

Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



EL RETO DEL MANEJO DIARIO DE LA DIABETES TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA

Panorama de los tratamientos actuales disponibles para los pacientes con diabetes tipo 2. Algoritmo terapéutico de la ADA/EASD. Seguridad y tolerabilidad

Sara Artola Menéndez

Centro de Salud Hereza, Leganés, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Guías de práctica
clínica;
Tratamiento

Resumen

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que se define por la hiperglucemia crónica derivada, al menos, de una doble alteración patogénica: resistencia a la acción periférica de la insulina e insuficiente secreción pancreática. Para el abordaje farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 debe prevalecer la individualización terapéutica. La elección de un fármaco oral concreto (o de una combinación) se fundamenta en: el mecanismo fisiopatológico de actuación, las recomendaciones generales de las guías de práctica clínica, las revisiones sistemáticas y el análisis de los datos de ensayos clínicos y estudios observacionales. En líneas generales, las guías de práctica clínica recomiendan comenzar con modificaciones en el estilo de vida junto al tratamiento con metformina desde el inicio, o a los 3 meses; individualizar la combinación según el perfil de paciente, e intensificar (cada 3-6 meses) hasta objetivos (HbA1c 6,5-7,5%). Para elegir el segundo fármaco, se debe considerar tanto su eficacia (mecanismo de acción) como los efectos secundarios (hipoglucemias, efecto sobre el peso, intestinales, edema/ insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o hepática). La controversia acerca de la seguridad de los fármacos orales y de las insulinas es objeto de continua revisión. La seguridad cardiovascular del tratamiento intensivo de la hiperglucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 y, en particular, con determinados agentes sigue siendo un debate abierto. Finalmente, la relación entre insulina y cáncer ha suscitado máximo interés, pero el significado clínico es por el momento incierto, aunque indica la necesidad de realizar más análisis que clarifiquen la situación.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Clinical practice
guidelines;
Treatment

Panorama of currently available treatments for patients with type 2 diabetes. The ADA/ EASD treatment algorithm. Safety and tolerability

Abstract

Type 2 diabetes is defined by chronic hyperglycemia due to at least two pathogenic alterations: resistance to the action of peripheral insulin and insufficient pancreatic insulin secretion. The pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes should be individualized. The choice of specific oral drug (or combination of drugs) is based on the drug's physiological mechanism, the general recommendations of the clinical practice guidelines, systematic reviews and analysis of data from clinical trials and observational studies. In general terms, clinical practice guidelines recommend starting with lifestyle modifications together with metformin, either from the outset or at 3 months; the combination should be individualized depending on the patient's profile. Therapy may be intensified every 3-6 months until targets (HbA1c 6.5-7.5%) have been reached. To choose the second drug, both its efficacy (mechanism of action) and side effects (hypoglycemic episodes, effect on weight, intestinal effects, edema/ cardiac insufficiency and renal or liver insufficiency) should be considered. The controversy on the safety of oral drugs and insulin is constantly reviewed. The cardiovascular safety of intensive hyperglycemia treatment in patients with type 2 diabetes, particularly with certain agents, is an open debate. Finally, the association between insulin and cancer has aroused huge interest but the clinical significance of this association remains uncertain and further analyses are required to clarify this issue.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad que se define por la hiperglucemia crónica derivada de, al menos, una doble alteración patogénica: resistencia a la acción periférica de la insulina (RI) e insuficiente secreción pancreática. La RI suele preceder y mantenerse a lo largo de la evolución de la enfermedad y puede mejorar con modificaciones en el estilo de vida así como con algunos fármacos. La insuficiencia de la secreción pancreática obliga a intervenciones terapéuticas más activas con fármacos que suelen requerir dosis progresivamente más elevadas, tratamientos combinados y asociación con insulina.

El abordaje farmacológico de la hiperglucemia en la DM2 dista mucho de ajustarse a una pauta de recomendaciones uniformes. Debe prevalecer la individualización terapéutica, a pesar de lo cual las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC), en general, proponen una cascada de decisiones más o menos cerradas. El objetivo último es intentar reducir las complicaciones microvasculares y macrovasculares, así como la mortalidad prematura, lo que requiere una aproximación integral del conjunto de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y control glucémico).

