

Tratamiento combinado de la diabetes mellitus tipo 2

Manel Mata Cases

Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs. Barcelona. Grup d'Estudi de la Diabetes en Atenció Primària (GEDAPS). Red GEDAPS. Barcelona. España.

Puntos clave

- Metformina es el fármaco de primera elección tanto en pacientes obesos como con normopeso.
- Si persiste o aparece una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) elevada, se debe añadir un segundo fármaco oral o insulina nocturna.
- El tratamiento combinado es eficaz con dosis menores que las habituales en monoterapia, lo que reduce el riesgo de efectos adversos.
- La asociación sulfonilurea + metformina es la que presenta mayor experiencia de uso, menor coste y mayor efectividad. Otras asociaciones constituyen la alternativa cuando hay contraindicación o intolerancia.
- La triple terapia oral constituye una alternativa razonable a la insulinización, aunque esta última sería preferible ante valores muy elevados de HbA_{1c}.
- La asociación de metformina con insulina nocturna es actualmente la pauta de insulinización de primera elección.
- La adición de insulina nocturna en pacientes tratados con otros fármacos orales también es efectiva en pacientes que no toman metformina por contraindicación o intolerancia.
- La adición de metformina en pacientes mal controlados con insulina mejora el control glucémico y, en algunos casos, permite reducir la dosis de insulina.
- Las nuevas pautas combinadas de fármacos orales con análogos de insulina de larga duración presentan un menor riesgo de hipoglucemia que la clásica con insulina isófana humana (NPH) nocturna, pero su coste es mayor.

Palabras clave: Metformina • Diabetes mellitus tipo 2 • Insulinización • Hemoglobina glucosilada.

Introducción

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan una elevada morbimortalidad como consecuencia de las complicaciones microvasculares y macrovasculares que comporta la hiperglucemia a largo plazo. En 1998 se publicaron los resultados del mayor estudio de intervención realizado en pacientes con DM2, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), que demostró que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia a largo plazo puede reducir la aparición de complicaciones microvasculares¹. En cambio, en lo que se refiere a las complicaciones cardiovasculares, a pesar de que en estudios observacionales se ha señalado de manera inequívoca su asociación con los valores elevados de glucemia y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), sólo se

ha demostrado una reducción significativa de la morbimortalidad cardiovascular en el subgrupo de pacientes con sobrepeso tratados con metformina en el estudio UKPDS². Con el paso del tiempo la HbA_{1c} va incrementándose, por lo que se precisa la adición de un número creciente de fármacos para controlar la progresión de la enfermedad. En esta actualización abordaremos específicamente el tratamiento combinado de la DM2 a partir de las recomendaciones de las guías de práctica clínica más recientes: la Guía GEDAPS de 2004³, el documento de consenso sobre tratamiento combinado COMBO-2 de 2004⁴, el consenso español de 2005⁵, la guía de la International Diabetes Federation (IDF) de 2006⁶ y, finalmente, el consenso American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) también de 2006⁷.

Esquema terapéutico

A mediados de 2006 se publicó el primer documento conjunto de las sociedades de diabetes norteamericana (ADA) y europea (EASD) sobre el tratamiento de la DM2⁷. Al igual que la guía de la IDF⁶, en este documento se considera de primera elección en monoterapia la metformina, pero desde el momento del diagnóstico (al mismo tiempo que las medidas no farmacológicas), reservando las sulfonilureas y glitazonas para el tratamiento combinado con metformina, al mismo nivel que la combinación de metformina con insulina nocturna, que se considera la opción más potente (fig. 1). En el algoritmo no se incluyen los inhibidores de las alfa-glucosidasas, las glinidas ni las incretinas (pramlintida, exenatida y sitagliptina), ya que se considera que aportan poco y son fármacos más caros. También se recomienda que los cambios se hagan rápidamente para mantener la HbA_{1c} dentro del objetivo terapéutico (< 7%) y llegar a la insulinización precoz, para preservar la función de la célula beta y prevenir las complicaciones crónicas. Estas recomendaciones y el algoritmo se han incorporado en la actualización anual del documento de recomendaciones de la ADA de 2007, “Standards of Care”, que se puede descargar gratuitamente en: http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/30/suppl_1/S4

Fármacos de primera elección en monoterapia

Actualmente disponemos de un número importante de fármacos orales (tabla 1) con mecanismos de acción diferentes. Los fármacos más potentes son sulfonilurea, metformina y repaglinida, con reducciones de la HbA_{1c} próximas al 2%, seguidos por las glitazonas (1-1,5%) y, finalmente, sitagliptina, nateglinida y los inhibidores de las alfa-glucosidasas (menos del 1%) (tabla 2). Tradicionalmente, se había recomendado empezar con metformina en pacientes con sobrepeso y con un secretagogo en los pacientes con normopeso³⁻⁵. Sin embargo, actualmente las guías IDF⁶ y ADA/EASD⁷ consideran que siempre es de elección la metformina, ya que tiene claras ventajas sobre el resto de fármacos orales, puesto que mejora la sensibilidad a la insulina y no comporta aumento de peso, tanto en pacientes con sobrepeso como con normopeso⁸. Con el fin de conocer si una glitazona podría ser preferible como fármaco inicial, se diseñó el estudio Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT), en el que 4.360 pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico previo fueron aleatorizados a recibir hasta 8 mg de rosiglitazona, hasta 15 mg de glibenclamida y hasta 2 g de metformina⁹. La incidencia acumulada de fracaso de la monoterapia (variable principal) a

