

Tratamiento combinado de la diabetes tipo 2 *Combined treatment of type 2 diabetes*

E. Menéndez

RESUMEN

La diabetes tipo 2 constituye en la actualidad un reto para la salud pública en todo el mundo. Su incidencia está aumentando de forma considerable y secundariamente, la morbimortalidad cardiovascular asociada por macro o microangiopatía.

En estos pacientes la prevención de las complicaciones vasculares debe incluir el control de todos los factores de riesgo cardiovascular así como el de la glucemia. En los últimos años se ha demostrado que éste último ha de ser más estricto y que en muchos casos la monoterapia no consigue los objetivos establecidos. Al mismo tiempo han aparecido recientemente nuevos fármacos antidiabéticos orales con mecanismos de acción distintos.

Las posibles combinaciones de tratamiento con distintos antidiabéticos orales o bien de antidiabéticos orales con insulina son muy numerosas y han demostrado su efectividad en reducir la glucemia y la hemoglobina glicosilada, por lo que el tratamiento combinado es en la actualidad una alternativa a la insulinización en monoterapia para los pacientes con diabetes tipo 2 y mal control en monoterapia. En este trabajo se revisa la evidencia científica disponible sobre cada una de las combinaciones y sus posibles indicaciones.

El tipo de asociación necesario debe ser elegido en función de los objetivos de control individuales, del mecanismo fisiopatológico presuntamente implicado en cada caso, de la eficacia, coste y efectos secundarios de cada fármaco así como de las características de cada paciente.

Palabras clave. Diabetes tipo 2. Tratamiento combinado. Antidiabéticos orales

ABSTRACT

Type 2 diabetes at present represents a challenge to public health throughout the world. Its incidence is increasing in a considerable way and, therefore, cardiovascular morbi-mortality associated with macro or micro-angiopathy.

The prevention of vascular complications in these patients must include control of all the cardiovascular risk factors as well as of glycemia. In recent years it has been shown that the control of the latter has to be much more strict and that in many cases monotherapy does not achieve the established aims. At the same time, new oral anti-diabetic medicines have recently appeared with different mechanisms of action.

The possible combinations of treatment with different oral anti-diabetics, or else with oral anti-diabetics with insulin, are very numerous and have shown their effectiveness in reducing glycemia and the glycosylated haemoglobin. This is why the combined treatment is at present an alternative to insulinisation in monotherapy for patients with type 2 diabetes and bad control in monotherapy. In this paper the available scientific evidence on each one of the combinations and their possible indications is reviewed.

Selection of the type of association necessary will depend on the individual aims of control, on the physiopathological mechanism presumably involved in each case, on the efficacy, cost and secondary effects of each medicine, as well as on the characteristics of each patient.

Key words. Type 2 diabetes. Combined treatment. Oral anti-diabetics.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (2): 179-196.

1. Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 6 de mayo de 2002.

Correspondencia

D. Edelmiro Menéndez
Servicio de Endocrinología
Hospital de Navarra
C/Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: emenendt@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) afecta a más del 10% de la población española mayor de 35 años de edad¹ y su prevalencia no cesa de aumentar en los países desarrollados. Los pacientes diabéticos tienen un incremento en su morbimortalidad cardiovascular de al menos 3 veces, lo que disminuye su expectativa de vida, y presentan con gran frecuencia complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía)², todo lo cual acarrea un alto coste social y sanitario al afectar de una forma muy importante a su calidad de vida.

Se ha demostrado que la mejoría del control glucémico en estos pacientes es capaz de reducir la incidencia y la progresión de las complicaciones microvasculares³. En la prevención de las complicaciones el control de la glucemia debe formar parte de un tratamiento integral de todos los factores de riesgo cardiovascular, los cuales suelen agregarse en este grupo de enfermos, como son la hipertensión arterial, la hiperlipemia, la obesidad o el tabaquismo⁴.

Así pues en el momento actual, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 va dirigido no sólo a evitar la clínica de la hiperglucemia y las descompensaciones metabólicas agudas, sino a evitar la aparición o enlentecer la progresión de las complicaciones crónicas, tanto macro como microvasculares, consiguiendo de esta forma una mejor calidad de vida y una disminución de la mortalidad en este grupo cada vez más amplio de pacientes⁵.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Basándose en los estudios de los últimos años no existen dudas de la importan-

cia del buen control glucémico y las diversas asociaciones han establecido criterios de control basados en los niveles de hemoglobina glicada⁶⁻⁹ como podemos ver en la tabla 1.

Los objetivos deben ser más estrictos en los pacientes más jóvenes, ya que tienen muchas posibilidades de desarrollar las complicaciones diabéticas, mientras que a medida que se acorta la expectativa de vida los objetivos pueden ser más modestos evitando las complicaciones del tratamiento¹⁰. El beneficio es mayor cuando de un control deficiente se pasa a uno moderado que cuando se cambia de uno moderado a uno bueno, aunque nuestros esfuerzos deben ir a conseguir el mejor control posible de la glucemia además de un control del resto de los factores de riesgo cardiovasculares¹¹.

FISIOPATOLOGÍA

El conocimiento de la patogénesis de la DM tipo 2 es fundamental para entender el papel de cada uno de los agentes farmacológicos hipoglucemiantes.

La DM tipo 2 es una alteración metabólica compleja debida fundamentalmente a dos alteraciones¹² que se presentan con intensidad variable:

1. Una menor secreción relativa de insulina por parte del páncreas.
2. Una resistencia a la acción de la insulina en los tejidos diana, músculo, grasa e hígado^{13,14}.

Es la resistencia a la insulina, sobre todo en el músculo la que primero suele detectarse antes de que se produzca la hiperglucemia y se asocia a un aumento compensatorio de los niveles de insulina. A medida que la enfermedad avanza dismi-

Tabla 1. Recomendaciones de control metabólico según HbA1c.

Recomendaciones	ADA	EDPG	AACE
Objetivo	<7,0%	≤6,5%	≤6,5%
Cambio de tratamiento	>8,0%	—	≤6,5%

ADA: *American Diabetes Association.*

EDPG: *European Diabetes Policy Group.*

AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists.*

nuye la secreción de insulina pancreática apareciendo una hiperglucemia progresiva que será en una primera fase postprandial y posteriormente en ayunas, al aumentar la producción hepática de glucosa, responsable de la hiperglucemia en ayunas. Al diagnóstico de la diabetes la funcionalidad de la célula beta se ha reducido ya el 50%¹⁵.

En los distintos pacientes se produce una mayor contribución de uno u otro factor en función de su carga genética, de factores ambientales, puesto que la obesidad y la falta de ejercicio aumentan la resistencia a la insulina y del estadio evolutivo de la enfermedad, ya que la reserva funcional de los islotes pancreáticos disminuye de forma progresiva y la sensibilidad a la insulina disminuye con la edad¹⁶.

En la práctica clínica la glucemia basal elevada se observa de forma frecuente en los diabéticos tipo 2 debido en gran parte a la resistencia hepática a la acción de la insulina, mientras que en otros casos es más persistente la hiperglucemia postprandial por una mayor resistencia de la insulina fundamentalmente a escala muscular o por una menor respuesta de secreción insulínica por la célula beta pancreática.

