

Επίκαιρα θέματα

Ανεπιθύμητες ενέργειες υπογλυκαιμικών δισκίων

Περίληψη

Ε.Μ. Παγκόλος

Οι Σουλφονουλουρίες, οι διγουανίδες και οι αναστολείς των α-γλυκοσιδασών χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των σουλφονουλουριών είναι η υπογλυκαιμία, οι αντιδράσεις εξ υπερευαισθησίας όπως δερματικά εξανθήματα, χολοστατικός ίκτερος και μυελική απλασία, η υπονατρίαζμία, η αντίδραση δισουλφιδόμης και πιο σπάνια οι γαστρεντερικές διαταραχές. Αρκετά φάρμακα επιδρούν στις σουλφονουλουρίες αυξάνοντας ή ελαττώνοντας την υπογλυκαιμική τους δράση. Σε αντίθεση οι διγουανίδες προκαλούν γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχή στην απορρόφηση της βιταμίνης Β12 και γαλακτική οξείωση. Μοναδική αλλά αρκετά συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των αναστολέων των α-γλυκοσιδασών είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές. Αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των υπογλυκαιμικών δισκίων δεν είναι αρκετά συχνές εντούτοις τα φάρμακα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση, με γνώση των ανεπιθυμητών ενεργειών όπως και των φαρμάκων που επηρεάζουν τη δράση αυτών.

Οι Σουλφονουλουρίες και οι διγουανίδες εδώ και 30 χρόνια και οι αναστολείς των α-γλυκοσιδασών σχετικά πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί στην θεραπευτική αντιμετώπιση του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη (ΜΙΣΔ) όταν αποτύχει η δίαιτα με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Όταν χρησιμοποιούνται σωστά οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ασυνήθιστες, εντούτοις όμως υπάρχουν και θα αναφερθούν σε αυτή την ανασκόπηση.

Σουλφονουλουρίες

Η συχνότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών από τις σουλφονουλουρίες είναι μικρή και κυμαίνεται μεταξύ 2 και 5%. Οι περισσότερες είναι ήπιες και αναστρέψιμες με την διακοπή του φαρμάκου. Όμως είναι δυνατόν οι σουλφονουλουρίες να προκαλέσουν σοβαρές και ωρισμένες φορές θανατηφόρες επιπλοκές συνήθως δια μέσου της συχνότερης και πιο επικίνδυνης ανεπιθύμητης ενέργειας της υπογλυκαιμίας.

Υπογλυκαιμία

20% των ασθενών με ΜΙΣΔ που παίρνουν σουλφονουλουρίες

και ρυθμίζονται θα εμφανίσουν ένα τουλάχιστον επεισόδιο συμπτωματικής υπογλυκαιμίας μέσα σε 6 μήνες¹. Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας που προκαλείται από σουλφονουλορίες είναι 0,19 έως 0,24 ανά 1000 χρόνια ασθενών ενώ η θνητότητα 0,014 έως 0,033 ανά 1000 χρόνια ασθενών^{2,3}.

Παρατεταμένη και επομένως σοβαρή υπογλυκαιμία προκαλείται πιο συχνά από τις σουλφονουλορίες που έχουν μακρά ημιπερίοδο ζωής όπως η χλωροπροπαμίδη και η γλιβενκλαμίδη από ότι από τις σουλφονουλορίες με βραχεία ημιπερίοδο ζωής όπως η γλιπιζίδη και η τολβουταμίδη⁴. Έτσι οι σοβαρές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας από μια μελέτη που έγινε στην Ελβετία ήταν 0,38, 0,34, 0,15 και 0,07 ανά 1000 χρόνια θεραπείας για την γλιβενκλαμίδη, χλωροπροπαμίδη, γλιπιζίδη και τολβουταμίδη αντίστοιχα⁴.

Προδιαθετικοί παράγοντες για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας είναι η ηλικία, η ελαττωμένη πρόσληψη τροφής και η έκπτωση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας^{5,7}. Διάφορα φάρμακα επίσης μπορεί να αυξήσουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλοριών.

