

Guía de actualización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones

Terapia combinada

A. MACÍAS BATISTA, I. PEIRÓ MARTÍNEZ
Y P.L. DE PABLOS VELASCO

*Sevicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Gran Canaria
Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas. Las Palmas de Gran
Canaria. España.*

COMBINATION THERAPY

Many studies have shown that glycemic control prevents microvascular complications in diabetic patients. Currently, there are several kinds of hypoglycemic agents and forms of insulin to achieve this goal. Given the progressive nature of type 2 diabetes, a combination of drugs is usually required. In addition, the association of drugs that act through different mechanisms improves glycemic control. The European Association for the Study of Diabetes/American Diabetes Association guidelines recommend that initial treatment consist of lifestyle modifications and metformin therapy. If the target objective is not achieved, a second hypoglycemic agent or insulin should be added within 2 or 3 months. If these measures are still insufficient, insulin should be added or treatment intensified. If HbA_{1c} levels are below 8%, 3 oral hypoglycemic agents can be combined.

Key words: Type 2 diabetes. Metabolic control. Oral hypoglycemic agents. Insulin.

Está ampliamente demostrado que el control glucémico previene la aparición de complicaciones microvasculares. En la actualidad, contamos con varios tipos de antidiabéticos orales (ADO) e insulinas para lograr este objetivo. Dada la evolución natural de la diabetes, lo habitual es que sea necesaria la asociación de varios fármacos para lograr los objetivos deseados en su control. Además, se ha demostrado que la asociación de fármacos que actúen por diferentes mecanismos da lugar a una mejoría en el control metabólico.

A este respecto, la guía EASD/ADA recomienda, tras el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, comenzar el tratamiento con cambios en el estilo de vida y la administración de metformina. Si esto no logra un adecuado control glucémico, recomienda añadir un segundo ADO o insulina en un plazo de 2-3 meses. Y, en un tercer paso, si con esto tampoco se consiguen los objetivos deseados, se podría asociar insulina o intensificar el tratamiento con ésta. En el caso de una hemoglobina glucosilada < 8% se puede plantear la asociación de 3 ADO.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Control metabólico. Antidiabéticos orales. Insulina.

INTRODUCCIÓN

Dada la fisiopatología, la evolución natural de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los actuales objetivos de control glucémico, es indudable que la inmensa mayoría de los pacientes con DM2 precisará más de un fármaco para controlar su enfermedad.

En el estudio UKPDS, sólo el 50% de los pacientes en monoterapia presentaba una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) < 7% a los 5 años y el 25% a los 9 años del inicio clínico de la enfermedad¹.

El estudio ADOPT, un ensayo clínico que tenía como objetivo valorar qué fármaco, entre glibenclamida, metformina y rosiglitazona, mantiene durante más tiempo al paciente controlado, demostró que los pacientes tratados con rosiglitazona mantenían durante más tiempo el control glucémico. El porcentaje de pacientes con hiperglucemia superior al objetivo a los 5 años de tratamiento fue del 34, el 21 y el 15% en aquellos tratados con glibenclamida, metformina y rosiglitazona, respectivamente. La otra conclusión del estudio es que se precisa la combinación de fármacos para mantener el control glucémico pasados unos pocos años².

La indicación de la terapia combinada no sólo se basa en la incapacidad de mantener el control glucémico de manera continuada, sino también en el hecho probado de la acción sinérgica de diferentes fármacos³⁻⁵.

En 2004, la Sociedad Española de Diabetes publicó una actualización de los «Criterios y pautas de terapia combinada en la DM2»⁶. Nuestra revisión pretende ser una puesta al día de los hallazgos realizados en esta área en continua expansión. En estos últimos años han aparecido nuevos fármacos y se han conocido los resultados de importantes ensayos clíni-

Correspondencia: Dra. A. Macías Batista.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria. España.
Correo electrónico: aliciamaba@wanadoo.es

