

# A Revisão do Organograma Proposto pela ADA/EASD para o Início e Ajuste do Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Um Texto Aberto a Discussão e Proposto para Debate

R. Duarte

Médico Diabetologista da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal.

No final de 2008, foi publicado em simultâneo pelos órgãos oficiais da “European Association for the Study of Diabetes” (EASD) – *Diabetologia* – e da ADA (American Diabetes Association) – *Diabetes Care* – uma actualização do Consenso para o início e ajuste da terapêutica da hiperglicemia na Diabetes tipo 2 inicialmente publicado e largamente divulgado em finais de 2006 <sup>(1)</sup> e , já no final de 2007, revisto devido à, entretanto, instalada controvérsia quanto aos efeitos cardiovasculares das glitazonas, nomeadamente, da rosiglitazona <sup>(2)</sup>. Este consenso serviu de base, (conjuntamente com as recomendações da IDF - “International Diabetes Federation” <sup>(3)</sup> e das conjuntas da EASD/ESC - “European Society of Cardiology” <sup>(4)</sup> às próprias recomendações da SPD <sup>(5)</sup>, entretanto publicadas no início deste ano.

O facto destas Recomendações terem sido objecto de 2 revisões num espaço pouco superior a dois anos, reflecte alguma instabilidade na área terapêutica da diabetes tipo 2, reflexo da publicação de alguns estudos de intervenção (ACCORD <sup>(6)</sup>, ADVANCE <sup>(7)</sup>) e meta-análises (Nissen <sup>(8,9)</sup>) entretanto publicadas com resultados e interpretações controversas e largamente discutidas em fóruns internacionais. Além disso, o surgimento de novas terapêuticas, baseadas no efeito das incretinas, algumas delas já com utilização maciça nalguns países, levanta questões pertinentes quanto ao lugar que devem ocupar no presente e no futuro neste ou noutro organograma de tratamento da hiperglicemia na Diabetes tipo 2.

## OBJECTIVOS DO CONTROLO METABÓLICO: (A1c = 6%; 6,5% ou 7%?).

O aumento da mortalidade encontrada na população diabética sujeita a um tratamento mais intensivo com o objectivo de atingir a normoglicemia (A1c = 6%) no estudo de intervenção ACCORD levou à interrupção do estudo por recomendação do comité externo de Avaliação da Segurança e desencadeou uma série de reacções questionando o benefício *versus* os riscos de se procurar um tão exigente controlo metabólico. Assim, em contraste com o que, actualmente se exige para a obtenção da “normotensão” arterial e da “normolipidemia”, a “normoglicemia” deixaria de ser um objectivo essencial. Repare-se, por exemplo que ao valor de A1c de 7% recomendado pela ADA (“American Diabetes Association”) corresponde, segundo o Estudo ADAG <sup>(10)</sup>, uma glicemia média de: 154 mg/dl (8,6 mmol/l) e que a uma HbA1c de 6,5%

corresponde uma glicemia média de 140 mg/dl. Por outro lado, estudos posteriormente publicados como o ADVANCE e o VADT <sup>(11)</sup>, embora não demonstrando uma mortalidade aumentada, não conseguiram, contudo, demonstrar uma diminuição significativa da doença cardiovascular com a redução da A1c para valores inferiores a 7%. Além disso, a dificuldade em atingir o alvo de A1c inferior a 6,5% com as actuais medidas terapêuticas disponíveis está bem patente nas percentagens relativamente baixas de sucesso em ambos os estudos de intervenção e que corroboram, por exemplo o que já tinha sido evidente no Steno-2 <sup>(12)</sup>.

O efeito benéfico de uma terapêutica intensiva inicial e precoce no desenvolvimento da Diabetes tipo 2 - o chamado efeito de legado (*legacy effect*) ou “memória metabólica” evidenciado pela redução da mortalidade cardiovascular no grupo mais intensivamente tratado inicialmente, ao fim de quase uma década após concluído o estudo de intervenção no UKPDS <sup>(13)</sup>, aliás confirmando o que já era observado no já mencionado Steno-2 e no EDIC-DCCT <sup>(14)</sup> na diabetes tipo 1, é uma peça a encaixar no verdadeiro “puzzle” em que está transformada a terapêutica da hiperglicemia na Diabetes tipo 2. Assim, poderíamos neste momento, citar as últimas Recomendações da ADA acerca deste assunto sem receio de escapar ao bom senso mas onde, ressalve-se, não há uma clara diferenciação entre objectivos metabólicos para a Diabetes tipo 1 ou tipo 2. Com efeito nas habituais Recomendações para a prática Clínica da Diabetes de 2009 <sup>(15)</sup>, pode-se ler: “A secção de Controlo glicémico foi extensamente revista com base nas novas evidências e que incluem as seguintes recomendações:...

