine in people with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin detemir/OAD combination therapy (RESOLUTE). *48th EASD Annual Meeting*; 1 October 2012; Berlin, Germany. .
182. Lieverse A, Rodriguez M, Czupryniak L, Loizeau V, Pilorget V, Dain MP, Kvapil M. (2013) Glycaemic Control of Type 2 diabetics with Insulin Glargine in everyday Practice. *Diabetes Stoffwechsel und Herz* 22(3):141–147.
183. Schreiber S, Ferlinz K, Donaubauber B. (2007) Efficacy of combining insulin glulisine with basal insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously on premixed insulin therapy. *Diabetologia* 50(Suppl1):S410.
184. Schreiber S, Landgraf W, Bohler S. (2009) Efficacy and tolerability of insulin glargine in ICT. *Diabetes Stoffwechsel Herz* 18(2):91–98.
185. Ruhnau K, Schneider KK, Schweitzer M.A. Introduction of insulin glargine to basal-bolus therapy improves metabolic control in patients with type 2 diabetes in everyday clinical practice. *EASD*; 2005; Athens, Greece.
186. Sharplin P, Gordon J, Peters JR, Tetlow AP, Longman AJ, McEwan P. (2009) Improved glycaemic control by switching from insulin NPH to insulin glargine: a retrospective observational study. *Cardiovasc.Diabetol.* 8(1475-2840 (Electronic)):3.
187. Sharplin P, Gordon J, Peters JR, Tetlow AP, Longman AJ, McEwan P. (2009) Switching from premixed insulin to glargine-based insulin regimen improves glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes: a retrospective primary-care-based analysis. *Cardiovasc.Diabetol.* 8(1475-2840 (Electronic)):9.
188. Wei W, Zhou S, Miao R, Pan C, Xie L, Baser O, Gill J. (2014) Much ado about nothing? A real-world study of patients with type 2 diabetes switching Basal insulin analogs. *Adv Ther* 31(5):539–560.
189. Woo VC, Stewart J, Gottesman I. Improved Diabetes Control with Insulin Glargine in Advanced T2DM Patients (pts) Previously on NPH-Based Intensive Treatment. *70th Scientific Sessions, ADA*; 2010; Orlando, Florida. .
190. Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C. (2007) Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther* 9(6):483–492.
191. Zjacic-Rotkvic V, Cigrovski-Berkovic M, Grulovic N, Barsic B. (2012) Efficacy and safety of a basal-bolus regimen with insulin glargine in patients with type 2 diabetes after failing premix insulin therapy: A multicenter postmarketing study. *Diabetol.Croat.* 41(1):41–48.
192. Sciacca L, Le Moli R, Vigneri R. (2012) Insulin analogs and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3:21.
193. Azar M, Lyons TJ. (2010) Diabetes, insulin treatment, and cancer risk: what is the evidence? *F1000 Med Rep* 2:

194. Ghosal S, Stephens J, Van Deventer A, Mital V, Jayasinghe P, Khan M, Setch L, Pauly B. (2011) Critical appraisal of the recent data published on the link between insulin and cancer. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 5(4):211–213.
195. Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzijarani M. (2012) Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Cancer* 3(4):137–146.
196. Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. (2012) Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab.*
197. Chen Y, Chen Q, Wang Z, Zhou J. (2013) Insulin therapy and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 8(11):e81594.
198. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, Andersen M, Auvinen A, Haukka J, Furu K, de Vries F, De Bruin ML. (2013) Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Drug Saf* 8(5):333–348.
199. Abenheim L. (2012) The International Study of Insulin and Cancer. Individual insulins & Breast Cancer. Berlin, Germany available at: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2968>.
200. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, Gin H, Le Jeune C, Pariente A, Droz C, Moore N. (2012) Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 55(3):644–653.
201. Chang C-H, Toh S, Lin J-W, Chen S-T, Kuo C-W, Chuang L-M, Lai M-S. (2011) Cancer risk associated with insulin glargine among adult type 2 diabetes patients--a nationwide cohort study. *PLoS ONE* 6(6):e21368.
202. Colhoun HM. (2009) Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 52(9):1755–1765.
203. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. (2009) The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52(9):1766–1777.
