

Μεταβολικές επιδράσεις γλιμεπιρίδης και ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 πρόσφατης διάγνωσης

Φ. Ηλιάδης
Μ. Αλεβίζος
Μ. Μπαλτατζή
Χ. Σαββόπουλος
Α. Χατζητόλιος
Δ. Καραμήτσος

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης ήταν η συγκριτική αξιολόγηση της επίδρασης των γλιμεπιρίδη και ρεπαγλινίδη στη ρύθμιση της γλυκόζης και σε βασικές μεταβολικές παραμέτρους ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2. Σαράντα τέσσερις διαβητικοί ασθενείς (27 γυναίκες, 17 άνδρες) πρόσφατης διάγνωσης τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: DIET: μόνο δίαιτα, GLI: δίαιτα και γλιμεπιρίδη και REP: δίαιτα και ρεπαγλινίδη. Μετά από 18 εβδομάδες έγινε επανεκτίμηση γλυκόζης νηστείας, HbA_{1c}, λειτουργικότητας β-κυττάρων και σωματικού βάρους. GLI και REP παρουσίασαν σημαντική μείωση HbA_{1c} και πρωινής γλυκόζης νηστείας ($p < 0,001$). Μείωση ινσουλίνης νηστείας παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες, αλλά όχι σημαντική. Σημαντική αύξηση του HOMA-B% υπήρξε μόνο στη GLI ($p = 0,035$). Αν και οι μεταβολές σωματικού βάρους και BMI δεν ήταν σημαντικές, στη GLI παρατηρήθηκε ευνοϊκότερη μεταβολή τους. Σε ΣΔ τύπου 2, πρόσφατης διάγνωσης, γλιμεπιρίδη και ρεπαγλινίδη εμφανίζονται εξίσου δραστικές στη ρύθμιση του ΣΔ. Ωστόσο η γλιμεπιρίδη προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων, χωρίς ουσιαστική μεταβολή του σωματικού βάρους.

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, στα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, εκτός των ήδη υπαρχουσών σουλφονουλουριών, προστέθηκαν τα μη σουλφονουλουρικά εκκριταγωγά και η γλιμεπιρίδη¹.

Στα μη σουλφονουλουρικά εκκριταγωγά ανήκουν η ρεπαγλινίδη που είναι παράγωγο του βενζοϊκού οξέος και η νατεγλινίδη που είναι παράγωγο της φαινυλαλανίνης². Ο τρόπος δράσης τους είναι παρόμοιος με των σουλφονουλουριών, αλλά διαφέρει η θέση σύνδεσης στην υπομονάδα SUR1 του διαύλου K_{ATP}. Επίσης διαφέρει και το χρονικό διάστημα της σύνδεσης με την υπομονάδα SUR1, το οποίο είναι πολύ μικρότερο σε σχέση με τις σουλφονουλουρίες³⁻⁵. Ως αποτέλεσμα τα φάρμακα αυτά προκαλούν μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης αμέσως μετά το γεύμα, μειώνοντας τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, ενώ η έκκριση της ινσουλίνης αρκετές ώρες μετά το γεύμα είναι μειωμένη, με μειωμένο και τον κίνδυνο καθυστερημένης μεταγευματικής υπογλυκαιμίας⁶.

Η γλιμεπιρίδη, η νεότερη των σουλφονουλουριών, συνδέεται σε δια-

Α' Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο,
Θεσσαλονίκη

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης

Ομάδα	DIET	GLI	REP	ANOVA p
n	12	16	16	
Ηλικία (έτη)	58,00 ± 10,88	60,86 ± 9,22	60,80 ± 7,56	0,976
Διάρκεια ΣΔ (μήνες)	16,05 ± 20,54	35,78 ± 27,20	30,53 ± 35,46	0,295
Βάρος (Kg)	81,55 ± 20,28	71,36 ± 19,29	75,84 ± 12,23	0,277
BMI (Kg/m ²)	29,63 ± 4,64	29,32 ± 6,78	28,06 ± 3,73	0,623
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	137,00 ± 19,57	164,21 ± 36,51	156,13 ± 20,48	0,055
HbA1c %	7,12 ± 1,69	7,81 ± 1,29	7,34 ± 0,78	0,371
Ινσουλίνη νηστείας (μU/mL)	17,32 ± 9,38	17,85 ± 8,85	17,25 ± 8,7	0,981
HOMA-B%	92,92 ± 57,7	67,44 ± 39,1	71,40 ± 47,3	0,384

