

Uso de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

A. Gómez García^a, J.G. Soto Paniagua^b y C. Álvarez Aguilar^c

Objetivo. Investigar el uso de los hipoglucemiantes orales (HO) con respecto a la Norma Oficial Mexicana (NOM)-015-SSA-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Diseño. Estudio descriptivo observacional.

Emplazamiento. Atención primaria. Unidad de Medicina Familiar número 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Participantes. Un total de 332 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento farmacológico y estudios de laboratorio recientes.

Mediciones principales. Edad, índice de masa corporal, años de evolución de la diabetes, tipo de tratamiento farmacológico y dosis de HO, tiempo de administración del HO, glucosa, colesterol total y triglicéridos. Se dividió a los pacientes en 2 grupos según el IMC: grupo 1, IMC < 27 kg/m²; grupo 2, ≥ 27 kg/m². Además, cada grupo se subdividió de acuerdo con el tipo de tratamiento farmacológico.

Resultados. La glibenclamida fue el HO más prescrito (52% en ambos grupos). Hubo diferencias significativas intragrupal entre la edad del paciente y los años de evolución de la diabetes en el grupo 1, mientras que en el grupo 2, el subgrupo de metformina sola se asoció con concentraciones bajas de glucosa y altas de triglicéridos en relación con los otros subgrupos. Todos los pacientes tuvieron descontrol glucémico.

Conclusiones. Los datos muestran una variabilidad en el tratamiento con HO en los pacientes con DM2 con respecto a la NOM. Se recomienda la unificación de criterios en la atención primaria para el patrón de prescripción y la utilización de HO para tener un mejor control metabólico en este tipo de pacientes.

Palabras clave: Hipoglucemiantes orales. Diabetes mellitus tipo 2. Atención primaria.

USE OF ORAL LIPID-LOWERING DRUGS IN PATIENTS WITH TYPE-2 DIABETES MELLITUS

Objective. To investigate whether oral lipid-lowering drugs (OLL) are used in line with the Mexican Official Regulation (NOM)-015-SSA-1994 for preventing, treating, and monitoring diabetes mellitus 2 (DM2) patients.

Design. Observational, descriptive study.

Setting. Primary care. Unit of Family Medicine (UMF) No. 80 of the Mexican Social Security Institute.

Participants. 332 patients diagnosed with DM2, taking pharmacological treatment and with recent laboratory studies.

Main measurements. Age, body mass index (BMI), years of evolution of diabetes, type of medication and OLL dose, time taking OLL, glucose, total cholesterol, and triglycerides.

The patients were divided into 2 groups on the basis of the BMI: group 1 with BMI < 27; group 2 ≥ 27. In addition, each group was subdivided by the type of medication.

Results. Glibenclamide was the OLL most prescribed (52% in both groups). In group 1 there were significant intra-group differences between patient's age and years of evolution of diabetes, whereas in group 2 only the metformin sub-group was associated with lower glucose concentrations and higher concentrations of triglycerides than in the other sub-groups. All patients had deficient glycaemia control.

Conclusions. The data show that OLL treatment for DM2 patients varied from the NOM. Unification of criteria in primary care for the prescription pattern and the use of OLL for better metabolic control of this kind of patient were recommended.

Key words. Oral lipid-lowering drugs. Type-2 diabetes mellitus. Primary care.

^aUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Hospital General Regional N.º 1. Morelia. Michoacán. México.

^bInstituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de Medicina Familiar N.º 80. Laboratorio de Diabetes Mellitus. Centro de Investigación Biomédica. Morelia. Michoacán. México.

^cInstituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Morelia. Michoacán. México.

Correspondencia:
A. Gómez García.
Paseo del Cebro, 140.
58110 Morelia.
Michoacán. México.
Correo electrónico:
anel.gomez@imss.gob.mx

Manuscrito recibido el 25 de febrero de 2004.
Manuscrito aceptado para su publicación el 8 de noviembre de 2004.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la tercera causa de muerte en México^{1,2}. Se estima que hay al menos 2,8 millones de adultos diabéticos y 820.000 sujetos con un alto riesgo de padecer DM2 y no han sido diagnosticados³. A pesar de la introducción de nuevos agentes hipoglucemiantes orales (HO) para mejorar el manejo de esta enfermedad, los datos de laboratorio indican que la gran mayoría de los pacientes con DM2 se encuentran en franco descontrol metabólico, a pesar de la terapia farmacológica.