Η εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας που οφείλεται σε σουλφονουλορίες περιορίζεται όταν αποφεύγεται η χορήγησή τους, ειδικά αυτών με μακρά ημιπερίοδο ζωής, σε ασθενείς που παρουσιάζουν τους παραπάνω προδιαθετικούς παράγοντες ή παίρνουν κάποιο φάρμακο που ενισχύει την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλοριών. Όταν όμως αυτή συμβεί οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλευθούν στο νοσοκομείο. Θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως ενδοφλέβια πυκνό διάλυμα γλυκόζης 35% και ακολούθως συνεχής στάγδην έγχυση διαλύματος γλυκόζης 10%. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ένα χρονικό διάστημα 3 ημερών τουλάχιστον και τα επίπεδα της γλυκόζης θα πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 110 και 150 mg%⁸.

Αντιδράσεις από υπερευαισθησία

Οι σουλφονουλορίες προέρχονται από τις σουλφοναμίδες και έτσι μπορούν να εμφανίσουν δερματικά εξανθήματα όπως οζώδες ερύθημα, πολυμορφιο ερύθημα και σύνδρομο Stevens-Johnson, απολεπιστική δερματίτιδα και φωτοευαισθησία. Σπανιότερα παρατηρείται χολοστατικός ίκτερος καθώς και μυελική απλασία που μπορεί να περιλαμβάνει όλες τις σειρές ή και κάθε μία ξεχωριστά⁹.

Αντίδραση δυσουλφιράμης

Σε ορισμένους ασθενείς που θεραπεύονται με χλωροπροπαμίδη παρατηρείται μετά από λήψη αλκοόλης έξωση στο πρόσωπο, ταχυκαρδία και κεφαλαλγία. Η αντίδραση αυτή φαίνεται ότι οφείλεται σε διαταραχή της δραστηριότητας της δεϋδρογενάσης της αλδεϋδης στο ήπαρ με αποτέλεσμα την άθροιση της ακεταλδεϋδης στο πλάσμα¹⁰.

Υποστηρίχθηκε η αντίδραση αυτή παρατηρείται σε μια ομάδα ασθενών με ΜΙΣΔ που είναι περίπου το 30-60% και μεταβιβάζουν την ιδιότητα αυτή με τον επικρατούντα χαρακτήρα. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν σε μικρότερο ποσοστό, από ότι οι υπόλοιποι, επιπλοκές λόγω μικρο ή μακροαγγειοπάθειας¹¹. Άλλοι όμως ερευνητές με επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η άποψη αυτή δεν ισχύει και ότι η αντίδραση αυτή οφείλεται στην χρόνια λήψη της χλωροπροπαμίδης¹².

Υπονατρίαμια

Οι σουλφονουλορίες επιδρούν στην αποβολή ύδατος από τους νεφρούς επηρεάζοντας την δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) στα αθροιστικά σωληνάρια του νεφρού. Η χλωροπροπαμίδη και πολύ πιο σπάνια η τολβουταμίδη και η γλιπιζίδη ευαισθητοποιούν τα νεφρικά σωληνάρια στην δράση της ADH με αποτέλεσμα την κατακράτηση ύδατος και την υπονατρίαμια, 6% των ασθενών που θεραπεύονται με χλωροπροπαμίδη παρουσιάζουν σημαντική υπονατρίαμια, προδιαθετικοί παράγοντες δε είναι η ηλικία και η σύγχρονη χορήγηση διουρητικής αγωγής¹³. Παράδοξα η ακετοξαμίδη, η τολαζαμίδη και η γλιβενκλαμίδη παρουσιάζουν ήκια διουρητική δράση¹⁴.

Γαστρεντερικές εκδηλώσεις

Είναι σπάνιες σε σύγκριση με αυτές που προκαλούνται από τις διγουανίδες και τους αναστολείς των α-γλυκοσιδασών. Παρουσιάζεται ναυτία, έμετος και επιγαστραλγία και σπανιότερα αύξηση των τρανσαμινασών και κοκκιοματώδης ηπατίτις⁸.

Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό

Μετά την ανακάλυψη τους τα αντιδιαβητικά δισκία χρησιμοποιήθηκαν εκτενώς στην θεραπεία του ΜΙΣΔ. Η μακροχρόνια ασφάλειά τους όμως εμφανιστήθηκε από τα αποτελέσματα της University Group Diabetes Program (UGDP). Η

μακροχρόνια αυτή μελέτη έδειξε αυξημένο ποσοστό καρδιαγγειακών θανάτων στις ομάδες των ασθενών που θεραπεύονταν με τολβουταμίδη ή φαινορμίνη σε σύγκριση με τις ομάδες που θεραπεύονταν με δίαιτα ή ινσουλίνη¹⁵. Δεν αναφέρθηκε διαφορά στους θανάτους μη καρδιακής αιτιολογίας¹⁶. Τα αποτελέσματα όμως της μελέτης αυτής επικρίθηκαν από πάρα πολλούς ερευνητές¹⁷⁻²⁰ και δεν έγιναν αποδεκτά σε πολλές χώρες. Επιπλέον άλλες μελέτες δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα της UGDP²¹⁻²² ή έδειξαν αντίθετα με αυτή αποτελέσματα²³.

Άλληλεπίδραση φαρμάκων

Τα φάρμακα επηρεάζουν την δράση των σουλφονουλουριών επιδρώντας είτε στην φαρμακοκινητική αυτών (απορρόφηση, σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος, μεταβολισμός, απέκκριση), είτε στην φαρμακοδυναμική, επηρεάζοντας δηλαδή τον μεταβολισμό της γλυκόζης (έκκριση ινσουλίνης, δράση ινσουλίνης, ηπατική παραγωγή γλυκόζης, περιφερική παραγωγή γλυκόζης) είτε τέλος επηρεάζοντας την απάντηση του ατόμου στην υπογλυκαιμία²⁴.

Φάρμακα που ενισχύουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών είναι η αιθανόλη που ελαττώνει την νεογλυκογένεση²⁵, η φαινυλβουταζόνη και οι σουλφοναμίδες που ελαττώνουν την σύνδεση των σουλφονουλουριών με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και επιπλέον ελαττώνουν τον ηπατικό μεταβολισμό και την νεφρική απέκκριση αυτών²⁵, τα σαλικυλικά που ελαττώνουν την σύνδεση των σουλφονουλουριών με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ελαττώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης²⁵, τα αντιπηκτικά της κουμαρίνης και η χλωρομφαινικόλη που ελαττώνουν τον ηπατικό μεταβολισμό των σουλφονουλουριών²⁵⁻²⁶, οι αναστολείς της ΜΑΟ και τα κατασταλτικά του συμπαθητικού που ελαττώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης²⁷ και τέλος οι β-ανασταλτές που ελαττώνουν την νεογλυκογένεση αλλά έχουν ασθενή υπογλυκαιμική δράση. Λόγω όμως της πιθανότητας να εμποδίζουν την εμφάνιση των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας αφενός και της παράτασης της αποκατάστασης της υπογλυκαιμίας αφετέρου, οι β-ανασταλτές δεν θα πρέπει να χορηγούνται στους διαβητικούς ασθενείς εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο, όπως στην στεφανιαία νόσο, οπότε θα προτιμώνται οι καρδιοεκλεκτικοί²⁸.

Φάρμακα που λιγότερο συχνά θα ενισχύσουν

την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών είναι η κλοφιμπράτη, η κυκλοφωσφαμίδη και η οξυτετρακυκλίνη, ενώ φάρμακα που δυνητικά θα μπορούσαν να ενισχύσουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών είναι η αλλοπουρινόλη, η προβενεκίδη, η φενφλουραμίνη, η μεθυανδροστενολόνη και η μεθυσεργίδη²⁹.

Φάρμακα που ελαττώνουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών είναι οι θειαζίδες και τα διουρητικά της αγκύλης που ελαττώνουν την έκκριση ινσουλίνης λόγω της υποκαλιαιμίας που προκαλούν³⁰⁻³¹, τα γλυκοκορτικοειδή που ανταγωνίζονται την δράση της ινσουλίνης³², ο χρόνιος αλκοολισμός, η ριφαμπικίνη και η φαινοβαρβιτόνη που αυξάνουν τον ηπατικό μεταβολισμό των σουλφονουλουριών³³⁻³⁴ και τα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα που αυξάνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης³⁵.

