

Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: έναρξη και προσαρμογή της θεραπείας*

Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy

N. Κατσίκη
A. Ζαντίδης
T. Διδάγγελος

D.M. Nathan
J.B. Buse
M.B. Davidson
E. Ferrannini
R.R. Holman
B. Zinman

**Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη**

**A consensus statement from the
American Diabetes Association
and the European Association
for the Study of Diabetes**

Περίληψη

Ο προηγούμενος αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 δημοσιεύθηκε τον Αύγουστο του 2006 με την προσδοκία να ανανεώνεται με βάση τις νεότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις και τα νεότερα δεδομένα που να τεκμηριώνουν την κλινική τους σημασία. Οι συγγραφείς συνεχίζουν να ακολουθούν τις αρχές βάσει των οποίων αναπτύχθηκε ο αρχικός αλγόριθμος και να λαμβάνουν υπόψη τους πιθανούς κινδύνους που απορρέουν από τη συχνή και μη προσαρμοσμένη στα νέα δεδομένα αλλαγή του. Τον Ιανουάριο του 2008, δημοσιεύθηκε μια αναθεωρημένη μορφή του αλγορίθμου, δίνοντας ιδιαίτερη σημασία σε θέματα ασφάλειας χορήγησης των θειαζολιδινεδιωνών. Στην παρούσα αναθεώρηση, οι συγγραφείς επικεντρώνονται στις νέες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων, για τις οποίες

Abstract

The consensus algorithm for the medical management of type 2 diabetes was published in August 2006 with the expectation that it would be updated, based on the availability of new interventions and new evidence to establish their clinical role. The authors continue to endorse the principles used to develop the algorithm and its major features. We are sensitive to the risks of changing the algorithm cavalierly or too frequently, without compelling new information. An update to the consensus algorithm published in January 2008 specifically addressed safety issues surrounding the thiazolidinediones. In this revision, we focus on the new classes of medications that now have more clinical data and experience.

The epidemic of type 2 diabetes and the recognition that achieving specific glycemic go-

* Η μετάφραση πραγματοποιήθηκε μετά από έγκριση της ADA και του υπευθύνου συγγραφέα.

υπάρχουν πλέον περισσότερα κλινικά δεδομένα και μεγαλύτερη εμπειρία από τη χορήγησή τους.

Εισαγωγή

Η επιδημία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και η τεκμηριωμένη σημαντική μείωση της νοσηρότητας που επιφέρει η επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου, καθιστούν πρωταρχική προτεραιότητα την αποτελεσματική θεραπεία της υπεργλυκαιμίας¹⁻³. Ωστόσο, αν και η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας, της κυριότερης μεταβολικής διαταραχής που σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 2, κατέχει την κεντρική θέση στην αντιμετώπιση της νόσου, θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν σε συνυπάρχουσες διαταραχές, όπως δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, υπερπηκτικότητα, παχυσαρκία και ινσουλινοαντίσταση, έχουν επίσης μελετηθεί. Στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η διατήρηση της γλυκόζης πλάσματος σε επίπεδα όσον το δυνατό πλησιέστερα στο εύρος τιμών των μη διαβητικών ατόμων έχει αποδεδειγμένα ευεργετικά αποτελέσματα στις σχετιζόμενες με τον διαβήτη μικροαγγειακές επιπλοκές, όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια^{4,5}. Παρομοίως, στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, εντατικότερες στρατηγικές θεραπείας οδηγούν σε ελάττωση των μικροαγγειακών επιπλοκών⁶⁻⁸. Μάλιστα, στον διαβήτη τύπου 1 η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση παρουσιάζει θετική επίδραση και στις καρδιαγγειακές επιπλοκές^{9,10}. Αντίθετα, στον διαβήτη τύπου 2 πρόσφατες κλινικές μελέτες δεν υποστηρίζουν αντίστοιχα οφέλη από το καρδιαγγειακό σύστημα¹¹⁻¹³.

Η ανάπτυξη νέων κατηγοριών υπογλυκαιμικών φαρμάκων ως συμπληρωματικής αγωγής στις ήδη υπάρχουσες, όπως η υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών συνηθειών, η ινσουλινοθεραπεία, οι σουλφονυλουρίες και η μετφορμίνη, έχει αυξήσει τον αριθμό των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών στον διαβήτη. Η δυνατότητα χρησιμοποίησης πολλών θεραπευτικών σχημάτων (μονοθεραπεία ή συνδυασμοί φαρμάκων) έχει προκαλέσει αβεβαιότητα ως προς την επιλογή της πιο κατάλληλης σε κάθε περίπτωση θεραπευτικής στρατηγικής για την αντιμετώπιση αυτής της ευρέως διαδεδομένης ασθένειας¹⁴. Αν και τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί πολυάριθμες ανασκοπήσεις σχετικά με τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2¹⁵⁻¹⁷, οι επαγγελματίες υγείας συχνά δυσκολεύονται να αποφασίσουν την πρόταση για κάθε ασθενή αγωγή. Η παρούσα λοιπόν μορφή του θεραπευτικού αλγορίθμου αναπτύχθηκε με στόχο την καθοδήγηση των επαγγελματιών υγεί-

als can substantially reduce morbidity have made the effective treatment of hyperglycemia a top priority¹⁻³. While the management of hyperglycemia, the hallmark metabolic abnormality associated with type 2 diabetes, has historically taken center stage in the treatment of diabetes, therapies directed at other coincident features, such as dyslipidemia, hypertension, hypercoagulability, obesity, and insulin resistance, have also been a major focus of research and therapy. Maintaining glycemic levels as close to the nondiabetic range as possible has been demonstrated to have a powerful beneficial effect on diabetes-specific microvascular complications, including retinopathy, nephropathy, and neuropathy, in the setting of type 1 diabetes^{4,5}; in type 2 diabetes, more intensive treatment strategies have likewise been demonstrated to reduce microvascular complications⁶⁻⁸. Intensive glycemic management resulting in lower A1C levels has also been shown to have a beneficial effect on cardiovascular disease (CVD) complications in type 1 diabetes^{9,10}; however, current studies have failed to demonstrate a beneficial effect of intensive diabetes therapy on CVD in type 2 diabetes¹¹⁻¹³. The development of new classes of blood glucose-lowering medications to supplement the older therapies, such as lifestyle-directed interventions, insulin, sulfonylureas, and metformin, has increased the number of treatment options available for type 2 diabetes. Whether used alone or in combination with other blood glucose-lowering interventions, the increased number of choices available to practitioners and patients has heightened uncertainty regarding the most appropriate means of treating this widespread disease¹⁴. Although numerous reviews on the management of type 2 diabetes have been published in recent years¹⁵⁻¹⁷, practitioners are often left without a clear pathway of therapy to follow. We developed the following consensus approach to the management of hyperglycemia in the nonpregnant adult to help guide health care providers in choosing the most appropriate interventions for their patients with type 2 diabetes. Process The guidelines and algorithm that follow are derived from two sources. One source is the clinical trials that address the effectiveness and safety of the different modalities of therapy. Here, the writing group reviewed a wide variety of studies related to the use of drugs as monotherapy or in combination to lower glycemia. Unfortunately, the paucity of high-quality evidence in the form of well-controlled clinical trials that

ας στην επιλογή της πλέον κατάλληλης θεραπείας για την αντιμετώπιση των ενήλικων, μη έγκυων, ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Μέθοδος

Οι κατευθυντήριες οδηγίες και ο θεραπευτικός αλγόριθμος που παρατίθενται στη συνέχεια προέρχονται από δύο πηγές. Η μία αφορά τις κλινικές μελέτες που αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών. Συγκεκριμένα, οι συγγραφείς ανασκόπησαν μια μεγάλη ποικιλία μελετών που αφορούσαν τη χρήση υπογλυκαιμικών φαρμάκων είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμοί φαρμάκων. Δυστυχώς, η έλλειψη υψηλής ποιότητας ελεγχόμενων κλινικών μελετών που να συγκρίνουν άμεσα τα διάφορα αντιδιαβητικά φάρμακα αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην επιλογή μιας κατηγορίας φαρμάκων ή ενός συγκεκριμένου συνδυασμού έναντι κάποιου άλλου.

Τη δεύτερη πηγή δεδομένων για τη διαμόρφωση του νέου θεραπευτικού αλγόριθμου αποτέλεσαν η συσσωρευμένη γνώση και κλινική εμπειρία που λαμβάνει υπόψη τα πλεονεκτήματα, τους κινδύνους και το κόστος της εκάστοτε θεραπείας του διαβήτη. Εξάλλου, όπως συμβαίνει σε όλες τις περιπτώσεις λήψης ιατρικών αποφάσεων, και εδώ η βασισμένη σε ενδειξείς (evidence-based) ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας πρέπει πάντοτε να συνδυάζεται με σωστή κρίση, όπου τα οφέλη κάθε θεραπευτικής στρατηγικής θα σταθμίζονται με βάση τους αντίστοιχους κινδύνους και το κόστος. Αν και αναμφισβήτητα κάποιοι επαγγελματίες υγείας μπορεί να έχουν διαφορετικές απόψεις, οι συγγραφείς πιστεύουν ότι οι νεότερες συστάσεις που περιλαμβάνονται στην παρούσα, ανανεωμένη μορφή του αλγορίθμου, θα συμβάλουν στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και συνακόλουθα στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και της υγείας των ασθενών με διαβήτη τύπου 2, μακροπρόθεσμα.

Στόχοι γλυκαιμικής ρύθμισης

Με βάση τα αποτελέσματα ελεγχόμενων κλινικών μελετών, όπως η DCCT⁴ και η Stockholm Diabetes Study για ασθενείς με διαβήτη τύπου 1⁵, και η UKPDS και Kumamoto study⁸ για ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, καθιερώθηκαν οι γλυκαιμικοί στόχοι θεραπείας που οδηγούν σε μακροπρόθεσμα βελτιωμένα αποτελέσματα. Οι κλινικές μελέ-

directly compare different diabetes treatment regimens remains a major impediment to recommending one class of drugs, or a particular combination of therapies, over another. The second source of material that informed our recommendations was clinical judgement, that is, our collective knowledge and clinical experience, which takes into account benefits, risks, and costs in the treatment of diabetes. As in all clinical decision making, an evidence-based review of the literature must also be supplemented by value judgements, where the benefits of treatment are weighed against risks and costs in a subjective fashion. While we realize that others may have different judgements, we believe that the recommendations made in this new iteration of our treatment algorithm will guide therapy and result in improved glycemic control and health status over time. Glycemic goals of therapy Controlled clinical trials, such as the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁴ and the Stockholm Diabetes Study in type 1 diabetes⁵ and the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)^{6,7} and Kumamoto study⁸ in type 2 diabetes, have helped to establish the glycemic goals of therapy that result in improved long-term outcomes. The clinical trials, in concert with epidemiological data¹⁸⁻¹⁹, support decreasing glycemia as an effective means of reducing long-term microvascular and neuropathic complications. The most appropriate target levels for blood glucose, on a day-to-day basis, and A1C, as an index of chronic glycemia, have not been systematically studied. However, both the DCCT⁴ and the UKPDS^{6,7} had as their goals the achievement of glycemic levels in the nondiabetic range. Neither study was able to maintain A1C levels in the nondiabetic range in their intensive treatment groups, achieving mean levels over time of ~7%, which is 4 SDs above the nondiabetic mean.

The most recent glycemic goal recommended by the American Diabetes Association, selected on the basis of practicality and the projected reduction in complications over time, is, in general, an A1C level of <7%¹. The most recent glycemic goal set by the International Diabetes Federation is an A1C level of <6.5%. The upper limit of the nondiabetic range is 6.1% (mean ± SD. A1C level of 5 ± 2%) with the DCCT/ UKPDS standardized assay, which has been promulgated through the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) and adopted by the vast majority of commercially available assays²⁰. Several recent cli-

τες, σε συνδυασμό με επιδημιολογικά δεδομένα^{18,19}, υποστηρίζουν την ελάττωση της γλυκαιμίας ως αποτελεσματικό μέσο για τη μακροπρόθεσμη μείωση των μικροαγγειακών και νευροπαθητικών επιπλοκών. Τα πιο κατάλληλα επίπεδα-στόχος για τη γλυκόζη, σε καθημερινή βάση, και για τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), ως δείκτη χρόνιας γλυκαιμίας, δεν έχουν συστηματικά διερευνηθεί. Ωστόσο, τόσο η DCCT⁴, όσο και η UKPDS^{6,7}, έθεταν ως στόχο επίπεδα γλυκαιμίας στο εύρος των μη διαβητικών ατόμων. Καμία από τις αναφερόμενες μελέτες δεν μπόρεσε να διατηρήσει την HbA1c σε μη διαβητικά επίπεδα στις ομάδες εντατικής θεραπείας, επιτυγχάνοντας μέσο όρο τιμών περίπου 7% που αντιστοιχεί σε 4 σταθερές αποκλίσεις πάνω από τον μέσο όρο των μη διαβητικών επιπέδων.

Ο πιο πρόσφατος γλυκαιμικός στόχος που συνιστάται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association-ADA), με βάση την πρακτικότητα και την αναμενόμενη μείωση των μακροχρόνιων επιπλοκών, είναι επίπεδα HbA1c <7%¹, ενώ ο αντίστοιχος στόχος που προτείνει η Διεθνής Διαβητολογική Ομοσπονδία (International Diabetes Federation- IDf) είναι <6,5%. Το ανώτερο όριο των μη διαβητικών τιμών είναι 6,1% (μέσος όρος HbA1c 5% + 2 τυπικές αποκλίσεις) με βάση την πρότυπη μέθοδο προσδιορισμού της HbA1c των μελετών DCCT-UKPDS, που κοινοποιήθηκε μέσω του διεθνούς προγράμματος National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) και υιοθετήθηκε από την πλειονότητα των εμπορικά διαθέσιμων μεθόδων μέτρησης²⁰. Πολλές πρόσφατες κλινικές μελέτες στόχευσαν σε επίπεδα HbA1c ≤6,5% με τη χρήση ποικίλων θεραπευτικών μέσων^{11,12}. Στη μελέτη ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), που είχε ως πρωτεύοντα στόχο τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μέσω επίτευξης επιπέδων HbA1c είτε <6% είτε <7-7,9%, παρατηρήθηκε αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα στην ομάδα εντατικής θεραπείας¹¹. Αντίθετα, τα αποτελέσματα των μελετών ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) και Veterans Affairs Diabetes Trial, που είχαν βέβαια διαφορετικούς διαβητικούς πληθυσμούς και ακολούθησαν διαφορετική θεραπευτική στρατηγική από τη μελέτη ACCORD, δεν έδειξαν αυξημένη ολική ή καρδιαγγειακή θνητότητα στην ομάδα εντατικής θεραπείας που πέτυχε

clinical trials have aimed for A1C levels ≤6.5% with a variety of interventions^{11,12}. The results of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study, which had the primary objective of decreasing CVD with interventions aimed at achieving an A1C level of <6.0% vs. interventions aimed at achieving an A1C level of <7.9%, showed excess CVD mortality in the intensive treatment group¹¹. Results from the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) trial and the Veterans Affairs Diabetes Trial, both of which had different interventions and study populations than ACCORD, did not demonstrate any excess total or CVD mortality with intensive regimens that achieved A1C levels comparable with the 6.5% in ACCORD^{12,13}. However, none of the studies has demonstrated a benefit of intensive glycemic control on their primary CVD outcomes. Our consensus is that an A1C level of ≥7% should serve as a call to action to initiate or change therapy with the goal of achieving an A1C level of <7%. We are mindful that this goal is not appropriate or practical for some patients, and clinical judgement based on the potential benefits and risks of a more intensified regimen needs to be applied for every patient. Factors such as life expectancy, risk of hypoglycemia, and the presence of CVD need to be considered for every patient before intensifying the therapeutic regimen.