204. Fagot J-P, Blotière P-O, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. (2012) Does Insulin Glargine Increase the Risk of Cancer Compared With Other Basal Insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care*.
205. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. (2012) Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med.* 367(4):319–328.
206. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. (2009) Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52(9):1732–1744.
207. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. (2009) Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52(9):1745–1754.
208. Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Jonasson JM, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. (2011) Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a three-year population-based observation. *Acta Oncol* 50(5):685–693.
209. Lind M, Fahlén M, Eliasson B, Odén A. (2012) The relationship between the exposure time of insulin glargine and risk of breast and prostate cancer: an observational study of the time-dependent effects of antidiabetic treatments in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes* 6(1):53–59.
210. Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C, Lamanna C, Bracali I, Bigiarini M, Barchielli A, Marchionni N, Rotella CM. (2010) Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 33(9):1997–2003.
211. Morden NE, Liu SK, Smith J, Mackenzie TA, Skinner J, Korc M. (2011) Further exploration of the relationship between insulin glargine and incident cancer: a retrospective cohort study of older Medicare patients. *Diabetes Care* 34(9):1965–1971.
212. Ruitter R, Visser LE, van Herk-Sukel MPP, Coebergh JWW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, Straus SMJM, Herings RMC, Stricker BHC. (2012) Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 55(1):51–62.
213. Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. (2011) Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 54(9):2254–2262.
214. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. (2009) Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 52(9):1971–1973.
215. (2012) Nowe dane z badań epidemiologicznych potwierdzają bezpieczeństwo produktu leczniczego Lantus. Dział Komunikacji Sanofi-Aventis available at: <http://www.sanofi-aventis.pl/pl/download.jsp?file=B9220674-7433-4186-B097-5FD45A09F85B.pdf>.

216. Sturmer T. (2012) Risk for Cancer after Initiation of Insulin Glargine versus NPH - a New User Comparator Drug Cohort Study. Philadelphia, USA available at: [http://professional.diabetes.org/presentations\\_details.aspx?session=3996](http://professional.diabetes.org/presentations_details.aspx?session=3996).
217. Boyle P. (2012) Northern European Database Study of Insulin and Cancer Risk. Philadelphia, USA available at: [http://professional.diabetes.org/presentations\\_details.aspx?session=3996](http://professional.diabetes.org/presentations_details.aspx?session=3996).
218. Habel L. (2012) Insulin Glargine and Cancer Risk- Kaiser Permanente California Cohort Study. Philadelphia, USA available at: [http://professional.diabetes.org/presentations\\_details.aspx?session=3996](http://professional.diabetes.org/presentations_details.aspx?session=3996).
219. Ioacara S, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Fica S, Roden M. (2014) Cancer specific mortality in insulin-treated type 2 diabetes patients. *PLoS ONE* 9(3):e93132.
220. Boyle P, Koechlin A, Boniol M. (2012) Updated metaanalysis of cancer risk among insulin glargine. International Prevention Research Institute.
221. Du X, Zhang R, Xue Y, Li D, Cai J, Zhou S, Huang Z, Yu R, Liu Y. (2012) Insulin glargine and risk of cancer: a meta-analysis. *Int. J. Biol. Markers* 27(3):e241–246.
222. Tang X, Yang L, He Z, Liu J. (2012) Insulin glargine and cancer risk in patients with diabetes: a meta-analysis. *PLoS ONE* 7(12):e51814.
223. Habel LA, Danforth KN, Quesenberry CP, Capra A, Van Den Eeden SK, Weiss NS, Ferrara A. (2013) Cohort study of insulin glargine and risk of breast, prostate, and colorectal cancer among patients with diabetes. *Diabetes Care* 36(12):3953–3960.
224. Stürmer T, Marquis MA, Zhou H, Meigs JB, Lim S, Blonde L, Macdonald E, Wang R, Lavange LM, Pate V, Buse JB. (2013) Cancer incidence among those initiating insulin therapy with glargine versus human NPH insulin. *Diabetes Care* 36(11):3517–3525.
