

Αρχική και μακροπρόθεσμη ρύθμιση των διαβητικών ασθενών τύπου 2 μετά την ένταξή τους σε ινσουλινοθεραπεία

Χ. Λούπα
Γ. Πέτρου
Σ. Γεωργίου
Ε. Γιαγουρά
Ν. Αναγνώστου
Ι. Ρενιέρης
Γ. Μαραθωνίτης
Μ. Δελέκης
Δ. Βογιατζόγλου

Περίληψη

Σκοπός: Η διαχρονική εκτίμηση της γλυκαιμικής ρύθμισης ινσουλινοθεραπευόμενου διαβητικού πληθυσμού. **Ασθενείς – Μέθοδοι:** Αναδρομική μελέτη 1.700 διαβητικών ατόμων τύπου 2. Τα δεδομένα ελήφθησαν από τις κάρτες παρακολούθησης του Εξωτερικού Διαβητολογικού Ιατρείου του Ν.Γ.Μ. «Α. Φλέμιγκ». Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το SPSS 11.5. **Αποτελέσματα:** Οι 634 από τους 1.700 ασθενείς (37,3%), μέσης ηλικίας 67,9+9,3 ετών, βρισκόταν σε ινσουλινοθεραπεία. Στους ινσουλινοθεραπευόμενους, οι άνδρες αποτελούσαν το 42,9%. Το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση μέχρι την ένταξη σε ινσουλίνη ήταν 11,8±8,1 έτη. Πρωτοπαθή αστοχία αντιδιαβητικών δισκίων παρουσίασαν 36 ασθενείς. Το 24,7% των ινσουλινοθεραπευόμενων ασθενών ήταν σε αγωγή με συνδυασμό ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων. Η μέση διάρκεια της ινσουλινοθεραπείας ήταν 3,7±5,1 έτη. Οι δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου (προ της ένταξης σε ινσουλινοθεραπεία, βέλτιστη τιμή μετά και πλέον πρόσφατη τιμή, αντίστοιχα) ήταν: HbA1c: 9,5±1,9, 7,2±1,2 και 8,1±1,7% αντίστοιχα. Σάκχαρο νηστείας (ανακλασίμετρο): 274±89, 141±50 και 200±74 mg/dL. Γλυκόζη αίματος νηστείας (βιοχημικός προσδιορισμός): 277±91, 141±56 και 184±66 mg/dL. Η σύγκριση και των τριών δεικτών έδειξε ότι η ρύθμιση μετά την ένταξη σε ινσουλινοθεραπεία ήταν σημαντικά καλύτερη ($p=0,001$, $<0,001$, $0,004$ αντίστοιχα). Όμως, ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος μετά την ένταξη, ο οποίος επετευχάνετο σε 1 στους 3 ασθενείς κατά τα 2 πρώτα έτη, διέφερε σημαντικά από την πλέον πρόσφατη επίσκεψη ($p<0,001$, $<0,001$, $0,02$, αντίστοιχα). **Συμπεράσματα:** Οι διαβητικοί ασθενείς που εντάσσονται σε ινσουλινοθεραπεία παρουσιάζουν σαφώς καλύτερη ρύθμιση, η οποία όμως με την πάροδο του χρόνου παύει να είναι τόσο καλή.

Η αστοχία (κυρίως η δευτεροπαθής) των αντιδιαβητικών δισκίων δεν είναι ασυνήθης και η επίπτωσή της αυξάνει παράλληλα με τη διάρκεια της νόσου. Έχει υπολογισθεί ότι περίπου 30% των ασθενών που θεραπεύονται με σουλφονουλορίες έχουν κακή ανταπόκριση από την αρχή (πρωτοπαθής αστοχία), ενώ στο υπόλοιπο 70% το ποσοστό δευτεροπαθούς αστοχίας είναι περίπου 4-5% κατά έτος⁸.