Φάρμακα που λιγότερο συχνά θα ελαττώσουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών είναι η φαινοτυΐνη, τα οιστρογόνα, οι μεθυλοξανθίνες και το νικοτινικό οξύ, ενώ φάρμακα που δυνητικά θα μπορούσαν να ελαττώσουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών είναι η φαινοθειαζίνη και η κολχικίνη²⁹.

Διγουανίδες

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των διγουανιδών είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, η γαλακτική οξέωση και η δυσαπορρόφηση της βιταμίνης Β12.

Γαστρεντερικές εκδηλώσεις

Εμφανίζονται σε ποσοστό 5-20% των ασθενών που λαμβάνουν διγουανίδες^{8,14,36-37}. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την δόση, είναι παροδικά, δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας, ελαχιστοποιούνται δε εάν το φάρμακο λαμβάνεται μετά το φαγητό, η αρχική δόση είναι μικρή και η αύξηση της δόσης γίνεται προσδευτικά^{8,37}.

Τα συχνότερα αναφερόμενα συμπτώματα είναι η μεταλλική γεύση στο στόμα, η ναυτία και ο έμετος, η επιγαστρική δυσφορία, ο πόνος και η διάρροια.

Δυσαπορρόφηση βιταμίνης Β12

Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διγουανίδες³⁸⁻³⁹. Αναφέρεται ότι 46% των ασθενών που θεραπεύονται με φαινορμίνη και 30% των ασθενών που θεραπεύονται με μετφορμίνη παρουσιάζουν διαταραχή στην απορρόφηση της βιταμίνης Β12⁴⁰. Παθολογικά επίπεδα

βιταμίνης Β12 στο πλάσμα βρέθηκαν στο 17,5% των ασθενών που θεραπεύονταν με μετφορμίνη³⁹ ενώ μια μόνο περίπτωση κακοήθους αναιμίας που οφείλονταν στην μετφορμίνη έχει δημοσιευθεί⁴¹.

Γαλακτική οξέωση

Σήμερα είναι αποδεκτό ότι η γαλακτική οξέωση συνδυάζεται με την χορήγηση διγουανιδών⁴²⁻⁴⁴. Λόγω της διαφορετικής χημικής δομής ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης από την φαινορμίνη είναι 10-15 φορές μεγαλύτερος από ότι με την μετφορμίνη⁴⁵⁻⁴⁶. Έτσι η συχνότητα εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης από την φαινορμίνη είναι 0,6 ενώ από την μετφορμίνη 0,047 περιπτώσεις ανά 1000 χρόνια ασθενών⁴⁵. Η θνητότητα επίσης λόγω της γαλακτικής οξέωσης είναι αυξημένη με την φαινορμίνη (67%) σε σύγκριση με την μετφορμίνη (33%)².

Παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την χορήγηση των διγουανιδών είναι η ηλικία και η διαταραχή της νεφρικής, της ηπατικής, της αναπνευστικής ή/και της καρδιακής λειτουργίας⁴⁷.

Άλληλεπίδραση φαρμάκων

Η σιμετιδίνη αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα της μετφορμίνης και ελαττώνει την νεφρική απέκκριση αυτής, με αποτέλεσμα να απαιτείται ελάττωση της δόσης της μετφορμίνης όταν χορηγείται σιμετιδίνη⁴⁸.

Η αλκοόλη αυξάνει την υπογλυκαιμική δράση των διγουανιδών αλλά συγχρόνως και τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης⁴⁹, για τον λόγο αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη αλκοόλης κατά την διάρκεια της θεραπείας με διγουανίδες.

