

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Metformina MR — zastosowanie kliniczne

Metformin MR — clinical application

STRESZCZENIE

Metformina ma istotne znaczenie na prawie wszystkich etapach leczenia cukrzycy typu 2. Wygodną formą jej stosowania są tabletki w tak zwanym *Gel Shield Diffusion System*. Ich działanie polega na zmienionym uwalnianiu metforminy, co zwiększa jej biodostępność. Wykazano, że taka forma leku jest równie skuteczna w wyrównywaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej jak forma klasyczna oraz że powoduje mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Taką postać metforminy powinni również lepiej akceptować chorzy na cukrzycę typu 2.

Słowa kluczowe: metformina, metformina o zmodyfikowanym uwalnianiu, cukrzyca typu 2

ABSTRACT

Metformin plays an important role on nearly all stages of type 2 diabetes treatment. Easy form of metformin application are tablets in s.c. *Gel Shield Diffusion System*. This system concerns on modified release of metformin, what increases its bioavailability. Such form of metformin is as effective as classical form in compensation of carbohydrate disturbances. This form shows also lower number of adverse events from a gastrointestinal tract than classic form. It should be also better accepted by patients with type 2 diabetes.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 4, 307-311
Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 8.07.03 Przyjęto do druku: 17.11.03

Key words: metformin, metformin with modified release, type 2 diabetes

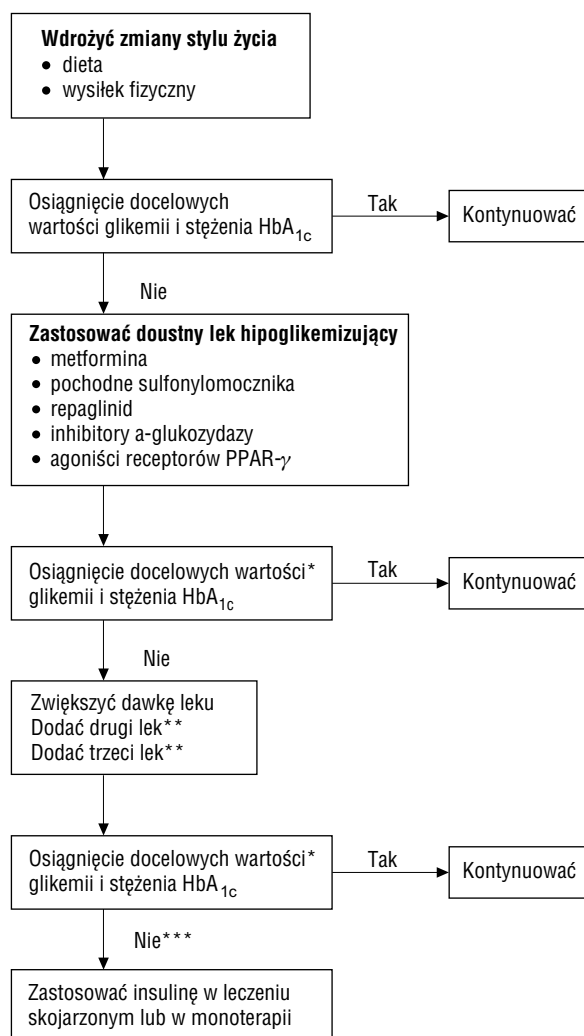
Miejsce metforminy w leczeniu cukrzycy typu 2

Etiopatogeneza cukrzycy typu 2 cechuje się wyraźną dwubiegunowością. Z jednej strony polega to na współdziałaniu czynnika genetycznego i środowiskowego, z drugiej — na współistnieniu upośledzenia wydzielania insuliny przez komórkę β oraz obwodowej insulinooporności. Upośledzenie wydzielania insuliny może być różnego stopnia i z reguły ma charakter postępujący. Sprowadza się ono do upośledzenia tak zwanej wczesnej fazy wydzielania insuliny z zachowaną, a nawet nasiloną sekrecją fazy II, związanej z produkcją insuliny *de novo*. Z czasem, w miarę rozwoju cukrzycy typu 2 dochodzi do całkowitego zaprzestania wydzielania insuliny i wówczas konieczne jest wprowadzenie insulinoterapii. Insulinooporność obwodowa dotyczy wielu narządów: wątroby ze zwiększeniem wątrobowej produkcji glukozy, tkanki mięśniowej ze zmniejszeniem syntezy glikogenu oraz tkanki tłuszczowej z nasiloną lipolizą i produkcją wolnych kwasów tłuszczowych, a przez to wpływem miazdzykorodnym oraz nasileniem insulinooporności wątrobowej.