En la actualidad se dispone de fármacos sensibilizadores a la insulina, algunos de los cuales mejoran su efecto sobre el músculo disminuyendo la hiperglucemia posprandial y otros su efecto sobre el hígado mejorando la hiperglucemia basal. Por otro lado existen fármacos que aumentan la secreción de insulina, efectivos por tanto, aun cuando existe insulinopenia y que pueden asociarse a cualquiera de los anteriores.

La hiperglucemia por sí misma empeora tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina, condicionando mayor hiperglucemia en la DM tipo 2. Este efecto se denomina glucotoxicidad, y de ahí la importancia de un control rápido de la hiperglucemia¹⁷.

La resistencia a la acción de la insulina ocurre también a nivel del tejido graso, acentuándose la lipólisis y la producción de ácidos grasos libres, cuya acumulación celular a su vez empeora la sensibilidad a

la insulina, fenómeno conocido como lipotoxicidad¹⁸.

Siempre hemos de tener en cuenta que la resistencia insulínica se debe a factores genéticos y ambientales y se asocia con gran frecuencia en los pacientes afectos a otras alteraciones metabólicas como son obesidad visceral, dislipemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, fibrinólisis disminuida, disfunción endotelial, inflamación vascular y arteriosclerosis prematura. Esta constelación de alteraciones se ha definido como síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina, y su prevalencia está aumentando de una forma alarmante¹⁹, por lo que es imprescindible su prevención, para lo cual la dieta y el ejercicio físico constituyen la mejor estrategia²⁰.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

La dieta y el ejercicio siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la DM tipo 2 y el primer escalón de la terapia antihiperglucemiante.

Cuando existe obesidad, como ocurre en la mayoría de los diabéticos tipo 2, la reducción de peso por medio de la dieta es un objetivo fundamental²¹.

El ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina por diversos mecanismos: aumenta el flujo de sangre a los tejidos sensibles a la insulina, induce un aumento en los transportadores de glucosa (GLUT-4) musculares, y reduce los niveles de ácidos grasos libres²². Además, el ejercicio proporciona otros beneficios como la mejoría de la tensión arterial y de la actividad miocárdica, y la mejoría del perfil lipídico, disminuyendo los triglicéridos y elevando los niveles de HDL-colesterol.

Las recomendaciones en cuanto a la dieta y el ejercicio tienen que ser consideradas en cualquier caso de forma individual²³.

Cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes se utilizarán fármacos para el control de la glucemia, bien antidiabéticos orales o bien insulina en monoterapia o en combinación de unos con otros. En los últimos años han aparecido nuevos gru-

pos de fármacos con mecanismos de acción distintos, que han modificado el abordaje del tratamiento en estos pacientes y por otro lado, diversos estudios han demostrado la efectividad de diversas combinaciones de fármacos orales o de fármacos orales con insulina en orden a conseguir los objetivos marcados, tanto de la HbA1c como de la glucemia pre y postprandial²⁴.

Los consensos terapéuticos⁶⁻⁹ coinciden en señalar que el tratamiento inicial al diagnóstico de la enfermedad será la dieta y el ejercicio siempre que no haya criterios de insulinización (Fig. 1).

Cuando a pesar de estas medidas no se consigue un control adecuado se comienza con un antidiabético oral, siendo de elección la metformina en pacientes obesos o con sobrepeso²⁵, y los secretagogos de insulina en el resto.

Si no se consigue un control adecuado se recomienda añadir un fármaco oral de mecanismo de acción distinto y finalmente si aún no se alcanza el objetivo de control metabólico, se comenzará el tratamiento con insulina asociada al tratamiento previo o bien en monoterapia.

Las características de los distintos antidiabéticos orales se recogen en la tabla 2.

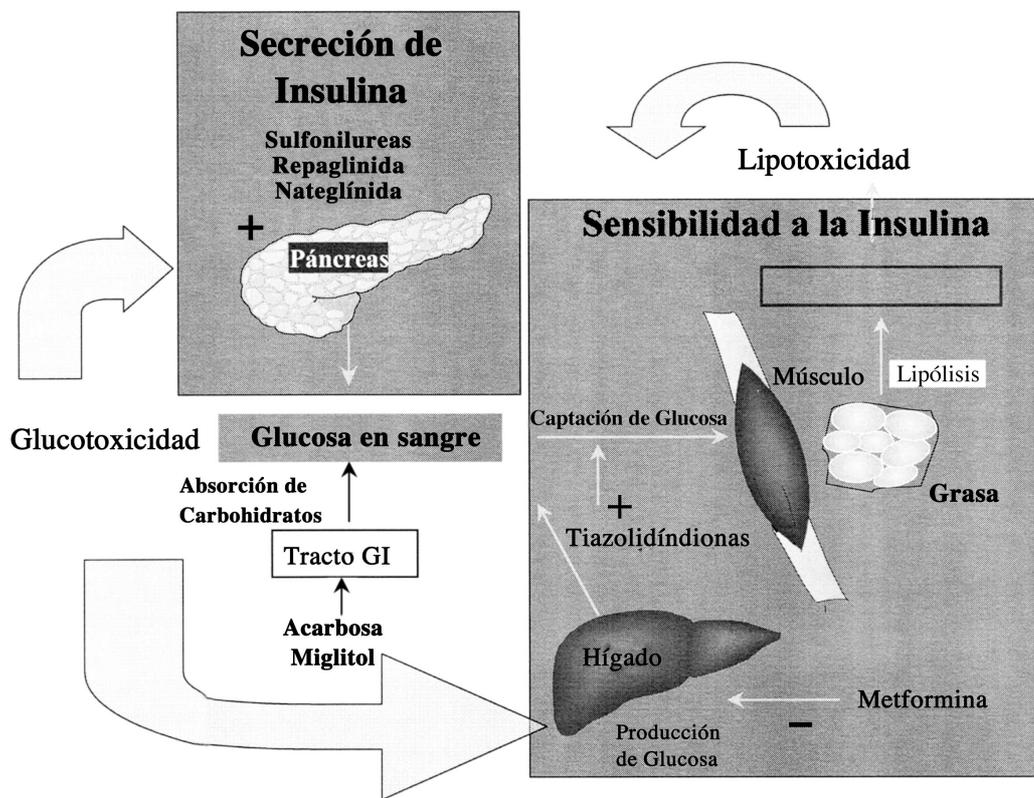


Figura 1. Fisiopatología y abordaje terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2.

Sulfonilureas

Son fármacos orales utilizados desde 1942 que actúan estimulando la secreción de insulina por la célula β pancreática. Se ligan a unos receptores específicos en la célula β pancreática, los cuales cierran los canales de potasio sensibles a ATP, despolarizando de esta forma la membrana celular y provocando la apertura de los canales del calcio y su aumento en el citoplasma lo que estimula la secreción de insulina²⁶.

Son fármacos muy eficaces que logran disminuir la HbA1c aproximadamente 2 puntos y han demostrado en el estudio UKPDS reducciones de las complicaciones crónicas similares a las obtenidas con la insulina⁴. En este estudio la glibenclamida demostró su superioridad al tratamiento convencional (7,2% vs 7,9% de HbA1c) con sólo un incremento de peso de 1,7 kg respecto al otro grupo y con un 0,6% de hipoglucemias graves.

