

DOCUMENTOS SEMFYC

Proyecto COMBO

Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de consenso (y II)

Coordinadores del Proyecto COMBO: A. Goday Arno y J. Franch Nadal

Redactores del manuscrito: A. Goday Arno y M. Mata Cases

Revisores de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria: F. Álvarez Guisasola, J. Díez Espino, I. Fernández Fernández y D. Tórtola Graner

Revisores de la Sociedad Española de Diabetes: D. Acosta Delgado, M. Aguilar Diosdado, J.L. Herrera Pombo y L. Felipe Pallardo

Tratamiento combinado con fármacos orales

Cuando se inicia el tratamiento farmacológico en monoterapia, hasta un 30% de pacientes responde de manera insuficiente. Este fenómeno, conocido como «fracaso primario» y atribuido inicialmente sólo a las sulfonilureas, se ha descrito también con el resto de fármacos orales y tiene relación con el grado de hiperglucemia¹³. En general, es necesario esperar aproximadamente 3 meses para observar el beneficio del tratamiento, y si persiste esta respuesta insuficiente se puede sustituir por un fármaco de otro grupo con un perfil de acción más adecuado a las características del paciente, aunque probablemente se observe el mismo fenómeno. En la mayoría de casos, sin embargo, se puede conseguir un control aceptable que puede durar varios años, tras los cuales se observa un progresivo empeoramiento del control metabólico independiente del fármaco utilizado⁴. Este fenómeno, conocido como «fracaso secundario» es debido a la

pérdida progresiva de la secreción de insulina, forma parte de la evolución natural de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y está determinado genéticamente. Se estima que hasta un 10% de pacientes/año deja de responder a la monoterapia. En el estudio UKPDS, al cabo de 9 años del tratamiento en monoterapia (sulfonilureas, metformina e insulina), menos del 25% de los pacientes presentaba valores de HbA_{1c} < 7%³⁷. Para mejorar el control glucémico en esta situación, actualmente todas las guías de tratamiento proponen añadir un segundo fármaco oral⁹⁻¹³. En algunos casos podría considerarse la posibilidad de utilizar insulina sola o asociada a un fármaco oral, pero la menor aceptación de la terapia insulínica por parte de los pacientes probablemente condiciona esta posibilidad (fig. 1). 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 fármacos⁹⁻¹³. La terapia combinada permite además utilizar menores dosis de los fármacos, lo que puede reducir

la frecuencia o gravedad de los efectos adversos (generalmente dependientes de la dosis) y con una efectividad superior. En la tabla 1 se presentan resumidas las ventajas e inconvenientes de las diferentes pautas de tratamiento combinado.

Sulfonilurea-metformina

Constituye la asociación con más experiencia de uso y la potencialmente más beneficiosa, ya que incide en los dos principales mecanismos fisiopatológicos de la DM2: la deficiencia de insulina (sulfonilureas) y la resistencia a la insulina (metformina). La adición de metformina a pacientes tratados con sulfonilurea disminuye la glucemia basal en un 25-30% y la HbA_{1c} en un 1,7-2,3% sin aumentar significativamente el número de hipoglucemias^{24,38-40}. También se ha observado una disminución de un 10-15% del colesterol total, cLDL y triglicéridos y un aumento del cHDL. Aunque la mayor parte de estudios se han realizado con glibenclamida, cabe pensar que el resto de sulfonilureas sean igualmente eficaces. En el estudio realizado por De-Fronzo²⁴, 422 pacientes con con-

TABLA 1. Principales efectos de los tratamientos combinados con fármacos orales

	Sulfonilurea + metformina	Repaglinida + metformina	Sulfonilurea + inhibidores de las alfaglucosidasas
Descenso de glucemia	Preferentemente basal, 70-80 mg/dl	Preferentemente posprandial, 60-70 mg/dl	Preferentemente basal, 60-80 mg/dl
Descenso de HbA _{1c}	↓ 1,5-2,5%	↓ 1,4%	↓ 0,5-1%
Hipoglucemias	Frecuentes	Muy poco frecuentes	Poco frecuentes
Cambios en el peso	Aumento al añadir sulfonilurea	Aumento al añadir sulfonilurea	Aumento al añadir sulfonilurea
Insulinemia	Incremento al añadir sulfonilurea	Incremento al añadir sulfonilurea	Incremento al añadir sulfonilurea
Efectos en los lípidos	↑ Triglicéridos, colesterol total y cLDL, ↑ HDL al añadir metformina	↓ Triglicéridos, colesterol total y cLDL, ↑ HDL al añadir metformina	↓ Triglicéridos
Otros efectos secundarios	Diarrea (30%), acidosis láctica	Diarrea (30%), acidosis láctica	Flatulencia (30%)

*Rosiglitazona y poliglitazona: no disponibles todavía en España. Troglitazona: retirada del mercado internacional por hepatotoxicidad grave.

