

Συνδυασμός αντιδιαβητικών δισκίων και ινσουλίνης – σύγκριση με συμβατική ινσουλινοθεραπεία σε δευτεροπαθή αστοχία σουλφονουλουριών (Προοπτική μελέτη – πρόδρομη ανακοίνωση)

Χ. Μανές
Κ. Μικούδη
Γ. Πίγγας
Δ. Καραγιάννη
Δ. Σκούτας
Χ. Αρσενίου
Γ. Σκαραγκάς

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 έχει χαρακτηριστεί ως προϊούσα νόσος. Κατά τη φυσική πορεία πολλοί ασθενείς χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία μετά τη δευτεροπαθή αστοχία των αντιδιαβητικών δισκίων. Ο σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας 2 (δύο) θεραπευτικών σχημάτων α) συνδυασμού αντιδιαβητικών δισκίων και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης (ομάδα Α) και β) συμβατικής ινσουλινοθεραπείας δηλαδή σχήματος 2 (δύο) δόσεων ινσουλίνης ημερησίως (ενδιάμεσης και ταχείας δράσης) (ομάδα Β). Στην ομάδα Α περιελήφθησαν 54 ασθενείς (άνδρες 28) με μέση ηλικία και διάρκεια νόσου (έτη) 67.46 ± 8.09 και 15.04 ± 7.16 αντίστοιχα. Στην ομάδα Β ήταν 51 ασθενείς με μέση ηλικία (έτη) 62.98 ± 13.38 και διάρκεια νόσου (έτη) 19.04 ± 8.8 . Οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν μετά από χρονικό διάστημα 3 μηνών από την έναρξη εκάστου θεραπευτικού σχήματος. **Αποτελέσματα:** Στην ομάδα Α η HbA1c μειώθηκε κατά $1,72 \pm 1,79\%$ ενώ στην ομάδα Β η μείωση ήταν $1,12 \pm 1,28$ ($p < 0,05$). β) Η αύξηση του βάρους σώματος (kg) ήταν $0,94 \pm 2,94$ στην ομάδα Α, ενώ στην ομάδα Β $2,62 \pm 3,28$ ($p < 0,05$) γ) Μέση δόση ινσουλίνης/kg ήταν $0,24 \pm 0,08$ (ομάδα Α) ενώ στην ομάδα Β ήταν $0,61 \pm 0,16$ ($p < 0,05$). δ) Στην ομάδα Α ο κίνδυνος αποτυχίας στη μείωση της HbA1c σε ικανοποιητικά επίπεδα ήταν πάντα μικρότερος σε σχέση με την ομάδα Β (σχετικός κίνδυνος < 1) ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος, διάρκεια ΣΔ και ηλικία έναρξης ινσουλινοθεραπείας. **Συμπέρασμα:** Η παρούσα μελέτη έδειξε βραχυπρόθεσμα αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δισκίων και ινσουλίνης σε σύγκριση με το συμβατικό σχήμα των δύο ενέσεων ινσουλίνης σε ασθενείς με δευτεροπαθή αστοχία των αντιδιαβητικών δισκίων.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2 θεωρείται προϊούσα νόσος. Οι θεραπευτικές προσπάθειες με διαιτητικές οδηγίες, άσκηση και χρήση αντιδιαβητικών δισκίων παύουν να είναι αποτελεσματικές, ως προς την ικανοποιητική ρύθμιση, ύστερα από χρονικό διάστημα που ποικίλλει (10-15 έτη) σε μεγάλο ποσοστό του διαβητικού πληθυσμού και καθίσταται αναγκαία η χρήση ινσουλίνης.¹

Β' Παθολογική Κλινική,
Διαβητολογικό Κέντρο,
Γ.Π.Ν. «Παπαγεωργίου»,
Θεσσαλονίκη

Τα θεραπευτικά σχήματα ινσουλινοθεραπείας αφορούν συνήθως τη χρήση 2 (δύο) ενέσεων ινσουλίνης ημερησίως (μίγμα ταχείας και ενδιάμεσης δράσης), σπανιότερα δε τη χρήση 2 (δύο) ενέσεων ενδιάμεσης δράσης και 1 (μία) ταχείας ή τέλος εντατικοποιημένου σχήματος (3 ενέσεων ταχείας δράσης προγευματικά και 1 ένεσης ενδιάμεσης δράσης ως βασική έκκριση).

