

# Terapeutické rozhodovanie na základe klinických algoritmov a medicíny dôkazov: modelová kazuistika

Vladimír Uličiansky

Via medica, s.r.o., Košice

## Úvod

Lekár v praxi na základe klinickej skúsenosti získava a interpretuje údaje z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, diagnostických testov a rôznych informačných zdrojov. Hodnotí nielen základné ochorenie, ale aj komorbidity. Formuluje klinický problém. Pri rozhodovaní mu napomáha medicína dôkazov (Evidence Based Medicine – EBM) a odporúčania odborných spoločností. EBM poskytuje hierarchiu dôkazov pre klinické rozhodovanie. Samotné vedecké dôkazy nie sú však dostatočné na klinické rozhodnutie. Pri rozhodovaní je nutné brať do úvahy účinnosť, prospešnosť, riziko, komplikácie a finančné náklady spojené s rôznymi stratégiami, ako aj hodnoty pacienta a jeho sociálnu situáciu. Lekár si kladie otázky: Kde je problém? Aké sú kritériá hodnotenia? Aké sú dôsledky alternatívnych rozhodnutí? Podľa názoru viacerých autorov majú byť terapeutické stratégie dynamické a flexibilné.

Cieľom nasledujúcej kazuistiky je poukázať na spôsob rozhodovania lekára pri terapii pacienta s diabetes mellitus 2. typu (DM2T).

## Kazuistika

Pacientka: žena, vek 65 rokov, návšteva 7. 5. 2012

### Anamnéza

Po ročnom pobyte v zahraničí prišla na kontrolu pacientka (65 rokov), s diagnostikovaným DM2T, ktorá si sťažovala na zvýšený smäd, častejšie močenie, pocit pálenia a mravenčenia oboch dolných končatín (hlavne v noci) a celkovú slabosť. Uvedla, že v posledných 3 mesiacoch nedodržiavala diétu (veľa osláv v rodine), mala menej pohybu a pribrala 5 kg. Po návrate domov má záujem o zlepšenie svojho zdravotného stavu, chce schudnúť alebo aspoň nepribrať. Prečítala si edukačné materiály o cukrovke. Má obavy z chronických komplikácií cukrovky, z hypoglykémie a z podávania injekcií. Na narodeniny dostala glukometer a aj priniesla výsledky selfmonitoringu s veľkými glykemickými profilmi za posledné 2 dni pred kontrolou na ambulancii. Deti jej povedali, že si má žiadať moderné lieky na cukrovku.

### Objektívne vyšetrenie

- výška: 157 cm
- hmotnosť: 78,3 kg

- BMI: 31,7 kg/m<sup>2</sup>
- obvod pásu: 104 cm
- TK: 135/82 mm Hg
- P: 69/min.
- kardiopulmonálny stav: kompenzovaný
- pulzácie periférnych artérií a karotíd: hmatné
- znížená citlivosť na dotyk pri vyšetrení 10 g monofilamentom na chodidlách

### Laboratórne vyšetrenia

- glykémia nalačno: 10,2 mmol/l [4,0–6,0]
- postprandiálna glykémia: 90 min po raňajkách 15,3 mmol/l
- HbA<sub>1c</sub>: 9,3 % (DCCT) [norma do 6,0 %]
- moč: glukóza pozit., ketolátky negat., bielkoviny negat., kreatinín: 101,6 μmol/l [45–95], kyselina močová: 266,8 μmol/l [142–340], AST: 0,53 μkat/l [0,10–0,60], ALT: 0,51 μkat/l [0,10–0,60], cholesterol: 4,10 mmol/l [5,3–6,0], LDL-cholesterol: 2,07 mmol/l [2,2–4,5], HDL-cholesterol: 1,50 mmol/l [1,3–2,3], triacylglyceroly: 1,16 mmol/l [0,68–1,71], Na: 142,01 mmol/l [135–145], K: 4,46 mmol/l [3,5–5,5]

### Údaje v zdravotnej dokumentácii

**Z rodinnej anamnézy:** otec liečený na DM2T tabletkami

**Z osobnej anamnézy** (ochorenie/rok): arthritída urica a kombinovaná dyslipidémia (1996), steatóza pečene (1998), primárna hypotyreóza (1999), ischemická choroba srdca (2002), periférne artériové ochorenie dolných končatín (2003)

