

Συνδυασμένη θεραπεία (= Ινσουλίνη + υπογλυκαιμικά από το στόμα) στο διαβήτη τύπου 2

Περίληψη

Ν. Δημητσίκογλου
Α. Κωνσταντινίδου-
Δημητσίκογλου
Γ. Ευστρατιάδης
Π. Ρόζη-Πάνου

Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης θεραπείας (ΣΘ), με ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης (ΙΠΔ) και υπογλυκαιμικά φάρμακα από το στόμα (ΥΦ), σε περιπτώσεις δευτερογενούς αποτυχίας των τελευταίων, στην αντιμετώπιση διαβητικών τύπου 2. Εξήντα μη παχύσαρκοι διαβητικοί τύπου 2, με δευτερογενή αποτυχία στο συνδυασμό σουλφονουριδίων/διγουανιδίων και πτωχή αρχική ρύθμιση, μετατάχθηκαν σε μονοθεραπεία με ΙΠΔ (Ultrarard ΗΜ $0,38 \pm 0,07$ U/Kg/24hrs), για δύο μήνες. Στη συνέχεια, προστέθηκε στην αγωγή και μια μέτρια δόση ($1,92 \pm 0,07$ tabs/24hrs) σταθερού συνδυασμού γλιβενκλαμίδης/φενφορμίνης, και οι ασθενείς παρακολοθήθηκαν για άλλους δύο μήνες. Στο τέλος του πρώτου και δεύτερου διμήνου προσδιορίσθηκε η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1) και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ενώ η γλυκαιμία νηστείας (ΓΝ) προσδιορίζονταν κάθε 15 μέρες περίπου. Με μόνη την ινσουλinoθεραπεία με ΙΠΔ (τέλος πρώτου διμήνου), η ΓΝ και HbA1 βελτιώθηκαν σημαντικά ($213,2$ mg/dl και $10,35\%$ έναντι $275,7$ mg/dl και $11,99\%$ αντίστοιχα - $p < 0,001$). Με την πρόσθεση των ΥΦ, η βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης, στο τέλος του δεύτερου διμήνου, ήταν ακόμη μεγαλύτερη (ΓΝ = $179,3$ mg/dl, HbA1 = $9,56\%$ - $p < 0,001$). Ο BMI αυξήθηκε ελαφρά. Συμπεραίνουμε ότι η ΣΘ βελτιώνει τη γλυκαιμία των διαβητικών με δευτερογενή αποτυχία των ΥΦ, αν και όχι σε κάθε μία περίπτωση.

Ο παθογενετικός μηχανισμός της όψιμης δευτερογενούς αποτυχίας των σουλφονουριδίων δεν είναι διευκρινισμένος. Πρόκειται για διαβήτη τύπου 1 πολύ βραδείας ανάπτυξης, για «εξάντληση» των β-κυττάρων, για ολοένα και μεγαλύτερη ανάπτυξη ινσουλιναντοχής, ή και για τα δύο αυτά τελευταία¹.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της όψιμης δευτερογενούς αποτυχίας των σουλφονουριδίων, εξ άλλου, είναι προβληματική και, πολλές φορές, ανεπιτυχής² - όσον αφορά την ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση - ή γίνεται με το κόστος μεγάλης περιφερικής υπερινσουλιναιμίας³.

Η αναζήτηση, επομένως, εναλλακτικών τρόπων αντιμετώπισης της όψιμης δευτερογενούς αποτυχίας των σουλφονουρι-

Διαβητολογικό Ιατρείο,
Γ.Ν. Σερρών

ών είναι δικαιολογημένη.

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια, που η διεγερση του β-κυττάρου θεωρούνταν ως η κύρια δράση των σουλφονουριών, ο συνδυασμός ινσουλίνης-σουλφονουριών στην αντιμετώπιση της δευτερογενούς αποτυχίας των τελευταίων φαινόταν χωρίς νόημα⁴. Σήμερα, όμως, που γίνονται δεκτές και αρκετές ζωπαγκρεατικές επιδράσεις των σουλφονουριών - όπως κάποιος πιθανός βαθμός ευόδωσης στους περιφερικούς κυτταρικούς υποδοχείς της ινσουλίνης, η μείωση της ινσουλιναντοχής σε μεταϋποδοχικό επίπεδο, και η ελάττωση της ηπατικής απελευθέρωσης γλυκόζης⁵ - ο συνδυασμός ινσουλίνης-σουλφονουριών είναι, θεωρητικά τουλάχιστο, απόλυτα δικαιολογημένος⁶.