La meta del tratamiento farmacológico en el paciente con DM2 consiste en alcanzar y mantener el control de la glucemia en concentraciones < 110 mg/dl; la dieta y ejercicio son fundamentales en todas las etapas del tratamiento de la DM2⁴. En el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS)⁵ se muestran los beneficios de disminuir y normalizar las concentraciones de glucosa en el manejo de la DM2 para evitar o retardar las complicaciones propias de la enfermedad.

Harris et al⁶ comunican que sólo un 37,7% de los pacientes con DM2 tratados con algún HO tenían valores de HbA_{1c} < 7%; esta carencia de control glucémico sitúa a los pacientes con DM2 en un alto riesgo para acelerar la progresión de la enfermedad y las secuelas propias de ésta.

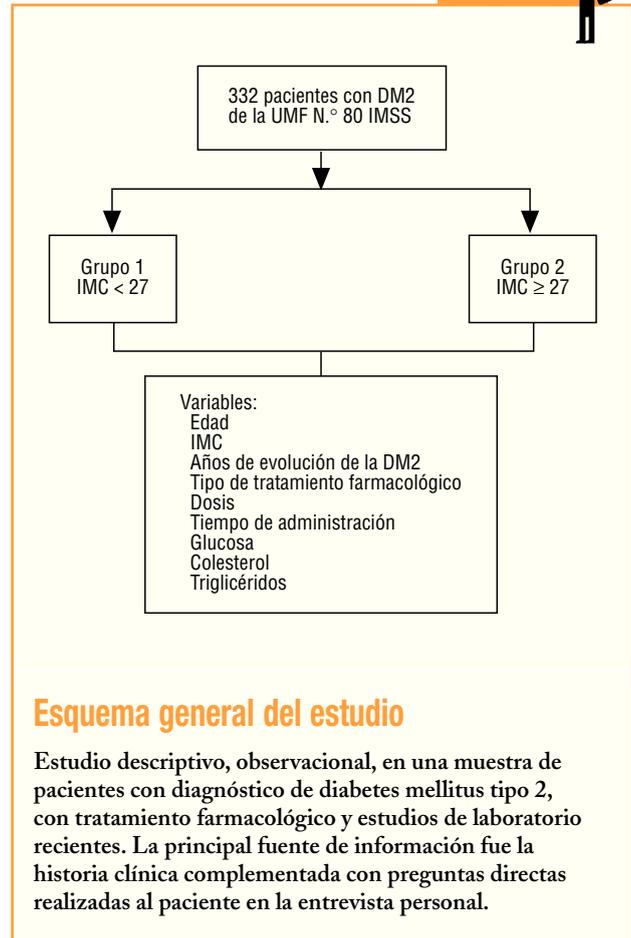
La Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA) en su Norma Oficial Mexicana (NOM) para la prevención, tratamiento y control de la diabetes especifica las recomendaciones para la prescripción de las sulfonilureas (SU) y las biguanidas². La NOM menciona que las SU, como la glibenclamida y la glimepirida, son los fármacos de primera línea para el tratamiento del paciente no obeso con DM2, en tanto que las biguanidas, como la metformina, son los fármacos de elección para el tratamiento del paciente obeso y con diagnóstico de DM2, así como los que presentan fallos primarios y secundarios en el tratamiento con SU.

Las combinaciones de HO se realizan utilizando fármacos con diferentes mecanismos de acción para lograr el sinergismo en la acción hipoglucemiante⁷. El objetivo del presente estudio fue investigar cuál es el tipo de HO (monoterapia o terapia combinada) que más se prescribe y si sigue con las especificaciones de la NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la DM2 en el paciente con DM2 de la Unidad de Medicina Familiar número 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Morelia, Michoacán, México.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, en la Unidad de Medicina Familiar número 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Morelia, Michoacán, México. El tamaño de la mues-

Material y métodos
 Cuadro resumen



tra se calculó con la fórmula de proporciones⁸, con un nivel de confianza del 95% y un error del 6%.

Selección de pacientes

Se estudió a 332 pacientes con diagnóstico de DM2, con tratamiento farmacológico y estudios de laboratorio recientes (menos de 1 mes), que acudieron a consulta externa de dicha unidad médica. De cada paciente se obtuvieron el peso y la talla, y se calculó el índice de masa corporal (IMC).

