

Οι νέες αντιδιαβητικές αγωγές στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2

A. Μελιδώνης

Α' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο,
«Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Πειραιάς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Σημαντικές εξελίξεις στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπάρχουν τα τελευταία χρόνια. Στο πεδίο των ινκρετινικών αγωγών η νέα εξέλιξη είναι ο νέος αναστολέας DPP-4 που χορηγείται ελεύθερα σε όλο το φάσμα της χρόνιας νεφρικής νόσου, η λιναγλιπτίνη, όπως επίσης και οι ελπιδοφόροι διαφορετικοί αγωνιστές GLP-1: η βραχείας δράσης λιξισενατίδη και η εβδομαδιαίας δράσης εξενατίδη – LAR. Άλλη καινούργια αντιδιαβητική αγωγή είναι οι αναστολείς SGLT, ουσίες που αναστέλλουν τον συμμεταφορέα νατρίου – γλυκόζης στα νεφρικά σωληνάρια με συνέπεια απόκριση γλυκόζης από τα ούρα και μείωση της υπεργλυκαιμίας. Οι αναστολείς SGLT-2 μειώνουν επίσης το σωματικό βάρος και την αρτηριακή πίεση των ασθενών. Μειονέκτημά τους αποτελεί η αύξηση του κινδύνου μυκητιασιακών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων. Στον χώρο της ινσουλινοθεραπείας υπάρχει πλέον νέα βασική ινσουλίνη, η Degludec, με διάρκεια δράσης έως και 48 ωρών, με μικρότερη 24ωρη μεταβλητότητα και μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίων. Η συγχορίγηση πάντως βασικής ινσουλίνης και αγωνιστή GLP-1 φαίνεται αυτή τη στιγμή ότι αποτελεί τη νέα ελκυστική θεραπευτική προοπτική για τον ΣΔ τύπου II.

Λέξεις ευρετηρίου: Αναστολείς DPP-4, αγωνιστές GLP-1, αναστολείς SGLT-2, ινσουλινοθεραπεία.

A. Μελιδώνης
Α' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο,
«Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Πειραιά
Τηλ: 210-45 92 192, Fax: 210-45 28 185
e-mail: tzaniodiabetes@yahoo.com

New therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus

A. Melidonis

1st Department of Internal Medicine & Diabetes Center,
“Tzaneio” General Hospital of Piraeus, Piraeus, Greece

ABSTRACT: In recent years, significant progress has been made in the management of type 2 diabetes mellitus. In the field of incretin-based therapies, linagliptin is a novel DPP-4 inhibitor which is eliminated by a hepatic-biliary route, and as a result no dose adjustment is needed in patients with type 2 diabetes and renal impairment. Two novel GLP-1 Receptor Agonists have emerged as promising new options for the treatment of type 2 diabetes mellitus, lixisenatide –a short acting GLP-1 Receptor Agonist– and exenatide – a long-acting release. SGLT-2 inhibitors are a relatively new family of glucose-lowering agents that inhibit the sodium-glucose co-transporter. They reduce plasma glucose levels by increasing urinary glucose excretion. These agents can partially reduce body weight and blood pressure of the patients. The known adverse effects of SGLT-2 inhibitors include an increased risk of fungal genital infections. New developments in the field of insulin therapy include insulin degludec, a new ultra-long-acting basal insulin with a duration of action that lasts up to 48 hours. Insulin degludec lowers rates of hypoglycemia and narrows the day-to-day glucose variability. The combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist is a new and attractive therapeutic perspective in type 2 diabetes.

Key words: DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists, SGLT-2 inhibitors, insulin therapy.

A. Melidonis

1st Department of Internal Medicine & Diabetes Center,
“Tzaneio” General Hospital of Piraeus, Piraeus, Greece
Tel: (+30) 210-45 92 192, Fax: (+30) 210-45 28 185
e-mail: tzaniodiabetes@yahoo.com

1. Οι νέοι θεραπευτικοί προσανατολισμοί

Την τελευταία 20ετία υπήρξαν σημαντικές εξελίξεις στην θεραπεία του ΣΔ τύπου II. Οι τρεις θεραπευτικές κατηγορίες στα τέλη της δεκατετίας του '80 έχουν γίνει πλέον έντεκα, και οι θεραπευτικές εναλλακτικές δυνατότητες έχουν πολλαπλασιασθεί.