Assiduous attention to abnormalities other than hyperglycemia that accompany type 2 diabetes, such as hypertension and dyslipidaemia, has been shown to improve microvascular and cardiovascular complications. Readers are referred to published guidelines for a discussion of the rationale and goals of therapy for the nonglycemic risk factors, as well as recommendations on how to achieve them^{1,21,22}.

Principles in selecting antihyperglycemic interventions

Our choice of specific antihyperglycemic agents is predicated on their effectiveness in lowering glucose, extraglycemic effects that may reduce long-term complications, safety profiles, tolerability, ease of use, and expense.

Effectiveness in lowering glycaemia

Except for their differential effects on glycaemia,

επίπεδα HbA1c αντίστοιχα με το 6,5% της μελέτης ACCORD^{12,13}. Ωστόσο, καμία από τις ανωτέρω μελέτες δεν κατόρθωσε να δείξει ευεργετική επίδραση της εντατικοποιημένης γλυκαιμικής θεραπείας στα πρωτεύοντα καρδιαγγειακά τελικά σημεία. Στον παρόντα αλγόριθμο υποστηρίζεται ότι επίπεδα HbA1c $\geq 7\%$ πρέπει να κινητοποιούν τον επαγγελματία υγείας στην έναρξη ή αλλαγή της θεραπείας με στόχο την επίτευξη επιπέδων $< 7\%$. Βεβαίως, ο συγκεκριμένος γλυκαιμικός στόχος ίσως δεν είναι κατάλληλος ή εφικτός για όλους τους ασθενείς και σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι που απορρέουν από την εντατικοποιημένη θεραπεία στην απόφαση για τον καθορισμό του τελικού στόχου. Ειδικότερα, παράγοντες, όπως το προσδόκιμο επιβίω-

there are insufficient data at this time to support a recommendation of one class of glucose-lowering agents, or one combination of medications, over others with regard to effects on complications. In other words, the salutary effects of therapy on long-term complications appear to be predicated predominantly on the level of glycemic control achieved rather than on any other specific attributes of the intervention(s) used to achieve glycemic goals. The UKPDS compared three classes of glucose-lowering medications (sulfonylurea, metformin, or insulin) but was unable to demonstrate clear superiority of any one drug over the others with regard to diabetes complications^{6,7}. However, the different classes do have variable effectiveness in decreasing glycemic levels (Table 1), and the overarching principle in

Table 1. Summary of glucose-lowering interventions

Intervention	Expected decrease in A1C with monotherapy (%)	Advantages	Disadvantages
Tier 1: well-validated core Step 1: initial therapy Lifestyle to decrease weight and increase activity Metformin	1.0–2.0	Broad benefits	Insufficient for most within first year
Step 2: additional therapy Insulin	1.0–2.0	Weight neutral	GI side effects, contraindicated with renal insufficiency
Sulfonylurea	1.5–3.5	No dose limit, rapidly effective, improved lipid profile	One to four injections daily, monitoring, weight gain, hypoglycemia, analogues are expensive
Tier 2: less well validated TZDs	1.0–2.0	Rapidly effective	Weight gain, hypoglycemia (especially with glibenclamide or chlorpropamide)
GLP-1 agonist	0.5–1.4	Improved lipid profile (pioglitazone), potential decrease in MI (pioglitazone)	Fluid retention, CHF, weight gain, bone fractures, expensive, potential increase in MI (rosiglitazone)
Other therapy: α -Glucosidase inhibitor	0.5–1.0	Weight loss	Two injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
Glinide	0.5–0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing, expensive
Pramlintide	0.5–1.5a	Rapidly effective	Weight gain, three times/day dosing, hypoglycemia, expensive
DPP-4 inhibitor	0.5–1.0	Weight loss	Three injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
	0.5–0.8	Weight neutral	Long-term safety not established, expensive

Repaglinide more effective in lowering A1C than nateglinide. CHF, congestive heart failure; GI, gastrointestinal; MI, myocardial infarction.

σης, ο κίνδυνος υπογλυκαιμιών και η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, πρέπει να συνυπολογίζονται στη διαμόρφωση της θεραπευτικής στρατηγικής κάθε ασθενούς.

Επιπρόσθετα, η αντιμετώπιση διαταραχών που συχνά συνοδεύουν τον διαβήτη τύπου 2, πέραν της υπεργλυκαιμίας, όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις μικροαγγειακές και καρδιαγγειακές επιπλοκές του. Οι αναγνώστες παραπέμπονται σε δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τους στόχους θεραπείας των μη γλυκαιμικών παραγόντων κινδύνου και τις στρατηγικές επίτευξής τους^{1,21,22}.

Αρχές επιλογής υπογλυκαιμικής αγωγής

Η επιλογή ειδικής υπογλυκαιμικής αγωγής βασίζεται: 1) στην αποτελεσματικότητά της στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης, 2) στις μη γλυκαιμικές της δράσεις που ενδεχομένως ελαττώνουν τις μακροχρόνιες επιπλοκές, 3) στα χαρακτηριστικά ασφάλειάς της, 4) στην ανοχή, 5) στην ευκολία εφαρμογής της και 6) στο κόστος της.

Αποτελεσματικότητα στη μείωση της γλυκαιμίας

Εκτός από τις διαφορετικές επιδράσεις των υπογλυκαιμικών παραγόντων στα επίπεδα γλυκόζης, δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την επιλογή μιας συγκεκριμένης κατηγορίας ή ενός συνδυασμού τέτοιων παραγόντων με βάση την επίδρασή τους στις διαβητικές επιπλοκές. Ουσιαστικά, τα ωφέλιμα αποτελέσματα της εκάστοτε θεραπείας στις μακροχρόνιες επιπλοκές καθορίζονται από το επίπεδο γλυκαιμικού ελέγχου και μόνο, και όχι από ιδιαίτερες ιδιότητες της υπογλυκαιμικής αγωγής που εφαρμόζεται σε κάθε περίπτωση. Στη μελέτη UKPDS, συγκριθήκαν τρεις κατηγορίες υπογλυκαιμικών παραγόντων (σουλφονουλορίες, μετφορμίνη και ινσουλίνη), χωρίς όμως να αποδειχθεί ξεκάθαρη υπεροχή της μιας ή της άλλης κατηγορίας αναφορικά με τις διαβητικές επιπλοκές^{6,7}. Ωστόσο, οι διάφορες κατηγορίες υπογλυκαιμικών φαρμάκων παρουσιάζουν ποικίλη αποτελεσματικότητα στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης (Πίν. 1), και η πρωταρχική αρχή στην επιλογή της αγωγής θα είναι πάντοτε η ικανότητά της να επιτυγχάνει και να διατηρεί τον γλυκαιμικό στόχο. Εκτός από την ανωτερότητα της εντατικής σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία, οι μελέτες DCCT και UKPDS απέδειξαν και την ύπαρξη

selecting a particular intervention will be its ability to achieve and maintain glycemic goals. In addition to their intention- to-treat analyses demonstrating the superiority of intensive versus conventional interventions, the DCCT and UKPDS demonstrated a strong correlation between mean A1C levels over time and the development and progression of retinopathy and nephropathy^{23,24}. Therefore, we think it is reasonable to judge and compare blood glucose- lowering medications, as well as combinations of such agents, primarily on the basis of their capacity to decrease and maintain A1C levels and according to their safety, specific side effects, tolerability, ease of use, and expense.

Nonglycemic effects of medications

In addition to variable effects on glycemia, specific effects of individual therapies on CVD risk factors, such as hypertension or dyslipidemia, were also considered important. We also included the effects of interventions that may benefit or worsen the prospects for long-term glycemic control in our recommendations. Examples of these would be changes in body mass, insulin resistance, or insulin secretory capacity in type 2 diabetic patients.

Choosing specific diabetes interventions and their roles in treating type 2 diabetes

Numerous reviews have focused on the characteristics of the specific diabetes interventions listed below²⁵⁻³⁴. In addition, meta-analyses and reviews have summarized and compared the glucose-lowering effectiveness and other characteristics of the medications³⁵⁻³⁷. The aim here is to provide enough information to justify the choices of medications, the order in which they are recommended, and the use of combinations of therapies. Unfortunately, there is a dearth of high-quality studies that provide head-to-head comparisons of the ability of the medications to achieve the currently recommended glycemic levels. The authors highly recommend that such studies be conducted. However, even in the absence of rigorous, comprehensive studies that directly compare the efficacy of all available glucose-lowering treatments and their combinations, we feel that there are enough data regarding the characteristics of the individual interventions to provide the guidelines below. An important intervention that is likely to improve the probability that a patient will

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά υπογλυκαιμικών παραγόντων

Υπογλυκαιμικός παράγοντας	Αναμενόμενη μείωση HbA1c (%) σε μονοθεραπεία	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
ΣΤΑΔΙΟ 1ο: Καλά τεκμηριωμένες κεντρικές μελέτες			
ΒΗΜΑ 1ο: Έναρξη θεραπείας			
Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις με στόχο τη μείωση του βάρους και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας	1-2	Ποικίλα οφέλη	Ανεπαρκής στην πλειονότητα των ασθενών μέσα στον πρώτο χρόνο θεραπείας
Μετφορμίνη	1-2	Δεν επηρεάζει το βάρος	Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια
ΒΗΜΑ 2ο: Προσθήκη φαρμακευτικών παραγόντων			
Ινσουλίνη	1,5-3,5	Χωρίς περιορισμούς στη χορηγούμενη δόση, ταχεία αποτελεσματικότητα, βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ	Μία έως τέσσερις ενέσεις ημερησίως, ανάγκη αυτοελέγχου, αύξηση βάρους, υπογλυκαιμίες, υψηλό κόστος αναλόγων
Σουλφονουλουρία	1-2	Ταχεία αποτελεσματικότητα	Αύξηση βάρους, υπογλυκαιμίες (ιδίως με τη γλιβενκλαμίδα ή τη χλωροπροπαμίδα)
ΣΤΑΔΙΟ 2ο: Λιγότερο καλά τεκμηριωμένες θεραπείες			
Θειαζολιδινεδιόνες	0,5-1,4	Βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ (πιογλιταζόνη), πιθανή προστασία από έμφραγμα μυοκαρδίου (πιογλιταζόνη)	Κατακράτηση υγρών, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αύξηση βάρους, οπτικά κατάγματα, υψηλό κόστος, πιθανός κίνδυνος για έμφραγμα μυοκαρδίου (ροσιγλιταζόνη)
GLP-1 αγωνιστές	0,5-1	Απώλεια βάρους	Δύο ενέσεις ημερησίως, συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, μακροχρόνια ασφάλεια μη τεκμηριωμένη, υψηλό κόστος
Άλλες θεραπείες:			
Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης	0,5-0,8	Δεν επηρεάζει το βάρος	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, καθορισμός δόσης τρεις φορές ημερησίως , υψηλό κόστος
Γλινίδες	0,5-1,5*	Ταχεία αποτελεσματικότητα	Αύξηση βάρους, καθορισμός δόσης τρεις φορές ημερησίως , υπογλυκαιμίες, υψηλό κόστος
Πραμιντιδία	0,5-1	Απώλεια βάρους	Τρεις ενέσεις ημερησίως, συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, μακροχρόνια ασφάλεια μη τεκμηριωμένη, υψηλό κόστος
Αναστολείς DPP-IV	0,5-0,8	Δεν επηρεάζει το βάρος	Μακροχρόνια ασφάλεια μη τεκμηριωμένη, υψηλό κόστος

* Η ρεπαγλινίδα είναι περισσότερο αποτελεσματική στη μείωση της HbA1c σε σχέση με τη νατεγλινίδα

ισχυρής συσχέτισης μεταξύ του μέσου όρου των επιπέδων HbA1c και της ανάπτυξης αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας^{23,24}. Επομένως, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η σύγκριση των διάφορων υπογλυκαιμικών παραγόντων και των αντίστοιχων συνδυασμών τους, οφείλει να γίνεται με γνώμονα την ικανότητά τους να μειώνουν και να διατηρούν τα επίπεδα HbA1c, μαζί με την ασφάλεια, τις παρενέργειες, την ανοχή, την ευκολία στη χρήση και το κόστος τους.

Μη γλυκαιμικές δράσεις των υπογλυκαιμικών φαρμάκων

Εκτός από τις ποικίλες επιδράσεις των υπογλυκαιμικών παραγόντων στη γλυκαιμία, ιδιαίτερα σημαντικές θεωρούνται και οι επιδράσεις τους τόσο σε καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, όσο και στη μακροχρόνια βελτίωση ή την επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου μέσω αλλαγών στο σωματικό βάρος, στην αντίσταση ή στην έκκριση ινσουλίνης στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Επιλογή ειδικής αντιδιαβητικής θεραπείας

Πολυάριθμες ανασκοπήσεις έχουν ασχοληθεί με τα χαρακτηριστικά των διαφόρων αντιδιαβητικών θεραπευτικών παρεμβάσεων²⁵⁻³⁴. Επιπλέον, μετα-αναλύσεις έχουν συνοψίσει και συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των υπογλυκαιμικών παραγόντων καθώς και τα λοιπά τους γνωρίσματα³⁵⁻³⁷. Ο σκοπός των συγγραφέων του αλγορίθμου είναι η παροχή επαρκών πληροφοριών που να δικαιολογούν την εκάστοτε θεραπευτική επιλογή, την προτεινόμενη σειρά αλλαγής της αγωγής και τη χρησιμότητα των συνδυασμών θεραπευτικών σχημάτων. Δυστυχώς, απουσιάζουν οι υψηλής ποιότητας μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των ποικίλων υπογλυκαιμικών παραγόντων στην επίτευξη των συνιστώμενων γλυκαιμικών στόχων. Για αυτό τον λόγο, οι συγγραφείς τονίζουν την αναγκαιότητα διενέργειας ανάλογων μελετών. Ωστόσο, και παρά την απουσία σχολαστικών και αναλυτικών μελετών που να συγκρίνουν άμεσα την αποτελεσματικότητα όλων των διαθέσιμων υπογλυκαιμικών παραγόντων και των συνδυασμών τους, οι συγγραφείς πιστεύουν ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα αναφορικά με τα χαρακτηριστικά των διάφορων θεραπευτικών παρεμβάσεων, ώστε να καθίσταται δυνατή η παροχή των κατωτέρω τεκμηριωμένων κα-

have better long-term control of diabetes is to make the diagnosis early, when the metabolic abnormalities of diabetes are usually less severe. Lower levels of glycemia at the time of initial therapy are associated with lower A1C levels over time and decreased long-term complications³⁸.