Se interrogó acerca del tratamiento farmacológico (TTF) con HO y el patrón de prescripción que utiliza. De su expediente clínico se obtuvieron años de evolución de la DM (AEDM) y se corroboró tiempo de administración del tratamiento con HO, la dosis farmacológica y las concentraciones séricas de glucosa (G), triglicéridos (TG) y colesterol total (CT).

Recogida de datos

La principal fuente de información fue la historia clínica complementada con preguntas directas realizadas al paciente en la entrevista personal.

Análisis de datos

Para su análisis, los pacientes fueron divididos en 2 grupos según su IMC: grupo 1 (IMC < 27) y grupo 2 (IMC > 27). Se siguiere-

ron los criterios de la NOM para la prevención, el tratamiento y el control de la diabetes. La NOM, en su apartado 3.39 referente al peso corporal, menciona que el IMC se clasifica de la siguiente manera: IMC > 18 y < 25, peso recomendable; IMC > 25 y < 27, sobrepeso; IMC > 27, obesidad, sin distinción de sexo. Cada grupo se subdividió de acuerdo con el tratamiento con HO que se utilizó: glibenclamida, metformina y glibenclamida más metformina, y otros HO en combinación con insulina.

Los resultados se expresan como promedio ± desviación estándar (DE) y, de acuerdo con el criterio de homogeneidad de varianzas, se realizaron pruebas no paramétricas, ya que los datos de cada variable no seguían una distribución normal. Se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney para evaluar la diferencia de medianas entre los grupos. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p < 0,05. Los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 10.0 para Windows.

Resultados

Las características clínicas y bioquímicas de los 332 pacientes con DM2 en estudio se muestran en las diferentes tablas. El HO más prescrito fue la glibenclamida en monoterapia (52,8%), seguido de la combinación de glibenclamida más metformina (32,95%), la combinación de glibenclamida y/o metformina con acarbose o insulina (12,74%) y metformina sola (1,4%).

En las tablas 1 y 2 se exponen las variables clínicas del grupo 1 (IMC < 27) con los diferentes subgrupos de tratamiento. Según los criterios de la NOM, en este grupo 1 sólo 73 (52,9%) pacientes con glibenclamida reciben el HO correcto.

Por otro lado, en las tabla 3 y 4 se exponen las variables mencionadas del grupo 2 (IMC > 27) con los diferentes subgrupos de tratamiento. Según la NOM, 67 (34,7%) reciben el tratamiento correcto, mientras que en 102 (52,8%) pacientes la glibenclamida está erróneamente indicada por el IMC, ya que el tratamiento de primera elección que recomienda dicha norma para el paciente con DM2 con obesidad es la metformina o su combinación.

En el análisis intragrupo, en el grupo 1 (IMC < 27), al comparar las variables de estudio sólo se observaron diferencias en la edad en el subgrupo de glibenclamida con

TABLA 1 Características clínicas en varones del grupo 1 (IMC < 27) en los diferentes subgrupos de tratamiento con hipoglucemiantes orales en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Tipo de tratamiento	Glibenclamida	Glibenclamida + metformina	Metformina	Otros
n	27	17	–	7
Edad (años)	63,44 ± 11,34	66 ± 9,78	–	56,11 ± 12,26
Peso (kg)	62,38 ± 7,12	64,12 ± 8,98	–	57,07 ± 7,73
Talla (m)	1,63 ± 0,07	1,68 ± 0,07	–	1,72 ± 0,02
IMC	23,33 ± 2,37	22,72 ± 2,52	–	24,02 ± 2,21
Glucosa (mg/dl)	166,18 ± 43,18	199,76 ± 63,10	–	212,93 ± 81,62
Colesterol (mg/dl)	210,61 ± 37,23	226,46 ± 54,78	–	209,81 ± 39,57
Triglicéridos (mg/dl)	211,31 ± 53,77	197,0 ± 59,78	–	199,20 ± 26,19
Años de evolución DM2	7,75 ± 5,33	8,07 ± 4,29	–	14,96 ± 8,96
Tiempo de administración	6,16 ± 3,11	6,38 ± 2,87 ^a + 3,26 ± 2,18	–	–
Dosis (mg)	16,96 ± 8,58	21,15 ± 7,68 ^a + 1.961,54 ± 726,62	–	–

IMC: índice de masa corporal; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

^aEl primer dato (arriba) corresponde a glibenclamida y el segundo (abajo) a metformina. Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar.

