

Новые терапевтические возможности в лечении сахарного диабета 2-го типа: добавление к лираглутиду инсулина детемир

К.м.н. Е.Ю. ПАШКОВА

The new therapeutic modalities for the treatment of type 2 diabetes mellitus: insulin detemir added to liraglutide

E.YU. PASHKOVA

Российский университет дружбы народов, Москва

Приведены данные литературы об эффективности и безопасности принципиально новой схемы сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа. В крупном 52-недельном исследовании было показано, что добавление инсулина детемир к предшествующей терапии лираглутидом позволяет достичь и удерживать гликированный гемоглобин на целевом уровне менее 7% у 43% пациентов при низком риске гипогликемии (0,286 событий на пациента в год) и отсутствии прибавки массы тела. Препараты при совместном применении оказывают более выраженный сахароснижающий эффект, не влияя при этом на фармакокинетику друг друга.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лираглутид, инсулин детемир.

The literature data on the effectiveness and safety of the essentially new scheme of hypoglycemic therapy of type 2 diabetes mellitus are presented. The large-scale 52 week study has demonstrated that the addition of insulin detemir to the preceding treatment with liraglutide makes it possible to reach and maintain glycated hemoglobin percentage at the desired level of 7% in 43% of the patients. The risk of development of hypoglycemia was estimated at 0.286 episodes per patient per year in the absence of body weight increment. The combination of these two medications was found to produce pronounced hypoglycemic effect without affecting the pharmacokinetic properties of each other.

Key words: type 2 diabetes mellitus, liraglutide, insulin detemir.

С 1995 г. терапевтические возможности лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), представленные на тот момент инсулином, метформином и препаратами сульфонилмочевины, существенно расширились, и к 2010 г. в распоряжении эндокринолога имелось уже около 10 классов сахароснижающих препаратов [1]. К новейшим разработкам относятся аналоги инсулина длительного действия и терапия, основанная на действии инкретинов. Однако, несмотря на широкий выбор сахароснижающих препаратов, большая часть пациентов находится за рамками гликемического контроля, в связи с чем все большее внимание уделяется комбинированной терапии [2, 3].

Лираглутид (виктоза) — первый аналог человеческого ГПП-1 для введения один раз сутки. Имея сходство с аминокислотной последовательностью нативного ГПП-1 на 97%, лираглутид является аналогом человеческого ГПП-1, а не его «миметиком». Влияние лираглутида осуществляется за счет взаимодействия со специфическими рецепторами ГПП-1. Однократная инъекция препарата в сутки обеспечивает стабильный 24-часовой уровень ГПП-1 в плазме. Лираглутид обеспечивает глюкозозависимую секрецию инсулина, уменьшает продукцию

глюкагона, замедляет эвакуацию пищи из желудка, снижает аппетит посредством центральных механизмов [4]. Динамика снижения HbA_{1c} на фоне лечения составляет в среднем 0,8—1,8%, что сопровождается низким риском гипогликемии. Максимальное снижение HbA_{1c} при добавлении лираглутида к монотерапии метформином составляло 2,74% в подгруппе пациентов и исходным уровнем $HbA_{1c} > 9,5\%$. Потеря массы тела происходила в первые 16 нед лечения, и масса тела удерживалась на достигнутом уровне в течение 1 года лечения. Уменьшение массы тела было тем выраженнее, чем выше был исходный индекс массы тела (ИМТ) (от 2 до 7 кг в год). Потеря массы тела происходила в основном за счет висцерального жира, что подтверждалось как уменьшением длины окружности талии (на 3—3,6 см), так и изменением композиционного состава тела (данные КТ) [5—10].

На сегодняшний день прослежена эффективность монотерапии лираглутидом на протяжении 2 лет; отмечен устойчивый контроль гликированного гемоглобина и снижение массы тела [5]. Тем не менее любая сахароснижающая терапия со временем требует оптимизации и интенсификации для достижения и поддержания гликемического контроля.

Хотя многие клинические исследования [11–16] свидетельствуют об эффективности, безопасности, а также ряде метаболических преимуществ раннего назначения с этой целью инсулина, инсулинотерапия зачастую назначается неоправданно поздно, уже на этапе развившихся сосудистых осложнений.