**Z diabetologického hľadiska:** hraničná glykémia nalačno (1997), porucha glukózovej tolerancie (2001), diabetes mellitus 2. typu (2003), diabetická senzitivná polyneuropatia (2009), očné pozadie bez diabetických zmien (2009)

### Doterajšia farmakoterapia

- metformín 850 mg 1 – 1 – 1 tbl
- mikronizovaný fenofibrát 160 mg 0 – 0 – 1 tbl
- acidum acetylsalicylicum 100 mg 0 – 1 – 0 tbl
- naftidrofuryl 100 mg retard 2 – 0 – 2 drg
- trimetazidín 35 mg 1 – 0 – 1 tbl
- levotyroxín 75 μg 1 – 0 – 0 tbl
- kyselina thioctová 600 mg 1 – 0 – 0

## Úvodné otázky

Ktoré údaje z anamnézy, klinického vyšetrenia a laboratórnych výsledkov majú najväčší význam na zhodnotenie klinického stavu pacientky?

### Aktuálny klinický stav

Symptomatically zhoršenie zdravotného stavu.

### Zhoršenie glykemickej kompenzácie (glykémia nalačno, postprandiálne, HbA<sub>1c</sub>)

Všetky hodnoty glykemickej kompenzácie sú zvýšené. Cieľové hodnoty podľa Amerického diabetologickej asociácie (ADA) 2012 sú: preprandiálna kapilárna glykémia 3,9–7,2 mmol/l, vrchol postprandiálnej kapilárnej glykémie (1–2 hodiny od začiatku jedla) < 10 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % DCCT. Zvýšenie HbA<sub>1c</sub> na 9,3 % (DCCT) poukazuje na dlhodobu nedostatočnú kompenzáciu DM.

### Telesná hmotnosť a index telesnej hmotnosti

BMI 31,7 kg/m<sup>2</sup> zaraďuje pacientku do 1. stupňa obezity, ktorá zvyšuje riziko aterosklerózy.

### Prítomnosť dyslipidémie

Hodnoty lipidov u danej pacientky pri liečbe fenofibrátom spĺňajú kritéria pre cieľové hodnoty u diabetikov. Podľa ADA (2012) cieľové hodnoty pre LDL-cholesterol u väčšiny pacientov s DM sú < 2,6 mmol/l. Podľa „Aktualizácie lipidového konsenzu“ slovenských odborných spoločností cieľové hodnoty triacylglycerolov pre diabetikov sú < 1,7 mmol/l, HDL-cholesterol u mužov 1,0 mmol/l a u žien 1,3 mmol/l. Lipidový profil je nutné naďalej sledovať a podľa výsledku zväziť podávanie statínu.

### Hodnoty krvného tlaku

Pacientka je t.č. bez antihypertenzívnej liečby. Hodnoty TK 135/82 mm Hg sú akceptovateľné podľa Prehodnotenia európskych odporúčaní pre diagnostiku a liečbu hypertenzie. Podľa tohto materiálu u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus sa majú dosiahnuť hodnoty krvného tlaku v rozmedzí 130–139/80–85 mm Hg.

### Prítomnosť kardiovaskulárnych komplikácií

Prítomnosť kardiovaskulárnych komplikácií poukazuje na nutnosť komplexnej liečby DM2T.

### Dĺžka trvania diabetes mellitus

Trvanie DM2T nad 9 rokov zvyšuje riziko manifestácie chronických diabetických komplikácií.

### Vek

So stúpajúcim vekom, ale hlavne s klesajúcou očakávanou dĺžkou života (hlavne v dôsledku komorbidít) klesá nutnosť intenzívnej metabolickej kompenzácie.

### Rodinná anamnéza

DM2T má výraznú genetickú zložku. Ochorenie je polygénne a multifaktoriálne.

## Aké sú základné ciele manažmentu diabetes mellitus 2. typu?

Základnou snahou liečby hyperglykémie pri DM2T typu je dosiahnutie cieľových hodnôt glukózovej triády: glykémia nalačno, postprandiálnej glykémie a HbA<sub>1c</sub> čo najbezpečnejším spôsobom bez hypoglykémii. Podľa súčasných poznatkov rozhodujúcu úlohu pri patogenéze cievnych zmien má oxidačný stres. Významnú úlohu pri stimulácii oxidačného stresu, okrem absolútnej hodnoty glykémie nalačno, postprandiálnej glykémie a stavu dlhodobej kompenzácie charakterizovanej HbA<sub>1c</sub>, majú oscilácie glykémii – ich výchylka a amplitúda. Oscilácie glykémii sa môžu posudzovať ako priemerné amplitúdy výchyliek glykémii (MAGE – Mean Amplitude of Glycaemic Excursions). Zníženie amplitúdy glykémii pri hodnote HbA<sub>1c</sub>, ktorá je porovnateľná so stavom pri vysokej amplitúde glykémii, vedie k zníženiu oxidačného stresu, a tým i rizika rozvoja komplikácií. Z tohto pohľadu sa ovplyvnenie variability glykémii javí ako perspektívny prístup k liečbe diabetu.