Selección de fármacos orales al inicio del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

La elección de un fármaco oral concreto (o de una combinación) se fundamenta en el mecanismo fisiopatológico de actuación, las recomendaciones generales de las GPC, revi-

siones sistemáticas y en el análisis de los datos de ensayos clínicos y estudios observacionales, aunque cabe resaltar que en algunas situaciones resulta particularmente difícil recomendar el uso de una determinada clase de agentes orales frente a otra, dada la falta de evidencia procedente de ensayos clínicos controlados aleatorios comparando directamente las diferentes clases de medicamentos.

En conjunto, los aspectos a considerar son: a) potencia o eficacia en el descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c); b) seguridad, especialmente el riesgo de hipoglucemia; c) fisiopatología de la diabetes, evaluando el predominio de insulinoresistencia frente a deficiencia insulínica; d) grado de control previo; e) complicaciones o patologías asociadas del paciente; f) efectos secundarios y tolerancia; g) influencia en el peso; h) impacto preferente sobre la glucemia basal o posprandial; i) coste, y j) preservación de las células beta.

Algoritmo de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes

En líneas generales, las GPC recomiendan comenzar con modificaciones en el estilo de vida junto al tratamiento farmacológico con metformina, salvo intolerancia manifiesta o contraindicación, desde el diagnóstico, aunque no de forma uniforme. En caso de intolerancia o contraindicación manifiesta a la metformina, se puede considerar el uso de una sulfonilurea (SU) de segunda generación o glinidas (repaglinida) como fármaco alternativo de primera línea, siendo de elección gliclazida de liberación prolongada, glimepirida o

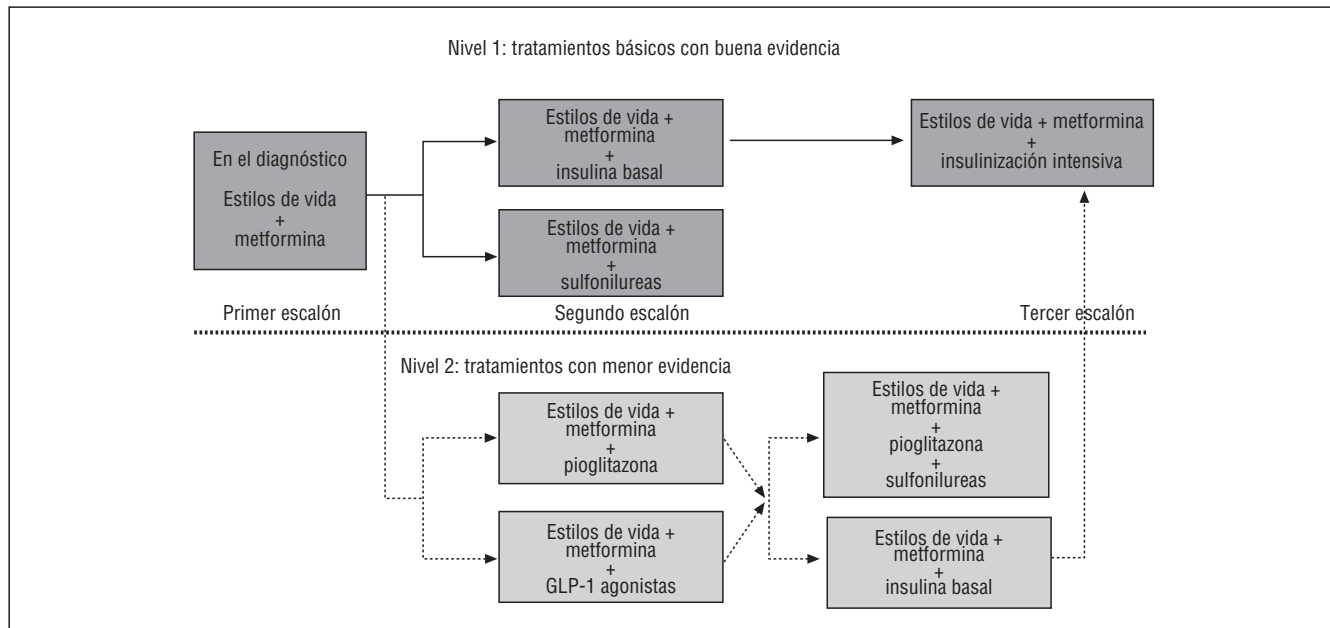


Figura 1 Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. ADA/ EASD, 2009. GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