225. Grimaldi-Bensouda L, Cameron D, Marty M, Barnett AH, Penault-Llorca F, Pollak M, Charbonnel B, Riddle M, Mignot L, Boivin J-F, Khachatryan A, Rossignol M, Bénichou J, Alperovitch A, Abenhaim L, et al. (2014) Risk of breast cancer by individual insulin use: an international multicenter study. *Diabetes Care* 37(1):134–143.
226. Siegmund T, Dippel FW, Kostev K, Lauterbach S, Fuchs S, Kotowa W. (2010) Insulin glargine is associated with a lower incidence of diabetic foot syndrome and macrovascular complications compared to nph insulin in type 2 diabetics under german real-life conditions. *Value in Health* 13(7):A286.
227. Kostev K, Dippel FW, Rockel T, Siegmund T. (2012) Risk of diabetic foot ulceration during treatment with insulin glargine and NPH insulin. *J Wound Care* 21(10):483–484, 486–489.
228. Commissioner O of the. Safety Information - Lantus (insulin glargine [rDNA origin] injection) solution. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm373727.htm> (6.3.2014).
229. Drug Safety and Availability > FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Lantus (insulin glargine) and possible risk of cancer. available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm> (19.10.2012).
230. Drug Safety Information for Healthcare Professionals > Early Communication About Safety of Lantus (insulin glargine). available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169722.htm> (19.10.2012).
231. EMA. (2009) PRESS RELEASE European Medicines Agency update on safety of insulin glargine.
232. EMA. (2010) European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research Insulin/ insulin analogues and cancer.
233. MHRA. (2009) Drug Safety Update: Insulin glargine: studies of possible cancer risk.
234. EMA. (2013) Outcome of review of new safety data on insulin glargine. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2013/05/WC500143823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf).
235. EMA. (2012) Assessment report: Lantus. available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000284/WC500130938.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000284/WC500130938.pdf).
236. MHRA. (2012) Drug Analysis Print\_Yellow Card Report\_Insulin Detemir.
237. MHRA. (2012) Drug Analysis Print\_Yellow Card Report\_Insulin Glargine.
238. (2012) Okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR). Materiały otrzymane od Zamawiającego.
239. Clissold R, Clissold S. (2007) Insulin glargine in the management of diabetes mellitus: an evidence-based assessment of its clinical efficacy and economic value. *Core Evid* 2(2):89–110.
240. Dailey G, Admane K, Mercier F, Owens D. (2010) Relationship of insulin dose, A1c lowering, and weight in type 2 diabetes: comparing insulin glargine and insulin detemir. *Diabetes Technol Ther* 12(12):1019–1027.
241. Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW, Aagren M, LeReun C. (2008) Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes. *Pharmacology* 82(2):156–163.



242. Fakhoury F, Lockhart I, Kotchie R, Aagren M, LeReun C. (2008) Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes (CRD). available at: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12009100011&UserID=0>.
243. Fonseca V, Davidson J, Home P, Snyder J, Jellinger P, Dyhr Toft A, Barnett A. (2010) Starting insulin therapy with basal insulin analog or premix insulin analog in T2DM: a pooled analysis of treat-to-target trials. *Curr Med Res Opin* 26(7):1621–1628.
244. Gough S. (2007) A review of human and analogue insulin trials (CRD). available at: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12007005854&UserID=0>.
245. Gough SCL. (2007) A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract* 77(1):1–15.
246. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. (2005) Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 165(12):1337–1344.
247. Halimi S, Raskin P, Liebl A, Kawamori R, Fulcher G, Yan G. (2005) Efficacy of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 27(Suppl B):S57–74.
248. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. (2007) Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD005613.
249. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim S, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. (2007) Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (CRD). available at: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=10000005613&UserID=0>.
250. Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. (2010) Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 11(12):2027–2035.
251. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, Campbell RK. (2002) Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 36(6):1019–1027.
252. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring H-U. (2007) Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 29(8):1607–1619.
253. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. (2008) Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 81(2):184–189.
254. Pollock R, Erny-Albrecht K, Kalsekar A. (2011) Long-acting insulin analogs: A review of “Real-Worlds” effectiveness in patients with type 2 diabetes. *Current Diabetes Reviews* (7):61–74.
255. Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. (2012) Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 14(5):433–446.