Ήδη, τα αποτελέσματα αρκετών μελετών για το συνδυασμό ινσουλίνης-σουλφονουριών ήταν ευνοϊκά⁷⁻¹¹.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν, ακριβώς, η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης θεραπείας με ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης και υπογλυκαιμικά από το στόμα, σε περιπτώσεις όψιμης δευτερογενούς αποτυχίας των τελευταίων, στην αντιμετώπιση διαβητικών τύπου 2.

Υλικό και μέθοδοι

Εξήντα, συνολικά, μη πολύ παχύσαρκοι διαβητικοί τύπου 2, με όψιμη δευτερογενή αποτυχία

στο συνδυασμό σουλφονουριών/διγουανιδών, και πτωχή ρύθμιση (πίν. 1), αποτέλεσαν το υλικό στο οποίο δοκιμάσθηκε η συνδυασμένη θεραπεία.

Ο σχεδιασμός της μελέτης είχε ως εξής: Αρχικά, οι διαβητικοί μετατάχθηκαν σε μονοθεραπεία με ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης (Ultratard HM, Novo), σε δόση (\bar{X} SD) 0.38 ± 0.07 U/Kg/24hrs, και παρακολούθηθηκαν για δύο μήνες. Στη συνέχεια, προστέθηκε στην αγωγή και μία μέτρια δόση (1.92 ± 0.07 tabs/24hrs) σταθερού συνδυασμού γλιβενκλαμίδης/φενφορμίνης (Daopar, Hoechst), και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για άλλους δύο μήνες. Στο τέλος του πρώτου και δεύτερου δίμηνου προσδιορίσθηκε η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1) και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ενώ η γλυκαιμία νηστείας προσδιορίζονταν κάθε 10-15 μέρες, περίπου. Ως ομάδα ελέγχου χρησίμευαν οι ίδιοι ασθενείς, πριν από κάθε αλλαγή της θεραπείας.

Αρχικά, το ζεύγος της συνδυασμένης θεραπείας εφαρμόσθηκε σε 30 υπερήλικες (υποομάδα με ηλικία >65 έτη, Πίν. 1), και στη συνέχεια, δοκιμάσθηκε και σε άλλους 30 διαβητικούς τύπου 2, με μικρότερη μέση ηλικία και δγάρκεια διαβήτη, και λιγότερο πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση (υποομάδα με ηλικία <60 έτη, Πίν. 1).

Ο προσδιορισμός της HbA1 έγινε με την τεχνική της χρωματογραφίας ανταλλαγής κατιόντων σε μικροστήλες^{12,13} και η ανώτερη ($\bar{X} + 2SD$) τιμή για το εργαστήριό μας είναι ίση με

Πίνακας 1. Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των διαβητικών, όπως είχαν πριν την αλλαγή της θεραπείας

	Υποομάδα >65 ετών	Υποομάδα <60 ετών	Σύνολο
n	30	30	60
Ηλικία (έτη)	71.0 ± 4.5	53.2 ± 5.0	62.1 ± 10.1
Διάρκεια Διαβήτη (έτη)	14.8 ± 4.4	8.5 ± 3.1	11.7 ± 4.9
B.M.I. (kg/m ²)	25.12 ± 2.67	25.92 ± 2.30	25.52 ± 2.50
Δόση Υ.Φ. (Δισκία/24hrs)	4.17 ± 0.46	4.12 ± 0.58	4.14 ± 0.52
FBG (mg/dl)	292.9 ± 30.0	258.5 ± 31.4	275.5 ± 35.0
HbA1 (%)	12.44 ± 0.84	11.54 ± 1.0	11.99 ± 1.02

Συντμήσεις: B.M.I. = Δείκτης μάζας σώματος, ΥΦ = Υπογλυκαιμικά φάρμακα από το στόμα, FBG = Γλυκόζη αίματος νηστείας, HbA1 = Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

7,88%, αν και συνήθως, προκειμένου για κλινικούς σκοπούς, τη «στρογγυλεύουμε» στο 8,00%.