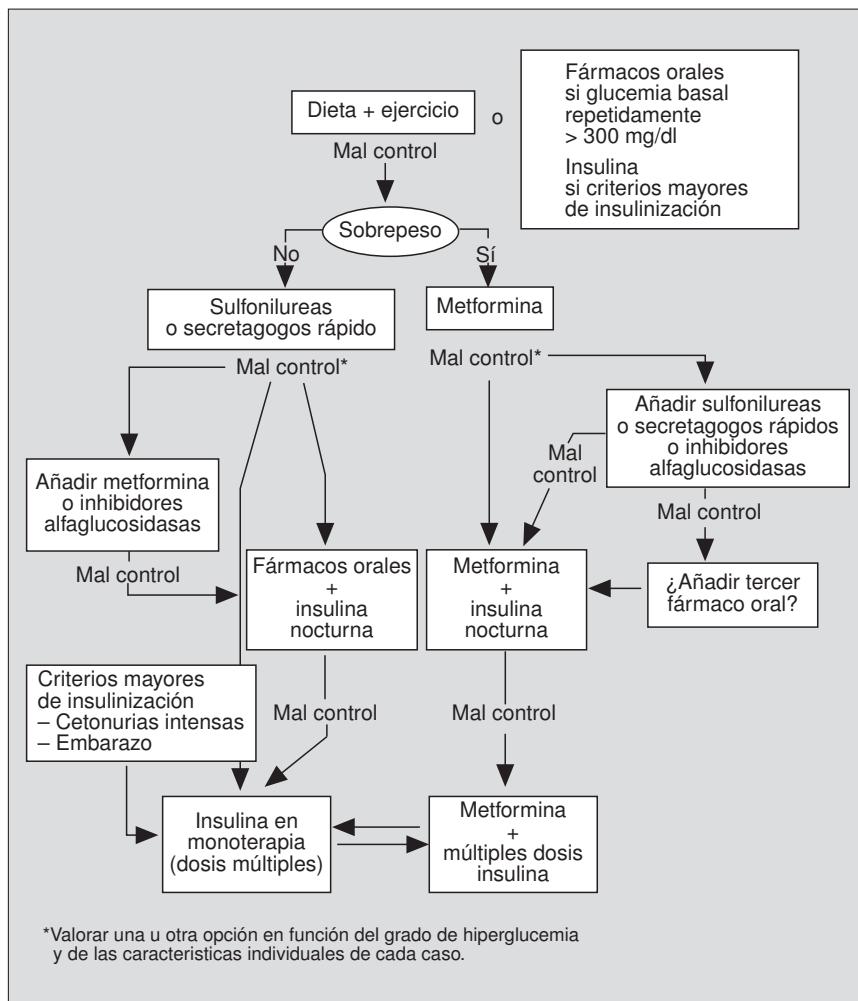


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2.

trol deficiente con glibenclamida fueron asignados a placebo o metformina. En el grupo de placebo la HbA_{1c} aumentó en 0,2 puntos,

mientras que en el de metformina se redujo en 1,7 puntos al cabo de 29 semanas. El estudio de Hermann³⁸ estableció que la mejora

en la HbA_{1c} es independiente del fármaco con que se inicie el tratamiento. Así, 144 pacientes tratados sólo con dieta y control deficiente fueron distribuidos aleatoriamente a empezar por glibenclamida o metformina o la asociación de ambos. Los 2 grupos de monoterapia necesitaron el otro fármaco para conseguir mejorar el control. Al cabo de 6 meses los descensos de la HbA_{1c} fueron de 2,3 para los que comenzaron por metformina, 2,0% para los que lo hicieron por glibenclamida y 2,2 para los que empezaron con ambas a la vez. Todos los pacientes consiguieron valores de HbA_{1c} < 7%³⁸.

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 sulfonilureas (clorpropamida o glibenclamida), observándose un exceso de mortalidad del 96% frente al grupo que recibió placebo, lo que ha cuestionado la utilización de esta combinación. En un estudio observacional también se constató este fenómeno, aunque no se puede descartar que un peor control glucémico fuera la causa del exceso de la mortalidad y a su vez el motivo de la adición de metformina⁴¹. Sin embargo, los autores del UKPDS atribuyen este hecho al azar, ya que ambos grupos presentaron una mortalidad similar.

Metformina + inhibidores de las alfaglucosidasas	Sulfonilurea + glitazonas*	Metformina + glitazonas*
Preferentemente posprandial, 50-60 mg/dl	Preferentemente basal, 60-80 mg/dl	Preferentemente basal, 60-80 mg/dl
↓ 0,5-1%	↓ 0,7-1,7	↓ 1,2
Muy poco frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Sin aumento	Aumento	Sin aumento
Sin cambios	Reducción	Reducción
↓ Triglicéridos, colesterol total y cLDL, ↑ cHDL	↓ Triglicéridos, ↑ colesterol total, cLDL, cHDL	↓ Triglicéridos
Flatulencia (30%), diarrea (30%), acidosis láctica	Hepatotoxicidad grave, edemas	Hepatotoxicidad grave, edemas, diarrea (30%) acidosis, láctica

dad menor que la esperada en relación con el conjunto de la cohorte del estudio, además del pequeño número de pacientes y el corto tiempo de seguimiento. De hecho, el número de episodios cardiovasculares fue el mismo. Actualmente se acepta que esta asociación es segura y de elección cuando fracasa cualquiera de los 2 fármacos en monoterapia⁹⁻¹³.

La demostrada efectividad de esta asociación ha llevado a algunos autores a sustituir el tratamiento con insulina por la combinación de glibenclamida y metformina⁴⁰. Así, en 55 pacientes obesos, con menos de 10 años de tratamiento insulínico y péptido C positivo, se logró suspender la insulina en 42 de ellos (76%) con una reducción de 1,3 puntos en la HbA_{1c} y un descenso del peso de 2,3 kg. Los restantes debieron volver a usar insulina por empeoramiento del control glucémico o intolerancia gastrointestinal al fármaco. Los pacientes con más probabilidades de responder fueron los que presentaban un tiempo de insulinización inferior (media, 5 años) y menores requerimientos de insulina (media, 0,77 U/kg) y de índice de masa corporal (media, 30)⁴⁰.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

Efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina por parte de las sulfonilureas y una reducción de la pro-

ducción hepática de glucosa (neoglucogénesis) por metformina. Metformina también mejora la sensibilidad a la insulina (captación de glucosa) en el ámbito periférico en la célula muscular.

EFFECTIVIDAD SOBRE LA HbA_{1c}
Reducción adicional de 1,5-2 puntos, independientemente del fármaco de partida.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL ESTADO PONDERAL

La adición de metformina a un paciente tratado con sulfonilurea no supone un incremento de peso, e incluso puede producirse una discreta reducción. Cuando es la sulfonilurea la que se añade a la metformina, cabe la posibilidad de que se produzca un ligero aumento de peso.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Las sulfonilureas tienen un efecto neutro, mientras que metformina reduce los niveles de triglicéridos, colesterol total y cLDL e induce un leve incremento del cHDL.

HIPOGLUCEMIAS

Cabe esperar un incremento del riesgo cuando se añaden sulfonilureas a pacientes tratados con metformina. Al añadir metformina a una sulfonilurea también

puede aumentar la frecuencia de hipoglucemias debido a la mejora de los valores glucémicos basales.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia renal por el riesgo de hipoglucemias y de acidosis láctica. Pueden presentarse diarreas al añadir metformina.

PERFIL DEL PACIENTE IDÓNEO

Paciente afectado de DM2, con o sin sobrepeso, en tratamiento con sulfonilurea o metformina en monoterapia y con control metabólico deficiente mantenido. La adición de sulfonilureas o metformina es la combinación con mayor experiencia y efectividad y, por tanto, de primera elección siempre y cuando no existan contraindicaciones.