φορετική θέση του σουλφονυλουρικού υποδοχέα, που είναι μία πρωτεΐνη 65-KDa, ενώ οι περισσότερες σουλφονυλουρίες συνδέονται με μία πρωτεΐνη 140-KDa. Διαφοροποιείται λοιπόν σε μοριακό επίπεδο και έτσι επιδρά διαφορετικά στον μηχανισμό έκκρισης της ινσουλίνης. Συνδέεται 2-3 φορές πιο γρήγορα και αποσυνδέεται 8-9 φορές ταχύτερα από τον υποδοχέα των σουλφονυλουριών σε σχέση με τη γλιβενκλαμίδη, με αποτέλεσμα να προκαλεί λιγότερη έκκριση ινσουλίνης και λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια^{7,8}.

Σκοπός λοιπόν αυτής της ανοικτής, μη τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν η συγκριτική αξιολόγηση της επίδρασης της γλιμεπιρίδης και της ρεπαγλινίδης στη ρύθμιση του ΣΔ, στην ινσουλίνη νηστείας, στη λειτουργικότητα των β-κυττάρων και στο σωματικό βάρος.

Ασθενείς - Μέθοδοι

Από τους ασθενείς του Διαβητολογικού Ιατρείου της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, επιλέχθηκαν 44 ασθενείς (27 γυναίκες, 17 άνδρες) με ΣΔ τύπου 2 πρόσφατης διάγνωσης, που δεν ελάμβαναν καμιά φαρμακευτική αγωγή για τη μεταβολική τους διαταραχή. Αποκλείστηκαν ασθενείς που παρουσίαζαν νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια ή ηπατική δυσλειτουργία. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, που εγκρίθηκε από την Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, οι ασθενείς, μετά από δίαιτα ενός μηνός, τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, DIET: 12 ασθενείς που συνέχισαν μόνο τη δίαιτα, GLI: 16 ασθενείς σε δίαιτα και γλιμεπιρίδη και REP: 16 ασθενείς σε δίαιτα και ρεπαγλινίδη, με στόχο την επίτευξη ευγλυκαιμίας. Οι ομάδες δεν παρουσίαζαν διαφορές ως προς το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια του ΣΔ, τη HbA1c, τη γλυκόζη νηστείας, το σωμα-

τικό βάρος, και τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) (Πίν. 1). Τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και μετά από διάρκεια αγωγής 18 εβδομάδων έγινε εκτίμηση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων με βάση το Ομοιοστατικό Μοντέλο Αξιολόγησης (HOMA), όπως αυτό περιγράφηκε από τον Matthews (HOMA-B% = 20 X Ινσουλίνη (μU/mL) / γλυκόζη (mmol/L) - 3,5)^{9,10}. Επίσης μελετήθηκε η επίδραση που είχε η θεραπεία με τα παραπάνω φάρμακα στη ρύθμιση του ΣΔ, με βάση τις μεταβολές στη γλυκόζη νηστείας και στη HbA1c. Τέλος εκτιμήθηκαν και συγκρίθηκαν οι μεταβολές που προκλήθηκαν στο σωματικό βάρος και στο BMI. Η ινσουλίνη νηστείας μετρήθηκε με ραδιοανοσομετρική μέθοδο (IRMA) με Kit της εταιρείας BioSource (Belgium) και η HbA1c με μέθοδο HPLC (High Performance Liquid Chromatography) σε συσκευή HA-8121 της εταιρείας Menarini. Σε καμιά ομάδα δεν καταγράφηκε υπογλυκαιμικό επεισόδιο, καθώς η έναρξη της αγωγής γινόταν με τη μικρότερη δόση του αντίστοιχου φαρμάκου (1 mg/24ωρο για τη γλιμεπιρίδη και 1,5 mg/24ωρο για τη ρεπαγλινίδη) και ακολουθούσε προοδευτική τιτλοποίηση της δόσης μέχρι την επίτευξη ευγλυκαιμίας (μέγιστη δόση 6 mg/24ωρο για τη γλιμεπιρίδη και 12 mg/24ωρο για τη ρεπαγλινίδη).