Jak wspomniano, cukrzyca typu 2 jest zaburzeniem postępującym. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) wykazano, że przy postępującym charakterze schorzenia nie jest możliwe ograniczanie się do jednego modelu terapeutycznego, ponieważ wówczas wskaźniki gospodarki węglowodanowej będą się stopniowo pogarszać, niezależnie od początkowego dobrego wyniku terapii [1]. Na tej podstawie *European Diabetes Policy Group* (EDPG) opracowała schemat stopniowego wdrażania coraz bardziej intensywnych metod

lecniczych w miarę postępu schorzenia i wyczerpywania się dotychczas stosowanych sposobów. Leczenie cukrzycy typu 2 rozpoczyna się więc od wdrożenia odpowiedniej diety i zwiększenia aktywności fizycznej, następnie wprowadza się monoterapię lekami doustnymi, leczenie skojarzone 2 i 3 lekami doustnymi, łączone leczenie insuliną i preparatami doustnymi, aż do monoterapii insuliną (ryc. 1, wg [2]).

Niemal na każdym z tych etapów terapeutycznych istotną rolę w schemacie leczniczym odgrywa metformina. Od chwili pierwszej rejestracji w Europie w 1959 roku, a szczególnie od rejestracji w Stanach Zjednoczonych w 1995 roku, metforminę sto-



*Jeśli chory jest szczupły i nie ma innych czynników ryzyka miażdżycy, można rozważyć leczenie farmakologiczne od wartości: stężenie HbA_{1c} > 7,5%, stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo ≥ 7,0 mmol/l (> 125 mg/dl); **po uprzednim osiągnięciu tolerowanej dawki dotychczas stosowanego leku; dotychczas stosowanego leku; dotychczas stosowanego leku z innej grupy; ***Stężenie HbA_{1c} > 7,5%

Rycina 1. Miejsce metforminy w schemacie leczenia cukrzycy typu 2 (wg [2])

suje się coraz powszechniej [3]. Jej miejsce w terapii cukrzycy typu 2 udokumentowały przede wszystkim wyniki prac amerykańskich [4, 5], w których wykazano nie tylko znaczenie metforminy dla zmniejszenia obwodowej insulinooporności — ważnej cechy patogenetycznej cukrzycy typu 2, lecz również wskazano na jej znaczne bezpieczeństwo. Umożliwiło to szersze zastosowanie tego leku, w wyższych dawkach zapewniających pełną skuteczność. Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej po stosowaniu metforminy ocenia się na 0,024 przypadków na 1000 pacjentolat [6]. W monoterapii cukrzycy typu 2 z otyłości metformina jest lekiem z wyboru na początku leczenia, co szczególnie podkreślono w wynikach badania UKPDS, w którym właśnie w monoterapii cukrzycy typu 2 osiągnięto dobre rezultaty w grupie leczonej intensywnie, nie wywołując przy tym przyrostu masy ciała [7]. W grupie chorych na cukrzycę typu 2 z otyłością w badaniu tym uzyskano stężenie HbA_{1c} równe 7,4%, natomiast w grupie leczonej konwencjonalnie po 10 latach stężenie to wynosiło 8,0%. Poza brakiem przyrostu masy ciała wykazano również zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [7]. Badanie De Fronzo i wsp. [4] dotyczące 289 chorych na cukrzycę typu 2 (NIDDM, *non-insulin-dependent diabetes mellitus*) ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 29 trwało pół roku i wykazano w nim obniżenie glikemii na czczo średnio o 2,9 mmol/l. Obniżenie stężenia HbA_{1c} po półrocznym leczeniu metforminą wyniosło średnio 1,4%. Również w wielu innych badaniach prospektywnych z zastosowaniem metforminy wykazano jej skuteczność w monoterapii [3].