Sulfonilurea-inhibidor de las alfaglucosidasas

La adición de un inhibidor de las alfaglucosidasas (acarbosa o miglitol) a una sulfonilurea disminuye la glucemia posprandial en 25-30 mg aproximadamente, y la HbA_{1c} en un 0,5-1% sin que se observen cambios en los niveles de insulina ni aumento de las hipoglucemias^{26,42-45}. Miglitol, introducido en el mercado en 1999, presenta el mismo perfil terapéutico y de efectos secundarios que acarbosa, por lo que

no parece aportar ningún beneficio adicional importante¹³. Por otra parte, acarbosa fue utilizada en el estudio UKPDS (añadida a la sulfonilurea que ya tomaba el paciente) durante 3 años, observándose una reducción significativa de 0,51 puntos de la HbA_{1c} en los pacientes que al finalizar el período seguían tomando el tratamiento³⁰. En el estudio de Chiasson también se obtuvo una reducción de 0,5 puntos en la HbA_{1c} al añadir acarbosa a pacientes tratados con sulfonilureas⁴². La asociación de sulfonilureas y miglitol proporciona resultados similares⁴⁴. Debe tenerse en cuenta el riesgo de hipoglucemia, que debe ser tratada con glucosa pura (ya que la sacarosa, azúcar común, es un disacárido), así como los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

Efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina por parte de las sulfonilureas y una reducción de las glucemias posprandiales por el retraso en la absorción de hidratos de carbono.

EFFECTIVIDAD SOBRE LA HbA_{1c}

Reducción adicional de 1,5-2 puntos cuando se añade la sulfonilurea y de 0,5-1 puntos cuando se añade un inhibidor de las alfaglucosidasas.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL ESTADO PONDERAL

Cuando se añade una sulfonilurea a pacientes tratados con inhibidores, cabe la posibilidad de que se produzca un ligero incremento de peso durante los primeros meses. Acarbosa y miglitol no originan cambios en el peso.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Tanto las sulfonilureas como los inhibidores tienen un efecto neu-

tro, aunque se podrían reducir los niveles de triglicéridos de manera indirecta al mejorar el control glucémico.

HIPOGLUCEMIAS

Cabe esperar un incremento del riesgo cuando se añade sulfonilureas a pacientes tratados con inhibidores de las alfaglucosidasas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia renal debido al riesgo de hipoglucemia severa. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de presentación de efectos secundarios gastrointestinales, que son frecuentes con acarbosa y miglitol.

PERFIL DEL PACIENTE IDÓNEO

Paciente afectado de DM2 con o sin sobrepeso, en tratamiento con una sulfonilurea con grado de control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemias posprandiales elevadas. También cuando existe contraindicación o intolerancia a la metformina.

Metformina-inhibidores de las alfaglucosidasas

Hay muy pocos estudios acerca de la eficacia de la asociación metformina-acarbosa, y sus resultados son inferiores a los de la asociación de sulfonilureas con metformina. Se debe tener en cuenta el riesgo de que se potencien sus efectos secundarios y la interferencia en la biodisponibilidad de la metformina. En el estudio de Chiasson se obtuvo una reducción de 0,8 puntos en la HbA_{1c} y de 62 mg en la glucemia posprandial al añadir acarbosa a los pacientes tratados con metformina⁴². En el estudio de Rosenstock los efectos adversos no aumentaron y no sobrepasaron

el 30%, siendo la reducción de la HbA_{1c} del 0,65%. No se observaron cambios en las concentraciones de insulina, perfil lipídico ni en el peso⁴⁵. En cuanto al riesgo de interacciones, aunque se han descrito, no parecen tener relevancia clínica.

Esta asociación fue también utilizada en el estudio UKPDS y se observó a los 3 años una reducción no significativa de 0,70 puntos de la HbA_{1c} en los pacientes que al finalizar el período seguían tomando el tratamiento³⁰. Debe tenerse en cuenta el riesgo de posible sumación de los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

Efecto sinérgico al producirse una reducción de las glucemias basales al disminuir la producción hepática de glucosa (neoglucogénesis) por la metformina y una reducción de las posprandiales por efecto del inhibidor sin aumento de la insulinenia.

EFFECTIVIDAD SOBRE LA HbA_{1c}

Reducción adicional de 1,5-2 puntos cuando se añade la metformina y de 0,5-1 puntos cuando se añade un inhibidor.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL ESTADO PONDERAL

Ninguno de los dos tienen efectos negativos sobre el control ponderal. La adición de metformina a un paciente tratado con acarbosa podría producir una discreta reducción.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Los inhibidores tienen un efecto neutro, mientras que la combinación con metformina reduce los niveles de triglicéridos, colesterol total y cLDL y produce un leve incremento de cHDL.

HIPOGLUCEMIAS

Ninguno de los 2 fármacos produce hipoglucemia por sí mismo.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se debe respetar escrupulosamente la contraindicación de la insuficiencia renal debido al riesgo de acidosis láctica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de agravamiento de los efectos secundarios gastrointestinales, que son frecuentes con ambos fármacos.

PERFIL DEL PACIENTE IDÓNEO

Paciente afectado de DM2 con sobrepeso u obesidad, en tratamiento con metformina con control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemias posprandiales elevadas.

Repaglinida-metformina

Se trata de una asociación equiparable a la de las sulfonilureas con metformina, aunque dada la reciente introducción de la primera se dispone de menor experiencia. La menor frecuencia de hipoglucemias graves observada con repaglinida en comparación con glibenclamida haría preferible esta asociación en pacientes con riesgo de hipoglucemia (ancianos, por ejemplo) o en aquellos pacientes en los que predominan las hipoglucemias posprandiales.

En un estudio en el que pacientes tratados con metformina fueron asignados aleatoriamente a seguir con metformina, sustituir ésta por repaglinida o terapia combinada con ambos fármacos, se observó una reducción de la HbA_{1c} de 1,4 puntos del tratamiento combinado sin que se apreciaran cambios en los 2 grupos que siguieron en monoterapia⁴⁶. La adición de repaglinida a los pacientes tratados con metformina comportó un incremento de peso de 2,4 kg y un 33% de

ellos presentaron alguna hipoglucemia (sólo en 2 pacientes la glucemia capilar fue menor de 50 mg/dl)⁴⁶.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

Efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina posprandial por parte de repaglinida y una reducción de la producción hepática de glucosa (neoglucogénesis) por metformina. Esta última también mejora la sensibilidad a la insulina (captación de glucosa) periféricamente en la célula muscular. Esta asociación podría controlar mejor las hiperglucemias posprandiales que la asociación de metformina con una sulfonilurea, aunque no se dispone de estudios comparativos.