TABLA 2 Características clínicas en mujeres del grupo 1 (IMC < 27) en los diferentes subgrupos de tratamiento con hipoglucemiantes orales en los pacientes con DM2

Tipo de tratamiento	Glibenclamida	Glibenclamida + metformina	Metformina	Otros
n	46	29	1	11
Edad (años)	64,11 ± 12,34	60,0 ± 10,54	34	58,12 ± 9,17
Peso (kg)	58,29 ± 7,46	59,25 ± 6,29	75	59,08 ± 9,37
Talla (m)	1,54 ± 0,07	1,56 ± 0,08	1,67	1,57 ± 0,06
IMC	23,91 ± 2,48	23,82 ± 1,94	26,90	23,96 ± 2,69
Glucosa (mg/dl)	199,15 ± 34,96	202,45 ± 40,11	140	210,87 ± 88,66
Colesterol (mg/dl)	199,15 ± 34,96	202,45 ± 40,11	167	212,57 ± 42,57
Triglicéridos (mg/dl)	211,60 ± 72,56	212,50 ± 69,91	177	196,80 ± 46,66
Años de evolución DM2	9,33 ± 7,25	10,25 ± 6,44	3	13,86 ± 6,79
Tiempo de administración	6,50 ± 3,58	7,79 ± 3,79 ^a + 2,65 ± 2,90	3	–
Dosis (mg)	19,81 ± 13,69	23,96 ± 6,25 ^a + 1930,21 ± 894,82	1.700	–

IMC: índice de masa corporal; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

^aEl primer dato (arriba) corresponde a glibenclamida y el segundo (abajo) a metformina. Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar.

respecto al subgrupo de metformina (p = 0,027) y menor años de evolución de la DM2 con el subgrupo de otros HO (p = 0,001).

Finalmente, en el grupo 2 (IMC > 27), las concentraciones de glucosa en el subgrupo de metformina (p = 0,021) fueron menores, mientras que los triglicéridos fueron mayores (p = 0,013) en relación con los otros subgrupos.

Todos los pacientes tuvieron concentraciones séricas de glucosa > 110 mg/dl.

TABLA 3 Características clínicas en varones del grupo 2 (IMC > 27) en los diferentes subgrupos de tratamiento con hipoglucemiantes orales en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Tipo de tratamiento	Glibenclamida	Glibenclamida + metformina	Metformina	Otros
n	46	20	4	4
Edad (años)	58,15 ± 11,63	60,42 ± 13,36	53,5 ± 7,04	64,29 ± 9,92
Peso (kg)	81,02 ± 11,58	82,85 ± 12,49	90,85 ± 13,41	84,09 ± 10,10
Talla (m)	1,64 ± 0,06	1,65 ± 0,05	1,65 ± 0,12	1,60 ± 0,09
IMC	29,95 ± 3,79	30,14 ± 3,46	33,46 ± 5,02	32,84 ± 3,46
Glucosa (mg/dl)	161,49 ± 48,79	158,45 ± 40,49	133,5 ± 13,69	196,80 ± 56,97
Colesterol (mg/dl)	214,07 ± 41,44	215,25 ± 56,85	244,75 ± 65,58	222,72 ± 44,76
Triglicéridos (mg/dl)	236,72 ± 154,13	224,73 ± 88,79	381 ± 111,07	242,39 ± 73,67
Años de evolución DM2	7,42 ± 6,78	7,51 ± 5,66	8,25 ± 2,21	9,90 ± 5,18
Tiempo de administración	5,52 ± 4,23	6,59 ± 4,40 ^a + 2,50 ± 3,01	4,66 ± 1,52	—
Dosis (mg)	16,18 ± 7,20	21,56 ± 7,93 ^a + 1933,33 ± 633,56	1912,5 ± 425,0	—

IMC: índice de masa corporal; DM2: diabetes mellitus tipo 2.
^aEl primer dato (arriba) corresponde a glibenclamida y el segundo (abajo) a metformina. Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar.