W schemacie EDPG [2] kolejnym rozwiązaniem terapeutycznym jest leczenie skojarzone lekami doustnymi z grup o różnych mechanizmach działania. W odniesieniu do metforminy wykazano jej skuteczność zarówno w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika [8], jak i z akarbozą [9]. Wyczerpanie skuteczności działania pochodnych sulfonilomocznika i innych leków doustnych stanowi wskazanie do rozpoczęcia leczenia insuliną. Bardzo wygodnym rozwiązaniem początkowej insulinoterapii w cukrzycy typu 2 jest łączne stosowanie insuliny i metforminy. Pomaga ono nie tylko wyrównać cukrzycę, ale sprzyja zmniejszeniu zapotrzebowania na insulinę oraz ułatwia zmniejszenie masy ciała, która przy monoterapii insuliną najczęściej wzrasta [10]. W badaniu obejmującym 50 chorych na cukrzycę typu 2 z otyłością leczonych już insuliną dodanie metforminy sprzyjało lepszemu wyrównaniu cukrzycy przy obniżeniu stężenia insuliny w osoczu [11]. Dodanie metforminy do insulinoterapii w cukrzycy typu 2, poza poprawą

jej wyrównania i zapobieganiem przyrostowi masy ciała, korzystnie wpływało na gospodarkę lipidową, na przykład obniżając stężenie cholesterolu frakcji LDL o 15%. Czasowe przerwanie uzupełniającego leczenia metforminą powodowało ponowny wzrost wskaźników lipidowych, mimo związanego z wycofaniem metforminy podwyższenia dawki insuliny [12].

Jak wynika z przedstawionych danych, metformina w klasycznej postaci, stosowana z reguły kilka razy na dobę, ma duże znaczenie w całym schemacie leczniczym cukrzycy typu 2. Ponadto, odgrywa ona również ważną rolę w procesie zapobiegania cukrzycy. W badaniach amerykańskiego Programu Prewencji Cukrzycy Typu 2 (DPP, *Diabetes Prevention Programme*) [13] wykazano bowiem, że stosowanie metforminy u osób zagrożonych cukrzycą typu 2 (z nieprawidłową glikemią na czczo lub nieprawidłową krzywą cukrową) zmniejszało ryzyko zachorowania o 35%. Warto dodać, że u osób młodszych i ze znaczną otyłością, skuteczność tej terapii była zbliżona do skuteczności interwencji w postaci diety i zwiększenia wysiłku fizycznego, mimo że w całym programie zmiana trybu życia była skuteczniejsza niż leczenie metforminą [13]. Pozostaje zatem pytanie dotyczące skuteczności zapobiegawczej w wypadku łącznego zastosowania zmiany stylu życia oraz metforminy.

Wszystkie powyższe dane wskazują na istotną rolę metforminy we współczesnej diabetologii, mimo że nadal do końca nie wyjaśniono mechanizmów jej antydiabetogennego działania.

Mechanizm działania metforminy i kinetyka wchłaniania z przewodu pokarmowego

Mimo braku dokładnych danych dotyczących działania przeciwhiperглиkemicznego metforminy, opisano już wiele mechanizmów jej wpływu na procesy metaboliczne.

Metformina, czyli 1,1 dimetylbiganid, podobnie jak inne preparaty biguanidów (fenformina, buformina), jest spokrewniona strukturalnie z guanidyną. Fenforminę, uważaną za najsilniej działający biguanid, ostatecznie wycofano ze spisów leków z uwagi na toksyczność, a zwłaszcza duże ryzyko kwasicy mleczanowej. Metformina, ze względu na brak długiego łańcucha bocznego fenyletylowego, jest mniej hydrofobowa, co wpływa na wiele jej właściwości, a zwłaszcza mniejszą toksyczność [14].

Do podstawowych efektów metabolicznych tego leku należą: obniżenie produkcji glukozy przez wątrobę, zwiększony obwodowy wychwyt glukozy,

zmniejszenie jelitowego wchłaniania glukozy oraz zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę.