Ο συνδυασμός αντιδιαβητικών δισκίων και ινσουλίνης έχει δοκιμασθεί παλαιότερα σε πολλές μελέτες, με ασαφή όμως αποτελέσματα στην μετα-ανάλυση του συνόλου των μελετών που ακολούθησε^{2,3}, ωστόσο θεωρείται πιο αποδεκτός από τους ασθενείς.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής προσπάθειας ήταν να συγκριθούν τα δύο σχήματα: ινσουλινοθεραπείας α) το σύνηθες σχήμα των 2 (δύο) ενέσεων ινσουλίνης ημερησίως και β) αυτό του συνδυασμού αντιδιαβητικών δισκίων με ινσουλίνη (1 δόση συνήθως) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και απουσία ικανοποιητικής ρύθμισης παρά τη χορηγηθείσα μέγιστη δόση αντιδιαβητικών δισκίων, κυρίως ως προς την μείωση της γλυκαιμίας και αύξηση του βάρους σώματος.

Οι παραπάνω παράμετροι μελετήθηκαν κατ' αρχάς βραχυπρόθεσμα.

Ασθενείς – Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 105 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 άνδρες 53, γυναίκες 52 που εμφανίζουν αδυναμία ικανοποιητικής ρύθμισης με τη μέγιστη δόση σουλφονουριών (HbA1c=8,6±1,65 φ.τ. 4,5-5,5). Η μέση ηλικία και η διάρκεια νόσου ήταν 65,29±11,16 και 16,98±8,21 έτη αντίστοιχα.

• Η ομάδα Α περιελάμβανε τους ασθενείς που τέθηκαν σε σχήμα συνδυασμού αντιδιαβητικών δισκίων με ινσουλίνη (1 δόση ημερησίως) n=54 ασθενείς (άνδρες 28, γυναίκες 26) με μέση ηλικία και διάρκεια ΣΔ (έτη) 67,46±8,09 και 15,04±7,16 αντίστοιχα. Το βάρος σώματος (kg) ήταν 69,84±8,79, η HbA1c=8,84±1,73% και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) 26,66±3,02. Η ομάδα Β περιελάμβανε 51 ασθενείς (άνδρες 25, γυναίκες 26) που τέθηκαν στο συμβατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας (2 - δύο - ενέσεων). Η μέση ηλικία (έτη) ήταν 62,98±13,38 και η μέση γνωστή διάρκεια του ΣΔ (έτη) 19,04±8,8. Το βάρος (kg) ήταν 68,22± 12,08, η HbA1c 8,34±1,54% και ο BMI 25,36± 3,02.

• Κάθε ομάδα επανεκτιμήθηκε σε διάστημα 3 (τριών) μηνών από την έναρξη του νέου θεραπευ-

τικού σχήματος ως προς την επιτευχθείσα γλυκαιμική ρύθμιση, πρόσληψη βάρους και υπολογισμού του σχετικού κινδύνου αποτυχίας μείωσης της HbA1c σχετικά με ορισμένους παράγοντες (ηλικία, διάρκεια ΣΔ, HbA1c και BMI κατά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας).

Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκαν το Student's t-test (κατά ζεύγη και μη κατά ζεύγη) και υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος αποτυχίας ικανοποιητικής μείωσης της HbA1c.

Αποτελέσματα

1) Στην ομάδα Α η μείωση της HbA1c ήταν σημαντική μετά την προσθήκη ινσουλίνης (8,84±73% προς 7,19±1,19%, p<0,05). Επίσης σημαντική ανευρέθηκε η πρόσληψη βάρους (kg) στο διάστημα των 3 μηνών (69,84±8,79 προς 70,79±9,04, p<0,05).

2) Στην ομάδα Β επιτεύχθηκε ομοίως σημαντική μείωση της HbA1c (8,34±1,54% προς 7,26±1,28%, p<0,05) ενώ η αύξηση βάρους (kg) ήταν σημαντική (68,22±12,08 προς 70,84±11,86 (p< 0,05).

3) Συγκρίνοντας τη μέση τιμή της διαφοράς της HbA1c στην ομάδα Α που επιτεύχθηκε σε κάθε άτομο της ομάδας Α (1,72±1,79%) με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας Β (1,12±1,44%) βρέθηκε ότι η μέση μείωση στην ομάδα Α ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (p<0,05).

4) Αντίθετα η μέση τιμή της ανάκτησης βάρους (kg) κάθε ατόμου ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α (2,62±3,28 προς 0,94±2,96 (p<0,05).