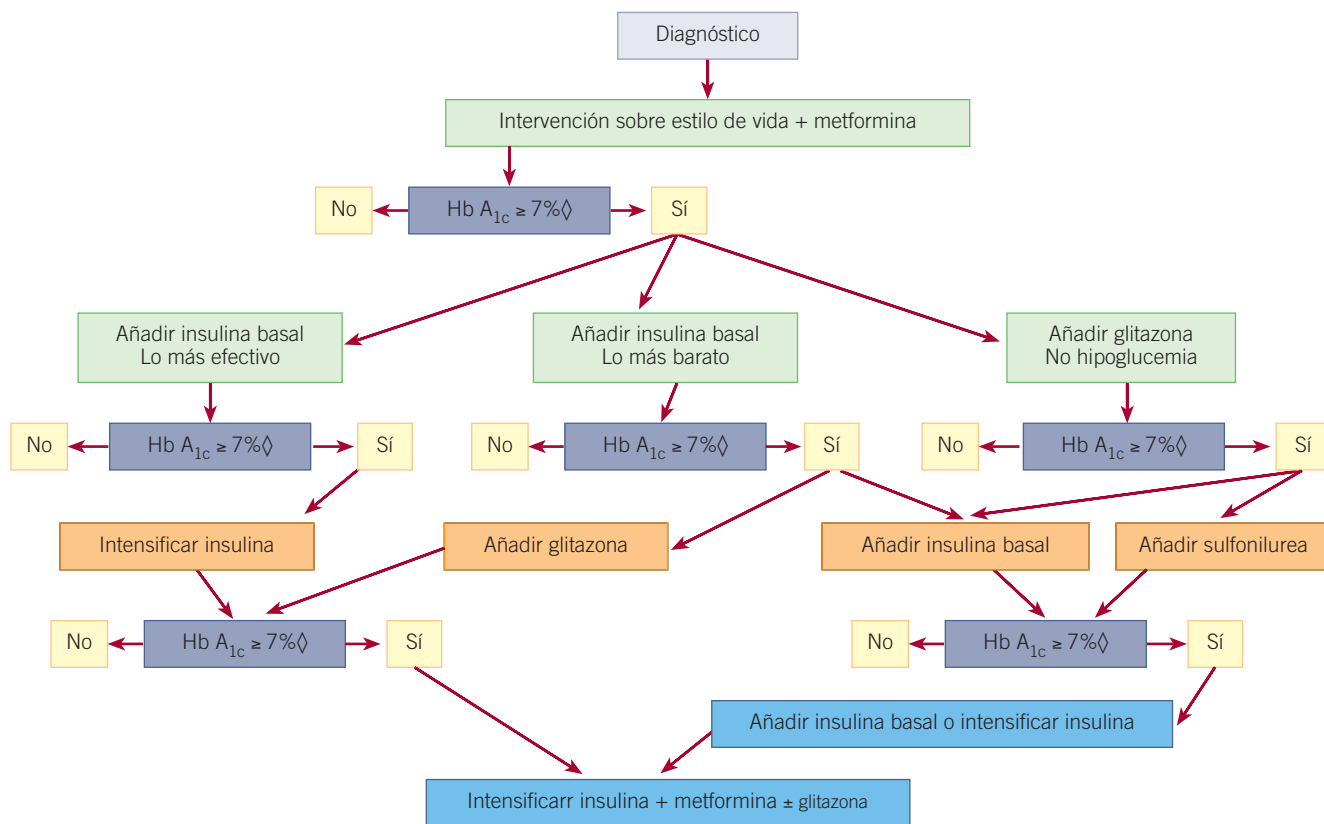


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Documento de consenso ADA/EASD 2006⁷.

5 años fue del 15% con rosiglitazona, del 21% con metformina y del 34% con glibenclamida, con reducciones relativas del riesgo del 32% (rosiglitazona frente a metformina) y el 63% (rosiglitazona frente a glibenclamida). Rosiglitazona comportó un mayor incremento de peso y edemas que metformina y glibenclamida, pero menos efectos gastrointestina-

les que metformina y menos hipoglucemias que glibenclamida. Otros efectos adversos se comentan más adelante. Aunque los resultados sobre el control glucémico son mejores con rosiglitazona, si tenemos en cuenta el coste superior y la mayor frecuencia de efectos adversos de rosiglitazona, metformina continúa siendo el fármaco de primera elección.

TABLA 1. Fármacos orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

	Nombre comercial	Presentación	Dosis diaria (mg)
Sulfonilureas			
Glibenclamida	Daonil®	5 mg	2,5-15
	Euglucon®		
	Glucolon®		
	Norglicem®		
Gliclacida	Diamicron®	80 mg	40-160
Gliclacida MR	Uni-Diamicron®	30 mg	30-120
Glimepirida	Amaryl®	2,4 mg	1-6
	Roname®		
	Glimepirida EFG		
Glipentida	Staticum®	5 mg	2,5-15
Glipicida	Glibinase®	5 mg	2,5-15
	Minodiab®		
Gliquidona	Glurenor®	30 mg	20-90
Secretagogos de acción rápida			
Repaglinida	Novonorm®	0,5, 1 y 2 mg	1,5-12
	Prandin®		
Nateglinida	Starlix®	60,120 y 180 mg	180-540
Biguanidas			
Metformina	Dianben 850®	850 mg	850-2.550
	Metformina EFG		
Inhibidores de las glucosidasas			
Acarbosa	Glucobay®	50 y 100 mg	25-300
	Glumida®		
Miglitol	Diastabol®	50 y 100 mg	25-300
	Plumarol®		
Glitazonas			
Pioglitazona	Actos®	15 y 30 mg	15-45
Rosiglitazona	Avandia®	4 y 8 mg	4-8
Inhibidores DPP-4			
Sitagliptina	Januvia®	100 mg	100
Combinaciones en dosis fijas			
Rosiglitazona + metformina	Avandamet®	2/500 mg	4/1.000
		2/1.000 mg	8/2.000
		4/1.000 mg	
Rosiglitazona + glimepirida	Avaglim®	4/4 mg	
		8/4 mg	4/4-8/4
Metformina + pioglitazona	Competact®	15/850 mg	30/1.750

TABLA 2. Principales características de los fármacos orales en la diabetes mellitus tipo 2

	Sulfonilureas	Glinidas (repaglinida y nateglinida ^a)	Metformina	Inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosa y miglitol)	Glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona)	Inhibidores DPP-4 (sitagliptina ^b)
Mecanismo de acción	Aumento de la secreción de insulina	Aumento de la secreción de insulina posprandial	Reducción de la producción hepática de glucosa	Reducción de la absorción de hidratos de carbono complejos	Aumenta la captación de glucosa en la célula muscular	Aumento de la secreción de insulina posprandial y reducción de la secreción de glucagón
Descenso de la HbA _{1c} ^c	↓ 1,5-2,5%	Repa: ↓ 1,5-2% Nate: ↓ 0,5-1%	↓ 1,5-2,5%	↓ 0,5-1%	↓ 1-1,5%	↓ 0,5-1%
Contraindicaciones	Insuficiencia renal (glimiperida y glicazida si FG < 30)	Repaglinida en asociación con gemfibrozilo	Insuficiencia renal (FG < 30 ^d), hepática, cardíaca o respiratoria	Enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Insuficiencia renal grave	Hepatopatía, insuficiencia cardíaca	Insuficiencia renal moderada-grave (FG < 50)
Efectos adversos más frecuentes	Hipoglucemias Aumento de peso (menores con glimepirida y glicazida)	Hipoglucemias (menos que glibenclamida) Aumento de peso	Diarrea Acidosis láctica (muy raro)	Flatulencia	Aumento de peso Aumento de colesterol total, cLDL y cHDL	Edemas Insuficiencia cardíaca Fracturas distales de las extremidades en mujeres
IAM (rosiglitazona)	Nasofaringitis					

FG: filtrado glomerular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IAM: infarto agudo de miocardio.
^aAutorizada únicamente en combinación con metformina.
^bAutorizada en combinación con metformina, sulfonilurea, glitazona y en triple terapia con sulfonilurea y metformina.
^cReducción adicional de la HbA_{1c} respecto al grupo asignado a placebo. Los diferentes valores basales de HbA_{1c} y la suspensión de los fármacos que los pacientes tomaban previamente al estudio pueden dificultar la comparación entre ellos. A mayor HbA_{1c} de partida se suele observar una mayor reducción.
^dSegún la ficha técnica, está contraindicada con FG < 60, aunque diferentes estudios observacionales sugieren que puede prescribirse con seguridad con FG entre 30 y 60 ml/min/1,73.

Riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes tratados con rosiglitazona

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis¹⁰, en el que rosiglitazona comporta un aumento significativo del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), que no ha sido confirmado en un estudio observacional realizado en Estados Unidos¹¹ ni en un análisis preliminar del estudio Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD)¹². En el metaanálisis se incluyen los efectos adversos registrados en 42 ensayos clínicos (publicados o no), entre ellos los estudios DREAM, de prevención de la diabetes, y ADOPT. Aunque el valor del metaanálisis de efectos adversos, que no estaban en la variable principal del estudio, puede ser legítimamente cuestionado, mientras no se disponga de los resultados definitivos del estudio RECORD, la duda sobre la seguridad cardíaca de este fármaco ha hecho que la Agencia Europea del Medicamento (EMA), aconseje evitar su prescripción en pacientes que ya han tenido un evento isquémico coronario y los tratados con insulina¹³. A pesar de que se podría suponer un efecto de clase, este exceso de riesgo no se ha observado en el reciente metaanálisis de 19 ensayos con pioglitazona, que ha mostrado reducciones signi-

ficativas de una variable combinada de enfermedad cardiovascular (muerte + IAM + accidente cerebrovascular) del 18%¹⁴. El diferente perfil de acción sobre los lípidos observado con pioglitazona (principalmente la reducción de triglicéridos) conlleva la preferencia con este fármaco en pacientes con enfermedad coronaria y en los tratados con insulina.

Justificación del tratamiento combinado con fármacos orales

Hasta un 30% de los pacientes responde de manera insuficiente cuando se inicia el tratamiento farmacológico en monoterapia y tiene que ver con la gravedad de la hiperglucemia. Por este motivo, algunos autores y la guía de la Asociación Canadiense de Diabetes proponen comenzar directamente con 2 fármacos orales en dosis bajas, o incluso con insulina cuando la HbA_{1c} es superior al 9%¹⁵. En la mayoría de casos se suele conseguir un control aceptable que puede durar varios años, tras los cuales se observa un progresivo empeoramiento del control metabólico, independientemente del fármaco utilizado. En el estudio UKPDS, al

cabo de 9 años del tratamiento en monoterapia, menos del 25% de los pacientes presentaba valores de $HbA_{1c} < 7\%$, sin apenas diferencias entre los 3 grupos de fármacos utilizados (sulfonilurea, metformina e insulina) (fig. 2)¹⁶.

Para mejorar el control glucémico en esta situación, todas las guías de tratamiento proponen añadir un segundo fármaco oral³⁻⁷, aunque la más reciente de la ADA/EASD propone al mismo nivel la adición de insulina nocturna (la opción más eficaz), de una sulfonilurea (la opción más económica) o de una glitazona (la opción con menor riesgo de hipoglucemias) (fig. 1). Sin embargo, en la práctica, la asociación sulfonilurea + metformina es la más utilizada en todos los ámbitos, por lo que el grupo GEDAPS opta por dicha asociación en su nuevo algoritmo de tratamiento (<http://www.redgedaps.org/index.php>), aunque también contempla como alternativa opcional la adición de insulina (fig. 3).

La justificación de la terapia combinada se basa no sólo en el fracaso de la monoterapia a largo plazo, sino en el hecho, avalado por diferentes estudios, de que es factible aprovechar el efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos. En la tabla 3 se presentan resumidas las reducciones de la HbA_{1c} observadas en los ensayos clínicos más relevantes¹⁷⁻⁴¹ y los principales efectos adversos de las diferentes pautas de tratamiento combinado. En la figura 4 se representa de manera esquemática la reducción de HbA_{1c} esperable cuando se añade un segundo o tercer fármaco. La terapia combinada permite, además, utilizar menores dosis de fármacos, lo que puede reducir la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos y con una efectividad superior, tal como han demostrado algunos estudios, como el de Garber⁴¹ con la combinación de glibenclamida y metformina en dosis bajas frente a la monoterapia con dichos fármacos (fig. 5).

Asociación de metformina y una sulfonilurea

Constituye la asociación con más experiencia de uso. La adición de metformina a pacientes tratados con sulfonilurea disminuye la HbA_{1c} en 1,5-2 puntos sin aumentar significativamente el número de hipoglucemias^{17,23,41}. En el estudio de De Frunzo y Goodman¹⁷, la adición de metformina en pacientes tratados con Glibenclamida redujo en 1,9 puntos la HbA_{1c} respecto a placebo (figura 6). El estudio de Hermann et al²³ estable-

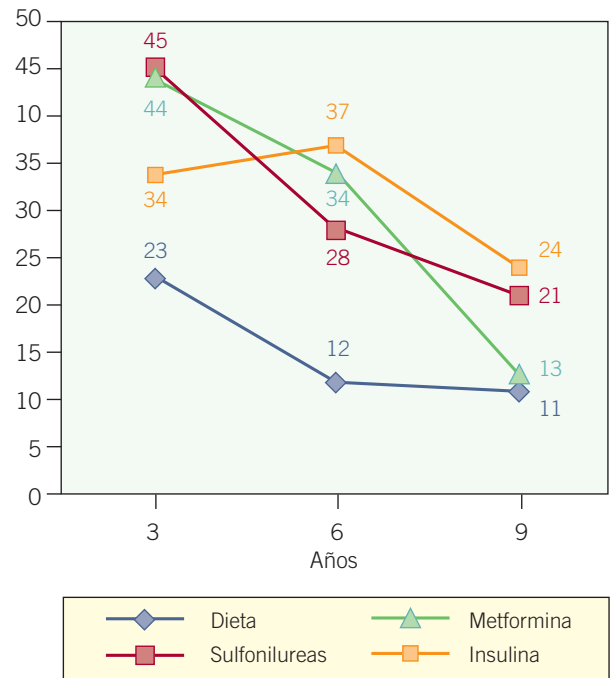
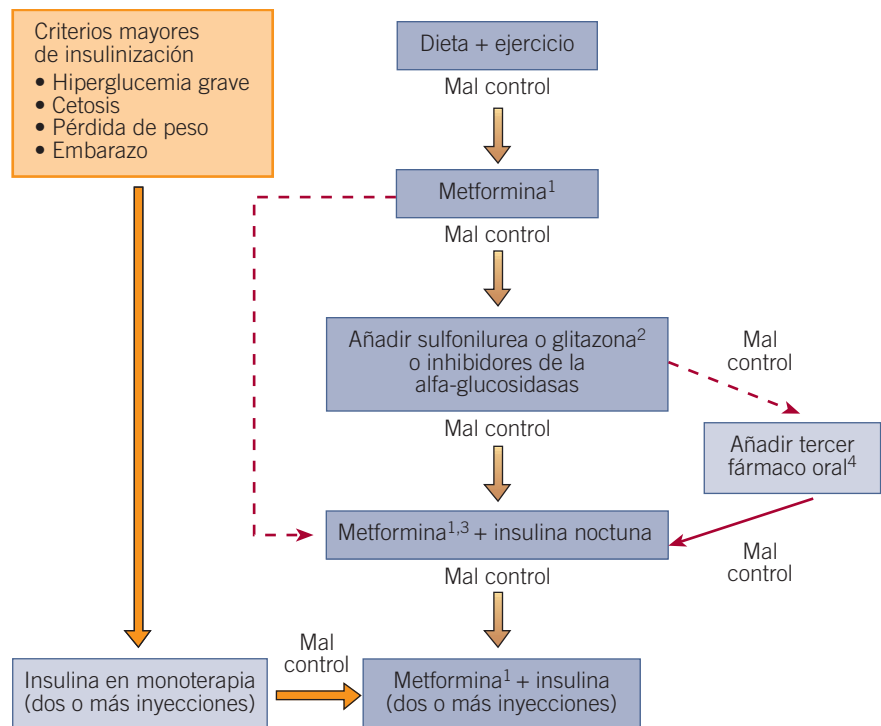


Figura 2. Pérdida de eficacia de la monoterapia en pacientes con sobrepeso en el estudio UKPDS. Modificado de Turner¹⁶.