glipizida, evitando la glibenclamida y la clorpropamida por su mayor riesgo de provocar hipoglucemias. Otras opciones incluyen un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), una glitazona, o un inhibidor de la α -glucosidasa.

El algoritmo de la American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (ADA/ EASD)¹ propone asociar metformina junto a las modificaciones de estilo de vida (MEV) al inicio. Otros consensos, como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)², la Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines³ o la International Diabetes Federation (IDF)⁴, proponen utilizar metformina después de un período de aproximadamente 3 meses tras el inicio de MEV si no se alcanzan los objetivos de A1c < 6,5-7%.

La evolución de la enfermedad obliga al tratamiento combinado progresivo como parte de la historia natural de la pérdida de masa celular beta pancreática. En este segundo escalón terapéutico, hay divergencias entre las distintas GPC. El algoritmo de consenso establecido por la ADA/ EASD¹ (fig. 1) considera, de forma un tanto artificiosa, 2 niveles de intervención farmacológica cuando fracasa el tratamiento con cambios en el estilo de vida y metformina. El primer nivel (terapias bien validadas) incluye SU o insulina y, posteriormente, intensificación de la terapia insulínica. El segundo nivel (terapias menos validadas), incluye los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) o pioglitazona como segundo escalón. Dicho algoritmo ha recibido muchas críticas, ya que no considera, lo suficiente, aspectos fisiopatológicos relevantes en la DM2 que hoy conocemos con más profundidad⁵. En este consenso se desaconseja la glibenclamida y la clorpropamida por su riesgo de hipoglucemias, retirando las SU al iniciar el tratamiento con insulina basal y no incluye los inhibidores de la DPP-4.

El algoritmo de tratamiento de la NICE² (fig. 2) considera a las SU en caso de intolerancia a la metformina, especial-

mente si no hay sobrepeso o se requiere una rápida respuesta a la hiperglucemia, y a las glitazonas si hay problemas de hipoglucemias con las SU. Los fármacos con acción incretina (inhibidores de la DPP-4 y agonistas del receptor de GLP-1) se plantean como alternativas terapéuticas a los tratamientos convencionales por su particular mecanismo de acción. Se considera el tratamiento con exenatida en individuos con índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m² y si hay repercusiones psicológicas y/ o médicas debidas a la obesidad. La disponibilidad de estudios a medio y largo plazo con estos fármacos nos permitirá confirmar la efectividad de dichas opciones y modificar los algoritmos de intervención actuales.

La Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud, Red GEDAPS⁶ (fig. 3), propone un algoritmo muy próximo al de la NICE; así, en el segundo nivel se puede añadir todo tipo de fármacos orales, dejando los agonistas del receptor de GLP-1 como alternativa a la insulinización en el tercer nivel, siempre que el IMC sea > 35 kg/m². Considera la insulina basal en segundo nivel sólo en muy determinados casos.

La más reciente aportación de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE/ ACE)⁷ (fig. 4) aporta aspectos importantes, como la clasificación de los tratamientos por valores de HbA1c y la oportunidad de utilizar cualquier fármaco oral desde el inicio en el primer escalón.