Συγχρόνως τα τελευταία χρόνια έχουν τροποποιηθεί και οι θεραπευτικές στρατηγικές. Από το 2006 και μετά οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι των μεγάλων επιστημονικών εταιρειών προσδιορίζουν θεραπευτικούς βήματισμούς σύμφωνους με τα δεδομένα πολλών προοπτικών μελετών και μετα-αναλύσεων. Κοινός παρανομαστής των τελευταίων πάντως αλγόριθμων (ADA, EASD 2012-ΕΔΕ 2013)¹ είναι η μετφορμίνη σαν εναρκτήρια φαρμακευτική αγωγή, οι πέντε εναλλακτικές θεραπευτικές πτυχές του 2ου θεραπευτικού βήματος ως προσθήκη στη μετφορμίνη (σουλφονυλουρίες, αναστολείς DPP-4, αγωνιστές GLP-1, πιογλιταζόνη, ινσουλίνη) βάσει κριτηρίων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, και η ίδιαίτερη αξιολόγηση του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης και ινκρετινικής αγωγής στο 3ο θεραπευτικό βήμα.

Ενισχύεται ιδιαίτερα επίσης το στοιχείο της εξατομίκευσης της αγωγής και το στοιχείο της ασθενοκεντρικής προσέγγισης που σέβεται και απαντά στις προτιμήσεις, ανάγκες, αξίες και επιλογές ζωής του ασθενούς. Μια τέτοια ασθενοκεντρική προσέγγιση διασφαλίζει την επικοινωνία, την αποδοχή συμμετοχής, τη συμμόρφωση του ασθενούς στην αγωγή, άρα και την αποτελεσματικότητα και επιτυχία της θεραπείας.

Σε αυτά τα πλαίσια θεραπευτικής στρατηγικής οι εξελίξεις στην αντιδιαβητική αγωγή είναι την τελευταία διετία ραγδαίες και ενισχύουν τις δυνατότητες επιτυχούς εξατομικευμένης και ασθενοκεντρικής ιατρικής.

Περιγράφουμε τις κυριότερες από αυτές τις εξελίξεις:

2. Νέες φαρμακευτικές αγωγές

2.1. Ινκρετινικές αγωγές

Οι ινκρετινικές αγωγές είναι οι νέες αγωγές στο ΣΔ τύπου II που κυριάρχησαν την τελευταία 7ετία. Κατηγοριοποιούνται στους αναστολείς DPP-4 και στους αγωνιστές GLP-1. Στο πεδίο των αναστολέων DPP-4 έχουμε πλέον και στη χώρα μας την κυκλοφορία ενός νέου βελτιωμένου, με ειδικές ιδιότητες αναστολέα DPP-4, την λιναγλιπτίνη. Η λιναγλιπτίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες (χορηγείται επομένως άπαξ ημερησίως), μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται κατά 94% από τα χοληφόρα και μόνο κατά 6% από τους νεφρούς.²

Αυτή η ιδιότητα δίνει στη λιναγλιπτίνη το προνόμιο να χορηγείται σε όλα τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) του διαβήτη, ακόμα και στο στάδιο 5 χωρίς αλλαγή της δόσης, με ικανή αποτελεσματικότητα (μείωση της HbA_{1c} κατά 0,6% στη σοβαρή XNN) και ασφάλεια (όχι υπογλυκαμίες). Αθροιστικά δεδομένα 19 τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III¹⁵ δείχνουν μείωση κατά 22% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με άλλες αντιδιαβητικές αγωγές. Παρόλ' αυτά αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα της αντίστοιχης προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης με «σκληρά» καταληκτικά καρδιαγγειακά σημεία.