Zmniejszenie przez metforminę wątrobowej produkcji glukozy wpływa na jeden z bardzo istotnych mechanizmów powstawania hiperglikemii w cukrzycy typu 2. Mniejsze wytwarzanie glukozy przez komórki wątrobowe wynika z redukcji glukotoksyczności, ale także z obniżenia oksydacji lipidów i zmniejszenia ilości wolnych kwasów tłuszczowych [15]. Znamienne zmniejszenie produkcji glukozy przez wątrobę aż o 26% u chorych na cukrzycę typu 2 niezależnie od masy ciała stwierdzili De Fronzo i wsp. [16], wskazując równocześnie na związek tego zjawiska z obniżeniem stężenia glukozy we krwi.

Pewne znaczenie w działaniu metforminy przypisuje się hamowaniu przez nią jelitowego wchłaniania glukozy. Lek ten gromadzi się w ścianie przewodu pokarmowego: przełyku, żołądka, a przede wszystkim jelita. Gromadzenie się w ścianie przewodu pokarmowego w stężeniu kilkadziesiąt razy przekraczającym stężenie w surowicy umożliwia hamowanie czynnego transportu glukozy przez zmniejszenie wytwarzania ATP w komórkach jelitowych. Do takiego efektu działania metforminy są jednak potrzebne znacznie wyższe stężenia leku niż stosowane w warunkach klinicznych [17].

Najważniejszym mechanizmem działania metforminy jest niewątpliwie wpływ na receptorowe i postreceptorowe efekty insuliny w tkankach obwodowych, zwiększający wrażliwość na ten hormon. Powoduje ona większe powinowactwo do insuliny receptorów na monocytach oraz zwiększenie liczby tych receptorów znajdujących się na erytrocytach. Wykazano również jej wpływ na zwiększenie aktywności związanej z receptorem kinazy tyrozynowej, odpowiedzialnej za przekazanie sygnału insulinowego z podjednostki β receptora na takie struktury postreceptorowe, jak na przykład substraty receptora insulinowego [18–20].

Bardzo istotne jest działanie metforminy polegające na nasileniu stymulowanego przez insulinę transportu glukozy przez błonę komórkową w mięśniach szkieletowych. Odbywa się to głównie dzięki redystrybucji transporterów glukozy GLUT 1 i GLUT 4 z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do błony komórkowej. Metformina nasila także ekspresję genu syntezy GLUT 1 [21, 22].

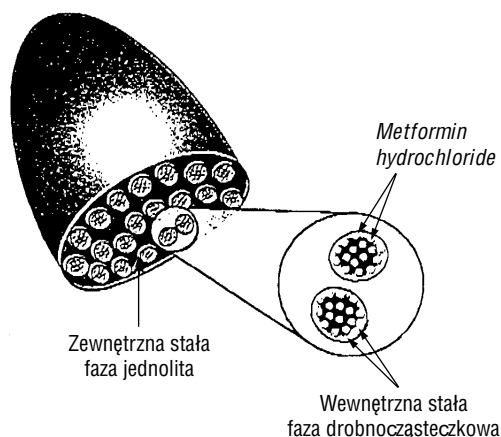
Metformina zwiększa zarówno tlenową, jak i beztlenową przemianę glukozy, co przejawia się na przykład nasilonym tworzeniem glikogenu przez aktywację jego syntazy [18]. Ponadto, obniża stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL,

podwyższa stężenie cholesterolu frakcji HDL, zmniejsza stężenie lipoproteiny (a), wpływa antyagregacyjnie na płytki krwi, prawdopodobnie przez hamowanie betatromboglobuliny i tromboksanu B2, oraz obniża stężenie fibrynogenu, a także nasila aktywność fibrynolityczną wskutek podwyższenia tPA i obniżenia PAI-1 [3]. Z punktu widzenia powikłań cukrzycy ważne jest hamowanie tworzenia produktów zaawansowanej glikacji, co wynika prawdopodobnie z efektu działania grupy chemicznej wspólnej dla pochodnych guanidyny [23].