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι παράμετροι αναφέρονται με μέσες τιμές ± SD. Η στατιστική ανάλυση έγινε με SPSS 13,0 με επίπεδο σημαντικότητας (p-value) <0,05. Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με το one-sample Kolmogorov-Smirnov test. Για τη μεταβολή μιας μεταβλητής στην ίδια ομάδα ασθενών χρησιμοποιήθηκε το paired-samples t-test. Για τη σύγκριση των μεταβολών μιας μεταβλητής σε διαφορετικές ομάδες ασθενών χρησιμοποιήθηκε One-Way Anova.

Πίνακας 2. Μεταβολές μετά το τέλος της μελέτης

Ομάδα	DIET		GLI		REP	
	μεταβολή	p	μεταβολή	p	μεταβολή	p
HbA1c (%)	-0,62±1,83	ΜΣ	-1,74±0,92	***	-1,45±0,87	***
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	9,3±47,9	ΜΣ	-40,07±17,7	***	-31,2±18,6	***
Ινσουλίνη (μU/mL)	0,84±9,15	ΜΣ	-1,59±11,76	ΜΣ	-2,06±9,16	ΜΣ
HOMA-B%	7,26±59,42	ΜΣ	37,33±59,19	*	27,76±62,99	ΜΣ
Βάρος (Kg)	-0,91±2,10	ΜΣ	-0,82±2,66	ΜΣ	0,30±2,57	ΜΣ
BMI (Kg/m ²)	-0,39±0,76	ΜΣ	0,31±1,26	ΜΣ	0,09±0,97	ΜΣ

ΜΣ: μη σημαντική, *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

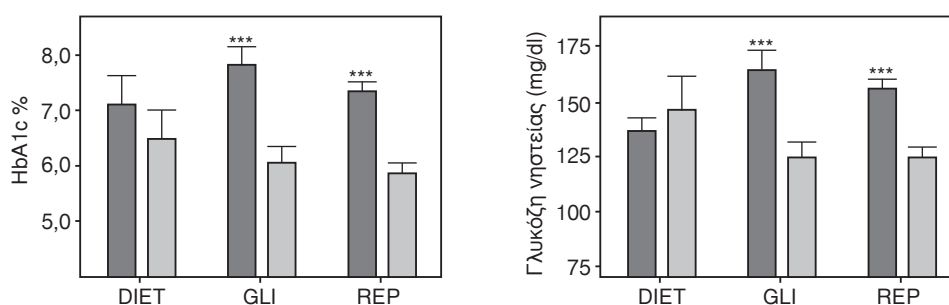
Αποτελέσματα

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 2 και τα σχήματα 1, 2 και 3, οι ομάδες GLI και REP παρουσίασαν, στον ίδιο περίπου βαθμό, σημαντική μείωση τόσο της HbA_{1c}, όσο και της πρωινής γλυκόζης νηστείας (p<0,001). Συγκεκριμένα η HbA_{1c} μειώθηκε κατά -1,74±0,9% στη GLI και κατά -1,45±0,8% στη REP, ενώ η γλυκόζη νηστείας μειώθηκε κατά -40,07±17,7 mg/dl και κατά -31,2±18,6 mg/dl αντίστοιχα. Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε μικρή μείωση της ινσουλίνης νηστείας (-1,59±11,7 μU/mL, p=0,621 στη GLI και -2,06±9,1 μU/mL, p=0,397 στη REP). Στατιστικά σημαντική αύξηση του HOMA-B% υπήρξε μόνο στη GLI (37,33±