En línea discontinua otras alternativas terapéuticas a considerar:

1. Si está contraindicada o no se tolera, considerar otros fármacos (habitualmente un SU).
2. Considerar glitazona si hay obesidad abdominal: menor riesgo de hipoglucemias, pero mayor coste que SU.
3. Si el paciente toma dos o más fármacos orales, mantener la misma dosis de metformina y valorar suspender el resto.
4. Habitualmente: metformina + SU + glitazona.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 del grupo GEDAPS. Disponible en: <http://www.redgedaps.org/index.php>

TABLA 3. Reducciones de HbA_{1c} obtenidas en diferentes ensayos clínicos, al añadir un fármaco oral o insulina, y efectos adversos esperables

Asociación	Reducción de la HbA _{1c}	Efectos adversos
Glibenclamida + metformina ¹⁷	1,9	Diarrea
Glibenclamida + rosiglitazona ¹⁸	1,2	Edemas, aumento de peso, insuficiencia cardíaca
Glibenclamida + pioglitazona ¹⁹	1,3	Edemas, aumento de peso, insuficiencia cardíaca
Glibenclamida + acarbosa ²⁰	0,5	Flatulencia
Glibenclamida + miglitol ²¹	0,5	Flatulencia
Glimepirida + sitagliptina ²²	0,6	Hipoglucemias, nasofaringitis
Metformina + glibenclamida ²³	1,0	Hipoglucemias
Metformina + repaglinida ²⁴	1,1	Hipoglucemias, aumento de peso
Metformina + nateglinida ²⁵	0,6	Hipoglucemias
Metformina + rosiglitazona ²⁶	1,2	Edemas, aumento de peso, insuficiencia cardíaca
Metformina + pioglitazona ²⁷	0,8	Edemas, aumento de peso, insuficiencia cardíaca
Metformina + acarbosa ²⁰	0,8	Flatulencia
Metformina + miglitol ²⁸	0,5	Flatulencia
Metformina + sitagliptina ²⁹	0,7	Nasofaringitis
Pioglitazona + sitagliptina ³⁰	0,7	Nasofaringitis
Glibenclamida + metformina + miglitol ³¹	0,3	Flatulencia
Glibenclamida + metformina + glitazona ³²	2,0	Edemas, aumento de peso, insuficiencia cardíaca
Glibenclamida + metformina + rosiglitazona ³³	1,5	Edemas, aumento de peso, insuficiencia cardíaca
Glimepirida + metformina + sitagliptina ²²	0,9	Hipoglucemias, nasofaringitis
Metformina + insulina NPH nocturna ³⁴	2,5	Hipoglucemias, aumento de peso
Glibenclamida + insulina NPH nocturna ³⁴	2,1	Hipoglucemias, aumento de peso
Glibenclamida + metformina + insulina NPH nocturna ³⁴	2,0	Hipoglucemias, aumento de peso
Metformina + insulina NPH nocturna ³⁴	2,5	Hipoglucemias, aumento de peso
Metformina + insulina glargina nocturna ³⁵	2,5	Hipoglucemias, aumento de peso
Sulfonilurea + metformina + insulina NPH en 2 dosis ³²	2,1	Hipoglucemias, aumento de peso
Sulfonilurea + metformina + insulina glargina nocturna ³³	1,7	Hipoglucemias, aumento de peso
Insulina + metformina ³⁶	2,5	Hipoglucemias, diarrea
Insulina + sulfonilurea ³⁷	1,1	Hipoglucemias, aumento de peso
Insulina + rosiglitazona ³⁸	1,2	Edemas, aumento de peso, insuficiencia cardíaca
Insulina + pioglitazona ³⁹	1,3	Edemas, aumento de peso, insuficiencia cardíaca
Insulina + acarbosa ⁴⁰	0,7	Flatulencia

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Las reducciones son respecto al grupo placebo (cuando se añade un fármaco oral) o de la situación basal (estudios abiertos sin placebo de insulina).

ció que la mejora adicional en la HbA_{1c} es independiente del fármaco con que se inicie el tratamiento, glibenclamida (1%) o metformina (0,9%). Aunque la mayor parte de estudios se han realizado con glibenclamida, el resto de sulfonilureas pueden ser igualmente eficaces. Glibenclamida es la sulfonilurea más potente y la más utilizada en nuestro país, pero también la que presenta mayor riesgo de hipoglucemia. En cambio, glimepirida y gliclacida tienen un menor riesgo de hipoglucemias y aportan las ventajas de la dosis única diaria, la absorción independiente de la toma de alimentos y un menor aumento de peso que glibenclamida. Además, se han mostrado seguras y eficaces en pacientes con insuficiencia renal moderada, por lo

que serían preferibles también en pacientes de edad avanzada en quienes suele estar disminuido el filtrado glomerular (FG) y, por tanto, aumentado el riesgo de hipoglucemia.

Asociación de metformina-sulfonilureas y mortalidad

En el estudio UKPDS se probó esta asociación mediante la asignación aleatoria a tratamiento durante 3 años con metformina en un subgrupo de pacientes con mal control, a pesar de dosis plenas de sulfonilurea (clorpropamida o glibenclamida), y se observó un aumento significativo de la mortalidad relacionada con la diabetes (riesgo relativo [RR] =

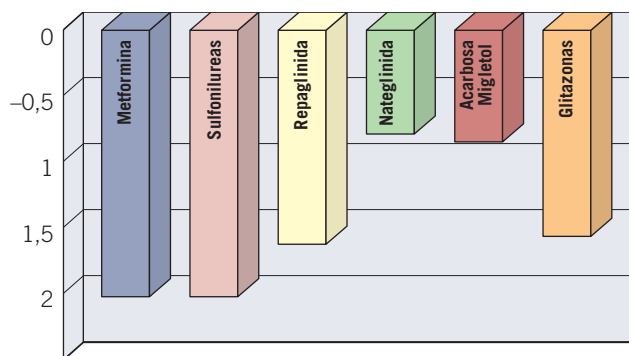


Figura 4. Descenso de la hemoglobina glucosilada esperable al añadir un fármaco oral.