Grupos de fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia (tabla 1)

Metformina

La metformina suprime la producción hepática de glucosa (disminuye la neoglucogénesis y la glucogenólisis), mejora

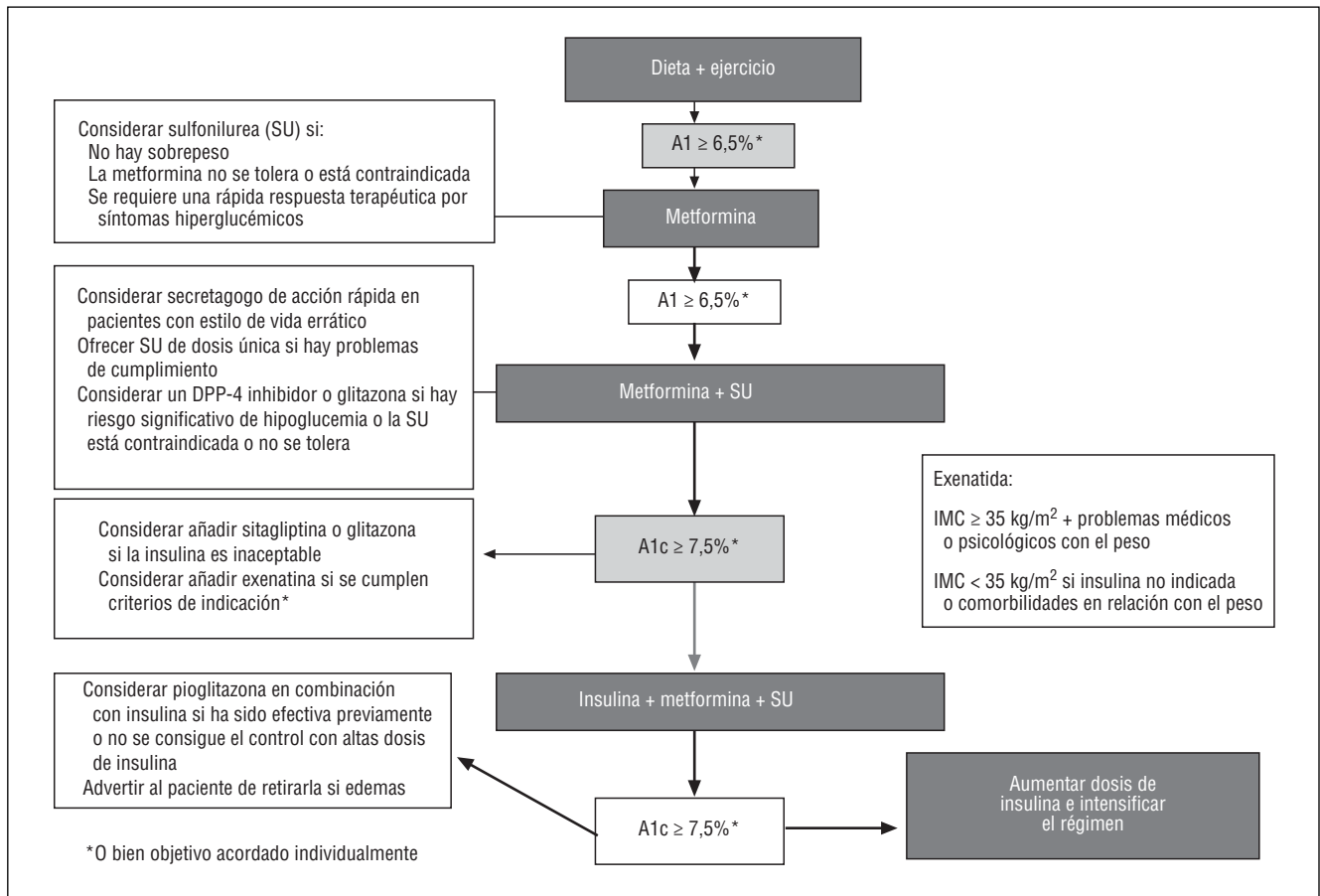


Figura 2 Algoritmo modificado de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. NICE, 2009. DPP-4: dipeptidilpeptidasa-4; IMC: índice de masa corporal.

la acción de la insulina, el perfil lipídico y disminuye el peso. Es el único fármaco que ha demostrado disminuir la morbilidad asociada a la diabetes. Los principales efectos secundarios son de tipo gastrointestinal, como diarrea, incontinencia fecal y malestar abdominal tipo flatulencia. Para mejorar la tolerancia, se recomienda titular la dosis¹: tomar el fármaco (medio comprimido, preferentemente con la cena) y subir medio comprimido cada 4-5 días si la tolerancia es buena. Las dosis máximas recomendadas son de 850-1.000 mg/ 8-12 h (dosis máxima 2.550 mg/ día).