Αναστολείς των α-γλυκοσιδασών

Επειδή η ακαρβόζη δρα τοπικά στο έντερο επιβραδύνοντας την απορρόφηση των υδατανθράκων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από το γαστρεντερικό και είναι ο μετεωρισμός, τα αέρια, η επιγαστρική δυσφορία και πόνος, οι βορβορυγμοί και η διάρροια⁵⁰. Εμφανίζονται σε ποσοστό 40-50% των ασθενών, μειώνονται όμως σημαντικά με την πάροδο του χρόνου και όταν η ακαρβόζη χορηγείται κατά την διάρκεια των γευμάτων σε προοδευτικά αυξανόμενη δόση⁵¹.

Λόγω του τρόπου δράσης η ακαρβόζη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία εκτός αν χορηγηθεί μαζί με άλλο υπογλυκαιμικό παράγοντα οπότε η υπογλυκαιμία οφείλεται σε αυτόν. Στην περίπτωση όμως αυτή είναι προτιμότερο η διόρθωση της υπογλυκαιμίας να γίνεται με γλυκόζη και όχι με σακχαρόζη.

Μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι η ακαρβόζη δεν προκαλεί διαταραχές αιματολογικών ή βιοχημικών παραμέτρων⁵¹ αν και μεμονωμένες περιπτώσεις αυξήσεως των ηπατικών ενζύμων έχουν αναφερθεί⁵²⁻⁵³. Επίσης δεν παρατηρήθηκε ελάττωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου, μαγνησίου, της βιταμίνης Β12 ή του φυλικού οξέως στο πλάσμα⁵⁴, παρά μόνο της συγκέντρωσης του σιδήρου⁵⁵.

Συμπεράσματα

Συγκρίνοντας τα υπογλυκαιμικά δισκία, όσο αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, παρατηρείται ότι οι σουλφονουλურიες παρουσιάζουν κυρίως υπογλυκαιμία, αντιδράσεις εξ υπερευαισθησίας, την αντίδραση δισουλφιδράμης, υπονατρίαμία και υφίστανται την επίδραση αρκετών φαρμάκων. Εν αντιθέσει οι διγουανίδες παρουσιάζουν γαστρεντερικές διαταραχές, δυσκολορρόφησης της βιταμίνης Β12 και γαλακτική οξέωση. Ενώ η ακαρβόζη παρουσιάζει κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές. Όσον αφορά την θνητότητα δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των σουλφονουλურიών και των διγουανιδών³ ενώ η θνητότητα από την ακαρβόζη είναι μηδενική.

Summary

Pangalos EM. Side effects of hypoglycemic drugs. Hellen Diabetol Chron 1993; 6: 81-86.

Sulphonylureas, biguanides and α -glucosidase inhibitors are used in the treatment of NIDDM. The side effects of sulphonylureas are hypoglycemia, hypersensitivity, hyponatraemia, "disulfiram" reaction and gastro-intestinal upset. Many drugs react with sulphonylureas and antagonize or augment the hypoglycemic effect of them. Biguanides cause gastro-intestinal upset, Vitamin B12 malabsorption and lactic acidosis. The side effect of α -glucosidase inhibitors is gastro-intestinal upset.