Metformina w tradycyjnej postaci wchłania się w ciągu 6 godzin w jelicie cienkim, a ponieważ nie wiąże się z białkami osocza, ulega szybkiej dystrybucji. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 2–3 godzinach, a po 12 godzinach jest wydalona w 90%, głównie przez nerki. Jednak nie jest ona całkowicie wchłaniana w przewodzie pokarmowym. Proces ten po osiągnięciu szczytu trwa jeszcze do 6 godzin, co wynika z faktu, że w jelicie grubym wchłanianie metforminy z przewodu pokarmowego ustaje [18, 24].

Formuła metforminy MR i jej znaczenie kliniczne

Doświadczenie kliniczne z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi wskazuje, że pacjenci lepiej akceptują preparaty stosowane raz na dobę. Ponieważ metformina jest lekiem szybko wchłaniającym się, znalezienie formuły zapewniającej długotrwałe utrzymywanie się stężenia terapeutycznego przy jednorazowym podaniu było bardzo pożądane. Miało to szczególne znaczenie z powodu niepełnego i ograniczonego do obszaru jelita cienkiego wchłaniania leku. Początkowo próby z użyciem preparatów metforminy o powolnym uwalnianiu nie zapewniały jej pełnego wchłaniania, co powodowało małą biodostępność leku [25]. Dopiero uzyskanie tabletki o przedłużonym uwalnianiu z opóźnioną migracją z żołądka umożliwiło stosowanie kliniczne [26] i synchronizację wchłaniania preparatu z dynamiką przemieszczania się treści pokarmowej. Dzięki takiej formule możliwe jest stopniowe dostarczanie preparatu do jelita cienkiego, zapewniające równocześnie pełne wchłanianie i skuteczność. Na rycinie 2 przedstawiono strukturę metforminy o przedłużonym uwalnianiu, polegającą na systemie podwójnej hydrofilności polimerów (*Gel Shield Diffusion System*). Preparat ten, wskutek pęcznienia w żołądku w okresie przyjmowania pokarmu, zapewnia opóźnione uwalnianie metforminy, między innymi także w wyniku opóźnionego opuszczania żołądka dopiero po całkowitym otwarciu odźwiernika. System podwójnej hydrofilności powoduje zwiększanie objętości tabletki,



Rycina 2. Budowa tabletki metforminy MR z zastosowaniem tak zwanego *Gel Shield Diffusion System* (wg [27])

a dopiero następnie uwalnianie czynnej substancji [27]. Gao i wsp. [27] wykazali także możliwość stosowania w jednej dawce kilku tabletek metforminy MR (w badaniu stosowano *Glucophage XR* w dawkach 500 mg i 750 mg). Preparat metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu okazał się skuteczny w obniżaniu glikemii na czczo oraz obniżaniu stężenia fruktozaminy i glikowanych albumin oraz w normalizacji gospodarki lipidowej u chorych na cukrzycę typu 2 [28]. Zmodyfikowana formuła uwalniania zmniejszyła również częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, mimo że średnia dawka tego preparatu była wyższa w porównaniu z dawką standardowego preparatu metforminy [29].

Podsumowanie

Leki o przedłużonym lub zmodyfikowanym uwalnianiu stosuje się coraz powszechniej. Wśród preparatów przeciwcukrzycowych opracowano nowe formy pochodnych sulfonylomocznika (glipizyd GITS, gliklazyd MR; dla każdego z nich zastosowano nieco odmienne rozwiązanie). Zapewniło to nie tylko stałe stężenie leku wchłanianego z przewodu pokarmowego, lecz także większą wygodę dla pacjentów, dzięki czemu lepiej przestrzegają oni zaleceń dotyczących stosowania preparatu. Po rozwiązaniu problemów związanych z zaadaptowaniem metod powolnego uwalniania metforminy i opracowaniu preparatu o opóźnionym pasażu żołądkowym, uzyskano rozwiązanie skuteczne zarówno pod względem farmakodynamiki, jak i działania obniżającego glikemię, w postaci *Glucophage XR*, a następnie *Metformax MR*. Nowa forma metforminy stanowi niewątpliwie istotny postęp w doustnej terapii cukrzycy, zapewniając wygodne stosowanie, pełną skuteczność metaboliczną oraz mniejszą liczbę działań nie-

pożądanych niż w wypadku tradycyjnych tabletek. Niewątpliwie konieczne są jeszcze wieloletnie badania, lecz znana substancja i brak różnic w zestawieniu z lekiem klasycznym już teraz pozwalają stwierdzić, że w rozwoju doustnej terapii cukrzycy uzyskano kolejne nowe, ciekawe i skuteczne rozwiązanie.