Aún sigue existiendo polémica acerca del posible efecto negativo cardiovascular^{27,28}, aunque la experiencia clínica parece avalar su seguridad y la glimepirida ha demostrado experimentalmente la ausencia de efectos negativos sobre la respuesta vascular a la isquemia miocárdica.

En la actualidad el uso de las sulfonilureas de primera generación es muy limitado y las de segunda o tercera generación tienen una potencia similar por lo que la utilización de unas u otras depende de otras características (Tabla 3). Los alimentos interfieren su absorción, por lo que el fármaco se debe tomar al menos 30 minutos antes de la ingesta, excepto en el caso de la glimepirida.

Las dosis se ajustan cada semana en función de la glucemia basal. La dosis máxima efectiva es menor de la usada habitualmente. Con 10 mg de glibenclamida, 15 mg de glipicida ó 4 mg de glimepirida se controlan más del 75% de los pacientes y cuando se administran dosis mayores puede empeorar el control por desensibilización del receptor²⁹.

Las sulfonilureas, debido al hiperinsulinismo endógeno, pueden producir hipoglucemias, las cuales constituyen su efecto adverso más importante, que además pueden ser prolongadas, lo que debe tenerse en cuenta sobre todo en ancianos³⁰.

Se debe insistir en que no se omitan las comidas tras la toma de la medicación y ha de tenerse precaución con las interacciones medicamentosas (Tabla 4).

Tienden por otro lado a producir de forma constante un aumento de peso de 2 a 4 Kg.

Están contraindicadas en casos de alergia a las sulfamidas, presencia de insuficiencia renal o insuficiencia hepática, así como en el embarazo.

Las sulfonilureas estarían indicadas en aquellos pacientes con DM tipo 2 en los que la causa principal sea la hipoinsulinemia basal o en respuesta a las comidas. Son pacientes típicamente no obesos y tienden a ser más jóvenes³¹.

Secretagogos de insulina no sulfonilureas

Son fármacos estructuralmente diferentes a las sulfonilureas que aunque se unen a la célula beta pancreática en un receptor distinto producen sobre ella el mismo efecto³².

Están comercializadas en estos momentos la repaglinida, derivado del ácido benzoico³³ y la nateglinida derivada de la D-fenilalanina³⁴, aunque en España esta última sólo tiene aprobada la indicación en tratamiento combinado con metformina.

Se toman antes de las comidas y tienen un efecto rápido y de corta duración, siendo la vida media de la nateglinida más corta que la de la repaglinida. Se eliminan por vía biliar, por lo que el riesgo de hipoglucemias graves es menor que con sulfonilureas³⁵ y sus mayores ventajas son un mejor control de las hiperglucemias postprandiales y mayor seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o con riesgo de hipoglucemia.

Tabla 2. Características de los distintos antidiabéticos orales.

	Sulfonilureas	Metiglinidas Repaglinida Nateglinida	Metformina	Inhibidores de las α-glucosidasas	Tiazolidíndionas Rosiglitazona Pioglitazona
Mecanismo de acción	Estimula la secreción de insulina	Estimula la secreción de insulina	Reduce la producción hepática de glucosa	Disminuyen la absorción de carbohidratos	Aumentan la utilización periférica de glucosa
Ventajas	Fácil dosificación	Reducen la hiperglucemia postprandial Menores hipoglucemias que las SU	Menor ganancia de peso No hipoglucemias Reducción lipídica	Reducen la hiperglucemia postprandial No hipoglucemias	Fácil dosificación No hipoglucemias Menor hiperinsulinemia
Inconvenientes	Hipoglucemias, Ganancia de peso, Hiperinsulinemia	Dosificación más compleja (3/día) Ganancia de peso Hiperinsulinemia Falta de experiencia a largo plazo	Efectos secundarios gastrointestinales Contraindicaciones Acidosis láctica (Rara)	Dosificación más compleja (3/día) Efectos adversos gastrointestinales	Monitorización de las transaminasas Edemas Falta de experiencia a largo plazo
Indicación aprobada	Monoterapia, combinación con otros fármacos orales o con insulina	Monoterapia Combinación con sulfonilureas o con metformina	Monoterapia, combinación con otros fármacos orales o con insulina	Monoterapia, combinación con sulfonilureas	Combinación con sulfonilureas o con metformina

Tabla 5. Características de los tratamientos combinados orales.

	Secretagogos + metformina	Secretagogos + Inhibidores de las α-glucosidasas	Metformina + inhibidores de las α-glucosidasas	Sulfonilureas + tiazolidíndionas	Metformina + tiazolidíndionas
Mejoría de la glucemia	Glucemia basal $\approx 2\%$	Glucemia postprandial $\approx 0,5\%$	Glucemia postprandial $\approx 0,5\%$	Glucemia basal $\approx 1,2\%$	Glucemia basal $\approx 1,2\%$
Reducción de la HbA1c	Aumento al añadir el secretagogos	Aumento al añadir el secretagogos	Mantenimiento	Aumento	Mantenimiento
Peso	Gastrointestinales ($\approx 25\%$) Acidosis láctica (Rara)	Flatulencia ($\approx 40\%$)	Flatulencia ($\approx 40\%$) Diarreas ($\approx 20\%$) Acidosis láctica (Rara)	Edemas Insuficiencia cardíaca Posible elevación de transaminasas	Edemas, ICC, posible hepatotoxicidad, Alt. gastrointestinales. Acidosis láctica (Rara)

Tabla 3. Sulfonilureas.

FARMACO	Vida media (horas)	Dosis / día (mg)	Nombre comercial	Dosis / compr. (mg)
1ª GENERACIÓN				
Tolbutamida	6 - 10	500 - 3000	Rastinon®	
Clorpropamida	24 - 48	100 - 500	Diabinese®	250
2ª GENERACIÓN				
Glipicida	12 - 14	2,5 - 15	Minodiab®, Glibenese®	5
Glibenclamida	20 - 24	2,5 - 15	Daonil®, Euglucon®, Norglicem®	5
Glicacida	6 - 15	40 - 240	Diamicon®	80
Glipentida			Staticum®	5
3ª GENERACIÓN				
Glimepirida		2-6	Amaryl® Roname®	2 - 4

Tabla 4. Interacciones farmacológicas de los secretagogos de insulina.

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aumentan el riesgo de hipoglucemia</i> 1) Compiten con la albúmina <ol style="list-style-type: none"> a) AAS b) Fibratos c) Trimetoprim 2) Inhiben su metabolismo <ol style="list-style-type: none"> a) Alcohol b) Anticoagulantes orales c) Bloqueantes H₂, A d) Antifúngicos (Glinidas) 3) Inhiben de su excreción urinaria <ol style="list-style-type: none"> a) Probenecid b) Alopurinol 4) Fármacos hipoglucemiantes <ol style="list-style-type: none"> a) Alcohol b) AAS • <i>Empeoran el control glucémico</i> 1) Aumentan el metabolismo <ol style="list-style-type: none"> a) Rifampicina b) Barbitúricos 2) Antagonizan su acción <ol style="list-style-type: none"> a) β-bloqueantes 3) Inhiben la secreción o acción de la insulina <ol style="list-style-type: none"> a) Tiazidas b) Diuréticos de asa c) Corticosteroides d) Betabloqueantes

Los datos clínicos publicados, aunque todavía limitados, demuestran que la repaglinida tiene una eficacia similar a las sulfonilureas tanto preprandial como postprandialmente, pero que la nateglinida actúa fundamentalmente a nivel postprandial y con una eficacia moderadamente inferior³⁶.