Αποτελέσματα

Με μόνη την ινσουλινοθεραπεία, στο τέλος του πρώτου δίμηνου, τόσο η μέση γλυκαιμία νηστείας, όσο και η μέση HbA1, βελτιώθηκαν σημαντικά ($p < 0,001$), στη μία και στην άλλη υποομάδα - και στο σύνολο των ασθενών. Η μέση συνολική βελτίωση ήταν ίση με 40,1% για τη γλυκαιμία νηστείας, και 41,1% για τη HbA1 (Πίν. 2).

Δύο μήνες μετά την προσθήκη και των υπογλυκαιμικών από το στόμα, στο τέλος του δεύτερου δίμηνου, και οι δύο παράμετροι της γλυκαιμικής ρύθμισης εμφάνισαν σημαντική ($p < 0,001$) επιπλέον βελτίωση. Η μέση επιπλέον βελτίωση ήταν ίση με 36,3% για τη γλυκαιμία νηστείας, και 33,6% για τη HbA1 (Πίν. 3).

Παρά το γεγονός ότι, η επιπλέον - μετά την προσθήκη των υπογλυκαιμικών από το στόμα - γλυκαιμική βελτίωση των 60 διαβητικών ήταν ικανοποιητική κατά μέσο όρο, υπήρχαν μεγάλες ατομικές διαφορές στην απάντηση μεταξύ των ασθενών, ώστε για μερικούς απ' αυτούς το όφελος από τη προσθήκη των υπογλυκαιμικών από

το στόμα ήταν σημαντικό, ενώ για μερικούς άλλους ανάξιο λόγου (Πίν. 4).

Ο δείκτης μάζας σώματος (B.M.I.) αυξήθηκε από $25,52 \pm 2,50$ σε $26,08 \pm 1,57$ μετά τη μετάταξη σε μονοθεραπεία με ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης (τέλος πρώτου δίμηνου), και σε $26,42 \pm 1,42$ μετά την προσθήκη των υπογλυκαιμικών από το στόμα (τέλος δεύτερου δίμηνου), για το σύνολο των ασθενών της μελέτης.

Εκτός από ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας σε μία προβληματική ηλικιωμένη διαβητική, άλλες υπογλυκαιμίες δεν σημειώθηκαν, τόσο κατά τη διάρκεια του πρώτου, όσο και του δεύτερου δίμηνου παρακολούθησης.

Συζήτηση

Στη συζήτηση κρίνουμε σκόπιμο να προταθεί η απολογία για ορισμένες επιλογές μας:

A) Γιατί συνδυασμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση της όψιμης δευτερογενούς αποτυχίας των υπογλυκαιμικών από το στόμα, στο ΣΔ τύπου 2 - και όχι αμιγής ινσουλινοθεραπεία

Ο μη απόλυτα αποφασισμένος παθογενετικός μηχανισμός της όψιμης δευτερογενούς αποτυχίας των σουλφονουριών¹, η συχνά προ-

Πίνακας 2. Τα αποτελέσματα από τη μετάταξη σε αμιγή ινσουλινοθεραπεία με ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης

	Πριν από τη μετάταξη σε ινσουλίνη ΠΔ	Μετά τη με- τάταξη σε ινσουλίνη ΠΔ	p	% ελάττωση*
Υποομάδα > 65 ετών (n=30)				
FBG (mg/dl)	292,9 ± 30,0	225,3 ± 27,8	<0,001	-
HbA1 (%)	12,44 ± 0,84	10,89 ± 1,01	<0,001	-
Υποομάδα < 60 ετών (n=30)				
FBG (mg/dl)	258,5 ± 31,4	200,3 ± 26,5	<0,001	-
HbA1 (%)	11,54 ± 1,0	10,04 ± 0,78	<0,001	-
in fin				
Σύνολο ασθενών (n=60)				
FBG (mg/dl)	275,7 ± 35,0	213 ± 30,4	<0,001	40,1%
HbA1 (%)	11,99 ± 1,02	10,35 ± 0,87	<0,001	41,1%

Συντμήσεις: FBG = Γλυκόζη Αίματος Νηστείας, HbA1 = Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ΠΔ = Παρατεταμένης Δράσης.

* Για τον υπολογισμό της μέσης % ελάττωσης για τη FBG θεωρήθηκε ως 100% η απόσταση μέχρι τη τιμή των 120 mg/dl, ενώ για τη HbA1 η απόσταση μέχρι την τιμή 8,00%.

