

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Oral Antidiyabetik Tedavi ile Kan Şekeri Regüle Edilememiş Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedaviye İnsülin Glargin ve Tek Doz İnsülin Glulisin Eklenmesinin Etkinliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Canan ERSOY¹, Oğuz Kaan ÜNAL¹, İsmail YOĞURT², Ayşe HOYRAZLI², Seçil ÖZİŞİK², Atakan TEKİNALP², Deniz SİĞİRLİ³, Şazi İMAMOĞLU¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Biri metformin olmak kaydıyla en az iki oral antidiyabetik ilaç (OAD=Oral Anti-diabetic Drug) ile kan şekeri regüle olmayıp (Hemoglobin A1c= HbA1c= %7-10) bazal-plus insülin tedavisi alan tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. İncelenen 78 hasta dosyasından 15 hastanın bazal-plus tedavi aldığı ve devam ettiği belirlendi. Sabah açlık kan şekeri değerlerine göre insülin glargin (17:00'de) başlanıp titre edildiği, takiplerinde en yüksek postprandiyal kan şekeri değerlerine göre akşam öğününe insülin glulisin eklenip titre edildiği görüldü. İnsülin glargin sonrası sabah açlık, tokluk, gece 23:00 ve 02:00 kan şekeri değerlerinde, insülin glulisin sonrası akşam tokluk ve gece 23:00 kan şekeri değerlerinde anlamlı düşüş saptandı. HbA1c'de %8.3'ten %6.8'e anlamlı düşüş saptanırken (p<0.001), hipoglisemi ve kilo artışında anlamlı değişiklik saptanmadı. Sonuçta OAD ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalarda bazal-plus insülin tedavisinin yan etki artışı yapmadan etkili kan şekeri regülasyonu ve HbA1c düşüşü sağladığı belirlendi. Bu sonuçlarla bazal-plus tedavisinin intensif insülin tedavisine geçişte uygun bir basamak olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 DM. OAD. Bazal insülin. Bazal-plus. Kısa etkili insülin.

A Retrospective Evaluation of the Effectiveness of the Addition of Insulin Glargine and a Single Dose of Insulin Glulisine to Treatment in Patients with Type 2 Diabetes whose Blood Glucose Could not be Regulated with Oral Antidiabetic Treatment

ABSTRACT

Patients with the diagnosis of type 2 diabetes mellitus who had unregulated blood glucose (HbA1c=hemoglobin A1c=7-10%) while receiving at least 2 oral antidiabetic drugs and having basal-plus treatment added were evaluated retrospectively. Among 78 patient files examined, it was noted that basal-plus insulin therapy was started and continued in 15 patients. Insulin glargin was started at 17:00 and titrated according to fasting blood glucose values in the morning. It was noted that insulin glulisin was started and titrated at dinner preprandially with the highest postprandial blood glucose values. After insulin glargine, blood glucose levels of fasting and postprandial in the morning, 23:00 and 02:00 at night, after the insulin glulisine, blood glucose levels of dinner postprandial and 23:00 at night were significantly decreased. A significant reduction in HbA1c from 8.3% to 6.8% was detected (p<0.001), hypoglycemia and weight gain didn't change significantly. As a result, it was demonstrated that in patients who had blood glucose unregulated with OAD, basal-plus insulin therapy provided effective regulation of blood glucose and HbA1c reduction without side effects. With these results the treatment of basal-plus insulin therapy was concluded as an appropriate step in intensifying insulin treatment.

Key Words: Type 2 DM. OAD. Basal insülin. Basal-plus. Short-acting insülin.

Geliş Tarihi: 09.02.2012
Kabul Tarihi: 10.04.2012

Dr. Canan ERSOY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0224 295 00 00
e-posta: ecanan@uludag.edu.tr

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) insülin direnci ve progresif beta hücre hasarı ile karakterize kronik seyirli bir hastalıktır¹. Beta hücre rezervindeki azalma T2DM hastalarında zamanla oral antidiyabetik ilaçlar (OAD=Oral Anti-diabetic Drugs) ile kan şekeri regülasyonunun sağlanamamasına ve insülin tedavisine ihtiyaç duyulmasına sebep olmaktadır².