Son fármacos de reciente introducción, pendientes de estudios de farmacovigilancia a largo plazo, más caros que las sulfonilureas, por lo que su uso debería restringirse a pacientes con problemas de hipoglucemias tardías con las sulfonilureas y situaciones especiales como edad avanzada o insuficiencia renal.

Inhibidores de las α-glucosidasas

Inhiben la acción de esta enzima sobre los disacáridos y así disminuyen y retrasan la absorción de los carbohidratos en el intestino mitigando las elevaciones postprandiales de la glucemia³⁷.

En la actualidad están comercializados dos fármacos con esta acción, la acarbosa y el miglitol. Consiguen en monoterapia una reducción de la HbA_{1c} de aproximadamente 0,5-1% y pueden asociarse a cualquiera del resto de fármacos antidiabéticos.

Son fármacos mal tolerados puesto que los efectos secundarios gastrointestinales son muy frecuentes³⁸, poco efectivos y relativamente caros.

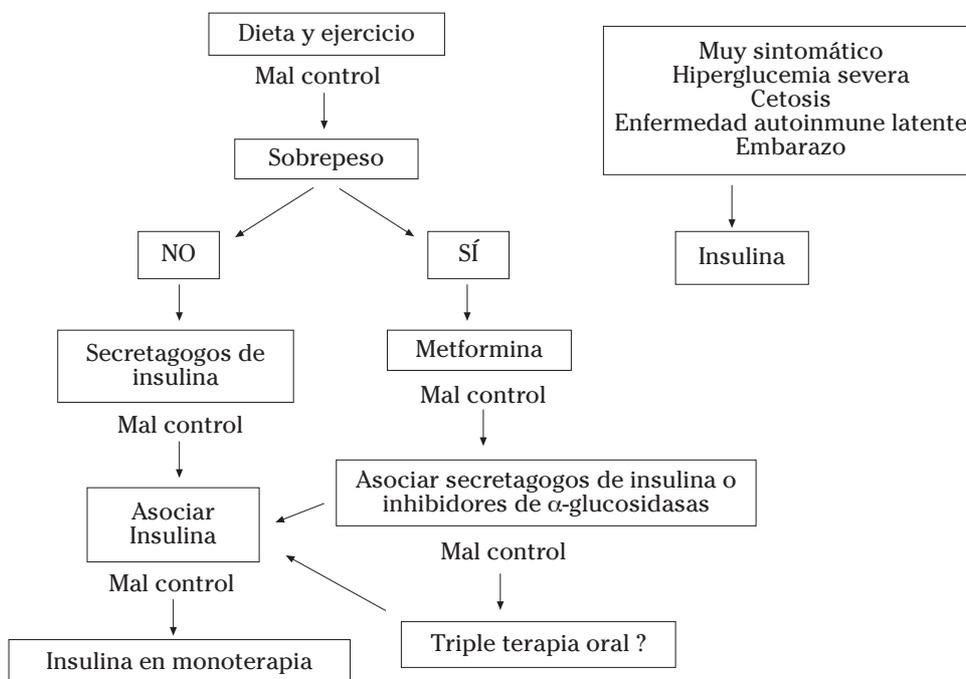


Figura 2. Esquema de tratamiento de la diabetes tipo 2.

Biguanidas

De esta familia de fármacos se utiliza en la actualidad únicamente la metformina ya que el riesgo de acidosis láctica con el resto de las biguanidas es excesivamente alto.

Su efecto hipoglucemiante se debe fundamentalmente a que reduce la producción hepática de glucosa y en menor medida a una disminución de la resistencia periférica a la insulina. Estimula la traslocación de los transportadores de glucosa desde el citoplasma a la membrana plasmática tanto en hepatocitos como en miocitos. No estimula la producción de insulina y por ello no produce hipoglucemias en monoterapia³⁹.

No produce aumento de peso y mejora el perfil lipídico, ya que disminuye los niveles de TG, aumenta los de HDL y más moderadamente los de LDL. La diferencia

se mantiene si se asocia el tratamiento a las sulfonilureas y es más notable en aquellos pacientes que parten de niveles mayores de colesterol⁴⁰.

Es un fármaco muy eficaz en pacientes diabéticos tipo 2 obesos. En monoterapia se consiguen reducciones de la HbA1c del 2,0% o superiores y ha demostrado en el estudio UKPDS su efectividad en términos de reducción de mortalidad²⁵.

El riesgo mayor sigue siendo la acidosis láctica cuya frecuencia es de 1/20.000 pacientes/año. La metformina se elimina prácticamente intacta en la orina por lo que no debe ser prescrita en casos de insuficiencia renal (creatinina > 1,5 en hombres; > 1,4 en mujeres), y está contraindicada también en pacientes con insuficiencia hepática o con riesgo de hipoxia tisular como la insuficiencia cardíaca, el alcoholismo, la deshidratación o la septicemia. Debe

ser retirada 48 horas antes de la administración i.v. de contraste ⁴¹.

Se recomienda comenzar con dosis bajas y aumentar gradualmente hasta una dosis máxima de 2,5 g diarios.

Las reacciones adversas aparecen en el 5-30% de los pacientes y son fundamentalmente gastrointestinales como anorexia, disconfort abdominal y diarrea. Cuando se presentan, en muchos casos se resuelven disminuyendo la dosis. Con menor frecuencia pueden aparecer sabor metálico, hipersensibilidad cutánea, o hiponatremia.

Tiazolidindionas

Son un grupo de fármacos con una estructura común tiazolidina 2-4 diona, con un nuevo mecanismo de acción, ya que son ligando de un receptor nuclear conocido como PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*) gamma, el cual activan induciendo de esta forma la transcripción de multitud de genes reguladores del metabolismo lipídico con el resultado final de un aumento de la captación muscular de glucosa y por tanto de una disminución de la glucemia ⁴².

El mecanismo de acción aún no es del todo conocido y aunque el receptor se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo, el efecto se produce a escala muscular mediado por señales aún no bien conocidas. No parecen ejercer prácticamente ningún efecto a nivel hepático ⁴³.

En 1997 se comercializó en Estados Unidos la troglitazona, la cual fue retirada poco después al observarse efectos secundarios hepáticos graves. En la actualidad se encuentran comercializadas rosiglitazona ⁴⁴ y pioglitazona ⁴⁵. Reducen la hiperglucemia sin estimular la secreción de insulina y de hecho disminuyen las concentraciones de insulina. No producen hipoglucemia en monoterapia y precisan de la presencia de insulina para su acción, por ello son insuficientes para el control de la glucemia en modelos de diabetes con insulinodeficiencia. Conforme mejora la insulinorresistencia se exige un menor esfuerzo de las células beta y mejora la sensibilidad a la insulina del tejido muscular y adiposo.

Estos efectos tardan días en producirse sugiriendo que producen un reset gradual de insulina, glucosa y lípidos por medio de modificaciones del proceso metabólico subyacente.

