

= *Combinación de antidiabéticos en la diabetes mellitus tipo 2* =

Dr. Martín López de la Torre

Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN

La hiperglucemia en ayunas mejora en los diabéticos tipo 2 con sensibilizadores (metformina, tiazolidionas), y secretagogos de insulina (sulfonilureas). La hiperglucemia postprandial también con inhibidores de glicosidasas intestinales (acarbose, miglitol), secretagogos dependientes de glucosa (metiglinidas), y análogos del GLP-1. El tratamiento se suele iniciar con intervención sobre estilo de vida y metformina, y continúa con sulfonilureas por su eficacia y bajo coste, aunque las tiazolidionas preservarán mejor la célula beta y evitarán hipoglucemias, y las metiglinidas pueden elegirse en otros casos. Es objetivo prioritario conseguir HbA1C menor de 7% (ADA) o de 6,5% (IDF). De los insulinosecretores o sensibilizadores en monoterapia podemos esperar descensos de HbA1C del 1,5 al 2% y de los inhibidores de glicosidasas del 0.5-1%. Un segundo fármaco puede conseguir un 1,5 a 1,9% suplementario. La insulinización posterior sigue estrategias de control basal o postprandial, en lo que ayudan los análogos de insulina.

ABSTRACT

Sensitizers (metformin, thiazolidiones), and secretagogues of insulin (sulfonilureas) reduces basal hyperglycemia in type 2 diabetes patients. Alfa-glucosidase inhibitors (acarbose, miglitol), glucose-dependent secretagogues (metiglinides), and analogs of the GLP-1 also reduces postprandial hyperglycemia. The treatment usually begins with lifestyles intervention and metformin, and continues with sulfonilureas because its effectiveness and low cost, although thiazolidiones will preserve better the beta cell and will avoid hypoglycemia, and the metiglinides can be chosen in other cases. The objective of high-priority is to obtain HbA1C less than 7% (ADA) or 6.5% (IDF). We can reduce HbA1C by 1.5 to 2% with secretagogues or sensitizers of insulin in monotherapy or by 0.5-1% with alfa-glucosidase inhibitors. A second drug can obtain a supplementary 1.5% to 1.9%. The later insulinization follows strategies of basal or postprandial glycemic control, in which the insulin analogs help.

El tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 sigue siendo un arte. La progresiva aparición de nuevas alternativas ofrece al clínico la oportunidad de aplicar todos sus conocimientos y experiencia cuando atiende a cada paciente, buscando la mejor forma de prevenir los problemas derivados de esta patología.

Las diferentes estrategias propuestas para el uso de los antidiabéticos se pueden abordar desde diferentes perspectivas clínicas:

1. La fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2
2. La historia natural de la diabetes mellitus tipo 2
3. La eficacia y seguridad de los fármacos antidiabéticos

1.- Uso combinado de antidiabéticos desde una perspectiva fisiopatológica de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La necesidad de una terapia farmacológica en los diabéticos tipo 2 es consecuencia del deterioro funcional de la célula beta pancreática, y no del cambio en la sensibilidad tisular a la insulina¹. Por cuanto los fármacos actualmente disponibles son poco eficaces para regenerar la célula beta, todavía consideramos que la DM2 es una enfermedad progresiva que acaba por necesitar asociación de medicamentos orales para su control, y finalmente la insulina.

A lo largo del día van alternando dos situaciones metabólicas distintas : la basal y la postrandrial (figuras 1 y 2).

En cualquier individuo en ayunas disminuyen fisiológicamente los niveles de insulina para adaptarse a las menores necesidades anabólicas del organismo. En los pacientes diabéticos esta falta absoluta o relativa de insulina es más evidente, y además se asocia una menor sensibilidad tisular al efecto hipoglicemiante de esta hormona. Consecuentemente hay mayor salida de lo habitual de glucosa desde el hígado al torrente sanguíneo y peor llegada a los tejidos; en definitiva una hiperglucemia en ayunas. Esta situación se puede mejorar mediante:

1. Fármacos sensibilizadores de la acción de la insulina: La metformina (MET) mejora la sensibilidad hepática a la insulina y

las tiazolidionas (TZD), pioglitazona y rosiglitazona, mejoran la sensibilidad a la insulina en los tejidos muscular y adiposo. Son medicamentos que no suelen desencadenar hipoglucemias, por cuanto su mecanismo de acción deja libre al páncreas para adaptar la secreción de insulina según la glucemia sanguínea.

2. Fármacos secretagogos de insulina: Las sulfonilureas (SFU) estimularán de forma permanente la secreción de insulina, por lo que son antidiabéticos muy potentes, pero también asocian mayor posibilidad de hipoglucemias.