256. Rolla AR, Rakel RE. (2005) Practical approaches to insulin therapy for type 2 diabetes mellitus with premixed insulin analogues. *Clin Ther* 27(8):1113–1125.
257. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, Ranasinghe P, Amer M, Bass EB. (2008) Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 149(8):549–559.
258. Qayyum R, Wilson LM, Bolen S. (2008) Comparative effectiveness, safety and indications of insulin analogues in premixed formulations for adults with type 2 diabetes. AHRQ.
259. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. (2009) Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 180(4):385–397.
260. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. (2009) Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis (CRD). available at: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12009102307&UserID=0>.
261. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. (2011) Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD006383.
262. Simon ACR, Swinnen SG, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. (2011) Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Abstrakt konferencyjny ADA*.
263. Simon ACR, Swinnen SG, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. (2011) Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 54(1):S420.
264. Swinnen S, Simon A, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. (2011) Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus (CRD). available at: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=10000006383&UserID=0>.
265. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. (2006) An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 99(1):1–11.

266. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. (2003) Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 25(6):1541–1577, discussion 1539–1540.
267. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Petrizzo M, Improta MR, Giugliano D. (2012) Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 35(12):2698–2705.
268. Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, Malecki P, Hak L, Malecki MT. (2014) A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 68(3):304–313.
269. Cai X-L, Luo Y-Y, Han X-Y, Ji L-N. (2013) Efficacy and safety of insulin treatment in type 2 diabetes using a new index called glucose safety control index. *Chin. Med. J.* 126(21):4166–4174.
270. Bi Y, Li X, Yang D, Hao Y, Liang H, Zhu D, Weng J. (2012) Comparative efficacy and safety of long-acting insulin analogs in patients with type 2 diabetes failing on oral therapy: Systemic review and meta-analyses. *Journal of Diabetes Investigation* 3(3):283–293.
271. Tran K, Banerjee S, Li H. (2007) Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: Meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. CADTH.
272. Tran K, Banerjee S, Li H. (2008) Rapid-acting analogues for the treatment of diabetes mellitus: Meta-analyses of clinical outcomes - update of CADTH technology report No. 87. CADTH.
273. Tran K, Banerjee S, Li H. (2008) Long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus: Meta-analysis of clinical outcomes - update of CADTH technology report No. 92.
274. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405–412.
275. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. (2010) Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *The Lancet* 375(9713):481–489.
276. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. (2008) Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 25(8):924–932.
277. Schreiber SA, Haak T. (2007) Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients. *Diabetes Obes. Metab* 9(1462-8902 (Print)):31–38.
278. Schreiber SA, Ferlinz K, Haak T. (2008) The long-term efficacy of insulin glargine plus oral antidiabetic agents in a 32-month observational study of everyday clinical practice. *Diabetes Technol Ther* 10(1520-9156 (Print)):121–127.
279. Cammarota S, Bruzzese D, Catapano AL. (2012) Lower incidence of diabetic complications with insulin glargine versus basal human insulins in patients with type 1 or type 2 diabetes: A population-based cohort study in Italy. *Diabetologia* 55(Suppl. 1):388.
280. Siegmund T, Weber S, Blankenfeld H, Oeffner A, Schumm-Draeger PM. (2007) Comparison of insulin glargine versus NPH insulin in people with Type 2 diabetes mellitus under outpatient-clinic conditions for 18 months using a basal-bolus regimen with a rapid-acting insulin analogue as mealtime insulin. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 115(0947-7349 (Print)):349–353.

## 14. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Tabela 200.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: 4.4.2 AN: Rozdz. 1	AK: str. 53 AN: str. 7
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 22
2. opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 3 APD: Rozdz. 5	AK: str. 31 APD: str. 29
2. określenie sposobu i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych	APD: Rozdz. 8.1.3, 8.2.4	APD: str. 58, 66
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 4	str. 50
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 4.2 i 4.3	str. 51
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 9	str. 217
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 4.2 i 4.3	str. 51
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	AK: 4.5 AN: Rozdz. 4	AK: str. 54 AN: str. 35
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 6.1, 6.3 i 6.4	str.87, str 124, str 147
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: 5.2 AN: Rozdz. 4	AK str.60 AN str. 35
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	AN: Rozdz.1	str. 7
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 5.1	str. 57
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AN: Rozdz. 4	str. 35
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 6 i 7	str. 87, str 151
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 7	AK: str. 151

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – dokument główny analizy klinicznej (niniejszy dokument); AN – aneks do niniejszej analizy klinicznej stanowiący załącznik do niniejszego dokumentu.

