

## Nuevos Aspectos en el Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2

*F Contreras<sup>1</sup>, S Jiménez<sup>2</sup>, M García<sup>3</sup>, J Rocafull<sup>6</sup>, E Montero<sup>3</sup>, M González<sup>3</sup>, N Ospino<sup>3</sup>, S Rodríguez<sup>3</sup>, C Fouilloux<sup>4</sup>, A Bolívar<sup>4</sup>, Y Lezama<sup>5</sup> y M Velasco<sup>7</sup>*

1. Médico Internista, Profesor Agregado de Fisiopatología, Jefe del Departamento de Ciencias Básicas de la EEE-UCV.
2. Licenciado en Enfermería, Profesor Asistente de Enfermería Clínica y Coordinadora de Extensión de la EEE.
3. Médico Residente Departamento de Medicina Interna HVS-R- Los Teques
4. Médico Interno.
5. Médico Internista- Endocrinólogo, Profesor Agregado de Fisiopatología Escuela de Medicina JM Vargas-UCV.
6. Médico Internista, Profesor de Farmacología, Departamento de Ciencias Básicas. EEE-UCV.
7. Médico, Farmacólogo Clínico, Profesor Titular de Farmacología Escuela de Medicina JM Vargas-UCV.

### RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo y un problema de salud pública debido a sus complicaciones crónicas y agudas. En los Estados Unidos, actualmente se encuentran en el mercado, cinco tipos de agentes orales cada uno con un mecanismo diferente de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. El Estudio Prospectivo sobre Diabetes concluido en el Reino Unido (UKPDS), ha demostrado que la diabetes mellitus tipo 2 es un desorden progresivo que puede ser tratado inicialmente con monoterapia con un agente oral y eventualmente requiere la adición de otros agentes orales, y que en muchos pacientes se requiere la terapia con insulina para lograr los niveles glucémicos deseados. En el UKPDS, el control glucémico mejorado, independientemente del agente utilizado (sulfonilureas, biguanidas o insulina), disminuyó la incidencia de complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macrovasculares. Esta revisión examina la terapia antihiper glucémica y el mecanismo de acción, eficacia y los beneficios no-glucémicos de los cinco tipos de agentes orales de uso en la actualidad.

**Palabras Claves:** Diabetes tipo 2, Hipoglucemiantes orales, insulina, complicaciones macro y microvasculares.

### ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most frequent diseases all over the world and is a public health problem due its acute and chronic complications. Actually, there are five different oral drugs regarding glycemic control in Type 2 Diabetes available in the

United States, each one with a distinct mechanism of action. The finished United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), has demonstrated that Type 2 Diabetes is a progressive disorder that can be initially treated with an oral agent monotherapy, but eventually will require the addition of another agent, and in many patients, will be needed insulin therapy to achieve satisfactory glycemic levels. In the UKPDS the improved glycemic control, unrelated of the employed agent (sulfonylureas, biguanides or insulin), diminished the incidence of microvascular (retinopathy, neuropathy and nephropathy) and macrovascular complications. This review examines the antihyperglycemic therapy and mechanism of action, efficacy, and the non-glycemic benefits of the five oral agents actually in use.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, Oral hypoglycemic drugs, Insulin, Microvascular and Macrovascular complications.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico crónico consecuencia de defectos tanto en la secreción como en la acción de la insulina<sup>(1)</sup>. La causa principal de la hiperglucemia en ayunas, es la tasa elevada en la producción basal de glucosa hepática aun en presencia de hiperinsulinemia; después de una comida, la supresión disminuida de la producción de glucosa hepática y la fijación disminuida de glucosa mediada por la insulina en el tejido muscular contribuyen con la hiperglucemia posprandial<sup>(1)</sup>. En los Estados Unidos, aproximadamente 15,6 millones de personas sufren de diabetes mellitus tipo 2 y aproximadamente 13,4 millones presentan una tolerancia disminuida a la glucosa<sup>(2)</sup>. Las complicaciones agudas y, especialmente las crónicas amenazan al menos a 10 millones de personas en Europa<sup>(3)</sup>. En la mayoría de los países occidentales la incidencia oscila entre 2% y 5% y se incrementa con rapidez en países asiáticos debido principalmente a cambios en los hábitos dietéticos durante los últimos años<sup>(3)</sup>. La prevalencia en Venezuela para 1999, fue de 5,86% en adultos mayores de 40 años<sup>(4)</sup>. Además, de una morbilidad grave, la diabetes tiene repercusiones psicológicas y sociales, razón por la cual sería beneficioso para los pacientes diabéticos disminuir la incidencia y la tasa de progresión de sus complicaciones<sup>(5)</sup>. Para 1996, se registraron 26.213 diabéticos, de los cuales 4.716 son tipo 1(18%) y 20.970 son tipo 2(80%), 52% pertenecen al género femenino y 48% al masculino, según el anuario de Epidemiología y Estadística Vital del MSAS<sup>(5)</sup>. Con respecto a la mortalidad tenemos que la diabetes ocupó el séptimo lugar entre las causas de muerte con un número de 3.819 casos; 85% de los casos eran diabéticos tipo 2<sup>(5)</sup>. En el ámbito mundial, el predominio de la diabetes mellitus tipo 2 se ha incrementado dramáticamente en las dos últimas décadas<sup>(6)</sup>. En esta epidemia están implicados: poca actividad física, una obesidad creciente y cambios en el consumo de alimentos<sup>(6)</sup>. Los pacientes que sufren de diabetes experimentan una morbilidad y mortalidad significativas, debido a complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (ataques cardíacos, crisis fulminantes y trastornos vasculares periféricos)<sup>(1)</sup>. La retinopatía proliferativa, el edema macular, o ambos, se presentan en el 40% a 50% de los pacientes con diabetes tipo 2, y la diabetes es la principal causa de ceguera en los Estados Unidos<sup>(7)</sup>. El predominio de la insuficiencia renal varía considerablemente entre las poblaciones étnicas, de 5% a 10% en personas de raza blanca a 50% en Norteamericanos Nativos<sup>(8)</sup>. La diabetes es la causa principal de la insuficiencia renal en fase terminal, y uno de cada tres pacientes quienes entran en los programas de diálisis o de transplantes, es por esta causa<sup>(8)</sup>. La neuropatía periférica y autonómica se presentan en un 50% a 60% de los pacientes con

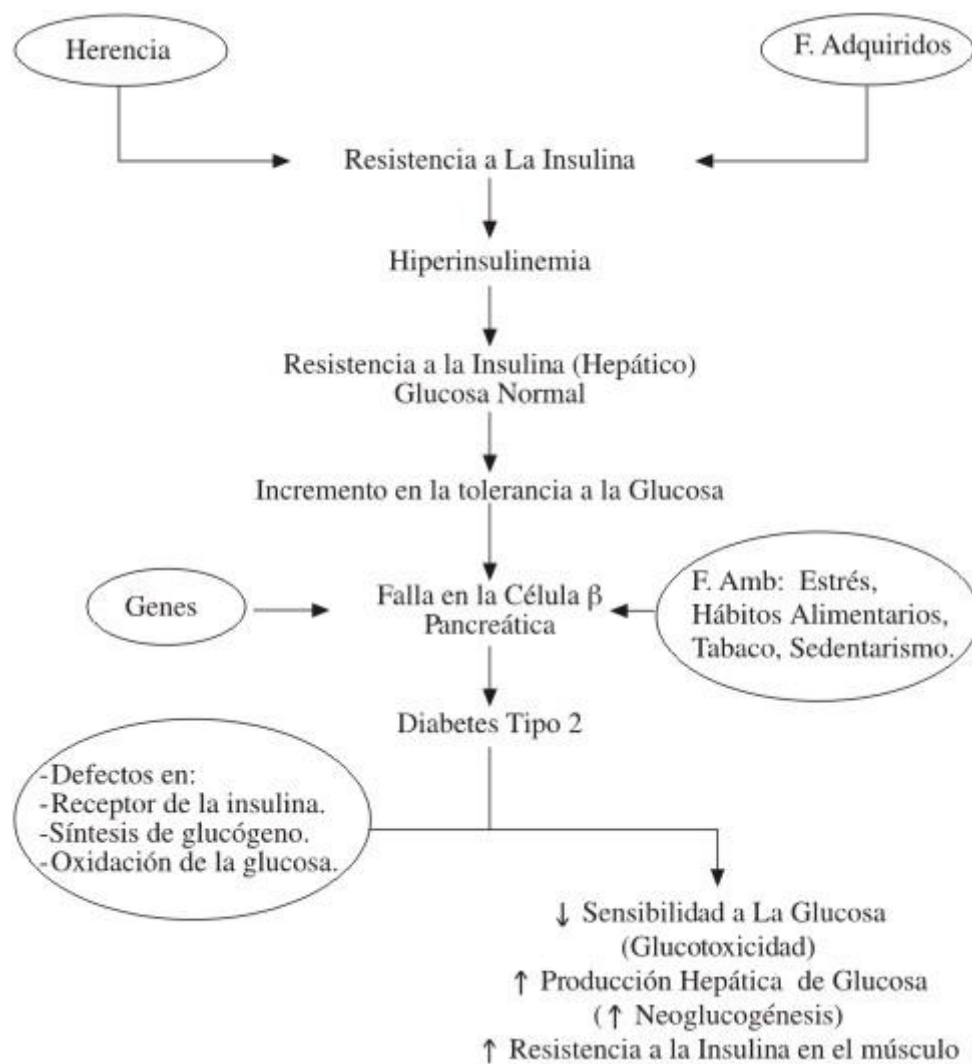
diabetes tipo 2, mientras que los ataques cardíacos y las crisis fulminantes se presentan con una frecuencia de 2 a 4 veces más en las personas con diabetes que en aquellas que no la padecen<sup>(9)</sup>.

## **PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

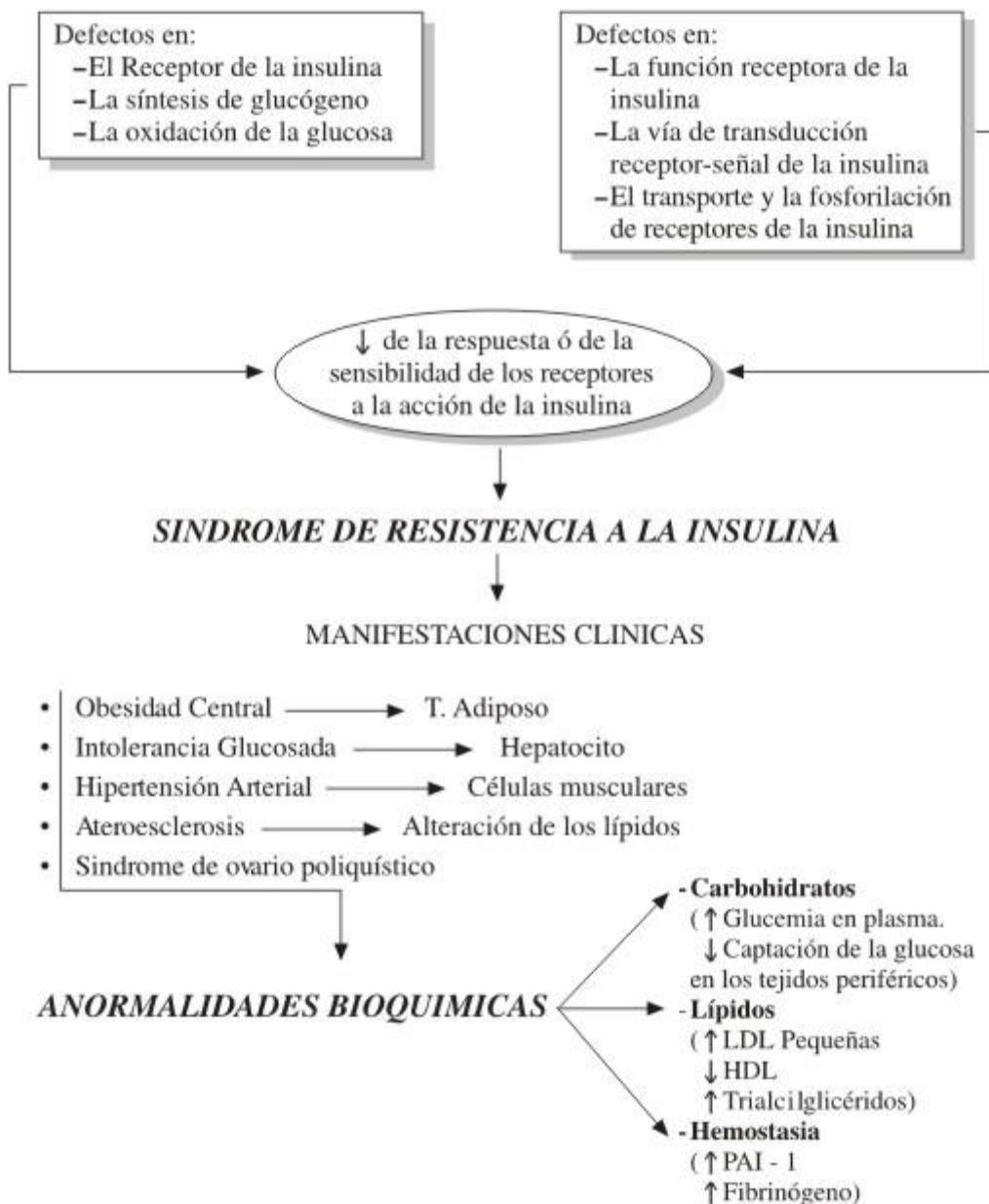
Después de la ingestión de alimentos, el mantenimiento de la tolerancia normal a la glucosa depende de tres eventos que se presentan en una forma interrelacionada: a) estimulación de la secreción de insulina; b) supresión de la producción de glucosa endógena mediada por la insulina (principalmente hepática) y c) estimulación de la fijación de la glucosa en los tejidos periféricos, mediada por la insulina principalmente en el tejido muscular y adiposo. La hiperglucemia también posee su propio efecto independiente de supresión de la producción de glucosa hepática y de estimulación de fijación de glucosa por parte del tejido muscular, pero estos efectos son modestos en comparación con los de la insulina<sup>(1)</sup>. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia establecida en ayunas, la tasa de producción de glucosa hepática basal es excesiva, a pesar de las concentraciones de insulina en plasma que se incrementan de dos a cuatro veces<sup>(10)</sup>. Estos hallazgos proporcionan evidencia inequívoca de la resistencia hepática a la insulina, evidenciada por la capacidad disminuida de la insulina para suprimir la producción de glucosa hepática<sup>(11)</sup>. La gluconeogénesis acelerada es la principal anomalía responsable de la tasa incrementada de producción de glucosa hepática basal<sup>(12)</sup> ([Figura 1](#)). La tasa incrementada en la producción de glucosa hepática basal está estrechamente correlacionada con el incremento del nivel de glucosa en plasma en ayunas<sup>(6,12)</sup>. La resistencia a la insulina puede definirse como una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores a la acción de esta hormona. Los efectores de la insulina incluyen, principalmente, a las células musculares, los adipositos, los hepatocitos y las mismas células beta de los islotes pancreáticos<sup>(13)</sup>. Los defectos en la función receptora de la insulina, en la vía de transducción receptor-sígnal de la insulina, en el transporte y fosforilación de la glucosa, en la síntesis de glucógeno y en la oxidación de la glucosa, contribuyen a la resistencia muscular a la insulina<sup>(14)</sup> ([Figura 2](#)). La consecuencia inmediata de la insulino-resistencia es el incremento compensador de la secreción de estas células, produciéndose el hiperinsulinismo, sin que las concentraciones elevadas de insulina se acompañen de hipoglucemia<sup>(15)</sup>. En respuesta a una comida, la capacidad de la insulina secretada endógenamente para aumentar la fijación de glucosa por parte del músculo, está marcadamente disminuida<sup>(16,17)</sup> y la resistencia a la insulina por parte del músculo y la supresión disminuida de la producción de glucosa hepática, contribuyen aproximadamente por igual al incremento posprandial excesivo del nivel de glucosa en plasma<sup>(17)</sup>. Desde un punto de vista cuantitativo los pacientes diabéticos que presentan hiperglucemia establecida en ayunas (nivel de glucosa > 7.8 mmol/L [ $> 140$  mg/dL]), presentan un incremento excesivo en el nivel de glucosa en plasma por encima de la línea basal después de una comida, este hecho juega un papel mucho más pequeño en la determinación de la concentración promedio de glucosa en plasma a lo largo del día, que el papel que juega el nivel elevado de glucosa en plasma en ayunas. La secreción disminuida de la insulina también juega un papel importante en la patogenesis de la intolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2<sup>(18)</sup>. Aunque todavía continúa el debate acerca de cuál defecto (la resistencia a la insulina o secreción disminuida de insulina) inicia la cascada de eventos que llevan a una diabetes mellitus manifiesta,