	Πριν από την προσθήκη των ΟΗΑ	Μετά την προσθήκη των ΟΗΑ	p	% ελάττωση*
Υποομάδα > 65 ετών (n=30)				
FBG (mg/dl)	225,3 ± 27,8	188,3 ± 21,4	<0,001	-
HbA1c (%)	10,89 ± 1,01	9,83 ± 0,51	<0,001	-
Υποομάδα < 60 ετών (n=30)				
FBG (mg/dl)	200,3 ± 26,5	170,3 ± 32,3	<0,001	-
HbA1c (%)	10,04 ± 0,78	9,29 ± 0,93	<0,01	-
Σύνολο ασθενών (n=60)				
FBG (mg/dl)	213,7 ± 30,4	179,3 ± 28,6	<0,001	36,3%
HbA1c (%)	10,35 ± 0,87	9,56 ± 0,79	<0,001	33,6%

Συντηρήσεις: FBG - Γλυκόζη Αίματος Νηστείας, HbA1c - Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ΟΗΑ = Υπογλυκαιμικά από το στόμα.

* Για τον υπολογισμό της μέσης % ελάττωσης για τη FBG θεωρήθηκε ως 100% η απόσταση μέχρι τη τιμή των 120 mg/dl, ενώ για τη HbA1c η απόσταση μέχρι την τιμή 8,00%.

Πίνακας 4. Μετά την προσθήκη των υπογλυκαιμικών φαρμάκων από το στόμα στην ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης, η επιπλέον βελτίωση της γλυκαιμίας νηστείας, στο τέλος του δεύτερου δίμηνου, ήταν πολύ διαφορετική από άτομο σε άτομο

Επιπλέον μείωση της γλυκαιμίας νηστείας κατά % (περίπου)	Αριθμός διαβητικών
10%	17
20%	5
30%	7
40%	9
50%	12
60%	9
70%	1

νης θεραπείας. Αναλυτικότερα, μειονεκτήματα της αμιγούς ινσουλινοθεραπείας (με μία ένεση τη μέρα ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης) μπορούν να θεωρηθούν: 1) Η όχι τόσο ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση, ιδίως το πρωί. 2) Το ασταθές και κυμαινόμενο επίπεδο δράσης της ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου¹⁴ (από καθόλου, μέχρι πάρα πολύ) και η αναγκαστική προσαρμογή του ωράριου και του μεγέθους των γευμάτων σ' αυτά της επίδρασης της ινσουλίνης. 3) Η μεγάλη περιφερική υπερινσουλιναίμια¹⁵ και οι πιθανές σχετικές επιπλοκές της^{16,17}. 4) Η μεγάλη αύξηση του βάρους σώματος μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας. 5) Οι υπογλυκαιμίες. 6) Η ανάγκη προχωρημένης εκπαίδευσης σε διαβητικούς ασθενείς που είναι μεγάλης ηλικίας, πολύ συχνά αγράμματοι, και «χωρίς περιβάλλον», και, μερικές φορές κινδυνεύουν πιο πολύ από την ινσουλινοθεραπεία, παρά από το διαβήτη.

Β) Γιατί ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης
Οι αντίθετοι ακριβώς λόγοι από τους προαναφερθέντες ευνοούν την προτίμηση της συνδυασμένης θεραπείας με ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης, ως βασικής, αν, και όταν, είναι αρκετή, βέβαια: 1) Η 24ωρη βασική κάλυψη σε ινσουλίνη

βληματική και πολλές φορές ανεπιτυχής αντιμετώπισή της², οι πιθανές επιπλοκές της περιφερικής υπερινσουλιναίμιας³ της αμιγούς ινσουλινοθεραπείας, η γενική πλέον σήμερα αποδοχή των ευνοϊκών εξωπαγκρεατικών επιδράσεων των σουλφονυλουριών⁶, και τα ήδη ανακοινωθέντα ικανοποιητικά αποτελέσματα του συνδυασμού ινσουλίνης-υπογλυκαιμικών από το στόμα⁷. Όλα, ευνόησαν την εφαρμογή της συνδυασμέ-

και οι καλύτερες τιμές γλυκαιμίας νηστείας το πρωί^{18,19}. 2) Το σταθερότερο μέγεθος δράσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου¹⁸. 3) Η μικρότερη δόση ινσουλίνης/Kg βάρους σώματος^{20,21,22} και η μικρότερη περιφερική υπερινσουλιναιμία. 4) Η μικρότερη ανεπιθύμητη αύξηση του σωματικού βάρους²⁰. 5) Η ελπίδα για λιγότερες υπογλυκαιμίες²⁰. 6) Η ανάγκη για στοιχειώδη μόνο εκπαίδευση, δυνάμενη να γίνει κτήμα και των χαμηλής μόρφωσης ασθενών.