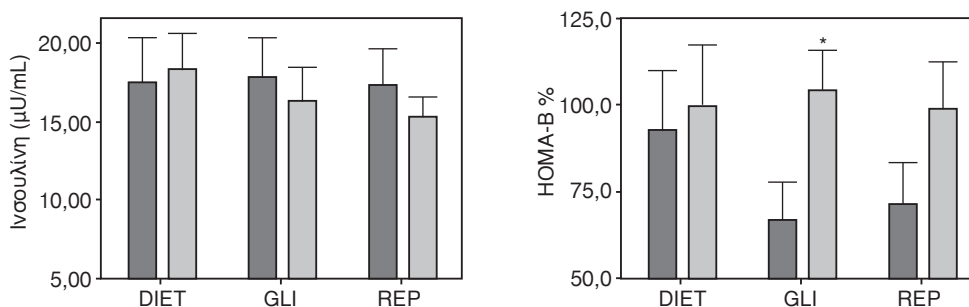
59,2 %, p=0,035 στη GLI και 27,75±62,9 %, p=0,110 στη REP). Στη GLI παρατηρήθηκε μικρή μείωση του σωματικού βάρους (-0,821±2,6 Kg, p=0,269) και του BMI (-0,31±1,09 Kg/m², p=0,298), ενώ στη REP μικρή αύξηση (0,367±2,67 Kg, p=0,604 για το σωματικό βάρος και 0,11±1,02 Kg/m², p=0,682 για το BMI). Συγκρινόμενες μάλιστα με τη DIET, στη GLI δεν υπήρξε μεταβολή, ενώ στη REP το σωματικό βάρος αυξήθηκε κατά 1,3 Kg περίπου.

Συζήτηση

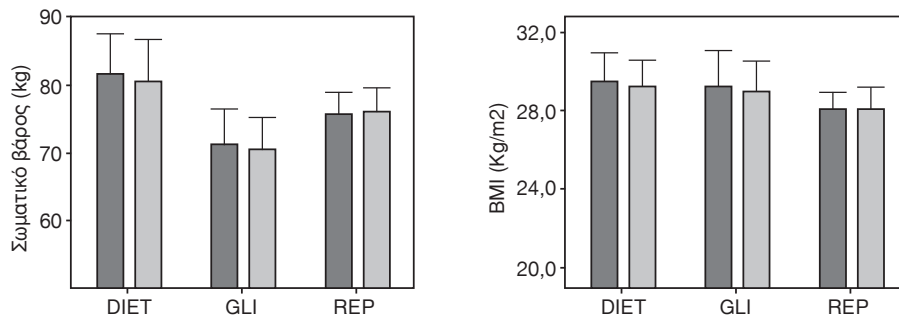
Σύμφωνα και με προηγούμενες μελέτες, γλιμεπιρίδη και ρεπαγλινίδη εμφανίζονται το ίδιο δραστικές στη ρύθμιση του ΣΔ τύπου 2.¹¹⁻¹³



Σχ. 1. Μεταβολές HbA1c και γλυκόζης νηστείας μετά το τέλος της μελέτης. ***p < 0.001.



Σχ. 2. Μεταβολές ινσουλίνης και HOMA-B% μετά το τέλος της μελέτης. *p < 0.05.



Σχ. 3. Μεταβολές σωματικού βάρους και BMI μετά το τέλος της μελέτης.