esencialmente todos los pacientes quienes tienen diabetes tipo 2 con niveles elevados de glucosa en plasma en ayunas, presentan defectos en la secreción de insulina<sup>(18)</sup>. En los pacientes diabéticos con hiperglucemia leve en ayunas (nivel de glucosa  $< 7.8$  mmol/L [ $< 140$  mg/dL]), los niveles de insulina en plasma durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral o a una comida mixta, usualmente son elevados en términos absolutos<sup>(19)</sup>. Sin embargo, en relación a la severidad de la resistencia a la insulina e hiperglucemia prevaleciente, aun estos niveles elevados de insulina en plasma son deficientes<sup>(19,20)</sup>. A medida que la secreción de insulina disminuye progresivamente, el nivel de glucosa en plasma en ayunas se incrementa a más de 7.8 mmol/L ( $> 140$  mg/dL), y esencialmente todos los pacientes diabéticos con un nivel de glucosa en plasma en ayunas que excede los 180 a 200 mg/dL, presentan una respuesta de la insulina en plasma que es deficiente en términos absolutos<sup>(19,20)</sup>.

**Figura 1: Fisiopatología de la Diabetes tipo 2**



**Figura 2: Manifestaciones clínicas y principales anormalidades bioquímicas del síndrome de resistencia a la insulina.**



## COMPLICACIONES

El estudio Control de la Diabetes y Complicaciones (DCCT)<sup>(21)</sup> estableció que en la diabetes mellitus tipo 1, el riesgo de complicaciones microvasculares podía ser reducido manteniendo los niveles de glucosa en sangre cercanos a los valores normales con terapia intensiva de insulina. No se observó un umbral glucémico para el desarrollo de complicaciones microvasculares a largo plazo en el DCCT<sup>(22)</sup>. Hasta hace poco, ningún estudio, prospectivo, a largo plazo, había demostrado que el control glucémico mejorado en pacientes con diabetes tipo 2 puede prevenir las complicaciones microvasculares. Sin embargo, argumentos convincentes sugirieron que los resultados del DCCT podían ser extrapolados a la diabetes tipo 2<sup>(22)</sup>. En primer lugar, las lesiones anatómicas en la esfera neurológica, renal y retiniana, parecen ser idénticas en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2<sup>(7,23,24)</sup>. En segundolugar, los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación estrecha entre el control glucémico y las complicaciones microvasculares<sup>(7,25-26,27)</sup>. En tercer lugar, un estudio clínico con distribución al azar en pacientes japoneses con diabetes tipo 2<sup>(18)</sup>, demostró que el logro de una glucemia casi-

normal con terapia intensiva con insulina, resultaba en mejorías de la retinopatía, nefropatía y neuropatía similares a las observadas en el DCCT. Finalmente, los estudios prospectivos a corto plazo<sup>(28,29)</sup>, han demostrado que la reducción del nivel de glucosa en plasma reduce la microalbuminuria y mejora la velocidad de la conducción nerviosa en pacientes con diabetes tipo 2. En el Estudio Prospectivo sobre Diabetes realizado en el Reino Unido (UKPDS)<sup>(30,31)</sup> sobre control glucémico y prevención de las complicaciones, el grupo principal con distribución al azar, después de un período de desarrollo dietético de 3 meses, estaba conformado por 3867 pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada, de estos fueron asignados al azar a terapia intensiva con una sulfonilurea o insulina ( $n = 2729$ ) o a una terapia con dieta convencional ( $n = 1138$ ). En el grupo intensivo, el objetivo era lograr un nivel de glucosa en plasma en ayunas menor de 6mmol/L (108 mg/dL). En el grupo con sulfonilurea, los pacientes fueron pasados a terapia con insulina o se añadía metformina si el objetivo terapéutico no se lograba después de la titulación máxima de la dosis de la droga<sup>(1)</sup>. En los pacientes asignados al tratamiento con insulina en quienes el objetivo terapéutico no se lograba, la dosis de insulina ultralenta se incrementaba progresivamente y se añadía insulina regular. En los pacientes asignados a un tratamiento con una dieta convencional, el objetivo era mantener un nivel de glucosa en plasma en ayunas menor de 270 mg/dL sin síntomas. Si el nivel de glucosa en plasma en ayunas excedía 270 mg/dL o se presentaban síntomas, los pacientes eran asignados al azar para recibir terapia con una sulfonilurea o insulina. La mediana del periodo de seguimiento fue de 10 años; durante este periodo, la diferencia en los valores HbA1c de 0.9 puntos porcentuales (7.0% en comparación 7.9%;  $P < 0.001$ ) se mantuvo entre el grupo asignado a la terapia intensiva y el grupo asignado a la terapia convencional. Esta diferencia estuvo asociada con una reducción significativa del riesgo de un 25% en los puntos terminales (órganos blanco) microvasculares combinados (ojo, riñón y nervio) en comparación con el grupo tratado en forma convencional. No se observó una diferencia en los puntos terminales macrovasculares combinados entre los dos grupos, aunque hubo una tendencia hacia menos infartos al miocardio en el grupo asignado a la terapia intensiva<sup>(1)</sup>. Además de los 2729 pacientes con diabetes tipo 2 asignados a la terapia intensiva y los 1138 pacientes asignados a la terapia convencional, 342 pacientes con sobre-peso fueron asignados al azar a un tratamiento intensivo con metformina<sup>(31)</sup>. Estos 342 pacientes fueron comparados con 411 pacientes diabéticos con sobrepeso quienes recibían terapia convencional y con 951 pacientes diabéticos con sobrepeso quienes recibían terapia intensiva (de quienes 542 recibían sulfonilureas y 409 recibían insulina). La mediana del periodo de seguimiento en este grupo fue 10.7 años; durante este tiempo, se mantuvo una diferencia en el valor de HbA1c de 0.6 puntos porcentuales (7.4% en comparación con 8.0%;  $P < 0.001$ ) entre el grupo asignado a la terapia con metformina y el grupo asignado a la terapia convencional. La magnitud de la reducción (29%) del riesgo de complicaciones microvasculares en el grupo tratado con metformina fue similar a la de los pacientes tratados intensivamente con insulina o sulfonilureas, pero no alcanzó significancia estadística. Los pacientes asignados a un control intensivo de glucosa en sangre con metformina, presentaron un riesgo menor de un 32% ( $P = 0.002$ ) para cualquiera de los puntos terminales relacionados con la diabetes, un riesgo menor de un 36% ( $P = 0.021$ ) de muerte por cualquier causa, una reducción del 42% de muerte relacionada con la diabetes ( $P = 0.11$ ), un riesgo menor de un 39% ( $P = 0.010$ ) de infartos al miocardio, y un riesgo menor de un 41% ( $P = 0.032$ ) para crisis fulminantes en comparación con los pacientes quienes recibieron tratamiento convencional. La reducción de riesgo para cualquiera de los puntos terminales relacionados con la diabetes ( $P = 0.003$ ) y muerte por cualquier causa ( $P = 0.021$ ) en el grupo con

metformina, fue significativamente mayor que la observada en el grupo asignado a la terapia intensiva con insulina o sulfonilureas. Los resultados del UKPDS<sup>(30,31)</sup> evidencian que: 1) el desarrollo de complicaciones microvasculares fue similarmente reducido en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con sulfonilureas, insulina, o metformina; 2) no hubo un umbral para la reducción en el valor de la HbA1c y el desarrollo de complicaciones microvasculares; 3) en los pacientes con diabetes tipo 2 asignados a terapia intensiva con sulfonilureas o insulina, la incidencia de complicaciones macrovasculares no se incrementó en comparación con el grupo asignado a la terapia convencional; y 4) se observó una disminución en las complicaciones macrovasculares solamente en los pacientes con diabetes tipo 2 asignados a terapia intensiva con metformina. Por lo tanto, los hallazgos realizados en el UKPDS concuerdan con los hallazgos del DCCT<sup>(20)</sup> y el estudio realizado por Ohkubo et al<sup>(32)</sup>. En concordancia con los hallazgos obtenidos en estos estudios, pareciera que lo más prudente es reducir los niveles de glucosa en sangre en los pacientes con diabetes tipo 2 a un valor lo más cercano posible a los valores normales evitando al mismo tiempo una hipoglucemia sintomática. El tratamiento eficaz requiere el uso combinado de dieta, ejercicio, agentes orales e insulina.

## **CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y OBJETIVOS TERAPÉUTICOS**

En base a los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos prospectivos a largo plazo que demuestran que un 10% a un 15% de las personas con un nivel de glucosa en plasma en ayunas de 7 mmol/L o más (mayor o igual a) 126 mg/dL) desarrollan retinopatía diabética dentro del período de seguimiento de 10 años, el comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), recomendó que la diabetes fuese diagnosticada cuando el nivel de glucosa en plasma en ayunas estuviese en 7 mmol/L o más (126 mg/dL)(27). Este nivel de glucosa en plasma en ayunas concuerda con un nivel de glucosa en plasma de 2 horas de 11.1 mmol/L o más (mayor o igual a 200 mg/dL) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral y corresponde a un valor de HbA1c de aproximadamente 6.9%<sup>(27)</sup>. En consecuencia se establecieron los siguientes criterios diagnósticos:

1. En ayunas, el límite superior de la glucemia plasmática normal es 110 mg/dL. Según las nuevas normas de consenso ADA (Asociación Americana de Diabetes 1997)<sup>(33)</sup> el diagnóstico de Diabetes Mellitus se hace en cualquiera de las tres circunstancias mencionadas a continuación:

a) Pacientes con síntomas y signos característicos de diabetes que presentan una glucemia en plasma venoso superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en cualquier momento del día sin tomar en cuenta su condición pre o posprandial. b) Pacientes con glucemias en ayunas (\*) iguales o mayores a 126 mg /dL (7,0 mmol/L). (\*) Se consideró ayunas como la no-ingestión de alimentos por al menos 8 horas consecutivas. c) En pacientes sin riesgos clínicos de padecer diabetes en los cuales se desee descartar la enfermedad, se debe realizar una glucemia venosa en ayunas y a las dos horas de una sobrecarga de glucosa con 75 g para los adultos y 1,75 g/kg de peso en niños y adolescentes. Se convino que esta prueba también se puede realizar reemplazando la solución de glucosa por un desayuno habitual que garantice un mínimo de 50 g de carbohidratos. Valores iguales o mayores a 200 mg/dL son diagnósticos.

2. Se reconocen dos categorías de alteración de la homeostasia glucídica, que constituyen factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular<sup>(34)</sup>:

a) Alteración de la glucemia plasmática en ayunas: valores entre 110 mg/dL y 126 mg/dL. b) Intolerancia a la glucosa: En la curva de tolerancia glucosada oral a las 2 horas, valores de glucemia plasmática entre 140 mg/dL y 200 mg/dL.

Debido a que se cree que la hiperglucemia juega un papel importante en la patogenesis de las complicaciones microvasculares, la ADA ha establecido metas ideales y aceptables para el tratamiento de la diabetes tipo 2<sup>(35)</sup>. La acción farmacológica está indicada si el nivel de glucosa en ayunas excede de 7.8 mmol/L (>140mg/dL), si la glucosa posprandial excede 8.9 mmol/L (160 mg/dL), o si el valor de la HbA1c excede 8.0%<sup>(1)</sup>.

## ESTRATEGIA DEL TRATAMIENTO

Al desarrollar una estrategia de tratamiento para los pacientes con diabetes tipo 2, se debe recordar que la intolerancia a la glucosa no se presenta aislada sino como parte de un síndrome metabólico-cardiovascular complejo que incluye dislipidemia, hipertensión, obesidad, anormalidades en la coagulación, microalbuminuria y aterosclerosis acelerada<sup>(36,37)</sup>. Aunque la hiperglucemia ha sido señalada como factor de riesgo de enfermedad de las arterias coronarias<sup>(38)</sup>, la dislipidemia influye sobre todos los otros factores de riesgo<sup>(39)</sup>. Por lo tanto, es esencial el tratamiento de las anormalidades lipídicas concomitantes, hipertensión y otros factores de riesgo conocidos de enfermedad de las arterias coronarias<sup>(9,39)</sup>. Los estudios prospectivos realizados a largo plazo han demostrado que el tratamiento de la hipertensión<sup>(40)</sup> y la dislipidemia<sup>(41)</sup>, reducen los eventos cardíacos en pacientes con diabetes tipo 2. Más recientemente, el UKPDS<sup>(42)</sup> demostró que la mejoría en el control de la presión sanguínea reducía, no solamente las complicaciones macrovasculares (ataques cardíacos, crisis fulminantes y muertes), sino que también el riesgo de puntos terminales microvasculares en un 37%. Es importante que la terapia farmacológica no agrave los factores de riesgo cardiovasculares asociados y, preferiblemente, lleve a la mejoría de éstos. Debido a que la obesidad y la inactividad física son factores de riesgo de la enfermedad de las arterias coronarias, al igual que de la diabetes, debe hacerse énfasis en la pérdida de peso y ejercicios cuando la diabetes se diagnostique inicialmente y, a lo largo de la historia natural de la enfermedad, deberán reforzarse estas indicaciones. Si la dieta y el ejercicio fallan en lograr el nivel deseado de control glucémico, está indicada la intervención farmacológica. El UKPDS evidenció que la diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno progresivo<sup>(30,31)</sup>. Aunque se tenía la esperanza de que el tratamiento con sulfonilureas, metformina o insulina detendría el deterioro progresivo, este no ha sido el caso. Después de una disminución inicial y similar en el valor de la HbA1c con la metformina, sulfonilureas, o insulina, la tasa de incremento en el valor de la HbA1c fue idéntica a la del grupo tratado con terapia de dieta. En el UKPDS, esta declinación estuvo relacionada con el deterioro de la función de las células-β<sup>(30)</sup>. Con base en la observación, en relación a la naturaleza progresiva de la hiperglucemia manifiesta, importantes grupos de trabajo<sup>(30,31,43,44)</sup> enfatizan la necesidad de una re-evaluación constante del paciente diabético y el ajuste periódico del régimen terapéutico con el fin



de mantener el nivel deseado de control glucémico. A partir de estas observaciones acerca de la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2, se puede proponer la siguiente estrategia de tratamiento para los pacientes diabéticos cuya enfermedad es inadecuadamente controlada con dieta y ejercicios<sup>(1)</sup>.