Γ) Γιατί συνδυασμός Σουλφονουρίας/Διγουανίδης

Αναγνωρίζεται ότι για την προτίμηση του σταθερού συνδυασμού γλιβενκλαμίδης/φενφορμίνης μπορεί ν' ασκηθεί πολύπλευρη αιτιολογημένη κριτική, κυρίως όσο αφορά την ακαμψία της δοσολογίας των επιμέρους φαρμάκων του συνδυασμού και τα μειονεκτήματα της φενφορμίνης. Παρ' όλα αυτά, η προσθήκη κατά το δυνατό μικρότερου αριθμού δισκίων ημερησίως (οι περισσότεροι ασθενείς έπαιρναν ήδη 4-8 δισκία ημερησίως για άλλες συνοδές παθήσεις), η χρησιμοποίηση σουλφονουρίας και διγουανίδης (πολλοί από τους ασθενείς είχαν το ανώτερο φυσιολογικό βάρος ή ήταν ελαφρά παχύσαρκοι, παρά την επί μήνες γλυκοζουρία), και η ανάγκη για μια ομοιογένεια στη θεραπεία, ευνοούσαν την προτίμηση ενός τέτοιου συνδυασμού. Έγινε εξάλλου, σε κάθε περίπτωση, αναλυτικότερος, από ότι συνήθως, έλεγχος για ειδικές αντενδείξεις για χορήγηση διγουανιδών - εκτός, βέβαια, από την προχωρημένη ηλικία. Η δόση, εξάλλου, της φενφορμίνης δεν ήταν μεγάλη. Τέλος, ο κύριος στόχος της επιλογής ήταν το μέγιστο δυνατό όφελος για τους διαβητικούς, και όχι η διευκρίνιση αν οι σουλφονουρίες ή οι διγουανίδες είναι πιο κατάλληλες για να συνδυαστούν με ινσουλίνη. Κι όπως είναι γνωστό, ευνοϊκές για τη δράση της ινσουλίνης, εξωπαγκρεατικές επιδράσεις αποδίδονται και στις διγουανίδες^{23,24}.

Το αποτέλεσμα από την αμιγή ινσουλινοθεραπεία κρίνεται κάπως ικανοποιητικό (αν και απέχει πολύ από το επιθυμητό), αν πάρει κανείς υπ' όψη τη μικρή σχετικά δόση της ινσουλίνης και τη πολύ μεγάλη αρχική τιμή γλυκαιμίας. Παρόμοιου βαθμού βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης με αμιγή ινσουλινοθεραπεία επιτεύχθηκε και σε άλλες μελέτες²⁵, αν και με μεγαλύτερη δόση ινσουλίνης.

Το αποτέλεσμα από την προσθήκη των υπογλυκαιμικών από το στόμα στην ινσουλίνη παρα-

τεταμένης δράσης, κατά μέσο όρο, για το σύνολο των διαβητικών, κρίνεται ωφέλιμο, αφού η γλυκαιμική ρύθμιση βελτιώθηκε επιπλέον. Παρόμοιου βαθμού επιπλέον μείωση της γλυκαιμίας με την προσθήκη υπογλυκαιμικών από το στόμα επιτεύχθηκε και σε άλλες μελέτες²⁶.

Το αποτέλεσμα από την προσθήκη των υπογλυκαιμικών από το στόμα στην ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης, κατ' άτομο, ήταν πολύ διαφορετικό από διαβητικό σε διαβητικό (Πίν. 4), και αυτή η ατομική ανομοιομορφία στην απάντηση ήταν συμπεράσμα και άλλων⁶. Το γιατί μερικοί ασθενείς απαντούν ευνοϊκά, ενώ άλλοι όχι, δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένο⁶. Πολλοί συγγραφείς ερμηνεύουν το φαινόμενο με βάση τα επίπεδα του C-πεπτιδίου²⁷.