Βιβλιογραφία

1. Jennings AM, Wilson RM, Ward JD. Symptomatic Hypoglycemia in NIDDM patients treated with oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care* 1989; 12: 203-8.
2. Berger W. Incidence of severe side effects during therapy with sulphonylureas and biguanides. *Horm metab Res* 1985; 15(suppl): 111-5.
3. Campbell IW. Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res* 1985; 15 (suppl): 105-11.
4. Berger W, Cardiff F, Pasquel M, Rump A. Die relative Häufigkeit der schweren Sulfonylharnstoff-Hypoglykämie in den letzten 25 Jahren in der Schweiz. *Schweiz Med Wschr* 1986; 116: 145-51.
5. *Statistics from the department of drugs*. Swedish Board of Health and Welfare, Uppsala Sweden.
6. Seltzer HS. Drug induced Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 164-83.
7. Asplund K, Wiholm B-E, Lithner F. Glivencamide-associated hypoglycemia. A report on 57 cases. *Diabetologia* 1983; 24: 412-17.
8. Lebovitz HE, Melander A. Sulfonylureas: Basic aspects and clinical uses. In Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P (eds) *International textbook of diabetes mellitus*. Wiley 1992: 645-72.
9. Jackson EJ, Bressler R. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypo-glycaemic agents. *Drugs* 1981; 22: 211-45.
10. Ohlin H, Jerntopp P, bergstrom et al. Chlorpropamide-alcohol flushing, aldehyde dehydrogenase activity and diabetic complications. *Br Med J* 1982; 285: 838-40.
12. Leslie RDG, Pyke DA. Chlorpropamide-alcohol flusing: a dominant inherited trait associated with diabetes. *Br Med J* 1978; ii: 1519-21.
12. Fui SNT, Keen H, Jarret RJ, et al. Epidemiological study of prevalence of chlorpropamide alcohol flushing in insulin-dependent diabetics, non insulin-dependent diabetics and non diabetics. *Br Med J* 1983; 287: 1509-11.
13. Kadowski T, Hugura R, Kajinuma H, et al. Chlorpropamide-induced hyponatraemia: incidence and risk factors. *Diabetes care* 1983; 6: 468-71.
14. Campbell IW. Sulphonylureas and metformin: efficacy and inadequacy. In Bailey CJ, Flatt PR (eds) *New antidiabetic drugs*. Smith-Gordon 1990: 33-51.
15. *University Group Diabetes Program*. A study of the effects of hypo-glycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19: 785-830.
16. *University Group Diabetes Program*. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976; 25: 1121-53.
17. Feinstein AR. Clinical biostatistics XXXVI. The persistent biometric problems of the UGDP study. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 19: 472-85.
18. Kolata GB. Controversy over study of diabetic drugs continues for over nearly a decade. *Science* 1979; 203: 986-90.
19. Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The crux of the University Group Diabetes Program. Spurious results and biologically inappropriate data analysis. *Diabetologia* 1980; 18: 179-85.
20. Williamson JR, Kilo C. Effects of tolbutamide treatment of cardio-vascular mortality in the University Group Diabetes Program. Abstract of the 10th IDF, No. 663F, po. 255. *Experta Medica International Congress Services* no. 481.
21. Keen H. Minimal diabetes and arterial disease: prevalence and the effect of treatment. In: Camerini-Davalos RA, Cole HS (eds). *Early diabetes*, New York, Academic Press 1970: 437-42.
22. Keen H. Factors influencing the progress of atherosclerosis in the diabetic. *Acta diabetol. Latina* 1971; 8: 444-62.
23. Passiviki J. Long term tolbutamide treatment after myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1970; 507(suppl): 1-82.
24. Jackson JE, Bressler R. Clinical pharmacology of sulphonylurea. Hypoglycemic agents: part 2 *Drugs* 1981; 22: 295-320.
25. Seltzer HS. Severe drug-induced hypoglycemia: A review. *Comprehensive Therapy* 1979; 5(4): 955-66.
26. Shen SW, Bressler R. Clinical pharmacology of oral anti-diabetic agents. *N Eng J Med* 1977; 296: 493-6.
27. Cooper AJ, Aschroft G. Modification of insulin and sulphonylurea hypoglycemia by MAO inhibitor drugs. *Diabetes* 1967; 16: 272-4.
28. Hansten PD. Beta-blocking agents and antidiabetic drugs. *Drug intelligence and clinical Pharmacy* 1980; 14: 46-50.
29. Hansten PD. *Drug interactions*. Lea and Febiger Philadelphia. 1979: 93-109.
30. Conn J. Hypertension, the potassium anion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965; 273: 1135-43.
31. Tolvoney S, Mustala O. Diabetogenic action of flosemide. *BMJ* 1966; 1: 920-1.
32. Thorn G. Clinical consideration in the use of corticosteroids. *N Engl J Med* 1966; 274: 775-81.
33. Kater RMH, Tobon F, Iker FL. Increased rate of tolbutamide metabolism in alcoholic patients. *J of Am Med Assoc*. 1969; 207: 363-5.
34. Hansen JM, Christensen LK. Drug interactions with oral sulphonylurea hypoglycemic drugs. *Drugs* 1977; 13: 24-35.
34. Hansen JM, Christensen LK. Drug interactions with oral sulphonylurea hypoglycemic drugs. *Drugs* 1977; 13: 24-35.
35. Middleton E, Finke SR. Metabolic response to epinephrine in bronchial asthma. *J of allergy* 1968; 42: 288-99.
36. Herman LS. Metformin: a review of its pharmacological