Çoğu diyabetik hastada sıkı glisemik kontrol ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyinin $<7\%$ olması vasküler komplikasyonların gelişimini engellemek ya da en azından geciktirmek için önerilmektedir³. Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association=ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışma Cemiyeti (European Association for the Study of Diabetes= EASD) diyet-egzersiz ve metformin tedavileri ile başarısız olunan T2DM tanılı hastalarda üçüncü basamak tedavi olarak insülin tedavisini önermektedir⁴.

İnsülin tedavisinde temel hedef fizyolojik insülin salınımını taklit etmektir. Fizyolojik salınıma en yakın uygulama öğün öncesi postprandiyal hiperglisemiyi kontrol eden kısa etkili insülinin bazal insülinle birlikte verildiği bazal-bolus tedavidir. En önemli dezavantaj çoklu enjeksiyon sayısı ve yakın glukoz monitorizasyonuna ihtiyaç göstermesidir. Diğer uygulamalar günde tek doz bazal insülin, günde iki doz premiks insülin ve son yıllarda gündeme gelen bazal-plus insülin uygulamasıdır. Bazal-plus stratejisi fizyolojik insülin salınımına en yakın bazal-bolus insülin rejimine geçişte ara basamak oluşturması açısından önemlidir^{5,6}. Bu çalışmada OAD tedavisinin yetersiz kaldığı T2DM tanılı hastalarda bazal-plus stratejisinin etkinliğini ve olası yan etki profilini retrospektif olarak değerlendirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Mayıs 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında başvurmuş olup en az iki OAD kullanan T2DM tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Biri metformin olmak kaydıyla ≥ 2 OAD alan, kan şekeri regüle olmamış (HbA1c= $\geq 7-10$), 18-70 yaş arasındaki hastaların dosyaları tarandı.

Mevcut kriterlere uyan 78 hasta saptandı. Bu hastalardan yandaş endokrinolojik hastalığı (Hipotiroidi, adrenal yetmezlik, Cushing sendromu gibi), malignitesi, morbid obezitesi (Beden kitle indeksi=BKİ> $>40\text{kg/m}^2$) ve insülin uygulama problemi olanlara (Şizofreni, serebrovasküler olay gibi) ve insülin tedavisine psikolojik direnç gösterenlere bazal-plus tedavi başlanmadığı tespit edildi.

Bazal-plus insülin tedavisi 78 hastanın 19 tanesine başlanmıştı. Bu hastalardan 4 tanesi tedavi uyumsuzluğu nedeni ile insülin tedavisini devam ettirmemişti. Tedaviyi en az 3 ay devam ettiren 15 hasta değerlendirildi.

Hastaların metformin ve sülfonilüre (SU) dışındaki ilaçları kesilerek evde glukometre ile yapılan 8 nokta kan şekeri ölçümü sonrası 0.1 U/kg insülin glargin saat 17:00'de başlanmıştı. İki günde bir sabah açlık kan şekeri ölçümüne göre doz değişim skalası veril-

mişti (Sabah açlık kan şekeri (mg/dL); $<80=-2$ ünite, $80-100=\text{değişiklik yok}$, $101-140=+2$ ünite, $141-180=+4$ ünite, $\geq 181=+6$ ünite). Sabah açlık kan şekeri regülasyonu sağlanan hastalar 8 nokta kan şekeri ölçümü ile kontrole gelmişti.

Kontrolde akşam tokluk kan şekeri ≥ 140 mg/dL olan hastalara doz skalasına göre ($140-180=2$ ünite, $181-220=4$ ünite, $\geq 221=6$ ünite) insülin glulisin saat 17:00'de başlanmıştı. 2 günde bir akşam tokluk kan şekeri ölçümüne göre doz değişim skalası verilmişti (Akşam tokluk kan şekeri (mg/dL); $<140=\text{değişiklik yok}$, $140-180=+2$, $181-220=+4$, $\geq 221=+6$). Takibe alınan hastaların 8 nokta kan şekeri ölçümü ve üçüncü ay sonunda HbA1c, yan etkiler, kilo artışı ve hipoglisemi (kan şekeri $<60\text{mg/dL}$) ile ilişkili kayıtları mevcut dosyalarından taranarak daha önceden hazırlanmış formlara kayıt edildi.