Después de la ingesta de alimento (situación postprandial), se ponen en marcha una serie de mecanismos que permiten la asimilación de los principios inmediatos en relación con el tipo de alimento (hidratos de carbono, grasa, aminoácidos, comida mixta), el vaciado gástrico (acelerado en algunos diabéticos, retrasado si hay neuropatía diabética en otros), los procesos de digestión intraluminal y de la pared intestinal (alfa-glicosidasas), y una complicada respuesta neuro-hormonal.

En individuos normales la ingestión de alimento se asocia con aumento de secreción de insulina y supresión de la secreción de glucagón, lo que resulta en la asimilación de principios inmediatos sin elevación importante de niveles de glucemia.

Es interesante subrayar la importancia de la regulación endocrina de la secreción pancreática en esta fase intestinal mediante el llamado "efecto incretina", por el cual la secreción de insulina es mayor cuando la glucosa se administra vía oral que cuando se hace vía intravenosa, lo que puede explicar hasta un 70% de la respuesta insulínica a glucosa oral^{2,3}. El efecto incretina está severamente disminuido o abolido en la DM2, como también lo está la secreción de uno de sus mayores responsables, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1). Esta disminución del efecto incretina junto a otros factores etiopatogénicos alteran en los diabéticos la función de los islotes pancreáticos, reduciendo la secreción de insulina y alterando la

supresión en la secreción de glucagón. Ambos mecanismos justifican el aumento de glucemia que sigue a una comida. La hiperglucemia se agrava por la resistencia a la acción de la insulina. Por un lado la glucemia aumenta por la llegada de principios inmediatos desde el intestino a la sangre, por otro se añade una entrada de glucosa inadecuada desde el hígado, y por último la glucosa sanguínea tiene dificultades para llegar a los tejidos.

En estas circunstancias hay varios puntos posibles de actuación farmacológica (figura 2):

1.- Los inhibidores de las glicosidasas intestinales (acarbose, miglitol), que dificultan la absorción intestinal de compuestos hidrocarbonados sencillos

2.- Los fármacos sensibilizadores de la insulina: La MET mejora la sensibilidad hepática a la insulina, disminuye la secreción hepática de glucosa, y es el antidiabético con menor repercusión sobre el peso corporal, en lo que colabora entre otros una inhibición del apetito. Las TZD (pioglitazona, rosiglitazona) mejoran la sensibilidad a la insulina en los tejidos muscular y adiposo, por su acción agonista de receptores PPAR γ . Ya señalábamos anteriormente los beneficios de ambos medicamentos para tratar también la hiperglucemia basal.

3.- Los fármacos secretagogos de insulina: Las metiglinidas (nateglinida, repaglinida) aumentan la secreción de insulina de forma dependiente de los niveles de glucosa, constituyendo secretores pancreáticos específicos del periodo postprandrial. Las SFU (glibenclamida o gliburida, glicazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida o glipentide) también son útiles para el tratamiento de la hiperglucemia postprandrial, porque aumentan la secreción de insulina de forma continua, no dependiente de los niveles de glucosa. Tanto las SFU como las metiglinidas (METI) actúan a nivel celular pancreático activando canales de K-ATP dependientes en membranas de las células beta. Los análogos del GLP-1 (exenatide, liraglutide) o

los inhibidores de su degradación (vildagliptina, sitagliptina) aprovechan el efecto incretina como arma terapéutica. Cuando se trata de asociar adecuadamente los diferentes antidiabéticos orales hay que buscar acciones complementarias, y encontrar para cada paciente la combinación más adecuada. Por tanto los insulinosecretores pueden utilizarse con insulinosensibilizadores o con inhibidores de glicosidasas intestinales, y los insulinosensibilizadores con los inhibidores de las glicosidasas intestinales (figura 3). No obstante seamos precavidos cuando utilicemos los inhibidores de las glicosidasas con la MET, por el mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales. También cuando asociemos los inhibidores de las glicosidasas con secretagogos pancreáticos potentes, porque una hipoglucemia sólo se resolvería con glucosa, y no con disacáridos o carbohidratos más complejos.

2.- Uso combinado de antidiabéticos desde la perspectiva de la historia natural de la DM2:

La resistencia insulínica es una alteración fisiopatológica previa a otras alteraciones clínicamente detectables del metabolismo hidrocarbonado, y viene acompañada de un mayor riesgo de patología macrovascular. La resistencia insulínica y el aumento del riesgo de morbimortalidad cardiovascular se asocian a partir de entonces, por lo que se recomienda un diagnóstico precoz de esta alteración, para iniciar modificaciones del hábito de vida y control estricto de los factores de riesgo cardiovascular antes incluso del diagnóstico de DM2. En estos estadíos algunos antidiabéticos orales han demostrado prevenir o retrasar la aparición de DM2 en estudios prospectivos⁴.