1. Iniciar la terapia farmacológica con un agente oral o insulina. 2. Incrementar rápidamente la dosis del agente oral o de la insulina hasta que se logre un control glucémico adecuado. 3. En los pacientes diabéticos tratados con un agente oral, seleccionar una droga con el potencial de disminuir la glucosa que pueda lograr el nivel deseado de control glucémico cuando se utilice en monoterapia. Debido a que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso y presentan factores de riesgo cardiovascular asociados, se prefieren las drogas que mejoran estas anormalidades. 4. En los pacientes diabéticos cuya enfermedad es inadecuadamente controlada con un solo agente oral, es recomendable la adición de un segundo agente oral con titulación rápida de la dosis, hasta alcanzar el nivel deseado de control glucémico, o la dosis máxima. Como alternativa, se puede añadir a la monoterapia con el agente oral, insulina de acción prolongada a la hora de dormir, o el paciente puede ser cambiado a un régimen mixto-dividido con insulina. 5. En los pacientes diabéticos en quienes no se logra el control glucémico con la terapia de agentes orales combinados, se dispone de varias opciones: adición de insulina a la hora de dormir, cambio a un régimen mixto-dividido con insulina o adición de un tercer agente oral.

Para minimizar la incidencia de complicaciones agudas y crónicas, los siguientes parámetros se deben ajustar a cada paciente en particular:

1. Educar al paciente diabético es crucial para garantizar el éxito de todas las formas terapéuticas.
2. Fomentar un equilibrio entre el consumo de alimentos, la actividad física y la dosis del medicamento.
3. Familiarizar al paciente con el auto monitoreo de la glucosa sanguínea (SMBG), que reemplazó a la prueba de orina como método de control.
4. Es necesario incentivar la comunicación entre el paciente y el personal del área de la salud. Es imprescindible el apoyo psicológico.
5. Fomentar la reducción en el consumo de calorías tendiente a minimizar la producción hepática de glucosa.
6. El ejercicio constituye la piedra angular en el tratamiento del paciente diabético tipo 2, pues disminuye la resistencia a la insulina, el peso corporal, los perfiles lipídicos y otros factores de riesgo cardiovascular.

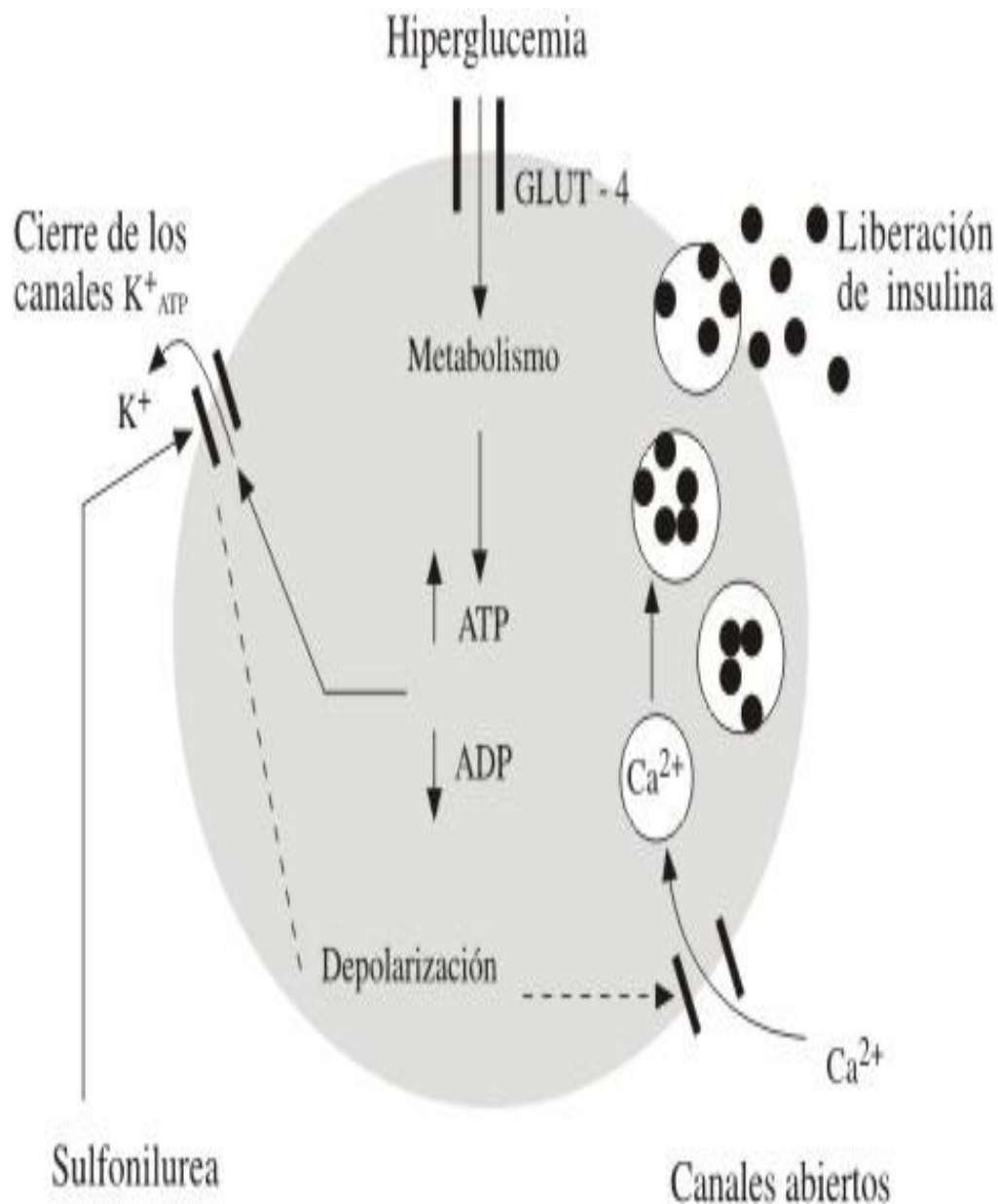
**Hipoglucemiantes orales** En los pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada en quienes la terapia con insulina no está indicada, se usan como monoterapia, las sulfonilureas y la metformina; ambos productos son igualmente eficaces para disminuir los niveles de glucosa en plasma y son más potentes que otros agentes orales disponibles en el mercado<sup>(1)</sup>. Debido a que la metformina promueve la pérdida de peso y reduce los niveles de lípidos, se prefiere en los pacientes con sobrepeso que tienen diabetes tipo 2 y dislipemia. En pacientes delgados que tienen diabetes tipo 2, se puede iniciar la terapia ya sea con sulfonilurea o metformina. Estas recomendaciones concuerdan con los hallazgos del UKPDS<sup>(30,31)</sup>. La dosis de sulfonilureas pueden ser incrementadas a lo largo de un periodo de 4 a 8 semanas hasta lograr el objetivo terapéutico (nivel de glucosa en plasma en ayunas < 7.0 mmol/L [< 126 mg/dL] y un

valor de HbA1c < 7%) o hasta alcanzar la dosis máxima. Si la monoterapia con una sulfonilurea o metformina falla en lograr el nivel deseado de control glucémico, se debería agregar un segundo agente oral, con una escalada de la dosis a lo largo de 4 a 8 semanas hasta llegar a la máxima. Si la terapia combinada con dos agentes orales no logra el objetivo deseado, se dispone de tres opciones: 1) Añadir insulina a la hora de dormir mientras que se mantiene la terapia con uno o ambos agentes orales, 2) cambiar el paciente a un régimen con insulina mixto-dividido (insulina de acción corta más insulina de acción prolongada administrada en 2 a 4 inyecciones diarias), ó 3) añadir un tercer agente oral<sup>(1)</sup>.

## SULFONILUREAS

Las sulfonilureas han sido el sostén principal de la terapia antidiabética por muchos años<sup>(1)</sup>. Su principal mecanismo de acción es aumentar la secreción de insulina. Inician su acción uniéndose a un receptor específico para la sulfonilurea que se encuentra en las células-β pancreáticas<sup>(45)</sup> ([Figura 3](#)). Esto hace que se cierre el canal de adenosina-trifosfato que depende del potasio, causando un influjo disminuido de potasio y una despolarización de la membrana de la célula-β<sup>(1)</sup>. Esto trae como resultado un flujo incrementado del calcio hacia la célula-β, activando el sistema citoesquelético lo cual provoca la translocación de los gránulos secretorios hacia la superficie de la célula y la extrusión (forzar hacia fuera) de la insulina a través de una exocitosis<sup>(46)</sup>. La insulina liberada por el páncreas entra a la vena porta, y la hiperinsulinemia portal resultante suprime la tasa basal elevada de producción de glucosa hepática. Además, del nivel elevado de insulina arterial, aumenta la captación de glucosa por parte del tejido muscular, llevando esto a una reducción en los niveles de glucosa en plasma después de las comidas<sup>(47,48)</sup>. Aunque se ha sugerido un efecto directo de la sulfonilurea en el aumento de la sensibilidad tisular a la insulina<sup>(49)</sup> la mayoría de los investigadores creen que la pequeña mejoría en la acción de la insulina observada durante el tratamiento con sulfonilurea<sup>(47,48)</sup>, se explica por la mejoría en la toxicidad a la glucosa<sup>(50)</sup>. La potencia hipoglucémica de las sulfonilureas está directamente relacionada con el nivel inicial de glucosa en plasma en ayunas<sup>(51,52)</sup>. Mientras más alto el nivel inicial de glucosa en plasma en ayunas, mayor será su disminución a partir de la línea basal. En pacientes que reciben sulfonilureas, uno puede esperar que el nivel de glucosa en plasma en ayunas, disminuya en 3.3 a 3.9 mmol/L (60 a 70 mg/dL) y que el valor de HbA1c disminuya en 1.5 a 2.0 puntos porcentuales<sup>(51,52)</sup>. Aproximadamente el 25% de dichos pacientes logra un nivel de glucosa en plasma en ayunas menor de 7.8 mmol/L (<140 mg/dL) y deberían ser considerados como pacientes que responden completamente<sup>(51,52)</sup>.

### Figura 3.



Los factores que predicen una buena respuesta incluyen diabetes recién diagnosticada, una hiperglucemia en ayunas de leve a moderada ( $<12.2$  a  $13.3$  mmol/L [ $<220$  a  $240$  mg/dL]), una buena función de las células- $\beta$  tal como lo refleja un alto nivel de péptido-C en ayunas, ninguna historia de terapia con insulina y ausencia de anticuerpos contra células islote o la descarboxilasa del ácido glutámico<sup>(53)</sup>. Aproximadamente el 75% de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con una sulfonilurea no alcanzan el objetivo deseado (nivel de glucosa en plasma en ayunas  $<7.8$  mmol/L [ $<140$  mg/dL]) y requieren la adición de un segundo agente oral o insulina a la hora de dormir. Los pacientes en quienes la terapia con sulfonilurea falla pueden ser subdivididos en dos grupos. Del 10% al 20% presentan una respuesta inicial pobre es decir, una disminución del nivel de glucosa en ayunas  $<20$  mg/dL<sup>(48,49)</sup>; se considera que estos pacientes presentan un fracaso inicial<sup>(54)</sup>. Dichos pacientes usualmente presentan un nivel bajo de péptido-C en ayunas y un nivel de glucosa en plasma en ayunas que excede de  $15.5$  a  $16.6$  mmol/L [ $280$  a  $300$  mg/dL]<sup>(1)</sup>. En algunos de estos pacientes, la enfermedad representa una diabetes tipo 1 de evolución lenta<sup>(55)</sup>. Un 50% a un 60% de los pacientes con diabetes tipo 2, presentan una buena respuesta inicial a la sulfonilurea, es decir, una