Αν τα μακροπρόθεσμα (π.χ. μετά 6-12 μήνες) αποτελέσματα της συνδυασμένης θεραπείας είναι το ίδιο ικανοποιητικά, όπως τα βραχυπρόθεσμα, δεν κρίνεται, βέβαια, στην παρούσα μελέτη.

Ανακρίθωντας, από τη μελέτη αυτή συμπεραίνουμε ότι, παρά τις μεγάλες ατομικές διαφορές, η συνδυασμένη θεραπεία βελτιώνει τη γλυκαιμία σε διαβητικούς τύπου 2 με όσιμη δευτερογενή αποτυχία στα από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα - αν και όχι σε κάθε μία περίπτωση - χωρίς μεγάλη αύξηση του βάρους σώματος, υπογλυκαιμίες, σημαντικές αλλαγές του τρόπου ζωής ή άλλες παρενέργειες. Αν η συνδυασμένη θεραπεία υπερέχει της αμιγούς ινσουλινοθεραπείας, με μία ένεση τη μέρα ινσουλίνης, μέσης διάρκειας δράσης, στην αντιμετώπιση διαβητικών με όσιμη δευτερογενή αποτυχία στα υπογλυκαιμικά φάρμακα από το στόμα, καθώς κι αν το αρχικό αποτέλεσμά της θά διατηρείται και μακροπρόθεσμα, είναι συζητήσιμα.

Μερικοί ηλικιωμένοι αγράμματοι, μη πολύ ινσουλινοπενικοί, διαβητικοί, για τους οποίους τα δραστηκότερα σχήματα ινσουλινοθεραπείας κρίνονται ακατάλληλα, προσφέρονται, ίσως, περισσότερο από κάθε άλλη κατηγορία για την εφαρμογή της συνδυασμένης θεραπείας²⁸.

Abstract

Dimitsicoglou N, Konstantinidou-Dimitsicoglou L, Efstratiadis G, Rozi-Panou P. Combined therapy (insulin plus oral agents) in the management of patients with late secondary failure to oral agents. Hell Diabetol Chron 1988; 2: 110-6.

In 60 type 2 diabetic patient with late secon-

dary failure to sulfonylurea-biguanide combination, the potential benefit of combined insulin and sulfonylurea-biguanide therapy* (CT) was evaluated. Firstly, the patients were transferred to insulin monotherapy for two months, before the oral agents were added, after which they were followed for another 2-month period. Basal Ultratard insulin and a combination of glibenclamide and fenformin were used. With insulin monotherapy alone the initial high fasting blood glucose and HbA1 values were improved by 40.1% and 41.1%, respectively, and after the addition of oral agents to insulin the mentioned parameters were further improved by 36.3% and 33.6% respectively. It should be noted, however, that there was a considerable heterogeneity of individual responses. Why some patients respond and other do not, was not investigated. We conclude that CT is beneficial in managing the late secondary failure of type 2 diabetic patients, though not in everyone case.