Medzi ďalšie dôležité úlohy manažmentu pacienta patrí dosiahnutie primeranej telesnej hmotnosti, kontrola lipidov a krvného tlaku.

## Aký je individualizovaný liečebný cieľ HbA<sub>1c</sub> u pacientky?

Individualizovaný liečebný cieľ je možné stanoviť podľa ABCD-princípu (Age, Body weight, Complications, Duration of disease), ktorý zvažuje vek pacienta, telesnú hmotnosť, komplikácie a dĺžku trvania ochorenia. U danej pacientky je podľa tohto princípu cieľová hodnota HbA<sub>1c</sub> 7 % DCCT.

## Ako upraviť liečbu u danej pacientky?

V poslednom období boli publikované viaceré algoritmy a stanoviská medzinárodných a národných odborných spoločností ohľadom liečby DM2T. U danej pacientky sme pred problémom, ako postupovať pri zľahnutí monoterapie metformínom.

Najnovšie stanovisko ADA/EASD (2012) uvádza tento postup:

**Ak monoterapia nevedie k dosiahnutiu alebo k udržaniu cieľových hodnôt HbA<sub>1c</sub>, ďalším krokom je prídanie derivátu sulfonylurey, tiazolidíndiónu, inhibítora DPP-4, agonistu GLP-1 receptorov alebo inzulínu.** Prídanie druhého lieku vedie k ďalšiemu zníženiu HbA<sub>1c</sub> približne o 1 %. Vzhľadom k nedostatku priamych dlhodobých porovnávacích štúdií nie je možné dať jednoznačné odporúčanie na výber najvhodnejšieho lieku na použitie v kombinácii s metformínom.

V ďalšom texte konsenzus ADA/EASD odporúča:

**Je nutné zvažovať výhody a nevýhody konkrétnych liekov pre každého pacienta (účinnosť, výskyt hypoglykémie, vplyv na telesnú hmotnosť, nežiaduce účinky a náklady).**

## Aké je orientačné hodnotenie výberu a dávkovania jednotlivých antidiabetík v danej klinickej situácii?

### Zvýšenie dávky metformínu

Na základe klinických štúdií je maximálny hypoglykemizujúci účinok metformínu pri dávke 2 000 mg. Od zvýšenia aktuálnej dávky metformínu 2 550 mg nie možno očakávať ďalší efekt na zníženie glykémie.

### Pridanie preparátu sulfonylurey (glibenklamid, glibipizid, glibipizid GITS, gliklazid MR, glimepirid, gliquidón)

V stanovisku ADA/EASD 2012 má sulfonylurea (SU) postavenie možnej alternatívy, kým v algoritme amerických endokrinológov sa sulfonylurea neodporúča (AAACE). V algoritme IDF je sulfonylurea zaradená ako vhodná liečba v 1. a 2. línii. Pridanie preparátu sulfonylurey môže viesť k prírastku hmotnosti, je zvýšené riziko hypoglykémie a diskutuje sa o kardiovaskulárnej bezpečnosti SU. Podľa výsledkov štúdie ADVANCE tieto riziká sú minimálne pri liečbe gliklazidom s riadeným uvoľňovaním.

### Pridanie tiazolidíndiónu (pioglitazón)

Liečba tiazolidíndiónmi (TZD) predstavuje účinnú liečbu u správne indikovaných pacientov. Efekt liečby je dlhodobý. Terapia TZD môže viesť k prírastku hmotnosti a k opuchom dolných končatín. Riziko hypoglykémie je nízke.

### Pridanie agonistu GLP-1 receptora (exenatid, exenatid QW, liraglutid)

Agonisty GLP-1 receptorov predstavujú vhodnú liečbu. Jej výhodou je účinnosť a pokles telesnej hmotnosti pri nízkom výskyte hypoglykémii. Veľa sa očakáva od výsledkov klinických štúdií zameraných na ovplyvnenie kardiovaskulárneho rizika. Pacientka má však obavy z podávania injekcií.