EFFECTIVIDAD SOBRE LA HbA_{1c}

Reducción adicional de 1,4 en pacientes tratados previamente con metformina en monoterapia.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL ESTADO PONDERAL

La adición de repaglinida a los pacientes tratados con metformina comporta un incremento de peso semejante al observado con sulfonilureas.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Repaglinida tiene un efecto neutro, mientras que metformina se asocia a una reducción de los niveles de triglicéridos, colesterol total y cLDL y un leve incremento del cHDL.

HIPOGLUCEMIAS

La adición de repaglinida a los pacientes tratados con metformina comporta la presentación de hipoglucemias leves, de manera similar a lo que ocurre con las sulfonilureas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

A pesar de que repaglinida no está contraindicada en caso de insuficiencia renal, sí que lo está metformina. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de presentación de efectos secundarios gastrointestinales debidos a metformina.

PERFIL DEL PACIENTE IDÓNEO

Paciente con o sin sobrepeso en tratamiento con repaglinida o metformina en monoterapia y con control metabólico deficiente mantenido. Repaglinida es terapéuticamente equivalente a una sulfonilurea y es una alternativa en el paciente en el que predominan las hiperglucemias posprandiales o existe riesgo de hipoglucemias graves.

Terapia combinada con 3 fármacos orales: secretagogo, metformina (o glitazonas) y un inhibidor de las alfa-glucosidas

El Consenso Europeo plantea la posibilidad de utilizar 3 fármacos cuando el control es insuficiente con 2 fármacos orales¹⁰. Aunque no parece descabellado utilizar la asociación de un secretagogo, metformina y un inhibidor de las alfa-glucosidas (o una glitazona en los países en que están comercializadas), parece más recomendable asociar insulina nocturna a los fármacos orales que ya toma el paciente^{11,13}. La triple terapia podría ser una alternativa a la insulinización cuando existen dificultades (pacientes ancianos con escaso soporte familiar, por ejemplo) o el paciente no acepta la insulinización de ninguna manera. No existen estudios prospectivos que evalúen la efectividad de esta posibilidad terapéutica, aunque cabe esperar una reducción adicional de 0,5-1 puntos en la HbA_{1c}¹³. En un pequeño estudio sin grupo control, la adición de acarbosa a 11 pacientes tratados con metformina y sulfonilureas comportó una reducción adicional de 1,4 puntos

en la HbA_{1c}⁴⁷. En todo caso, la combinación de distintos fármacos orales nunca puede ser una alternativa válida a la terapéutica con insulina en pacientes que precisan dicho tratamiento.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

Efecto sinérgico al producirse una estimulación de la secreción de insulina por parte de las sulfonilureas, una reducción de la producción hepática de glucosa (metformina) y de mejora de la sensibilidad a la insulina a nivel periférico por glitazona y un retraso en la absorción de hidratos de carbono con el inhibidor de las alfa-glucosidasas.

EFFECTIVIDAD SOBRE LA HbA_{1c}

Reducción adicional de 0,5-1,0 puntos al añadir el inhibidor o la glitazona.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL ESTADO PONDERAL

La adición del inhibidor no supone cambios en el peso.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Cabe esperar una reducción de los niveles de triglicéridos.

HIPOGLUCEMIAS

Al mejorar los valores glucémicos basales pueden ser más frecuentes. La hipoglucemia debe ser tratada con glucosa pura, ya que la sacarosa (azúcar común) es un disacárido.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Puede empeorar o presentarse flatulencia o diarrea.

PERFIL DEL PACIENTE IDÓNEO

Paciente con o sin sobrepeso en tratamiento con sulfonilureas y

metformina y con control metabólico deficiente mantenido que no acepta la insulinitación.

Asociaciones con fármacos actualmente no disponibles en nuestro país

Sulfonilurea-glitazona. En 2 estudios recientes la adición de 600 mg de troglitazona a pacientes tratados con una sulfonilurea disminuyó la glucemia en 25-60 mg aproximadamente y la HbA_{1c} en 0,7 y 1,7 puntos, respectivamente^{48,49}. Esta combinación se asocia a una reducción significativa de las concentraciones de insulina. Estos resultados son similares a los observados con la asociación de troglitazona con metformina⁵⁰ y notablemente superiores a los descritos con troglitazona en monoterapia³⁵. Debe tenerse en cuenta el incremento de peso y de cLDL que se ha observado en los estudios mencionados, ya que se trata de un efecto secundario consustancial a la utilización de ambos fármacos. Aunque se dispone de menos información con rosiglitazona y pioglitazona, cabe esperar unos beneficios similares, motivo por el que parece razonable usarlas como fármacos de segunda línea y básicamente como terapia combinada.

Metformina-glitazona. Se trata de una asociación potencialmente útil, aunque con escasa experiencia en la bibliografía. En un pequeño estudio reciente con 29 pacientes, el tratamiento con troglitazona o metformina en monoterapia durante 3 meses no produjo reducciones significativas de la HbA_{1c}, mientras que el tratamiento combinado durante 3 meses más originó una reducción significativa de 1,2 puntos de la HbA_{1c}⁵⁰. La glucemia basal se redujo en 41 mg al final del tratamiento combinado.

Tratamiento combinado con insulina más fármacos orales

Tratamiento combinado con insulina más sulfonilureas

Hasta la década de los noventa se habían realizado numerosos estudios para evaluar la eficacia de la combinación de insulina con sulfonilureas, pero con pocos pacientes y de corta duración. En los últimos 10 años, tanto el conocimiento más exacto de la fisiopatología de la DM2 como la realización de ensayos clínicos metodológicamente muy estrictos, ha permitido valorar de forma adecuada los beneficios de esta asociación farmacológica⁵¹⁻⁶⁶.