Το γεγονός αυτό, συν το ότι υπάρχει αύξηση της επίπτωσης του διαβήτη τύπου 2 σε νεώτερα ιδίως άτομα (δηλαδή σε ασθενείς με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, που θα ζήσουν περισσότε-

Διαβητολογικό Ιατρείο,
Α' και Β' Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν.Μ. «Α. Φλέμιγκ»,
Αθήνα

ρο με τη νόσο τους), έχουν ως αποτέλεσμα ένα μεγάλο ποσοστό διαβητικών ασθενών τύπου 2 να θεραπεύονται με ινσουλίνη ή με συνδυασμό ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων².

Είναι σήμερα γνωστό από τη μελέτη UKPDS³ ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος των διαβητικών ασθενών τύπου 2 προλαμβάνει σε μεγάλο ποσοστό τις μικροαγγειακές τουλάχιστον επιπλοκές. Σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 ενδεχομένως προλαμβάνονται και οι μακροαγγειακές επιπλοκές, βάσει των συμπερασμάτων της μελέτης DCCT/EDIC⁴. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι, καθόσον η υπεργλυκαιμία φαίνεται ότι έχει τοξικό αποτέλεσμα στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος (αποδιαφοροποίησή τους ή απόπτωση^{5,6}, η παρεμπόδιση της γλυκοτοξικότητας πιθανόν να είναι επωφελής για τη διατήρηση της λειτουργικής μάζας των β-κυττάρων⁷.

Παρόλα αυτά, υπάρχει τάση η θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία να παρατείνεται περισσότερο από όσο θα έπρεπε και ενώ η απόφαση για ινσουλίνη θα έπρεπε να έχει ληφθεί⁸, είτε λόγω άρνησης του ασθενούς, είτε λόγω έλλειψης επιμονής ή πειστικότητας εκ μέρους του ιατρού. Ο ασθενής αρνείται κυρίως από φόβο για την ένεση της ινσουλίνης⁹, ενώ κάποιοι ιατροί, της πρωτοβάθμιας κυρίως περίθαλψης, δεν αισθάνονται εξοικειωμένοι με την ινσουλινοθεραπεία, λόγω μη καλής γνώσης της εναρκτήριας δόσης και τιτλοποίησης της ινσουλίνης και φόβου των υπογλυκαιμιών². Επίσης η εκπαίδευση του ασθενούς είναι αντικειμενικά δύσκολη στον περιορισμένο χρόνο που διατίθεται για κάθε ασθενή στην καθημερινή ρουτίνα ενός εξωτερικού ιατρείου ή μιας κλινικής. Οι Wallace και Matthews¹⁰ μάλιστα φθάνουν να ισχυρίζονται ότι οι ασθενείς και οι ιατροί συχνά «συνωμοτούν σε μια σιωπηρή συμφωνία να συνεχίσουν τα από του στόματος αντιδιαβητικά για όσο το δυνατόν περισσότερο διάστημα».

Αν αυτό ισχύει και στην ελληνική πραγματικότητα, τότε απαιτείται αλλαγή στον τρόπο αντιμετώπισης και θεραπείας των διαβητικών ασθενών τύπου 2.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η εκτίμηση της άμεσης και της μακροχρόνιας ρύθμισης ενός πληθυσμού διαβητικών ατόμων τύπου 2 μετά την ένταξή τους σε ινσουλινοθεραπεία.

Ασθενείς – Μέθοδος

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που περιέλαβε 1.700 διαβητικά άτομα τύπου 2. Οι ασθενείς αυτοί παρηκολούθησαν στο Εξωτερικό Διαβητο-

λογικό Ιατρείο του Ν.Γ.Μ. «Α. Φλέμιγκ» κατά τη χρονική περίοδο 1994-2005. Τα δεδομένα ελήφθησαν από τις κάρτες παρακολούθησης του ιατρείου.