- A redução da A1c para valores inferiores a 7% está claramente demonstrada que reduz a incidência das complicações microvasculares e neuropáticas em ambos os tipos de Diabetes. Daí que se proponha o valor de A1c <7% para os adultos fora da gravidez (Evidência de nível A).
- Em ambos os tipos de Diabetes, os estudos randomizados e controlados comparando controlo glicémico intensivo *versus* controlo padrão não conseguiram demonstrar uma redução significativa nos eventos cardiovasculares durante a duração dos ensaios. O acompanhamento (*follow-up*) das coortes do DCCT e do UKPDS sugerem que uma A1c inferior a 7% logo após a altura do diagnóstico da diabetes está associada a uma redução do risco cardiovascular a longo prazo. Pelo que parece um objectivo razoável para a prevenção

- do risco macrovascular em muitos adultos (Evidência nível B).
- Sub-análises de ensaios clínicos como o DCCT, UKPDS e ADVANCE sugerem um pequeno mas acrescido benefício com valores de A1c mais próximos do normal...daí que, se esses objectivos puderem ser alcançados sem hipoglicemias significativas ou outros efeitos adversos, podem ser aplicados em doentes com curta duração da doença; expectativa de vida prolongada e sem doença cardiovascular significativa (Evidência nível B).
  - Objectivos de A1c superiores a 7% podem ser apropriados para doentes com historia de hipoglicemia grave; expectativa de vida limitada; complicações microvasculares avançadas e co-morbilidades extensas e nos diabéticos de longa duração em quem seja difícil atingir os objectivos apesar de uma educação para a gestão da doença e autocontrolo glicémico e doses eficazes de terapêutica hipoglicemiante, incluindo a insulina (Evidência nível C)".

Poderíamos resumir no seguinte quadro aquilo que nos parece ser consensual:

- Os objectivos metabólicos não devem constituir um fim em si próprio mas um meio para alcançar menor morbidade e mortalidade.
- Os objectivos metabólicos devem ser atingidos com a estratégia adequada, isto é: a medicação correcta para o doente certo.
- Um valor de A1c < (7%) 6.5%(?) é um objectivo mais favorável em doentes com terapêuticas menos hipoglicemiantes, diabetes de curta duração, mais novos e sem doença cardiovascular significativa (ADA – 09).

**Conclusão: OS OBJECTIVOS METABÓLICOS DEVEM SER INDIVIDUALIZADOS.**

## ORGANOGRAMA PROPOSTO PELA ADA/EASD PARA O INÍCIO E AJUSTE DO TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES TIPO 2 – DISCUSSÃO

### Benefícios da Terapêutica da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (Quadro I)

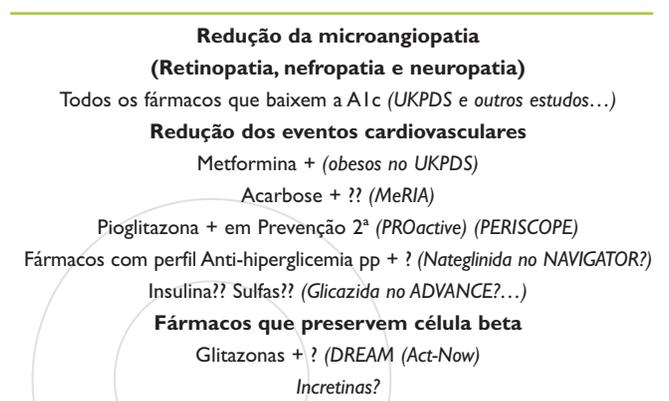
Quanto ao actual conhecimento acerca dos benefícios da terapêutica da hiperglicemia na diabetes tipo 2 podemos resumir-los quanto aos três *end-points* principais:

1. Redução das complicações microvasculares – A redução da incidência das complicações microvasculares ficou bem demonstrada no estudo UKPDS. Assim, qualquer fármaco que reduza a glicemia trará benefícios de acordo com a sua eficácia (medida pela baixa da Hb A1c). Embora sejam raros os estudos randomizados-controlados de larga dimensão comparando a eficácia de diferentes agentes terapêuticos na redução da A1c, parece ser consensual que a eficácia da insulina, metformina e sulfonilureias não foi ultrapassada pelos fármacos mais recentes <sup>(16)</sup>.
2. Redução dos eventos cardiovasculares – A redução da incidência de eventos cardiovasculares teve uma correlação pouco consistente com a baixa da A1c no UKPDS, tendo esta correlação sido mais evidente no braço da metformina <sup>(17)</sup>. A pioglitazona mostrou-se eficaz na redução

dos eventos cardio e cerebrovasculares em Prevenção 2ª no Estudo PROactive <sup>(18)</sup> e houve demonstração da redução da placa aterosclerótica no Estudo PERISCOPE <sup>(19)</sup>. Embora exista uma considerável evidência de associação epidemiológica e biológica entre a hiperglicemia pós-prandial e doença cardiovascular, não são, ainda, suficientemente comprovados os efeitos benéficos de uma terapêutica específica dirigida à hiperglicemia pós-prandial em estudos de intervenção (acarbose, nateglinida, insulinas de acção rápida?).

3. Preservação da célula beta – Até agora, só as glitazonas e as incretinas (inibidores do DPPIV) demonstraram, em estudos clínicos, ter algum potencial para a preservação do controlo metabólico ao longo do tempo, sendo, contudo, ainda prematuro incluir esta indicação terapêutica para os respectivos medicamentos.

### Quadro I - Benefícios da terapêutica da hiperglicemia na diabetes tipo 2.



### A Revisão do Organograma Proposto pela ADA/EASD para o Início e Ajuste do Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2

No final de 2007, a SPD publicou as Recomendações Nacionais para o Tratamento da Diabetes tipo 2, largamente baseadas nas Recomendações Internacionais existentes, nomeadamente as recomendações europeias conjuntas da EASD (European Association for the Study of Diabetes) e da ESC (European Society of Cardiology) quanto aos objectivos metabólicos a atingir e no Consenso conjunto da EASD com a ADA para a estratégia da terapêutica da hiperglicemia.

Nesse documento foram extensivamente analisadas e discutidas as diversas opções terapêuticas existentes e que são exactamente as mesmas da actualidade.

As bases da escolha de uma terapêutica para a hiperglicemia na Diabetes tipo 2 podem, fundamentalmente assentar nos seguintes princípios: (Quadro II)

1. EFICÁCIA – A eficácia de uma terapêutica hipoglicemiante mede-se, obviamente, pela sua capacidade em baixar a glicemia. Dadas as características fisiopatológicas da Diabetes tipo 2, essa capacidade pode ser mais ou menos evidente sobre a glicemia em jejum ou sobre a glicemia pós-prandial. É, contudo, consensual que a medida mais

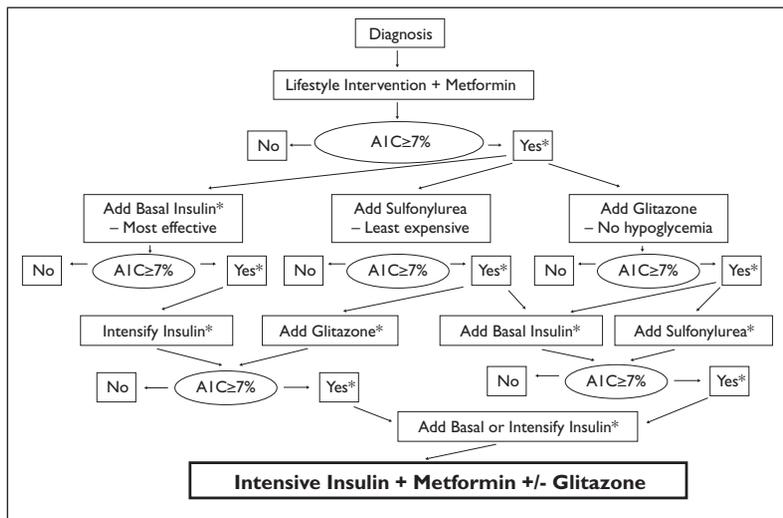


Figura 1 - Organograma inicial da EASD/ADA (2006).