Su efecto en reducción de los niveles de HbA1c es algo menor al de la metformina o las sulfonilureas. Se ha demostrado que los individuos más respondedores eran aquellos que partían de valores más elevados de insulina y péptido C en plasma; es decir, aquellos con mayor insulinorresistencia ⁴⁶.

El efecto sobre el perfil lipídico plasmático es algo diferente entre los dos fármacos. La rosiglitazona aumenta el colesterol total, el HDL colesterol y el LDL colesterol sin modificar el índice aterogénico. La pioglitazona disminuye los TG en un 20% aproximadamente y aumenta el HDL en un 10%, por inhibición de la síntesis hepática de triglicéridos y aumento de su aclaramiento periférico. Inicialmente pueden aumentar el LDL colesterol, que parece ser debido a la transformación de las partículas LDL densas y pequeñas en otras mayores menos aterogénicas.

Consiguen también reducciones de la tensión arterial de 8 mm de Hg ⁴⁷, así como aumento de la fibrinólisis, mejoría de la función endotelial e inhibición de la proliferación del músculo liso vascular, por lo que se está estudiando en estos momentos su posible efecto antiaterosclerótico independiente de la mejoría de la glucemia ⁴⁸.

En cuanto a la posible toxicidad hepática de estos fármacos, motivo por el que se retiró del mercado la troglitazona en 1999, no parece ocurrir con las TZD actualmente en el mercado ⁴⁹, pero en cualquier caso se recomienda la monitorización de las transaminasas antes del tratamiento, cada 2 meses durante el primer año y cada 6 meses con posterioridad. Por supuesto están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática.

Los pacientes en tratamiento con tiazolidindionas sufren una ganancia de peso, que es de aproximadamente 4 Kg, similar a la que producen las sulfonilureas, aunque

parece deberse a un acúmulo de grasa no visceral. Producen un incremento del volumen plasmático efectivo por lo que en ocasiones los pacientes presentan edemas y están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Son fármacos muy novedosos en su mecanismo de acción, aunque caros y de eficacia similar a otras alternativas, pendientes de demostrar sus beneficios a largo plazo. En otros países están indicadas en monoterapia o en combinación con insulina, pero en España la indicación aceptada es únicamente en asociación con otros antidiabéticos orales⁵⁰.

Insulina

El tratamiento con insulina está indicado en el tratamiento de la DM tipo 2 como tratamiento inicial en los casos de la hiperglucemia severa o sintomática, en el embarazo, en situaciones hiperglucémicas agudas, en períodos pre y postoperatorios y tras el fracaso de los antidiabéticos orales.

Prácticamente todos los diabéticos tipo 2 con los años de evolución son claramente insulinoresistentes, y es esa falta de insulina la responsable de su hiperglucemia, pero algunos de ellos lo son más tempranamente, sobre todos aquellos que no presentan sobrepeso. En los últimos años se ha comprobado que muchos de estos pacientes no son en realidad diabéticos tipo 2 sino diabéticos tipo 1 autoinmunes de comienzo lento (LADA o *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*)⁵¹.

La terapia con insulina puede causar ganancia de peso en diabéticos tipo 2 obesos y puede aumentar el riesgo de hipoglucemia (aunque menos que en los tipo 1). Otro posible inconveniente es que la hiperinsulinemia periférica secundaria a la insulina exógena sea un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, aunque la evidencia científica a este respecto no es nada sólida⁵².

TERAPIA COMBINADA

Como ya hemos visto en la DM tipo 2 concurren en mayor o menor medida distintas alteraciones fisiopatológicas y en la

actualidad disponemos de fármacos con distintos mecanismos de acción que intentan corregir cada una de ellas.

Por otro lado el estudio UKPDS⁴ ha demostrado claramente que la DM tipo 2 es una enfermedad progresiva y que la terapia de combinación con agentes de actividad diferente puede ser necesaria tempranamente ya que a los 3 años de evolución de su enfermedad, sólo el 50% de los diabéticos tipo 2 tenían un control aceptable y la mayoría de los pacientes necesitarán insulina con el tiempo.

El tratamiento combinado hace que sean necesarias menores dosis de los fármacos y como consecuencia de ello los efectos adversos disminuirán.

Existen múltiples posibilidades de combinaciones de tratamientos orales y en general los estudios clínicos han demostrado el efecto aditivo hipoglucemiante, que es similar al que obtienen en monoterapia cuando se compara con placebo.

Con este tipo de tratamiento conseguiremos mejorar la glucemia y retrasar la instauración de la insulino terapia, pero hoy por hoy no ha demostrado sus beneficios frente a órganos diana.

Cuando no se consigue un buen control con tratamiento combinado oral se debe pasar al tratamiento insulínico combinado con el oral o bien en monoterapia.

Secretagogos de insulina + metformina

Aunque no ampliamente utilizada hasta hace poco tiempo, es una asociación razonable puesto que los secretagogos mitigarán la deficiente secreción de insulina y la metformina disminuirá la excesiva producción hepática de glucosa.

La adición de metformina a pacientes tratados con sulfonilureas⁵³⁻⁵⁵, repaglinida⁵⁶, o nateglinida⁵⁷, bajan la HbA1c de un 1,5 a un 2,2% sin aumentar significativamente los efectos secundarios.

También se ha observado una mejoría del perfil lipídico con disminución del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

dos y aumento del colesterol HDL cuando se asocia la metformina⁵⁸.

La mejoría del control es independiente del fármaco con el que se haya comenzado el tratamiento, siendo similar al añadir metformina al secretagogo o secretagogo a la metformina⁵⁹⁻⁶⁰.

En el estudio UKPDS el tratamiento combinado de metformina y glibenclamida resultó en un paradójico incremento de la mortalidad general, hallazgo sorprendente y discutido por los propios autores⁴⁷. Un segundo estudio observacional obtuvo resultados similares con esa misma asociación⁶¹, si bien no queda claro si el exceso de mortalidad se debía a la pauta terapéutica o al hecho de que se aplicara a pacientes peor controlados, por lo que este asunto está aún lejos de ser resuelto.

En la actualidad esta asociación es considerada segura y de primera elección cuando fracasa la monoterapia con cualquiera de los fármacos⁶⁻⁹, habiéndose comercializado incluso en los últimos tiempos una asociación preestablecida en un mismo comprimido.

El tratamiento adicional con metformina en un paciente tratado previamente con secretagogos de insulina no induce aumento del peso corporal y las hipoglucemias pueden aparecer al comienzo del tratamiento tras mejorar la resistencia a la insulina, por lo que se requiere un control glucémico frecuente y deben respetarse escrupulosamente las contraindicaciones conocidas.

En algunos casos se podrá sustituir el tratamiento con insulina por esta asociación, sobre todo en pacientes obesos de no muy larga evolución⁶², siempre que haya posibilidades de consulta inmediata en el caso de producirse una descompensación importante y se programe una consulta a corto plazo.

Esta combinación es una opción en aquellos diabéticos tipo 2 con o sin sobrepeso en tratamiento con secretagogos de insulina o metformina en monoterapia, con deficiente control y en el que no existen contraindicaciones. Ha demostrado

que puede retrasar la necesidad de insulización en unos 8 años de media⁶³.