Lifestyle interventions

The major environmental factors that increase the risk of type 2 diabetes are overnutrition and a sedentary lifestyle, with consequent overweight and obesity^{39,40}. Not surprisingly, interventions that reverse or improve these factors have been demonstrated to have a beneficial effect on control of glycemia in established type 2 diabetes⁴¹. Unfortunately, the high rate of weight regain has limited the role of lifestyle interventions as an effective means of controlling glycemia in the long term. The most convincing long-term data indicating that weight loss effectively lowers glycemia have been generated in the follow-up of type 2 diabetic patients who have had bariatric surgery. In this setting, with a mean sustained weight loss of >20 kg, diabetes is virtually eliminated⁴²⁻⁴⁵. In addition to the beneficial effects of weight loss on glycemia, weight loss and exercise improve coincident CVD risk factors, such as blood pressure and atherogenic lipid profiles, and ameliorate other consequences of obesity^{41,46,47}. There are style interventions other than difficulty in incorporating them into usual lifestyle and sustaining them and the usually minor musculoskeletal injuries and potential problems associated with neuropathy, such as foot trauma and ulcers, that may occur as a result of increased activity. Theoretically, effective weight loss, with its pleiotropic benefits, safety profile, and low cost, should be the most cost-effective means of controlling diabetes—if it could be achieved and maintained over the long term.

Given these beneficial effects, which are usually seen rapidly—within weeks to months—and often before there has been substantial weight loss⁴⁷, a lifestyle intervention program to promote weight loss and increase activity levels should, with rare exceptions, be included as part of diabetes management. Weight loss of as little as 4 kg will often ameliorate hyperglycemia. However, the limited long-term success of lifestyle programs to maintain glycemic goals in patients with type 2 diabetes suggests that the large majority of patients will require the addition of medications over the course of their diabetes.

τευθυντήριων οδηγιών.

Σημαντική είναι η παρατήρηση ότι, με οποιαδήποτε υπογλυκαιμική αγωγή, η έγκαιρη διάγνωση του διαβήτη αυξάνει τις πιθανότητες επίτευξης καλύτερου μακροχρόνιου ελέγχου της νόσου. Χαμηλότερα επίπεδα γλυκαιμίας κατά την έναρξη της θεραπείας συσχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα HbA1c σε βάθος χρόνου και με λιγότερες μακροχρόνιες επιπλοκές³⁸.

Υγιεινοδιαιτητικές (lifestyle) παρεμβάσεις

Οι κύριοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 είναι η πολυφαγία και ο καθιστικός τρόπος ζωής, που συμβάλλουν στην εμφάνιση παχυσαρκίας^{39,40}. Επομένως, παρεμβάσεις που αντιστρέφουν ή βελτιώνουν αυτούς τους παράγοντες επιδρούν ευεργετικά και στον γλυκαιμικό έλεγχο στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2⁴¹. Δυστυχώς, το υψηλό ποσοστό επανάκτησης του βάρους περιορίζει σημαντικά τον ρόλο των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων ως μέσου μακροχρόνιου ελέγχου της γλυκαιμίας. Τα πιο πειστικά μακροχρόνια δεδομένα που υποστηρίζουν τη σημαντική συμβολή της απώλειας βάρους στη μείωση της γλυκαιμίας προέρχονται από την παρακολούθηση ασθενών με διαβήτη τύπου 2 που υπεβλήθησαν σε βαριατρική επέμβαση. Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι η διατήρηση μιας μέσης ελάττωσης του βάρους >20 κιλά, μετά από βαριατρική επέμβαση, ουσιαστικά εξαλείφει τον διαβήτη⁴²⁻⁴⁵.

Εκτός από την ευεργετική επίδραση της απώλειας βάρους στη γλυκαιμία, παρατηρείται, σε συνδυασμό και με την άσκηση, και βελτίωση των συνυπαρχόντων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως της υπέρτασης και του αθηρογόνου λιπιδαιμικού προφίλ, αλλά και άλλων διαταραχών που σχετίζονται με την παχυσαρκία^{41,46,47}. Υπάρχουν ελάχιστα μειονεκτήματα από την υιοθέτηση των υγιεινοδιαιτητικών συνηθειών. Τέτοια είναι οι μυοσκελετικοί τραυματισμοί, οι νευροπαθητικές επιπλοκές (τραύματα και έλκη κάτω άκρων), που μπορεί να συμβούν σε περιπτώσεις αυξημένης φυσικής δραστηριότητας, και το γεγονός ότι δύσκολα μπορούν να εφαρμοστούν και να διατηρηθούν επί μακρόν στην καθημερινή ζωή. Θεωρητικά, η μείωση του σωματικού βάρους, με τις πλειοτρόπες ευεργετικές δράσεις της, την ασφάλεια και το χαμηλό κόστος που τη χαρακτηρίζουν, θα αποτελούσε την ιδανική επιλογή για την αντιμετώπιση του διαβήτη, αν όμως μπορούσε

Medications

The characteristics of currently available glucose-lowering interventions, when used as monotherapy, are summarized in Table 1. The glucose-lowering effectiveness of individual therapies and combinations demonstrated in clinical trials is predicated not only on the intrinsic characteristics of the intervention but also on the duration of diabetes, baseline glycemia, previous therapy, and other factors. A major factor in selecting a class of drugs, or a specific medication within a class, to initiate therapy or when changing therapy, is the ambient level of glycemic control. When levels of glycemia are high (e.g., A1C >8.5%), classes with greater and more rapid glucose-lowering effectiveness, or potentially earlier initiation of combination therapy, are recommended; however, patients with recent-onset diabetes often respond adequately to less intensive interventions than those with longer-term disease⁴⁸. When glycemic levels are closer to the target levels (e.g., A1C <7.5%), medications with lesser potential to lower glycemia and/or a slower onset of action may be considered.

Obviously, the choice of glycemic goals and the medications used to achieve them must be individualized for each patient, balancing the potential for lowering A1C and anticipated long-term benefit with specific safety issues, as well as other characteristics of regimens, including side effects, tolerability, ease of use, long-term adherence, expense, and the nonglycemic effects of the medications. Type 2 diabetes is a progressive disease characterized by worsening glycemia; higher doses and additional medications are required over time if treatment goals are to be met.

Metformin. In most of the world, metformin is the only biguanide available. Its major effect is to decrease hepatic glucose output and lower fasting glycemia. Typically, metformin monotherapy will lower A1C levels by ~1.5 percentage points^{27,49}. It is generally well tolerated, with the most common adverse effects being gastrointestinal. Metformin monotherapy is not usually accompanied by hypoglycemia and has been used safely, without causing hypoglycemia, in patients with prediabetic hyperglycemia⁵⁰. Metformin interferes with vitamin B12 absorption but is very rarely associated with anemia²⁷. The major nonglycemic effect of metformin is either weight stability or modest weight

να επιτευχθεί και να διατηρηθεί επί μακρόν.

Με βάση τις προαναφερθείσες θετικές επιδράσεις των υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων, που συνήθως εμφανίζονται σύντομα, σε διάρκεια εβδομάδων ή μηνών, ακόμα και πριν από την σημαντική απώλεια βάρους, η υιοθέτηση ανάλογων μέτρων με στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, πρέπει να περιλαμβάνεται στην εκάστοτε θεραπευτική στρατηγική του διαβήτη. Η απώλεια ακόμη και 4 κιλών συχνά βελτιώνει την υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, η περιορισμένη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα τέτοιων lifestyle προγραμμάτων στη διατήρηση του γλυκαιμικού στόχου υποδεικνύει την αναγκαιότητα προσθήκης φαρμακευτικής αγωγής, σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Φαρμακευτικοί παράγοντες

Τα χαρακτηριστικά όλων των μέχρι στιγμής διαθέσιμων υπογλυκαιμικών παραγόντων, όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, συνοψίζονται στον πίνακα 1. Η αποτελεσματικότητα κάθε αντιδιαβητικής αγωγής (μονοθεραπεία ή συνδυασμός παραγόντων) στον έλεγχο της γλυκαιμίας, όπως παρατηρείται στις διάφορες κλινικές μελέτες καθορίζεται τόσο από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της, όσο και από τη διάρκεια του διαβήτη, τα αρχικά επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάγνωση και την προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Βασικός παράγοντας στην επιλογή κατηγορίας φαρμάκου ή φαρμακευτικού παράγοντα μέσα από την ίδια κατηγορία, τόσο κατά την έναρξη, όσο και κατά την τροποποίηση της θεραπείας, αποτελεί το επίπεδο γλυκαιμικού ελέγχου που παρατηρείται τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Ειδικότερα, όταν τα επίπεδα γλυκαιμίας είναι υψηλά (HbA1c >8,5%), συνιστώνται κατηγορίες αντιδιαβητικής αγωγής που παρουσιάζουν μεγαλύτερη και ταχύτερη αποτελεσματικότητα στην ελάττωση της υπεργλυκαιμίας, ή ενδεχομένως προτείνεται η έναρξη θεραπείας απευθείας με συνδυασμό φαρμάκων. Ωστόσο, ασθενείς με πρόσφατη έναρξη διαβήτη συνήθως ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε λιγότερο εντατικές θεραπευτικές παρεμβάσεις σε σχέση με τους ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου⁴⁸. Όταν τα επίπεδα γλυκαιμίας βρίσκονται κοντύτερα στον στόχο (HbA1c <7,5%), προτείνονται υπογλυκαιμικοί παράγοντες με μικρότερη δυνατότητα ελάττωσης της γλυκαιμίας ή

loss, in contrast with many of the other blood glucose-lowering medications. The UKPDS demonstrated a beneficial effect of metformin therapy on CVD outcomes⁷, which needs to be confirmed. Renal dysfunction is considered a contraindication to metformin use because it may increase the risk of lactic acidosis, an extremely rare (less than 1 case per 100,000 treated patients) but potentially fatal complication⁵¹. However, recent studies have suggested that metformin is safe unless the estimated glomerular filtration rate falls to <30 ml/min⁵².

Sulfonylureas. Sulfonylureas lower glycemia by enhancing insulin secretion. In terms of efficacy, they appear to be similar to metformin, lowering A1C levels by ~1.5 percentage points^{26,49}. The major adverse side effect is hypoglycemia, which can be prolonged and life threatening, but such episodes, characterized by a need for assistance, coma, or seizure, are infrequent. However, severe episodes are relatively more frequent in the elderly. Chlorpropamide and glibenclamide (known as glyburide in the U.S. and Canada), are associated with a substantially greater risk of hypoglycemia than other second-generation sulfonylureas (glipizide, glimepiride, glipizide, and their extended formulations), which are preferable (Table 1)^{53,54}. In addition, weight gain of ~2 kg is common following the initiation of sulfonylurea therapy. Although the onset of the glucoselowering effect of sulfonylurea monotherapy is relatively rapid compared with, for example, the thiazolidinediones (TZDs), maintenance of glycemic targets over time is not as good as monotherapy with a TZD or metformin⁵⁵. Sulfonylurea therapy was implicated as a potential cause of increased CVD mortality in the University Group Diabetes Program (UGDP) study⁵⁶. Concerns raised by the UGDP that sulfonylureas, as a drug class, may increase CVD mortality in type 2 diabetes were not substantiated by the UKPDS or ADVANCE study^{6,12}. The glycemic benefits of sulfonylureas are nearly fully realized at half-maximal doses, and higher doses should generally be avoided.

Glinides. Like the sulfonylureas, the glinides stimulate insulin secretion, although they bind to a different site within the sulfonylurea receptor²⁸. They have a shorter circulating half-life than the sulfonylureas and must be administered more frequently. Of the two glinides currently available in the U.S., repaglinide is almost as effective as metformin or the sulfonylureas, decreasing A1C le-

με βραδύτερο ρυθμό δράσης.

Προφανώς, η επιλογή του γλυκαιμικού στόχου και της κατάλληλης αγωγής για να την επίτευξή του, πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή, σταθμίζοντας τη δυνατότητα μείωσης της HbA1c και του αναμενόμενου μακροχρόνιου οφέλους με θέματα ασφάλειας, ανεπιθύμητων ενεργειών, ανοχής, ευκολίας στη χρήση, μακροχρόνιας συμμόρφωσης, κόστους και μη γλυκαιμικών επιδράσεων του φαρμάκου. Επιπλέον, καθώς ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί μια εξελισσόμενη νόσο που χαρακτηρίζεται από σταδιακή επιδείνωση της γλυκαιμίας, μεγαλύτερες δόσεις και επιπρόσθετοι φαρμακευτικοί παράγοντες απαιτούνται προοδευτικά για τη μακροχρόνια επίτευξη των θεραπευτικών στόχων.

Μετφορμίνη. Στις περισσότερες περιοχές του κόσμου, η μετφορμίνη αποτελεί τη μοναδική διαθέσιμη διγουανίδη. Βασική δράση της είναι η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και της γλυκαιμίας νηστείας. Συνήθως, η μονοθεραπεία με μετφορμίνη ελαττώνει τα επιπέδα HbA1c περίπου κατά 1,5%^{27,49}. Γενικώς, είναι καλά ανεκτή, ενώ οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειές της προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα. Η μονοθεραπεία με μετφορμίνη δεν συνοδεύεται συνήθως από υπογλυκαιμίες και έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με προδιαβητική υπεργλυκαιμία, χωρίς να προκαλέσει υπογλυκαιμία⁵⁰. Εμπλέκεται στην απορρόφηση της βιταμίνης B12, αλλά πολύ σπάνια σχετίζεται με την εμφάνιση αναιμίας²⁷.

Η κύρια μη υπογλυκαιμική δράση της είναι η διατήρηση του σωματικού βάρους ή ακόμα και η μέτρια μείωσή του, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους αντιδιαβητικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα, στην μελέτη UKPDS παρατηρήθηκε ευεργετική επίδρασή της στα καρδιαγγειακά συμβάματα⁷, γεγονός που πρέπει να επιβεβαιωθεί. Η παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας θεωρείται αντένδειξη για τη χορήγηση μετφορμίνης, καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης, μιας εξαιρετικά σπάνιας (λιγότερο από 1 περίπτωση σε 100.000 θεραπευόμενους ασθενείς), αλλά δυνητικά θανατηφόρας επιπλοκής⁵¹. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες χαρακτηρίζουν τη χρήση της ασφαλή, εκτός αν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι < 30 ml/min⁵².

Σουλφονουλορίες. Οι σουλφονουλορίες μειώνουν την γλυκαιμία διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης. Ως προς την αποτελεσματικότητά τους,

vels by ~1.5 percentage points. Nateglinide is somewhat less effective in lowering A1C than repaglinide when used as monotherapy or in combination therapy^{57,58}. The risk of weight gain is similar to that for the sulfonylureas, but hypoglycemia may be less frequent, at least with nateglinide, than with some sulfonylureas^{58,59}.

α-Glucosidase inhibitors. α-Glucosidase inhibitors reduce the rate of digestion of polysaccharides in the proximal small intestine, primarily lowering postprandial glucose levels without causing hypoglycemia. They are less effective in lowering glycemia than metformin or the sulfonylureas, reducing A1C levels by 0.5–0.8 percentage points²⁹. Since carbohydrate is absorbed more distally, malabsorption and weight loss do not occur; however, increased delivery of carbohydrate to the colon commonly results in increased gas production and gastrointestinal symptoms. In clinical trials, 25–45% of participants have discontinued α-glucosidase inhibitor use as a result of this side effect^{29,60}.

One clinical trial examining acarbose as a means of preventing the development of diabetes in high-risk individuals with impaired glucose tolerance showed an unexpected reduction in severe CVD outcomes few adverse consequences of such life⁶⁰. This potential benefit of α-glucosidase inhibitors needs to be confirmed.