Sulfonilureas

Las SU estimulan la segunda fase de la secreción de insulina tras la ingesta. En la mayoría de las guías se consideran como tratamiento de elección tras el fracaso de la monoterapia con metformina, debido a su amplia experiencia y a su eficacia demostrada en los ensayos clínicos, donde han demostrado la prevención de complicaciones microangiopáticas. Su principal limitante es el riesgo de hipoglucemias, especialmente con la glibenclamida y la clorpropamida. Se recomienda preferentemente la glicazida de liberación prolongada⁸, glimepirida o glipizida. Su efecto real sobre la mortalidad cardiovascular es controvertido. El grupo tratado en combinación con metformina en el UKPDS⁹ presentó mayor mortalidad, confirmada por otros estudios observa-

ciones, aunque sin poder excluir el efecto de otras variables de confusión. Inducen aumento de peso y los efectos sobre otros componentes del síndrome metabólico son neutros o desfavorables. La duración del efecto puede ser menor frente a glitazonas, al menos en monoterapia¹⁰.

Glinidas

Las glinidas son secretagogos similares a las SU, pero con un inicio de acción más rápido y una duración más corta. La repaglinida tiene una eficacia similar a otros fármacos orales, aunque menor en el caso de nateglinida. Las hipoglucemias son menos frecuentes, más leves y producen menor ganancia de peso que las SU. Pueden administrarse incluso en fases avanzadas de enfermedad renal crónica. La posología es más incómoda y son más caras.

Glitazonas

Rosiglitazona y pioglitazona aumentan la sensibilidad a la insulina en la captación de glucosa, fundamentalmente en el tejido adiposo y muscular, y requieren varias semanas para conseguir su máxima eficacia. En monoterapia pueden mantener el control metabólico más tiempo que SU o metformina¹⁰. Hay diferencias entre pioglitazona y rosiglitazona en la acción sobre lípidos. Aumentan el riesgo de ganancia de