Sulfonilureas + inhibidores de las α -glucosidasas

Tras asociar a una sulfonilurea un inhibidor de las α -glucosidasas (acarbosea o miglitol) se produce un efecto sinérgico y una reducción de las glucemias postprandiales por el retraso en la absorción de carbohidratos por efecto de estos últimos, consiguiéndose una disminución de la HbA1c del 0,5 al 1% sin cambios en la insulinemia ni en la incidencia de hipoglucemias⁶⁴⁻⁶⁵.

No debe olvidarse que las hipoglucemias siempre que se tomen inhibidores de las α -glucosidasas deben corregirse con dextrosa pura.

La mayor limitación de esta asociación es la mala tolerancia por los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales de los inhibidores de las alfa-glucosidasas.

Esta combinación estará indicada en pacientes en tratamiento con sulfonilureas e insuficiente control glucémico debido a glucemias posprandiales elevadas, pero es inútil en pacientes en tratamiento con dosis máximas de sulfonilureas y glucemias basales persistentemente elevadas.

Metformina + inhibidores de las α -glucosidasas

Los resultados de esta asociación, consecuencia de la suma del efecto inhibitorio de la gluconeogénesis de la metformina y la menor absorción de carbohidratos de los inhibidores de las α -glucosidasas, son peores que los de la asociación de secretagogos con metformina y se consigue únicamente una reducción de la HbA1c del 0,7⁶⁵ al 0,8%⁶⁶.

Se debe tener en cuenta el riesgo de que se potencien sus efectos secundarios gastrointestinales que hacen que un porcentaje importante de pacientes abandone el tratamiento.

Ninguno de los dos grupos de fármacos tiene efectos negativos en el peso ni producen por sí mismos hipoglucemias por lo que no existe riesgo de esta complicación.

Esta asociación sería una opción para los pacientes que estando en tratamiento con metformina mantienen fundamentalmente glucemias postprandiales altas y un control inadecuado.

Sulfonilureas + tiazolidíndionas

La adición de troglitazona a pacientes tratados con glibenclamida demostró una reducción de la HbA1c dependiente de la dosis entre 0,7 y 1,7 puntos⁶⁷ y efectos similares han demostrado en asociación con sulfonilureas tanto la rosiglitazona⁶⁸ como la pioglitazona⁶⁹.

Estas combinaciones mejoran la resistencia a la insulina como atestiguan una reducción significativa de la hiperinsulinemia en pacientes insulinoresistentes, pero debe tenerse en cuenta que producen aumento de peso y del colesterol LDL, aunque mejoran el HDL-colesterol y los triglicéridos.

Esta asociación sería una opción para paciente en tratamiento con sulfonilureas, mal control metabólico y sobrepeso, obesidad o resistencia a la insulina y contraindicación o intolerancia de la metformina.

Metformina + tiazolidíndionas

Esta combinación se ha demostrado eficaz en recientes ensayos clínicos disminuyendo la HbA1c una media de 1-1,2 puntos en grupos de pacientes con BMI superior a 30. En todos los casos se produce un aumento de peso y se observa también un aumento del LDL-Colesterol, sin que aumenten los efectos secundarios gastrointestinales y sin presentar toxicidad hepática^{70,71}.

Triple terapia oral: secretagogo + metformina (o glitazonas) + inhibidor de las α -glucosidasas

La asociación de un secretagogo, metformina o glitazonas y un inhibidor de las α -glucosidasas es una opción posible que puede evitar la insulinización en algunos pacientes con problemas para la inyección, pero la experiencia es escasa y el beneficio esperado sólo marginal⁷².

El Consenso Europeo admite la triple terapia oral cuando el control no es adecuado con dos fármacos⁸.

En la tabla 5 se presentan resumidas las ventajas e inconvenientes de las diferentes pautas de tratamiento combinado oral.

Sulfonilureas + insulina

Durante muchos años y debido a que su mecanismo de acción es similar no se han llevado a cabo estudios clínicos de entidad significativa del tratamiento combinado de sulfonilureas con insulina, pero en la última década se han realizado varios metaanálisis de los trabajos previos⁷³⁻⁷⁵ y nuevos estudios⁷⁶⁻⁷⁷ que han mostrado sin lugar a dudas que la asociación de sulfonilureas a pacientes con DM tipo 2 tratados previamente con insulina disminuye tanto la glucemia como la HbA1c, permitiendo una reducción en la dosis necesaria de insulina.

Se ha planteado cuál sería la mejor pauta de administración de insulina en combinación con sulfonilureas y diversos ensayos han demostrado que la administración nocturna consigue un control metabólico similar provocando menor hiperinsulinemia y menor aumento de peso sin aumentar el riesgo de hipoglucemias⁷⁸.

El efecto de la insulina durante la noche inhibe la producción hepática de glucosa, yugula la hiperglucemia de primera hora de la mañana y de esta forma mejora la glucemia basal, condicionante fundamental de la hiperglucemia post-prandial durante el resto del día⁷⁹.

En la práctica clínica se continúa con las sulfonilureas a la dosis previa y se añade una dosis única de insulina NPH antes de la cena o antes de ir a la cama⁷⁷ y en ocasiones se puede valorar la inyección de una mezcla de insulina NPH y rápida antes de la cena⁸⁰. La dosis de comienzo debe ser baja, de 5 a 10 unidades en pacientes en normopeso y de 10 a 15 U en paciente obesos, ajustándose posteriormente en función de la glucemia basal y la clínica a intervalos semanales. Si las glucemias diurnas bajan excesivamente se debe reducir la dosis de sulfonilureas⁸¹.

Por supuesto, la instauración del tratamiento con insulina exige realizar un programa mínimo de educación en diabetes, incluyendo la autoinyección, el autocontrol de glucemia en sangre y el manejo de las hipoglucemias, que se hace ambulatoriamente de forma sencilla. La aceptación por parte del paciente y la adherencia al tratamiento es muy buena.

Metformina + insulina

La metformina por su mecanismo de acción es un buen fármaco para ser combinado con la insulina exógena en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2.

Diversos estudios han demostrado los beneficios de esta asociación, ya que consigue en pacientes con mal control previo en tratamiento con sulfonilureas⁸² o con insulina⁸³⁻⁸⁵, una importante mejoría de la HbA1c que disminuye hasta un 2,4% con un menor requerimiento de insulina y todo ello produciendo un mínimo aumento de peso. Por otra parte la adición de metformina mejora el perfil lipídico.

Esta asociación es una alternativa en diabéticos tipo 2 tratados con insulina cuyo control glucémico no es adecuado, especialmente en aquellos pacientes obesos o con resistencia a la insulina.

Se recomienda comenzar con dosis bajas de medio comprimido cada 12 horas para evitar los efectos secundarios gastrointestinales, aumentando la dosis a las 2-4 semanas en caso necesario y posteriormente debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis de insulina.

Inhibidores de las α -glucosidasas + insulina

En asociación con insulina tanto la acarbosa⁸⁶ como el miglitol⁸⁷ disminuyen la HbA1c si las comparamos con placebo, pero esta reducción es modesta, de un 0,4 a un 0,7%. Su principal inconveniente sigue siendo los efectos secundarios gastrointestinales que limitan su utilización.