En un extenso metaanálisis realizado en 1991 sobre los datos de 22 trabajos publicados en los 12 años previos⁵¹, los autores concluyen que la adición de una sulfonilurea a pacientes tratados con insulina mejora ligeramente el control metabólico, utilizando menor dosis de insulina al compararla con el empleo de insulina en monoterapia. Otro metaanálisis más reciente, publicado en 1996⁵², estudia únicamente los ensayos clínicos realizados con una metodología rigurosa (aleatorizados, placebo-control, población homogénea) seleccionando 16 publicaciones, y concluye que la adición de sulfonilureas a pacientes tratados con insulina puede ser apropiada, dado que disminuye significativamente la glucemia basal y la HbA_{1c} con una dosis menor de insulina, sin cambios significativos en el peso corporal. Los autores apuntan que aumenta el cociente coste/efectividad del tratamiento. Más recientemente, en el estudio de Feinglos⁶⁴ se demuestran los beneficios de añadir una sulfonilurea (glipicida) a pacientes con mal control, a pesar del tratamiento con insulina. Probablemente la experiencia más interesante es la publicada por Yki-Jarvinen⁵³ en 1992 al evaluar en un excelente ensayo

clínico no únicamente insulina en una o más de 2 dosis con o sin sulfonilurea, sino diferentes formas de combinar dichos fármacos. El estudio comparó, en 153 pacientes DM2 con mal control previo con hipoglucemiantes orales, 5 grupos: sulfonilurea más insulina matutina, sulfonilurea más insulina a las 21 horas, insulina en mezcla rápida y NPH antes del desayuno y la cena, insulina NPH a las 21 horas y rápida antes de las comidas y, por último, el mantenimiento del tratamiento sólo con sulfonilureas. Se realizó un seguimiento de 3 meses. La HbA_{1c} descendió de forma similar en todos los grupos de forma significativa respecto al grupo control. Los resultados demostraron que el grupo que recibía sulfonilurea más insulina a las 21 horas consiguió un control metabólico similar al de 2 o 3 inyecciones de insulina, pero induciendo menor aumento de peso, y fue superior a la pauta con insulina en dosis única por la mañana. Además, los valores de insulinemia fueron menores en este grupo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este estudio un 64% de los pacientes sin obesidad y un 86% de los obesos también recibían tratamiento con metformina, que no fue suspendida. Dado que el incremento ponderal es el inconveniente fundamental de la insulinización en la DM2, esta combinación (sulfonilurea más insulina monodosis nocturna a las 21 horas) consigue atenuar este problema. Sin embargo, el seguimiento a los 12 meses de estos pacientes mostró un empeoramiento de la HbA_{1c} sólo en los pacientes obesos que requirieron mayores cantidades de insulina con el consiguiente incremento de peso⁵⁴. Con la comercialización de glimepirida se han realizado estudios específicos de combinación de este fármaco con insulina, que han motivado su aprobación como terapia combinada por la FDA y la Agencia Española del Medicamento.

En 1998, Riddle et al estudiaron, en 208 pacientes afectados de DM2 con fracaso secundario a hipoglucemiantes orales, la eficacia de insulina en monoterapia frente a la asociación de glimepirida con una mezcla de insulina (30% rápida) antes de cenar durante 24 semanas. Los pacientes tratados con la asociación obtuvieron un control glucémico similar, evaluado mediante glucemia basal y HbA_{1c}, pero alcanzado más rápidamente, con menor dosis de insulina (49 frente a 78 U/día) y menos abandonos⁵⁵. Desafortunadamente, el estudio clínico sin duda más importante realizado en el ámbito de la DM2, el UKDPS, no ha evaluado la eficacia de esta asociación⁴. Como conclusión, en los pacientes que en tratamiento únicamente con sulfonilurea tienen mal control metabólico, la combinación de ésta con insulina no consigue un control metabólico mejor que la insulina sola, pero sí atenúa la ganancia de peso, fundamentalmente si se administra en dosis única por la noche. En la práctica, una combinación útil puede ser administrar insulina de acción intermedia al acostarse (o bien en la cena) junto con sulfonilureas de vida media corta antes de las 3 comidas.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

Las sulfonilureas tienen efecto estimulador de la secreción endógena y en menor grado aumento de la sensibilidad a la insulina, por lo que la utilización simultánea de sulfonilureas e insulina puede conseguir un efecto sinérgico, con menor dosis de la hormona exógena. Por su parte, la insulina nocturna controla la glucemia basal al reducir la producción hepática de glucosa nocturna.

EFFECTIVIDAD SOBRE LA HbA_{1c}

Se consigue un descenso de HbA_{1c} mayor en comparación al trata-

miento con sulfonilureas aisladas y similar al que se observa con insulina en monoterapia.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL ESTADO PONDERAL

La combinación de sulfonilureas e insulina se acompaña de un menor incremento de peso que el tratamiento con insulina sola.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Sin diferencias significativas. Estudios aislados han demostrado descenso de triglicéridos.

HIPOGLUCEMIAS

En algunos estudios, menor frecuencia en tratamiento combinado.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La tolerancia de la combinación es buena, sin efectos secundarios propios de la asociación.

PERFIL DEL PACIENTE IDÓNEO

Paciente afectado de DM2 con normopeso o sobrepeso moderado, en tratamiento con sulfonilureas con grado de control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemia en ayunas elevada. Opcionalmente, también se ha demostrado beneficiosa en pacientes ya insulinizados con mal control metabólico, aunque en este caso sea preferible la indicación de metformina⁹⁻¹³.

Tratamiento combinado con insulina más metformina

Dado que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina, su combinación con esta hormona administrada exógenamente, en una enfermedad en que coexisten alteraciones tanto en la secreción como en la sensibilidad a la insulina, parece idónea. En efecto, los

estudios actuales realizados en este sentido así lo demuestran⁶⁷⁻⁷². En un reciente ensayo sobre 96 pacientes con DM2 con mal control con sulfonilureas, Yki-Jarvinen⁶⁸ compara la eficacia durante un año de insulina nocturna combinada con metformina, con glibenclamida, con metformina + glibenclamida, con placebo o con una pauta de 2 dosis de insulina. El estudio concluye que, en pacientes con DM2 mal controlados con sulfonilureas, la combinación de insulina nocturna (bed time) junto con metformina evita el aumento de peso que se observa con otras combinaciones, e incluso es mejor respecto al control glucémico o presentación de hipoglucemias que las otras pautas. En otro ensayo, los mismos autores demuestran que este efecto beneficioso de la asociación de insulina con metformina se consigue por una disminución tanto en la dosis de insulina exógena como en el aporte energético dietético exógeno⁶⁹. Otra situación diferente para plantear los beneficios de esta combinación es la de pacientes con DM2 ya insulinizados pero con un control metabólico deficiente. En un ensayo publicado recientemente por el grupo de Raskin⁷⁰ en Dallas (Texas) en 43 pacientes, la asociación de insulina y metformina, comparada con insulina y placebo durante 24 semanas, consiguió un mejor valor de HbA_{1c} (reducción de 2,5 puntos frente a 1,6), menor dosis de insulina (reducción de 4,5 U frente a incremento de 22,8) y también menor incremento de peso (0,5 kg frente a 3,2).