disminución del nivel de glucosa en plasma en ayunas > 30 mg/dL]), pero ellos no alcanzan el objetivo deseado del tratamiento, un nivel de glucosa en plasma en ayunas < 140 mg/dL]). Después de una buena respuesta inicial a la terapia de sulfonilurea, la tasa de fracaso secundario es de aproximadamente 5% a 7% por año<sup>(30,31,56,57,58)</sup>, y después de 10 años, la mayoría de los pacientes tratados con sulfonilurea requieren un segundo agente oral<sup>(30,31,56,59)</sup>. El fracaso del tratamiento secundario se atribuye a factores relacionados con el paciente (ganancia de peso, falta de ejercicios, fracaso en cumplir con el régimen de tratamiento prescrito, o trastornos internos coexistentes), factores relacionados con la terapia (uso de medicamentos concomitantes que antagonizan la acción o secreción de la insulina, desensibilización de las células- $\beta$  por una exposición prolongada a la sulfonilurea, dosificación inadecuada del medicamento, o absorción disminuida de la sulfonilurea secundaria a la hiperglucemia), y problemas relacionados con la enfermedad (progresión de la resistencia a la insulina y deficiencia creciente de insulina)<sup>(1)</sup>. Comúnmente se asevera que la tasa alta de fracaso secundario está relacionada con la incapacidad del páncreas en mantener su tasa aumentada de secreción de insulina en respuesta a la estimulación a largo plazo de la sulfonilurea. Sin embargo, el UKPDS<sup>(30,31,56)</sup> ha arrojado dudas sobre esta teoría ya que se observó una tasa similar de fracaso secundario en la terapia con metformina. La metformina, por el hecho de mejorar la sensibilidad de la insulina y disminuir los niveles de insulina en plasma, se habría esperado que preservara la función de las células- $\beta$ <sup>(1)</sup>. Los resultados del UKPDS sugieren que una vez que el nivel de glucosa en plasma en ayunas excede un cierto valor (> 7.8 a 8.9 mmol/L [ $> 140$  a  $160$  mg/dL]), la falla de las células- $\beta$  progresa inexorablemente. Los estudios clínicos no han demostrado superioridad de una sulfonilurea respecto a otra cuando se administran en dosis óptimamente eficaces<sup>(51,52)</sup>. Por el contrario, estudios prospectivos, controlados con placebo, a gran escala, han demostrado que la glipizida, gliburida y glimepirida, ejercen efectos equipotentes de disminución de la glucosa<sup>(51,52,54,60)</sup>. Otros estudios<sup>(30,31)</sup> realizados que comparan las sulfonilureas de primera y segunda generación han obtenido resultados similares. Aunque los estudios realizados a corto plazo indican que la glipizida libera insulina más rápidamente que la gliburida y, que la gliburida suprime la producción de glucosa hepática más que la glipizida<sup>(61)</sup>, ambas sulfonilureas producen perfiles glucémicos promedios similares a lo largo del día cuando se utilizan por un largo plazo en pacientes con diabetes tipo 2 ([Tabla 1](#))<sup>(60)</sup>. En la mayoría de los estudios, se ha reportado que las sulfonilureas poseen efectos neutros o ligeramente beneficiosos sobre los niveles de lípidos en plasma<sup>(51,62)</sup> ([Tabla 1](#)). Los niveles de triglicéridos en plasma disminuyen modestamente en algunos estudios. Este efecto hipolipidémico representa, muy probablemente, tanto un efecto directo de la sulfonilurea sobre el metabolismo de la lipoproteína de muy-baja-densidad, como una acción indirecta de la droga secundaria a los niveles reducidos de glucosa en plasma<sup>(62)</sup>. Aunque no se ha descrito un efecto consistente de las sulfonilureas sobre el sistema fibrinolítico<sup>(63)</sup>, la gliclazida parece ejercer efectos independientes de la glucemia, sobre el proceso trombótico, aspectos de la terogénesis y la disfunción endotelial de la angiopatía diabética<sup>(13)</sup>. La terapia con sulfonilureas usualmente está asociada con ganancia de peso<sup>(22,23)</sup>, lo cual se ha considerado como una causa del fracaso secundario de la droga ([Tabla 1](#)). Sin embargo, un estudio reciente indica que la glipizida de acción prolongada no está asociada con ganancia de peso<sup>(51)</sup>, iguales resultados se han obtenido con la gliclazida, producto que no aumentó el índice de masa corporal durante un período de hasta 5 años de tratamiento<sup>(64,65)</sup>.

**Tabla 1: Comparación de la Sulfonilureas y no sulfonilureas cuando se administran como Monoterapia.**

Efecto	Sulfonilureas y	Metformina	Troglitazona	Acarbosa
Mecanismo de Acción	Incremento en la secreción de insulina en las células b pancreáticas-	Disminución en la producción de glucosa hepática, incremento en la sensibilidad muscular a la insulina-	Disminución en la producción de glucosa hepática, incremento en la sensibilidad muscular a la insulina-	Disminución en la absorción de glucosa gastrointestinal
Disminución en el nivel de FPG, mmol/L (mg/dL)	3.3-3.9 (60-70)	3.3-3.9 (60-70)	1.9-2.2 (35-40)	1.1-1.67 (20-30)
Disminución en el valor de la hemoglobina A1c,puntos porcentuales.	1.5-2.0	1.5-2.0	1.0-1.2	0.7-1.0
Nivel de triglicéridos	Sin efecto	Disminución	Disminución	Sin efecto
Nivel de Colesterol HDL	Sin efecto	Incremento leve	Incremento	Sin efecto
Nivel de Colesterol LDL	Sin efecto	Disminución	Incremento	Sin efecto
Peso Corporal	Incremento	Disminución	Incremento	Sin efecto
Insulina en Plasma	Incremento	Disminución	Disminución	Sin efecto
Eventos Adversos	Hipoglucemia	Trastornos GI acidosis láctica+,	Anemia, Toxicidad hepática*	Trastornos GI

PG = glucosa en plasma en ayunas , GI =gastrointestinal; HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad. + Incidencia de 0.03 casos por 1000 pacientes-años(raro). \* Con troglitazona se ha reportado a veces insuficiencia hepática irreversible, pero la incidencia precisa se desconoce. Los niveles elevados de enzimas hepáticas se presentan en aproximadamente un 2% de los pacientes.

## Posología

Las sulfonilureas incluyen fármacos como clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, gliburida, glipizida, glimepirida y glisoxepida, se dividen en drogas de primera-generación y de segunda-generación ([Tabla 2](#)). Las sulfonilureas de primera-generación poseen una afinidad de enlace más baja con el receptor de la sulfonilurea y tienen que ser administradas en dosis más altas que las sulfonilureas de segunda-generación<sup>(63)</sup>. Aunque la glipizida de corta acción ha sido aprobada a una dosificación de 40mg/d, la dosificación óptimamente eficaz es de 20mg/d<sup>(63)</sup>. La terapia debería iniciarse con la dosis efectiva más baja y titular en forma ascendente cada 1 a 2 semanas hasta lograr el control deseado (nivel de glucosa en plasma en ayunas < 6.1 a 7.8 mmol/L [ $< 110$  a  $140$  mg/dL]<sup>(1)</sup>). La mayor parte (75%) de la acción hipoglucémica de la sulfonilurea se observa usualmente con una dosis diaria que representa la mitad de la dosis máxima eficaz: es decir, 5 mgde glibenclamida o glipizida, 4 mg de glimepirida, 30 mg de Gliclazida MR entre otras, ([Tabla 2](#)). Si no se observa un efecto hipoglucémico con la mitad de la dosis máxima eficaz, es poco probable que incrementos posteriores de la dosis tengan un efecto clínicamente significativo sobre el nivel de glucosa en sangre. La frecuencia de efectos adversos en los pacientes tratados con sulfonilureas es baja (2% a 5%), y los efectos secundarios típicamente son leves y reversibles al discontinuar la terapia<sup>(63)</sup>. El efecto adverso principal es la hipoglucemia, el cual ha sido reportado más comúnmente con el uso de las sulfonilureas de acción prolongada, glibenclamida y clorpropamida<sup>(30,31,56,61,63)</sup>. La mayor supresión de la producción de glucosa hepática con la gliburida<sup>(61)</sup>, ha sido planteada como una explicación de la incidencia más alta de hipoglucemia. En aproximadamente un 2% a 4% de los pacientes se presentan reacciones hipoglucémicas leves, y las reacciones hipoglucémicas severas que requieren hospitalización se presentan con una frecuencia de 0.2 a 0.4 casos por 1000 pacientes/tratamiento/años<sup>(59,66)</sup>, aunque el UKPDS reportó una incidencia mucho más alta de episodios de hipoglucemia relacionados con las sulfonilureas<sup>(30)</sup>. Debido a que los pacientes mayores de 80 años presentan un riesgo alto de hipoglucemia<sup>(57,66,67)</sup>, quizás se prefieran las sulfonilureas de acción corta o la repaglinida. Sin embargo, ningún estudio publicado, a largo plazo, prospectivo, ha comparado las sulfonilureas de acción corta o la repaglinida con las sulfonilureas de acción prolongada en pacientes de edad avanzada que sufren de diabetes tipo 2. La terapia con sulfonilurea debería ser iniciada con la dosis más baja. En los pacientes que presentan una tasa de filtración glomerular reducida, el riesgo de hipoglucemia está incrementado, y la terapia con clorpropamida, la cual se excreta renalmente, debería ser evitada<sup>(1)</sup>. La hipoglucemia también se presenta más frecuentemente en los pacientes quienes presentan diabetes tipo 2 con una hiperglucemia leve en ayunas ( $< 7.8$  mmol/L [ $< 140$  mg/dL]), que se presenta típicamente de 2 a 3 horas después del desayuno o durante los ejercicios. El UKPDS no encontró una incidencia incrementada de la enfermedad de las arterias coronarias en los pacientes con diabetes tipo 2 asignados a terapia intensiva con sulfonilureas en comparación con los pacientes que recibieron terapia de dieta<sup>(30)</sup>. Con base en los datos actualmente disponibles (especialmente del UKPDS), es evidente que ningún estudio clínico publicado demuestra ventaja alguna de una sulfonilurea, incluyendo a la glimeripida, en relación a otra sulfonilurea en lo que respecta la enfermedad de las arterias coronarias.

**Tabla 2: Sulfonilureas actualmente disponibles.**

Droga	Dosificación diaria (mg)	Duración de la acción (hr)
<b>Sulfonilureas de Segunda Generación</b>		
Glibenclamida (Euglucon) Comp. 5 mg	2.5-20	16-24
Gliburida (Glynase)	1.5-12	12-24
Glipizida(Minidiab) Comp. 5 mg	5-40*	12-24
Gliclazida 80 mg / MR 30 mg	80-240	12-24
Glimepirida (Amaryl) Comp. 2 y 4 mg	1-8	16-24
<b>Sulfonilureas de Primera Generación</b>		
Cloropropamida (Dabinese)Tab. 250 mg	100-500	60
Tolazamida	100-1000	12-24
Acetohexamida (Dymelor)	1500	12-18
Tolbutamida	500-2500	6-12

*La dosificación máxima eficaz es de 20 mg/d, aún cuando la droga ha sido aprobada para ser utilizada en dosificaciones de hasta 40 mg/d.*

## Metformina

La metformina (Glucopage, Glaformil), es una biguanida que ha sido utilizada clínicamente por 40 años, fue introducida en los Estados Unidos en 1995<sup>(68)</sup>. Aunque otras biguanidas, buformina y fenformina, están disponibles fuera de los Estados Unidos, su uso ha disminuido dramáticamente. La fenformina había sido aprobada para su uso en los Estados Unidos pero luego fue retirada del mercado debido a que provocaba acidosis láctica. La metformina, que difiere estructuralmente de la fenformina, posee una solubilidad baja en lípidos y, cuando se utiliza en pacientes diabéticos que tienen una función renal normal, raramente ocasiona acidosis láctica<sup>(1)</sup>. La metformina aumenta la sensibilidad de los tejidos hepático y periférico (principalmente el muscular) a la insulina<sup>(69,70)</sup> ([Tabla 3](#)). La metformina inhibe la gluconeogenesis hepática tanto in vitro<sup>(71)</sup> como in vivo<sup>(72)</sup>. También se ha proporcionado evidencia de un efecto inhibitorio sobre la glucogenólisis hepática<sup>(70)</sup>. La declinación en la producción basal de glucosa hepática está estrechamente correlacionada con la reducción del nivel de glucosa en plasma en ayunas<sup>(69,70-73)</sup>. La metformina también aumenta la sensibilidad del tejido muscular a la insulina<sup>(70,69,70,73)</sup> a través de efectos directos<sup>(75,76)</sup> e indirectos<sup>(77)</sup>. A nivel celular, la acción mejorada de la insulina en el tejido muscular, se explica mediante acciones múltiples, incluyendo una actividad incrementada de la tirosina-kinasa en el receptor de la insulina<sup>(78)</sup>, actividad y número de transportadores del GLUT-4 aumentados, y síntesis aumentada de glucógeno<sup>(69,70,73,74)</sup>. Sin embargo, todavía no se ha identificado el receptor principal a través del cual la metformina ejerce sus efectos beneficiosos en el tejido muscular y el hígado. La metformina no posee un efecto directo sobre las células-β(1). En los pacientes con diabetes tratados con metformina, los niveles de insulina posprandial y en ayunas, disminuyeron consistentemente<sup>(69,70,74,78,79)</sup>, reflejando la



respuesta compensatoria normal del páncreas a la sensibilidad aumentada a la insulina. Los ensayos clínicos<sup>(90,74,80)</sup> han evidenciado que la terapia con metformina disminuye el nivel de glucosa en plasma en ayunas en 3.3 a 3.9 mmol/L (60 a 70 mg/dL) y el valor de la HbA1c en 1.5 a 2.0 puntos porcentuales en pacientes con diabetes mal controlada ([Tabla 3](#)). En un estudio prospectivo, realizado en condiciones doble-a-ciegas, a gran escala, que involucraba 289 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dieta (nivel de glucosa en plasma en ayunas, 13.3 mmol/L [240 mg/dL]), la metformina disminuyó el nivel de glucosa en plasma en ayunas en 2.9mmol/L (52 mg/dL) y el valor de la HbA1c en 1.4 puntos porcentuales a partir de la línea base<sup>(79)</sup>. Estas disminuciones fueron independientes de la edad, etnia, duración de la diabetes, índice de masa corporal, o de los niveles de insulina en plasma estimulados por la glucosa y en ayunas o los niveles de péptido-C<sup>(79)</sup>. Aproximadamente el 25% de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con monoterapia de metformina, lograron un nivel de glucosa en plasma en ayunas menor de 7.8 mmol/L (<140 mg/dL) y un valor de la HbA1c menor del 7%<sup>(68)</sup>. Se reportaron resultados similares en un estudio reciente, a gran escala, que utilizaba un rango de dosificación<sup>(81)</sup> y se confirmaron en un meta-análisis<sup>(82)</sup>. Por lo tanto, la metformina y las sulfonilureas son igualmente eficaces en la reducción de los valores de la glucosa en plasma en ayunas y de la HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2, y ambas están indicadas como terapia primaria ([Tabla 3](#)). En 423 pacientes tratados con sulfonilurea (el nivel de glucosa en plasma en ayunas, 13.8 mmol/L [ 249 mg/dL]), la adición de metformina disminuyó el nivel de glucosa en plasma en ayunas en 3.5 mmol/L (63 mg/dL) y el valor de la HbA1c en 1.7 puntos porcentuales<sup>(91)</sup>. Aproximadamente un 25% de estos pacientes cuya enfermedad era mal controlada, lograron un nivel de glucosa en plasma en ayunas menor de 7.8mmol/L (<140 mg/dL) y un valor de la HbA1c menor de 7% con adición de terapia con metformina(1). Estos resultados indican que la acción hipoglucémica de la metformina es completamente aditiva a la de las sulfonilureas. En los pacientes tratados con sulfonilureas con diabetes tipo 2 en quienes el objetivo terapéutico deseado no se ha alcanzado o, quienes experimentan un fracaso secundario, es importante no discontinuar la terapia con sulfonilurea. En dichos casos, la terapia con sulfonilurea debería ser continuada y se debería agregar metformina. La discontinuación de la terapia de sulfonilurea y la sustitución de la metformina (u otro agente oral), no disminuye el nivel de glucosa en plasma por debajo del nivel observado con la monoterapia de sulfonilurea<sup>(52,68)</sup>. Al igual que con la terapia de sulfonilurea, la disminución en el nivel de glucosa en plasma en ayunas a partir de la línea basal con la terapia de metformina, está altamente correlacionada con el nivel inicial de glucosa en plasma en ayunas<sup>(68)</sup>. La acción hipoglucémica de la metformina se incrementa linealmente, aun a niveles de glucosa en plasma en ayunas muy altos (>16.7 mmol/L [<300 mg/dL]). En los pacientes diabéticos con un nivel de glucosa en plasma en ayunas de 16.7 mmol/L o más ( $\leq$  300 mg/dL), la disminución promedio en el nivel de glucosa en plasma en ayunas es de aproximadamente 6.7 mmol/L (120mg/dL)<sup>(64)</sup>. Esta observación es predecible ya que la metformina inhibe la producción de glucosa hepática y la magnitud de la hiperglucemia en ayunas es determinada principalmente por la tasa basal incrementada de la producción de glucosa hepática. Por el contrario, cuando el nivel de glucosa en plasma en ayunas excede 16.7 mmol/L (>300mg/dL), la secreción de insulina es severamente disminuida y la respuesta pancreática a las sulfonilureas frecuentemente es pobre<sup>(54,60)</sup>. Cuando se utiliza como monoterapia con una sulfonilurea, la metformina disminuye los niveles de triglicéridos en plasma y del colesterol (LDL)- lipoproteína de baja densidad -en un 10% a 15%(74,69,74,83) ([Tabla 1](#)), reduce la hiperlipemia posprandial<sup>(83)</sup>, disminuye los niveles de ácidos grasos libres en plasma y su oxidación<sup>(83,84,85)</sup>. La



magnitud de la disminución de la concentración de triglicéridos en plasma, está relacionada con el nivel de triglicéridos en ayunas<sup>(68)</sup> y es independiente de los cambios en el nivel de glucosa en plasma(83,68,84), también reduce los niveles de triglicéridos en pacientes no-diabéticos con hipertrigliceridemia<sup>(86)</sup>. Los niveles de colesterol (HDL) -lipoproteína de alta densidad, o no cambian o aumentan ligeramente después de la terapia con metformina. Los niveles elevados de activador de plasminógeno inhibidor-1(PA1) disminuyen con la terapia de metformina en pacientes con y sin diabetes. No se presenta ganancia de peso en los pacientes con diabetes tipo 2 quienes reciben metformina sola o en combinación con otros agentes orales o insulina<sup>(30,31,36,68,80,81)</sup>. La mayoría de los estudios demuestran una pérdida de peso modesta (2 a 3 kg) durante los primeros 6 meses de tratamiento ([Tabla 1](#)). En un estudio doble-ciego, con asignación al azar, con una duración de un año, realizado en 457 pacientes no-diabéticos con obesidad androide (tipo masculino, o abdominal), la metformina también provocó una pérdida de peso significativa(1).