Cuando llega el diagnóstico de DM2 se añade un riesgo de patología microvascular. Si no se ha indicado antes, la modificación de hábitos de vida se hace ahora imprescindible, y cuando falla hay que iniciar el tratamiento farmacológico. Por el carácter progresivo de la enfermedad diabética, la terapia se suele aplicar en la DM2 de forma

“escalonada”. Como la monoterapia con antidiabéticos orales fracasa con el tiempo⁵, se hace necesaria la asociación de antidiabéticos, y cuando ésta falla se añade (o cambia a) la insulina. La Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) y la Sociedad Española de Diabetes (SED) siguen estas directrices en el algoritmo COMBO 2004⁶.

Un algoritmo de actuación más reciente consensuado por la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) proponen 3 pasos⁷:

1º paso.- Intervención sobre estilo de vida con MET, a menos que sea urgente la insulinización inmediata por diabetes muy mal controlada (glucemia basal mayor de 250 mg/dl, glucemia al azar mayor de 300 mg/dl, cetonuria o síntomas de diabetes con poliuria, polidipsia y pérdida de peso).

2º paso.- Medicaciones adicionales si no se consigue bajar la HbA1C del 7% en un plazo de 2 a 3 meses. Se añadirá SFU por su bajo coste, quedando como alternativas la TZD si buscamos evitar hipoglucemias, y la insulina cuando se necesite la mayor eficacia (por una HbA1C muy elevada o sintomatología de hiperglucemia).

3º paso.- Los ajustes posteriores consisten en comenzar o intensificar el tratamiento insulínico, aunque podría plantearse un tercer medicamento oral antes de la insulina si la HbA1C es menor del 8%. En cualquier caso la insulinización se iniciaría con 10 UI ó 0,2 UI/Kg/día de una insulina intermedia o de larga acción, titulándola para conseguir glucemia basal de 70 a 130 mg/dl. Si de esta manera no se consiguiera HbA1C menor del 7% se indicaría la realización de autocontroles preprandriales para valorar la necesidad de mayor número de inyecciones de insulina. En último caso podrían ser necesarios autocontroles postprandriales. Cuando se indiquen inyecciones adicionales de insulina rápida habrán de suspenderse los secretagogos.

En cualquiera de los algoritmos se "sube de escalón" cuando no se logra un control adecuado en el anterior. El objetivo terapéutico estandar es conseguir HbA1C menor del 6,5% (recomendaciones de la IDF⁸) o del 7% (recomendaciones de la ADA⁹). Son objetivos ambiciosos que no siempre se alcanzan, porque suponen para algunos pacientes un aumento inasumible del riesgo de hipoglucemias (fármacos insulinosecretores o insulina), porque es difícil para algunos pacientes (ancianos, por ejemplo) o por falta de cumplimiento. Aun con un margen de prudencia, reconocemos la inercia terapéutica de la clínica práctica, por la que se tarda mucho más de lo aconsejable en indicar una nueva terapia¹⁰.

3.- Uso combinado de antidiabéticos desde la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico:

Al iniciar monoterapia con fármacos secretagogos o sensibilizadores de insulina, podemos esperar un descenso de la HbA1C en torno a 1,5 al 2% y cuando iniciamos inhibidores de las glicosidasas en torno a 0.5-1%. Los descensos conseguidos son mayores cuando la HbA1C previa es mayor. Cuando ésta supera el 9-10% resulta difícil en cualquier caso llevarla a los objetivos de IDF o ADA con monoterapia. En estos casos habría de considerarse comenzar con tratamiento oral combinado, o incluso con insulina (que tiene una capacidad ilimitada para bajar la glucemia y la HbA1C)¹¹.

La HbA1c es una buena diana terapéutica, por representar un magnífico indicador de la situación glucémica crónica y un predictor de complicaciones a largo plazo¹², pero no es la única. A la hora de elegir un fármaco hay que también pensar en su capacidad para modificar otros parámetros glucémicos (glucemia basal y postprandrial), lipídicos (Trigliceridemia, LDLc, HDLc), tensionales, de peso corporal, etc. Asimismo interesa conocer las evidencias sobre su capacidad de prevenir complicaciones microvasculares (existentes para las SFU, MET, insulina), prevenir morbimortalidad (existentes para insulina, MET, y posiblemente TZD), para preservar función de

célula beta (MET, TZD, GLP1), y por supuesto intentar minimizar los efectos adversos y obtener una buena relación coste-eficacia.