Çalışmanın analizleri SPSS 16.0 (Chicago, IL.) programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Çalışmada sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalama \pm standart sapma ile normal dağılıma uyanlar ise medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verildi. Grup içi karşılaştırmalarda verilerin dağılım yapısına göre Wilcoxon işaret testi veya eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanıldı. Çalışmada $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada 9'u kadın, 6'sı erkek toplam 15 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 53.7 ± 6.0 yıl, ortalama diyabet süresi 9.2 ± 4.6 yıl, ortalama kiloları 83.1 ± 13.6 kg, ortalama BKİ'leri 30.8 ± 4.34 kg/m^2 olarak belirlendi.

Hastaların tamamı metformin kullanırken 9 tanesi SU, 10 tanesi antihipertansif ve 7 tanesi antihiperlipidemik ilaç kullanıyordu. Onbir hastada diyabet için aile öyküsü mevcuttu. Hastaların eğitim durumu değerlendirildiğinde 2 hasta okur-yazar değilken, 10 hasta ilköğretim, 1 hasta lise ve 2 hasta üniversite mezunu olarak belirlendi.

Hastaların başlangıç, insülin glargin sonrası ve insülin glulisin sonrası aylık 8 nokta kan şekeri değerleri Tablo-I ve Şekil 1 A-D'de verildi.

Hastaların insülin glargin başlandıktan ortalama $7(4-31)$ gün sonra sabah açlık kan şekeri regülasyonu sağlanırken, insülin glulisin ile ortalama $12(2-28)$ gün sonra akşam tokluk kan şekeri regülasyonu sağlandı.

Bazal-plus İnsülin Tedavisi

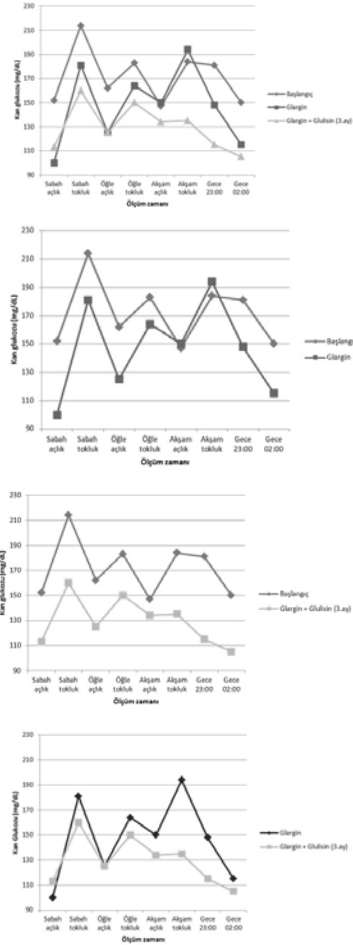
Hastaların başlangıç ile karşılaştırıldığında insülin glargin sonrası sabah açlık ($p=0.003$), sabah tokluk ($p=0.011$), gece 23:00 ($p=0.010$) ve gece 02:00 ($p=0.017$) kan şekeri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. İnsülin glargin ile insülin glargine insülin glulisin eklenmesi sonrası akşam tokluk ($p=0.021$) ve gece 23:00 ($p=0.024$) kan şekeri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. İnsülin tedavisi öncesi bazal değerlerle karşılaştırıldığında bazal-plus insülin tedavisi sonrası sabah açlık ($p=0.025$), sabah tokluk ($p=0.003$), öğle açlık ($p=0.029$), akşam tokluk ($p=0.001$), gece 23:00 ($p=0.002$) ve gece 02:00 ($p=0.020$) kan şekeri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Anlamlılık değerlerine ait veriler Tablo-I'de verildi.

Tablo I- Hastaların başlangıç, insülin glargin sonrası ve insülin glargin ile birlikte insülin glulisin sonrası kan şekeri değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	İnsülin glargin sonrası	İnsülin glargin ile birlikte insülin glulisin sonrası 3. ay	p^a	p^b	p^c
Sabah açlık (mg/dL)	152±51.98	100±17.01	113±22.57	0.003	0.096	0.025
Sabah tokluk (mg/dL)	214±49.68	181±40.23	160±44.15	0.011	0.073	0.003
Öğle açlık (mg/dL)	139 (81-308)	100 (69-257)	109 (77-221)	0.061	0.865	0.029
Öğle tokluk (mg/dL)	169 (120-283)	157 (110-228)	150 (96-277)	0.223	0.118	0.061
Akşam açlık (mg/dL)	147±41.27	150±57.72	134±55.73	0.849	0.410	0.409
Akşam tokluk (mg/dL)	184±46.76	194±69.30	135±32.16	0.684	0.021	0.001
Gece 23:00 (mg/dL)	173 (90-358)	135 (65-212)	120 (60-162)	0.010	0.024	0.002
Gece 02:00 (mg/dL)	129 (74-278)	107 (65-206)	105 (69-165)	0.017	0.244	0.020