Самым простым вариантом инициации инсулинотерапии является добавление базального инсулина к существующей схеме лечения, поскольку такой режим реже сопровождается побочными эффектами по сравнению с прандиальными или двухфазными инсулинами [17].

Инсулин детемир — аналог базального инсулина длительного действия с низким по сравнению с изофан-инсулинами риском гипогликемии, применяется 1–2 раза в сутки для лечения пациентов с СД1 и СД2 [1]. Эффективность и безопасность добавления инсулина детемир 1 раз в сутки к пероральной сахароснижающей терапии у 17 633 пациентов с СД2 наглядно продемонстрирована в 24-недельном наблюдательном исследовании SOLVE [18]. При добавлении инсулина детемир отмечалось снижение уровня HbA_{1c} с $8,9 \pm 1,6$ до $7,5 \pm 1,2\%$ ($-1,3 \pm 1,5\%$; $p < 0,001$), снижение гликемии натощак с $10,1 \pm 3,0$ до $7,1 \pm 1,8$ ммоль/л. При этом происходило снижение веса в среднем на 0,6 кг за период наблюдения (95% ДИ: $-0,65$; $-0,47$; $p < 0,001$), ИМТ на $-0,2$ кг/м² (95% ДИ: $-0,19$; $-0,47$; $p < 0,001$), снижение риска гипогликемий до 1,832 событий на пациента в год, в том числе тяжелых до 0,005 событий на пациента в год. Именно благодаря этим качествам — низкому риску гипогликемии и прибавки массы тела — инсулин детемир был выбран в качестве оптимального варианта интенсификации терапии лираглутидом.

В ноябре 2012 г. в России зарегистрирована долгожданная и очень логичная схема сахароснижающей терапии: добавление инсулина детемир к предшествующей терапии лираглутидом и метформином. Для подтверждения эффективности и безопасности этой схемы, а также оценки фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) препаратов при совместном применении был проведен ряд исследований.

Первое исследование ставило перед собой цель оценить взаимное влияние показателей ФК и ФД инсулина детемир и лираглутида. В исследование были включены 33 пациента, получавших монотерапию метформином (20 человек) или комбинированную терапию метформином и одним пероральным сахароснижающим препаратом (ПССП) (13 человек). Через 3 нед после отмены всех ПССП, за исключением метформина, проводился 24-часовой эугликемический клэмп (гликемия поддерживалась на уровне $5,5$ ммоль/л $\pm 10\%$) на фоне введения инсулина детемир из расчета 0,5 Ед/кг и оценивались

параметры ФК (площадь под кривой «концентрация — время» 0–24 ч (AUC_{0-24}), максимальная концентрация — C_{max}) и ФД (максимальная скорость инфузии глюкозы — GIR_{max} и площадь под кривой скорости ее инфузии в течение 24 ч — $AUC_{GIR, 0-24}$). После этого в течение 3 нед проводилась титрация дозы лираглутида до 1,8 мг/сут и на 22-й день после очередной инъекции лираглутида в дозе 1,8 мг оценивали его ФК и ФД в ходе второго 24-часового эугликемического клэмпа. В течение последующих 14 дней пациенты продолжали получать лираглутид в дозе 1,8 мг. На 36-й день пациентам вводился одновременно лираглутид (1,8 мг) и инсулин детемир (0,5 Ед/кг), проводился третий эугликемический клэмп и оценивались 24-часовые показатели ФК и ФД (рис. 1).

Оказалось, что лираглутид и инсулин детемир не оказывают ни статистически, ни клинически значимого действия на фармакокинетические показатели друг друга; при совместном использовании 95% ДИ для обоих фармакокинетических параметров (AUC_{0-24} и C_{max}) находился в пределах допустимого диапазона биодоступности (0,80–1,25). Оба препарата обнаруживались в крови в терапевтических концентрациях через 24 ч после введения (рис. 2).