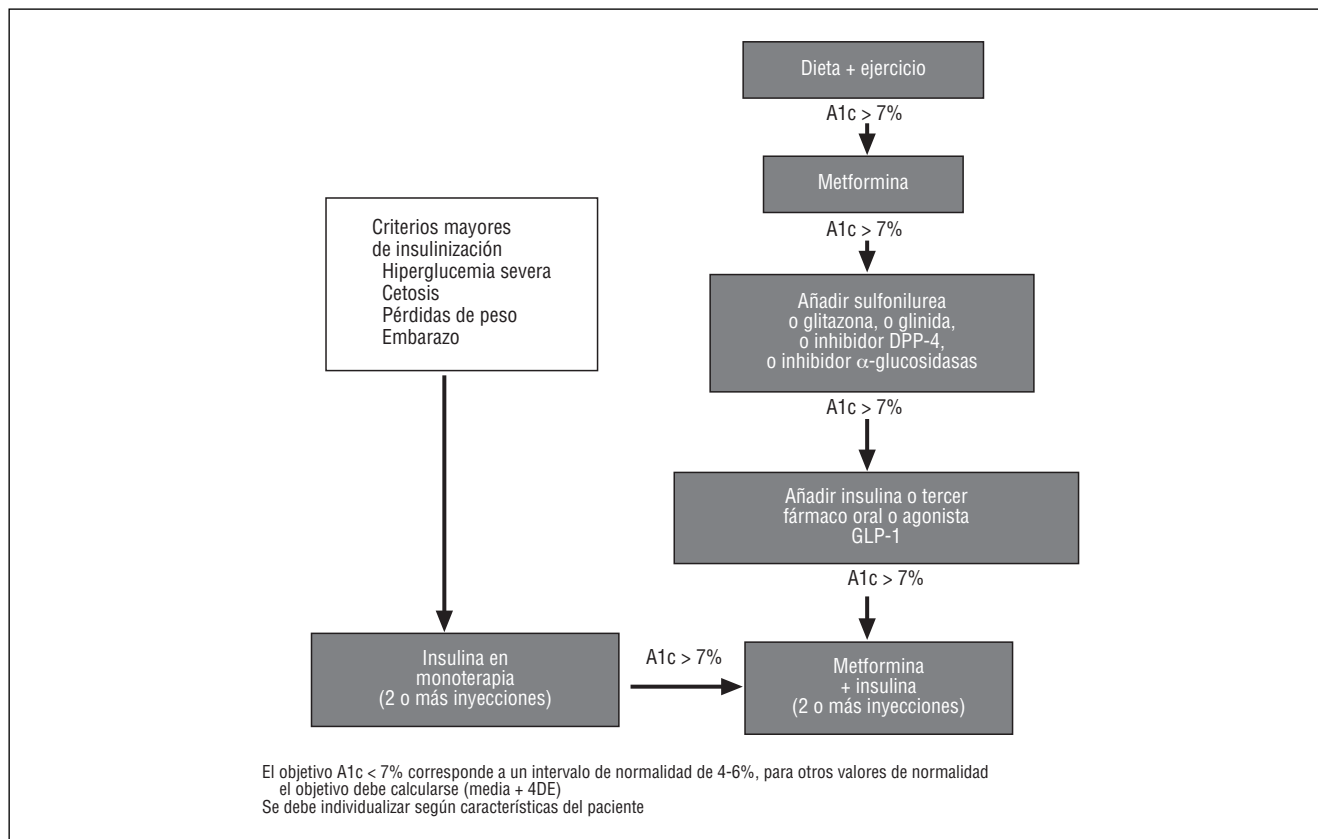


Figura 3 Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. GEDAPS, 2009. DE: desviación estándar; DPP-4: dipeptidilpeptidasa-4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

peso, edemas, insuficiencia cardíaca (IC) y fracturas distales. Aunque la rosiglitazona se relacionó con un aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM)¹¹, el estudio RECORD no ha confirmado ni aumento de riesgo de IAM ni de mortalidad¹². La combinación de glitazonas con metformina no presenta riesgo importante de hipoglucemias y puede tener un papel primordial en pacientes con síndrome metabólico severo y/o hepatopatía grasa no alcohólica.

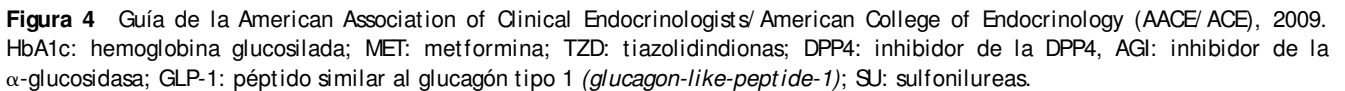
Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4

Los inhibidores de la DPP-4 aumentan la disponibilidad de GLP-1 y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa para ejercer su efecto sobre la secreción de insulina e inhibición de glucagón, al inhibir la enzima que degrada el GLP-1 activo. En algunos modelos in vitro y preclínicos mejoran la población de células beta. El aumento de la secreción de insulina e inhibición de glucagón es dependiente de la glucosa, por lo que no producen hipoglucemias significativas si se asocian con sensibilizantes. Tienen un efecto neutro sobre el peso. La experiencia en su uso es menor, dado que no tenemos todavía estudios en morbilidad o mortalidad micro o macrovascular. La eficacia de los inhibidores de la DPP-4, valorada en metaanálisis¹³, parece menor. Sin embargo, en las comparaciones directas frente a glitazonas y SU en monoterapia o asociadas a metformina, la diferencia es estrecha y el efecto de la combinación con metformi-