### Pridanie inzulínu

Terapia inzulínom je zaradená do všetkých algoritmov liečby DM2T. Ide o najúčinnjšiu liečbu na zníženie hyperglykémie. Podľa aktuálnych hodnôt HbA<sub>1c</sub> by pacientka mohla z tejto liečby profitovať. Do úvahy prichádza pridanie bazálneho inzulínového analógu k predchádzajúcej liečbe metformínom. Vzhľadom na vysoké postprandiálne glykémie by bola prijateľná aj liečba premixovaným inzulínom alebo premixovaným inzulínovým analógom. Pri liečbe inzulínom dochádza k prírastku hmotnosti a je aj určité riziko hypoglykémie. Toto riziko sa dá znížiť vhodným výberom inzulínu (je nižšie pri inzulínových analógoch) a titráciou dávky pri selfmonitoringu pacienta.

### Pridanie inhibítora dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) – sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín

Z hľadiska metabolickej kompenzácie je to racionálne riešenie. Inhibítory DPP-4 sa podávajú perorálne, znižujú HbA<sub>1c</sub> o 0,6–0,8 %, výskyt hypoglykémie je porovnateľný

s účinkom placebo, majú nízky výskyt nežiaducich účinkov. Sú zaradené vo všetkých moderných algoritmoch liečby.

### V čom sú inhibítory DPP-4 podobné?

DPP-4 inhibítory sú podobné v účinnosti (zníženie HbA<sub>1c</sub>), v tolerabilite a v bezpečnosti.

### V čom sa inhibítory DPP-4 líšia?

DPP-4 inhibítory sa líšia v chemickej štruktúre, v selektívite in vitro, v metabolizme (zmenené/nezmenené, aktívne/inaktívne metabolity), v eliminácii (renálna, hepatálna), v predklinickej toxicite, v terapeutickú dávku, vo frekvencii podávania (1-krát/2-krát denne) a v použití u subpopulácií pacientov (t.j. porušená renálna/hepatálna funkcia).

Podľa najnovších štúdií pri podávaní vildagliptínu v porovnaní so sitagliptínom dochádza k výraznejšiemu zníženiu priemerných amplitúd výchyliet glykémii (MAGE). Zníženie glykemického variability je asociované so znížením oxidačného stresu a markerov zápalu.

### Nová kombinovaná liečba

Pacientka bola vysoko motivovaná a spolupracujúca. Po edukácii ohľadom diéty, fyzickej aktivity, selfmonitoringu glykémii, vzťahu režimových opatrení a farmakoterapie bola k pôvodnej terapii metformínom 3 × 850 mg **pridaná liečba inhibítorm DPP-4 vildagliptínom** v dávke 2 × 50 mg. Podľa aktuálne platného indikačného obmedzenia sa **vildagliptín** môže indikovať u pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kontrolou (HbA<sub>1c</sub> v intervale 7–11 % podľa štandardu DCCT) po najmenej 6-mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami metformínu **v kombináciách:**

- a) s metformínom** u obéznych pacientov (BMI > 30)
- b) so sulfonylureou**, ak je metformín kontraindikovaný alebo sa po metformíne vyskytujú nežiaduce účinky. V najbližšej dobe sa očakáva, že Európska lieková agentúra (EMA) rozšíri použitie vildagliptínu v ďalších indikáciách na základe pozitívnych výsledkov kontrolovaných klinických štúdií.

Pridružená liečba ostala nezmenená. Pacienta súhlasila, že v rámci selfmonitoringu si bude vyšetrovať glykémiiu nalačno minimálne 2-krát v týždni (spočiatku častejšie). Výsledky bude zasielať cez „SMS“ na mobilné číslo diabetologickej ambulancie. Okrem toho 2 dni pred nasledujúcim vyšetrením si zmeria veľký glykemický profil.

### Aké boli výsledky kombinovanej liečby metformínom a vildagliptínom pri kontrolnom vyšetrení 16. 08. 2012?

Pri kontrolnom vyšetrení pacientka udávala, že sa cíti lepšie, je menej unavená, zvýšený smäd nepocituje, mravenčenie dolných končatín prestalo. Podarilo sa jej schudnúť o 0,5 kg. Obvod pása sa zmenšil o 5 cm. Krvný tlak bol bez veľkých výkyvov. Novú liečbu znášala dobre. Nepozorovala žiadne nežiaduce účinky.