Thiazolidinediones. Thiazolidinediones (TZDs or glitazones) are peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators; they increase the sensitivity of muscle, fat, and liver to endogenous and exogenous insulin (“insulin sensitizers”)³¹. The data regarding the blood glucose-lowering effectiveness of TZDs when used as monotherapy have demonstrated a 0.5–1.4 percentage point decrease in A1C. The TZDs appear to have a more durable effect on glycemic control, particularly compared with sulfonylureas⁵⁵. The most common adverse effects with TZDs are weight gain and fluid retention, with peripheral edema and a twofold increased risk for congestive heart failure^{61,62}. There is an increase in adiposity, largely subcutaneous, with some reduction in visceral fat shown in some studies. The TZDs either have a beneficial (pioglitazone) or neutral (rosiglitazone) effect on atherogenic lipid profiles^{63,64}. Several meta-analyses have suggested a 30-40% relative increase in risk for myocardial infarction^{65,66} with rosiglitazone. On the other hand, the Prospective Pioglitazone

είναι παραπλήσιες με την μετφορμίνη, δηλαδή ελαττώνουν τα επίπεδα HbA1c περίπου κατά 1,5%^{26,49}. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργειά τους είναι η πρόκληση υπογλυκαιμιών, που μπορεί να είναι παρατεταμένη και επικίνδυνη ακόμα και για τη ζωή του ασθενούς. Ωστόσο, τέτοια επεισόδια υπογλυκαιμιών, που να χαρακτηρίζονται από κόμα και να απαιτούν την παροχή υπηρεσιών υγείας, δεν συμβαίνουν συχνά. Πάντως, επεισόδια μεγαλύτερης σοβαρότητας είναι σχετικά συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η γλωροπροαμίδη και η γλιβενκλαμίδη (γνωστή ως γλυπουρίδη στις ΗΠΑ και τον Καναδά) συσχετίζονται με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμιών σε σύγκριση με άλλες σουλφονουλορίες δευτέρης γενεάς (γλυκλαζίδη, γλυμεπιρίδη, γλυπιζίδη), οι οποίες και προτιμώνται (Πίν. 1)^{53,54}. Επιπλέον, η αύξηση του σωματικού βάρους περίπου κατά 2 κιλά αποτελεί συχνό επακόλουθο της έναρξης θεραπείας με παράγοντα αυτής της κατηγορίας. Αν και η έναρξη της υπογλυκαιμικής δράσης των σουλφονουλοριών, όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, είναι σχετικά ταχεία συγκρινόμενη με την αντίστοιχη των θειαζολιδινεδιονών (TZDs), η διατήρηση του γλυκαιμικού στόχου μακροπρόθεσμα δεν είναι εξίσου καλή σε σχέση με την αντίστοιχη των TZDs ή της μετφορμίνης⁵⁵. Στη μελέτη UGDP (University Group Diabetes Program), η θεραπεία με σουλφονουλορίες συσχετίστηκε με αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας⁵⁶. Ωστόσο, στις μελέτες UKPDS και ADVANCE δεν παρατηρήθηκαν ανάλογα αποτελέσματα^{6,12}. Οι γλυκαιμικές δράσεις των σουλφονουλοριών επιτυγχάνονται συνήθως με τη μισή της μέγιστης επιτρεπτής δόσης τους, για αυτό και υψηλότερες δόσεις καλό είναι γενικά να αποφεύγονται.

Γλινίδες. Όπως οι σουλφονουλορίες, οι γλινίδες διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης, συνδέονται όμως σε διαφορετικό τμήμα του υποδοχέα των σουλφονουλοριών²⁸. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι μικρότερος σε σχέση με τον αντίστοιχο των σουλφονουλοριών και επομένως πρέπει να χορηγούνται πιο συχνά. Από τις δύο γλινίδες που κατά την παρούσα περίοδο είναι διαθέσιμες στις ΗΠΑ, η ρεπαγλινίδη είναι σχεδόν εξίσου αποτελεσματική με τη μετφορμίνη ή τις σουλφονουλορίες, ελαττώνοντας τα επίπεδα HbA1c περίπου κατά 1,5%. Η νατεγλινίδη είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της HbA1c σε σχέση με τη ρεπαγλινίδη, τόσο όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμένη θεραπεία^{57,58}.

Clinical Trial in macrovascular events (PROactive) demonstrated no significant effects of pioglitazone compared with placebo on the primary CVD outcome (a composite of all-cause mortality, nonfatal and silent myocardial infarction, stroke, major leg amputation, acute coronary syndrome, coronary artery bypass graft or percutaneous coronary intervention, and leg revascularization) after 3 years of follow-up⁶⁷. Pioglitazone was associated with a 16% reduction in death, myocardial infarction, and stroke – a controversial secondary end point reported to have marginal statistical significance⁶⁷. Meta-analyses have supported a possible beneficial effect of pioglitazone on CVD risk⁶⁸. Although the data are less than conclusive for a CVD risk with rosiglitazone or a CVD benefit with pioglitazone, we have previously advised⁶⁹ caution in using either TZD on the basis that they are both associated with increased risks of fluid retention and congestive heart failure and an increased incidence of fractures in women and perhaps in men^{55,61,62,70}. Although the metaanalyses discussed above are not conclusive regarding the potential cardiovascular risk associated with rosiglitazone, given that other options are now recommended, the consensus group members unanimously advised against using rosiglitazone. Currently, in the U.S., the TZDs are approved for use in combination with metformin, sulfonyleureas, glinides, and insulin.

Insulin. Insulin is the oldest of the currently available medications and, therefore, the treatment with which we have the most clinical experience. It is also the most effective at lowering glycemia. Insulin can, when used in adequate doses, decrease any level of elevated A1C to, or close to, the therapeutic goal. Unlike the other blood glucose-lowering medications, there is no maximum dose of insulin beyond which a therapeutic effect will not occur. Relatively large doses of insulin (≥ 1 unit/kg), compared with those required to treat type 1 diabetes, may be necessary to overcome the insulin resistance of type 2 diabetes and lower A1C to the target level. Although initial therapy is aimed at increasing basal insulin supply, usually with intermediate- or long-acting insulins, patients may also require prandial therapy with short- or rapid-acting insulins (Fig. 1). The very rapid-acting and long-acting insulin analogues have not been shown to lower A1C levels more effectively than the older, rapid-acting or intermediate-acting formulations⁷¹⁻⁷³. Insulin therapy has

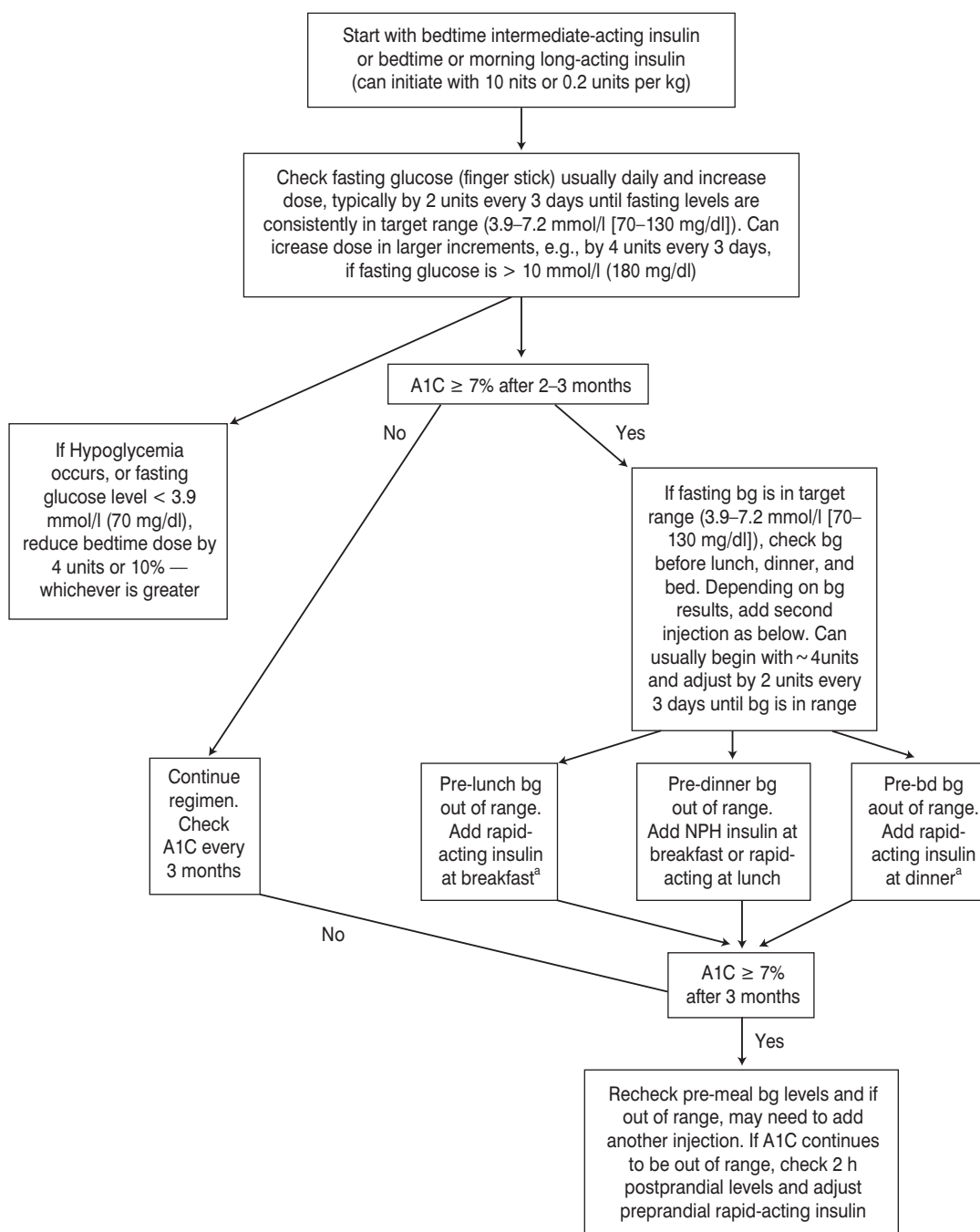


Fig. 1. Initiation and adjustment of insulin regimens. Insulin regimens should be designed taking lifestyle and meal schedule into account. The algorithm can only provide basic guidelines for initiation and adjustment of insulin. See reference 90 for more detailed instructions. ^aPremixed insulins not recommended during adjustment of doses; however, they can be used conveniently, usually before breakfast and/or dinner, if proportion of rapid- and intermediate-acting insulins is similar to the fixed proportions available. bg, blood glucose.

Ο κίνδυνος αύξησης του σωματικού βάρους είναι παρόμοιος εκείνου των σουλφονουλουριών, όμως η πρόκληση υπογλυκαιμιών, τουλάχιστον με την νατεγλινίδη, είναι σαφώς λιγότερο συχνή^{58,59}.

Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης. Οι αναστο-

beneficial effects on triacylglycerol and HDL cholesterol levels, especially in patients with poor glycemic control (74), but is associated with weight gain of ~2–4 kg, which is probably proportional to the correction of glycemia and predominantly the

λείς της α-γλυκοσιδάσης επιβραδύνουν το ρυθμό πέψης των πολυσακχαριτών στο εγγύς λεπτό έντερο, ελαττώνοντας κυρίως τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμία. Είναι λιγότερο αποτελεσματικοί σε σχέση με τη μετφορμίνη ή τις σουλφονουριές, μειώνοντας τα επίπεδα HbA1c περίπου κατά 0,5-0,8%²⁹. Καθώς οι υδατάνθρακες απορροφώνται σε περιφερικότερα μέρη του γαστρεντερικού συστήματος, δεν παρατηρείται δυσαπορρόφηση ή απώλεια βάρους. Ωστόσο, η αυξημένη διοχέτευση υδατανθράκων στο παχύ έντερο συχνά οδηγεί στην υπερπαραγωγή αερίων και την εμφάνιση γαστρεντερικών ενοχλημάτων. Στις κλινικές μελέτες αναφέρεται ότι 25-45% των ασθενών διακόπτουν τη λήψη αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης λόγω αυτών των παρενεργειών^{29,60}.

Σε μία κλινική μελέτη, που διερευνούσε τη χρήση της ακαρβόζης ως μέσου πρόληψης της ανάπτυξης διαβήτη σε υψηλού κινδύνου άτομα με διαταραχή ανοξής γλυκόζης, παρατηρήθηκε μείωση στα σοβαρά καρδιαγγειακά τελικά σημεία⁶⁰. Αυτή η δυναμική ευεργετική δράση των αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης πρέπει να επιβεβαιωθεί με περισσότερες μελέτες.

Θειαζολιδινεδιόνες (TZDs). Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες αποτελούν ρυθμιστές του PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) και αυξάνουν την ευαισθησία των περιφερικών ιστών (ήπαρ, μυϊκός και λιπώδης ιστός) στην ενδογενή και εξωγενή ινσουλίνη³¹. Τα δεδομένα που αφορούν την αποτελεσματικότητα των TZDs στην ελάττωση της γλυκαιμίας καταδεικνύουν μείωση των επιπέδων της HbA1c κατά 0,5-1,4%. Επίσης, η επίδρασή τους στο γλυκαιμικό έλεγχο είναι πιο μακροχρόνια, ιδίως συγκρινόμενη με την αντίστοιχη των σουλφονουριών⁵⁵. Οι κύριες παρενέργειές τους είναι η αύξηση του βάρους και η κατακράτηση υγρών, με την εγκατάσταση περιφερικού οιδήματος και την αύξηση κατά 2 φορές του κινδύνου εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας^{61,62}. Ειδικότερα, παρατηρείται αύξηση της λιπώδους μάζας, ιδίως της υποδόριας, με σχετική μείωση του σπλαγχνικού λίπους. Οι TZDs έχουν είτε ευεργετική (πιογλιταζόνη) είτε ουδέτερη (ροσιγλιταζόνη) επίδραση στο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ^{63,64}. Πολλές μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν σχετική αύξηση κατά 30-40% του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου με τη χρήση ροσιγλιταζόνης [65,66]. Ωστόσο, στη μελέτη PROACTIVE (Prospective Pio-

result of the reduction of glycosuria. Insulin therapy is also associated with hypoglycemia, albeit much less frequently than in type 1 diabetes. In clinical trials aimed at normoglycemia and achieving a mean A1C of ~7%, severe hypoglycemic episodes (defined as requiring help from another person to treat) occurred at a rate of between one and three per 100 patient-years^{8,75-77}, compared with 61 per 100 patient-years in the DCCT intensive therapy group⁴. Insulin analogues with longer, nonpeaking profiles decrease the risk of hypoglycemia modestly compared with NPH, and analogues with very short durations of action reduce the risk of hypoglycemia compared with regular insulin^{76,77}.