Инсулин детемир и лираглутид имеют разный механизм действия, и их совместное использование обеспечивает более выраженный сахароснижающий эффект, чем у каждого препарата в отдельности, что отчетливо видно по средней скорости инфузии глюкозы в ходе эугликемического клэмпа (рис. 3). Максимальный сахароснижающий эффект достигается через 13 ч после введения препаратов.

В химической структуре инсулина детемир и лираглутида имеется общность в виде жирнокислотной боковой цепи, которая замедляет абсорбцию препарата за счет способности молекул к самоагре-

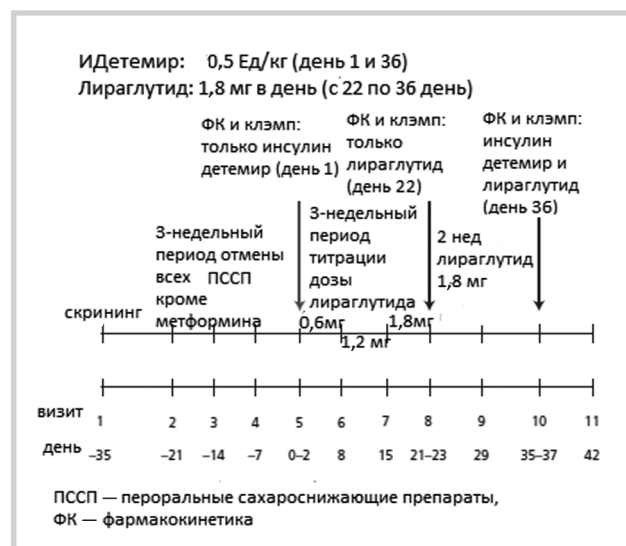


Рис. 1. Дизайн исследования.

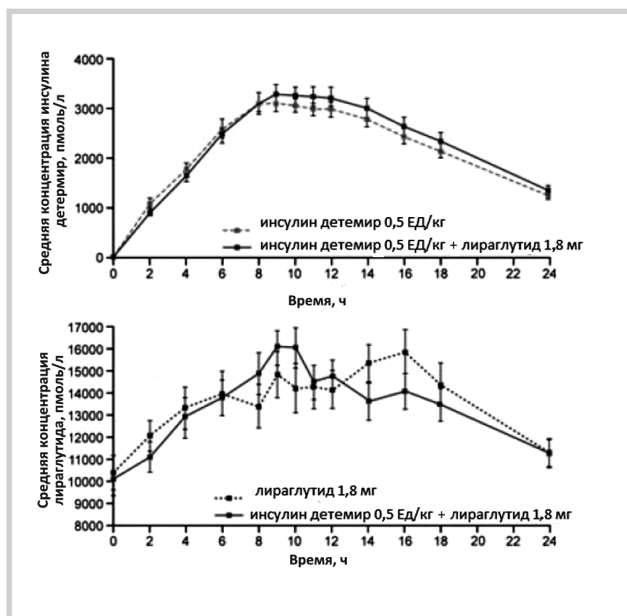


Рис. 2. Фармакокинетика лираглутида и инсулина детемир при совместном применении.

гации и положительно влияет на ФК, обеспечивая обратимое связывание с альбумином [18].

Исследование J. De Vries и соавт. [19], демонстрирующее эффективность комбинации лираглутида с инсулином детемир, было проведено в нескольких европейских странах. В это открытое 38-недельное исследование были включены 988 пациентов, демографические характеристики, данные физикального и лабораторного обследования которых приведены в **таблице**. Исследование не было двойным слепым и плацебо-контролируемым, так как плацебо легко распознать при попытке титрации дозы.

На момент включения в исследование пациенты получали метформин в качестве монотерапии ($2/3$ участников) или в сочетании с препаратами сульфонилмочевины ($1/3$ участников). В начале исследования препараты сульфонилмочевины были отменены, и в течение первых 12 нед (период включения в



Рис. 3. Дополнительный сахароснижающий эффект при совместном применении лираглутида и инсулина детемир.