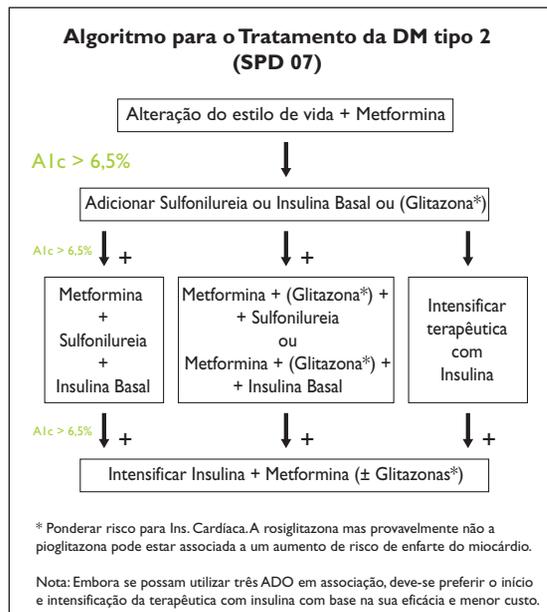


Figura 2 - Organograma EASD/ADA adaptado pela SPD, após 1ª revisão, incluindo chamada de atenção para glitazonas. Dez. 2007.

ade quada de medição da glicemia média obtém-se através do doseamento da Hemoglobina glicada ou A1c a qual representa uma glicemia média dos últimos 3 meses. O estudo ADAG demonstrou as seguintes correspondências entre a A1c e a glicemia média:

Estudo ADAG:		
Tradução da HbA1c para Glicémia Média Estimada		
HbA1c (%)	GM (mg/dl)	GM (mmol/l)
5	97	5.4
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4

2. SEGURANÇA – A segurança de uma terapêutica é essencial estar estabelecida para que ocorra a sua aprovação pelas entidades reguladoras dos medicamentos internacionais e nacionais. É habitualmente testada em ensaios pré-clínicos e clínicos com grande número de doentes e são estabelecidos os efeitos secundários, a sua gravidade e frequência, as suas indicações e contra-indicações. Na terapêutica da hiperglicemia, a ocorrência de hipoglicemia iatrogénica é o efeito secundário mais comum e a sua gravidade e frequência com que ocorre com cada terapêutica constitui um dos principais elementos a ter em conta quer numa análise custo/benefícios em termos clínicos, quer numa análise custo/efectividade em custos económicos.
3. REDUÇÃO DA MORBILIDADE E MORTALIDADE CARDIOVASCULAR – Em última análise, a terapêutica da hiperglicemia deve contribuir para uma redução ou melhoria da morbilidade/mortalidade cardiovascular na Diabetes tipo 2, sendo este o principal *endpoint* da terapêutica. A eficácia hipoglicemiante traduz um objectivo intermédio (*surrogate*) e não um fim em si mesmo. O *endpoint* princi-

- pal será, sempre, a redução das complicações da diabetes.
4. PRESERVAÇÃO DA CÉLULA BETA? (modificação da história natural da Diabetes tipo 2) – O conhecimento de que as terapêuticas habituais para a Diabetes tipo 2 não evitam a perda funcional progressiva das células beta pancreáticas e a consequente deterioração do controlo metabólico, constitui um desafio para novas terapêuticas que possam ter a capacidade de intervir preservando a função da célula beta e impedindo a progressão da doença.
  5. CUSTO-EFFECTIVIDADE – Dados os custos acrescidos das novas terapêuticas derivados do investimento na investigação e desenvolvimento de novas moléculas e do seu peso nos Sistemas de saúde tornou-se necessário avaliar da sua mais valia em termos de relação “custo/benefício económico” também.