Glucagon-like peptide-1 agonists (exenatide). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-37, a naturally occurring peptide produced by the L-cells of the small intestine, potentiates glucose-stimulated insulin secretion. Exendin-4 has homology with the human GLP-1 sequence but has a longer circulating half-life. It binds avidly to the GLP-1 receptor on the pancreatic β -cell and augments glucose-mediated insulin secretion³². Synthetic exendin-4 (exenatide) was approved for use in the U.S. in 2005 and is administered twice per day by subcutaneous injection. Although there are less published data on this new compound than the other blood glucose-lowering medications, exendin-4 appears to lower A1C levels by 0.5-1 percentage points, mainly by lowering postprandial blood glucose levels⁷⁸⁻⁸¹. Exenatide also suppresses glucagon secretion and slows gastric motility. It is not associated with hypoglycemia but causes a relatively high frequency of gastrointestinal disturbances, with 30-45% of treated patients experiencing one or more episodes of nausea, vomiting, or diarrhea⁷⁸⁻⁸¹. These side effects tend to abate over time. In published trials, exenatide is associated with weight loss of ~2-3 kg over 6 months, some of which may be a result of its gastrointestinal side effects. Recent reports have suggested a risk for pancreatitis associated with use of GLP agonists; however, the number of cases is very small and whether the relationship is causal or coincidental is not clear at this time. Currently, exenatide is approved for use in the U.S. with sulfonylurea, metformin, and/or a TZD. Several other GLP-1 agonists and formulations are under development.

Amylin agonists (pramlintide). Pramlintide is a synthetic analogue of the β -cell hormone amylin. It is administered subcutaneously before

glitazone Clinical Trial in macrovascular events) δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές επιρροές της πιογλιταζόνης στο πρωτεύον καρδιαγγειακό σημείο (θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, μη θανατηφόρο και σιωπηλό έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ακρωτηριασμός και επαναιμάτωση κάτω άκρου) σε σχέση με το placebo, μετά την ολοκλήρωση 3 χρόνων παρακολούθησης⁶⁷. Αντίθετα, η χρήση πιογλιταζόνης συσχετίστηκε, με οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, με μείωση κατά 16% των θανάτων, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των εγκεφαλικών, ένα αμφιλεγόμενο δευτερεύον τελικό σημείο της μελέτης⁶⁷. Διάφορες μετα-αναλύσεις υποδεικνύουν την πιθανή ωφέλιμη επίπτωση της πιογλιταζόνης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο⁶⁸. Αν και τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν είναι οριστικά υπέρ της ύπαρξης καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση ροσιγλιταζόνης ή καρδιαγγειακής προστασίας με τη χρήση πιογλιταζόνης, οι συγγραφείς έχουν ήδη προτείνει στον προηγούμενο θεραπευτικό αλγόριθμο⁶⁹ την προσεκτική χορήγηση των TZDs επί τη βάση της συσχέτισής τους με αυξημένο κίνδυνο κατακράτησης υγρών, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και καταγμάτων στις γυναίκες, και πιθανότητα και στους άνδρες^{55,61, 62,70}. Αν και τα αποτελέσματα των προαναφερθέντων μετα-αναλύσεων δεν μπορούν να θεωρηθούν συμπερασματικά σχετικά με τον πιθανό καρδιαγγειακό κίνδυνο της ροσιγλιταζόνης, και καθώς υπάρχουν και άλλες επιλογές αντιδιαβητικής αγωγής, οι συγγραφείς ομόφωνα συμβουλεύουν την αποφυγή χορήγησης της ροσιγλιταζόνης. Επί του παρόντος, στις ΗΠΑ έχει εγκριθεί η χρήση των TZDs σε συνδυασμό με τη μετφορμίνη, τις σουλφονυλουρίες, τις γλινίδες και την ινσουλίνη.

Ινσουλίνη. Η ινσουλίνη είναι η παλαιότερη από τις υπάρχουσες φαρμακευτικές αγωγές και, επομένως, το φάρμακο με την μεγαλύτερη κλινική εμπειρία. Ταυτόχρονα, αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία για τη μείωση της γλυκαιμίας. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη, όταν χορηγείται σε επαρκείς δόσεις, μπορεί να ελαττώσει την HbA1c, όσο υψηλή και αν είναι, σε επίπεδα κοντά ή ίσα με το θεραπευτικό στόχο. Σε αντίθεση με τους υπόλοιπους υπογλυκαιμικούς παράγοντες, δεν υπάρχει μέγιστη δόση χορήγησης της ινσουλίνης πέρα από την οποία να καθίσταται ανενεργή. Υψηλότερες δόσεις ινσουλίνης (≥ 1 U/kg) απαιτούνται συνήθως για την αντιμετώπιση της ινσουλινοαντί-

meals and slows gastric emptying, inhibits glucagon production in a glucose-dependent fashion, and predominantly decreases postprandial glucose excursions³³. In clinical studies, A1C has been decreased by 0.5-0.7 percentage points⁸². The major clinical side effects of this drug are gastrointestinal in nature. ~30% of treated participants in the clinical trials have developed nausea, but this side effect tends to abate with time on therapy. Weight loss associated with this medication is ~1-1.5 kg over 6 months; as with exenatide, some of the weight loss may be the result of gastrointestinal side effects. Currently, pramlintide is approved for use in the U.S. only as adjunctive therapy with regular insulin or rapid-acting insulin analogues.

Dipeptidyl peptidase four inhibitors.

GLP-1 and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), the main insulinotropic peptides of intestinal origin (incretins), are rapidly degraded by dipeptidyl peptidase four (DPP-4). DPP-4 is a member of a family of cell membrane proteins that are expressed in many tissues, including immune cells³⁴. DPP-4 inhibitors are small molecules that enhance the effects of GLP-1 and GIP, increasing glucose-mediated insulin secretion and suppressing glucagon secretion^{83,84}. The first oral DPP-4 inhibitor, sitagliptin, was approved by the Food and Drug Administration in October 2006 for use as monotherapy or in combination with metformin or TZDs. Another DPP-4 inhibitor, vildagliptin, was approved in Europe in February 2008, and several other compounds are under development. In clinical trials performed to date, DPP-4 inhibitors lower A1C levels by 0.6-0.9 percentage points and are weight neutral and relatively well tolerated^{83,84}. They do not cause hypoglycemia when used as monotherapy. A fixed-dose combination pill with metformin is available. The potential for this class of compounds to interfere with immune function is of concern; an increase in upper respiratory infections has been reported³⁴.

How to initiate diabetes therapy and advance interventions

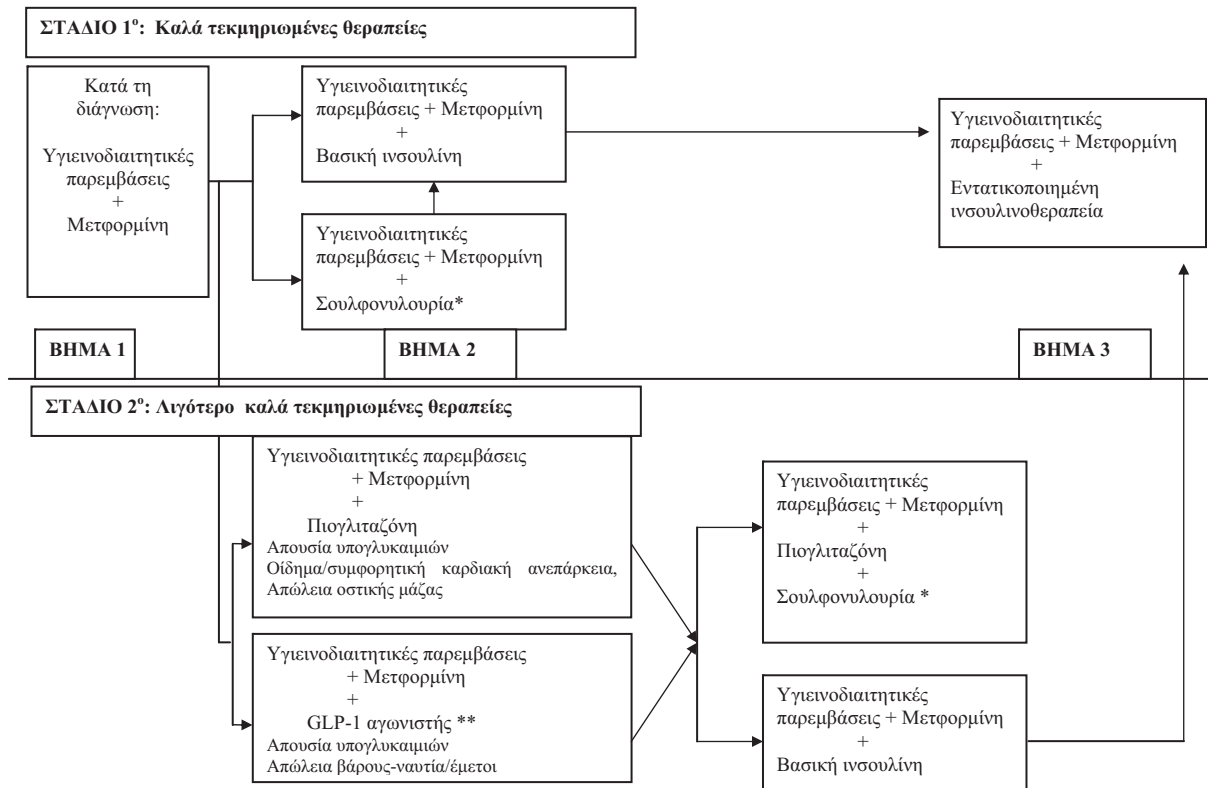
Except in rare circumstances, such as diabetic ketoacidosis or patients who are extremely catabolic or hyperosmolar or who are unable to hydrate themselves adequately (see SPECIAL CON-

στασης και την ελάττωση της HbA1c στα επίπεδα στόχος στο διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με το διαβήτη τύπου 1. Αν και η αρχική θεραπεία στοχεύει στην αύξηση των βασικών επιπέδων ινσουλίνης, συνήθως με τη χρήση ινσουλινών ενδιάμεσης ή μακράς δράσης, οι ασθενείς μπορεί επίσης να χρειάζονται ρύθμιση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης, με τη χρήση μικρής ή ταχείας δράσης ινσουλινών (Σχ. 1).

Τα ανάλογα υπερταχείας και μακράς διάρκειας δράσης δεν φαίνεται να ελαττώνουν την HbA1c πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τα προηγούμενα σκευάσματα ταχείας ή ενδιάμεσης διάρκειας δράσης⁷¹⁻⁷³. Η ινσουλινοθεραπεία παρουσιάζει ευεργετική επίδραση στα επίπεδα τριακυλγλυκερόλης και HDL χοληστερόλης, ιδίως σε ασθενείς με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο⁷⁴, αλλά συσχετίζεται επίσης και με αύξηση του σωματικού βάρους περίπου κατά 2-4 κιλά, η οποία είναι πιθανώς ανάλογη

SIDERATIONS/PATIENTS below), hospitalization is not required for initiation or adjustment of therapy. The patient is the key player in the diabetes care team and should be trained and empowered to adjust medications with the guidance of health care professionals to achieve glycemic goals and to prevent and treat hypoglycemia. Many patients may be managed effectively with monotherapy; however, the progressive nature of the disease will require the use of combination therapy in many, if not most, patients over time, to achieve and maintain glycemia in the target range.

The measures of glycemia that are initially targeted on a day-to-day basis are fasting and preprandial glucose levels. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is an important element in adjusting or adding new interventions and, in particular, in titrating insulin doses. The need for and number of required SMBG measurements are not



Σχ. 1. Έναρξη και προσαρμογή ινσουλινοθεραπείας.

Η ινσουλινοθεραπεία πρέπει να σχεδιάζεται λαμβάνοντας υπόψη τον τρόπο ζωής και τα γεύματα του ασθενούς. Ο αλγόριθμος μπορεί να παρέχει μόνο βασικές οδηγίες για την έναρξη και ρύθμιση της ινσουλινοθεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες δεξ βιβλιογραφική παραπομπή 90. * Οι προαναμεμιγμένες (pre-mixed) ινσουλίνες δεν συνιστώνται κατά την προσαρμογή των δόσεων. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν, συνήθως προ του πρωινού ή/και του δείπνου, αν η αναλογία ταχείας και ενδιάμεσης διάρκειας δράσης ινσουλίνης μετά την προσαρμογή είναι παρόμοια με τις σταθερές αναλογίες που διατίθενται (similar to the fixed proportions available).

με την παρατηρούμενη διόρθωση της γλυκαιμίας και αποδίδεται κύρια στη μείωση της γλυκοζουρίας. Επιπλέον, η θεραπεία με ινσουλίνη σχετίζεται με την εμφάνιση υπογλυκαιμιών, αν και λιγότερα συχνά στο διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με το διαβήτη τύπου 1. Συγκεκριμένα, σε κλινικές μελέτες που στόχευαν στην επίτευξη ευγλυκαιμίας και στις οποίες με τη χορήγηση ινσουλίνης επιτεύχθηκαν επίπεδα HbA1c περίπου 7%, η παρατηρούμενη συχνότητα σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, δηλαδή αυτών που απαιτούσαν βοήθεια από άλλο άτομο, κυμαινόταν μεταξύ 1 και 3 επεισόδια για κάθε 100 ασθενείς-έτη^{8,75-77}, ενώ η αντίστοιχη συχνότητα στην ομάδα εντατικής θεραπείας της μελέτης DCCT ήταν 61⁴. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμιών μειώνεται τόσο με τη χρήση των αναλόγων ινσουλίνης που χαρακτηρίζονται από προφίλ μεγαλύτερης διάρκειας δράσης, χωρίς κορυφώσεις, σε σχέση με την ανθρώπινη ινσουλίνη NPH, όσο και με τα ανάλογα μικρής διάρκειας δράσης σε σχέση με την κρυσταλλική ινσουλίνη (regular)^{76,77}.

Αγωνιστές του γλουκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1 agonists). Το γλουκαγονόμορφο πεπτιδίο 1 (GLP-1) 7-37, ένα ενδογενώς παραγόμενο από τα L κύτταρα του λεπτού εντέρου πεπτιδίο, ενισχύει την γλυκοζοεξααρτώμενη έκκριση ινσουλίνης. Η εξενδίνη-4 (exendin-4) παρουσιάζει ομολογία με την ακολουθία του ανθρώπινου GLP-1, αλλά χαρακτηρίζεται και από μεγαλύτερη διάρκεια ημίσειας ζωής. Συνδέεται με τον υποδοχέα του GLP-1 στα β κύτταρα του παγκρέατος και αυξάνει την γλυκοζοεξααρτώμενη έκκριση ινσουλίνης³². Η χρήση της εξενατίδης (exenatide), συνθετικής μορφής της exendin-4, εγκρίθηκε για χρήση στις ΗΠΑ το 2005 με τη μορφή υποδόριων ενέσεων, δύο φορές ημερησίως. Αν και οι δημοσιεύσεις που αφορούν την εξενατίδη είναι σαφώς λιγότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες των άλλων υπογλυκαιμικών φαρμάκων, φαίνεται ότι η εξενατίδη μειώνει την HbA1c κατά 0,5-1%, κυρίως ελαττώνοντας τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης⁷⁸⁻⁸¹. Επιπλέον, καταστέλλει την έκκριση γλουκαγόνου και επιβραδύνει την γαστρική κινητικότητα. Δεν σχετίζεται με την πρόκληση υπογλυκαιμιών, αλλά προκαλεί γαστρεντερικές διαταραχές σχετικά συχνά, καθώς το 30-45% των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο αναφέρουν ένα ή περισσότερα επεισόδια ναυτίας, εμέτων ή διαρροιών⁷⁸⁻⁸¹. Οι προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες μετρούζονται με την πάροδο του χρόνου. Σε δημοσιευμένες μελέτες, η εξενατίδη συνδέεται με απώλεια βάρους

clear⁸⁵ and are dependent on the medications used. Oral glucose-lowering regimens that do not include sulfonylureas or glinides, and are therefore not likely to cause hypoglycemia, usually do not require SMBG⁸⁶. However, SMBG may be used to determine whether therapeutic blood glucose targets are being achieved and for adjustment of treatment regimens without requiring the patient to have laboratory-based blood glucose testing. Insulin therapy requires more frequent monitoring.