5) Η μέση δόση ινσουλίνης (u/kg) ήταν σημαντικά μειωμένη (0,24±0,08) στην ομάδα Α, σε σύγκριση με την ομάδα Β (0,61±0,1) p<0,05, όπως ήταν αναμενόμενο.

6) Ερευνώντας περαιτέρω αν υπάρχουν παράγοντες που θα μπορούσαν να επιδράσουν στη μείωση της γλυκαιμίας που επιτεύχθηκε με την προσθήκη 1 (μίας) δόσης ινσουλίνης στην ομάδα Α, εν σχέσει με την ομάδα Β εξετάσαμε το σχετικό κίνδυνο αποτυχίας μείωσης της HbA1c κατά 1,7% (μέση τιμή μείωσης HbA1c στην ομάδα Α). Εξετάστηκαν οι παράγοντες: α) ΔΜΣ≥25 και <25, β) διάρκεια ΣΔ (έτη) ≥15 και <15, γ) ηλικία ≥65 έτη και μικρότερη των 65 ετών και δ) η HbA1c κατά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας ≥8%. Στις παραπάνω περιπτώσεις ο σχετικός κίνδυνος αποτυ-

Πίνακας 1. Σχετικός κίνδυνος αποτυχίας μείωσης της HbA1c σε ασθενείς με συνδυασμό αντιδιαβητικών δισκίων και ινσουλίνης σε σχέση με ασθενείς που λαμβάνουν 2 δόσεις ινσουλίνης ημερησίως σε σχέση με διάφορες παραμέτρους

Παράγοντες	Σχετικός κίνδυνος	Διάστημα εμπιστοσύνης
BMI ≥15	0,92	0,03
<15	0,66	0,05
Διάρκεια ΣΔ (έτη) ≥15	0,98	0,033
<15	0,63	0,033
Ηλικία (έτη) ≥65	0,88	0,03
<65	0,85	0,02
HbA1c ≥8%	0,81	0,02
<8%	0,80	0,03

χίας μείωσης της HbA1c ήταν πάντοτε μικρότερος της μονάδος δηλ. ανύπαρκτος πρακτικά (0,63-0,92) (Πίν. 1).

Συζήτηση

Η παρούσα ερευνητική προσπάθεια έδειξε ικανοποιητικά αποτελέσματα από την προσθήκη μιας δόσης ινσουλίνης προ του ύπνου (συνήθως ενδιάμεσης δράσης) στη γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 που ελάμβαναν τη μέγιστη δόση των αντιδιαβητικών δισκίων. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι το θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης-αντιδιαβητικών δισκίων ήταν αρκετά επιτυχές, όσον αφορά τη γλυκαιμική ρύθμιση σε επιλεγμένους ασθενείς^{4,5}.

Το σκεπτικό για τη χρήση ινσουλίνης προ του ύπνου βασίζεται στην παθογένεια της υπεργλυκαιμίας νηστείας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Εάν δηλαδή η ένεση ινσουλίνης κατά την κατάκλιση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της υπεργλυκαιμίας νηστείας σε επίπεδα ικανοποιητικά τότε η ημερήσια χορήγηση σουλφονουριδίων θα είναι πιο αποτελεσματική στη διατήρηση ευγλυκαιμίας (κατά το δυνατόν) στο υπόλοιπο 24ωρο. Είναι ήδη γνωστό πως η ηπατική παραγωγή γλυκόζης ευθύνεται κυρίως για την πρωινή υπεργλυκαιμία⁶. Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης καταστέλλεται άμεσα από την ινσουλίνη και έμμεσα από την ικανότητα της ινσουλίνης να καταστέλλει τη λιπόλυση και κατά συνέπεια τη γλυκονογένεση^{7,8}. Φαίνεται λοιπόν πως η βραδινή δόση ινσουλίνης (μεταξύ 10 μ.μ. και 12 μεσάνυχτα) έχοντας τη μέγιστη δράση της τις πρώτες πρωινές ώρες ανταγωνίζεται κυρίως το φαινόμενο της Αυγής (Dawn Phenomenon). Σύγκριση των δύο θεραπευτικών σχημάτων (δηλαδή δύο δόσεις ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης ή τεσσάρων