## 15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej .....	14
Tabela 2.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO .....	21
Tabela 3.	Liczba pacjentów w populacji docelowej na lata 2015-2016 [8].....	23
Tabela 4.	Liczba pacjentów stosujących LAA (w tym insulinę glargine w populacji docelowej).....	23
Tabela 5.	Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD [10] .....	24
Tabela 6.	Kryteria kontroli glikemii i stopnia jej wyrównania.....	28
Tabela 7.	Mieszanki insulinowe dopuszczone do obrotu w Polsce .....	35
Tabela 8.	Dawkowanie leków z grupy agonistów GLP-1 [41-43].....	39
Tabela 9.	Zestawienie działań niepożądanych dla leków z grupy agonistów GLP-1 .....	39
Tabela 10.	Dawkowanie i sposób podawania inhibitorów DPP-4 [44-48].....	43
Tabela 11.	Zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP-4 [44-48].....	43
Tabela 12.	Częstość występowania działań niepożądanych dla akarbozy [49, 50].....	45
Tabela 13.	Częstość występowania działań niepożądanych dla pioglitazonu [51, 52].....	47
Tabela 14.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania .....	53
Tabela 15.	Schemat prezentacji wyników analizy klinicznej.....	58
Tabela 16.	Podsumowanie charakterystyk badań dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD .....	62
Tabela 17.	Podsumowanie interwencji w badaniach dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD .....	63
Tabela 18.	Podsumowanie charakterystyk badań dla porównania IGlar + OAD vs MIX ± OAD.....	66
Tabela 19.	Podsumowanie interwencji w badaniach dla porównania IGlar + OAD vs MIX ± OAD.....	66
Tabela 20.	Podsumowanie charakterystyk badań dla porównania IGlar + OAD vs IDet + OAD .....	68
Tabela 21.	Podsumowanie interwencji w badaniach dla porównania IGlar + OAD vs IDet + OAD .....	68
Tabela 22.	Podsumowanie charakterystyk badań dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD.....	70
Tabela 23.	Podsumowanie interwencji w badaniach dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD.....	71
Tabela 24.	Podsumowanie charakterystyk badań dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD .....	73
Tabela 25.	Podsumowanie interwencji w badaniach dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD .....	73
Tabela 26.	Podsumowanie charakterystyk badań dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD .....	75
Tabela 27.	Podsumowanie interwencji w badaniach dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD.....	76
Tabela 28.	Podsumowanie charakterystyk badań dla porównania IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus .....	77
Tabela 29.	Podsumowanie interwencji w badaniu dla porównania IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus .....	77
Tabela 30.	Badania nRCT oceniające efektywność kliniczną IGlar w terapii T2DM niepoddani dotąd insulinoterapii .....	78
Tabela 31.	Podsumowanie charakterystyk dla badań dotyczących stosowania IGlar u pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną.....	80
Tabela 32.	Badania nRCT oceniające efektywność kliniczną IGlar w terapii T2DM po wcześniejszej insulinoterapii .....	82
Tabela 33.	Podsumowanie charakterystyk dla badań dotyczących stosowania IGlar u pacjentów wcześniej leczonych insuliną.....	85
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do uzyskania docelowej kontroli glikemii bez epizodów hipoglikemii .....	87
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c.....	88
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do redukcji glikemii na czczo.....	88



Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar +OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do docelowego HbA1c .....	89
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar +OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do docelowej glikemii na czczo .....	89
Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej .....	90
Tabela 40.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do przyrostu masy ciała .....	91
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia .....	92
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii .....	92
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii .....	93
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar +OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych .....	95
Tabela 45.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do docelowego stężenia HbA1c oraz braku epizodów hipoglikemii .....	97
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c .....	98
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do redukcji glikemii na czczo .....	98
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do docelowego stężenia HbA1c .....	98
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do docelowej glikemii na czczo .....	98
Tabela 50.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do docelowego stężenia HbA1c oraz braku hipoglikemii .....	99
Tabela 51.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c .....	100
Tabela 52.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do redukcji glikemii na czczo .....	100
Tabela 53.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do docelowego poziomu HbA1c .....	100
Tabela 54.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do docelowej glikemii na czczo .....	101
Tabela 55.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do końcowej dobowej dawki insuliny .....	101
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do końcowej dobowej dawki insuliny .....	102