исследование) все пациенты получали метформин в сочетании с лираглутидом в дозе 1,8 мг (с использованием стандартной схемы титрации препарата), а затем были рандомизированы на три группы: пациенты, достигшие целей лечения ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$), составили группу наблюдения (498 человек, или 61%) продолжили терапию метформином и лираглутидом 1,8 мг. Пациенты с $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ (в среднем 7,6%) были рандомизированы на две равные группы: контрольную, продолжившую терапию метформином и лираглутидом 1,8 мг (161 человек), и основную, получавшую метформин, лираглутид 1,8 мг и инсулин детемир в вечернее время в стартовой дозе 10 ЕД с постепенной титрацией до достижения гликемии натощак 4,1–6,0 ммоль/л (162 человека) (**рис. 4**). Вторая часть исследования составила 26 нед.

Пациенты группы наблюдения имели меньшую длительность диабета, более низкие показатели HbA_{1c} и гликемии натощак и получали в основном монотерапию метформином до включения в исследование.

За первые 12 нед все обследуемые снизили массу тела в среднем на 3,5 кг, при этом после добавления

Исходные характеристики пациентов

Показатель	Рандомизировано $\text{HbA}_{1c} > 7\%$		Группа наблюдения $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ лираглутид 1,8 мг	Выбыли из исследования
	лираглутид 1,8 мг	детемир+лираглутид 1,8 мг		
Пациенты	161	162	498	166
М:Ж, %	55,3:44,7	54,3:45,7	56,6:43,4	54,8:45,2
Возраст, годы	57,3 $\pm$ 9,8	56,8 $\pm$ 9,4	56,5 $\pm$ 9,7	58,7 $\pm$ 10,8
Длительность СД, годы	8,5 $\pm$ 6,0	8,6 $\pm$ 5,8	6,6 $\pm$ 5,7	8,4 $\pm$ 6,4
HbA_{1c} , %	8,3 $\pm$ 0,8	8,2 $\pm$ 0,7	7,7 $\pm$ 0,7	8,0 $\pm$ 0,8
ГКН, ммоль/л	10,3 $\pm$ 2,5	10,2 $\pm$ 2,4	9,2 $\pm$ 1,8	9,5 $\pm$ 3,0
ИМТ, кг/м ²	33,9 $\pm$ 6,0	34,9 $\pm$ 6,3	34,4 $\pm$ 6,7	31,8 $\pm$ 6,0
Масса тела, кг	98,6 $\pm$ 21,3	99,5 $\pm$ 21,2	99,0 $\pm$ 20,8	90,2 $\pm$ 18,5
САД, мм рт.ст.	135,7 $\pm$ 16,8	134,0 $\pm$ 16,9	134,4 $\pm$ 15,3	134,3 $\pm$ 14,9
ДАД, мм рт.ст.	80,8 $\pm$ 9,8	80,1 $\pm$ 9,7	81,5 $\pm$ 9,2	80,2 $\pm$ 9,4