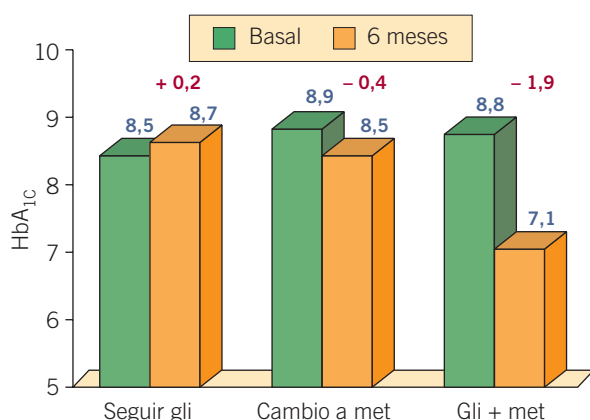


Figura 5. Reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con la adición de metformina (met) en pacientes tratados con glibenclamida (gli) en lugar de sustitución. Las dosis máximas de cada fármaco fueron: 20 mg de gli y 2.500 mg de met sola o asociada a gli (gli + met). El grupo control siguió con el tratamiento previo (gli sola). Modificado de De Fronzo¹⁷.

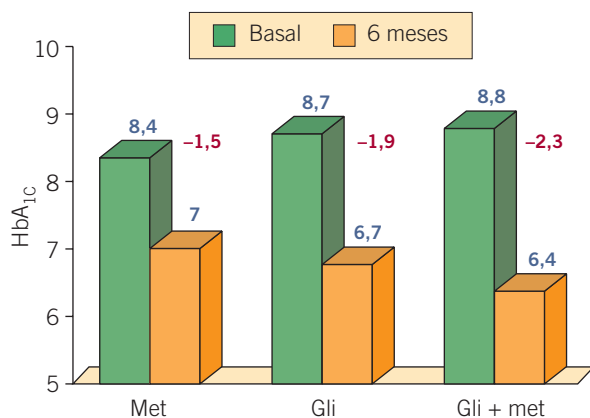


Figura 6. Reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con la asociación de glibenclamida (gli) y metformina (met) en dosis bajas frente a monoterapia de ambas por separado. Las dosis medias al final del estudio fueron: 1.800 mg en el grupo de met sola, 7,6 mg de gli sola y 735 mg/3,7 mg en el grupo de la combinación de ambas (gli/met). Modificado de Garber⁴¹.

1,96; $p = 0,0039$) frente al grupo que recibió placebo, lo que ponía en cuestión la seguridad de esta combinación². Los autores atribuyeron este hecho al azar ya que, además del pequeño número de eventos, ambos grupos presentaron una mortalidad menor que la esperada en comparación con el total de la cohorte del estudio. Para contribuir a la polémica, en un estudio observacional del grupo de escocés de Tayside⁴², realizado durante la década de los noventa en una población de 5.730 pacientes, se observó una mortalidad cardiovascular ajustada mayor en los pacientes tratados con la asociación (*odds ratio* [OR] = 2,43) o sulfonilurea sola (OR = 1,70) en comparación con metformina sola. Más recientemente se ha publicado otro estudio observacional con datos de un registro de la región de Saskatchewan (Canadá) con mayor tamaño muestral (12.188 pacientes) y también con 10 años de seguimiento (1991-2000). En este estudio, la mortalidad cardiovascular ajustada en relación con los pacientes tratados con sulfonilurea sola fue menor en el grupo tratado con la asociación de metformina + sulfonilurea (OR = 0,61) o con metformina sola (OR = 0,75)⁴³. A pesar de estas controversias, actualmente, se acepta que esta asociación es segura y de primera elección cuando fracasa cualquiera de los 2 fármacos en monoterapia³⁻⁷, y así se recoge en el nuevo algoritmo de tratamiento del grupo GEDAPS (fig. 3).

Efectos secundarios y contraindicaciones

Cabe esperar un incremento del riesgo de hipoglucemias cuando se añade sulfonilurea a pacientes tratados con metformina. El efecto adverso más frecuente al añadir metformina es la aparición de diarreas, con un 5% de pacientes que no la toleran ni en dosis mínimas. A pesar de que un metaanálisis reciente muestra que no hay relación entre metformina y la acidosis láctica ni con los valores de ácido láctico⁴⁴, se debe recordar la contraindicación en la insuficiencia renal (FG < 60 ml/min) tanto para metformina como para glibenclamida. Sin embargo, algunos estudios muestran que metformina se prescribe a pesar de estar contraindicada y es segura con FG > 30 ml/min, lo que puede ser de gran ayuda a la hora de tomar la decisión de no suspenderla en pacientes sin otros factores de riesgo para la acidosis láctica⁸.

Conclusión

La asociación de sulfonilurea y metformina es la combinación con mayor experiencia y efectividad y, por tanto, de primera elección, siempre y cuando no haya contraindicación o intolerancia a alguno de ellos.

Asociación de una glinida y metformina

La adición de repaglinida o nateglinida antes de las comidas en pacientes tratados con metformina podría ser equiparable

a la asociación de sulfonilurea + metformina, aunque se dispone de menos ensayos clínicos. La menor frecuencia de hipoglucemias graves observada en pacientes tratados con nateglinida o repaglinida en comparación con glibenclamida haría preferible esta asociación a la de sulfonilurea + metformina en pacientes con riesgo de hipoglucemia (p. ej., ancianos) y en pacientes en los que predominan las hiperglucemias posprandiales.

En el estudio de Moses et al²⁴, la adición de 4 mg de repaglinida en las 3 comidas en pacientes tratados con metformina comportó una reducción adicional de la HbA_{1c} de 1,1 puntos (respecto a placebo), un incremento de peso de 2,4 kg y que un 33% de ellos presentara alguna hipoglucemia. En el estudio de Horton et al²⁵, con un diseño similar pero con 3 dosis de 120 mg de nateglinida, la reducción adicional de la HbA_{1c} respecto a metformina en monoterapia fue sólo de 0,6 puntos. Finalmente, en un estudio comparativo entre repaglinida y nateglinida, ambas en asociación con metformina, la reducción fue también significativamente mayor con repaglinida (1,3 frente a 0,7 puntos)⁴⁵.

Efectos secundarios y contraindicaciones

Cabe esperar un incremento del peso y del riesgo de hipoglucemias cuando se añade un secretagogo a pacientes tratados con metformina. Se pueden utilizar en caso de insuficiencia renal y en pacientes cirróticos. Está contraindicada la utilización conjunta de repaglinida y gemfibrozilo, ya que aumenta notablemente el riesgo de hipoglucemia grave (interacción).

Conclusión

Dado que se trata de fármacos de reciente introducción, se dispone de una experiencia menor con ellos, el precio es notablemente superior a las sulfonilurea y se desconocen sus beneficios a largo plazo sobre las complicaciones crónicas de la diabetes. La mayor efectividad y el menor precio de repaglinida la harían preferible a nateglinida. Nateglinida ha sido autorizada únicamente en combinación con metformina. Se desconocen los beneficios a largo plazo o las ventajas sobre la asociación sulfonilurea + metformina.

Glitazona en asociación con sulfonilurea o metformina

Rosiglitazona y pioglitazona mejoran la resistencia a la insulina y aumentan la captación de glucosa en el tejido muscular. Los pacientes que más pueden beneficiarse de ellas son los obesos, en los que predomina la resistencia a la insulina. Aunque también se han mostrado útiles en monoterapia y en asociación con insulina, su principal indicación es la terapia combinada con metformina (o con sulfonilurea cuando hay intolerancia o contraindicación para metformina) o como tercer fármaco (triple terapia).