TABLA 4 Características clínicas en mujeres del grupo 2 (IMC > 27) en los diferentes subgrupos de tratamiento con hipoglucemiantes orales en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Tipo de tratamiento	Glibenclamida	Glibenclamida + metformina	Metformina	Otros
n	56	43	—	20
Edad (años)	58,11 ± 11,63	57,15 ± 9,23	—	63,20 ± 8,87
Peso (kg)	70,12 ± 9,70	73,80 ± 8,78	—	79,20 ± 8,16
Talla (m)	1,51 ± 0,07	1,53 ± 0,07	—	1,55 ± 0,04
IMC	30,47 ± 4,62	31,53 ± 3,83	—	33,96 ± 5,10
Glucosa (mg/dl)	173 ± 57,36	195,95 ± 60,12	—	189,10 ± 76,59
Colesterol (mg/dl)	209,93 ± 43,52	220,25 ± 41,05	—	230,06 ± 74,46
Triglicéridos (mg/dl)	236,08 ± 148,58	262,27 ± 131,29	—	235,27 ± 77,36
Años de evolución DM2	5,74 ± 4,89	8,19 ± 4,39	—	9,61 ± 4,36
Tiempo de administración	4,79 ± 3,19	6,89 ± 3,19 ^a + 2,76 ± 2,43	—	—
Dosis (mg)	17,73 ± 11,10	22,81 ± 7,64 ^a + 2241,87 ± 238,62	—	—

IMC: índice de masa corporal; DM2: diabetes mellitus tipo 2.
^aEl primer dato (arriba) corresponde a glibenclamida y el segundo (abajo) a metformina. Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar.

Discusión

En México, la DM es la tercera causa de muerte³ y se considera un grave problema de salud debido a que en los últimos 15 años la población con esta enfermedad se ha cuadruplicado. Se estima que hay entre 35 y 37 millones de

personas que aún no han desarrollado la diabetes, pero que presentan un alto riesgo⁹.

Cerca del 90% de los pacientes con DM2 requiere tratamiento farmacológico, ya sea con HO o insulina¹⁰⁻¹². El manejo farmacológico de la DM2 ha cambiado con la introducción de nuevos agentes terapéuticos en los últimos años. El objetivo es lograr un control glucémico óptimo a través de establecer esquemas de tratamiento según las características de cada paciente con DM2, el grado de descontrol metabólico y el coste-beneficio del HO a prescribir¹³.

El tipo de HO más prescrito en el grupo 1 fue la glibenclamida en monoterapia. Mooradian et al¹⁴ mencionan que los pacientes a los que se debe prescribir alguna sulfonilurea y responden a la monoterapia farmacológica son aquellos con un diagnóstico de DM2 antes de los 40 años de edad, con duración de la enfermedad inferior a 5 años y concentraciones de glucosa hasta 300 mg/dl (16,7 mmol/l). De acuerdo con la NOM, en este grupo los 73 pacientes tienen la indicación correcta de glibenclamida y la evolución de la DM2 es superior a los 5 años. Sin embargo, estos pacientes presentaban un mal control metabólico, ya que continuaban teniendo hiperglucemia y dislipidemia.

La NOM² comunica que cuando falle el tratamiento con sulfonilureas, éstas pueden usarse en combinación con metformina para potenciar los efectos, por lo que es pertinente disminuir la dosis al inicio y, posteriormente, hacer los ajustes necesarios. En el subgrupo de glibenclamida + metformina encontramos una dosis promedio de la sulfonilurea y una dosis terapéutica aceptable de metformina. Esto es debido, quizá, a que este subgrupo tuvo más años de evolución de la DM2. Riddle¹⁵ menciona que un solo agente hipoglucemiante es insuficiente para mantener el control glucémico conforme transcurre la enfermedad, por lo que se hace necesaria la combinación de los HO.

En los pacientes con DM2 y obesidad (grupo 2), el HO más prescrito fue la glibenclamida, seguido de la combina-

Discusión
Cuadro resumen**Lo conocido sobre el tema**

- Los sistemas de salud se esfuerzan por resolver el descontrol metabólico en los pacientes con DM2. Hay una gran diversidad de HO. Los médicos de atención primaria deben seleccionar el agente más apropiado según las características de cada paciente, el grado de control metabólico y el coste-beneficio del HO a utilizar.