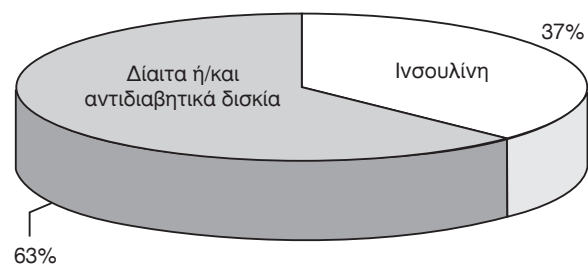
Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία), οι χρόνοι διάγνωσης του διαβήτη και της ένταξης σε ινσουλινοθεραπεία και η τυχόν ταυτόχρονη λήψη αντιδιαβητικών δισκίων. Καταγράφηκε επίσης ο γλυκαιμικός έλεγχος προ της ένταξης σε ινσουλίνη, ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος μετά την ένταξη καθώς και ο πλέον πρόσφατος έλεγχος. Ως δείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου ελήφθησαν η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), ο προσδιορισμός σακχάρου νηστείας με ανακλασίμετρο (DXT) και ο βιοχημικός προσδιορισμός γλυκόζης αίματος νηστείας. Η μεταγευματική γλυκόζη δεν μελετήθηκε, καθόσον δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία, λόγω της αναδρομικής φύσεως της μελέτης.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test κατά ζεύγη (SPSS 11.5), ενώ ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το 5%.

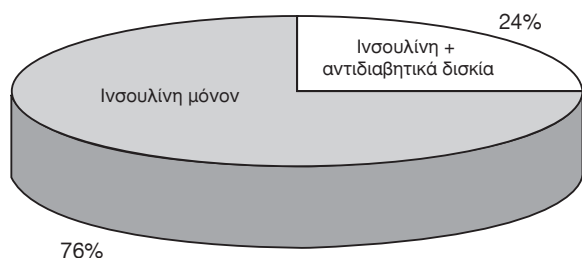
Αποτελέσματα

Σε ινσουλινοθεραπεία βρισκόταν 634/1.700 ασθενείς (37,3%) (Σχ. 1). Στους ινσουλινοθεραπευόμενους, οι άνδρες αποτελούσαν το 42,9% και οι γυναίκες το 57,1%, αντίστοιχα, ενώ η ηλικία ήταν $67,9 \pm 9,3$ έτη ($x \pm SD$). Η μέση διάρκεια της ινσουλινοθεραπείας ήταν $3,7 \pm 5,1$ έτη. Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη διάγνωση μέχρι την ένταξη σε ινσουλίνη ήταν $11,8 \pm 8,1$ έτη. Πρωτοπαθή αστοχία αντιδιαβητικών δισκίων παρουσίαζαν 36 ασθενείς και δευτεροπαθή οι λοιποί 598. Εξαιρουμένων των ατόμων με πρωτοπαθή αστοχία, ο χρόνος μέχρι τη δευτεροπαθή αστοχία ήταν $12,6 \pm 7,7$ έτη. Το 24,7% των ινσουλινοθεραπευόμενων ασθενών ήταν σε αγωγή με συνδυασμό ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων (Σχ. 2).

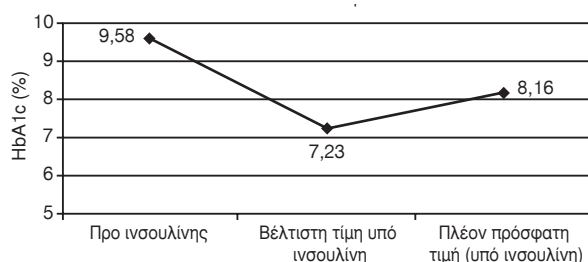
Οι δείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου (προ της



Σχ. 1. Ποσοστό ινσουλινοθεραπείας στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 ($n = 1.700$).

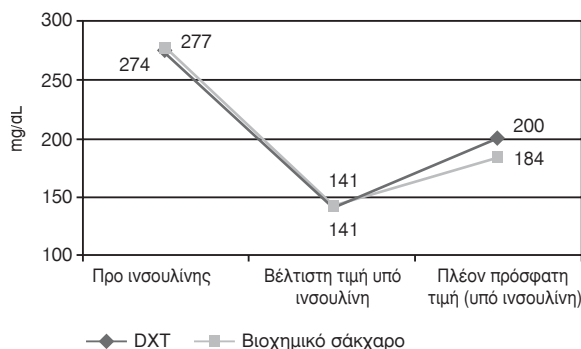


Σχ. 2. Ποσοστό συνδυασμού ινσουλίνης/αντιδιαβητικών δισκίων στους ινσουλινοθεραπευτικούς ασθενείς τύπου 2 (n = 634).