La adición de glitazonas se asocia a una reducción de la glucemia, la HbA_{1c} y las concentraciones de insulina, así como de otros factores relacionados con el síndrome metabólico: reducción de la presión arterial, triglicéridos (pioglitazona), ácidos grasos libres, albuminuria y otros factores relacionados con la aterosclerosis. Mientras no se conozcan los resultados definitivos del estudio RECORD, en que se compara rosiglitazona añadida a sulfonilurea o metformina con la asociación sulfonilurea + metformina, cuya variable principal es la morbimortalidad cardiovascular, no sabremos si las asociaciones basadas en glitazonas comportan mayores beneficios sobre las complicaciones a largo plazo. La adición de 8 mg de rosiglitazona en el estudio de Fonseca et al²⁶ o de 30 mg de pioglitazona en el de Einhorn et al²⁷ a pacientes tratados con metformina disminuyó la HbA_{1c} en 1,2 y 0,8 puntos, respectivamente. En asociación son una sulfonilurea, la adición de 4 mg de rosiglitazona en el estudio de Wolffenbuttel et al¹⁸ o de 30 mg de pioglitazona en el de Kipnes et al¹⁹ disminuyó la HbA_{1c} en 1,2 y 1,3 puntos, respectivamente. En el estudio de Matthews et al⁴⁶, en que se comparó la durabilidad del control glucémico de la asociación de pioglitazona + metformina con la de gliclicida + metformina, no se observaron diferencias en cuanto a la reducción de HbA_{1c} (ambas 1 punto) al cabo de un año.

Efectos adversos y contraindicaciones

Debe tenerse en cuenta el incremento de peso (3-5 kg), los edemas (4%) y el riesgo de insuficiencia cardíaca y fracturas distales en mujeres observados con ambas glitazonas, y el posible riesgo de IAM con rosiglitazona¹³. Aunque el riesgo de toxicidad hepática es muy bajo, se debe hacer un seguimiento de las pruebas hepáticas durante el primer año de tratamiento. Están contraindicadas en caso de hepatopatía crónica o insuficiencia cardíaca.

Conclusión

La adición de glitazonas en pacientes tratados con metformina o una sulfonilurea puede ser útil en pacientes obesos. Se desconocen los beneficios a largo plazo o las ventajas sobre la asociación sulfonilurea + metformina.

Inhibidor de las alfa-glucosidasas en asociación con sulfonilurea o metformina

La adición de un inhibidor de las alfa-glucosidasas (acarbose o miglitol) antes de las comidas en pacientes tratados con sulfonilurea o metformina mejora el control glucémico, al reducir las hiperglucemias posprandiales por un bloqueo temporal de la absorción de hidratos de carbono complejos. Miglitol, introducido más tarde en el mercado, presenta un similar perfil terapéutico y, aunque se ha reportado una me-

nor frecuencia de flatulencia que acarbose, no aporta ventajas adicionales.

Acarbose fue utilizada en el estudio UKPDS en combinación (añadida al tratamiento que ya tomaba el paciente: sulfonilurea, metformina o insulina) durante 3 años⁴⁷. Al final del estudio se observó una reducción significativa de 0,5 puntos de la HbA_{1c} en los pacientes que seguían tomando acarbose, aunque fue menor en el análisis por intención de tratar (0,2 puntos), sin que se observara ninguna diferencia en episodios microvasculares o macrovasculares. En el estudio de Chiasson et al²⁰ se obtuvo una reducción de 0,5 puntos en el grupo de pacientes tratados con sulfonilurea que recibió acarbose. Un efecto algo mayor se ha observado al añadir acarbose a pacientes tratados con metformina: una reducción de 0,8 puntos en la HbA_{1c} en el citado estudio²⁰ y de 1 en el de Phillips et al⁴⁸. En cuanto a miglitol, el estudio de Johnston et al²¹, al asociarlo a sulfonilurea, comportó una reducción de 0,5 puntos en la HbA_{1c} y al añadirla a metformina, en otro estudio de Chiasson y Naditch²⁸, la reducción fue también de 0,5 puntos.

Efectos adversos y contraindicaciones

Debe tenerse en cuenta el riesgo de hipoglucemia, que debe tratarse con glucosa pura, ya que la sacarosa (azúcar común) es un disacárido, así como los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia hasta en un 75% de casos). Están contraindicados en caso de enfermedad intestinal inflamatoria crónica. Cabe esperar un incremento de la tolerancia digestiva en pacientes tratados previamente con metformina.

Conclusión

La asociación de acarbose o miglitol con una sulfonilurea o metformina es menos potente que las combinaciones de metformina con secretagogos (sulfonilurea o repaglinida) o con glitazonas, por lo que constituyen una alternativa cuando hay contraindicación o intolerancia a cualquiera de los otros fármacos, o en fases iniciales de la enfermedad, cuando predominan las hiperglucemias posprandiales. Se desconocen los beneficios a largo plazo o las ventajas sobre la asociación sulfonilurea + metformina.

Sitagliptina en asociación con sulfonilurea, metformina o glitazona

Sitagliptina, el primer inhibidor de la DPP-4 que comercializado, alarga la vida media del GLP-1, aumentando la secreción posprandial de la insulina por la célula beta y frenando la secreción de glucagón por la célula alfa del páncreas. Se han observado reducciones de la HbA_{1c} entre 0,6 y 1 puntos, tanto en monoterapia como en combinación con metformina, sulfonilureas o glitazonas, sin efectos adversos relevan-

tes⁴⁹. Se utiliza en dosis única diaria (100 mg), con independencia de las comidas, y se elimina sin metabolizar por el riñón. Ha sido autorizada recientemente en España para el tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas o glitazonas, y en triple terapia con una sulfonilurea y metformina.

Los estudios sobre su combinación, la mayoría de ellos de 6 meses de duración, muestran efectos similares: una reducción de 0,7 puntos en la HbA_{1c} en el estudio de Charbonnel et al²⁹, al añadirla a pacientes tratados con metformina, igual que en el estudio de Rosenstock et al³⁰ (0,7) en pacientes tratados con pioglitazona, o en el de Hermansen et al²² (0,6) en pacientes tratados con una sulfonilurea (glimpirida). Sin embargo, en el mismo estudio de Hermansen et al²², la reducción fue superior (0,9) al añadirla en el grupo de pacientes tratados con glimepirida y metformina (triple terapia). En este mismo estudio se observó un incremento de hipoglucemias (el 12 frente al 2%) y un ligero aumento de peso (+0,8 frente a -0,4) respecto del grupo que recibió placebo.

Disponemos de un estudio comparativo con la asociación de sulfonilurea + metformina. En el estudio de Nauck et al⁵⁰ se comparó sitagliptina (100 mg/día) con una sulfonilurea (glicipida de 5-20 mg/día, dosis media 10 mg/día) durante 52 semanas en pacientes tratados con metformina y una HbA_{1c} basal media de 7,5%. La reducción de la HbA_{1c} fue similar en el análisis por intención de tratar (0,5 con sitagliptina y 0,6 con glicipida) y en el análisis por protocolo exactamente igual (ambas 0,7), y la incidencia de hipoglucemias con sitagliptina era mucho menor (el 4,9 frente al 32%). Además, mientras que los pacientes tratados con la sulfonilurea experimentaron un ligero incremento de peso (+1,1 kg), los tratados con sitagliptina perdieron 1,5 kg.