En nuestro entorno, en un estudio recientemente publicado por Re- limpio et al⁷¹, los autores también demuestran que añadir metformina al tratamiento previo con insulina consigue una mejoría en los valores de HbA_{1c} (7,7 frente a 9,6%), colesterol total (5,2 frente a 6,0 mmol/l) y cLDL (3,3 frente a 3,9 mmol/l), con peso estable (en relación con el aumento de peso

en el grupo tratado sólo con aumento de dosis de insulina). A partir de todo lo anterior, se debe contemplar esta asociación como alternativa a la insulinización convencional y, de hecho, así lo hace la guía de Consenso Europeo para el Tratamiento de la DM2¹⁰.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

La metformina actúa aumentando la sensibilidad a la insulina, por lo que la utilización simultánea de metformina e insulina puede conseguir un efecto sinérgico al mejorar la respuesta del organismo con menor dosis de la hormona exógena. Además, tiene un efecto importante sobre el control del peso.

EFFECTIVIDAD SOBRE LA HbA_{1c}

Se consigue un descenso de HbA_{1c} mayor en comparación con el tratamiento con metformina aislada y similar al que se observa con insulina aislada.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL ESTADO PONDERAL

La combinación de metformina e insulina se acompaña de una estabilidad en la evolución del peso, a diferencia del aumento que ocurre con el tratamiento con insulina en monoterapia.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Disminución de colesterol total y cLDL.

HIPOGLUCEMIAS

Menor frecuencia en tratamiento combinado respecto a insulina sola.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se mantienen los efectos secundarios de la metformina, fundamentalmente los gastrointestinales.

PERFIL DEL PACIENTE IDÓNEO

Paciente afectado de DM2 con sobrepeso u obesidad, en tratamiento con sulfonilurea, metformina, o insulina aislada con grado de control metabólico inadecuado. En el caso de tratamiento previo con sulfonilureas o metformina básicamente para mejorar la glucemia en ayunas. En el caso de insulina, para poder disminuir la dosis de insulina y evitar el incremento ponderal.

Tratamiento combinado con insulina e inhibidores de las alfa-glucosidasas

La acarbosa, inhibidor de las alfa-glucosidasas intestinales, disminuye la absorción de hidratos de carbono, por lo que atenúa la hiperglucemia posprandial. La asociación de este fármaco con insulina se ha postulado como un mecanismo para disminuir los requerimientos de insulina y controlar perfiles glucémicos en pacientes en los que predominan elevaciones importantes de la glucemia en el período posprandial^{42,73-77}. Un estudio realizado en 145 pacientes con DM2 con mal control metabólico en tratamiento con insulina demuestra que la asociación de acarbosa (en comparación con placebo) consigue disminuir la glucemia posprandial y la media de HbA_{1c} en una magnitud del 0,69% como grupo, aumentando los efectos secundarios gastrointestinales característicos del fármaco⁷⁴. El uso de miglitol proporciona resultados similares⁷⁶. Es evidente que cualquier disminución de HbA_{1c} es beneficiosa, pero este beneficio es escaso y se debe ponderar en relación con los efectos secundarios y el coste económico.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

La acarbosa y el miglitol tienen un efecto inhibidor de las alfa-glucosidasas, disminuyendo la

absorción intestinal de los hidratos de carbono, por lo que reducen la hiperglucemia posprandial. La utilización simultánea de acarbosa o miglitol e insulina puede conseguir un efecto sinérgico, con menores requerimientos posprandiales de la hormona exógena.

EFFECTIVIDAD SOBRE LA HbA_{1c}

Se consigue un descenso de HbA_{1c} de aproximadamente un 0,5-0,7% en comparación con el tratamiento con insulina aislada.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL ESTADO PONDERAL

La combinación de acarbosa con insulina no modifica la evolución del peso corporal respecto a insulina aislada.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Sin diferencias en los valores en ayunas. Disminuye la trigliceridemia posprandial.

HIPOGLUCEMIAS

Sin diferencias significativas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios propios de los inhibidores de las alfa-glucosidasas, básicamente en forma de flatulencia, dolor abdominal y diarrea.

PERFIL DEL PACIENTE IDÓNEO

Paciente afectado de DM2, en tratamiento con insulina con grado de control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemias posprandiales elevadas.

Tratamiento combinado con insulina y glitazonas

El mecanismo de acción de las glitazonas incide sobre la sensi-

bilidad periférica a la insulina, por lo que su combinación con insulina se perfila como muy útil en situaciones de resistencia a esta hormona, como ocurre en la DM2. Los estudios iniciales ya realizados en este sentido así lo corroboran^{78,79}. En un estudio sobre 350 pacientes con DM2 en mal control con insulina, la adición de troglitazona durante 26 semanas consigue disminuir la HbA_{1c} un 1,4% y la dosis de insulina un 29%. Las situaciones susceptibles de esta combinación son similares a las que se podrían beneficiar con la metformina, pero a diferencia de la combinación con metformina se acompaña de aumento de peso. Los efectos secundarios más importantes se centran en las alteraciones hepáticas ya comentadas.

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

Las glitazonas actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, por lo que la utilización simultánea con insulina puede conseguir un efecto sinérgico al mejorar la respuesta del organismo con menor dosis de la hormona exógena.

EFFECTIVIDAD SOBRE LA HbA_{1c}

Se consigue un descenso de HbA_{1c} mayor en comparación con el tratamiento con insulina aislada, de 0,8-1,4%.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL ESTADO PONDERAL

La combinación de glitazona con insulina se acompaña de un aumento de peso mayor que con placebo.

EFFECTIVIDAD SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Aumenta ligeramente colesterol total, cLDL y cHDL.

HIPOGLUCEMIAS

Menor frecuencia en tratamiento combinado respecto a insulina aislada.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Alteraciones de la función hepática que pueden ser graves en el caso de la troglitazona, mientras que con rosiglitazona y pioglitazona sólo se han registrado elevaciones ocasionales de las transaminasas.

PERFIL DEL PACIENTE IDÓNEO

Paciente afectado de DM2 con sobrepeso u obesidad, en tratamiento con monoterapia con insulina con grado de control metabólico insuficiente. Pacientes en los que habiéndose creído útil y/o eficaz la asociación de insulina y metformina presenten contraindicación o intolerancia digestiva a esta última.