a= "başlangıç değeri" ile "insülin glargin sonrası" karşılaştırıldığında, b= "insülin glargin sonrası" ve "insülin glargin ile birlikte insülin glulisin sonrası 3. ay" karşılaştırıldığında, c= "başlangıç değeri" ile "insülin glargin ile birlikte insülin glulisin sonrası 3. ay" karşılaştırıldığında, ± standard sapma, (minimum-maksimum)

Hastalara uygulanan insülin glargin ve glulisin dozları başlangıçtan glulisin tedavisinin 3. ayına kadar titrasyonla anlamlı şekilde artmıştı. Doz artımına rağmen ortalama kilo ve ortalama BKİ'de anlamlı değişiklik olmazken HbA1c değeri istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstererek 8.3 ± 0.95 'ten 6.8 ± 0.76 'ya gerilemişti ($p<0.001$) (Tablo-II). Hastaların kayıtları yan etki profili açısından değerlendirildiğinde 9 hastada herhangi bir yan etki görülmezken 3 hastada semptomatik hipoglisemi (Kan şekeri<60mg/dL) olduğu görüldü. Semptomatik hipoglisemi yaşayan hastalardan birinde belirgin diyet uyumsuzluğu mevcuttu.



Şekil 1 A-D:

Hastaların başlangıç, insülin glargin sonrası ve insülin glargin ile birlikte insülin glulisin sonrası 3.ay (A); başlangıç ve insülin glargin sonrası (B); başlangıç ve insülin glargin ile birlikte insülin glulisin sonrası 3.ay (C); İnsülin glargin sonrası ve insülin glargin ile birlikte insülin glulisin sonrası 3.ay (D) sekiz nokta kan şekeri ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo II- Hastalarda kullanılan insülin dozu, HbA1c düzeyi ve kilo değişimi

	Başlangıç	3. ay	p değeri
İnsülin glargin dozu (U/gün)	8 (6-11)	14 (6-46)	0.010
İnsülin glulisin dozu (U/gün)	2 (2-6)	10 (4-26)	0.001
HbA1c (%)	8.3 ± 0.95	6.8 ± 0.76	<0.001
Kilo (kg)	83.1 ± 13.6	83.66 ± 13.14	0.301
BMI (kg/m ²)	30.88 ± 4.34	31.09 ± 4.27	0.291

± standard sapma, (minimum-maksimum)

Tartışma

Çalışmamızın sonuçları OAD tedavisi ile glisemik değerleri regüle olmayan hastalara tek doz glargin ve takiben tek doz glulisin eklenmesinin HbA1c ve postprandiyal glisemi değerlerini iyileştirdiğini göstermiştir.

T2DM sıklıkla 45 yaşından sonra ortaya çıkan ve progresif beta hücre kaybı ile seyreden bir hastalıktır. Hastalar tanıdan ortalama 10-15 yıl sonra insülin kullanımına ihtiyaç duyarlar⁷. Bu dönemde kullanılan OAD ilaçlar etkisiz kalmaktadır⁷. Bizim çalışmamızda hastalarımızın ortalama yaşları 53.7 yıl, ortalama diyabet süreleri ise 9.2 yıl idi. Hastalarımızın OAD tedavi altındayken insülin tedavisine geçilmeden önceki HbA1c değerleri ortalama %8.3 idi.

HbA1c değeri glisemik kontrolün önemli bir göstergesidir. Hem açlık, hem de tokluk kan şekeri değerlerinden etkilenmektedir. HbA1c değeri hedef değer olan %7'nin çok üzerinde ise açlık glisemisinin katkısı ön plandadır. HbA1c %7'ye yaklaştıkça tokluk glisemisinin katkısı artar. OAD tedavisi altında olup hem HbA1c, hem de sabah açlık glisemisi hedef değerlerin üzerinde olan olgularda tedaviye bazal insülin eklenmesi önerilmektedir⁷. Bizim çalışmamızda HbA1c ve sabah açlık glisemisi hedef değerler olan %7 ve 100 mg/dL'nin üzerinde olduğu için (sırasıyla %8.3 ve 152 mg/dL) tedaviye bir bazal insülin analogu olan insülin glargin eklenmişti. 24 saat etkili bir insülin olması nedeniyle günün istenen bir saatine insülin glargin eklenmesi mümkündür⁷. Bizim çalışmamızda insülin glargin saat 17:00'ye eklenmişti. Bu değişiklikte sabah açlık kan şekeri 100 mg/dL düzeylerine inmişti. Buna karşın akşam tokluk kan şekeri daha belirgin olmak üzere tüm tokluk kan şekeri değerleri tüm hastalarda yüksekti.