Στον χώρο της θεραπείας με τους αναστολείς DPP-4 πρόσφατα είναι τα σημαντικά δεδομένα που προέκυψαν από την μελέτη SAVOR (διάρκεια 2,2 ετών) με χορήγηση σαξαγλιπτίνης σε σύγκριση με placebo σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η σαξαγλιπτίνη απέδειξε στη μελέτη ότι έχει ουδέτερη δράση στη καρδιά, δεν αυξάνει τον κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας ή δερματικών διαταραχών ή λοιμώξεων του ανωτέρου αναπνευστικού (ζητήματα που αποτελούσαν ερωτηματικό για όλους τους αναστολείς). Διαπιστώθηκε βέβαια μια μικρή αύξηση στη συχνότητα νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (κατά 27%) σε αυτούς που λάμβαναν σαξαγλιπτίνη (χωρίς όμως αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας) που αποδόθηκε (μετά από posthoc αναλύσεις) ότι συνέβαινε σε αυτούς που ήδη στην έναρξη της μελέτης είχαν αυξημένο σημαντικά το NT – proBNP (και άρα ισχυρή υποψία υποκείμενης καρδιακής ανεπάρκειας). Παρόλ' αυτά αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα στο θέμα αυτό των προοπτικών μελετών με άλλους αναστολείς DPP-4 (TECOS, CAROLINA¹⁶ κ.λπ.) που είναι σε εξέλιξη.

Στο πεδίο των αγωνιστών GLP-1 η θεραπευτική μας φαρέτρα μέσα στο 2014 ενισχύεται με έναν αξιόλογο νέο αγωνιστή GLP-1 τη λιξιενατίδη. Αγωνιστής βραχείας δράσεως, με χρόνο ημίσειας ζωής 2–4 h, που έχει 4–5 φορές μεγαλύτερη συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα GLP-1 (σε σύγκριση με το ανθρώπινο GLP-1), γεγονός που του επιτρέπει την άπαξ ημερησίως χορήγηση. Κυρίως «γευματικός» αγωνιστής GLP-1, αφού κατ' εξοχήν μειώνει τα μεταγευματικά σάκχαρα, ενώ στις μελέτες φάσης III η λιξιενατίδη συνδέθηκε με μείωση 0,7–1% της HbA_{1c} και με μέση μείωση του σωματικού βάρους 1–3 kg.^{5,6}

Πολύ ελπιδοφόρα είναι επίσης τα νέα για τον εβδομαδιαίο αγωνιστή GLP-1. Η εξενατίδη μακράς διάρκειας (exenatide LAR, η εξέλιξη της απλής εξενατίδης byetta που χορηγείται δις ημερησίως) είναι ο νέος εβδομαδι-

αίος αγωνιστής GLP-1 που και αυτός θα κυκλοφορήσει εντός του 2014. Η εξενατίδη ενθυλακώνεται σε μικροσφαιρίδια από τα οποία (μετά την υποδόρια ένεση) εκκρίνεται παρατεταμένα κατά τη διάρκεια μιας εβδομάδας. Από τη σειρά των μελετών DURATION φάνηκε ότι η εξενατίδη LAR παρουσιάζει μεγάλη αποτελεσματικότητα στη γλυκαιμική ρύθμιση (στις 24 εβδομάδες μειώνει την HbA1c 1,6% έναντι 0,9% της απλής εξενατίδης – byetta – και 1,1% της pioglitazone) και στην απώλεια βάρους (μείωση 2,5 kg έναντι 1,3 kg της byetta).⁷ Συχνές βέβαια οι γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα η ναυτία (13%), όμως λιγότερες σε συχνότητα συγκριτικά με την απλή εξενατίδη. Η ιατρική κοινότητα αλλά και οι ασθενείς αναμένουν με εξαιρετικό ενδιαφέρον την κυκλοφορία αυτής της νέας αγωγής που η εβδομαδιαία διάρκειά της δίνει σημαντικά συγκριτικά πλεονεκτήματα.

2.2. Αναστολείς SGLT-2

Μια νέα, πολλά υποσχόμενη αντιδιαβητική θεραπεία είναι η θεραπεία με τους αναστολείς SGLT-2.

Η νέα θεραπεία βασίζεται στην αναστολή δράσης των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLTs) που διαμεσολαβούν στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο και συμβάλλουν στην επαναρρόφηση γλυκόζης (ως γνωστόν καθημερινά 180 g γλυκόζης διηθούνται στο σπείραμα και μόνον 0,8 g απεκκρίνονται από τα ούρα ανά 24ωρο).