- properties and therapeutic use; *Diabetic Metab* 1979; 5: 233-45.
37. *Clarke BF, Duncan LJP.* Biguanide treatment in the management of insulin dependent (maturity onset) diabetes: clinical experience with metformin. *Res Clin Forums* 1979; 1: 53-63.
 38. *Jounela AJ, Pirithalo H, Palva IP.* Drug induced malabsorption of vitamin B12. VI. Malabsorption of vitamin B12 treatment with phenformin. *Acta Med Scand* 1974; 196: 267.
 39. *Tomkin GH, Hadden DR, Weaver DAD et al.* Vitamin B12 status of patients on long term metformin therapy. *BMJ* 1971; 11: 685.
 40. *Tomkin GH.* Malabsorption of vitamin B12 in diabetic patients treated with phenformin: a comparison with metformin. *BMJ* 1973; 11: 673.
 41. *Callaghan TS, Hadden DR, Tomkin GH.* Megaloblastic anemia due to vitamin B12 malabsorption associated with long term metformin treatment. *BMJ* 1980; 280: 1214-5.
 42. *Leading article.* Biguanides and lactic acidosis in diabetics. *BJM* 1977; 2: 1436.
 43. *Natrass M, Alberti KGMM.* Biguanides (editorial). *Diabetologia* 1978; 14: 71-4.
 44. *Cohen RD, Woods HF.* Lactic acidosis revised. *Diabetes* 1983; 32: 181-91.
 45. *Bergman U, Boman G, Wilholm BE.* Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *BMJ* 1978; 11: 464-6.
 46. *Cohen RD.* The relative risk of different biguanides in the causation of lactic acidosis. *Res Clin Forums* 1979; 1: 125-30.
 47. *Herman LS, Melander A.* Biguanides: Basic aspects and clinical uses. In *Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P* (eds). *International textbook of diabetes mellitus.* Wiley 1992: 773-95.
 48. *Somogyi A, Stockley C, Keal J et al.* Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 545-51.
 49. *Herman LS.* Metabolic effects of metformin in relation to clinical effects and side effects. In *Van der Kuy A, Hulst SGT* (eds) *Biguanide therapy today.* Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series 48. London: Academic Press 1981: 17-48.
 50. *Clissold SP, Edwards C.* Acarbose: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1988; 35: 214-43.
 51. *Hillebrand I, Boehme K.* Clinical studies on acarbose during 5 years. In: *Creutzfeldt W* (ed). *Proceedings of the First International Symposium of Acarbose.* Amsterdam: Excerpta Medica 1982: 445-50.
 52. *Barizokas CS, Papachristou C, Hillebrand I, Papadatos CJ.* Acarbose as an adjunct in the management of juvenile-onset diabetes. In: *Creutzfeldt W* (ed). *Proceedings of the First International Symposium on Acarbose.* Amsterdam: Excerpta Medica 1982: 422-6.
 53. *William-Olson T, Sjoström L.* Acarbose-a safe drug? *Current Therapeutic Research* 1992; 31: 786-94.
 54. *Van Gual I, De Leeuw J, Branolte J.* Mineral and vitamin absorption during acarbose treatment. In *Alberti KGMM et al* (eds) *11th Congress of the International Diabetes Federation.* Amsterdam: Excerpta Medica 1982: 35.
 55. *Sailer D, Roeder G.* Treatment of non insulin dependent diabetic adults with a new glucosidase inhibitor (Bay g 5421). *Arzneimittel-Forschung* 1980; 30: 2182-5.

Λέξεις κλειδιά
 Σουλφονυλουρίες
 Διγουανίδες
 Αναστολείς των α-γλυκοσιδασών
 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Key words
 Sulphonylureas
 Biguanides
 α-glucosidase inhibitors
 side effects