**Tabla 3:Rango de dosificación y duración de la acción de los agentes orales no sulfonilureas.**

Metformina (Glucofage)	500-2000	>3-4 semanas
Troglitazona (Rezulin)	200-600	>3-4 semanas
Acarbosa (Glucobay)	25 una vez al día hasta 50-75 tres veces al día	~4hr
Repaglinida (Prandin)	1.5-16	4-6 hr
Nateglinide (Starlix)	120-360	4-6 hrs
Rosiglitazona (Avandia)	2-8	>3-4
semanasPioglitazona (Actose)	15-45	>3-4 semanas

*Se refiere al período posprandial, después de la ingestión de la comida.*

## Posología

La dosificación inicial de metformina es de 500 mg dos veces al día, administrada con las dos comidas más grandes con el fin de minimizar los efectos secundarios gastrointestinales ([Tabla 3](#)). El nivel de glucosa en plasma en ayunas empieza a disminuir dentro del lapso de 3 a 5 días después que se ha iniciado la terapia y alcanza su nadir dentro del lapso de 1 a 2 semanas(1). La dosificación debería ser incrementada en 500mg/ d cada 2 semanas hasta alcanzar el objetivo terapéutico deseado o llegar a la dosificación máxima de 2000 mg/d(68,81). Con una dosis diaria de 1500 mg se observa un 80% a 85% del efecto máximo reductor de- la glucosa(81). Los efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo malestar abdominal y diarrea, son los eventos adversos

más comunes, que se presentan en un 20% a 30% de los pacientes(68,81). Estos efectos secundarios usualmente son leves y pasajeros y pueden ser minimizados mediante una titulación lenta. Si los síntomas se presentan durante la titulación, uno debería retornar a la dosis previa de metformina a la cual no se encontraban síntomas y esperar, por lo menos, 2 semanas antes de incrementar la dosis(1). Menos del 4% a 5% de los pacientes no pueden tolerar la terapia con metformina(68). La metformina puede interferir con la absorción de la vitamina B12, pero raramente tiene esto significancia clínica(1). Debido a que la metformina no incrementa la secreción de insulina, la hipoglucemia bioquímicamente confirmada es rara en pacientes diabéticos tratados con metformina sola(30,31,56,68). Aunque no es común, se ha reportado acidosis láctica con una frecuencia de 3 casos por 100.000 pacientes-años(74). No se observaron casos de acidosis láctica con la terapia de metformina en el UKPDS(31). Una incidencia similar se ha reportado en los estudios de seguimiento en Estados Unidos(34). Los estudios sobre el recambio de lactato-C14 han demostrado que, cuando se usa en dosis terapéuticas, la metformina no interfiere con el metabolismo del lactato(73) ni incrementa los niveles basales de lactato en plasma(68). La acidosis láctica es rara en la ausencia de otros trastornos médicos serios, incluyendo insuficiencia renal, hipoperfusión tisular severa, shock cardiogénico o séptico, insuficiencia pulmonar con hipoxemia, o desorden hepático severo(90,68,74). La terapia con metformina está contraindicada en pacientes con enfermedad renal y hepática, insuficiencia respiratoria, cualquier estado hipoxémico, infección severa y abuso de alcohol y en la con insuficiencia cardiaca congestiva. La función renal disminuida es una contraindicación especialmente importante para el uso de la metformina porque la droga se excreta a través de los riñones(1). Si la concentración de creatinina en suero es más de 124  $\mu\text{mol/L}$  (1.4 mg/dL) en mujeres o más de 133  $\mu\text{mol/L}$  (1.5mg/dL) en hombres, la metformina no debería ser administrada. En pacientes con una masa muscular reducida, tal como ocurre en pacientes de edad avanzada(mayores de 80 años), la concentración de creatinina en suero puede subestimar la velocidad de filtración glomerular, y se deberá determinar la eliminación de la creatinina, si esta es menor de 1.17  $\mu\text{mol/L/s}$ , la metformina no deberá ser administrada. En los pacientes diabéticos que se presenten con una enfermedad médica aguda que requiera la administración de colorante para radiocontraste, se deberá realizar un estudio y la siguientes dosis de metformina deberán ser suspendidas hasta que se haya confirmado una función renal normal mediante la medición de la creatinina en suero 24 a 48 horas después del procedimiento(1). En el UKPDS(31), la monoterapia con metformina estuvo asociada con una disminución altamente significativa del riesgo de complicaciones macrovasculares, incluyendo el infarto al miocardio, crisis fulminantes y muertes. Sin embargo, estos resultados han sido cuestionados debido a los hallazgos realizados en un subestudio de 537 pacientes con diabetes tipo 2 pobremente controlada quienes habían sido tratados con sulfonilureas durante 7.1 años y quienes fueron asignados al azar para recibir ya fuese metformina con tratamiento continuado de sulfonilurea (n = 268) o monoterapia continuada con sulfonilurea (n = 269). Después de un periodo promedio de seguimiento de 4 años, los investigadores reportaron un incremento del 96% en el riesgo de muerte relacionada con la diabetes (P = 0.04) en el grupo que recibía sulfonilureas más metformina comparados con el grupo que continuó recibiendo monoterapia de sulfonilurea. Aunque los números absolutos de ataques cardíacos(35,37) y crisis fulminantes(17,18) fueron similares en los dos grupos, más pacientes en el grupo con sulfonilurea más metformina experimentaron ataques cardíacos fatales o crisis fulminantes. En términos absolutos, el número de ataques cardíacos fatales realmente disminuyó en el grupo que recibió sulfonilurea más metformina en comparación con el número de muertes esperadas(87). Los

investigadores también realizaron un meta-análisis de todos los pacientes que recibieron sulfonilurea más metformina en el UKPDS(31) y reportaron reducciones significativas en todos los puntos terminales relacionados con la diabetes y para el infarto al miocardio.

## **Acarbosa**

Unidos a finales del año 97. Un segundo inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, el miglitol (Glyset), fue recientemente aprobado por la FDA, pero no parece tener ninguna ventaja significativa sobre la acarbosa(1). La acarbosa inhibe competitivamente la capacidad de las enzimas (maltasa, isomaltasa, sacarosa y glucoamilasa), en el borde en cepillo del intestino delgado, de convertir oligosacáridos y disacáridos en monosacáridos(88,89). La acarbosa tiene un ligero efecto inhibitorio (aproximadamente un 10%) sobre la lactasa(90,91). Al retardar la digestión de los carbohidratos, desvía su absorción a partes más distales del intestino delgado y del colon. La droga no ocasiona una mala-absorción. Al demorar el proceso de digestión/absorción, la acarbosa retarda la entrada de la glucosa a la circulación sistémica, permitiéndole así a las células- $\beta$  bastante tiempo para aumentar la secreción de insulina en respuesta al incremento brusco del nivel de glucosa en plasma. La acarbosa no invierte ninguna anormalidad patofisiológica en pacientes con diabetes tipo 2(1) ([Tabla 1](#)). Los estudios clínicos(88-91) han demostrado que la potencia hipoglucémica de la acarbosa es menor que la de las sulfonilureas y metformina ([Tabla 1](#)). Como monoterapia, la acarbosa disminuye el nivel de glucosa en plasma en ayunas en 1.4 a 1.7 mmol/L (25 a 30 mg/dL) y el valor de la HbA1c en 0.7% a 1.0%(88-91). La acarbosa principalmente afecta el nivel de glucosa en plasma posprandial, el cual se disminuye en 2.2 a 2.8 mmol/L (40 a 50 mg/dL) después de la ingestión de la comida(88-91). La reducción en el nivel de la glucosa en plasma posprandial ocurre sin cambios o con una ligera disminución en el nivel de insulina en plasma. La droga es más útil en pacientes con diabetes tipo 2 recién iniciada quienes tengan una hiperglucemia en ayunas leve y en pacientes diabéticos quienes estén tomando una sulfonilurea o metformina y requieran una reducción adicional en el nivel de glucosa en plasma en ayunas de 1.4 a 1.7 mmol/L (25 a 30 mg/dL), ya que ésta es la reducción típica en el nivel de glucosa en plasma en ayunas reportada en los estudios clínicos de la acarbosa(88-91). La acarbosa está también indicada en pacientes diabéticos con hiperglucemia posprandial predominante(1). Estos pacientes pueden ser reconocidos midiendo el nivel de glucosa posprandial en condiciones definidas o confirmando un nivel de glucosa en plasma en ayunas levemente elevado (6.1 a 7.8 mmol/L [110 a 140 mg/dL) con un valor de la HbA1c desproporcionadamente incrementado (>8%)(1). Otros estudios han reportado una disminución modesta en los niveles de triglicéridos en plasma sin cambios en los niveles de colesterol LDL o HDL con la acarbosa. El peso corporal no cambia en forma significativa con la monoterapia de acarbosa ([Tabla 1](#)).

## **Posología**

La terapia con acarbosa debería iniciarse con una dosis baja, 25 mg una vez o dos veces diarias con el fin de minimizar los efectos secundarios gastrointestinales ([Tabla 3](#)). La terapia con acarbosa se administra mejor con las comidas más pequeñas para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales. La acarbosa tiene que ser ingerida con el primer bocado de alimento porque la droga debe estar presente en el intestino delgado junto con el alimento para que pueda ser eficaz(1). Se recomienda que la dosis de

acarbosea sea incrementada en 25mg/d cada 2 a 4 semanas para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales. La dosificación máxima es de 75 a 100 mg dos o tres veces diarias, aunque muchos pacientes diabéticos experimentan efectos secundarios gastrointestinales adversos con estas dosis. Debido a que la acarbosea trabaja interfiriendo con la digestión y absorción del almidón, su eficacia disminuye en pacientes con una baja ingesta de carbohidratos(1). Los efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo hinchazón, malestar abdominal, diarrea y flatulencia, se presentan hasta en un 30% de los pacientes diabéticos tratados con acarbosea, pero estos efectos tienden a disminuir con el uso continuado de la droga(1). La iniciación de la terapia con una dosis baja y una lenta titulación ayuda a minimizar estos efectos adversos. Con dosificaciones muy altas de acarbosea, 200 a 300 mg tres veces diarias, se han reportado niveles elevados de aminotransferasas en suero, las cuales retornan a la normalidad cuando la terapia con la droga se descontinúa(88,91). La acarbosea está contraindicada en pacientes que presenten enfermedad inflamatoria del intestino, una concentración de creatinina en plasma mayor de  $\mu\text{mol/L}$  ( $>2.0 \text{ mg/dL}$ ), o cirrosis. En los pacientes que reciben acarbosea no se presenta hipoglucemia. Sin embargo, si se presenta hipoglucemia cuando se utiliza acarbosea simultáneamente con una sulfonilurea. La ingestión de glucosa pura se aconseja en pacientes diabéticos quienes presenten hipoglucemia mientras estén tomando acarbosea.