Efectos adversos y contraindicaciones

Sitagliptina es un fármaco generalmente bien tolerado, aunque se han descrito casos de nasofaringitis, síntomas gastrointestinales y ocasionalmente reacciones alérgicas cutáneas o anafilácticas⁹. No produce incremento de peso ni hipoglucemias, aunque debe tenerse en cuenta el incremento del riesgo de hipoglucemia cuando se asocia a una sulfonilurea, por lo que sería prudente reducir la dosis de la sulfonilurea. En Europa no se ha autorizado en caso de insuficiencia renal (FG < 50), ya que no se dispone de suficiente experiencia.

Conclusión

La asociación de sitagliptina con sulfonilurea, glitazona o metformina no es más potente que las combinaciones de metformina con una sulfonilurea o una glitazona, por lo que constituye una alternativa cuando hay contraindicación o intolerancia a alguno de ellos, especialmente si aparecen hipoglucemias con las sulfonilureas. Se desconocen los beneficios o las ventajas a largo plazo sobre otras asociaciones.

Triple terapia oral

Las guías consideran la posibilidad de utilizar 3 fármacos orales cuando el control es insuficiente con dos³⁻⁷ y constituye una alternativa a la insulinización cuando hay dificultades o el paciente no acepta la insulinización de ninguna manera. Debe tenerse en cuenta que el cumplimiento disminuye cuando aumenta el número de fármacos y tomas: la triple terapia podría suponer hasta 9 comprimidos diarios. En estos casos, los fármacos de dosis única diaria, como glimepirida, gliclacida, sitagliptina o las glitazonas serían preferibles a los fármacos que requieren 3 tomas (glinidas e inhibidores de las alfa-glucosidasas). Las asociaciones en dosis fijas de glitazona y metformina también permiten reducir el número de comprimidos y tomas.

Pocos ensayos clínicos han evaluado la efectividad de esta posibilidad terapéutica^{31-33,50}, aunque las reducciones observadas son las esperables según la potencia del fármaco añadido (tabla 3). La combinación más potente sería la de glitazona + sulfonilurea + metformina, aunque también cabe la posibilidad de utilizar otros fármacos en caso de intolerancia o contraindicación a alguno de los mencionados.

Triple terapia frente a insulinización

Disponemos de 2 ensayos clínicos que comparan la triple terapia oral, añadiendo una glitazona a pacientes tratados con sulfonilurea + metformina, con la insulinización con 2 dosis de insulina mixta + metformina³², o bien con una dosis de insulina glargina nocturna + metformina³³. En ambos estudios las diferencias en la reducción de HbA_{1c} no fueron significativas entre la triple terapia y la insulinización (2,0 frente a 2,1 en el primero, y 1,5 frente a 1,7 en el segundo), pero sí en el perfil de efectos adversos, que es el esperable: más hipoglucemias en los insulinizados, más edemas en los que recibieron glitazona y un incremento de peso similar o mayor en estos últimos. Tiene más interés el estudio de Rosenstock et al³³, ya que comparó la triple terapia oral (añadiendo rosiglitazona) con la insulinización nocturna manteniendo sólo metformina, que es la estrategia recomendada por las guías. La reducción de la HbA_{1c} fue similar (1,7 con glargina frente a 1,5 con rosiglitazona); sin embargo, al analizarla según la HbA_{1c} de partida, se observó que con valores iguales o superiores al 9,5% la reducción fue significativamente mayor con glargina. Los pacientes insulinizados aumentaron menos peso que los que recibieron la glitazona (1,7 y 3,0 kg, respectivamente) y tuvieron menos edemas (el 0 frente al 12%). En cambio, la tasa de hipoglucemias fue el doble con glargina (tanto totales como nocturnas). Por tanto, a pesar de que las 2 opciones tienen una eficacia similar, si la HbA_{1c} es superior a 9,5 sería preferible la insulinización, ya que los incrementos progresivos de dosis por el propio paciente permitiría una mayor reducción de la HbA_{1c}³³.

Tratamiento combinado de insulina con fármacos orales

Pautas de insulinización nocturna

La primera opción cuando se produce el fallo secundario de los fármacos orales es añadir una dosis de insulina nocturna en lugar de la clásica insulinización en monoterapia^{3-7,51-53}. La dosis nocturna de insulina isófana humana (NPH) antes de acostarse (*bedtime*) frena la producción hepática nocturna de glucosa y disminuye la hiperglucemia basal. El aumento de peso y las hipoglucemias son menores que con la insulinización en monoterapia. En los pacientes tratados con sulfonilureas, la dosis nocturna consigue un control similar al obtenido con 2 dosis de insulina y tiene una mejor relación coste-efectividad^{51,52}. En el estudio de Yki-Jarvinen et al³⁴, los pacientes tratados con metformina + insulina NPH nocturna tuvieron mayores reducciones de la HbA_{1c} (2,5 puntos) que los tratados con 2 dosis de insulina (2), con insulina + sulfonilurea (2), o con insulina + sulfonilurea + metformina (2,1). Por este motivo, en los pacientes tratados con dos o más fármacos orales se recomienda mantener la metformina y suspender el resto, aunque no hay suficientes evidencias para recomendar la suspensión o la continuación de los otros fármacos orales. Así, por ejemplo, en la mayor parte de ensayos clínicos se añade insulina al tratamiento oral que ya toma el paciente (habitualmente sulfonilurea y metformina). También en el algoritmo de la ADA/EASD (fig. 1) se propone la combinación insulina + metformina ± glitazona⁷. En caso de intolerancia o contraindicación a metformina sería preferible pioglitazona, ya que es la única glitazona autorizada en Europa en esta indicación.

Análogos lentos de insulina como alternativa a la NPH

Glargina es un análogo de acción prolongada de dosis única diaria, que, en asociación con fármacos orales, se ha mostrado igual de eficaz que la pauta nocturna con NPH^{54,55}, y es tan efectiva por la noche como por la mañana⁵⁶. Aporta una curva de acción prácticamente plana, una menor variabilidad en la absorción y un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas que la NPH⁵⁷. En el estudio LANMET³⁵, 110 pacientes con DM2 tratados con fármacos orales fueron insulinizados con una pauta nocturna de insulina glargina o NPH (ambas manteniendo metformina) durante 36 semanas. Los pacientes ajustaban las dosis hasta conseguir una glucemia basal entre 70 y 100 mg/l. A los 6 meses, la reducción de HbA_{1c} (2,46 frente a 2,44 puntos), las dosis de insulina y los cambios en el peso fueron similares y no hubo diferencias significativas en las hipoglucemias. Actualmente, algunas guías recomiendan empezar la insulinización indistintamente con glargina o NPH, pero ésta es igualmente efectiva y más barata, motivo por el que sería más coste-efectivo empezar con NPH. Con

respecto a insulina detemir, no se dispone de tanta experiencia como con glargina y, aunque parece asociarse a un menor incremento de peso que NPH, en general se requieren dosis superiores o 2 inyecciones diarias para conseguir un control glucémico similar⁵⁵. Así, por ejemplo, en el estudio de Hermansen et al⁵⁸ se comparó una pauta de 2 dosis de detemir con 2 dosis de NPH manteniendo los fármacos orales, y se observó una reducción de la HbA_{1c} similar (1,8 frente a 1,9) con un menor incremento de peso (1,2 frente a 2,8), un 47% menos de hipoglucemias totales y un 55% de hipoglucemias nocturnas, pero con dosis medias diarias totales superiores (65,6 U con detemir y 45 U con NPH)⁵⁸.