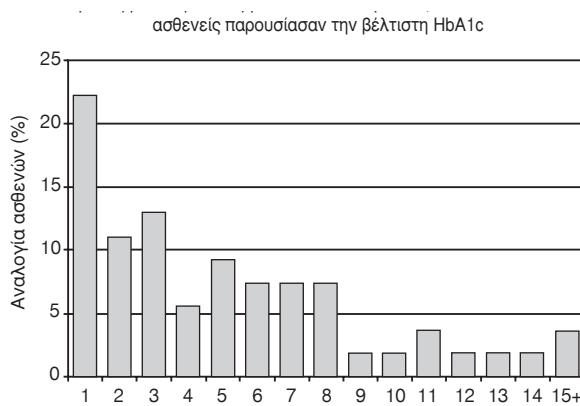


Σχ. 3. Μεταβολές της μέσης τιμής της HbA_{1c} προ και μετά την ένταξη σε ινσουλινοθεραπεία.

ένταξης σε ινσουλινοθεραπεία, βέλτιστη τιμή μετά την ένταξη και πλέον πρόσφατη τιμή) ήταν: (α) HbA_{1c}: 9,5±1,9, 7,2±1,2 και 8,1±1,7% αντίστοιχα (Σχ. 3), με φυσιολογικές τιμές εργαστηρίου < 6,2% (β) προσδιορισμός σακχάρου νηστείας με ανακλασίμετρο (DXT): 274±89, 141±50 και 200±74 mg/dL, (γ) βιοχημικός προσδιορισμός γλυκόζης αίματος νηστείας: 277±91, 141±56 και 184±66 mg/dL (Σχ. 4). Η σύγκριση και των τριών δεικτών έδειξε ότι η ρύθμιση μετά την ένταξη σε ινσουλινοθεραπεία ήταν σημαντικά καλύτερη (p=0,001, <0,001, 0,004 αντίστοιχα). Όμως, ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος μετά την ένταξη διέφερε σημαντικά από αυτόν της πλέον πρόσφατης επίσκεψης (p<0,001, <0,001, 0,02, αντίστοιχα). Με κριτήριο την HbA_{1c}, το 22,2% των ασθενών πέτυχαν τη βέλτιστη ρύθμισή τους μέσα στο πρώτο έτος από την ένταξη σε ινσουλίνη, ενώ το 11,1% μέσα στον δεύτερο χρόνο (Σχ. 5). Σύγκριση του γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών που ελάμβαναν ινσουλίνη μόνον και αυτών που ελάμβαναν ινσουλίνη σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία έδειξε ότι τα άτομα σε συνδυασμό είχαν χαμηλότερη HbA_{1c} προ της εντάξεως σε σχέση με τα άτομα που ελάμβαναν αμιγώς ινσουλίνη (p=0,041, Σχ. 6). Η βέλτιστη ρύθμιση και η πλέον πρόσφατη ρύθμιση, όμως, δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο ομάδες (Βέλτι-



Σχ. 4. Μεταβολή της μέσης τιμής DXT και βιοχημικού σακχάρου προ και μετά την ένταξη σε ινσουλινοθεραπεία.