Los efectos de las diferentes combinaciones de fármacos orales en insulina se detallan en la tabla 2.

Recomendaciones de otras sociedades científicas

Respecto al tratamiento combinado de la DM2, las principales sociedades científicas (Consenso Europeo¹⁰, ADA¹², Canadian Diabetes Association⁹) son claramente favorables. Concuerdan en los siguientes puntos:

1. Cuando con dieta, modificaciones del estilo de vida y monoterapia con fármacos orales a dosis máximas no se alcanzan los objetivos de control, debe iniciarse el tratamiento combinado.
2. El tratamiento combinado puede realizarse mediante la asociación de 2 (o incluso 3) fármacos orales o con la asociación de fármaco oral e insulina de acción intermedia (preferentemente administrada de forma nocturna). También es posible añadir un fármaco oral a un paciente previa-

TABLA 2. Principales efectos de los tratamientos combinados de insulina con fármacos orales

	Sulfonilurea + insulina	Metformina + insulina	Inhibidores de las alfa glucosidásas + insulina	Glitazonas* + insulina
Descenso de glucemia	↓ Basal 36-45 mg/dl	↓ Basal 27 mg/dl	Basal sin cambios, ↓ posprandial 55 mg/dl	↓ 49 mg/dl basal
Descenso de HbA _{1c}	↓ 0,7-1,1%	↓ 1,1-2,5%	↓ 0,69%	↓ 0,4-1,4%
Hipoglucemias	Frecuentes ↑ 11%	Sin cambios	Sin cambios	Frecuentes ↑ 20%
Cambios en el peso	Menor aumento, 2,7 kg	Aumenta menos, 3,2-3,7 kg de diferencia	Sin datos	↑ 4%
Dosis de insulina	↓ 7-42 unidades día	↓ 29-47%	↓ 8%	↓ 25-29%
Efecto en los lípidos	No ↓ Triglicéridos, = colesterol total, = HDL	↓ Colesterol total y cLDL, = cHDL y triglicéridos	↓ Triglicéridos posprandial, = colesterol	↓ triglicéridos, ↑ colesterol total, cLDL y cHDL
Otros efectos secundarios		Diarrea (30%), náuseas (33%), dolor abdominal (4%) posibilidad acidosis láctica	Flatulencia (30%), diarrea (25-30%), dolor abdominal (7%)	Hepatotoxicidad grave, edemas

*Rosiglitazona y pioglitazona: no disponibles todavía en España. Troglitazona: retirada del mercado internacional por hepatotoxicidad grave.

mente insulinizado que no alcance sus objetivos de control.

3. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes precisarán asociaciones farmacológicas para alcanzar los objetivos de control.

Las particularidades de cada una de las recomendaciones se desarrollan en los siguientes apartados:

Recomendaciones del Consenso Europeo

1. Cuando con la dosis máxima tolerada de 2 fármacos orales no se alcanzan los objetivos de control, debe añadirse un tercer fármaco.
2. En pacientes con buena reserva de secreción insulínica es muy útil la asociación de fármacos orales con insulina NPH en monodosis nocturna.

Recomendaciones de la American Diabetes Association

1. La elección del segundo fármaco oral debe basarse en las características individuales y en la magnitud de la hiperglucemia en el momento de iniciar el tratamiento combinado. La metformina resulta muy útil en obesos. La asociación que ha demostrado mayor descenso de la HbA_{1c} es la de sulfonilurea con metformina.

2. La insulina puede asociarse a sulfonilureas, metformina, acarbosa o troglitazona.

3. Si el paciente toma una sulfonilurea, se recomienda mantenerla (con dosis aproximadamente de la mitad o un cuarto de la dosis máxima) y añadir insulina NPH al acostarse.

Recomendaciones de la Canadian Diabetes Association

1. Cuando se inicia directamente un tratamiento con insulina, el uso concomitante de fármacos orales puede ser una opción aceptable (mejor control glucémico con menores requerimientos de insulina y menor incremento de peso).
2. Existen evidencias científicas a favor de las siguientes asociaciones:

– Grado A (existe una buena evidencia): metformina + sulfonilureas, metformina + acarbosa, acarbosa + sulfonilureas, acarbosa + insulina, insulina + troglitazona.
– Grado B (existe una aceptable evidencia): insulina + metformina.

Conclusiones

En el paciente con DM2, un buen control glucémico y del resto de

los factores de riesgo puede reducir la presencia de complicaciones crónicas y disminuir la morbilidad cardiovascular. El tratamiento del paciente diabético debe contemplar un abordaje global con especial énfasis no sólo en el control de la hiperglucemia, sino también de las cifras de presión arterial, lípidos y el abandono del tabaquismo.

La DM2 es una enfermedad en la que intervienen distintos mecanismos fisiopatológicos que pueden variar su importancia, según el momento evolutivo de la enfermedad. En la actualidad existen distintos grupos de fármacos (orales e insulinas) cuyo mecanismo de acción se basa en las diferentes alteraciones fisiopatológicas responsables de la enfermedad. Estudios prospectivos de largo seguimiento han demostrado que, en muchas ocasiones, para alcanzar los objetivos de control metabólico deseados será necesario asociar varios fármacos. Obviamente, el tratamiento combinado no está indicado en todos los pacientes, y sólo debe plantearse en caso de no alcanzar los objetivos terapéuticos en monoterapia. Cuando esto sucede, estas asociaciones deben basarse en las características individuales del paciente, los objetivos de control y los mecanismos patogénicos presuntamente implicados.

dos. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de distintas pautas de tratamiento combinado.