Οι SGLTs είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες που ενέχονται όχι μόνο στη μεταφορά γλυκόζης αλλά και στη μεταφορά ωσμωτικά δραστικών ουσιών και διαφόρων ιόντων διά μέσου του εντερικού επιθήλιου και του επιθηλίου του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου.⁸

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι SGLTs. Ο SGLT1 που εκφράζεται κυρίως στο γαστρεντερικό τμήμα (και πολύ λιγότερο στο S3 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου) και είναι υπεύθυνος για την απορρόφηση της γλυκόζης της τροφής, και ο SGLT2 που εκφράζεται κατά προτεραιότητα στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου και είναι υπεύθυνος για τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης. Στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου πραγματοποιείται το 90% της συνολικής επαναρρόφησης της γλυκόζης. Με τη δράση του SGLT2 και τη συνεπακόλουθη νατριοεξαρτώμενη διαδικασία μεταφοράς γλυκόζης συσσωρεύεται γλυκόζη στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων, και ακολούθως η γλυκόζη αυτή με την επίδραση των γλυκομεταφορέων (GLUT2) καταλήγει στο διάμεσο υγρό, στα περισωληναριακά τριχοειδή και τελικά στη κυκλοφορία.

Η αναστολή επομένως των SGLT2 συμμεταφορέων μειώνει την επαναρρόφηση της γλυκόζης και συμβάλλει στη μεγαλύτερη απέκκρισή της στα ούρα και άρα στη μείωση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα. Σε αυτή την αντιπεργλυκαιμική δράση της αναστολής των SGLT-2 επένδυσε η φαρμακευτική βιομηχανία και έρευνα, και μετά από πολλά έτη μελέτης (φάσεις I, II, III) και έγκρισης από διεθνείς κανονιστικούς οργανισμούς (FDA και EMEA) προτείνεται η νέα θεραπευτική κατηγορία των γλιφοζινών ή αναστολέων SGLT-2.

Οι πλέον γνωστοί εγκεκριμένοι αναστολείς είναι η νταπαγλιφοζίνη (κυκλοφορεί πλέον και στην Ελλάδα) και η καναγλιφοζίνη. Οι αναστολείς αυτοί είναι απολύτως εκλεκτικοί SGLT-2 αναστολείς (1200 φορές περισσότερο εκλεκτικοί αναστολείς του SGLT-2 συγκριτικά με το SGLT1) και επιτυγχάνουν μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 1–4 h με χρόνο ημισείας ζωής 12–17 h. Μελέτες φάσης III έχουν δείξει μείωση της HbA1c κατά μέσον όρο 0,9% σε διαβητικούς ασθενείς ως μονοθεραπεία και 0,6% ως προσθήκη σε άλλες αντιδιαβητικές αγωγές.

Η γλυκοζουρία που προκαλούν έχει ευεργετικές επιδράσεις στο βάρος των ασθενών (μείωση 2–3 kg) ενώ η ωσμωτική διούρηση συμβάλλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μείωση 4–5 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης). Δεν προκαλούν εξάλου (λόγω της παθοφυσιολογικής δράσης τους) υπογλυκαιμίες. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αύξηση του κινδύνου ουρολοιμώξεων (OR=1,4) και των μυκητιασικών αιδιοκολπικών λοιμώξεων (περίπου 8–10% έναντι 3% στην ομάδα ελέγχου). Πάντως η μακροχρόνια ασφάλεια των νέων αυτών αγωγών θα τεκμηριωθεί με τις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας που διενεργούνται αυτή τη περίοδο και θα ολοκληρωθούν στα προσεχή λίγα χρόνια.^{9–11}

2.3. Ινσουλινοθεραπεία – Νεότερα

Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων ή βασικής ινσουλίνης και γευματικού υπερταχέως αναλόγου ινσουλίνης και δισκίων (basal-plus σχήμα) είναι τα πλέον συνήθη και δόκιμα ινσουλινοθεραπευτικά σχήματα στον ΣΔ τύπου II. Πρόσφατα στο θεραπευτικό οπλοστάσιο των βασικών ινσουλίνων (glargine, detemir) προστίθενται και νέα εξελιγμένα μόρια με μικρότερη μεταβλητότητα – ενδοατομικότητα κατά τη διάρκεια του 24ώρου, άρα με πλέον σταθερά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα, με συνέπεια μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίων και ιδιαίτερα νυχτερινών υπογλυκαιμίων. Τέτοια μόρια είναι η degludec και η πε-