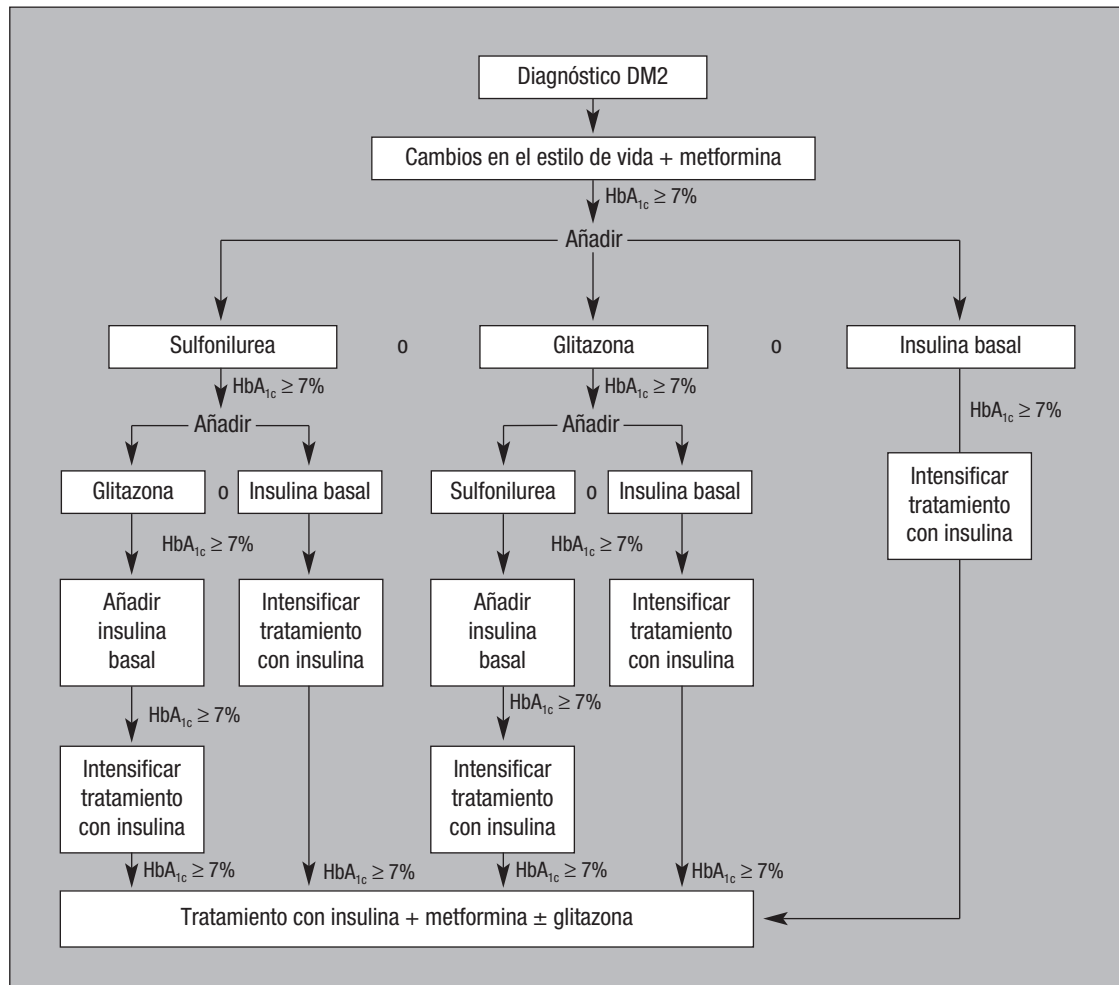


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) recomendado por la guía ADA/EASD⁷.

cos que, evidentemente, usados adecuadamente nos pueden ayudar a lograr un mejor control metabólico en el paciente con DM2.

Con este panorama, creemos que es apropiado revisar las ventajas, los inconvenientes y las nuevas posibilidades terapéuticas que nos ofrece el arsenal terapéutico con el que contamos en la actualidad, siendo conscientes de que este tema está en continuo cambio y que próximamente dispondremos de nuevos antidiabéticos orales (ADO) e insulinas, así como de los resultados de ensayos clínicos que aumentarán nuestro conocimiento.

BASES Y ALGORITMO DEL TRATAMIENTO

La última guía para el abordaje de la DM2, fruto del consenso entre la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), recomienda empezar el tratamiento por cambios en el estilo de vida y la administración de metformina⁷.

La base para recomendar iniciar el tratamiento farmacológico con metformina está en los resultados del UKPDS⁸. En este estudio, el subgrupo de pacientes obesos tuvo una menor morbilidad cardiovascular. En este consenso se recomienda aumentar la dosis hasta alcanzar la máxima eficaz o tolerada en aproximadamente 1-2 meses.

Si con la metformina no se consiguen los objetivos terapéuticos, se deberá pasar al siguiente escalón del tratamiento, que consiste en añadir un segundo ADO o insulina. Si aun así no se logra un buen control, se deberá pasar al tercer escalón, añadiendo un tercer fármaco o iniciando el tratamiento con insulina. Se recomienda esperar una media de 2-3 meses antes de modificar el tratamiento⁷ (fig. 1). En el caso de hiperglucemia severa (mayor de 300 mg/dl), cetonuria o clínica cardinal, el tratamiento de elección se considera la insulina, ya que todo esto son signos y síntomas de un grave déficit de insulina. En algunos casos se podrá suspender posteriormente la insulina y pasar a tratamiento con antidiabéticos orales.

Los objetivos deseables son, en términos generales, los señalados en la tabla 1⁹, que lógicamente se individualizarán dependiendo de la edad del paciente, la tendencia a la hipoglucemia, las enfermedades concomitantes, etc.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que el buen control glucémico disminuye la incidencia de complicaciones microvasculares en la DM2^{8,10} y que, para conseguir una disminución de los episodios cardiovasculares, es necesario un abordaje multifactorial de todos los factores de riesgo cardiovascular¹¹.