Bibliografía

General

1. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyauchi T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 years study. *Diabetes Res Clin Frac* 1995; 28: 103-117.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-852.
5. 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: 854-864.
6. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1997; 127: 788-195.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-713.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl 1): 32-42.
9. Canadian Diabetes Association. 1998 clinical guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998; 159 (Supl 8): 1-29.
10. European Diabetes Policy Group 1998-1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1999; 16: 716-730.
11. Grupo de Estudio de la diabetes en Atención Primaria de Salud (GEDAPS). Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la atención primaria (3.ª ed.). Madrid: Harcourt Brace, 2000.
12. Lebovitz HE. Therapy for diabetes mellitus and related disorders (3.ª ed.). Alexandria: American Diabetes Association, 1998.
13. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
14. Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakson M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
15. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev* 1999; 7: 139-153.
16. Turner R, Cull C, Holman R. UK Prospective diabetes study 17: a nine-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 136-145.
17. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. The Glymepiride Study Group. Glymepiride, a new once-daily sulfonylurea: a double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194-1200.
18. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schuler E, Rosskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glymepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28: 419-425.
19. Goldberg RB, Holvey SM, Schnelder A. Dose-response study of glymepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. *Diabetes Care* 1996; 19: 849-856.
20. Sonnenberg GE, Garg DC, Weidler DJ, Dixon RM, Jaber LA, Bowen AJ et al. Short-term comparison of once-versus twice-daily administration of glymepiride in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 671-676.
21. Cusi K, De Fronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998; 6: 89-131.
22. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22: 33-37.
23. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohif JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 102: 491-497.
24. De Fronzo R, Goodman A et al. Efficacy of metformin in patients with NIDDM. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549.
25. Stacpoole PW. Metformin and lactic acidosis. Guilt by association? *Diabetes Care* 1998; 21: 1587-1588.
26. Bayraktar M, Adalar N, Van Thiel DH. A comparison of acarbose versus metformin as an adjunct therapy in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 252-259.
27. Scheen AJ. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: a critical review of controlled trials. *Diabetes Metabolism* 1998; 24: 311-320.
28. Coniff R, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfield R, Seaton T, Beisswenger P et al. Reduction of glycosilated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-824.
29. Hoffman J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 561-566.
30. 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 glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
31. Segal P, Felg PU, Schernthaner G, Ratzmann KP, Rybka J, Petzinna D et al. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997; 20: 687-691.
32. Owens DR. Repaglinide-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1998; 15 (Supl 4): 28-36.
33. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 155-166.
34. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akao Y. Effects of troglitazone. A new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet. *Diabetes Care* 1996; 19: 151-155.
35. Plosker GL, Faulds D. Troglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999; 57: 409-438.
36. Watkins P, Whitcomb R. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998; 338: 916-917.
37. 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: 2005-2012.

Tratamiento combinado con fármacos orales

38. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care* 1994; 17: 1100-1109.
39. UK Prospective Diabetes Study 28. A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 87-92.
40. Bell DS, Mayo MS. Outcome of metformin-facilitated reinitiation of oral diabetic therapy in insulin-treated patients with. *Endocrine Practice* 1997; 3: 73-76.
41. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, Lindwall K, Sjöstrand A, Tisell A et al. Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43: 558-560.
42. Chiasson JL, Joss RG, Hunt JA, Palmano C, Rodger NW, Ross SA et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-935.
43. Coniff R, Shapiro JA, Seaton T, Bray G. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98: 443-451.
44. 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: 20-29.
45. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050-2055.
46. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Collaguri S, Kidson W, Carter J et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-124.
47. Kaye TB. Triple oral antidiabetic therapy. *J Diabet Complications* 1998; 12: 311-313.
48. Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN, Venable TC, Whitcomb RW. The Troglitazone Study Group. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1462-1469.
49. Iwamoto Y, Rosaka K, Kuzuyat T, Akunuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effect of combination of troglitazone and sulfonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulphonylurea therapy alone. *Diabet Med* 1996; 13: 365-370.
50. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 867-872.
- ### Tratamiento combinado insulina con sulfonylureas
51. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus sulphonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1991; 115: 45-53.
52. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type 2 diabetes. A Meta-analysis of the Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259-264.
53. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kjansuu E, Lahti J, Marjanen T et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 1426-1433.
54. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T et al. Effect of obesity on the response to insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4037-4043.
55. Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glymepride versus insulin alone. Glymepride Combination Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 1052-1057.
56. Abraira C, Henderson WG, Colwell JA, Nuttall FQ, Comstock JP, Emanuelle NV et al. Response to intensive therapy steps and to glipizide dose in combination with insulin in type 2 diabetes. VA feasibility study on glycemic control and complications (VA CSDM). *Diabetes Care* 1998; 21: 574-579.
57. Osei K, O'Dorisio TM, Falko JM. Concomitant insulin and sulfonylurea therapy in patients with type II diabetes. Effects on glucoregulation and lipid metabolism. *Am J Med* 1984; 77: 1002-1009.
58. Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ, Phillipson BE, Youker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989; 12: 623-629.
59. Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C, Runello F et al. Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. It is predictable? *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 744-747.
60. Riddle M, Hart J, Bingham P, Garrison C, McDaniel P. Combined therapy for obese type 2 diabetes; supertime mixed insulin with daytime sulfonylurea. *Am J Med Sci* 1992; 303: 151-156.
61. Schade DS, Mitchell WJ, Griego G. Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. A double-blind, randomized clinical trial. *JAMA* 1987; 257: 2441-2445.
62. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995; 18: 1183-1186.
63. Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 165-172.
64. Feinglos MN, Thacker CR, Lobaugh B, DeAtkine DD, McNeil DB et al. Combination insulin and sulphonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1998; 39: 193-199.
65. Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cokkarm CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 307-314.
66. Pugh JA, Wagner ML, Sanyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg JJ. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care* 1992; 15: 953-959.
- ### Tratamiento combinado insulina y metformina
67. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 107-112.
68. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tolukas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-396.
69. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 406-412.
70. 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: 182-188.
71. Relimpio F, Pumar A, Losada F, Mangas MA, Acosta D, Astorga R. Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled type 2 diabetes mellitus. An open-label randomized trial. *Diabetic Med* 1998; 15: 997-1002.
72. Sánchez-Barba Izquierdo MI, Ibarra Rueda JM, Ruiz de Arana Pérez R. Asociación de insulina y metformina en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria* 1999; 24: 462-467.

Tratamiento combinado insulina y acarbosa

73. 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: 2056-2061.
74. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Hoogwerf BJ, Hunt JA. A double-blind placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 928-932.
75. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A

- randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
76. Mitrakou A, Tountas N, Raptis AE, Bauer RJ, Schulz H, Raptis SA. Long-term effectiveness of a new alpha-glucosidase inhibitor (BAY m1099-miglitol) in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1998; 15: 657-660.
 77. Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Buscema M, Rabuazzo AM, Sangiorgio L et al. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 1992; 15: 539-542.

Tratamiento combinado troglitazona e insulina

78. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 861-866.
79. Buse JB, Gumbiner B, Mathias NP, Nelson DM, Fajad BW, Whitcomb RW. Troglitazone use in insulin-treated type 2 diabetic patients. The Troglitazone Insulin Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 1455-1461.