İnsülin glulisin postprandiyal kan şekeri kontrolünde etkili olan kısa etkili analog insülinlerdendir. İnsülin glulisin etkisi 20 dakikada başlar ve 4 saat kadar sürer, öğünden 15-20 dakika önce veya öğün başlangıcından itibaren 20 dakika içinde uygulanabilir⁸. Owens ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bazal+OAD ile bazal+OAD+bir öğüne insülin glulisin alan hastalar karşılaştırılmış, insülin glulisin eklenen kolda HbA1c ortalama %0.37 daha düşük saptanmıştır. En yüksek tokluk kan şekeri değeri olan öğüne insülin glulisin eklenmesi ile beklendiği gibi sadece eklendiği öğün sonrası tokluk kan şekerinde anlamlı düşüş saptanmıştır⁹. Bizim çalışmamızda en yüksek tokluk kan şekerinin tüm hastalarda akşam öğününde olması nedeni ile insülin glulisin akşam öğününe eklenmişti. 3 ay sonunda akşam tokluk ve gece 23:00 kan şekeri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştı. HbA1c değeri ise %8.3'ten %6.8'e geriledi. Bu etki insülin glargin ve insülin glulisinin ortak etkisi olarak değerlendirildi.

Yki-Järvinen ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada insülin glargin ile tüm hipoglisemiler %33, nokturnal hipoglisemi %9 hastada görülürken, kilo artışının 2.7 ± 0.23 kg/yıl olarak gerçekleştiği bildirilmiştir¹⁰. Riddle ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada semptomatik hipoglisemi insülin glargin ile % 21 oranında görülmüştür¹¹. Owens ve ark.'nın yaptıkları çalışmada insülin glulisin ile tüm hipoglisemiler ve kilo artışı

arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır⁹. Bizim çalışmamızda semptomatik hipoglisemi varlığı 3 hastada (%20), nokturnal hipoglisemi ise 1 hastada (%6.6) kayıt edilmişti. Hipoglisemi görülen hastaların 3'ü de sülfonilüre almaktaydı. Hipoglisemilere kullanılmakta olan sülfonilürenin de katkısı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda ortalama 0.5 kg kilo artışı saptandı. Ancak etkin doz titrasyonuna rağmen insülin glargin ve glulisin tedavisi başlandıktan sonra hem kilo hem de BKİ'nde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi.

Hastaların eğitim durumu değerlendirildiğinde %80 hasta düşük eğitim düzeyine (ilkokul mezunu veya okuryazar değil) sahip olduğu halde insülin tedavisini uygulamada başarılı olduğu görüldü. Bu başarı bazal-plus tedavinin basit ve anlaşılır bir yöntem olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızın hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı gibi kısıtlayıcı yönleri olsa da bazal-plus stratejisinin intensif insülin tedavisine geçişte etkin ve başarılı bir basamak olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Uygulama kolaylığı, düşük hipoglisemi yan etkisi ve kilo aldırması etkin glisemi kontrolünün yanı sıra önemli avantajlarıdır.

Kaynaklar

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
2. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005-12.
3. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, *et al.* Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.
4. Nathan DM, Buse J, Davidson MB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
5. Ampudia-Blasco FJ, Rossetti P, Ascaso JF. Basal plus basal-bolus approach in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:75-83.
6. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M: When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough—what next? *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:257-64.
7. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones & Diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D (eds). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8th edition. United States of America: McGraw-Hill press; 2007. 661-748.
8. Helms KL, Kelley KW. Insulin glulisine: an evaluation of its pharmacodynamic properties and clinical application. *Ann Pharmacother* 2009;43:658-68.

Bazal-plus İnsülin Tedavisi

9. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020-7.
10. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
11. 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;26:3080-6.