γκυλιωμένη Lispro. Η degludec μετά τη συμπλήρωση μακρόχρονης φάσης III μελετών, πήρε έγκριση από το FDA και EMA και κυκλοφορεί πλέον και στη χώρα μας. Σε σύγκριση με την ινσουλίνη Glargine η Degludec δείχνει σε μελέτη διάρκειας ενός έτους παρόμοια αποτελεσματικότητα, αλλά σημαντικά λιγότερες (κατά 43%) νυκτερινές υπογλυκαιμίες. Επίσης η Degludec (λόγω μακρού χρόνου ημισείας ζωής: 25,4 h) μπορεί να χορηγηθεί «ευέλικτα» (με διαστήματα 8 και 40 ωρών μεταξύ των δόσεων) χωρίς να υστερεί σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.¹²⁻¹⁴

Η πεγκυλιωμένη Lispro είναι επίσης αξιόλογο ανάλογο μακράς δράσης με διάρκεια δράσης >36 h. Αναμένεται με ενδιαφέρον η ολοκλήρωση των μελετών φάσης III για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συγκεκριμένου αναλόγου.

Όμως το νέο θεραπευτικό στοιχείο, που προστέθηκε στο πεδίο της ινσουλινοθεραπείας του διαβήτη τύπου II το 2013, είναι ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και ινκρετινικών αγωγών, είτε ως συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αναστολέων DPP-4, είτε ως συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών GLP-1 (λιραγλουτίδη, εξενατίδη).¹ Φαίνεται (από πληθώρα ερευνητικών δεδομένων) ότι ο συνδυασμός αυτός (και ιδιαίτερα ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αγωνιστών GLP-1) ενισχύει την αποτελεσματικότητα της ινσουλινοθεραπείας (επί πλέον μείωση της HbA_{1c} κατά 0,5% έως 0,8%), μειώνει την ποσότητα των απαιτούμενων μονάδων ινσουλίνης, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών και εμποδίζει τη λόγω της ινσουλίνης αύξηση βάρους.

Φαίνεται επομένως ότι ένας νέος ελκυστικός θεραπευτικός ορίζοντας προβάλλει για τους διαβητικούς τύπου II και ιδιαίτερα τους παχύσαρκους διαβητικούς, στη προοπτική της ινσουλινοθεραπείας: Ο αποτελεσματικός και ασφαλής συνδυασμός βασικής ινσουλίνης, ινκρετινικής αγωγής (με πλέον προνομιακή επιλογή τους αγωνιστές GLP-1) και μετφορμίνης.

Βιβλιογραφία

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012, 35:1364–1379; Erratum in: *Diabetes Care* 2013, 36:490

- Groop PH, Del Prato S, Taskinen MR et al. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. *Diab Ob Metab* 2014, 16:560–568
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013, 369:1317–1326
- Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014, 16:38–47
- Meier J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocr* 2012, 8:728–742
- European Medicines Agency. Assessment report for GLP-1 based therapies. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf. Accessed 20 Nov 2013
- Buse J, Nauck M, Forst T et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013, 381:117–124
- Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009, 75:72–1277
- Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009, 85:513–519
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010, 33:2217–2224
- Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012, 66:446–456
- Heise T, Hermanski L, Nosek L et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012, 14:859–864
- Jonasson I, Havelund S, Hoeg-Jensen T et al. Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. *Pharm Res* 2012, 29:2104–2114
- Garber AJ, King AB, Del PS et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 379:1498–1507
- Johansen OE et al. Linagliptin and CV Risk: Metanalysis. ADA 2013 Abst 376-OR
- Rosenstock J, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: Rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Resp* 2013, 10:289–301

Ημερομηνία Υποβολής 07/08/2014
Ημερομηνία Έγκρισης 02/09/2014