Ενδιαφέρουσα είναι η έστω και μικρή μείωση της ινσουλίνης νηστείας που παρατηρείται και στις δύο ομάδες των εκκριταγωγών. Είναι γνωστό ότι η υπεργλυκαιμία αυτή καθαυτή μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη μειονεκτική απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία, γιατί προκαλεί ρύθμιση προς τα κάτω του συστήματος της μεταφοράς της γλυκόζης, αυξάνοντας έτσι την αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁴. Σύμφωνα με παλαιότερες παρατηρήσεις, η έναρξη της θεραπείας με σουλφονουλουρίες ελαττώνει τη γλυκόζη και αυξάνει την ινσουλίνη σε υψηλότερα επίπεδα απ' αυτά που υπήρχαν πριν τη θεραπεία. Κατά τη διάρκεια μηνών παρακολούθησης και ενώ η αποτελεσματικότητα των σουλφονουλουριών στη μείωση της γλυκόζης αίματος διατηρείται, τα επίπεδα της ινσουλίνης βρίσκονται πλέον σε χαμηλότερα επίπεδα απ' αυτά που είχαν φθάσει αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά σε υψηλότερα απ' αυτά που υπήρχαν πριν τη θεραπεία. Η παρατήρηση αυτή αποδίδεται στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια χρόνιας αγωγής, η μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης αντανακλά, μέσω της μείωσης της υπεργλυκαιμίας και της μείωσης του φαινομένου της γλυκοτοξικότητας, την αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας¹. Επιπροσθέτως τα μη σουλφονουλουρικά εκκριταγωγά αλλά και η γλιμεπιρίδη προκαλούν ταχύτερη και μικρότερης διάρκειας έκκριση ινσουλίνης. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η ρεπαγλινίδη, όσο και η γλιμεπιρίδη μειώνουν την υπεργλυκαιμία με μικρότερη έκκριση ινσουλίνης σε σχέση με τις παλαιότερες σουλφονουλουρίες^{15,16}. Η μικρότερη έκκριση ινσουλίνης, αλλά και η αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας ως αποτέλεσμα βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου, θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα μειωμένα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας μετά το τέλος της θεραπείας με τα συγκεκριμένα εκκριταγωγά.

Η μεγαλύτερη αύξηση της λειτουργικότητας

των β-κυττάρων που παρατηρείται από τη χορήγηση της γλιμεπιρίδης οφείλεται στην επίτευξη της γλυκαιμικής ρύθμισης με ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας σε σχέση με την ομάδα της ρεπαγλινίδης. Η ρεπαγλινίδη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1,5 h. Έτσι τα επίπεδα της ινσουλίνης επιστρέφουν γρήγορα στα επίπεδα της βασικής έκκρισης, περίπου σε 4-6 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου¹⁶.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με σουλφονουλουρίες σχετίζεται με αύξηση του βάρους. Μάλιστα στη μελέτη UKPDS η χορήγησή τους είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του βάρους κατά 2-3 Kg¹⁷. Πιστεύεται ότι η αύξηση αυτή οφείλεται στην αναβολική δράση των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης, σε συνδυασμό με μειωμένη απώλεια θερμίδων από τα ούρα λόγω βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου¹⁸. Μικρότερη αύξηση του βάρους έχει παρατηρηθεί και με τα μη σουλφονουλουρικά εκκριταγωγά⁸. Ωστόσο, η γλιμεπιρίδη φαίνεται να παρουσιάζει ευνοϊκότερη επίδραση στο σωματικό βάρος, γεγονός που υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες^{19,20}.

Συμπερασματικά, η γλιμεπιρίδη παρουσιάζει σε σχέση με τη ρεπαγλινίδη παρόμοια υπογλυκαιμική δράση χωρίς αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ευνοϊκότερη επίδραση στο σωματικό βάρος και στη λειτουργικότητα των β-κυττάρων με παρόμοια μεταβολή στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και ευκολότερο δοσολογικό σχήμα. Έτσι, πλεονεκτεί έναντι της ρεπαγλινίδης και πρέπει να προτιμάται ως αρχική φαρμακευτική επιλογή. Ωστόσο, από τη χρησιμοποίηση των μη σουλφονουλουρικών εκκριταγωγών μπορεί να ωφεληθούν ασθενείς με ακανόνιστο ωράριο γευμάτων και εκσεσημασμένη μεταγευματική υπεργλυκαιμία²¹, αλλά ίσως και ασθενείς σε προωμότερα στάδια διάγνωσης ΣΔ, καθώς είναι άγνωστος ο ακριβής χρόνος έναρξης του ΣΔ τύπου 2.