Pacientes obesos tratados con varias dosis de insulina y control deficiente

En estos pacientes se aconseja añadir metformina, ya que se ha observado que se reducen los requerimientos de insulina y la HbA_{1c}. En el estudio de Avilés-Santa et al³⁶ se observó una reducción de la HbA_{1c} de 2,5 puntos al añadir 2 g de metformina en pacientes tratados con 2 o más dosis de insulina. Si hay contraindicación o intolerancia, se podría optar por la adición de otros fármacos orales, lo que comportaría reducciones de 1,1 puntos con una sulfonilurea³⁷, 1,2 con rosiglitazona³⁸, 1,3 con pioglitazona³⁹ y 0,7 con acarbosa⁴⁰. Las glitazonas, al disminuir las necesidades de insulina, se consideran la alternativa cuando metformina está contraindicada o no se tolera⁷, aunque se debe prestar mucha atención al riesgo de edemas e insuficiencia cardíaca. En este caso sería preferible pioglitazona, ya que es la única autorizada en Europa en esta indicación.

Efectos secundarios y contraindicaciones

Cabe esperar un incremento del riesgo de hipoglucemias cuando se insulinizan o se añade un fármaco oral a pacientes tratados con insulina. La adición de una sulfonilurea o una glinida sería la que conferiría un mayor riesgo de hipoglucemia. El incremento de peso es menor con la insulinización con metformina.

Conclusión

La asociación de insulina con metformina es la combinación con mayor experiencia y efectividad y, por tanto, de primera elección, siempre y cuando no haya contraindicación o intolerancia.

Conclusiones

La DM2 es una enfermedad progresiva en la que el paciente, con el paso del tiempo, va a requerir una intensificación del tratamiento con varios fármacos orales o la combinación de éstos con insulina. A pesar de que numerosos ensayos clínicos muestran los beneficios de diferentes pautas combinadas en cuanto a las reducciones de la HbA_{1c}, no se dispone de evidencias suficientes como para determinar cuál es la pauta que puede tener

un mayor impacto en la reducción de las complicaciones de la enfermedad. Hoy por hoy, la asociación de una sulfonilurea con metformina y la de metformina con insulina nocturna constituyen las pautas más eficaces, seguras y económicas frente a otras pautas con fármacos más caros o con un mayor riesgo de efectos adversos, que deben reservarse para cuando haya contraindicación o para la triple terapia con o sin insulina.

Bibliografía

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-52.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-64.
3. Cano JF, Franch J, Mata M y Grup d'Estudi de la Diabetis a l'Atenció Primària de Salut (GEDAPS). Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria. 4.ª ed. Madrid: Harcourt Ed.; 2004.
4. Goday Arno A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Actualización 2004. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:187-97.
5. Gomis de Barbara R, Franch Nadal J, García Soidán J, Mata Cases M, Aznar Costa J, Barrios Alonso V, et al. Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol*. 2005;21 Supl 1:193-238.
6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23:579-93.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
8. Mata Cases M, Franch Nadal J, Goday Arno A. Tratamiento oral con metformina en la diabetes mellitus tipo 2: monoterapia y tratamiento oral combinado. *Med Clin (Barc)*. 2004;5:14-8.
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
10. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
11. McAfee AT, Koro C, Landon J, Ziyadeh N, Walker AM. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. *Pharmacoeconomic Drug Saf*. 2007;16:711-25.
12. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) Study: interim findings on cardiovascular hospitalizations and deaths. *N Engl J Med*. 2007;357:28-38.
13. Nota informativa de la AEMPS: pioglitazona y rosiglitazona: conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo en Europa. ref: 2007/13; 19 de octubre de 2007 [citado 12 Nov 2007]. Disponible en: www.agemed.es
14. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298:1180-8.
15. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabet*. 2003;27:1-163 [citado 14 Jul 2007]. Disponible en: www.diabetes.ca/cpg2003/downloads/cpgcomplete.pdf
16. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281:2005-12.
17. De Fronzo R, Goodman A. Efficacy of metformin in patients with NIDDM. *N Engl J Med*. 1995;333:541-9.
18. Wolffenbuttel BHR, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan N. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2000;17:40-7.

19. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Am J Med.* 2001;111:10-7.
20. Chiasson JL, Joss RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;121:928-35.
21. Johnston PS, Santiago JV, Coniff RF, Hoogwerf, Pi-Sunyer FX, Krol A. Effects of the carbohydrate inhibitor Miglitol in the sulfonylurea-treated non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Diabetes Care.* 1994;17:20-9.
22. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:733-45.
23. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care.* 1994;17:1100-9.
24. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:119-24.
25. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Floey J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycaemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1660-5.
26. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2000;283:1695-702.
27. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen A, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2000;22:1395-409.
28. Chiasson JL, Naditch L, and the Miglitol Canadian Investigators Group. The synergistic effect of Miglitol plus Metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:989-94.
29. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006;29:2638-43.
30. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study. *Clin Ther.* 2006;28:1556-68.
31. Standl E, Scherthner G, Rybka J, Hanefeld M, Raptios SA, Naditch L. Improved glycaemic control with miglitol in inadequately-controlled type 2 diabetics. *Diab Res Clin Pract.* 2001;52:205-213.
32. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P; INS-206 study team. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:2238-43.
33. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care.* 2006;29:554-9.
34. Yki-Jarvinen H, Ryyssy L, Nikkila K, Tolukas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.
35. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia.* 2006;49:442-51.
36. Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;131:182-8.
37. Johnson JL, Wlf SL, Kabadi UM. Efficacy of Insulin and sulphonylurea combination therapy in type 2 diabetes. A Meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 1996;156:259-64.
38. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1226-32.
39. Rosentock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract.* 2002;56:251-7.
40. Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:2056-61.
41. Garber AJ, Donovan DS Jr, Dandona P, Bruce S, Park JS. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3598-604.
42. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* 2006;49:930-6.
43. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005;22:497-502.
44. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD002967.
45. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, Hale PM; Repaglinide vs. nateglinide metformin combination study group. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care.* 2003;26:2063-8.
46. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Scherthner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21:167-74.
47. Holman RR, Turner RC, Cull CA, on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care.* 1999;22:960-4.
48. Phillips P, Karrasch J, Scott R, Wilson D, Moses R. Acarbose improves glycaemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. *Diabetes Care.* 2003;26:269-73.
49. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:194-206.
50. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:194-205.
51. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:758-67.
52. Goudswaard A, Furlong Nj, Rutten G, Stolk R, Valk G. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD003418.
53. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med.* 2006;145:125-34.
54. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080-6.
55. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD005613.
56. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU; 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.
57. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:950-5.
58. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1269-74 [erratum in: *Diabetes Care.* 2007;30:1035].