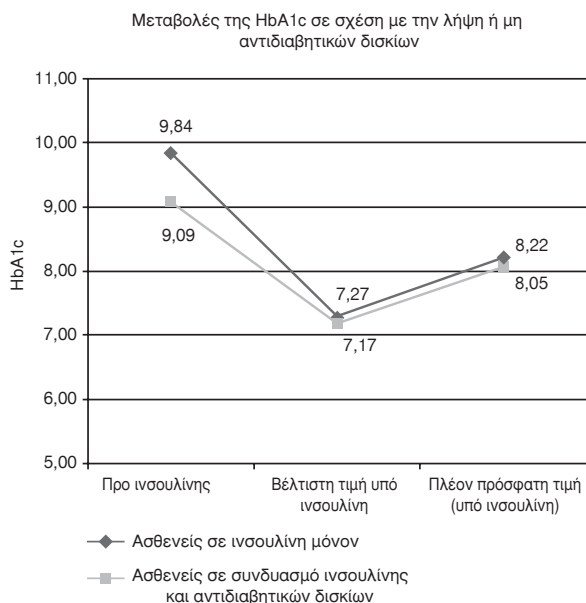


Σχ. 5. Χρόνος μετά την ένταξη σε ινσουλινοθεραπεία, κατά την οποία οι ασθενείς παρουσίασαν τη βέλτιστη HbA_{1c}.

στη HbA_{1c}: 7,1±1,2 και 7,2±1,2, αντίστοιχα, p=0,70. Πλέον πρόσφατη HbA_{1c}: 8,0±1,3 και 8,2±1,8, αντίστοιχα, p=0,51).

Συζήτηση

Είναι γνωστό από την UK Prospective Diabetes Study³ ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος των διαβητικών ασθενών τύπου 2 μειώνει τον κίνδυνο των μικροαγγειακών επιπλοκών κατά το 1/4 (κατά 25%). Στη μελέτη αυτή σημειώθηκε επίσης μείωση (παρότι μη στατιστικώς σημαντική) κατά 16% των εμφραγμάτων και των αιφνιδίων θανάτων, ενώ το διάμεσο χρονικό διάστημα ελεύθερο επιπλοκών ήταν 1-3 έτη μακρύτερο στους ασθενείς με καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Καθόσον η δευτεροπαθής αστοχία των αντιδιαβητικών δισκίων δεν είναι ασυνήθης και ο συχνότητά της αυξάνει με τη διάρκεια της νόσου, ένα μεγάλο ποσοστό των διαβητικών ασθενών τύπου 2 χρειάζεται να εντα-



Σχ. 6. Μεταβολές της HbA1c σε σχέση με τη λήψη ή μη αντιδιαβητικών δισκίων.

χθούν σε θεραπεία με ινσουλίνη, μόνη ή σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία².

Όμως λόγω της έλλειψης χρόνου στην καθημερινή πράξη και των λοιπών αιτιών που περιγράφθηκαν στην εισαγωγή, η ένταξη στην ινσουλίνη καθυστερεί περισσότερο από όσο θα έπρεπε. Στη μελέτη μας, η μέση τιμή της HbA1c κατά την ένταξη ήταν 9,6%, τιμή αρκετά υψηλότερη από την τιμή 7%, κάτω από την οποία η ρύθμιση θεωρείται καλή κατά την American Diabetes Association¹¹, ενώ κατά την International Diabetes Federation (2006) καλή ρύθμιση θεωρείται <6,5%. Η καθυστερημένη αυτή ένταξη παρατηρείται και στη βιβλιογραφία¹², που φέρει ως cutoff point για ένταξη το 9%.

Το ποσοστό (37%) των ασθενών μας που βρίσκονταν σε ινσουλिनθεραπεία είναι ίσως μικρό, καθότι ο μέσος χρόνος μέχρι την ένταξη σε ινσουλινθεραπεία στους ασθενείς μας ήταν 12 περίπου έτη και έχει υπολογιστεί ότι περίπου το 30% των ασθενών παρουσιάζουν πρωτοπαθή αστοχία στις σουλφονουλορίες ως μονοθεραπεία, και από τους λοιπούς 4-5% κατά έτος παρουσιάζουν δευτεροπαθή αστοχία στα φάρμακα αυτά¹.