PIŚMIENNICTWO

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
2. European Diabetes Policy Group: Podręczny poradnik postępowania w cukrzycy typu 2. *Med. Prakt.* 1999; 10 (supl. 1).
3. Sieradzki J.: Renesans metforminy. *Przegl. Lek.* 1999; 56: 331–334.
4. De Fronzo R.A., Goodman A.: Metformin Investigator Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 541–549.
5. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G. i wsp.: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 550.
6. Hien P.: Cukrzyca. Krótki kurs diabetologii. Springer PWN, Warszawa 1997.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–863.
8. Abbasi F., Kamath V., Rizvi A.A. i wsp.: Results of a placebo-controlled study of the metabolic effects of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 1863–1868.
9. Sieradzki J., Soszyński P.: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akarbozy w leczeniu cukrzycy. *Przegl. Lek.* 1999; 5: 335–339.
10. Davidson M.B., Peters A.L.: An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1997; 102: 99–104.
11. Giugliano D., Quattraro A., Consoli G. i wsp.: Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 44: 107–111.
12. Robinsón A.C., Burke J., Robinsón S. i wsp.: The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998; 21: 701–706.
13. The Diabetes Prevention Programme Research Group.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
14. Klepser T.B., Kelly M.W.: Metformin hydrochloride: an antihyperglycaemic agent. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 1997; 54: 893–899.
15. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. i wsp.: Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. *Diabetes* 1994; 43: 920–925.
16. De Fronzo R.A., Barzilai N., Simonson D.C.: Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1991; 73: 1294–1999.
17. Bailey C.: Metformin and intestinal glucose handling. *Diabet. Metab. Rev.* 1995; 11: S23–S27.
18. Dunn C.J., Peters D.H.: Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49: 721–749.
19. Marena S., Tagliaferro V., Montegrosso G. i wsp.: Metabolic effects of metformin addition to chronic glybenclamide treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 1994; 20: 15–21.
20. Stitch B.J., Woronoff K., Wiernsperger N.: Stimulation of the intracellular portion of the human insulin receptor by the antidiabetic drug metformin. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 55: 533–539.
21. Hamann A., Benecke H., Greten H. i wsp.: Metformin increases glucose transporter protein and gene expression in human fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 196: 382–389.
22. Hundal H.S., Ramlal T., Reyes R. i wsp.: Cellular mechanism of metformin action involves glucose transporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells. *Endocrinology* 1992; 131: 1165–1169.
23. Tanaka Y., Iwamoto H., Onuma T., Kawamori R.: Inhibitory effect of metformin on formation of advanced glycation end products. *Curr. Ther. Res.* 1997; 58: 693–699.
24. Tucker G.H., Casey C., Phillips P.J. i wsp.: Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 12: 235–246.
25. Pentikainen P.J.: Bioavailability of metformin: comparison of solution, rapidly dissolving tablet and three sustained release products. *Inter. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1986; 24: 213–220.
26. Gusler G., Gorsline J., Levy G. i wsp.: Pharmacokinetics of metformin gastric-retentive tablets in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 655–661.
27. Gao X., Jingdong X., Moore K.T. i wsp.: Glucophage extended release 750 mg tablets are bioequivalent in healthy fed subjects. *Diabetes* 2003; 52 (supl. 1): A108.
28. Donahne S., Marathe P., Guld T., Meeker J.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the metformin extended-release tablet versus immediate-release metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51 (supl. 2): A468.
29. Dailey G., Blonde L., Jabbour S., Resner C., Mills D.: Gastrointestinal tolerability of extended release metformin (Glucophage XR). *Diabetes* 2003; 52 (supl. 1): A444.