Podría considerarse esta combinación en aquellos pacientes previamente tratados con insulina y con glucemias postprandiales elevadas.

Tiazolidindionas + insulina

La asociación de glitazonas con insulina exógena permite atacar los dos defectos fundamentales de la DM tipo 2, la deficiencia de insulina y la menor sensibilidad a esta hormona.

Los estudios iniciales con troglitazona⁸⁸ demostraron que su adición a la insulina producía una mejoría de la HbA1c dependiente de la dosis de hasta un 1,4%, permitiendo además la reducción de la dosis de insulina necesaria. Incluso un estudio de comparación directa⁸⁹ ha observado un mayor efecto ahorrador de la insulina de la combinación con troglitazona que la combinación con metformina.

Ensayos clínicos con rosiglitazona⁹⁰ han demostrado también su efectividad en la mejoría del control glucémico sin efectos secundarios graves. Sin embargo, en el momento actual la indicación de asociación de estos fármacos con insulina no ha sido aún aprobada por la Agencia Europea del Medicamento.

CONCLUSIONES

El tratamiento de los pacientes con DM tipo 2 se basa en el control glucémico y del resto de los factores de riesgo cardiovascular, para evitar la aparición de las complicaciones crónicas o en el peor de los casos entretener su desarrollo, de tal forma que disminuya la mortalidad y mejore de una forma sustancial la calidad de vida.

La variabilidad de la fisiopatología subyacente en la DM tipo 2 hace de ella una entidad sindrómica más que una entidad nosológica. Como ha enseñado el UKPDS conseguir un buen control de la DM tipo 2 es muy difícil debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, sin embargo una mejora a largo plazo del control glucémico merece la pena. Los resultados en monoterapia subrayan un papel preponderante para la metformina, la única que ha demostrado reducir la mortalidad y en menor grado para los glibenclamida y el tratamiento insulínico.

Todos los consensos y recomendaciones de sociedades científicas abogan por un tratamiento por pasos similar al pro-

puesto en la figura 2, comenzando por la dieta y los cambios en el estilo de vida y pasando en función del objetivo de control de la hemoglobina glicosilada a la monoterapia oral. Si con monoterapia no se consiguen los objetivos de control, lo cual ocurre en un porcentaje importante de pacientes a los pocos años, se pasará al tratamiento combinado oral, para lo cual se dispone en la actualidad de varios grupos de fármacos, algunos de ellos de reciente introducción, con distintos mecanismos de acción. Se pueden utilizar diversas combinaciones de estos fármacos orales entre sí o bien con insulina, cuando ésta sea considerada necesaria habiéndose demostrado en estos últimos años su eficacia en ensayos clínicos randomizados prospectivos a medio plazo.

Las posibles combinaciones son numerosas y el tipo de asociación necesario debe ser elegido en función de los objetivos de control individuales, el mecanismo fisiopatológico presuntamente implicado en cada caso, la eficacia, coste y efectos secundarios de cada fármaco así como las características de cada paciente.

El tratamiento combinado es pues una alternativa válida en el control de la DM tipo 2, aunque quedan por demostrar su eficacia a largo plazo sobre la morbimortalidad en estos pacientes.

No debemos olvidar que la dieta y el ejercicio siguen siendo fundamentales para conseguir los objetivos terapéuticos y que es imprescindible la participación activa del enfermo en su autocuidado, siempre en armonía con sus cuidadores, médico y enfermera educadora. Además es imprescindible un estricto control y un tratamiento agresivo de la hiperlipidemia y de la hipertensión arterial conocida su rentabilidad en términos de reducción de complicaciones macro y microvasculares así como de las tasas de morbimortalidad en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. LORENZO C, SERRANO-RIOS M, MARTINEZ-LARRAD MT, GABRIEL R, WILLIAMS K, GONZALEZ-VILLALPANDO C et al. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in mexican-origin populations? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 2059-2064.
2. KLEIN R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268.
3. OHKUBO Y, KISHIKAWA H, ARAKI E, MIYATA T, ISAMI S, MOTOYOSHI S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 years study. *Diabetes Res Clin Prac* 1995; 28: 103-117.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-852.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-713.
6. TESTA M, SIMONSON D. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA* 1998; 280: 1490-1496.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Clinical Practice Recommendations*. *Diabetes Care* 2002; 25: 33-49.
8. Canadian Diabetes Association: 1998 clinical guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998; 159: 1-29.
9. European Diabetes Policy Group 1998-1999: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Med* 1999; 16: 716-730.
10. ACE Diabetes Mellitus Consensus Conference. *ENDOCRINE PRACTICE* Vol 8 (Suppl 1) January/February 2002: 13-41.
11. BAGUST A, HOPKINSON PK, MAIER W, CURRIE CJ. An economic model of the long-term health care burden of Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 2140-2155.
12. Nathan DM. Treating Type 2 diabetes with Respect. *Ann Int Med* 1999; 130: 440-441.
13. OLEFSKY JM. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes (type 2). En: DeGroot LJ, Besser GM, Cahill JC, eds. *Endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1989 : 1369-1388.

14. WEYER C, BOGARDUS C, MOTT DM, PRATLEY RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.
15. REAVEN GM. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37: 1595-1607.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
17. BODEN G. Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 801-815.
18. MALAISSE W. Metabolic signaling of insulin secretion. *Diabetes Rev* 1996; 4: 145-159.
19. BERGMAN RN, ADER M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 351-356.
20. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
21. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
22. ALBU J, KONNARIDES C, PI-SUNYER FX. Weight control: metabolic and cardiovascular effects. *Diabetes Rev* 1995; 3: 335-347.
23. CHIPKIN SR, KLUGH SA, CHASAN-TABER L. Exercise and diabetes. *Cardiol Clin* 2001; 19: 489-505.
24. HAMDY O, GOODYEAR LJ, HORTON ES. Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 883-907.
25. The DECODE study group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-662.
26. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
27. PILIPSON LH, STEINER DF. Pas de deux or more: the sulphonylurea receptor and K1 channels. *Science* 1995; 268: 372-373.
28. LEBOWITZ G, CERASI E. Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? *Diabetologia* 1996; 39: 503-514.
29. SMITS P, THIEN T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. Implications for the treatment of NIDDM? *Diabetologia* 1995; 38: 116-121.
30. LEBOVITZ HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev* 1999; 7: 139-153.
31. HARROWER AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulphonylureas. *J Diabetic Complications* 1994; 8: 201-203.
32. U.K. Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
33. Insulinotropic meglitinide analogues. Dornhorst A. *Lancet* 2001; 358: 1709-1716.
34. OWENS DR. Repaglinide- prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1998; 15: 28-36.
35. LEVIEN TL, BAKER DE, CAMPBELL RK, WHITE JR JR. Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001 Nov; 35: 1426-1434.
36. CULY CR, JARVIS B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61: 1625-1660.
37. MARBURY T, HUANG WC, STRANGE P, LEBOVITZ H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 155-166
38. CONIFF RF, SHAPIRO JA, ROBBINS D, KLEINFELD R, SEATON TB, BEISSWENGER P et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-820.
39. LEBOVITZ HE. α -Glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 539-551.
40. MAHLER RJ. Metformin: actions and indications for use in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Endocr Pract* 1995; 1: 418-422.
41. BAILEY CJ, TURNER RC. Metformin. *N Engl Med* 1996; 334: 574-579.
42. GAN SC, BARR J, ARIEFF AI, PEARL RG. Biguanide associated lactic acidosis. *Arch Intern Med* 1992; 52: 2333-2336.