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do przyrostu masy ciała .....	103
Tabela 58.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do przyrostu masy ciała .....	103
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do satysfakcji z leczenia .....	104
Tabela 60.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX +OAD w odniesieniu do jakości życia na podstawie badania DURABLE 1 .....	105
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii .....	107
Tabela 62.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii .....	107
Tabela 63.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii .....	108
Tabela 64.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii .....	109
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD vs MIX w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych .....	110

Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych .....	110
Tabela 67.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do uzyskania docelowej glikemii bez wystąpienia epizodów hipoglikemii .....	112
Tabela 68.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c .....	113
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do docelowego HbA1c .....	113
Tabela 70.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do redukcji glikemii na czczo .....	113
Tabela 71.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do docelowej glikemii na czczo .....	113
Tabela 72.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny .....	114
Tabela 73.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do przyrostu masy ciała .....	114
Tabela 74.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do docelowego poziomu satysfakcji z leczenia wg DTSQ na podstawie wyników badania Swinnen 2010 .....	115
Tabela 75.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do jakości życia na podstawie wyników badania Swinnen 2010 .....	116
Tabela 76.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii .....	117
Tabela 77.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii .....	118
Tabela 78.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych .....	119
Tabela 79.	Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej dla IGLar w terapii dodanej do OAD .....	122
Tabela 80.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c .....	124
Tabela 81.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do redukcji glikemii na czczo .....	124
Tabela 82.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do docelowego HbA1c .....	124
Tabela 83.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do docelowej glikemii na czczo .....	125
Tabela 84.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny .....	125
Tabela 85.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do przyrostu masy ciała .....	126
Tabela 86.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii .....	126
Tabela 87.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii .....	127
Tabela 88.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych .....	128
Tabela 89.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do docelowej kontroli glikemii bez objawów hipoglikemii .....	130
Tabela 90.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c .....	130
Tabela 91.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do docelowego poziomu HbA1c .....	131
Tabela 92.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do redukcji glikemii na czczo .....	131
Tabela 93.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do docelowej redukcji glikemii na czczo .....	132
Tabela 94.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny .....	132

Tabela 95. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do przyrostu masy ciała .....	133
Tabela 96. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia.....	134
Tabela 97. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do jakości życia na podstawie badania .....	134
Tabela 98. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii .....	135
Tabela 99. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii.....	136
Tabela 100. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych .....	138
Tabela 101. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do docelowej glikemii bez epizodów hipoglikemii.....	139
Tabela 102. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c.....	140
Tabela 103. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do redukcji glikemii na czczo.....	140
Tabela 104. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do docelowego HbA1c .....	140
Tabela 105. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do docelowej glikemii na czczo .....	140
Tabela 106. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny.....	141
Tabela 107. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do przyrostu masy ciała .....	141
Tabela 108. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii .....	142
Tabela 109. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii.....	142
Tabela 110. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych .....	143
Tabela 111. Podsumowanie wyników metaanaliz dla porównania IGlar w terapii dodanej do bolus.....	145
Tabela 112. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD vs ± bolus w odniesieniu do redukcji HbA1c oraz FPG.....	147
Tabela 113. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD vs ± bolus w odniesieniu do docelowej glikemii na czczo .....	147