The levels of plasma or capillary glucose (most meters that measure fingerstick capillary samples are adjusted to provide values equivalent to plasma glucose) that should result in long-term glycemia in the nondiabetic target range, as measured by A1C, are fasting and preprandial levels between 3.9 and 7.2 mmol/l (70 and 130 mg/dl). If A1C levels remain above the desired target despite preprandial levels that are in range, postprandial levels, usually measured 90–120 min after a meal, may be checked. They should be <10 mmol/l (180 mg/dl) to achieve A1C levels in the target range.

Attempts to achieve target glycemic levels with regimens including sulfonylureas or insulin may be associated with modest hypoglycemia, with glucose levels in the 3.1–3.9 mmol/l (55–70 mg/dl) range. These episodes are generally well tolerated, easily treated with oral carbohydrate such as glucose tablets or 120–180 ml (4–6 oz) of juice or nondiet soda, and rarely progress to more severe hypoglycemia, including loss of consciousness or seizures.

Algorithm

The algorithm (Fig. 2) takes into account the characteristics of the individual interventions, their synergies, and expense. The goal is to achieve and maintain A1C levels of <7% and to change interventions at as rapid a pace as titration of medications allows when target glycemic goals are not being achieved. Mounting evidence suggests that aggressive lowering of glycemia, especially with insulin therapy, in newly diagnosed diabetes can result in sustained remissions, i.e., normoglycemia without need for glucose-lowering medications^{87,88}. Type 2 diabetes is a progressive disease⁸⁹, and patients should be informed that they are likely to require the addition of glucose-lowering medications over time.

The amylin agonists, α -glucosidase inhibitors, glinides, and DPP-4 inhibitors are not included in

περίπου 2-3 κιλών σε χρονικό διάστημα 6 μηνών, που ενδεχομένως να οφείλεται, τουλάχιστον ενμέρει, στις γαστρεντερικές της παρενέργειες. Πρόσφατες αναφορές κάνουν λόγο για αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας σε ασθενείς υπό αγωγή με αγωνιστές GLP-1. Ωστόσο, ο αριθμός των περιπτώσεων είναι πολύ μικρός και επί του παρόντος δεν είναι ξεκάθαρο αν πρόκειται για σχέση αιτίου αιτιατού ή απλή σύμπτωση. Στις ΗΠΑ η χρήση της εξενατίδης έχει εγκριθεί σε συνδυασμό με σουλφονουρία, μετρορμίνη ή/και TZD. Διάφοροι άλλοι GLP-1 αγωνιστές βρίσκονται υπό ανάπτυξη.

Αγωνιστές αμυλίνης (pramlintide). Η προαμλιντίδη αποτελεί συνθετικό ανάλογο της ορμόνης των β κυττάρων, αμυλίνης. Χορηγείται υποδοριώς προγευματικά, οπότε επιβραδύνει την κένωση του στομάχου, αναστέλλει την παραγωγή γλουκαγόνου με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο και κυρίως ελαττώνει τη μεταγευματική διαταραχή της γλυκόζης³³. Κλινικές μελέτες αναφέρουν μείωση της HbA1c κατά 0,5-0,7%⁸². Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα. Περίπου το 30% των ασθενών που βρίσκονται υπό αγωγή με προαμλιντίδη εμφανίζουν ναυτία, η οποία όμως τείνει να περιο-

the two tiers of preferred agents in this algorithm, owing to their lower or equivalent overall gluco-selowering effectiveness compared with the first- and second-tier agents and/or to their limited clinical data or relative expense (Table 1). However, they may be appropriate choices in selected patients.

Tier 1: well-validated core therapies

These interventions represent the best established and most effective and costeffective therapeutic strategy for achieving the target glyce-mic goals. The tier one algorithm is the preferred route of therapy for most patients with type 2 diabetes.

Step 1: lifestyle intervention and metformin.

Based on the numerous demonstrated short- and long-term benefits that accrue when weight loss and increased levels of activity are achieved and maintained, as well as the cost-effectiveness of lifestyle interventions when they succeed, the consensus is that lifestyle interventions should be initiated as the first step in treating new-onset type 2 diabetes (Fig. 2). These interventions should be implemented by health care professionals with appropriate training – usually registered dietitians

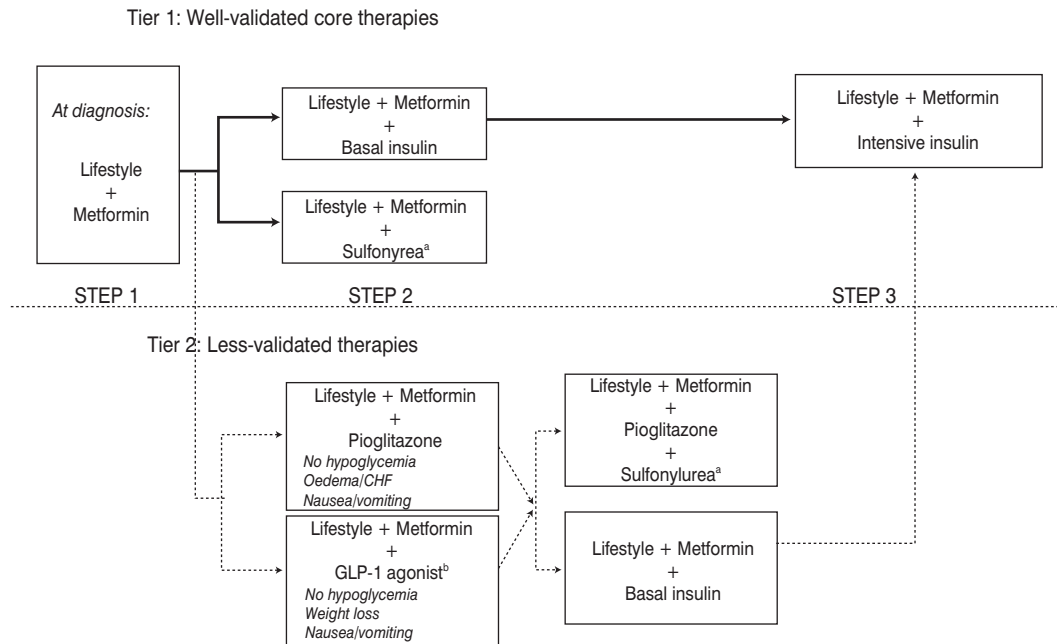


Fig. 2. Algorithm for the metabolic management of type 2 diabetes; Reinforce lifestyle interventions at every visit and check A1C every 3 months until A1C is <7% and then at least every 6 months. The interventions should be changed if A1C is ≥7%. ^aSulfonylureas other than glybenclamide (glyburide) or chlorpropamide. ^bInsufficient clinical use to be confident regarding safety. See text box, entitled TITRATION OF METFORMIN. See Fig. 1 for initiation and adjustment of insulin. CHF, congestive heart failure.

ριστεί προοδευτικά. Επιπλέον, η χορήγηση προαμλιντιδης έχει συσχετιστεί με την απώλεια περίπου 1-1,5 κιλού ΒΣ σε περίοδο 6 μηνών, που αποδίδεται, εν μέρει όπως και στην περίπτωση της εξενατίδης, στα προκαλούμενα γαστρεντερικά ενοχλήματα. Επί του παρόντος, η χρήση της προαμλιντιδης έχει εγκριθεί μόνο στις ΗΠΑ, ως επιπρόσθετης αγωγής στην κρυσταλλική ινσουλίνη ή στα ταχέως δρώντα ανάλογα ινσουλινών.

Αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (Dipeptidyl Peptidase 4-DPP-IV). Τα πεπτίδια GLP-1 και GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide-γλυκοζοεξαρωτώμενο ινσουλινόμορφο πεπτίδιο), τα κύρια ινσουλινότροπα πεπτίδια εντερικής προελεύσεως («ινκρετίνες»), διασπώνται ταχέως από το ένζυμο DPP-IV. Το DPP-IV αποτελεί μέρος μιας οικογένειας πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης, που εκφράζονται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των ανοσολογικών κυττάρων³⁴. Οι αναστολείς του DPP-IV είναι μικρά μόρια που διεγείρουν τη δράση των πεπτιδίων GLP-1 και GIP, αυξάνοντας την γλυκοζοεξαρωτώμενη έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλοντας την έκκριση γλουκαγόνου^{83,84}. Ο πρώτος από του στόματος αναστολέας DPP-IV, η σιταγλιπτίνη (sitagliptin), εγκρίθηκε από τον Οργανισμό φαρμάκων και τροφίμων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration-FDA) τον Οκτώβριο του 2006 για χρήση είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή TZDs. Ένας άλλος αναστολέας DPP-IV, η βιλνταγλιπτίνη (vildagliptin), εγκρίθηκε στην Ευρώπη το Φεβρουάριο του 2008, ενώ πληθώρα άλλων παραγόντων βρίσκονται υπό μελέτη. Στις τρέχουσες κλινικές μελέτες, οι αναστολείς DPP-IV μειώνουν την HbA1c κατά 0,6-0,9%, παρουσιάζουν ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος και είναι καλά ανεκτά^{83,84}. Επίσης, όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες. Στο εμπόριο διατίθεται φάρμακο που αποτελείται από σταθερή δόση αναστολέα DPP-IV σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η πιθανή αλληλεπίδραση αυτής της κατηγορίας υπογλυκαιμικών δισκίων με το ανοσολογικό σύστημα παραμένει υπό συζήτηση, καθώς έχει αναφερθεί αύξηση των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος³⁴.

Έναρξη και προσαρμογή της αντιδιαβητικής θεραπείας

Εκτός από ειδικές περιπτώσεις, όπως στη διαβητική κετοξέωση, στην υπερωσμωτική κατά-

experienced in behavioral modification— and be sensitive to ethnic and cultural differences among populations. Moreover, lifestyle interventions to improve glucose, blood pressure, and lipid levels, and to promote weight loss or at least avoid weight gain, should remain an underlying theme throughout the management of type 2 diabetes, even after medications are used. For the 10–20% of patients with type 2 diabetes who are not obese or overweight, modification of dietary composition and activity levels may play a supporting role, but medications are still generally required early in the course of diabetes (see SPECIAL CONSIDERATIONS/ PATIENTS below).

The authors recognize that for most individuals with type 2 diabetes, lifestyle interventions fail to achieve or maintain the metabolic goals either because of failure to lose weight, weight regain, progressive disease, or a combination of factors. Therefore, our consensus is that metformin therapy should be initiated concurrently with lifestyle intervention at diagnosis. Metformin is recommended as the initial pharmacological therapy, in the absence of specific contraindications, for its effect on glycemia, absence of weight gain or hypoglycemia, generally low level of side effects, high level of acceptance, and relatively low cost. Metformin treatment should be titrated to its maximally effective dose over 1–2 months, as tolerated (see text box, entitled Titration of Metformin). Rapid addition of other glucose-lowering medications should be considered in the setting of persistent symptomatic hyperglycemia.

Step 2: addition of a second medication. If lifestyle intervention and the maximal tolerated dose of metformin fail to achieve or sustain the glycemic goals, another medication should be added within 2–3 months of the initiation of therapy or at any time when the target A1C level is not achieved. Another medication may also be necessary if metformin is contraindicated or not tolerated. The consensus regarding the second medication added to metformin was to choose either insulin or a sulfonylurea (Fig. 2). As discussed above, the A1C level will determine in part which agent is selected next, with consideration given to the more effective glycemia-lowering agent, insulin, for patients with an A1C level of >8.5% or with symptoms secondary to ehyperglycemia. Insulin can be initiated with a basal (intermediate- or long-acting) insulin (see Fig. 1 for suggested initial insulin regimens)⁹⁰.

σταση ή σε ασθενείς που αδυνατούν να φροντίσουν ικανοποιητικά τον εαυτό τους, δεν απαιτείται νοσηλεία για την έναρξη ή τη ρύθμιση της θεραπείας του διαβήτη. Ο ασθενής κατέχει κεντρικό ρόλο στην ομάδα φροντίδας του διαβητικού ασθενούς και πρέπει να εκπαιδεύεται και να ενθαρρύνεται στην προσαρμογή της εκάστοτε αγωγής, πάντα υπό την καθοδήγηση των ειδικευμένων επαγγελματιών υγείας, με σκοπό την επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου και την αποφυγή ή την αντιμετώπιση των υπογλυκαιμιών. Πολλοί ασθενείς μπορούν να ρυθμιστούν ικανοποιητικά με μονοθεραπεία. Ωστόσο, λόγω της προοδευτικής φύσης της νόσου, στην πλειονότητα των ασθενών απαιτείται συνήθως συνδυασμός φαρμακευτικών παραγόντων για την επίτευξη και μακροχρόνια διατήρηση της ευγλυκαιμίας.

Ως μέτρα για την καθημερινή παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας αρχικά χρησιμοποιούνται τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και τα προ των γευμάτων. Η αυτοπαρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος (self-monitoring of blood glucose) αποτελεί βασικό παράγοντα στην προσαρμογή ή προσθήκη φαρμάκων και ιδιαιτέρως στη ρύθμιση των δόσεων ινσουλίνης. Ωστόσο, η ανάγκη και ο ακριβής αριθμός των απαιτούμενων αυτομετρήσεων δεν έχουν καθορισθεί πλήρως⁸⁵ και εξαρτώνται από τους εκάστοτε λαμβανόμενους φαρμακευτικούς παράγοντες. Τα από του στόματος λαμβανόμενα υπογλυκαιμικά δισκία, πλην σουλφονυλουριών ή γλινιδών, που δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν υπογλυκαιμικά επεισόδια συνήθως δεν απαιτούν αυτοπαρακολούθηση της γλυκόζης⁸⁶, αν και σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του θεραπευτικού αποτελέσματος ή την αλλαγή της αγωγής, χωρίς ο ασθενής να υποβάλλεται σε περαιτέρω εργαστηριακές εξετάσεις. Σαφώς, οι ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς χρειάζονται συχνότερη παρακολούθηση.

Τα επίπεδα, νηστείας ή προγευματικά, γλυκόζης πλάσματος ή τριχοειδών (οι περισσότεροι μετρητές σακχάρου έχουν ρυθμιστεί κατάλληλα ώστε να εκφράζουν την εκάστοτε μετρούμενη τιμή τριχοειδικού σακχάρου σε επίπεδα γλυκόζης πλάσματος) που απαιτούνται για την μακροχρόνια διατήρηση της γλυκαιμίας σε μη διαβητικά επίπεδα, με βάση την HbA_{1c}, κυμαίνονται μεταξύ 3,9 και 7,2 mmol/l (70 και 130 mg/dl). Αν η HbA_{1c} παραμένει σε επίπεδα υψηλότερα των επιδιωκόμενων, με φυσιολογικά τα προγευματικά επίπεδα γλυκόζης, τότε ελέγ-

However, many newly diagnosed type 2 diabetic patients will usually respond to oral medications, even if symptoms of ehyperglycemia are present⁴⁸.