Tal como hemos comentado el tratamiento farmacológico de la DM2 se suele iniciar con MET a menos que no se tolere, o haya evidencia o riesgo de fracaso renal, y se añade SFU cuando la MET no consigue un control eficaz a la dosis máxima tolerada o de 2,5 gr/día. Se trata de una alternativa eficaz y económica, aunque puede llevar a un mayor índice de hipoglucemias y a un deterioro de la célula beta más precoz que si le asociáramos TZD^{13,14,15}. Otra alternativa es añadir METI a la MET, con lo que esperamos descensos de HbA1C parecidos a otras asociaciones, con menor riesgo de hipoglucemias, por lo que tiene ventajas en ancianos, o pacientes en riesgo de padecerlas¹⁶. Por su farmacocinética también es interesante en pacientes con insuficiencia renal o hepática, y por su efecto insulinoscretor dependiente de niveles de glucosa tiene una indicación en pacientes con comidas irregulares.

Iniciando la monoterapia con SFU en vez de con MET, conseguimos un efecto terapéutico cercano al máximo con la mitad de su dosis máxima, y por tanto ayuda poco subir más la dosis cuando empieza a fracasar. Cambiar de SFU tampoco ayuda mucho, porque no hay grandes diferencias de eficacia entre las diferentes SFU. Ni tampoco hay grandes diferencias de control cambiando la SFU por MET. Por tanto alcanzadas dosis terapéuticas medias-altas de SFU sin control de HbA1C se impone asociar otro antidiabético. Agotar excesivamente las dosis de SFU llevarían a un agotamiento pancreático que no beneficiaría la respuesta cuando se asocia posteriormente otro fármaco. Con MET podemos llegar a un descenso suplementario de HbA1C del 1,5 a 1,9%, aunque la asociación aumenta la posibilidad de síntomas hipoglucémicos si no ajustamos la dosis de SFU a la baja cuando sea necesario. La MET ayuda a mejorar el perfil lipídico, disminuyendo los niveles de colesterol, LDLc, y triglicéridos, y aumentando los de HDLc¹⁷.

El UKPDS encontró mayor mortalidad usando SFU con MET que con SFU en monoterapia¹⁸, lo que inicialmente alertó sobre esta asociación. Pero el grupo de pacientes del UKPDS en combinación tenía un inesperado aumento de la mortalidad, y la enfermedad de los diabéticos que reciben la MET cuando ha fracasado la SFU está más evolucionada que la de pacientes que hayan utilizado la asociación desde el principio. Precisamente el seguimiento de pacientes en estas últimas circunstancias demuestra lo contrario: tienen menor mortalidad general y cardiovascular los que iniciaron MET, con o sin SFU, que aquellos otros en monoterapia con SFU desde el principio¹⁹.

Por tanto es interesante plantear la asociación inicial de SFU con MET en pacientes con DM2 que no alcanzan adecuado control con dieta y ejercicio. Garber y cols²⁰ consiguen así mayor reducción de HbA1C (-2.27%) que con MET (-1.53%) o glibenclamida (-1.90%) en monoterapia, y mejores niveles de glucemia basal y postprandial utilizando menor dosis de cada uno de los fármacos. Para obtener estos buenos resultados utilizaban un espectro de tamaño de partículas en la asociación que permitía niveles altos de la SFU precozmente, diferentes a las fórmulas convencionales. Queda por determinar si esta alternativa prolonga el tiempo necesario para la insulinización.

También se puede superar el fracaso a las SFU añadiendo TZD, que hacen disminuir la HbA1C de 1 a 1,5%, de forma similar a la asociación de SFU con MET, siempre que se le conceda tiempo suficiente para un efecto pleno (4 a 6 meses). Asociando SFU y pioglitazona Hanefeld y cols²¹ demuestran un descenso mayor de los niveles plasmáticos de triglicéridos que cuando se asocia MET (-16% vs -9%), de la relación albuminuria/creatinina (-15% vs +2%) y un aumento de niveles plasmáticos de HDLc (14 vs 8%) con mejor tolerancia gastrointestinal, aunque con un mayor riesgo de edemas y aumento de peso (+2,8 vs -1 Kg). La combinación de SFU y MET a

cambio consigue ligeros descensos de LDLc (+2% vs -5%) y es más barata. La indicación terapéutica de la asociación SFU-TZD queda limitada a pacientes que no se han controlado con dosis máximas de SFU y no puedan utilizar MET, sobre todo en pacientes con sobrepeso. Los análogos de GLP-1 de reciente introducción tienen como ventaja la disminución de peso (-2.5 Kg) y una leve disminución de PA (-5/-2 mmHg), aunque su tolerancia gastrointestinal no siempre es buena (náusea y vómito) y requiere administración parenteral a diario. Este último inconveniente pretende obviarse con el desarrollo del exenatide LAR inyectado una vez a la semana, o con inhibidores de la degradación del GLP-1 orales¹³.