δόσεων ινσουλίνης ημερησίως) και συνδυασμού αντιδιαβητικών δισκίων και ινσουλίνης έγινε από την Yki-Jarvinen πριν 11 (έντεκα) χρόνια⁴. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 3 μήνες όπως και στη δική μας μελέτη. Στο τέλος της μελέτης και οι δύο ομάδες διαβητικών ασθενών που θεραπεύονταν με τα παραπάνω σχήματα είχαν ανάλογη μείωση της γλυκοζυλιωμένης Hb, ενώ στη δική μας μελέτη η μείωση της HbA1c ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που αντιμετωπίζονταν με το συνδυασμό ινσουλίνης-δισκίων. Η διαφορά με τη μελέτη της Jarvinen οφείλεται στο γεγονός ότι στην ομάδα των ασθενών που ελάμβανε μόνο ινσουλίνη υπήρχαν και ασθενείς με εντατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας (4 ενέσεις ημερησίως). Η παρούσα μελέτη περιελάμβανε μόνο ασθενείς με σχήμα 2 (δύο) ενέσεων ινσουλίνης ημερησίως. Επίσης βρέθηκε από την ομάδα της Jarvinen, πως η αύξηση του βάρους σώματος ήταν μικρότερη στην ομάδα που ελάμβανε το συνδυασμό ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων, όπως και στη δική μας μελέτη.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει επίσης την ευνοϊκή δράση της προσθήκης ινσουλίνης, ως υποκατάστατο (ή υποβοήθηση) της βασικής έκκρισης ινσουλίνης σε ασθενείς με αποτυχία στη θεραπευτική προσπάθεια με σουλφονουριδίες⁹.

Η UKPDS 57 μελέτη (μέρος της UKPDS) ερευνήσε τα αποτελέσματα της προσθήκης ινσουλίνης σε αποτυχία ρύθμισης με σουλφονουριδίες σε σύγκριση με τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία σε μακροχρόνια βάση (6 έτη)¹⁰. Στη διάρκεια της μελέτης αυτής η μείωση της γλυκοζυλιωμένης Hb ήταν πιο σαφής στην ομάδα που αντιμετωπίζονταν με συνδυασμό ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων, παρά σε όσους θεραπεύονταν με το συμβατικό σχήμα των 2 (δύο) ενέσεων δηλαδή ανάλογα αποτελέσματα με την παρούσα βραχυπρόθεσμη μελέτη. Η ανάκτηση βάρους ήταν ανάλογη και στις 2 (δύο) ομάδες. Ανάλογες παρατηρήσεις από άλλες μελέτες έχουν δείξει τη χρησιμότητα του συνδυασμού αυτού^{11,12}.

Νεότερες δε ερευνητικές προσπάθειες έχουν εστιασθεί στο είδος της ινσουλίνης που υποβοηθά περισσότερο τη βασική έκκριση και συγκρίνουν NPH ινσουλίνη με τη νέα μορφή ινσουλίνης συνθετικής (glargine). Οι μελέτες αυτές λαμβάνουν υπόψη και τις νυκτερινές υπογλυκαιμίες. Διαπιστώθηκε πως η χρήση της συνθετικής ινσουλίνης glargine ενέχει μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμικό παρά η NPH ινσουλίνη για τον ίδιο βαθμό ρύθμισης της γλυκαιμίας¹³.

Ο χρόνος έναρξης, σε σχέση με την διάρκεια του ΣΔ, αυτού του σχήματος ινσουλινοθεραπείας (προσθήκη μιας δόσης ινσουλίνης στα αντιδιαβητικά δισκία), η ηλικία του ασθενούς κατά την έναρξη της θεραπευτικής αυτής προσπάθειας, το σωματικό βάρος και η συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας (η συνολική ρύθμιση) απασχόλησαν παλαιότερες έρευνες για την καταλληλότητα των ασθενών να ενταχθούν στο σχήμα αυτό. Οι Steve V. Eldman και Robert R. Henry αναφέρουν πως κατάλληλοι ασθενείς για ανάλογη θεραπευτική αντιμετώπιση είναι όσοι έχουν Σακχαρώδη Διαβήτη με διάρκεια μικρότερη των 15 ετών, δεν είναι παχύσαρκοι (κανονικού βάρους ή υπέρβαροι) και τιμή γλυκόζης νηστείας μικρότερη από 250 mg%¹⁴.

Στη δική μας μελέτη ο συνδυασμός δισκίων – ινσουλίνης ήταν υπέροχος από το συμβατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας ανεξάρτητα από την ηλικία, τη γνωστή διάρκεια νόσου, το δείκτη μάζας σώματος (BMI) και την HbA1c κατά την έναρξη θεραπείας. Ο σχετικός κίνδυνος αποτυχίας για ικανοποιητική ρύθμιση ήταν πάντα μικρότερος της μονάδας σε σύγκριση με το σχήμα 2 (δύο) ενέσεων (Πίν. 1).