Isto é, terá uma determinada terapêutica vantagens em termos de ganhos em saúde (menos doença, menos complicações, menos internamentos, menos incapacidade, mais e melhor vida) em relação a outra mais barata? E, sendo assim, do ponto de vista financeiro, o seu aumento de custo pode ser compensado pela redução de gastos com as complicações futuras da doença? Para dar resposta a estas questões, desenvolveram-se, assim, modelos matemáticos para a Diabetes tipo 2 que servem de base para a realização de estudos fármaco-económicos os quais pretendem poder responder a estas questões específicas para cada nova terapêutica.

**Quadro II - O paradigma da terapêutica hipoglicemiante na diabetes tipo 2.**

- Eficácia (glicemia jj, pp e A1c)
- Segurança
- Redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular
- Preservação da célula beta (modificação da história natural da diabetes tipo 2)
- Custo-efectividade

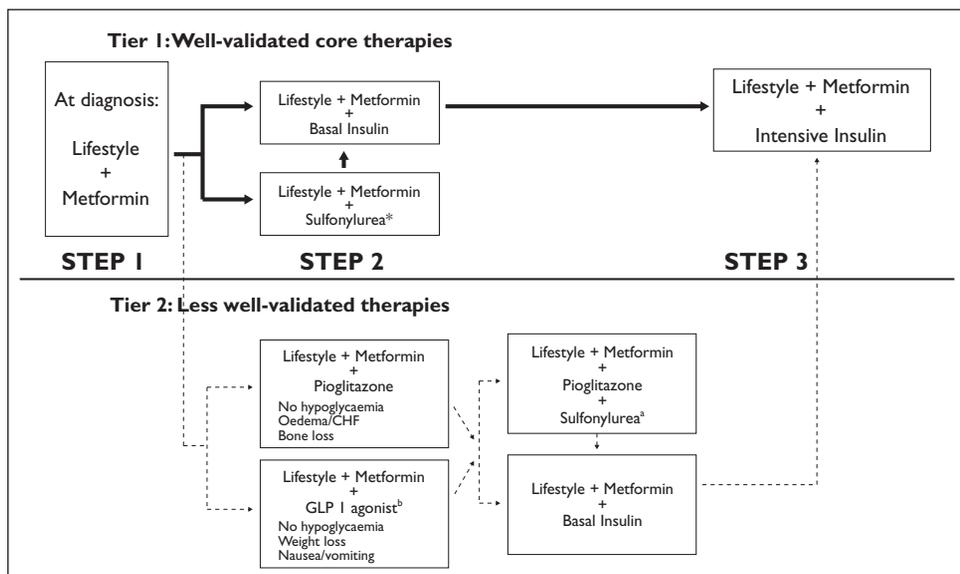


Figura 3 - Organograma EASD/ADA, revisto em 2008.