Tabela 114. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD vs ± bolus w odniesieniu do końcowej dawki dobowej.....	148
Tabela 115. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD vs ± bolus w odniesieniu do przyrostu masy ciała .....	148
Tabela 116. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD vs ± bolus w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii.....	149
Tabela 117. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD vs ± bolus w odniesieniu do częstości hipoglikemii.....	149
Tabela 118. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD vs ± bolus w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych .....	150
Tabela 119. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	152
Tabela 120. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	152
Tabela 121. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGlar vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	153
Tabela 122. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGlar vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	153
Tabela 123. Redukcja glikemii na czczo dla porównania IGlar vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	153



Tabela 124. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGlar vs IDet w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	154
Tabela 125. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGlar vs IDet w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	155
Tabela 126. Redukcja glikemii na czczo dla porównania IGlar vs IDet w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	155
Tabela 127. Uzyskanie docelowej glikemii na czczo dla porównania IGlar vs IDet w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	155
Tabela 128. Końcowa dobową dawką insuliny dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	156
Tabela 129. Końcowa dobową dawką insuliny dla porównania IGlar vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	157
Tabela 130. Końcowa dobową dawką insuliny dla porównania IGlar vs IDet w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	157
Tabela 131. Zmiana masy ciała dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	158
Tabela 132. Zmiana masy ciała [kg] dla porównania IGlar vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	159
Tabela 133. Zmiana masy ciała [kg] dla porównania IGlar vs IDet w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	159
Tabela 134. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	160
Tabela 135. Średnia częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	161
Tabela 136. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGlar vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	161
Tabela 137. Średnia częstość występowania hipoglikemii [epizody/pacjenta/mies.] dla porównania IGlar vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	162
Tabela 138. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGlar vs IDet w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	162
Tabela 139. Częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGlar vs IDet w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	163
Tabela 140. Ryzyko hospitalizacji dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	164
Tabela 141. Ryzyko hospitalizacji dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	164
Tabela 142. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla porównania IGlar vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych insuliną.....	164
Tabela 143. Podsumowanie porównania IGlar vs NPH na podstawie badań oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych.....	166
Tabela 144. Podsumowanie porównania IGlar vs MIX na podstawie badań oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych.....	168
Tabela 145. Podsumowanie porównania IGlar vs IDet na podstawie badań oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów dotychczas nieleczonych.....	169
Tabela 146. Redukcja średniego poziomu HbA1c [%] dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych insulinami.....	171
Tabela 147. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych insulinami.....	172
Tabela 148. Redukcja glikemii na czczo dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych insulinami.....	172
Tabela 149. Uzyskanie docelowej glikemii na czczo dla porównania IGlar vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych insulinami.....	172
Tabela 150. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGlar+bolus vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych insulinami.....	172

Tabela 151. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGLar+bolus vs MIX w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych insulinami .....	173
Tabela 152. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGLar±bolus±OAD vs IDetr±bolus±OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IGLar.....	173
Tabela 153. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGLar±bolus±OAD vs IDetr±bolus±OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IDet.....	173
Tabela 154. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGLar±bolus±OAD vs IDetr±bolus±OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IGLar.....	173
Tabela 155. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGLar±bolus±OAD vs IDetr±bolus±OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IDet.....	174
Tabela 156. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGLar <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	175