Step 3: further adjustments. If lifestyle, metformin, and sulfonylurea or basal insulin do not result in achievement of target glycemia, the next step should be to start, or intensify, insulin therapy (Fig. 1). Intensification of insulin therapy usually consists of additional injections that might include a short- or rapid-acting insulin given before selected meals to reduce postprandial glucose excursions (Fig. 1). When insulin injections are started, insulin secretagogues (sulfonylurea or glinides) should be discontinued, or tapered and then discontinued, since they are not considered to be synergistic. Although addition of a third oral agent can be considered, especially if the A1C level is close to target (A1C <8.0%), this approach is usually not preferred, as it is no more effective in lowering glycemia, and is more costly, than initiating or intensifying insulin⁹¹.

Tier 2: less well-validated therapies

In selected clinical settings, this second-tier algorithm may be considered. Specifically, when hypoglycemia is particularly undesirable (e.g., in patients who have hazardous jobs), the addition of exenatide or pioglitazone may be considered. Rosiglitazone is not recommended. If promotion of weight loss is a major consideration and the A1C level is close to target (<8.0%), exenatide is an option. If these interventions are not effective in achieving target A1C, or are not tolerated, addition of a sulfonylurea could be considered. Alternatively, the tier two interventions should be stopped and basal insulin started.

Rationale for selecting specific combinations

More than one medication will be necessary for the majority of patients over time. Selection of the individual agents should be made on the basis of their glucoselowering effectiveness and other characteristics listed in Table 1. However, when adding second antihyperglycemic medications, the synergy of particular combinations and other interactions should be considered. In general, antihyperglycemic drugs with different mechanisms of action will have the greatest synergy. Insulin

χονται τα μεταγευματικά επίπεδα, τα οποία προσδιορίζονται συνήθως 90-120 λεπτά μετά από το γεύμα και πρέπει να είναι <10 mmol/l (180 mg/dl).

Η θεραπεία με σουλφονουλιδίες ή ινσουλίνη σχετίζεται με υπογλυκαιμίες μέτριας βαρύτητας, της τάξεως των 3,1-3,9 mmol/l (55-70 mg/dl). Αυτά τα επεισόδια είναι συνήθως καλά ανεκτά, εύκολα αντιμετωπίσιμα με από του στόματος χορήγηση υδατανθράκων, όπως δισκίων γλυκόζης ή 120-180 ml χυμού ή σόδας, και σπάνια εξελίσσονται σε σοβαρότερης μορφής υπογλυκαιμίες, με απώλεια συνείδησης ή επιληψία.

Θεραπευτικός αλγόριθμος

Ο παρατιθέμενος αλγόριθμος (Σχ. 2) λαμβάνει υπόψη τα χαρακτηριστικά των επιμέρους θεραπευτικών παρεμβάσεων, τη συνέργεια και το κόστος τους. Ως θεραπευτικός στόχος ορίζεται η επίτευξη και διατήρηση της HbA1c σε επίπεδα <7% και προτείνεται η όσον το δυνατό ταχύτερη προσαρμογή της αγωγής, όταν αυτός δεν επιτυγχάνεται. Ολοένα αυξανόμενα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επιθετική ελάττωση της υπεργλυκαιμίας, ιδίως στην ινσουλινοθεραπεία, σε περιπτώσεις νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη ύφεση, δηλαδή σε ευγλυκαιμία χωρίς ανάγκη για χορήγηση υπογλυκαιμικών παραγόντων^{87,88}. Ωστόσο, καθώς ο διαβήτης αποτελεί προοδευτικά εξελισσόμενη νόσο⁸⁹, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο τελικής προσθήκης υπογλυκαιμικού φαρμάκου μακροπρόθεσμα.

Οι αγωνιστές αμυλίνης, οι αναστολείς α-γλυκοσιδάσης, οι γλινίδες και οι αναστολείς DPP-IV δεν περιλαμβάνονται στα δύο πρώτα στάδια του αλγορίθμου, λόγω είτε της παρόμοιας ή μειωμένης σε σχέση με τους υπόλοιπους υπογλυκαιμικούς παράγοντες δραστηριότητάς τους στην ελάττωση της γλυκαιμίας είτε των περιορισμένων επί του παρόντος δεδομένων και κλινικής εμπειρίας (Πίν. 1). Ωστόσο, δεν αποκλείεται, σε επιλεγμένα περιστατικά, να αποτελούν το φάρμακο εκλογής.

ΣΤΑΔΙΟ 1ο: Καλά τεκμηριωμένες κεντρικές μελέτες

Οι θεραπευτικές επιλογές που εντάσσονται σε αυτό το στάδιο αντιπροσωπεύουν τις πιο καλά τεκμηριωμένες και αποτελεσματικές, με βάση και το κόστος, θεραπευτικές στρατηγικές για την επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου. Επίσης, αποτελούν την προτεινόμενη οδό αντιμετώπισης στην πλειονότητα των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

plus metformin⁹² is a particularly effective means of lowering glycemia while limiting weight gain.

Special considerations/patients

In the setting of severely uncontrolled diabetes with catabolism, defined as fasting plasma glucose levels >13.9 mmol/l (250 mg/dl), random glucose levels consistently above 16.7 mmol/l (300 mg/dl), A1C above 10%, or the presence of ketonuria, or as symptomatic diabetes with polyuria, polydipsia and weight loss, insulin therapy in combination with lifestyle intervention is the treatment of choice. Some patients with these characteristics will have unrecognized type 1 diabetes; others will have type 2 diabetes with severe insulin deficiency. Insulin can be titrated rapidly and is associated with the greatest likelihood of returning glucose levels rapidly to target levels. After symptoms are relieved and glucose levels decreased, oral agents can often be added and it may be possible to withdraw insulin, if preferred.

Conclusions

Type 2 diabetes is epidemic. Its long-term consequences translate into enormous human suffering and economic costs; however, much of the morbidity associated with long-term microvascular and neuropathic complications can be substantially reduced by interventions that achieve glucose levels close to the nondiabetic range. Although new classes of medications and numerous combinations have been demonstrated to lower glycemia, current-day management has failed to achieve and maintain the glycemic levels most likely to provide optimal healthcare status for people with diabetes.

Summary

The guidelines and treatment algorithm presented here emphasize the following: Achievement and maintenance of near normoglycaemia (A1C <7.0%). Initial therapy with lifestyle intervention and metformin. Rapid addition of medications, and transition to new regimens, when target glycemic goals are not achieved or sustained. Early addition of insulin therapy in patients who do not meet target goals.

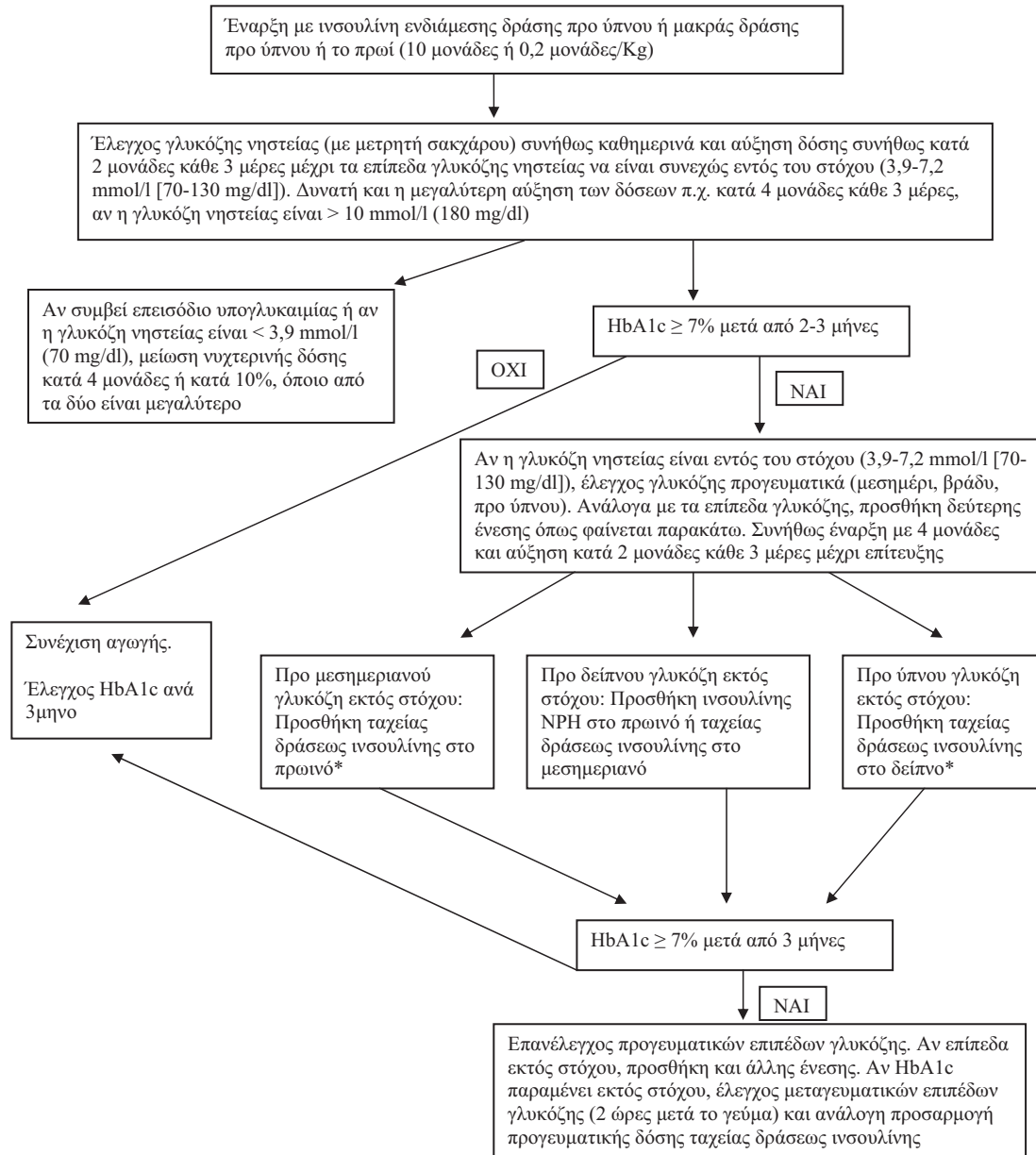
Duality of interest

D.M.N. has received a research grant for investigator-initiated research from sanofi aventis

Βήμα 1: Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και μετφορμίνη. Με βάση την πληθώρα των βραχυ-χρόνιων και μακροχρόνιων ευεργετικών επιδράσεων που παρατηρούνται τόσο κατά την επίτευξη απώλειας σωματικού βάρους και αυξημένης φυσικής δραστηριότητας όσο και κατά τη διατήρησή τους, αλλά και λαμβανομένου του συνολικά χαμηλού κόστους των υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων, ο αλγόριθμος τοποθετεί αυτές τις παρεμβάσεις στο πρώτο βήμα κατά την έναρξη αντιμετώπισης ασθενών με πρωτοδιαγνωσθέντα διαβήτη τύπου 2 (Σχ. 2). Οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις πρέπει να εφαρμόζονται από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας με κατάλληλη εκπαίδευση, και συνήθως από διαιτολόγους με εμπειρία στην εφαρμογή προγραμματίων αλλαγής τρόπου ζωής των ασθενών, ενώ πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι εθνικές και πολιτισμικές ιδιαιτερότητες των διαφόρων πληθυσμών. Αυτές οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της γλυκαιμίας, της υπέρτασης και του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, αλλά και στην απώλεια κιλών και την αποφυγή αύξησης του σωματικού βάρους, οφείλουν να αποτελούν θεραπευτικό στόχο όχι μόνο κατά το πρώτο βήμα της θεραπείας, αλλά εφόρου ζωής, ακόμη και μετά την έναρξη αγωγής με υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Ακόμη και στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι (10-20% του συνόλου), η μεταβολή της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας με βάση τα υγιεινά πρότυπα δρα ευεργετικά. Ωστόσο, η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να προστίθεται έγκαιρα στα αρχικά στάδια αντιμετώπισης του ασθενή.

Οι συγγραφείς αναγνωρίζουν ότι δυστυχώς, στην πλειονότητα των ασθενών με διαβήτη τύπου 2, οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις αδυνατούν να επιτύχουν ή να διατηρήσουν τους μεταβολικούς στόχους, λόγω αποτυχίας απώλειας κιλών, αύξησης βάρους, προοδευτικής επιδείνωσης της νόσου ή συνδυασμού των παραπάνω. Επομένως, προτείνεται η ταυτόχρονη έναρξη αγωγής με μετφορμίνη ήδη κατά τη διάγνωση του διαβήτη. Η μετφορμίνη αποτελεί την θεραπεία πρώτης γραμμής, επί απουσίας ειδικών αντενδείξεων χορήγησής της, καθώς είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της γλυκαιμίας, δεν συσχετίζεται με αύξηση βάρους ή επεισόδια υπογλυκαιμίας, παρουσιάζει λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, υψηλό ποσοστό ανοχής και έχει σχετικά χαμηλό κόστος. Η δόση της μετφορμίνης πρέπει να τιτλοποιείται μέχρι την μέγιστη επιτρεπόμενη σε διάστημα ενός με δύο μήνες, ε-

and support for educational programs from Glaxo SmithKline. J.B.B. has conducted research and/or served on advisory boards under contract between the University of North Carolina and Amylin, Becton Dickinson, Bristol-Myers Squibb, Hoffman-LaRoche, Eli Lilly, GlaxoSmith-Kline, Novo Nordisk, Merck, Novartis, Pfizer, and sanofi aventis. M.B.D. has received research support from Eli Lilly, Merck, and Pfizer; has served on advisory boards for Amylin, GlaxoSmithKline, Merck, and sanofi aventis; and has been on speakers bureaus for Amylin, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, and Pfizer. E.F. has received research support from Astra Zeneca, Merck Sharpe&Dohme, and Novartis and serves on scientific advisory boards for Amylin, AstraZeneca, Glaxo-SmithKline, Roche, Merck Sharpe & Dohme, Novartis, Servier, sanofi aventis, Boehringer Ingelheim, and Takeda. R.R.H. has received research support from Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith-Kline, Merck Sante, Novo Nordisk, Pfizer, and Pronova and has served on advisory boards and/or received honoraria for speaking engagements from Amylin, GlaxoSmith Kline, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, and sanofi aventis. R.S. has served on advisory boards for Amylin, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Di-Obex, Eli Lilly, Insulet, Merck, Mann-Kind, and Novartis. B.Z. has received research support from GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, and Novo Nordisk and has been a member of scientific advisory boards and/or received honoraria for speaking engagements from Amylin, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Pfizer, sanofi aventis, and Servier.



Σχ. 2. Θεραπευτικός αλγόριθμος αντιμετώπισης του διαβήτη τύπου 2.

Σε κάθε επίσκεψη πρέπει ο ασθενής να ενθαρρύνεται και να προτρέπει στην υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών. Κάθε 3 μήνες έλεγχος της HbA1c μέχρι να επιτευχθούν επίπεδα < 7%, οπότε ο έλεγχος θα γίνεται κάθε 6μηνο. Σε επίπεδα HbA1c ≥ 7%, πρέπει να τροποποιείται η θεραπευτική αγωγή. * Σουλφονουρία εκτός γλιβενκλαμίδης (γλυπουρίδης) ή χλωροπροπαμίδης ** Μη επαρκή κλινικά δεδομένα που να αφορούν την ασφάλεια χορήγησης. Δες σχήμα 1 για ρύθμιση των δόσεων ινσουλίνης.