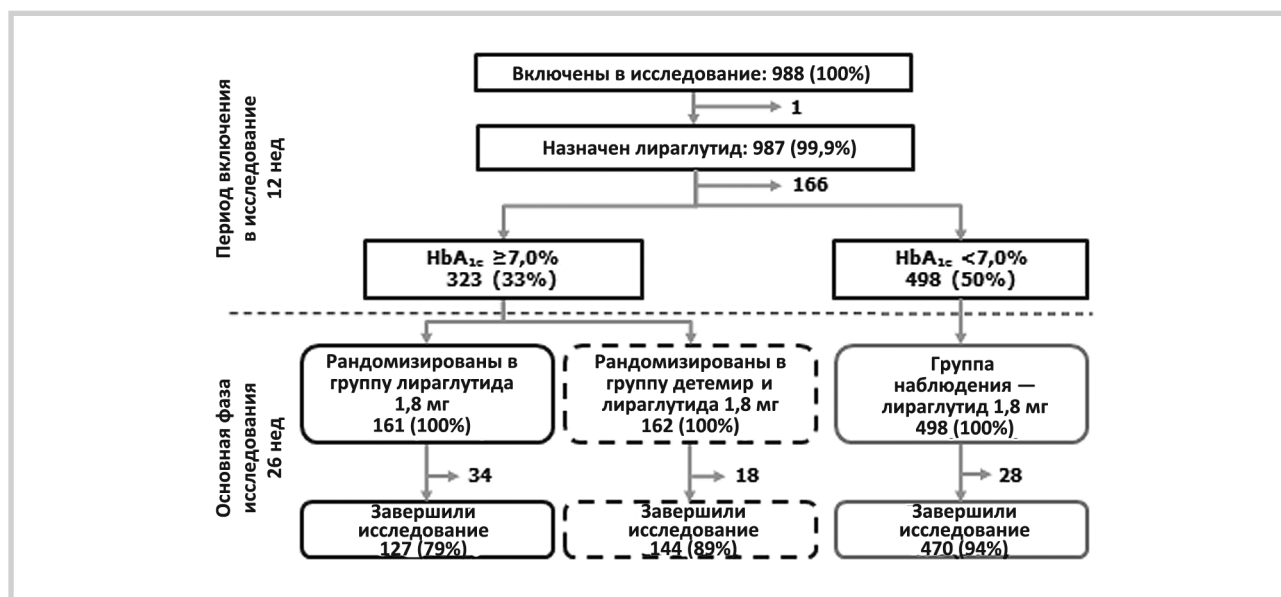


Рис. 4. Дизайн исследования.

инсулина детемир масса тела продолжала снижаться (0,16 кг за 26 нед). Уровень гликемии натощак снизился в среднем на 2,1 ммоль/л в группе инсулина детемир и на 0,4 ммоль/л в группе контроля ($-1,7$ [$-2,2$; $-1,3$]; $p < 0,0001$). Средняя доза инсулина составила 39,5 Ед/сут (0,41 ЕД/кг).

К концу исследования в основной группе отмечено снижение среднего уровня HbA_{1c} до 7,1%, в контрольной — до 7,5%; 43% пациентов в основной группе достигли целевых показателей $HbA_{1c} < 7\%$; при этом в контрольной группе таких больных было только 17% ($p < 0,0001$).

Важно отметить, что снижение веса пациентов в результате назначения лираглутида продолжалось после добавления инсулина детемир. Пошаговая титрация дозы инсулина детемир позволила 43% пациентов достичь целевого уровня HbA_{1c} . При этом частота легких подтвержденных эпизодов гипогликемий составила всего 0,286 событий на пациента в год, что значительно ниже 1,3–3,67 событий на пациента в год, зафиксированных при добавлении детемира к ПССП [16, 20]. Вероятно, это связано с тем, что лираглутид модулирует эндогенную глюкозозависимую секрецию инсулина и продукцию глюкагона, а также способствует снижению массы тела, уменьшая, таким образом, потребность в экзогенном инсулине.

После окончания основной фазы исследования участникам предложили продлить его до 52 нед; 461 (93%) пациент группы наблюдения, 122 (76%) — контрольной группы и 140 (86%) — основной продолжили лечение. 17 пациентам контрольной группы и 7 — группы наблюдения с уровнем $HbA_{1c} > 8\%$ потребовалось добавление инсулина детемир. К концу исследования уровень HbA_{1c} в основной группе с момента рандомизации снизился в среднем

на 0,5% (исходно 7,6%), в контрольной — остался неизменным ($+0,01\%$); динамика составила 0,51%, 95% ДИ: [$-0,70$; $-0,3$]; $p < 0,0001$ (рис. 5). К 52-й неделе в основной группе не было отмечено прибавки массы тела ($-0,05$ кг), в контрольной — статистически незначимое снижение $-1,02$ кг (динамика 0,97; 95% ДИ: [$0,04$; $1,91$]; $p = 0,04$) [21].

В заключение стоит подчеркнуть, что на сегодняшний день общепризнано назначение метформина, агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 в качестве терапии первой линии терапии СД2 [22]; при этом однозначного мнения по поводу дальнейшей интенсификации лечения нет. Наиболее часто назначаемые в дополнение к метформину препараты, такие как производные сульфонилмочевины или тиазолидиндионы, часто приводят к прибавке массы тела и сопряжены с риском гипогликемии, тогда как ингибиторы ДПП-4 и ингибиторы α -глюкозидазы обладают достаточно скромным сахароснижающим эффектом [15, 23].