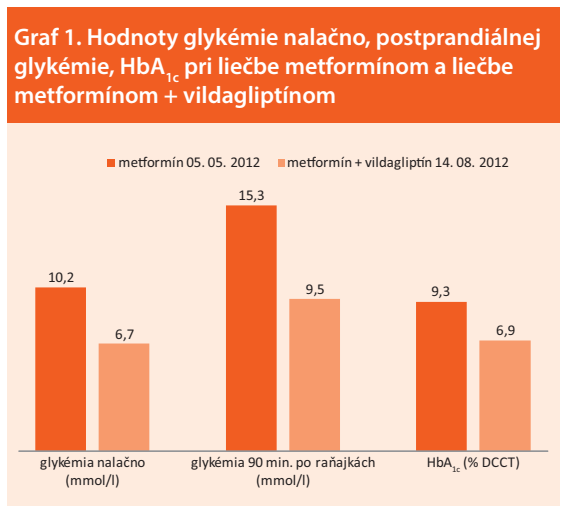
### Objektívne vyšetrenie

- výška: 157 cm
- hmotnosť: 77,8 kg
- BMI: 31,5 kg/m<sup>2</sup>
- obvod pásu: 99 cm
- TK: 130/75 mm Hg
- P: 64/min.

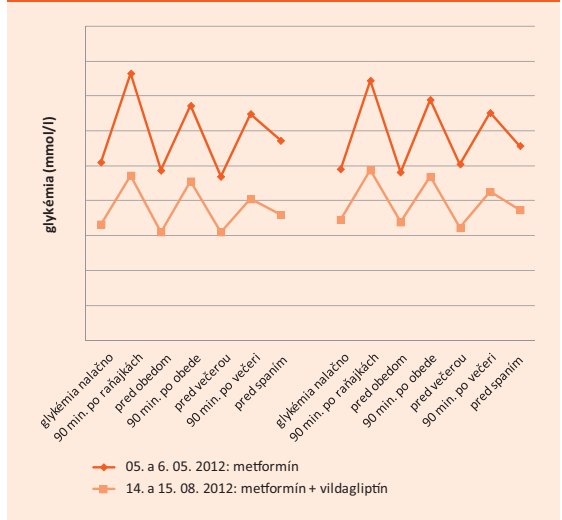
### Laboratórne vyšetrenia

Výsledky základného laboratórneho vyšetrenia, vrátane lipidov, oproti prvému vyšetreniu ostali v pôvodnom rozmedzí.

Hodnoty glykémie nalačno, postprandiálnej glykémie a HbA<sub>1c</sub> pri úvodnom a kontrolnom vyšetrení sú znázornené na grafe 1.



**Graf 2. 7-bodový glykemický profil v dvoch po sebe idúcich dňoch pri liečbe metformínom (5. a 6. 5. 2012) a pri liečbe metformínom + vildagliptínom (14. a 15. 8. 2012)**



V priebehu kombinovanej liečby metformínom a vildagliptínom oproti monoterapii metformínom došlo k poklesu glykémie nalačno z 10,2 mmol/l na 6,7 mmol/l (-3,5 mmol/l), glykémie 90 min po raňajkách z 15,3 mmol/l na 9,5 mmol/l (-6,5 mmol/l) a glykovaného hemoglobínu HbA<sub>1c</sub> z 9,3 % na 6,9 % DCCT (-2,4 %). Pacientka dosiahla cieľové hodnoty liečby.

Na grafe 2 je 7-bodový glykemický profil v 2 po sebe idúcich dňoch pri liečbe metformínom a pri liečbe metformínom a vildagliptínom.

V priebehu kombinovanej liečby metformínom a vildagliptínom došlo k posunu kriviek glykemického profilu smerom nadol pri súčasne zníženej amplitúde exkurzií glykémii.

Medzi základné spôsoby stanovenia glykemickej variability patria:

- smerodajná odchýlka (SD)
- MAGE (priemerná amplitúda výchyľiek glykémii)