Συμπερασματικά λοιπόν η παρούσα μελέτη έδειξε την μεγαλύτερη αξιοπιστία του συνδυασμού ινσουλίνης – αντιδιαβητικών δισκίων σε ασθενείς, που απέτυχαν να έχουν ικανοποιητική ρύθμιση με τη μέγιστη δόση των αντιδιαβητικών δισκίων, σε σχέση με το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο σχήμα 2 (δύο) ενέσεων ινσουλίνης ημερησίως. Το ευεργετικό αποτέλεσμα αυτό ήταν ανεξάρτητο από την ηλικία του ασθενούς, τη διάρκεια ΣΔ, το ΔΜΣ και την προηγούμενη ρύθμιση.

Abstract

Manes Ch, Mikoudi K, Pigas G, Karagianni D, Skoutas D, Arseniou Ch, Skaragas G. Comparison of combined insulin – sulfonylurea treatment with conventional insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary failure of sulfonylureas. Hellen Diabetol Chron 2003; 2: 136-140.

The progressive natural history of type 2 Diabetes Mellitus has been well defined in the last years. So many patients will need a more active treatment to maintain glucemic control e.g. the addition of insulin. In the present study we compared the regimen of combination therapy (bedtime insulin plus oral sulfonylureas – Group A) with the conventional one e.g. that of two injections of insulin per day in type 2 diabetic patients (Group B) in patients failing with maximum doses of sulfonylureas. In Group A were inclu-

ded 54 patients (men 28), mean age 67.46±8.09 and duration of Diabetes Mellitus 15.04±7.16 years. In Group B have been included 51 patients (type 2), mean age 62.98±13.38 yrs and mean known duration of Diabetes Mellitus 19.04±8.8 yrs. The two groups were followed for 3 months. Results: 1. In the patients of Group A the mean reduction of HbA1c was 1,72±1,9% whereas the mean reduction of HbA1c in Group B was significantly lower 1,12±1,28% (p<0,05). The weight gain was also significant lower in Group A than in Group B (kg) 0,94±2,94 vs 2,62±3,28 p<0,05. Mean daily insulin dose (u/kg) was also lower in Group A (0,24±0,08) than in Group B (0,62±0,16, p< 0,05) as has been expected. 2. The relative risk of failure to reduce HbA1c levels in the acceptable range was lower in Group A in comparison to Group B (RR <1) independently of age, duration of Diabetes, BMI or former glycemic control. Conclusion: The present study showed that the therapeutic regimen of combination oral agents plus insulin is a reliable option in comparison to conventional treatment of 2 (two) daily injections of insulin in patients with sulfonylurea failure.

Βιβλιογραφία

1. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
2. Groop LC, Widen E, Ekstrand A, et al. Morning or bedtime NPH insulin combined with sulfonylurea in treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 831-834.
3. Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, et al. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A metaanalysis. *Diabetes Care* 1992; 15: 953-955.
4. Yki-Jarvinen H, Kauppila E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1992; 327: 1426.
5. Riddle MC. Evening insulin strategy. *Diabetes Care* 1990; 13: 676-679.
6. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 1240-1243
7. Turner RC, Holman RR. Insulin use in NIDDM. Rationale based on pathophysiology of disease. *Diabetes Care* 1990; 13: 1011-1014.
8. Koivisto VA. Insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16 (suppl 3): 29.
9. Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. *Diabetes Care* 1998; 21: 1052-1057.
10. Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study Group: Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK. *Prospective Diabetes Study. Diabetes Care* 2002; 25: 330-336.

11. *Riddle MC, Hart J, Bingham P, Garrison C, McDaniel P.* Combined therapy for obese type 2 diabetes: supper-time mixed insulin with daytime sulfonylurea. *Am J Med Sci* 1992; 303: 151-156.
12. *Shank ML, DelPrato S, DeFronzo RA.* Bedtime insulin/daytime glipizide: effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 165-172.
13. *Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J.* The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-3086.
14. *Edelman S, Henry R.* Intensive insulin therapy for patients with type II diabetes. In: *Diabetes Mellitus*, edited by LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996: 647-660.

Λέξεις κλειδιά:

Συνδυασμός αντιδιαβητικών
(δισκίων-ινσουλίνης)
Τύπου 2 ΣΔ

Key words:

Combination therapy
(oral agents plus insulin)
Type 2 DM