Cuando fracasa la terapia oral combinada con dos fármacos, se plantea el uso de insulina, para lo que se han propuesto diferentes estrategias:

- 1.- Suspender los antidiabéticos orales para iniciar más de una dosis de insulina, con o sin MET
- 2.- Continuar usando los antidiabéticos orales, asociando una dosis de insulina para controlar glucemia basales
- 3.- Continuar usando los antidiabéticos orales, asociando varias dosis de insulina para controlar glucemias postprandiales

Desde hace años la segunda alternativa ha sido habitual porque añadir insulina NPH (o una mezcla con insulina regular) al antidiabético utilizaba conseguía similar eficacia sobre la HbA1C que con dos dosis de insulina, pero con una menor ganancia de peso y menor hiperinsulinismo²². La asociación insulina-MET (con o sin SFU) ha sido la más utilizada, y la asociación insulina-TZD la más evitada por el riesgo de retención hídrica²³.

Últimamente han ido apareciendo en el mercado análogos de insulina de acción rápida utilizados para el control de glucemias postprandiales (lispro y aspart) y de acción lenta útiles para el control de glucemia basal (glargina y detemir). Con ellos han aumentado las posibilidades terapéuticas.

Ante el fracaso secundario a los antidiabéticos orales ¿es mejor añadir un tercer fármaco o insulinizar?. Si proponemos como objetivo de glucemia basal niveles menores de 120 mg/dl y postprandiales de 160 mg/dl, se consiguen resultados similares en cuanto a objetivos de HbA1C añadiendo un tercer fármaco antidiabético oral que con dos dosis de insulina regular y NPH (30/70) asociadas a MET, y la insulinización consigue mejor perfil lipídico a menor coste²⁴. Según esto no interesa retrasar innecesariamente la insulinización. No obstante si buscamos como objetivo preservar la función de la célula beta añadir una TZD cuando fracasa SFU con MET puede ser también una opción, indicándola precozmente para aprovechar dicho potencial pancreático²⁵.

Para conseguir el control adecuado de mayor número de diabéticos hemos de ser más estrictos en el control glucémico basal y/o postprandial. Con este fin en pacientes con fracaso a los antidiabéticos orales se han probado diferentes formas de añadir insulina, dirigidas unas a controlar la glucemia basal asociando los nuevos análogos de insulina lenta (BOT) y otras al control postprandial añadiendo los análogos de insulina rápida en cada comida^{26,27}. Todavía no se hay demostrado la superioridad de una sobre otra.

Para alcanzar un buen control basal se puede añadir insulina glargina a uno o dos antidiabéticos orales, con una dosis inicial de 10 UI nocturna titulándola mediante un algoritmo sencillo buscando un objetivo de glucemia basal menor de 100 mg/dl. Así se consigue que el 60% de los pacientes alcancen HbA1C menor del 7%, igual que si se utilizara insulina NPH asociada a antidiabéticos orales, pero con menor índice de hipoglucemias nocturnas (9,2 vs 12,9 hipoglucemias menores de 73 mg/dl/paciente/año y 3,1 vs 5,5 hipoglucemias menores de 57 mg/dl/paciente/año). Para ello se necesita más dosis de insulina glargina que de NPH, lo que también supone mayor coste²⁸.

Por otro lado la asociación de insulina glargina con MET y SFU consigue mejor nivel de HbA1C y glucemia basal que suprimir los antidiabéticos orales para iniciar insulina regular con NPH (30/70) en dos dosis, a menor dosis de insulina (28,2 UI/día vs 66 UI) y menor coste²⁹. La ayuda que supone los antidiabéticos orales para la insulina no es desdeñable. Si la comparación se hiciera frente a análogos de insulina rápida asociados a MET para mejorar el perfil postprandrial y reducir las necesidades de insulina los resultados podrían no ser tan diferentes.

Otros estudios se han diseñado pensando más en el control postprandrial que en el basal³⁰, de tal manera que plantean objetivos de glucemia basal y preprandrial más permisivas (90 a 126 mg/dl) y objetivos concretos de glucemia postprandrial a las dos horas de la comida (144-180 mg/dl). En estas condiciones es mejor añadir a la MET un análogo rápido de insulina mezclado con insulina lenta (lispro/NPL en proporción 25/75 en dos dosis diarias), que añadirle glargina: mejor HbA1C y glucemia postprandrial a menor costo, menor índice de hipoglucemias nocturnas. En cuanto a las desventajas: necesita mayor dosis de insulina (0,42 UI/Kg/día frente a 0,36 UI/Kg/día), mayor ganancia de peso (0,82 frente a 0,06 Kg), y es necesario realizar mayor número de autocontroles.

Otra forma eficaz de controlar glucemias postprandriales es utilizar un análogo de insulina rápida antes de cada comida asociado a MET y SFU³¹.

Los pocos estudios diseñados hasta la fecha para contrastar la adición a antidiabéticos orales de la insulina detemir frente a la insulina glargina muestran un perfil de eficacia y seguridad similar en cuanto a disminuir la HbA1C y el riesgo de hipoglucemias, pero la insulina detemir puede necesitar dos dosis diarias para alcanzar los objetivos (sobre todo en pacientes que necesitan mayores dosis de insulina), y la glargina incrementa más el peso corporal^{32,33}.