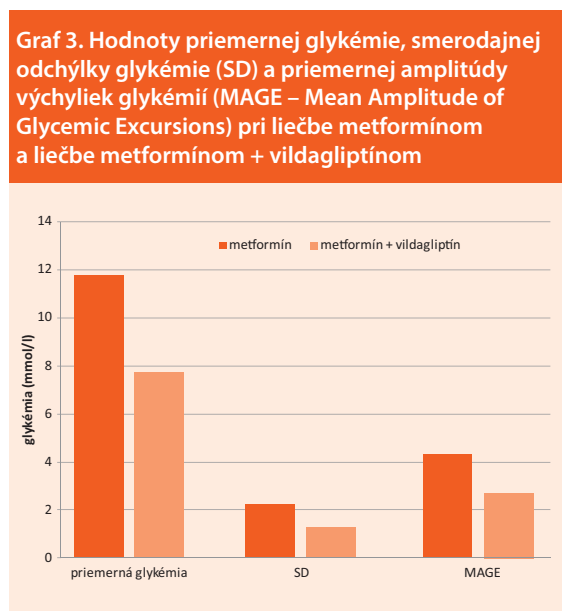
Najpresnejším postupom hodnotenia MAGE je výpočet priemernej amplitúdy glykemických exkurzií na základe údajov z kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM), menej presnou alternatívou (ale použiteľnou v klinickej praxi u pacientov s DM2T) je výpočet MAGE z minimálne 10 meraní glykémii glukometrom v priebehu 2 dní.

$$MAGE = \sum \lambda / n$$

ak  $\lambda > SD$ , kde  $n$  je počet pozorovaní s  $\lambda > SD$

$\lambda$  je každý vzostup alebo pokles glykémie v absolútnej hodnote, ktorá je vyššia ako SD

Hodnoty priemernej glykémie, smerodajnej odchýľky glykémie (SD) a priemernej amplitúdy výchyľiek glykémii (MAGE) pri liečbe metformínom a liečbe metformínom + vildagliptínom boli vypočítané pomocou základných štatistických programov a sú znázornené na grafe 3.



V priebehu kombinovanej liečby metformínom a vildagliptínom oproti monoterapii metformínom došlo k poklesu priemernej glykémie z 11,8 mmol/l na 7,7 mmol/l (-4,1 mmol/l), smerodajnej odchýlky glykémie (SD) z 2,2 mmol/l na 1,3 mmol/l (-0,9 mmol/l) a priemernej amplitúdy výchyliet glykémii (MAGE) z 4,3 mmol/l na 2,7 mmol/l (-1,6 mmol/l).

### Diskusia a záver

V kazuistike je analyzovaná liečba pacientky s DM2T, ktorý bol nedostatočne kompenzovaný metformínom. Po nasadení kombinovanej liečby metformínom a inhibítorom DPP-4 vildagliptínom došlo k zlepšeniu

glykemickej kompenzácie (zníženie glykémie nalačno, postprandiálnej glykémie, HbA<sub>1c</sub>). Boli dosiahnuté cieľové hodnoty podľa ADA 2012. Pridanie vildagliptínu okrem toho viedlo k zníženiu glykemickej variability vyjadrenej ako smerodajná odchýlka glykémie SD a priemerná amplitúda výchyliet glykémii (MAGE). Zníženie glykemickej variability vedie k zníženiu oxidačného stresu. Do tohto prístupu sa vkladajú nádeje ohľadom zníženia výskytu cievnych komplikácií diabetu. Kombinovaná liečba s liekmi s rôznym mechanizmom účinku bola dobre tolerovaná. Nevyskytli sa závažné nežiaduce účinky.

### Literatúra

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care 2012; 35(Suppl 1): S11-S63.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27(11): 2121-2158.
3. Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008.
4. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J et al. The A1c and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. Diabetes Metab Res Rev 2010; 26(4): 239-244.
5. Del Prato S, LaSalle J, Matthaie S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract 2010; 64(3): 295-304.
6. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu v klinickej praxi. Diabetes a Obezita 2011; 11(22): 9-32.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012; 35(6): 1364-1379.
8. 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 2009; 15(6): 540-559.
9. AACE Diabetes Care Plan Guidelines. Endocr Pract 2011; 17(Suppl 2): 1-53.
10. Uličiansky V, Schroner Z. Čo prináša najnovšie stanovisko (Position statement) Americkej diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) pre klinickú prax? Interná med 2012; 12(4): 154-161.
11. Škrha J. Terapie DM. Kompenzace DM a cévní změny. In: Škrha J et al. Diabetologie. Praha: Galén 2009: 268n.
12. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R et al. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes. Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. Diabetes Care 2012; 35(10): 2076-2082.
13. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13(1): 7-18.

**MUDr. Vladimír Uličiansky**  
✉ vladouli@centrum.sk

*Doručené do redakcie 30. septembra 2012*

*Prijaté do tlače po recenzii 15. októbra 2012*