Tabela 157. Uzyskanie docelowego poziomu HbA1c dla porównania IGLar <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	176
Tabela 158. Redukcja średniej glikemii na czczo [mmol/l] we krwi dla porównania IGLar <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	176
Tabela 159. Uzyskanie docelowego poziomu glikemii na czczo we krwi [% pacjentów] dla porównania IGLar <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	177
Tabela 160. Końcowa dobową dawką insuliny dla porównania IGLar vs NPH w badaniach nRCT .....	177
Tabela 161. Dobowa dawka insuliny dla porównania IGLar vs MIX w badaniach n RCT.....	178
Tabela 162. Dobowa dawka insuliny dla porównania IGLar±bolus±OAD vs IDetr±bolus±OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IGLar.....	178
Tabela 163. Dobowa dawka insuliny dla porównania IGLar±bolus±OAD vs IDetr±bolus±OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IDet.....	178
Tabela 164. Dawki insuliny dla porównania IGLar <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	179
Tabela 165. Zmiana średniej masy ciała dla porównania IGLar vs NPH w badaniach nRCT.....	181
Tabela 166. Zmiana średniej masy ciała dla porównania IGLar <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	181
Tabela 167. Satysfakcja z leczenia w opinii pacjentów mierzona za pomocą skali DTSQ.....	182
Tabela 168. Satysfakcja z leczenia w opinii lekarzy ocen dobrych i bardzo dobrych.....	182
Tabela 169. Satysfakcja z leczenia w opinii lekarzy i pacjentów.....	183
Tabela 170. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGLar vs NPH w badaniach nRCT .....	184
Tabela 171. Średnia częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGLar vs NPH w badaniach nRCT.....	184
Tabela 172. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGLar vs MIX w badaniach nRCT.....	185
Tabela 173. Średnia częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGLar vs MIX w badaniach nRCT.....	185
Tabela 174. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGLar ± bolus ± OAD vs IDet ± bolus ± OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IGLar.....	185
Tabela 175. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGLar ± bolus ± OAD vs IDet ± bolus ± OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IDet.....	186
Tabela 176. Średnia częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGLar ± bolus ± OAD vs IDet ± bolus ± OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IGLar.....	186
Tabela 177. Średnia częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGLar ± bolus ± OAD vs IDet ± bolus ± OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IDet.....	186
Tabela 178. Występowanie hipoglikemii dla porównania IGLar <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	187
Tabela 179. Średnia częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGLar <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	188
Tabela 180. Średnia częstość wystąpienia hospitalizacji dla porównania IGLar vs MIX w badaniach nRCT.....	190
Tabela 181. Ryzyko hospitalizacji dla porównania IGLar vs MIX w badaniach nRCT.....	190

Tabela 182. Ryzyko hospitalizacji dla porównania IGlar ± bolus ± OAD vs IDet ± bolus ± OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IGlar .....	190
Tabela 183. Ryzyko hospitalizacji dla porównania IGlar ± bolus ± OAD vs IDet ± bolus ± OAD w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych IDet .....	191
Tabela 184. Występowanie działań niepożądanych dla porównania IGlar <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	191
Tabela 185. Podsumowanie wyników badań nRCT IGlar vs NPH vs MIX po niepowodzeniu insulinoterapii .....	194
Tabela 186. Podsumowanie wyników porównania IGlar ± bolus ± OAD vs IDet ± bolus ± OAD w badaniu nRCT Wei 2014 .....	196
Tabela 187. Podsumowanie wyników badań nRCT typu <i>posttest</i> vs <i>pretest</i> .....	196
Tabela 188. Podsumowanie wniosków z dostępnych opracowań wtórnych oceniających związek insulinoterapii z ryzykiem nowotworów .....	201
Tabela 189. Podsumowanie wniosków z pierwotnych prób klinicznych oceniających związek IGlar z ryzykiem nowotworów .....	203
Tabela 190. Analiza ryzyka zgonu z powodu nowotworów ogółem u chorych z T2DM poddanych insulinoterapii .....	204
Tabela 191. Zestawienie wyników metaanaliz porównujących IGlar vs inne INS przedstawionych w pracach Boyle 2012, Du 2012 oraz Tang 2012 .....	205
Tabela 192. Zestawienie wyników najbardziej wiarygodnych badań oceniających ryzyko wystąpienia nowotworu u pacjentów leczonych IGlar w porównaniu z insuliną NPH .....	209
Tabela 193. Wyniki analizy ryzyka powikłań makronaczyniowych w trakcie terapii IGlar .....	210
Tabela 194. Wyniki analizy ryzyka powikłań mikronaczyniowych w trakcie terapii IGlar .....	212
Tabela 195. Alerty dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną glargine .....	213
Tabela 196. Działania niepożądane insuliny glargine z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 26 stycznia 2014 roku ze strony MHRA .....	215
Tabela 197. Działania niepożądane insuliny detemir z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 24 sierpnia 2012 roku ze strony MHRA .....	216
Tabela 198. Przeglądy systematyczne dotyczące efektywności klinicznej IGlar w terapii T2DM .....	218
Tabela 199. Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej .....	231
Tabela 200. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej .....	252