Como estrategia postprandial podemos incluir la asociación de los antidiabéticos orales a la insulina inhalada. Los estudios al respecto consiguen similares controles de HbA1C y peso corporal, sin diferencias en efectos adversos. La insulina inhalada consigue mejor perfil lipídico y evita la punción, pero a un mayor coste³⁴.

La progresiva aparición de nuevas alternativas terapéuticas y nuevas formas de entender la asociación de fármacos en la diabetes mellitus tipo 2 pueden ayudar a individualizar el tratamiento según las necesidades de cada paciente, y deben ir acompañadas de las actuaciones necesarias para mantener un control óptimo y permanente del paciente diabético, que es la mejor forma de prevenir las complicaciones a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998; 15: 290-296.
- 2- Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357-366.
- 3.- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:492-498.
- 4.- Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 736-744
- 5.- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Homan R, the UKPDS Group: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
- 6.- Nadal JF, Goday A, Mata M. COMBO. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2004; 20: 77-112.

- 7.-Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Homan RR, Sherwin R Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2006; 8: 1963- 1972.
- 8.- International Diabetes Federation, 2005 Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Disponible en : <http://www.idf.org>
- 9- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. Diabetes Care 2006; 29 (Supplement 1):S4-S42
- 10.- Gasteyger C, Egli M. Rev Med Suisse 2006; 2: 1446-1452.
- 11.- Garber AJ, Donovan DS, 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 - 3604.
- 12.- Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphoylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
- 13.- Farber M, Hundal R, Norris S, Ruffalo S. Highlights from the 55th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2006 and 66th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Diabetes 2006. Editors: Silvio E. Inzucchi, Robert S. Sherwin. Disponible en: <http://cme.yale.edu/diabetes/2006/ACC-ADA06Booklet.pdf>
- 14.- Hanefeld M y Lübben. Pioglitazona vs glibenclamida como tratamiento añadido a metformina: diferencias significativas en el control glucémico y tasas de fracaso del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Asociación Americana de Diabetes 2006; Washington.
- 15.- Girbés J. Nuevas estrategias de tratamiento combinado con metformina: combinaciones a dosis fijas. Av Diabetol 2005; 21: 91-98.

- 16.- Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, Hale PM, for the repaglinide vs nateglinide metformin combination study group. Efficacy and safety of combination therapy. Repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 2063-2068.
- 17.- DeFronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent-diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549.
- 18.- UK Prospective Diabetes Study Group: A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes (UKPDS 28) *Diabetes care* 1998; 21: 87-92.
- 19.- Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2244-2248.
- 20.- Garber A, Donovan DS, Dandona P, Bruce S, Park JS. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 3598-3604.
- 21.- Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH, Quartet study group. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 141-147.
- 22.- Yki-Jarvinen H, Dauppila M, Kujansuu E y cols. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin dependente diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 20: 1426-1433.
- 23.- Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J for the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226-1232.
- 24.- Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness W, Hollandefr P, INS-2061 Study Team. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral

- drugs. Efficacy, safety and cost analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 2238-2243.
- 25.- Ovalle F, Bell DSH. Effect of rosiglitazone versus insulin on the pancreatic b-cell function of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 11: 2585-2589..
- 26.- Jermendy G. Optimal insulin treatment for patients with type 2 diabetes basal or prandial insulin supplementation?. Disponible en: www.sciencedirect.com.
- 27.- Nelson SE, Palumbo PJ. Addition of insulin to oral therapy in patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2006; 331: 257-263.
- 28.- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-3086.
- 29.- Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 254-259.
- 30.- Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulina rather than basal insulin therapy alone results in better overall glucaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2005; 22: 374-381.
- 31.- Boer H, Keizers R, Jansen M, Verschoor I, Ruineman-Koerts J. Glycemic control without weight gain in insulin requiring type 2 diabetes: 1-year results of the GAME regimen. *Diab Obes Metab* 2006: 517-523.
- 32.- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Ravn GM, Clauson P, Home P, Levemir Treat to Target Study Group. 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-Naïve people with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1269-1274.

33.- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Tamer SC, Schernthaner. Insulin Detemir added to Oral Anti-diabetic Drugs in Type 2 Diabetes provides glycemic control comparable to insulin glarginie with less weight gain. American Diabetes Association. Washington 2006. Disponible en:

<http://scientificsessions.diabetes.org/index.cfm?fuseaction=Locator.PreviewAbstract&popup=yes&NoLayout=Yes&AbstractID=551>

34.- Hausmann M, Dellweg S, Osborn C, Heinemann L, Buchwald A, Roskamp R, Genova P, Heise T. Inhaled insulin as adjunctive therapy in subjects with type 2 diabetes failing oral agents: a controlled proof-of-concept study. Diab Obes Metab 2006; 8: 574-580.