Abstract

Iliadis F, Alevizos M, Baltatzi M, Savopoulos Ch, Hatzitolios A, Karamitsos D. Metabolic effects of glimepiride and repaglinide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes. *Hellen Diabetol Chron* 2006; 4: 295-299.

The aim of the study was to compare the action of glimepiride and repaglinide in glucose control and basic metabolic parameters of type 2 diabetic patients. Forty four patients (27 females, 17 males), with recently diagnosed type 2 diabetes, were randomized in three groups: DIET group: diet only, GLI: diet plus glimepiride, REP: diet plus repaglinide. We evaluated fasting plasma glucose (FPG), glycosylated haemoglobin (HbA1c), b-cell function and body weight at baseline and after 18 weeks of treatment. In GLI and REP groups there was statistically significant reduction of HbA1c and FPG ($p < 0.001$). Reduction of fasting insulin was observed in GLI and REP groups, but not statistically significant. Significant increase of HOMA-B% was observed in GLI group only ($p = 0.035$). Body weight and BMI changes were not statistically significant in all groups, but showed more favourable variation in GLI group. In recently diagnosed type 2 diabetes, glimepiride and repaglinide are equally effective in diabetes control but glimepiride increases b-cell function without change in body weight.

Βιβλιογραφία

1. Καραμήτσος Δ. Φαρμακευτική θεραπεία με δισκία: Διαβητολογία, θεωρία και πρακτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη 2000: 115-29.
2. Wallace MT, Matthews RD. The drug treatment of type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes, 3rd ed, 2003: 45.1-45.18.
3. Bell HD. Type 2 diabetes mellitus: What is the optimal treatment regimen? *Am J Med* 2004; 116: 23S-29S.
4. Giorgino F, Lanola L, Leonardi A. Pathophysiology of type 2 diabetes: Rationale of different oral antidiabetic treatment strategies. *Diabetes Res Clin Pract* 2005: S22-S29.
5. Hu S, Wang S, Fanelli B, et al. Pancreatic beta-cell K (ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 444-52.
6. Nattrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (suppl 3): S21-S31.

7. Davis NS. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabet Complications* 2004; 18: 367-76.
8. Παππάς ΙΣ, Σωτηρόπουλος Α, Αποστόλου Ο. Νεότερα αντιδιαβητικά δισκία Ι. Στο: Τούντας ΔΧ, εκδ. Σακχαρώδης Διαβήτη, θεωρία – πράξη 2η εκδ. 2003: 423-50.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-19.
10. Wallace MT, Levy CJ, Matthews RD. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
11. Luis Bautista J, Bugos C, Dimberger G, Atherton T. Efficacy and safety profile of glimepiride in Mexican American patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2003; 25: 194-209.
12. Jovanovic L, Dailey G 3rd, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharm* 2000; 40: 49-57.
13. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomised, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther* 2003; 25: 472-84.
14. Καραμήτσος Δ. Αιτιολογία-παθογένεια του σακχαρώδη τύπου 2: Διαβητολογία, θεωρία και πρακτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη 2000: 45-60.
15. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp H-J, Schüler E, Roßkamp R. Long term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride: a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28: 419-25.
16. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001; 358: 1709-16.
17. Montori MV, Dinnen FS. Currently available oral hypoglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. In: Gerstein CH, Haynes RB, eds. Evidence-based diabetes care 2001: 277-94.
18. Bailey CJ, Day C. Antidiabetic drugs. *Br J Cardiol* 2003; 10: 128-36.
19. Bugos C, Austin M, Atherton T, Viereck C. Long-term treatment of type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: a meta-analysis abstract. *Diabet Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S47.
20. Scholz GH, Schneider K, Knirsch W, Becker G. Efficacy and tolerability of glimepiride in daily practice: a non-interventional observational cohort study. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 597-604.
21. Kimmel B, Inzucchi SE. Oral agents for type 2 diabetes: An Update. *Clin Diabet* 2005; 23: 64-76.

Λέξεις κλειδιά:

HbA1c
Δείκτης HOMA

Key words:

HbA1c
HOMA index