Με βάση τα δεδομένα μας, οι διαβητικοί ασθενείς που εντάσσονται σε ινσουλίνη παρουσιάζουν καλύτερη ρύθμιση, με κριτήρια τόσο την HbA1c, όσο και τους προσδιορισμούς γλυκόζης με ανακλασίμετρο και με βιοχημική μέθοδο. Αυτό σημαίνει ότι οι ενταχθέντες μειώνουν την πιθανότητα των μικροαγγειακών τουλάχιστον επιπλοκών. Οι

περισσότεροι ασθενείς (1 στους 3) παρουσιάζουν την καλύτερή τους ρύθμιση μέσα στα 2 πρώτα έτη από την ένταξη σε ινσουλινθεραπεία. Με την πάροδο του χρόνου όμως η ρύθμιση παύει να είναι τόσο καλή – διατηρείται μεν καλύτερη από την προ ινσουλίνης περίοδο, αλλά ξεφεύγει από την αρχική αυστηρή φάση. Αυτό οφείλεται ενδεχομένως σε πολλούς παράγοντες που αφορούν στο τρίπτυχο ασθενούς – νόσου – ιατρού.

Ως προς τον ασθενή, φαίνεται ότι ο αρχικός ενθουσιασμός υποχωρεί λόγω της χρονιότητας της νόσου και η προσήλωση των διαβητικών στην ορθή διαίτα και άσκηση χαλαρώνει μετά την ένταξη σε ινσουλινθεραπεία. Είναι μάλιστα γενική εντύπωση ότι πολλοί ασθενείς θεωρούν ότι με την ινσουλινθεραπεία δικαιούνται να εγκαταλείψουν τη διαίτα. Επίσης, η προοδευτική αύξηση του σωματικού βάρους και ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, τον οποίον συνεπάγεται η εντατικοποιημένη ινσουλινθεραπεία, αποτελούν δυσκολίες για τους ασθενείς για την προσήλωση στον καλό γλυκαιμικό έλεγχο μακροχρόνια³. Να σημειωθεί ότι χαρακτηριστικά σε αμερικανική μελέτη (όπου τα φάρμακα χορηγούνται με επαναλαμβανόμενες συνταγές), βρέθηκε ότι ασθενείς τύπου 2 σε χρόνια ινσουλινθεραπεία χρησιμοποιούσαν το 77% μόνον της συνταγογραφούμενης ινσουλίνης¹³, ενώ σε μετα-ανάλυση ότι η συμμόρφωσή τους στην ινσουλίνη (χορηγηθείσες δόσεις ή/και μονάδες) ήταν 62-64%¹⁴.

Ως προς τη νόσο, ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια προϊούσα νόσος που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων⁷.

Τέλος, εκ μέρους του θεράποντος ιατρού, φαίνεται ότι χαλαρώνει μακροχρόνια η επαγρύπνηση και επιμονή για την προσήλωση του ασθενούς του στη σωστή διαίτα και ρύθμιση. Χαρακτηριστικά, στην προαναφερθείσα αμερικανική μελέτη¹³ οι ασθενείς των ιατρών που ήταν πιο επιθετικοί στην αντιμετώπιση του διαβήτη παρουσίαζαν καλύτερη συμμόρφωση στη λήψη της ινσουλίνης από τους ασθενείς των λιγότερο επιθετικών ιατρών.

Ανάλογα συμπεράσματα αναφέρονται στην UKPDS³. Στην πολυκεντρική αυτή μελέτη παρατηρήθηκε μια αρχική μείωση της HbA1c και του βιοχημικού σακχάρου νηστείας στους ασθενείς σε ινσουλινθεραπεία μέσα στον πρώτο χρόνο, και στη συνέχεια υπήρξε σταθερή και προοδευτική αύξηση στα επόμενα 10 έτη παρακολούθησης. Επίσης, στη μελέτη των Cramer και Pugh¹³ διαπιστώθηκε καλύτερη συμμόρφωση στους ασθενείς που εντάχθηκαν πρόσφατα σε ινσουλίνη, την οποία οι ερευ-

νητές αποδίδουν σε επιθυμία για βελτίωση της ρύθμισης και σε προσοχή στις πρόσφατα διδαγμένες μεθόδους ενέσεων.