PIES DE FIGURAS

Figura 1.- Antidiabéticos en situación basal

Figura 2.- Antidiabéticos en situación postprandial

Figura 3.- Combinación de antidiabéticos orales

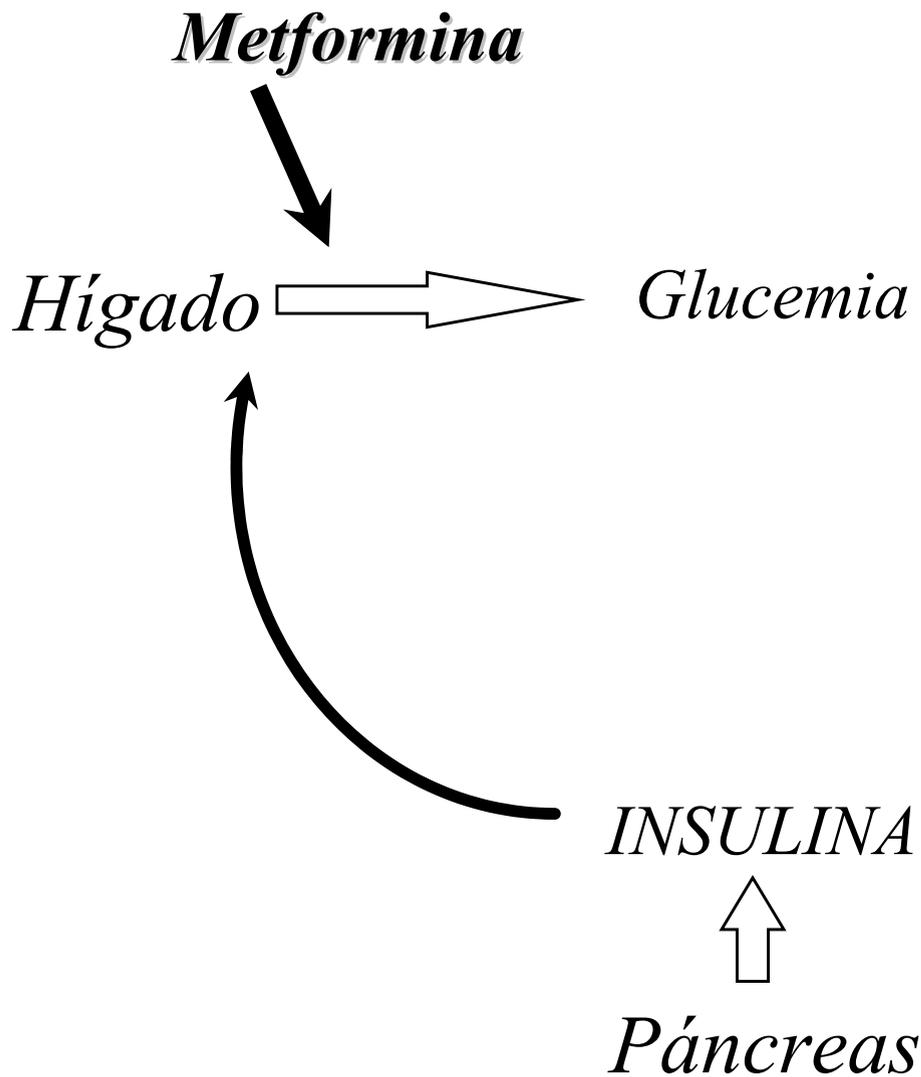


Figura 1

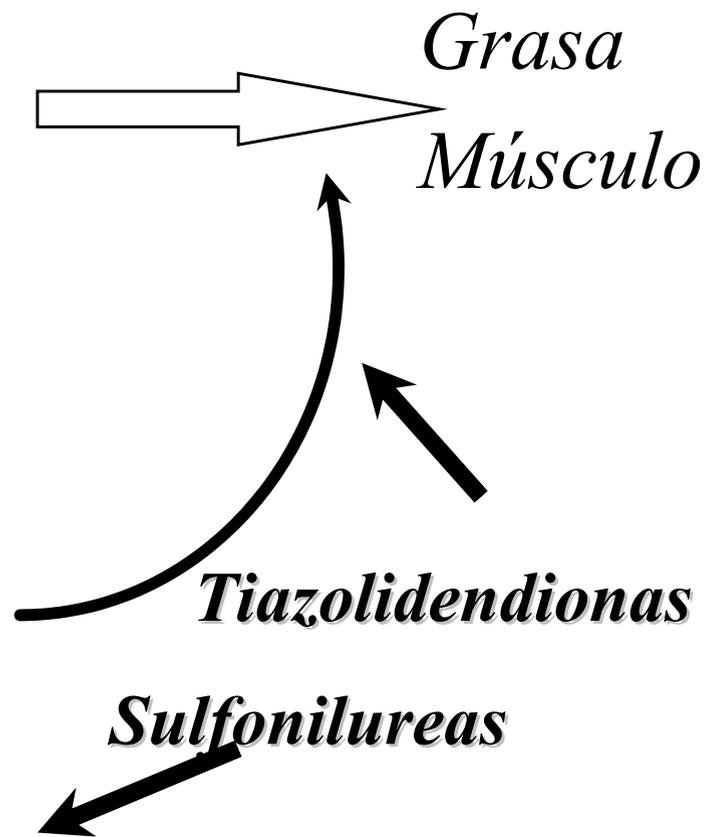


Figura 2

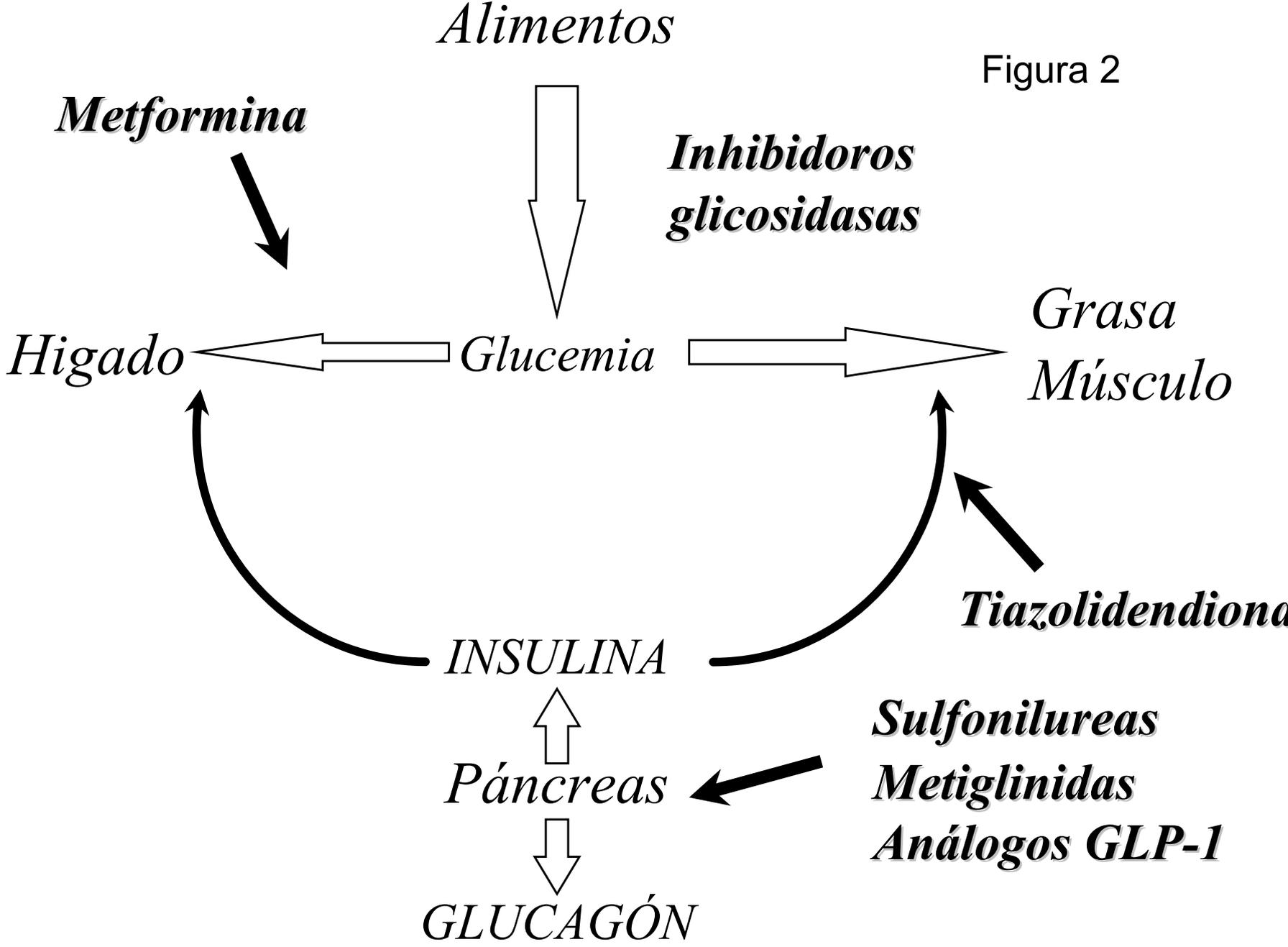


Figura 3