Для пациентов, которым необходимо более одного сахароснижающего препарата, при подборе схемы лечения следует учитывать ряд факторов: эффективность, риск прибавки массы тела, удобство применения, побочные эффекты и безопасность, в частности риск гипогликемии [24]. Наиболее предпочтительны варианты терапии, позволяющие достигать и поддерживать содержание HbA_{1c} на индивидуальном целевом уровне с минимальным риском гипогликемии и прибавки массы тела [22, 25]. В ранее использовавшихся схемах сахароснижающей терапии назначение инсулина было ассоциировано с высоким риском гипогликемии, прибавки массы тела и необходимости частого контроля гликемии. Эти недостатки перевешивали неоспоримые преи-

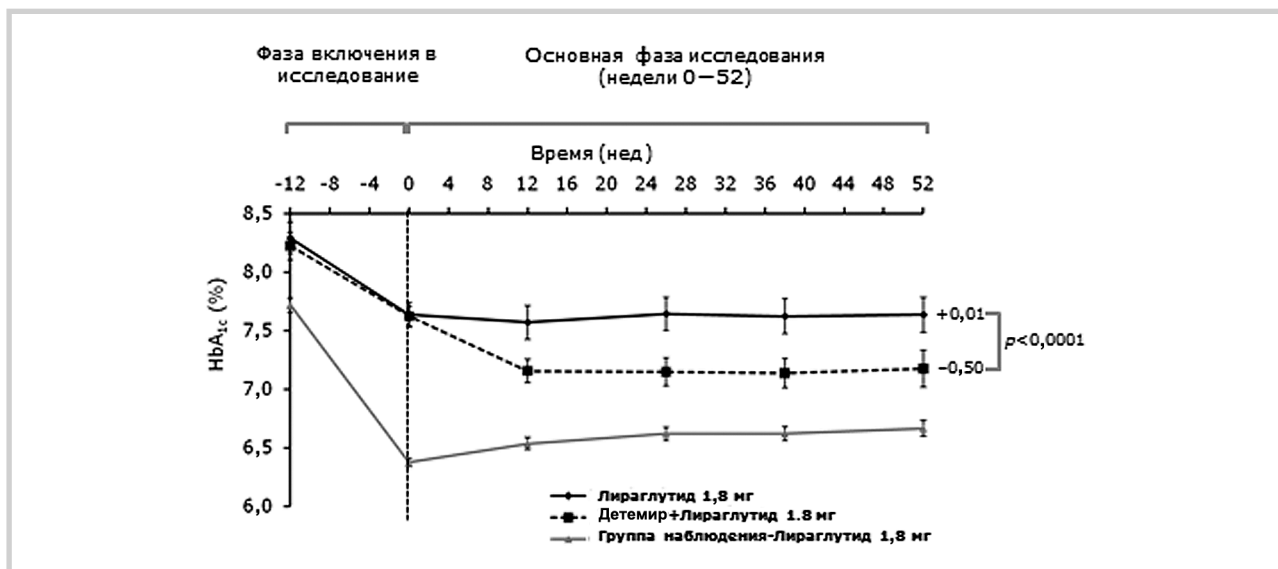


Рис. 5. Динамика гликированного гемоглобина за период исследования (52 нед).

мушества инсулинотерапии (отсутствие противопоказаний, высокая эффективность, отсутствие ограничений в дозе, а также снижение риска микро- и макрососудистых осложнений) [22]. При принятии решения об инициации инсулинотерапии именно побочные эффекты являются основным барьером как для пациента, так и для врача. Сочетание лираглутида с инсулином детемир позволяет получить только положительные эффекты инсулинотерапии, которых лишены другие классы сахароснижающих препаратов, и избавляет пациента от связанных с ней рисков.