## **THIAZOLIDINEDIONES**

### **Troglitazona**

La troglitazona (Rezulin) pertenece a un tipo de drogas denominadas tiazolidinediones(93-92). Otras dos tiazolidinediones, la pioglitazona (Actos) y la rosiglitazona (Avandia), fueron recientemente revisadas por el FDA, y los resultados disponibles indican que sus potencias hipoglucémicas son, por lo menos, iguales a la de la troglitazona(94,95). El efecto reductor de glucosa de la troglitazona y de otras tiazolidinediones, está relacionado con la capacidad de las drogas de aumentar la sensibilidad a la insulina(92,96,97,129) ([Tabla 3](#)). Al igual que la metformina, la troglitazona afecta tanto al hígado como al tejido muscular(124,128-92,96). El estudio realizado por Sutter et al(97), demostró que en cada paciente con diabetes tipo 2 tratado con troglitazona, la sensibilidad periférica (muscular) a la insulina, mejoró. Sin embargo, solamente aquellos pacientes en quienes la producción de glucosa hepática disminuyó, experimentaron una disminución en el nivel de glucosa en plasma en ayunas(97). Sironi et al(98) reportaron resultados similares. Por el contrario, en un estudio doble-ciego controlado con placebo, la troglitazona incrementó uniformemente la sensibilidad periférica a la insulina mientras que afectó, solo en forma modesta, la sensibilidad de la insulina hepática(96). Estudios realizados in vitro han demostrado que un efecto principal de la troglitazona es la inhibición de la gluconeogenesis en hepatocitos aislados(99). La troglitazona también mejora la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo(100). Las tiazolidinediones se enlazan a un receptor nuevo denominado receptor activado proliferador de peroxisomas  $\gamma$ , que provoca una expresión incrementada de los transportadores de glucosa(92). Se ha establecido muy bien el efecto estimulante de las tiazolidinediones para incrementar el número de adipocitos(93,101,102,135) y, esto explica en gran parte, la ganancia de peso y la reducción en los niveles de ácidos grasos libres circulantes(128) observadas con todas las terapias de tiazolidinediones. Es probable que parte del efecto estimulante de la troglitazona sobre el metabolismo de la glucosa muscular y la acción inhibitoria sobre la

producción de glucosa hepática, sea secundaria a la disminución de los niveles de ácidos grasos libres en plasma y a la inhibición asociada de la oxidación de los ácidos grasos libres(93,96). En 284 pacientes japoneses tratados con dieta, 400 mg de troglitazona por día, redujeron los valores de la glucosa en plasma en ayunas y de la HbA1c en 1.6 mmol/L (23mg/dL) y 0.6 puntos porcentuales, respectivamente(103). En un estudio europeo(104) que incluyó 329 pacientes con diabetes tipo 2, 600 mg de troglitazona por día provocaron una reducción modesta de 1.6 mmol/L (29 mg/dL) en los niveles de glucosa en plasma en ayunas; el valor de la HbA1c no cambió significativamente en relación al basal. En un estudio abierto de 48 semanas, la troglitazona disminuyó el nivel de glucosa en plasma en ayunas en 2.2 mmol/L (40mg/dL) y el valor de HbA1c en 0.5 puntos porcentuales(105). En un estudio de respuesta-a-la-dosis, doble-ciego, controlado con placebo(106), llevado a cabo en 70 pacientes tratados con dieta con diabetes tipo 2 quienes recibieron 200, 400 y 600 mg de troglitazona por día o placebo por 26 semanas, las disminuciones promedio en los valores de la glucosa en plasma en ayunas y de la HbA1c con la dosificación más alta, fueron de 2.7 mmol/L(48mg/dL) y 0.9 puntos porcentuales, respectivamente. En un estudio realizado por el mismo grupo(107), la terapia con sulfonilurea fue discontinuada por 2 semanas y se inició la terapia con troglitazona en 95 pacientes con diabetes. En los pacientes que recibieron 600 mg de troglitazona por día, los valores de la HbA1c y de la glucosa en plasma en ayunas, se incrementaron en 1.2 puntos porcentuales y 0.8 mmol/L(15mg/dL), respectivamente. En un estudio de 12 semanas que involucró 93 pacientes con diabetes tipo 2 con 600 mg de troglitazona por día por 6 meses(96), los niveles de glucosa en plasma en ayunas disminuyeron en 2.5mmol/L (45mg/dL), pero el valor de la HbA1c no disminuyó. Del análisis de los estudios precitados, se demuestran reducciones promedio respectivas en los valores de la glucosa en plasma en ayunas y de la HbA1c de 1.9mmol/L (34mg/dL) y de 0.6 puntos porcentuales e indican que la monoterapia con troglitazona es menos eficaz que las de sulfonilureas o metformina(1) ([Tabla 1](#)). Esto fue confirmado en un estudio(107) en el cual 76 pacientes fueron cambiados de la terapia con gliburida a tratamiento con troglitazona (600mg/d) por 52 semanas. Durante este período, el valor de la HbA1c se incrementó en 0.93 puntos porcentuales por encima de la línea basal, demostrando que la terapia de troglitazona con una dosis máxima es significativamente menos eficaz que la gliburida. Aproximadamente el 25% de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dieta, no experimentan un efecto reductor de la glucosa (hipoglucemiante) con la troglitazona(92,97,104). La rosiglitazona y la pioglitazona parecen, por lo menos, ser tan eficaces como la troglitazona. Los datos en archivo en la FDA, demuestran que cuando estos agentes son utilizados como monoterapia en pacientes diabéticos libres-de-drogas, el valor de la HbA1c disminuyó en aproximadamente 1.2 a 1.5 puntos porcentuales después de 26 semanas de tratamiento(1). La rosiglitazona ha sido aprobada como monoterapia y para ser combinada con la metformina. Se han completado y remitido a la FDA, estudios clínicos que examinan la terapia combinada con rosiglitazona mas sulfonilureas y rosiglitazona más insulina. Se espera que la pioglitazona pronto sea aprobada como monoterapia y para su combinación con las sulfonilureas, metformina e insulina. La troglitazona consistentemente reduce los niveles de triglicéridos en plasma en un 10% a 20% e incrementa los niveles de colesterol HDL en un 5% a 10%(96,97,103,105). Sin embargo, la mayoría de los estudios ha reportado un incremento del 10% al 15% en los niveles de colesterol LDL(103,105) ([Tabla 2](#)). Este efecto secundario es indeseable porque la hipercolesterolemia es un factor de riesgo mayor para la enfermedad de las arterias coronarias, y los pacientes con diabetes tipo 2 ya presentan un riesgo aumentado de ataques cardíacos y crisis fulminantes. En algunos estudios se han observado

pequeñas disminuciones en la presión sanguínea(105). Se observa una ganancia de peso pequeña pero significativa en los pacientes diabéticos tratados con troglitazona sola por 12 semanas o más(103,104) ([Tabla 1](#)). Sin embargo, se presentan incrementos en el peso corporal más significativos, cuando la troglitazona se combina con una sulfonilurea o insulina(107,108). Cuando la pioglitazona, se utiliza como monoterapia, disminuye el nivel de triglicéridos en plasma en aproximadamente 0.57 mmol/L (50mg/dL); la rosiglitazona no tiene un efecto clínicamente significativo sobre los niveles de triglicéridos en plasma(1). Tanto la pioglitazona como la rosiglitazona incrementan los niveles de colesterol HDL y de colesterol LDL en plasma(1\*). Después de 26 semanas, el incremento en el nivel de colesterol HDL fue de 0.18 a 0.20 mmol/L (7 a 8 mg/dL), tanto con la pioglitazona como con la rosiglitazona. El nivel de colesterol LDL se incrementó en 0.13 mmol/L (5mg/dL) con la pioglitazona y en 0.26 a 0.39 mmol/L (10 a 15 mg/dL) con la rosiglitazona. Al igual que con la troglitazona, tanto la pioglitazona como la rosiglitazona incrementaron el peso corporal (incremento de 3 a 4.6 kg y de 2 a 3 kg, respectivamente; datos en los archivos de la FDA).

## Posología

La dosificación inicial de la troglitazona (para monoterapia) es de 400 mg/d ([Tabla 3](#)). El nivel de glucosa en plasma en ayunas empieza a disminuir dentro del lapso de 5 a 7 días pero no alcanza su nadir hasta, por lo menos, 3 a 4 semanas(1). Se debería esperar de 6 a 8 semanas antes de incrementar la dosificación con troglitazona hasta su máximo, 600mg/d. Como alternativa, la terapia se puede iniciar con una dosificación de 600mg/d. Cuando se utilice en terapia combinada con sulfonilureas o con sulfonilurea más metformina (la troglitazona no está aprobada para ser combinada con metformina), la dosificación inicial es de 200 mg/d(1). Las dosificaciones iniciales recomendadas para la pioglitazona y la rosiglitazona son de 15 mg una vez al día y 2 mg una vez al día, respectivamente ([Tabla 3](#)). La dosificación debería ser incrementada cada 3 a 4 semanas hasta un máximo de 45 mg una vez diaria para la pioglitazona y de 8 mg una vez diaria (ó 4 mg dos veces diarias) para la rosiglitazona(1). Cuando la troglitazona fue introducida por primera vez en los Estados Unidos, se reportó que 1.9% de los pacientes diabéticos quienes recibían esta droga, experimentaron un incremento en los niveles de la alanina-aminotransferasa (ALT) que llegó a niveles que eran más de tres veces el límite superior del nivel normal, con dos casos de ictericia reversible(1). Subsiguientemente se han reportado varios casos de toxicidad hepática severa(109), y ha habido, por lo menos, 43 casos de insuficiencia hepática aguda, con 28 muertes reportadas por insuficiencia hepática en los pacientes tratados con troglitazona. En una revisión reciente de la seguridad, la FDA indicó que el número real de casos de toxicidad hepática probablemente fue significativamente subestimado ya que muchos casos no son reportados. En el mismo encuentro sobre seguridad, el Comité Consejero Endocrino para la FDA (Endocrine Advisory Committee to the FDA), recomendó que se eliminara la indicación para troglitazona como monoterapia en el tratamiento de la diabetes tipo 2. La FDA estuvo de acuerdo, confirmando que la troglitazona no debe ser utilizada como monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, si un paciente diabético está recibiendo troglitazona como monoterapia y la función hepática es normal, la terapia con la droga puede continuarse. Debido a las preocupaciones sobre la toxicidad hepática, la FDA ha agregado una advertencia en la literatura del empaque. La terapia con troglitazona no se deberá iniciar si el nivel de la ALT está un 50% más por encima del límite superior del valor normal. Después que se inicia la terapia con troglitazona, el nivel de ALT deberá ser medido mensualmente durante los primeros 12



meses y, periódicamente, de ahí en adelante. Si el nivel de ALT se incrementa a más de 1.5 a 2 veces el límite superior del valor normal, el monitoreo deberá ser repetido semanalmente hasta que se revierta a la normalidad. Si el nivel ALT continúa incrementándose y alcanza valores que sean más de tres veces el límite superior del valor normal en las visitas de seguimiento, la terapia con troglitazona deberá ser descontinuada. Los pacientes diabéticos tratados con troglitazona, experimentaron una disminución en el nivel de hemoglobina en plasma de un 3% a 4%. Esto ha sido atribuido al efecto de dilución por la retención de líquidos y a la expansión del volumen del plasma. Se reportó edema en un 5% de los pacientes tratados con troglitazona, y la troglitazona está contraindicada en los pacientes diabéticos con una insuficiencia cardíaca clase funcional III ó IV de la Asociación del Corazón de N.Y. La incidencia de niveles enzimáticos hepáticos elevados en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona y rosiglitazona, son 0.25% y 0.2%, respectivamente (datos en los archivos de la FDA). Estas incidencias de niveles enzimáticos hepáticos anormales, fueron similares a los encontrados en pacientes quienes recibieron placebo. No se observaron casos de insuficiencia hepática aguda o disfunción hepática severa en los pacientes tratados con pioglitazona o con rosiglitazona. En consecuencia, la FDA ha recomendado que el nivel de ALT sea medido un mes si y un mes no (alternado) durante el primer año en los pacientes tratados con rosiglitazona y pioglitazona(1).

## **Repaglinida**

La repaglinida (Prandin) es un derivado del ácido benzoico que estimula la secreción de insulina y está aprobada por la FDA para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La repaglinida es un secretagogo de la insulina no-sulfonilurea ([Tabla 3](#)) que requiere la presencia de glucosa para su acción y trabaja cerrando un canal de potasio dependiente de la adenosina-trifosfatasa(110). En las células- $\beta$  se han encontrado por lo menos dos y posiblemente tres sitios de enlace en el receptor de la repaglinida(110). Uno de éstos es el receptor para la sulfonilurea. Actualmente no se sabe si el efecto estimulante de la insulina por parte de la repaglinida, es aditivo al de la sulfonilurea. Cuando se utiliza como monoterapia, las disminuciones en los valores de glucosa en plasma en ayunas y de la HbA<sub>1c</sub> son similares a los observados con las sulfonilureas(111,112). En los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dieta quienes anteriormente no habían sido expuestos a agentes orales, 1 mg de repaglinida tres veces diarias disminuyó el valor de la HbA<sub>1c</sub> en 1.7 a 1.8 puntos porcentuales a partir de la línea basal(144,145). La repaglinida a una dosificación de 4 mg/d produjo una disminución similar en el valor de la HbA<sub>1c</sub> a partir de la línea basal (1.9 puntos porcentuales)(111 ). En el estudio de un grupo paralelo, distribuido al azar, doble-ciego, la repaglinida y la gliburida produjeron disminuciones equivalentes en los valores de la HbA<sub>1c</sub> a lo largo de 1 año(112). El efecto reductor de la glucosa de la repaglinida es completamente aditivo al de la metformina(113). El valor de la HbA<sub>1c</sub> disminuyó en 1.4 puntos porcentuales, de 8.3% a 6.9%. La repaglinida no tiene un efecto significativo en los niveles de lípidos en plasma. En los pacientes que se cambiaron de la terapia con sulfonilurea a la terapia con repaglinida, no se observó ganancia de peso. En los pacientes libres-de-droga tratados con repaglinida, el peso corporal se incrementó en aproximadamente un 3% (5 a 6 lb)(114). La repaglinida es rápidamente absorbida (0.5 a 1 hora) y despliega una eliminación rápida en plasma (vida-media < 1 hr). Debido a su conducta farmacocinética, su administración provoca una liberación de insulina rápida pero breve. La dosificación inicial de repaglinida es de 0.5 mg tres veces diarias, administrados 15 minutos antes de cada comida ([Tabla 3](#)). Los incrementos en la dosis

pueden hacerse semanalmente hasta llegar a una dosis diaria máxima de 16 mg. La dosificación de repaglinida de 1 mg tres veces diarias, produce un 90% del efecto reductor de la glucosa máximo(111). Debido a que el 90% de la repaglinida se recupera en las heces, no está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con desórdenes hepáticos, se recomienda una titulación más lenta. La hipoglucemia fue el único efecto adverso observado con una frecuencia aumentada en los pacientes quienes recibieron repaglinida en comparación con aquellos quienes recibieron placebo. En los pacientes diabéticos tratados por 1 año con repaglinida (n = 1228) o sulfonilurea (n = 498), se observaron en el grupo con repaglinida, menos episodios hipoglucémicos (16% en comparación con 20%; valor P no significativo) y menos reacciones hipoglucémicas severas.

### **Nateglinide**

Es un análogo del aminoácido D-fenilalamina que estimula la secreción de insulina como resultado de su interacción con los canales de KATP en las membranas de las células  $\beta$  pancreáticas. Se absorbe en forma rápida y extensa en el intestino delgado después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas pico generalmente se alcanzan dentro de los 15 a 60 minutos de la administración. Su metabolismo es a través de citocromo P450 y CYP450. La vía de excreción predominante es la renal (aproximadamente 85% de la dosis). La excreción renal es completa a las 24 horas. El mecanismo de acción rápido incluye: Mejoría en la fase temprana de secreción de la insulina, previene la elevación de los indeseables picos de glucosa post-prandiales, disminuye los picos de glucosa post-prandial y disminuye la variabilidad de la glucosa. Su acción breve incluye estimulación de insulina limitada al post-prandio, menos hiperinsulinemia tardía y menor riesgo de hipoglucemia. Se pueden administrar dosis de 60 mg, 120 mg o 180 mg tres veces por día, generalmente 5 minutos antes de la ingesta alimentaria.