φόσον γίνεται ανεκτή. Σε περιπτώσεις εμμένουσας συμπτωματικής υπεργλυκαιμίας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης άμεσα και δεύτερου υπογλυκαιμικού παράγοντα.

Τιτλοποίηση δόσης μετφορμίνης:

1. Έναρξη με χαμηλή δόση (500 mg) μία ή δύο φορές ημερησίως με τα γεύματα (πρωινό

ή/και δείπνο) ή 850 mg ημερησίως

2. Μετά παρέλευση 5-7 ημερών, επί απουσίας γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, αύξηση δόσης σε 850 mg δύο φορές ημερησίως ή δύο δισκία των 500 mg δύο φορές ημερησίως (χορήγηση προ του πρωινού και προ του δείπνου)

3. Επί εμφάνισης γαστρεντερικών ενοχλημάτων με την αύξηση της δόσης, επιστροφή στην

αρχική, καλά ανεχόμενη δόση και προσπάθεια αύξησής της αργότερα

4. Η μέγιστη αποτελεσματική δόση θεωρείται 1000 mg δύο φορές ημερησίως, αν και συνήθως δεν ξεπερνά τα 850 mg ημερησίως. Ελάχιστα πιο αποτελεσματικές οι δόσεις των 2500 mg δύο φορές ημερησίως. Η εμφάνιση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να περιορίσει την χορηγούμενη δόση

5. Με βάση το κόστος, η μετφορμίνη αποτελεί την θεραπεία πρώτης εκλογής. Σε ορισμένες χώρες κυκλοφορεί σκεύασμα μακράς δράσης που χορηγείται άπαξ ημερησίως.

Βήμα 2: Προσθήκη δεύτερου φαρμακευτικού παράγοντα. Αν με την εφαρμογή των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και τη χορήγηση μετφορμίνης στη μέγιστη ανεκτή δόση δεν επιτευχθεί ή δεν διατηρηθεί ο γλυκαιμικός στόχος, πρέπει να προστεθεί στην αγωγή και δεύτερος παράγοντας είτε μετά παρέλευση 2-3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας είτε οποτεδήποτε τα επίπεδα HbA1c είναι εκτός των επιθυμητών. Επίσης, και σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση μετφορμίνης αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτή, απαιτείται άμεσα η προσθήκη άλλου φαρμάκου. Στον αλγόριθμο προτείνεται είτε έναρξη ινσουλινοθεραπείας είτε χορήγηση σουλφονουριδίας (Σχ. 2). Όπως έχει συζητηθεί προηγουμένως, τα επίπεδα HbA1c θα καθορίσουν εν μέρει τον υπογλυκαιμικό παράγοντα που θα επιλεγεί τελικά σε αυτό το βήμα. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με HbA1c >8,5% ή συμπτώματα πέρα της υπεργλυκαιμίας, θα προτιμηθεί η έναρξη ινσουλινοθεραπείας, συνήθως με τη μορφή βασικής (ενδιάμεσης ή μακράς δράσης) ινσουλίνης⁹⁰. Ωστόσο, αρκετοί ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέντα διαβήτη τύπου 2 συνήθως ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε από του στόματος χορηγούμενους υπογλυκαιμικούς παράγοντες, ακόμη και επί παρουσίας συμπτωμάτων υπεργλυκαιμίας⁴⁸.

Βήμα 3: Επιπρόσθετες ρυθμίσεις. Όταν με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, την μετφορμίνη και τη βασική ινσουλίνη ή τις σουλφονουριδίες δεν επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος, το επόμενο βήμα στην αντιμετώπιση περιλαμβάνει την έναρξη ή εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας (Σχ. 1). Στην περίπτωση αυτή συνήθως προστίθενται ενέσεις ταχείας ή υπερταχείας ινσουλίνης προγευματικά, με στόχο τον έλεγχο των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης. Με την έναρξη αγωγής με ινσουλίνη, η χορήγηση των ινσουλινοεκκριταγωγών δισκίων (σουλφονουριδίες ή γλινίδες) πρέπει να

διακόπτεται, είτε άμεσα είτε σταδιακά, καθώς δεν παρουσιάζουν συνεργική δράση με την ινσουλίνη. Αν και είναι δυνατή η προσθήκη τρίτου υπογλυκαιμικού φαρμάκου, ειδικά όταν η HbA1c είναι <8%, συνήθως αυτή η στρατηγική δεν προτιμάται, καθώς χαρακτηρίζεται από υψηλότερο κόστος, χωρίς να υπερέχει σε αποτελεσματικότητα, συγκρινόμενη με την έναρξη ή εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας⁹¹.

ΣΤΑΔΙΟ 2^ο: Λιγότερο καλά τεκμηριωμένες θεραπείες

Οι θεραπείες που περιλαμβάνονται σε αυτό το στάδιο μπορούν να εφαρμοστούν σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Ειδικότερα, όταν η ενδεχόμενη υπογλυκαιμία είναι ανεπιθύμητη (όπως σε ασθενείς με επαγγέλματα υψηλής ευθύνης), θεραπεία εκλογής αποτελούν η χορήγηση εξενατίδης ή πιογλιταζόνης. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η χορήγηση ροσιγλιταζόνης δεν προτείνεται. Αν η απώλεια βάρους αποτελεί βασικό στόχο και η HbA1c βρίσκεται κοντά στα επιθυμητά επίπεδα (<8%), μπορεί να χορηγηθεί εξενατίδη. Σε περιπτώσεις που οι ανωτέρω θεραπευτικές επιλογές δεν αποδεικνύονται αποτελεσματικές στην επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου ή δεν γίνονται καλά ανεκτές, πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα προσθήκης σουλφονουριδίας. Εναλλακτικά, διακόπτεται η μέχρι πρότινος ακολουθούμενη αγωγή αυτού του σταδίου και αρχίζει η χορήγηση βασικής ινσουλίνης.

Επιλογή ειδικών θεραπευτικών συνδυασμών

Μακροπρόθεσμα στην πορεία της νόσου, στην πλειονότητα των ασθενών θα απαιτηθεί η χορήγηση περισσότερων του ενός υπογλυκαιμικών παραγόντων. Η επιλογή των επιμέρους αντιδιαβητικών φαρμάκων θα βασισθεί στην αποτελεσματικότητά στην μείωση της γλυκαιμίας και σε άλλα χαρακτηριστικά τους που παρατίθενται στον πίνακα 1. Ωστόσο, σε περίπτωση προσθήκης δεύτερου παράγοντα, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις των εκάστοτε συνδυασμών. Γενικά, υπογλυκαιμικοί παράγοντες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης παρουσιάζουν την μεγαλύτερη συνέργεια. Ο συνδυασμός ινσουλίνης και μετφορμίνης⁹² αποτελεί έναν ιδιαίτερα αποτελεσματικό τρόπο ελάττωσης της γλυκαιμίας, ενώ παράλληλα περιορίζεται η αύξηση του σωματικού βάρους.

Ειδικές περιπτώσεις / Ασθενείς

Σε περιπτώσεις μη ελεγχόμενου διαβήτη με επίπεδα γλυκόζης νηστείας >13,9 mmol/l (250 mg/dl), τυχαίες μετρήσεις γλυκόζης μονίμως >16,7 mmol/l (300 mg/dl), επίπεδα HbA1c >10%, παρουσία κετονουρίας ή σε περιπτώσεις συμπτωματικού διαβήτη με πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους, θεραπεία εκλογής αποτελεί η έναρξη ινσουλίνης σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και μετφορμίνη. Ένα ποσοστό αυτών των ασθενών θα έχει μη διαγνωσθέντα διαβήτη τύπου 1, ενώ κάποιοι ασθενείς θα πάσχουν από διαβήτη τύπου 2 με υψηλή ανεπάρκεια στην ινσουλίνη. Η δόση της ινσουλίνης θα πρέπει να τιτλοποιείται ταχέως, καθώς με αυτόν τον τρόπο αυξάνονται οι πιθανότητες να αποκατασταθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο φυσιολογικό. Μόλις τα συμπτώματα ελαττωθούν και τα επίπεδα γλυκόζης μειωθούν, μπορεί να προστεθούν υπογλυκαιμικά δισκία και ενδεχομένως να διακοπεί η χορήγηση ινσουλίνης, εφόσον αυτό είναι επιθυμητό.

Συμπεράσματα

Ο διαβήτης τύπου 2 θεωρείται επιδημικός. Οι μακροχρόνιες επιπλοκές του μεταφράζονται σε ανθρώπινο πόνο και οικονομικό κόστος. Ωστόσο, η νοσηρότητα που σχετίζεται με τις μακροχρόνιες μικροαγγειακές και νευροπαθητικές επιπλοκές του δύναται να περιοριστεί σημαντικά με την χορήγηση υπογλυκαιμικών παραγόντων που επαναφέρουν τα επίπεδα γλυκόζης στο φυσιολογικό εύρος τους. Αν και νέες κατηγορίες φαρμάκων καθώς και πολύαριθμοι συνδυασμοί τους έχουν κατορθώσει να ελαττώσουν σημαντικά την γλυκαιμία, η τρέχουσα θεραπευτική στρατηγική αδυνατεί να επιτύχει και να διατηρήσει τη γλυκόζη σε επίπεδα ικανά να διασφαλίσουν ένα ικανοποιητικό επίπεδο υγείας στους ασθενείς με διαβήτη.

Οι συστάσεις και ο θεραπευτικός αλγόριθμος που προτείνονται από τους συγγραφείς τονίζουν τα εξής σημεία:

- Ελάττωση και διατήρηση των επιπέδων HbA1c <7%
- Αρχική θεραπεία με υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και μετφορμίνη
- Ταχεία προσθήκη υπογλυκαιμικών παραγόντων και αλλαγή της αγωγής με νέα φάρμακα, σε περιπτώσεις μη επίτευξης ή μη διατήρησης του θεραπευτικού στόχου
- Έγκαιρη έναρξη ινσουλινοθεραπείας σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν τα επίπεδα-στόχο.

Βιβλιογραφία

1. *American Diabetes Association*. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S12-S54.
2. *European Diabetes Policy Group*. A desk-top guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 716-730.
3. *National Institute for Clinical Excellence*. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus: management of blood glucose. 2002, London, NICE. Available from <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG66>.
4. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993; 329: 978-986.
5. *Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U*. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-309.
6. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
7. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
8. *Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al*. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: A randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
9. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group*. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-2303.
10. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group*. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
11. *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
12. *The ADVANCE Collaborative Group*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
13. *Abraira C, Duckworth WC, Moritz T*. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes Obes Metab* 2008; Jul 29 [Epub ahead of print].
14. *Nathan DM*. Finding new treatments for diabetes-how many, how fast...how good? *N Engl J Med* 2007; 356:

- 437-440.
15. *Nathan DM*. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1342-1349.
 16. *Sheehan MT*. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. *Clin Med Res* 2003; 1: 189-200.
 17. *Inzucchi SE*. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 360-372.
 18. *Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL*. Glycosylated haemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864-2871.
 19. *Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D*. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989; 261: 1155-1160.
 20. *Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE*. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five year progress report. *Clin Chem* 2001; 47: 1985-1992.
 21. *Grundy SM, Cleeman JL, Merz NE, et al*. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
 22. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al*. National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: National High Blood Pressure Education Program Coordinating committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
 23. *DCCT Research Group*. The association between glycemic exposure and long-term diabetic complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-983.
 24. *Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
 25. *National Institutes of Health*. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report. 1999; National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, Bethesda, MD.
 26. *Groop L*. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737-747.
 27. *Bailey CJ, Turner RC*. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-583.
 28. *Malaisse WJ*. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 401-414.
 29. *Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al*. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003639.
 30. *Genuth S*. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 1240-1264.
 31. *Yki-Jarvinen H*. Drug therapy: thiazolidinediones. *N Engl J Med* 1990; 351: 1106.
 32. *Drucker DJ*. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nature Endocrinol Metab* 2005; 1: 22-31.
 33. *Schmitz O, Brock B, Rungby J*. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 3): S233-S238.
 34. *Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C*. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD006739.
 35. *Amori RE, Lau J, Pittas AG*. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
 36. *Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E*. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 196-203.
 37. *Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al*. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147: 386-399.
 38. *Colaguri S, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group*. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? UK Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care* 2002; 25: 1410-1417.
 39. *Harris MI*. Epidemiologic correlates of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the US population. *Diabetes Care* 1991; 14 (Suppl 3): 639-648.
 40. *Rewers M, Hamman RF*. Risk factors for non-insulin dependent diabetes. In: Harris M (ed) *Diabetes in America*, 2nd ed. 1995. NIH Publication No. 95-1468. National Institutes of Health, Bethesda, pp 179-220.
 41. *Look AHEAD Research Group*. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374-1383.
 42. *Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al*. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339-350.
 43. *Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Swedish Obese Subjects Study Scientific Group, et al*. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693.
 44. *Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al*. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled study. *JAMA* 2008; 299: 316-323.
 45. *Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, et al*. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4-year case-controlled study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2703-2709.
 46. *Diabetes Prevention Program Research Group*. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Preven-

- tion Program. *Diabetes Care* 2005; 28: 888-894.
47. Hadden DR, Montgomery DAD, Skelly RJ, et al. Maturity onset diabetes mellitus: response to intensive dietary management. *BMJ* 1975; 3: 276-278.
 48. Peters AL, Davidson MB. Maximal dose glyburide in markedly symptomatic patients with type 2 diabetes: a new use for an old friend. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2423.
 49. DeFronzo R, Goodman A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549.
 50. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
 51. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002967.
 52. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007; 24: 1160-1163.
 53. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467-473.
 54. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycaemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389-394.
 55. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, ADOPT Study Group, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-2443.
 56. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. The University Group Diabetes Program: a study of the effect of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 (Suppl 1): 789-830.
 57. Rosenstock J, Hassman DR, Maddler RD, et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1265-1270.
 58. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron A. PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28: 2093-2099.
 59. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 789-794.
 60. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494.
 61. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, RECORD Study Group, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes-an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
 62. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleoanalysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 2248-2254.
 63. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25: 708-711.
 64. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, GLAI Study Investigators, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547-1554.
 65. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
 66. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-1195.
 67. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
 68. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-1188.
 69. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008; 51: 8-11.
 70. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820-825.
 71. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005613.
 72. Raskin P, Allen E, Hollander P. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 260-265.
 73. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2363-2368.
 74. Nathan DM, Roussel A, Godine JE. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized double-blind study. *Ann Int Med* 1988; 108: 334-340.
 75. Abaira C, Johnson N, Colwell J, VA CSDM Group. VA Cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 1113-1123.

76. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2948-2961.
77. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 161: 1653-1659.
78. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-1091.
79. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-1100.
80. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 27: 2628-2635.
81. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2005; 143: 559-569.
82. Riddle M, Frias J, Zhang B, et al. Pramlintide improved glycemic control and reduced weight in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 2794-2799.
83. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Davies M, Williams-Herman D. Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564-2471.
84. Goldstein B, Feinglos M, Lunceford J, Johnson J, Williams-Herman D. Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1979-1987.
85. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510-1517.
86. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open labelled group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132.
87. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1353-1356.
88. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multi-center randomized parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1753-1760.
89. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 16: overview of six years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
90. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E, Buse JB. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 78-86.
91. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs. *Diabetes Care* 2003; 26: 2238-2243.
92. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-396.