Βιβλιογραφία

1. Vague P, Mattei C, Vallo JJ, Lassmann/Vague V, Viallettes B. Heterogeneity of the diabetic population with late secondary failure to oral agents. In Tattersall R, ed. Proceedings of the first international Novo symposium on NIDDM non insulin dependent diabetes mellitus (type II diabetes). Copenhagen: Novo, 1986: 29.
2. Peacock I, Tattersall RB. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset diabetes: Tablets or Insulin? Br Med J 1984; 288/6435: 1956-1959.
3. Stout RH. Insulin and atheroma - an update. Lancet 1987; 1: 1077.
4. Krall LP. Sulfonylurea therapy. In: Alberti KGMM, Krall LP, eds. The diabetes annual/4. Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier, 1988: 80-91.
5. Cooppan R. Determining the most appropriate treatment for patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1987; 36, Suppl. 1: 17.
6. Lebovitz HE. Oral hypoglycemic agents. In: Alberti KGMM, Krall LP, eds. The diabetes annual/3. Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier, 1987: 72-93.
7. Lardinis CK, Liu GC, Reaven GM. Glyburide in non-insulin-dependent diabetes: its therapeutic effect in patients with disease poorly controlled by insulin alone. Arch Intern Med 1985; 145: 1028.
8. Allen BT, Feinglos MN, Lebovitz HE. Treatment of poorly regulated non-insulin-dependent diabetes mellitus with combination insulin-sulfonylurea. Arch Intern Med 1985; 145: 1900.
9. Longnecker MP, Elsenhans VD, Leiman SM, et al. Insulin and Sulfonylurea agent in non-insulin dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med 1986; 146: 673.
10. Holman RR, Steenson J, Turner RC. Sulfonylurea failure in type 2 diabetes: Treatment with a basal insulin supplement. Diabetic Med 1987; 4/5: 457: 462.
11. Kallstinen M, Groop L. Combination of insulin and glibenclamide in the treatment of elderly non-insulin dependent (type 2) diabetic patients. Ann Clin Res 1985; 17/3: 100-104.
12. Jones MB, Koler RD, Jones RT. Micro column method for the determination of haemoglobin minor fractions A1(a+b) and A1c. Haemoglobin 1978; 2: 53-58.
13. Hammons GT, Junger K, McDonald JM, Ludenson JH. Evaluation of three minicolumn procedures for measuring haemoglobin A1. Clin Chem 1982; 28: 1775-1778.
14. Galloway JA, Bressler R. Insulin treatment in diabetes. Med Clin N Am 1978; 62/4: 663-680.
15. McGuinness OP, Stelner KE, Abumrad NN, Cherrington AD. Insulin action in vivo. In Alberti KGMM, Krall LP, eds. The diabetes annual/3. Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier, 1987: 398-432.
16. Fonbonne A, Eschwege E. Diabetes, Hyperglycaemia, hyperinsulinaemia and atherosclerosis: Epidemiological data. Diabete Metabol 1987; 13/3: 350-353.
17. Janka HU, Ziegler AG, Standl E, Mehnert H. Daily insulin dose as a predictor of macrovascular disease in insulin treated non-insulin dependent diabetics. Diabete Metabol 1987; 13/3: 359-364.
18. Rizza RA, O'Brien PC, Service FJ. Use of beef ultralente for basal insulin delivery: Plasma insulin concentrations after chronic ultralente administration in patients with IDDM. Diabetes Care 1986; 9/2: 120-123.
19. Hildebrandt P, Berger A, Volund Aa, Kuil C. The subcutaneous absorption of human and bovine ultralente insulin formulations. Diabetic Med. 1985; 2/5: 355-359.
20. Lavicoli M, Lunetta M, Testa I, et al. Combined therapy improves insulin secretion and action in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus with secondary failure to oral drugs. Diabetologia 1986; A: 29: 552A.
21. Loiz N, Ladik T, Rupp P, Bachmann W, Meurer H. Combination of insulin and sulfonylureas (SU) in the treatment of type 2 (non-insulin dependent) diabetes with "secondary failure of SU therapy (SF)" - long term results. Diabetologia 1987; A: 30: 551A.
22. Bachmann W, Sieger C, Haslbeck M, Loiz N. Combination of insulin and glibenclamide in the treatment of adult-onset diabetes (type 2). Diabetologia A 1981; 21: 245A.
23. Lebovitz HE. Oral hypoglycemic agents. In Alberti KGMM, Krall LP, eds. The diabetes annual/1. Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier, 1985: 93-110.
24. Nosadini R, Avogaro A, Trevisan R, et al. Effect of metformin on insulin-stimulated glucose turnover and insulin binding to receptors in type II diabetes. Diabetes Care 1987; 10/1: 62-67.
25. Robertson D, Fitz-Gerald MG, Wright AD, Natrass M.

- Improvement in non-insulin-dependent diabetic patients, poorly controlled on oral hypglycaemic agents following transfer to insulin. *Pract. Diabetes* 1987; 4/1: 39-41.
26. *Osei K, Falco J.M.* Serum C-peptide levels determine glycaemic responses in type II diabetic patients treated with combined insulin and sulfonylurea agent. *Am J Med Sci* 1985; 289/4: 148-153.
27. *Mauerhoff T, Ketelstegers J.M, Lambert AE.* Effect of glibenclamide in insulin-treated diabetic patients with a residual insulin secretion. *Diabete Metabol.* 1986; 12/1: 34-38.
28. *Turner RC.* Insulin treatment in non-insulin-dependent diabetes. In: *Mingola EN, ed.* Diabetes 1982. Proceedings of the 11th congress of the international Diabetes Federation, Nairobi, Kenya. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica, International Congress Series 600, 1983: 285-291.
-

α. 1
α. 11

11

12