### **COMBINACIÓN DE AGENTES ORALES**

Cuando se utiliza como monoterapia una dosis máxima de metformina(68) o sulfonilurea(51,52), aproximadamente el 25% de los pacientes con diabetes tipo 2 con un nivel inicial de glucosa en plasma en ayunas de 12.2 a 13.3 mmol/L (220 a 240 mg/dL), alcanza un nivel aceptable de control glucémico de acuerdo a las directrices de la Asociación Americana de Diabetes. En la literatura publicada no disponemos de valores similares para el porcentaje de pacientes diabéticos que alcanzaron el objetivo terapéutico con troglitazona. Sin embargo, debido a que el efecto hipoglucémico de la monoterapia con troglitazona(96,97,103,105,) es menor que el de la terapia con metformina o con sulfonilureas, uno puede anticipar que un porcentaje más pequeño de pacientes, alcanzará el objetivo terapéutico deseado. Un porcentaje aún más pequeño de pacientes con diabetes tipo 2, logrará un control glucémico aceptable con la terapia de acarbosa(88,89). Por lo tanto, la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 requieren terapia combinada para alcanzar un nivel aceptable de control glucémico. Además, debido a que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad progresiva(30,31,37,38,56), aún aquellos pacientes con una buena respuesta inicial a los agentes orales, eventualmente requerirán una segunda (o tercera) medicación. La terapia combinada más comúnmente utilizada es la metformina más una sulfonilurea. La adición de una sulfonilurea a la terapia de metformina, da un efecto reductor de la glucosa aditivo(102,80). En forma similar, la adición de metformina a la terapia de sulfonilurea,



da una respuesta aditiva, tanto en relación con el efecto reductor de la glucosa(79) como en relación al efecto reductor de lípidos(68). Hermann et al(115) suministraron una validación clínica de este enfoque en 144 pacientes tratados con dieta que presentaban una diabetes tipo 2 pobremente controlada (nivel de glucosa en plasma en ayunas, 13.3 mmol/L [240 mg/dL]), quienes fueron asignados al azar a una terapia con metformina, gliburida, o tratamiento inicial combinado con metformina más gliburida. La dosis fueron tituladas ascendentemente para lograr un nivel de glucosa en plasma en ayunas menor de 6.7 mmol/L (121mg/dL). Todos los pacientes diabéticos inicialmente tratados con monoterapia, requirieron la adición del segundo agente oral. Después de seis meses, las disminuciones en los valores de la HbA1c y de la glucosa en plasma en ayunas, fueron similares entre los pacientes quienes recibían metformina más gliburida (2.3 puntos porcentuales y 6.1 mmol/L [110 mg/dL]), aquellos que recibieron gliburida más metformina (2.0 puntos porcentuales y 4.8 mmol/L 86 mg/dL]), y aquellos que recibieron terapia combinada desde el inicio (2.2 puntos porcentuales y 6.1 mmol/L [110 mg/dL]). El 50% de todo el grupo alcanzó un nivel de glucosa en plasma en ayunas menor de 7 mmol/L (112 mg/dL), y todos los pacientes presentaron un valor de HbA1c menor del 7%. En ningún grupo se observó ganancia de peso. En el estudio más grande publicado de terapia combinada, 422 pacientes con diabetes tipo 2 pobremente controlada (nivel de glucosa en plasma en ayunas, 249 mg/dL) con gliburida, fueron asignados al azar para recibir metformina o placebo añadido a su régimen(68). En el grupo de placebo, los valores de la glucosa en plasma en ayunas y HbA1c se incrementaron en 14 mg/dL y 0.2 puntos porcentuales, respectivamente, después de 29 semanas. En el grupo tratado con metformina, los valores de glucosa en plasma en ayunas y de la HbA1c, disminuyeron en 63 mg/dL y 1.7 puntos porcentuales, respectivamente. Se observaron disminuciones similares con la monoterapia de metformina en los pacientes con diabetes tipo 2 pobremente controlada tratados con dieta. Numerosos estudios han demostrado(91,116,) que la adición de acarbosa a la terapia con sulfonilureas o con metformina, proporciona un efecto aditivo. Dos estudios publicados han examinado el efecto de la troglitazona (600 mg/d) cuando se añade a la terapia con sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2 pobremente controlada(117,107). En el estudio realizado por Iwamoto et al(117), las disminuciones promedio a partir de la línea basal en los valores de glucosa en plasma en ayunas y HbA1c, fueron de 1.6 mmol/L (29 mg/dL) y de 0.7 puntos porcentuales, respectivamente. En los pacientes con diabetes tipo 2 pobremente controlada ( nivel de glucosa en plasma en ayunas, 12.2 mmol/L [224 mg/dL]) quienes recibieron 12 mg de gliburida micronizada (pulverizada) por, la adición de la troglitazona (600 mg/d) disminuyó los valores de la glucosa en plasma en ayunas y de la HbA1c en 3.1 mmol/L (56 mg/dL) y 1.7 puntos porcentuales a partir de la línea basal(107). Estos resultados son similares a los observados con la metformina más la gliburida(68) y son mucho mejores que los obtenidos con la monoterapia de troglitazona(96,103,106). Sin embargo, los pacientes tratados con troglitazona más gliburida experimentaron una ganancia de peso de 13.1 libras y un incremento significativo (hasta un 13%) en los niveles de colesterol LDL. En un informe reciente que involucra un pequeño número de pacientes con diabetes tipo 2, se encontró que el efecto de la troglitazona era aditivo al de la metformina(118). Si la terapia combinada con metformina y sulfonilurea falla en producir un control glucémico aceptable, varias opciones están disponibles 1) adición a la hora de dormir de insulina (NPH) mientras que se mantiene la terapia con los agentes orales, 2) institución de un régimen que consista de inyecciones múltiples de insulina, ó 3) adición de troglitazona o acarbosa a un régimen de sulfonilurea más metformina. Aunque no se ha examinado formalmente la terapia oral triple (acarbosa o troglitazona

más terapia de sulfonilurea y metformina combinadas), uno podría esperar que sus efectos sean aditivos en base a los resultados provenientes de un estudio retrospectivo(119). Aunque algunos expertos en diabetes podrían considerar la institución de un régimen de inyecciones múltiples de insulina si no se logra un control glucémico satisfactorio con la terapia combinada metformina-sulfonilurea, yo recomiendo la adición de insulina a la hora de dormir y la continuación de la terapia de metformina. Este enfoque es sustentado por los resultados de un estudio realizado por Yki-Järvinen y colaboradores(120). Cuando la insulina se utiliza como monoterapia, se requieren dosis grandes (> 80 a 100 U/d) para lograr una normo glucemia, y frecuentemente se presenta una ganancia significativa de peso(30,31,56,120). Debido a que la terapia combinada con insulina a la hora de dormir y agentes orales, reduce eficazmente los niveles elevados de glucosa en plasma, requiere considerablemente menos insulina (por lo cual minimiza la ganancia de peso(120), y con frecuencia permite menos inyecciones de insulina por día(121); yo apoyo este enfoque.

### **Terapia con Insulina**

La insulina está indicada como terapia inicial de la siguiente forma:

1. Cualquier paciente que tenga diabetes tipo 2, con un nivel de glucosa en plasma en ayunas marcadamente elevado (> 15.6 a 16.7 mmol/L [>280 a 300 mg/dL]), y cetonuria o cetonemia.
2. Los pacientes sintomáticos quienes tengan diabetes tipo 2 con un nivel de glucosa en plasma en ayunas marcadamente elevado (> 15.6 a 16.7 mmol/L [ > 280 a 300 mg/dL]). Después de 6 a 8 semanas de un buen control glucémico, estos pacientes pueden ser cambiados a un agente oral, o ellos pueden continuar con la terapia de insulina. Un beneficio de la terapia intensiva con insulina con un control glucémico estrecho es la reversión de la toxicidad por la glucosa(122). Esto mejora tanto la sensibilidad como la secreción de la insulina(122) y estimula la subsiguiente respuesta a la terapia con el agente oral(123,124).
3. Cualquier paciente con diabetes tipo 2, quien después de discutir las opciones con el médico de primeros auxilios, desee recibir insulina como terapia inicial.
4. Las mujeres con diabetes mellitus gestacional cuya diabetes no se controla con dieta sólo. Todos los agentes orales están contraindicados durante el embarazo.

### **TERAPIA COMBINADA CON INSULINA MÁS AGENTES ORALES**

La eficacia de la terapia de insulina a la hora de dormir en pacientes con diabetes tipo 2 en quienes no se logra un control glucémico aceptable con agentes orales solos o en combinación, está bien sustentada en la literatura(1). En dichos pacientes, el nivel elevado de glucosa en plasma es provocado por una supresión incompleta de la producción basal de glucosa hepática por parte de la sulfonilurea o de la metformina(47,48,76,84). Aunque la sulfonilurea o metformina estén todavía actuando, no producen el efecto hipoglucémico deseado. La insulina administrada a la hora de dormir, aprovecha la sensibilidad diferencial a la insulina del tejido hepático en comparación con la sensibilidad de los tejidos periféricos(11,14). Las dosis bajas de insulina suprimen en forma eficaz la producción de glucosa hepática y tienen un efecto mucho menor en la estimulación de la fijación de glucosa por parte del tejido muscular. Al administrar una dosis modesta de insulina de acción-intermedia (insulina NPH) a la

hora de dormir, la tasa basal elevada de la producción de glucosa hepática puede ser reducida a la normalidad, y la probabilidad de una hipoglucemia disminuye, debido a que la fijación de glucosa por parte del tejido muscular es solamente estimulada en forma mínima(1). El meta-análisis de 16 estudios controlados con placebo, con distribución al azar, que comparaban las sulfonilureas más insulina con el placebo más insulina, demostró valores significativamente más bajos de la glucosa en plasma en ayunas y de la HbA<sub>1c</sub>, una dosis diaria de insulina más baja y ausencia de ganancia de peso, en los pacientes quienes recibieron insulina a la hora de dormir más sulfonilurea durante el día(10,25). Se han reportado hallazgos similares en otros estudios con un diseño riguroso(125). Sin embargo, estos estudios no fueron diseñados para examinar la superioridad de la insulina de acción intermedia a la hora de dormir a lo largo de un régimen con insulina mixto-dividido. Dos estudios grandes, bien diseñados, han enfocado este aspecto(1). En el estudio sobre insulina del Multicentro Finnish(127), 153 pacientes con diabetes tipo 2 que era pobremente controlada con la terapia con sulfonilurea, fueron asignados al azar a tratamiento con sulfonilurea sola, sulfonilurea más insulina NPH administrado a las 7 a.m., sulfonilurea más insulina NPH administrado a las 9 p.m., insulina NPH más insulina regular administrada antes del desayuno y la cena, o insulina NPH administrada a las 9 p.m. e insulina regular administrada con cada comida. Todos los regímenes con insulina mejoraron el control glucémico en una forma similar, pero la dosis de insulina fue un 50% a 60% más baja en los dos grupos que recibieron sulfonilurea más insulina NPH una vez diaria(1). La insulina administrada a la hora de dormir más sulfonilurea produjo una ganancia de peso significativamente menor y un nivel 50% más bajo de insulina libre en suero a lo largo del día(1). Se reportaron resultados similares en un estudio sueco de pacientes con diabetes tipo 2 pobremente controlada con gliburida quienes fueron luego asignados al azar a grupos que recibían insulina NPH a la hora de dormir o un régimen de insulina en dosis múltiples(128). En pacientes con diabetes tipo 2 que era inadecuadamente controlada con metformina sola, la adición de insulina NPH a la hora de dormir comparada con el cambio a un régimen de inyecciones múltiples de insulina, produjo un control glucémico equivalente(129). Sin embargo, el grupo que recibía metformina más insulina NPH a la hora de dormir, requirió 50% menos insulina y no experimentó ganancia de peso(1). En resumen, la adición a la hora de dormir de insulina de acción-intermedia, ya sea a la monoterapia de sulfonilurea o a la de metformina, es una forma segura y eficaz de normalizar el perfil glucémico a lo largo del día mientras que se minimiza la ganancia de peso y se reduce la dosis de insulina en un 50% a 60% en comparación con un régimen de inyecciones múltiples de insulina(1). La terapia combinada con agentes orales (metformina más sulfonilurea) fue tan eficaz, en lograr el control glucémico, como la adición de insulina NPH a la hora de dormir a una sulfonilurea(130,131). Una ventaja de la combinación metformina -sulfonilurea fue una menor ganancia de peso (o aun, pérdida de peso) y mejoría en la dislipemia. Hermann et al(115) demostraron que en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada (nivel de glucosa en plasma en ayunas, 12.2 a 13.3 mmol/L [220 a 240 mg/dL]), los niveles de glucosa en sangre pueden ser controlados con terapia combinada de sulfonilurea-metformina. Se reportaron hallazgos similares en el UKPDS(30). Los pacientes diabéticos que reciben sulfonilurea más metformina en quienes el objetivo terapéutico deseado no se alcanza, las opciones incluyen la adición de un tercer agente oral (troglitazona o acarbosa)(119), adición de insulina NPH a la hora de dormir, o cambio a un régimen de inyecciones múltiples de insulina. Las últimas dos opciones fueron exploradas en un estudio realizado por Yki-Järvinen et al(120). Noventa y seis pacientes con diabetes tipo 2 que era pobremente controlada con sulfonilureas,

metformina, o ambas, fueron asignados al azar para recibir uno de lo siguientes esquemas: insulina NPH a la hora de dormir más glibenclamida (15 mg/d), insulina NPH a la hora de dormir más metformina (2 g/d), insulina NPH a la hora de dormir más metformina más sulfonilurea, o insulina NPH a la hora de dormir más insulina NPH en la mañana. Después de 1 año, el control glucémico fue sustancialmente mejor en el grupo que recibía insulina a la hora de dormir más metformina (cambio promedio en el valor de la HbA<sub>1c</sub>  $-2.5 \pm 0.4$  puntos porcentuales) que en todos los otros grupos, incluyendo el grupo que recibía insulina a la hora de dormir, sulfonilurea, y metformina (cambio promedio en el valor de HbA<sub>1c</sub>,  $-1.9 \pm 0.4$  puntos porcentuales)(120). El mejor control obtenido en el grupo que recibía insulina a la hora de dormir más metformina, se atribuyó a la ausencia de una ganancia significativa de peso (0.9 kg en un año). Por el contrario, la ganancia promedio de peso fue de 3.9 kg en los grupos con insulina, sulfonilurea, y metformina; y de 4.6 kg en el grupo que recibía insulina a la hora de dormir más insulina en la mañana(120).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeFronzo Ralph A. Ann Intern Med. 1999; 131:281-303.
2. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucosa, and impaired glucosa tolerance in U.S. adults. The third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care. 1998; 21: 518-526.
3. World Health Organization / International. Diabetes Federation Europe. Diabetes care and research in Europe: The Saint Vincent Declaration. Diabet Med. 1990; 1: 360-361.
4. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social: Anuario de Epidemiología y Estadística Vital; Caracas 2000.
5. Contreras F, Jiménez S, Barreto N, Terán L, Castillo A, et al; Complicaciones macrovasculares en diabetes tipo 2. Asociación con factores de riesgo. Arch Venez de Farm y Terapéutica. 2000; 19 (2): 112-116.
6. Stern MP, Gonzalez C, Mitchell BD, Villalpando E, Haffner SM y Hazuda HP. Genetic and environmental determination of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. Diabetes. 1992; 41: 484-92.
7. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care. 1995; 18: 258-68.
8. Teutsch S, Newman J y Eggers P. The problem of diabetic renal failure in the United States: an overview. Am J Kidney Dis. 1989; 13: 11-3.
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the framingham Study. Circulation. 1979; 59: 8-13.
10. DeFronzo Ra, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism. 1989; 38: 87-95.