В связи с этим, на сегодняшний день перспективным вариантом терапии для пациентов с неадекватным гликемическим контролем на фоне терапии метформином является добавление лираглутида как эффективного и безопасного препарата, позволяющего достичь $HbA_{1c} < 7\%$, с низким риском гипогликемии и способствующего снижению массы тела. Для пациентов, не достигших целей контроля, рекомендуется дальнейшая интенсификация терапии инсулином детемир, что достоверно улучшает гликемический контроль при крайне низком риске гипогликемии и отсутствии прибавки массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

- Morrow L., Hompesch M., Guthrie H., Chang D., Chatterjee D.J. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. *Diabet Obes Metabol* 2011; 13: 75–80.
- Hoerger T.J., Segel J.E., Gregg E.W., Saaddine J.B. Is glycemic control improving in U.S. adults? *Diabet Care* 2008; 31: 81–86.
- Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005–2012.
- Шестакова М.В., Викулова О.К. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета 2-го типа. *Врач* 2012; 8: 2–6.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 381–403.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Виктоза (лираглутид): первый аналог человеческого ГПП-1 в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М 2010; 7–25.
- Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G., Schmidt W.E., Montanya E., Brett J.H., Zychma M., Blonde L. LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
- DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2005; 28: 1092–1100.
- Nauck M.A., Frid A., Hermansen K., Shah N.S., Tankova T., Miha I.H., Zdravkovic M., Daring M., Matthews D.R. LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabet Care* 2009; 32: 84–90.
- Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O., Sethi B.K., Lalic N., Antic S., Zdravkovic M., Ravn G.M., Simó R. Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5

- met+SU): a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2046—2055.
11. *Davies M., Storms F., Shutler S., Bianchi-Biscay M., Gomis R.* Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabet Care* 2005; 28: 1282—1288.
 12. *Fritsche A., Schweitzer M.A., Haring H.U.* 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* 2003; 138: 952—959.
 13. *Hollander P., Raslova K., Skjoth T.V., Råstam J., Liutkus J.F.* Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabet Obes Metabol* 2011; 13: 268—275.
 14. *Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J., Davies M.J., Keenan J.F., Paul S., Levy J.C.* Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1716—1730.
 15. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Care* 2009; 32: 193—203.
 16. *Philis-Tsimikas A., Charpentier G., Clauson P., Ravn G.M., Roberts V.L., Thorsteinsson B.* Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28: 1569—1581.
 17. *Meneghini L., Liebl A., Abrahamson M.J.* Insulin detemir: a historical perspective on a modern basal insulin analogue. *Prim Care Diabet* 2010; 4: Suppl 1: S31—S42.
 18. *Khunti K., Caputo S., Damc T., Dzida G.J.* The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabet Obes Metabol* 2012; 14: 1129—1136.
 19. *DeVries J.H., Bain S.C., Rodbard H.W., Seufert J., D'Alessio D., Thomsen A.B., Zychma M., Rosenstock J.* Sequential Intensification of Metformin Treatment in Type 2 Diabetes With Liraglutide Followed by Randomized Addition of Basal Insulin Prompted by A1C Targets. *Diabet Care* 2012; 35: 1446—1454.
 20. *Hermansen K., Davies M., Derezinski T., Martinez Ravn G., Clauson P., Home P.* A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucoselowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2006; 29: 1269—1274.
 21. *Bain S.C., DeVries J.H., Seufert J., D'Alessio D.* Adding insulin detemir (IDet) to liraglutide and metformin improves glycaemic control with sustained weight reduction and low hypoglycaemia rate: 52 week results. *Diabetologia* 2011; 54: Suppl 1: S37.
 22. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю.* Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет* 2011; 4: 6—17.
 23. *Pratley R.E., Nauck M., Bailey T., Montanya E., Cuddihy R., Filetti S., Thomsen A.B., Søndergaard R.E., Davies M.* for 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447—1456.
 24. *Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., Einhorn D., Garber A.J., Grunberger G., Handelsman Y., Horton E.S., Lebovitz H., Levy P., Moghissi E.S., Schwartz S.S.* Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrinol Pract* 2009; 15: 540—559.
 25. *American Diabetes Association.* Standards of medical care in diabetes- 2010. *Diabet Care* 2010; 33: Suppl 1: S11—S61.