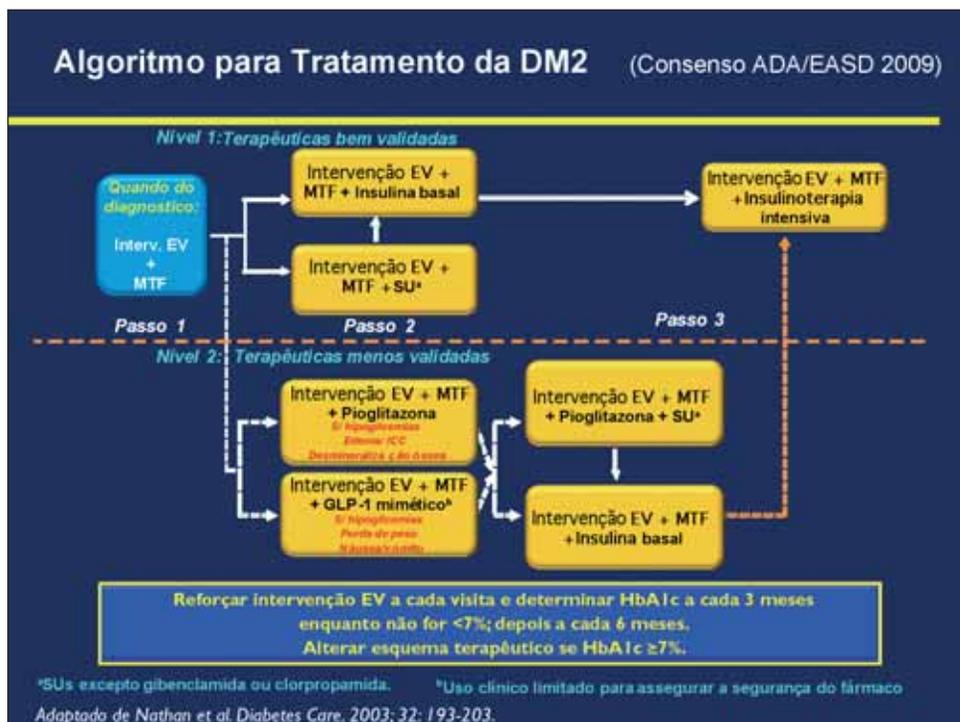


Figura 4 - (Algoritmo cedido por cortesia do Dr. J. Silva Nunes).

Ora, comparemos, então o novo organograma proposto com o anterior e analisemos as principais diferenças (Figuras 3 e 4). O organograma é dividido em dois caminhos (ou níveis): o primeiro assente nas terapêuticas consideradas bem validadas (metformina, sulfonilureias e insulina) e o segundo que inclui as chamadas terapêuticas menos bem validadas, neste caso a pioglitazona e o agonista do GLP-1 (exenatide), mas deixando de fora os inibidores da DPP-IV (gliptinas). Na terapêutica com sulfas é desaconselhada a clorpropamida (já retirada do mercado em Portugal) e a glibenclamida/gliburida pelo risco acrescido de hipoglicemias severas.

Na terapêutica com glitazonas é desaconselhada a rosiglitazona dada a possibilidade de poder aumentar o risco de eventos cardíacos isquémicos. Faz-se referência ao exenatide como não havendo utilização clínica suficiente para assegurar a sua total segurança.

Podemos avaliar estas opções terapêuticas de acordo com os princípios acima descritos:

**EFICÁCIA** – Mantém-se o objectivo metabólico de se atingir uma HbA1c inferior a 7%. Não é valorizado o objectivo específico da hiperglicemia pós-prandial, por exemplo e daí, não serem contemplados neste organograma terapias como a acarbose, as glinidas e, mesmo, as insulinas bifásicas (que se reservam para “situações especiais”).

**SEGURANÇA** – Há uma evidente preocupação com a gravidade das hipoglicemias (daí serem excluídas as sulfonilureias mais poderosas, como a glibenclamida) e a segurança cardiovascular (são salientadas as restrições ao uso da pioglitazona em doentes com potencial insuficiência cardíaca e é retirada por unanimidade dos autores, a rosiglitazona).

É-se muito prudente na utilização de novos fármacos privilegiando-se as terapêuticas bem validadas e já com largos anos de experiência. Por exemplo, argumenta-se com o potencial risco de aumento de infecções para a não inclusão dos inibidores do DPP-IV, embora o que se tem verificado até agora, tenha sido apenas um aumento discreto da incidência

de infecções respiratórias (sitagliptina) e urinárias (vildagliptina, ainda não aprovada pela FDA) de gravidade mínima.

**REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES** – Não parece ser factor primordial na escolha terapêutica dadas as poucas evidências existentes. Contudo, a metformina e a pioglitazona (em prevenção 2ª) beneficiam desta referência.

**PRESERVAÇÃO DA CÉLULA BETA** – Não é levada em conta nas opções terapêuticas.

**CUSTO-EFECTIVIDADE** – O critério utilizado foi o custo directo dos fármacos. É de salientar que os custos directos com a terapêutica da Diabetes têm aumentado vertiginosamente nos últimos anos para o que muito tem contribuído

a entrada de novas terapêuticas no mercado (glitazonas, incretinas, análogos de insulina).

Em resumo:

Para a maioria dos doentes deve-se iniciar a terapêutica mais validada com medidas dirigidas a melhorar o estilo de vida mais metformina, que deve ser titulada até à dose efectiva máxima tolerada em 2-3 meses.

Como 2º passo, deve-se privilegiar a via das terapêuticas mais bem validadas.