na es sinérgico. Stagliptina, vildagliptina y saxagliptina producen escasos efectos secundarios como infecciones nasofaríngeas y urinarias, y cefaleas. Sin embargo, los datos de seguridad a largo plazo son escasos y su coste es mayor.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del receptor de GLP-1 reproducen los efectos de GLP-1, con resistencia a la desactivación por DPP-4. Su potencia es equiparable al resto de los fármacos orales, y similar a la insulina basal en algunos estudios^{14,15}. La acción posprandial es predominante. Favorecen la pérdida de peso y actúan de manera beneficiosa frente al resto de los factores de riesgo asociados al síndrome metabólico¹⁶, reducción de la presión arterial, del peso, mejoría de la lipemia posprandial, de la contractilidad miocárdica y de la función endotelial. La secreción de insulina y la inhibición del glucagón siguen siendo dependientes de la glucosa, por lo que es mínimo el riesgo de hipoglucemias. La experiencia en el momento actual es escasa, siendo los estudios de mayor duración de 3 años, sin conocimiento de efecto sobre micro o macroangiopatía. Los efectos adversos más frecuentes suelen ser gastrointestinales, principalmente náuseas y vómitos, que mejoran con el tiempo. La vía de administración subcutánea y su elevado precio son los principales limitantes para su uso clínico¹⁷.



—**Inhibidores de la α -glucosidasa.** Actúan retrasando la absorción intestinal de los polisacáridos. Su acción es posprandial y no aumentan el riesgo de hipoglucemias en combinación con metformina. Sin embargo, su eficacia

Tabla 1 Beneficio y riesgo de los fármacos antidiabéticos

	Metformina	Inhibidores de la DPP-4	Agonistas del receptor GLP-1	Sulfonilureas	Glinidas	Glitazonas	Inhibidores de la α -glucosidasa	Insulina
Actúa sobre la glucemia posprandial	✓	✓✓	✓✓✓	✓✓	✓✓	✓	✓✓	✓✓✓
Actúa sobre la glucemia basal	✓✓	✓	✓	✓✓	✓	✓✓	Neutro	✓✓✓
Peso	Disminuye	Neutro	Disminuye	Aumento ligero	Aumento ligero	Aumento moderado	Neutro	Aumento ligero-moderado
Hipoglucemia	Neutro	Neutro	Neutro	Moderado	Ligero	Neutro	Neutro	Moderado-severo
Síntomas gastrointestinales	Moderado	Neutro	Moderado	Neutro	Neutro	Neutro	Moderado	Neutro
Riesgo de uso en insuficiencia renal	Severo	Reducir dosis	Moderado	Moderado	Neutro	Ligero	Neutro	Moderado
Contraindicado en fallo hepático o riesgo de acidosis láctica	Severo	Neutro	Neutro	Moderado	Moderado	Moderado	Neutro	Neutro
IC/edemas	Contraindicado en IC	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Ligero-moderado	Neutro	Neutro
Fracturas	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Contraindicado en clase funcional 3-4	Neutro	Neutro

DPP-4: dipeptidilpeptidasa-4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; IC: insuficiencia cardíaca. Modificada de Guía AACE/ AOE (www.aace.com/pub).

en términos de disminución de HbA1c es escasa y los efectos secundarios gastrointestinales intensos, aunque no graves.

—*Fármacos antiobesidad*. Fluoxetina u orlistat pueden tener un efecto modesto en el control glucémico, pero añaden sus propios efectos secundarios al tratamiento hipoglucemiante. La sibutramina ha sido recientemente retirada del uso clínico.

—*Colesevelam*. Es un secuestrador de ácidos biliares, que añade a su efecto sobre colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad una capacidad de disminución de HbA1c modesta, con efectos secundario gastrointestinales.

Seguridad y tolerabilidad

La controversia sobre la seguridad de los fármacos orales y de las insulinas es objeto de continua revisión. La metformina se considera el fármaco oral de primera línea en todos los pacientes con DM2. Hace años era temido el posible efecto de acidosis láctica. Situaciones como el alcoholismo crónico, la desnutrición, la insuficiencia respiratoria severa y la gestación o lactancia deben hacernos reconsiderar este tratamiento. Diversos autores proponen la retirada de algunas contraindicaciones actualmente reflejadas en la ficha técnica de la metformina (IC crónica, interrupción del tratamiento 2 días antes de la cirugía o administración de contrastes radiológicos) o su modificación (límite de aclaramiento de creatinina $Cl_{CR} < 30$ ml/min en pacientes con insuficiencia renal crónica en lugar de < 60 ml/min), relacionadas con el riesgo de acidosis láctica identificado inicialmente y consideradas obsoletas a la luz de la revisión sistemática¹⁴ de la evidencia acumulada que avala la seguridad de la metformina.