11. Groop LC, Bonadonna RC, Del Prato S, Ratheiser K, Zyck K, De Fronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1989; 84: 203-13.
12. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Schulman RG y Schulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1323-7.
13. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA and Velasco M. Diabetes and hypertension physiopathology and therapeutics. *J Human Hypertension* 2000; 14(S1): 26-31.
14. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 177-269.
15. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, Yáñez CJ, De la Parte MA y Velasco M. Diabetes e Hipertensión Arch Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 2000; 19(1): 11-16.
16. Mitrakou A, Kelly D, Veneman T, Jensen T, Pangburn T, Reilly J, et al. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes.* 1990; 39: 1381-90.
17. Ferrannini E, Simonson DC, Katz LD, Reichard G Jr, Bevilacqua S, Barret EJ, et al. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism.* 1988; 37: 79-85.
18. Polonsky KS. Lilly Lecture 1994. The b-cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes.* 1995; 44: 705-17.
19. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM y Bennett PH. Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet.* 1989; 1:1356-9.
20. DeFronzo RA. Lilly Lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes.* 1988; 37: 667-87.
21. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
22. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1996; 45: 1289-98.
23. Parving HH, Gall MA, Skott MA, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int.* 1992; 41: 758-62.

24. Sima AA, Nathaniel V, Bril V, McEwen TA, Greene DA. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes, and demonstration of axo-glial dysfunction in human diabetic neuropathy. *J Clin Invest.* 1988; 81: 349-64.
25. McCance DR, Hanson RL, Charlas MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ.* 1996; 308: 1323-8.
26. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1C levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care.* 1997; 20: 985-91.
27. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1183-97.
28. Gregersen G. Variations in motor conduction velocity produced by acute changes of the metabolic state in diabetic patients. *Diabetología.* 1968; 4: 273-7.
29. Vora JP, Dolben J, Williams JD, Peters JR, Owens DR. Impact of initial treatment on renal function in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993; 36: 734-40.
30. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group *Lancet.* 1998; 352: 837-53
31. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) UK Prospective Diabetes Study *Lancet.* 1988; 352: 854-65.
32. 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-year study *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28: 103-17.
33. Alberti KM, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional reports of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553
34. Camejo M; Manual clínico para médicos generales Programa nacional de diabetes del MSAS, Caracas 1998, p 10-22.
35. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1998; 21(Suppl 1): 23-31.
36. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991; 34: 416-22.

37. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease. *Diabetologia*. 1994; 37: 948-52.
38. Lehto S, Ronnemaa T, Haffner SM, Pyorala K, Kalio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes*. 1997; 46: 1354-9.
39. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hiperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988; 116: 1713-24.
40. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isloted systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group *Jama*. 1996; 276: 1886-92.
41. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (45) Group. *Diabetes Care*. 1997; 20: 614-20.
42. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study. *BMJ*. 1998; 317: 703-13.
43. Klimt CR, Knatterud GL, Meinert CL, Prout TE. A study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. I. Desing, methods and baseline characteristics. The University Group Diabetes Program. *Diabetes*. 1970; 19(Suppl 1): 747-88
44. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970; 19 (Suppl): 789-830.
45. Slconolfl-Baez L, Benerje MA, Lebovitz HE. Characterization and significance of sulfonylurea receptors. *Diabetes Care*. 1990; 13 (Suppl): 2-8.
46. Rorsman P. The pancreatic beta-cell as a fuel sensor: an electrophysiologists viewpoint. *Diabetologia*. 1997; 40: 487-95.
47. Simonson D, Ferrannini E, Bevilacqua S, Smith D, Barrett E, Carlson R, et al. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes*. 1984; 33: 838-45. 4
8. Best JD, Judzewitsch RG, Pfeifer MA, Beard JC, Halter JB, Porte D Jr. The effect of chronic sulfonylurea therapy on hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1982; 31(4 Pt 1): 333-8.

49. Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Pedersen O. Mechanism of action of sulfonylureas with special reference to the extrapancreatic effect:an overview. *Diabet Med.*1988; 5: 613-20.
50. PI.Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann intern Med.* 1993; 119: 655-60.
51. Simonson DC, Kourlides IA, Feinglos M, Shamoon H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care.*1997; 20: 597- 606.
52. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care.* 1996; 19: 1194-9.
53. Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care.* 1997; 20: 7-11.
54. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care.*1992; 15: 737-54.
55. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1997; 350: 1288-93.
56. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 165-75.
57. Haupt E, Laube F, Loy H, Schoffling K. (Secondary failures in modern therapy of diabetes mellitus with blood glucose lowering sulfonamides.) *Med Klin.* 1977; 72: 1529-36.
58. Camerini-Davalos R, Lozano-Castaneda O, Marble A. Five year experience with tolbutamide. *Metabolism.* 1962; 11(Suppl): 74-80.
59. Balodimos MC, Camerini-Davalos R, Marble A. Nine years experience with tolbutamide in the treatment of diabetes. *Metabolism.* 1966; 11: 957-70.
60. Groop L, Groop PH, Stenman S, Saloranta C, Totterman KJ, Fyhrquist F, et al. Comparison of pharmacokinetics, metabolic effects and mechanisms of action of glyburide and glipizide during long-term treatment. *Diabetes Care.* 1987; 10: 671-8.
61. Groop L, Luzi L, Melander A, Groop PH, Ratheiser K, Simonson DC, et al. Different effects of glibenclamide and glipizide on insulin secretion and hepatic glucose production in normal and NIDDM subjects. *Diabetes.* 1987; 36: 1320-8.



62. Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effect of glipizide on postprandial lipaemia in patients with N2IDDM. *Diabetologia*. 1996; 37: 781-7
63. Lebovitz HE, Melander A. Sulfonylureas: basic aspects and clinical uses. In: Alberti KG, Zimmet P, DeFronzo RA, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2d ed. New York; J Wiley; 1997: 817-40.
64. Guillaudeau PJ. An evaluation of long-term glycemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: The relevance of glycated hemoglobin. *Am J Med*. 1991; 90(6A): 46-49.
65. Cathelineau G, de Champvallins M, Boullouche A, Lesobre B. Management of newly diagnosed non- insulin-dependent diabetes mellitus in the primary care setting: effects of 2 years of gliclazide treatment. *Metabolism*. 1997; 12(suppl 1): 31-34.
66. Berger W, Caduff F, Pasquel M, Rump A. (The relatively frequent incidence of severe sulfonylurea-induced hypoglycemia in the last 25 years in Switzerland. Results of 2 surveys in Switzerland in 1969 and 1984.) *Schweiz Med Wochenschr*. 1986; 116: 145-51.
67. Van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas *J Clin Epidemiol*. 1997; 50: 735-41.
68. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 541-9.
69. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73: 1294-301.
70. Johnson AB, Webster JM, Sum CF, Heseltine L, Argyraki M, Cooper BG, et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism*. 1993; 42: 1217-22.
71. Wollen N, Bailey CJ. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin. *Biochem Pharmacol*. 1988; 37: 4353-8.
72. Stumvoll N, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 333: 550-4.
73. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 4059-67.
74. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334:574-9.

75. Widen EL, Eriksson JG, Groop LC. Metformin normalizes nonoxidative glucose metabolism in insulin-resistant normoglycemic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes*. 1992; 41: 354-3.
76. Stith BJ, Goalstone ML, Espinoza R, Mossel C, Roberts D, Wiernsperger N. The antidiabetic drug metformin elevates receptor tyrosine kinase activity and inositol 1,4,5-triphosphate mass in *Xenopus* oocytes. *Endocrinology*. 1996; 137: 2990-9.
77. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev*. 1998; 6: 89-131.
78. Rossetti L, DeFronzo RA, Gherzi R, Stein P, Andrighetti G, Falzetti G, et al. Effect of metformin treatment on insulin action in diabetic rats: in vivo and in vitro correlations. *Metabolism*. 1990; 39: 425-35.
79. Kllp A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care*. 1990; 13: 696-704.
80. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev*. 1995; 11(Suppl 1): 557-62.
81. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohif JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997; 103: 491-7.
82. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Metaanalysis. *Diabetes Care*. 1999; 22: 33-7
83. Jappesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1093-9.
84. Reaven GM, Johnson P, Hollenbeck CB, Skowronski R, Zhang JC, Goldfine ID, et al. Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74: 1020-6.
85. Periello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci C, Ferranini E, et al. Acute antihyperglycemic mechanism of metformin in NIDDM: evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes*. 1994; 43: 920-8.
86. Gustafson A, Bjorntorp P, Fahien M. Metformin administration in hyperlipidemic states. *Acta Med Scand*. 1971; 190: 491-4.
87. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients treatment with metformin (Letter). *N Engl J Med*. 1998; 338: 265-6.
88. Turner RC, Holman R, Stratton I. Correspondence. The UK Prospective Diabetes Study. *Lancet*. 1999; 352: 1934.

89. Cllsold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary properties, and therapeutic potential. *Drugs*. 1998; 35: 214-43.
90. Lebovitz HE. A new oral therapy for diabetes management: alpha-glucosidase inhibition with acarbose. *Clinical Diabetes*. 1995; 13: 99-103.
91. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf*. 1994; 11: 223-41.
92. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*. 1996; 45: 1661-1669.
93. Spiegelman BM. PPAR- adipogenic regulator and thiazolizinedione receptor. *Diabetes*. 1998; 47: 507-14.
94. Patel J, Miller E, Hu J, Granett J. BRL 49653 (a thiazolidinedione) improves glycemic control in NIDDM patients (Abstract). *Diabetes*. 1997; 46(Suppl 1): 150<sup>a</sup>.
95. Grossman S, Lessem J. Mechanism and clinical effects of thiazolidinediones. *Exp Opin Invest Drugs*. 1997; 6: 1025-40.
96. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, Cline G, Gumbiner B, Hsueh WA, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 176-85.
97. Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olesfsky JM. Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1992; 15: 193-203.
98. Sironi AM, Vichi S, Gastaldelli A, Pecori N, Anichini R, Foot E, et al. Effects of troglitazone on insulin action and cardiovascular risk factors in patients with non-insulin dependent diabetes. *Clin Pharmacol Ther*. 1997; 62: 194-202.
99. Ciaraldi TP, Gilmore A Olefsky JM, Goldberg M, Heidenreich KA. In vitro studies on the action of CS-045, a new antidiabetic agent. *Metabolism*. 1990; 39: 1056-62.
100. Young PW, Cawthorne MA, Coyle PJ, Holder JC, Holman GD, Kozka IJ, et al. Repeat treatment of obese mice with BRL 49653, a new potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adipocytes. Association with increased insulin binding and cell-surface GLUT4 as measured by photoaffinity labeling. *Diabetes*. 1995; 44: 1087-92.
101. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest*. 1998; 101: 1354-61.
102. Hallakou S, Doare L, Fougelle F, Kergoat M, Guerre-Millo M, Berthault MF, et al. Pioglitazone induces in vivo adipocyte differentiation in obese Zucker fa/fa rat. *Diabetes*. 1997; 46: 1393-9.

103. Iwamoto Y, Kosaka K, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneto T. Effects of troglitazone: a new hypoglycemia agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care*. 1996; 19: 151-6.
104. Kumar S, Boulton AJ, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, et al. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. Troglitazone Study Group. *Diabetologia*. 1996; 39: 701-9.
105. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW, et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes*. 1997; 46: 433-9.
106. Fonesca VA, Valiquet TR, Huang SM, Ghazzi MN, Whitcomb RW. Troglitazone monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled study. The Troglitazone Study Group. *J Clin Endocrinol metab*. 1998; 83: 3169-76.
107. Horton Es, Whitehouse F, Ghazzi MN, Venable TC, Whitcomb R. Troglitazone in combination with sulfolylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes. The troglitazone Study Group. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1462-9.
108. Schwartz S, Raskin P, Fonesca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med*. 1988; 13: 861-6.
109. Gitlin N, Julie NL, Spurr CL, Lim KN, Juarbe HM. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 36-8.
110. Uhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, Mackay P, et al. Stimulaton of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*. 1998; 47: 345-51.
111. Schwartz SL, Goldberg RB, Strange P. Repaglinide in type 2 diabetes: a randomized, double blind, placebo-controlled, dose-response study. Repaglinide Study Group (Abstract). *Diabetes*. 1998; 47(Suppl 1): A98.
112. Berger S, Strange P. Repaglinide, a novel and hypoglycemic agent in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blind, fixed-dose study. Repaglinide Study Group (Abstract). *Diabetes*. 1998; 47: 113.- Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagluri S, Kidson W, Carter J, et al. (Suppl 1): A18.
113. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glicemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 119-24.
114. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one year comparison trial. *Diabetes Res Clin pract*. 1999; 43: 155-66.

115. Hermann LS, Scersten B, Bitzen PO, Kjeilstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1100-9.
116. Haupt E, Knick B, Koschinsky T, Liebermeister H, Schneider J, Hirche H. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. *Diabet Metab*. 1991; 17(1 Pt 2): 224-31.
117. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effect of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulphonylurea therapy alone. *Diabet med* 1996; 13: 365-70.
118. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife ES, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1998; 338: 867-72.
119. Bell DS, Mayo MS. Outcome of metformin-facilitated reinitiation of oral diabetic therapy in insulin-treated patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine Practice*. 1997; 3: 73-6.
120. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas 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: 389-96.
121. Bergenstal R, Johnson M, Whipple D, Noller D, Boyce K, Roth L, et al. Advantages of adding metformin to multiple dose insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1998; 7(Suppl 1): A89.
122. Rossetti L. Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Clin Invest Med*. 1995; 18: 255-60.
123. Likova H, Glaser B, Tunckale A, Bagrclak N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1353-6.
124. Kayashima T, Yamaguchi K, Konno Y, Nanimatsu H, Aragaki S, Shichiri M. Effects of early introduction of intensive insulin therapy on the clinical course in non-obese NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 28: 119-25.
125. Jhonson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 259-64.
126. Shank M, Del Prato S, deFronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipzide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes*. 1995; 44: 165-72.
127. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1426-33.

128. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care*. 1995; 18: 1183-6.
129. Chow CC, Tsang LW, Sorenson JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1995; 18: 307-14.
130. Groop L, Widen E. Treatment strategies for secondary sulfonylurea failure. Should we start insulin or add metformin? Is there a place for intermittent insulin therapy? *Diabetes Metab*. 1991; 17 (1 Pt 2): 218-23.
131. Klein W. Sulfonylurea-metformin-combination versus sulfonylurea-insulin-combination in secondary failures of sulfonylurea monotherapy. Results of a prospective randomized study in 50 patients. *Diabetes Metab*. 1991; 17(1 Pt 2): 235-40.