Com HbA1c superiores a 8,5% ou sintomas de hiperglicemia deve-se preferir utilizar a insulina (de acção intermédia ou longa).

A insulina mais metformina é uma associação particularmente eficaz para baixar a glicemia sem aumento do peso.

No 3º passo a insulino-terapia deve ser iniciada ou intensificada com insulina de acção curta ou rápida para reduzir as glicemias pós-prandiais.

Com o início da insulina devem-se descontinuar os secretagogos (sulfas ou glinidas).

Em doentes com risco acrescido de hipoglicemias devem-se preferir em 2ª opção a pioglitazona ou o exenatide (não comercializado no nosso país).

Devem-se preferir as combinações de fármacos com acções sinérgicas e complementares.

Outros fármacos como os agonistas da amilina (pramlitida não comercializada em Portugal); acarbose; glinidas e inibidores da DPP-IV (gliptinas) podem ser apropriados para doentes seleccionados...contudo não estão incluídos no organograma com as seguintes justificações:

- A sua eficácia na redução da glicemia é inferior ou equivalente aos fármacos incluídos no algoritmo.

ou:

- São relativamente mais caros.

ou:

- A experiência clínica é, ainda, limitada.

Vejamos o que os autores da presente revisão do organograma (coordenada por D. Nathan) escrevem no resumo <sup>(20)</sup>: “O Organograma de Consenso foi publicado em Agosto de 2006 com a expectativa de vir a ser actualizado, com base no aparecimento de novas intervenções terapêuticas e novas evidências que pudessem estabelecer o seu papel...” e mais adiante: “...nesta revisão, focamos as novas classes de medicamentos das quais existem mais dados e experiência clínica.”

## CONCLUSÃO

Verifica-se, contudo, neste novo organograma que se mantém a filosofia presente no inicial o que traduz, de modo global e, salvo melhor opinião, uma atitude prudente ou conservadora (“nem sempre o que é mais novo, é melhor”)...e que para muitos é, também, fortemente economicista nas opções terapêuticas.

A discussão e a discordância à volta deste Consenso da ADA/EASD coordenado por David Nathan é a prova das muitas questões que ainda existem por responder no actual panorama do tratamento da Diabetes tipo 2.

Está aberta a discussão a nível nacional também.

Valerá a pena actualizar as recentes Recomendações da SPD?

Faz sentido manter o algoritmo alternativo com recomendações dirigidas à hiperglicemia pós-prandial?

Qual o lugar no presente para as novas terapêuticas da hiperglicemia? E qual o seu impacto em termos de custos e benefícios?

## BIBLIOGRAFIA

1. Nathan M, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, et al. Management of hyperglycaemia 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. *Diabetologia*. 2006; 49: 1711-21.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al (2008). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia*. 51: 8-11.
3. Guideline for Management of Postmeal Glucose – International Diabetes Federation. 2007. [www.idf.org](http://www.idf.org)
4. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart Journal*. (2007) 28: 88-136.
5. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia e Factores de Risco na Diabetes Tipo 2 - Grupo de Trabalho da SPD: Rui Duarte, Elisabete Rodrigues, J. Sequeira Duarte, Augusto Duarte, M. M. Almeida Ruas. Contribuições de: Manuela Carvalheiro, Jorge Caldeira, José M. Boavida, Ana Fagulha, Celestino Neves, Margarida Bastos, Adriana Gonçalves, Manuel João Gomes, Pedro C. Melo, L. Gardete Correia. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2007; 2 (4) Suppl: 5-18.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.
8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2457-71.
9. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298: 1189-95.
10. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, - for the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group - Translating the A1c Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1473-8.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39.
12. Gæde P, Henrik Lund-Andersen, Parving H and Pedersen O. Effect Of A Multifactorial Intervention On Mortality In Type 2. *Diabetes N Engl J Med*. 2008; 358: 580-91.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year Follow-Up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N. Engl J Med*. 2008; 359.
14. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Dia-

- betes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Eng J Med.* 2005; 353: 2643-53.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32 (Suppl 1): S12-S54.
  16. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 386-99.
  17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352: 854-65.
  18. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1279-89.
  19. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski L, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2008.
  20. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm For the Initiation and Adjustment of Therapy - A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31 (12).