Συνεπώς, εκτός από την επιμονή εκ μέρους των ιατρών για ένταξη σε ινσουλινοθεραπεία σε περίπτωση δευτεροπαθούς αστοχίας δισκίων, η οποία πράγματι συντελεί στην καλύτερη ρύθμιση, απαιτείται παράλληλα και μεγαλύτερη επαγρύπνηση και επιμονή εκ μέρους του ιατρού για την προσήλωση του ασθενούς στη σωστή δίαιτα και ρύθμιση μακροχρόνια. Αυτό απαιτεί αλλαγή στον τρόπο αντιμετώπισης των διαβητικών ασθενών τύπου 2.

Abstract

Loupa C, Petrou G, Georgiou S, Giagourta E, Anagnostou N, Renieris I, Marathonitis G, Lelekis M, Voyatzoglou D. Initial and long-term glucemic control of type 2 diabetic patients on insulin treatment. Hellen Nephrol 2006; 2: 135-139.

Aim: To record glycaemic control of insulin-treated diabetic patients. **Patient & Methods:** Retrospective study of 1700 type 2 diabetic patients. Data were obtained from patient records of "A. Fleming" Diabetes Outpatient Clinic. SPSS 11.5 was used for statistical analysis. **Results:** 634/1700 patients (37.3%), mean age 67.9 ± 9.3 years, were treated with insulin. 42,9% of insulin treated patients were men. The time from diagnosis to insulin initiation was 11.8 ± 8.1 years. Primary failure of oral antidiabetic agents was noted in 36 patients. 24.7% of insulin treated patients were also on oral antidiabetics. Mean insulin treatment was 3.7 ± 5.1 years. Glycaemic control indices (before insulin, optimal and most recent value, respectively) were: HbA1c: 9.5 ± 1.9 , 7.2 ± 1.2 and $8.1 \pm 1.7\%$ respectively. Fasting glucose (capillary): 274 ± 89 , 141 ± 50 and 200 ± 74 mg/dL. Fasting plasma glucose (chemistry): 277 ± 91 , 141 ± 56 and 184 ± 66 mg/dL. Comparing all three indices showed that glycaemic control improved significantly after insulin initiation ($p=0.001$, <0.001 , 0.004 , respectively). Despite that, optimal glycaemic control after insulin initiation (achieved in 1 out of 3 patients during the 2 first years of insulin treatment) was significantly superior to that of the most recent patient visit ($p<0.001$, <0.001 , 0.02 , αντίστοιχα). **Results:** Diabetic patients started on

insulin have significantly better glycaemic control, but long-term control is not as good as it was initially.

Βιβλιογραφία

1. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diab Care* 1992; 15: 737-54.
2. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E, Buse JB. A Real-World Approach to Insulin Therapy in Primary Care Practice. *Clin Diabetes* 2005; 23(2): 78-86.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose controls with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
4. The Intensive Diabetes Control and Complications trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005, 353: 2643-53.
5. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. β -Cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl 1): S154-9.
6. Kaiser N, Leibowitz G, Neshet R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 5-22.
7. Maedler K, Donath MY. Cells in type 2 diabetes: a loss of function and mass. *Horm Res* 2004; 62 (Suppl. 3): 67-73.
8. Groop LC. Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Pickup & Williams (eds), 2nd edition, Blackwell, Oxford 1997: 38.1-38.18
9. Anderson EA, Usher JA. Understanding and enhancing adherence in adults with diabetes. *Curr Diabetes Reports* 2003; 3: 141-8.
10. Wallace TM, Matthews DR. Poor glycaemic control in type 2 diabetes: a conspiracy of disease, suboptimal therapy and attitude. *Q J Med* 2000; 93: 369-374.
11. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl. 1): S4-S36.
12. Brown JB, Nichols GA. Slow response to loss of glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2003; 9: 213-7.
13. Cramer JA, Pugh MJ. The influence of insulin use on glycaemic control. How well do adults follow prescriptions for insulin? *Diab Care* 2005; 28: 78-83.
14. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diab Care* 2004; 27: 1218-1224.

Λέξεις κλειδιά:

Ινσουλινοθεραπεία
Γλυκαιμικός έλεγχος
Πρωτοπαθής αστοχία
Δευτεροπαθής αστοχία

Key words:

Insulin treatment
Glycaemic control
Primary failure
Secondary failure