Qué aporta este estudio

- El estudio nos ha permitido evaluar que sólo un 54% de todos los pacientes siguió la prescripción correcta de HO según los criterios de la Norma Oficial Mexicana (NOM).
- Se identificó que la glibenclamida es el HO que más se utiliza en la Unidad de Medicina Familiar 80 en Morelia, Michoacán, México, y se prescribe indistintamente a pacientes obesos y no obesos.
- Se encontró que la glucosa, los triglicéridos y el colesterol total se encuentran por encima de los parámetros establecidos como un regular o buen control metabólico, según la NOM y la American Diabetes Association.

ción de ésta con metformina. La NOM menciona que el fármaco de elección para este tipo de personas es la metformina.

Como se ha comentado con anterioridad, en ambos grupos predominó el tratamiento con glibenclamida sola y la asociación de glibenclamida y metformina. Sin embargo, no se observa un efecto beneficioso en las concentraciones de glucosa. En el grupo 2, con obesidad (IMC > 27), el uso de metformina en monoterapia se asoció con concentraciones menores de glucosa y mayores de triglicéridos, lo que está en contra de las recomendaciones, ya que el uso de metformina se asocia con una reducción en las concentraciones de lípidos^{16,17}. Esta hipertrigliceridemia nos indica un descontrol metabólico crónico en estos pacientes. Esto es semejante a lo que se comunica en el estudio prospectivo del Reino Unido (UKPDS), donde el empeoramiento del control glucémico se atribuyó al curso natural de la enfermedad asociada a la falta de eficacia de las terapias farmacológicas antihiperglucemiantes⁵.

Una de las limitaciones de este estudio fue no haber determinado la HbA_{1c}, que es el indicador más preciso de control metabólico¹⁷. El motivo fue que en el primer y segundo nivel de atención no se cuenta con esta determinación y sólo algunos centros de tercer nivel en el IMSS disponen de ella de manera sistemática en el laboratorio clínico.

Se concluye que hace falta una vigilancia más estrecha del paciente con DM2 por parte del médico de primer nivel de atención. Se recomienda individualizar el tratamiento antihiperglucémico y prescribir dieta, ejercicio físico e intervenciones educativas en este tipo de pacientes. El empleo de varios HO combinados, con diferentes mecanismos de acción o en combinación con insulina, proporciona al clínico numerosas opciones para el tratamiento de los pacientes con DM2 y le ayuda a alcanzar los objetivos de un buen control metabólico.

Bibliografía

1. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
2. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, García E, Valles V, Ríos-Torres JM, et al. Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in México. *Am J Med*. 2002;113:569-74.
3. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, et al. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S33-43.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
6. Harris MI, Flegal KM, Eastman RC, Eberhardt MS, Cowie CC. Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:403-8.
7. Campbell IW. Antidiabetic drugs present and future: will improving insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus? *Drugs*. 2000;60:1017-28.
8. Cañedo Dorantes L. Tamaño de muestra. En: Cañedo Dorantes L, editor. *Investigación clínica*. 1.ª ed. México D.F.: Editorial Nueva Editorial Interamericana, S.A.; 1987. p. 171-83.
9. Lerman-Garber I, Rull Rodrigo JA. Epidemiology of diabetes in México and associated coronary risk factors. *IMAJ*. 2001;3:369-73.
10. Riddle MC. Oral pharmacologic management of type 2 diabetes. *Am Fam Physician*. 1999;60:2613-20.
11. White JR. The pharmacological management of patients with type II diabetes mellitus in era of new oral agents and insulin analogs. *Diabetes Spectrum*. 1996;9:227-34.
12. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *Scientific Review. JAMA*. 2002;287:360-72.
13. Goday Arno A, Mata Cases M. La terapia combinada en la diabetes mellitus tipo 2. Criterios y pautas. Documentos de consenso del proyecto COMBO. *Medicina Integral*. 2001;38:270-89.
14. Mooradian AD. Drug therapy of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly. *Drugs*. 1996;51:931-41.
15. Riddle M. Combining sulphonylureas and others oral agents. *Am J Med*. 2000;108 Suppl 6:S15-22.
16. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfelia R, Acampora R, Buoninconti R, et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care*. 1993;16:1387-90.
17. Nuttall FQ. Comparison of percent total GHb with percent HbA_{1c} in people with and without known diabetes. *Diabetes*. 1998;21:1475-80.