La seguridad cardiovascular del tratamiento intensivo de la hiperglucemia en los pacientes con DM2, y en particular con determinados agentes, es un debate abierto. Sin embargo, metaanálisis recientes^{18,19} y los resultados de importantes ensayos clínicos parecen aportar una visión más tranquilizadora de este problema sustancial¹². Los resultados de un reciente estudio retrospectivo de cohorte²⁰ en 91.520 pacientes diabéticos de la base de datos de medicina general de Reino Unido para investigar el riesgo de infarto de miocardio (IM), IC y mortalidad global asociados a los diferentes fármacos orales, entre varones y mujeres con diabetes, sugieren un perfil de riesgo más desfavorable de las SU con respecto a metformina. Por otro lado, no se confirmó el exceso de riesgo de IM asociado a rosiglitazona con respecto a metformina. Por último, la pioglitazona se asoció con una menor mortalidad global comparada con metformina y un mejor perfil de riesgo comparada con rosiglitazona. La mayor incidencia de fracturas óseas entre los pacientes que utilizaban glitazonas fue un dato inesperado que se halló al analizar estudios realizados con otros objetivos. El análisis más completo se debe al metaanálisis de Loke et al²¹, en el que se concluye que su uso dobla el riesgo de fracturas en las mujeres siendo el efecto no significativo en varones.

En el último año, se ha generado un imprevisto debate acerca de la relación entre diabetes y cáncer²². Estudios epidemiológicos han mostrado que la DM2 se asocia a un

aumento significativo del riesgo de ciertos tipos de cáncer. Estos tumores han sido relacionados con la obesidad y la resistencia a la insulina. Sorprendentemente, este riesgo no ha recibido una atención apropiada por considerarlo inevitable. La realidad no confirma esta creencia, ya que estudios recientes señalan que el tratamiento con metformina y, quizás, glitazonas puede reducir el riesgo de presentar ciertos cánceres a través de diversos mecanismos. La relación entre insulina y cáncer²⁴ ha suscitado máximo interés por su plausibilidad biológica. La asociación entre un determinado análogo de insulina y el aumento en el riesgo de cáncer sobre la base de ciertos estudios observacionales de diseño controvertido²⁴⁻²⁷ ha provocado el posicionamiento de diversas sociedades científicas confirmando la seguridad de la insulina glargina. Aunque, por el momento, el significado clínico es incierto, indica la necesidad de realizar más análisis que clarifiquen la situación.

Conclusiones

El tratamiento de la DM2 se dirige a la reducción de las complicaciones microvasculares, macrovasculares y la mortalidad prematura, lo que requiere una aproximación integral al tratamiento (hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y control glucémico). El manejo de la hiperglucemia exige decisiones que dependen, entre otros, de aspectos individuales del paciente (edad, comorbilidad, duración de la enfermedad, presencia de complicaciones, grado de HbA1c, etc.). Las recomendaciones más recientes de las GPC incorporan algoritmos de decisiones que se aproximan a la individualización terapéutica.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al; American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. Nice Clinical Guideline 66. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG066>
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008: clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32 Suppl 1:1-2001.
- International Diabetes Federation Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005. Disponible en: <http://www.idf.org/Guidelines>
- DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
- Fed de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud RedGedaps. Nuevo algoritmo de tratamiento de la DM2. RedGedaps-2009. Disponible en: <http://www.redgedaps.org/index.php>
- Fodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15:540-59.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al; and the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- 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.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-35.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147:386-99.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:559-69.
- Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: effects beyond glycaemic control. *Am J Med*. 2009;122 Suppl 1:25-36.
- Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:436-47.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Netherrcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.
- Tzoulaki I, Molokhia M, Curcio V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;339:B4731.
- Loke Y, Singh S, Furberg C. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:32-9.
- Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*. 2009;52:1699-708.
- Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care*. 2010;33:428-33.

24. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52:1732-44.
25. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009;52:1745-54.
26. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009;52:1755-65.
27. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1766-77.