43. SPIEGELMAN BM. PPAR-g: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507-514.
44. LEHMAN JM, MOORE LB, SMITH-OLIVER TA, WILKISON WO, WILLSON TM, KLEWER SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome-proliferator-activated receptor g. *J Biol Chem* 1995; 270: 12953-12956.
45. WERNER AL, TRAVAGLINI MT. A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1082-1099.
46. CHILCOTT J, TAPPENDEN P, JONES ML, WIGHT JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2001; 23: 1792-1823.
47. PATEL J, ANDERSON RJ, RAPPAPORT EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 165-172.
48. HIROSE H, KAWAI T, YAMAMOTO Y, TANIYAMA M, TOMITA M, MATSUBARA K et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 314-317.
49. PARULKAR AA, PENDERGRASS ML, GRANDA-AYALA R, LEE TR, FONSECA VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 61-71.
50. SCHEEN AJ. Thiazolidinediones and liver toxicity. *Diabetes Metab* 2001; 27: 305-313.
51. GALE EA. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357: 1870-1875.
52. POZZILLI P, DI MARIO U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001; 24: 1460-1467.
53. GENUTH S. 1996 Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in NIDDM and IDDM. *Ann Intern Med* 124: 104-109.
54. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 87-92.
55. DEFONZO RA, GOODMAN AM. Efficacy of metformin in patients with NIDDM. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549.
56. ERLE G, LOVISE S, STOCCHIERO C, LORA L, COPPINI A, MARCHETTI P et al. A comparison of preconstituted, fixed combinations of low-dose glyburide plus metformin versus high-dose glyburide alone in the treatment of type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 1999; 36: 61-65.
57. MOSES R, SLOBODNIUK R, BOYAGES S, COLAGIURI S, KIDSON W, CARTER J et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-124.
58. HORTON ES, CLINKINGBEARD C, GATLIN M, FOLEY J, MALLOWS S, SHEN S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660-1665.
59. FANGHANEL G, SANCHEZ-REYES L, TRUJILLO C, SOTRES D, ESPINOSA-CAMPOS J. Metformin's effects on glucose and lipid metabolism in patients with secondary failure to sulfonylureas. *Diabetes Care* 1996; 19: 1185-1189.
60. HERMANN LS, SCHERSTEN B, BITZEN PO, KJELLSTRÖM T, LINDGÄRDE F, MELANDER A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care* 1994; 17: 1100-1109.
61. HIRSCHBERG Y, KARARA AH, PIETRI AO, MCLEOD JF. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 349-353.
62. OLSSON J, LINDBERG G, GOTTSATER M, LINDBALL K, SJOSTRAND A, TISELL A et al. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43: 558-560.
63. BELL DS, MAYO MS. Outcome of metformin-facilitated reinitiation of oral diabetic therapy in insulin-treated patients with. *Endocrine Practice* 1997; 3: 73-76.
64. BELL DS, OVALLE F. How long can insulin therapy be avoided in the patient with type 2 diabetes mellitus by use of a combination of metformin and a sulfonylurea? *Endocr Pract* 2000; 6: 293-295.
65. HOLMAN RR, CULL CA, TURNER RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.

66. CHIASSON JL, JOSS RG, HUNT JA, PALMASON C, RODGER NW, ROSS SA et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. A multicenter controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-935.
67. HALIMI S, LE BERRE MA, GRANGE V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 49-56.
68. INZUCCHI SE, MAGGS DG, SPOLLETT GR, PAGE SL, RIFE FS, WALTON SHULMAN GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 867-872.
69. WOLFFENBUTTEL BH, GOMIS R, SQUATRITO S, JONES NP, PATWARDHAN RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17: 40-47.
70. KIPNES MS, KROSNICK A, RENDELL MS, EGAN JW, MATHISEN AL, SCHNEIDER RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001; 111: 10-17.
71. FONSECA V, ROSENSTOCK J, PATWARDHAN R, SALZMAN A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
72. EINHORN D, RENDELL M, ROSENZWEIG J, EGAN JW, MATHISEN AL, SCHNEIDER RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000; 22: 1395-1409.
73. LÓPEZ-ALVARENGA JC, AGUILAR-SALINAS CA, VELASCO-PEREZ ML, ARITA-MELZER O, GUILLEN LE, WONG B et al. Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 29-35.
74. PETERS AL, DAVIDSON MB. Insulin plus sulphonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1991; 115: 45-53.
75. JOHNSON JL, WLF SL, KABADI UM. Efficacy of Insulin and sulphonylurea combination therapy in type 2 diabetes. A Meta-analysis of the Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259-264.
76. PUGH JA, WAGNER ML, SAWYER J, RAMIREZ G, TULEY M, FRIEDBERG SJ et al. Is combination sulphonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A metaanalysis. *Diabetes Care* 1992; 15: 953-959.
77. FEINGLOS MN, THACKER CR, LOBAUGH B, DEATKINE DD, MCNEIL DB et al. Combination insulin and sulphonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1998; 39: 193-199.
78. SHANK ML, DEL PRATO S, DEFONZO RA. Bedtime insulin/daytime glipizide: effective therapy for sulphonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 65-72.
79. YKI-JARVINEN H, KAUPPILA M, KJANSUU E, LAHTI J, MARJANEN T et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 1426-1433.
80. RIDDLE MC. Evening insulin strategy. *Diabetes Care*. 1990; 13: 676-86.
81. RIDDLE MC, SCHNEIDER J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glymepiride versus insulin alone. Glymepiride Combination Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 1052-1057.
82. MUDALIAR S, EDELMAN SV. Insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocrin Metab Clin North Am* 2001; 30: 935-982.
83. YKI-JARVINEN H, RYYSY L, NIKKILA K, TOLUKAS T, VANAMO R, HEIKKILA M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-396.
84. AVILES-SANTA L, SINDING J, RASKIN P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 182-188.
85. RELIMPIO F, PUMAR A, LOSADA F, MANGAS MA, ACOSTA D, ASTORGA R. Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled type 2 diabetes mellitus. An open-label randomized trial. *Diabetic Med* 1998; 15: 997-1002.
86. CONIFF RF, SHAPIRO JA, SEATON TB, HOOGWERF BJ, HUNT JA. A double-blind placebo controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 928-932.
87. MITRAKOU A, TOUNTAS N, RAPTIS AE, BAUER RJ, SCHULZ H, RAPTIS SA. Long-term effectiveness of a new alpha-glucosidase inhibitor (BAY m1099-miglitol) in insulin-treated type 2

E. Menéndez

- diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1998; 15: 657-660.
88. SCHWARTZ S, RASKIN P, FONSECA V, GRAVELINE JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 861-866.
89. YU JG, KRUSZYNSKA YT, MULFORD MI, OLEFSKY JM. A comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48: 2414-2421.
90. RASKIN P, RENDELL M, RIDDLE MC, DOLE JF, FREED MI, ROSENSTOCK J. A Randomized Trial of Rosiglitazone Therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226-1232.