Aunque éste no es el objetivo de este artículo, creemos que es importante recalcar que la educación diabetológica

TABLA 1. Resumen de recomendaciones para adultos diabéticos no gestantes, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA)

	Objetivos
HbA _{1c}	< 7%
Glucemia basal y preprandial	90-130 mg/dl
Glucemia posprandial	< 180 mg/dl
cLDL	< 100 mg/dl
cHDL	> 40 mg/dl
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Presión arterial	< 130/80 mmHg
Tabaco	No

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada.

es otro pilar fundamental en el abordaje de estos pacientes. Como parte de la educación diabetológica, es importante que el paciente conozca desde el principio que, en la evolución natural de su enfermedad, lo más probable es que llegue un momento en que tenga que tomar varios fármacos o administrarse insulina, para controlar su diabetes de forma adecuada y que esto no significa que el paciente esté haciendo algo mal, ni que la evolución de la enfermedad sea mala. Desde el principio del diagnóstico se debe concienciar al paciente de cuál será posiblemente la evolución de su enfermedad, planteándole de una forma optimista las posibilidades terapéuticas con las que contamos. De esta manera, seguramente, el paciente irá asumiendo como algo natural los cambios en el tratamiento y los aceptará mejor.

COMBINACIÓN DE 2 ANTIDIABÉTICOS ORALES

Metformina-sulfonilurea

Con esta combinación se actúa en los 2 mecanismos fisiopatológicos básicos de la DM2 (disminución de la secreción de insulina y resistencia a la acción de ésta). Los beneficios de su asociación se han demostrado en numerosos estudios. La disminución de la HbA_{1c} varía entre 2,2¹², 1,6¹³, 0,75¹⁴ y 1,06 puntos¹⁵; sin embargo, la tasa de hipoglucemia sintomática con esta asociación es próxima al 12,6%.

La efectividad de la asociación sulfonilurea con metformina dura una media de 7,9 años¹⁶; además, se ha demostrado que con la combinación de ambos fármacos a bajas dosis se logra un mejor control glucémico que con uno solo a dosis elevada¹⁷⁻²⁰.

En el estudio UKPDS se observó un aumento de la mortalidad en un grupo de pacientes que usó la combinación de metformina y sulfonilurea, en comparación con los que sólo usaban sulfonilurea²¹. Posteriormente, se observó que esto sólo sucedió en los pacientes con una duración de la enfermedad mayor, a los que se les había añadido la sulfonilurea en segundo lugar y, además, aunque la mortalidad fue mayor, el número de eventos cardiovasculares fue similar. Por el contrario, Johnson et al encontraron que los pacientes inicialmente tratados con metformina sola o asociada a sulfonilurea presentaron menor mortalidad general y cardiovascular que los que recibieron tratamiento con sulfonilurea desde el principio²².

En otro estudio observacional retrospectivo se observó una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con sulfonilureas solas o en combinación con metformina que en aquéllos tratados sólo con metformina²³.

Metformina-glinida

Esta asociación es similar a la de sulfonilurea con metformina, pero se dispone de menos experiencia. Estaría indica-

da en pacientes con un gran riesgo de hipoglucemia, con horarios de comidas irregulares o con predominio de hiperglucemia posprandial.

En un estudio, en pacientes tratados con metformina, la adición de repaglinida antes de las 3 principales comidas consiguió disminuciones de HbA_{1c} de 1,1 puntos²⁴. Con nateglinida-metformina frente a metformina sola se observó una disminución de 0,8 puntos²⁵. En otro estudio, en el que se compararon ambas en combinación con metformina, durante 16 semanas, se logró un descenso de la HbA_{1c} de 1,3 puntos con 5 mg de repaglinida al día y 0,7 puntos con 360 mg de nateglinida al día, sin observarse diferencias significativas con respecto a los efectos secundarios²⁶.

Gerich et al²⁷ compararon la diferencia entre la asociación metformina-glibenclamida frente a metformina-nateglinida. Con ambas se logró una mejoría de la HbA_{1c} similar, pero con la primera combinación fue mejor la glucemia basal y con la segunda, la posprandial con respecto a la preprandial y, además, la incidencia de hipoglucemia fue menor.

Metformina-glitazonas

Aunque ambas actúan sobre la resistencia a la insulina, las 2 lo hacen en diferentes ámbitos, por lo que sus acciones se ven potenciadas. Considerando el mecanismo de acción, la combinación de estos 2 fármacos podría ser la primera opción a la hora de asociar fármacos en diabéticos con obesidad.

Hershon y Hershon²⁸, basándose en el estudio con una cohorte de 207 pacientes seguidos durante un año, demostraron que las glitazonas mejoraban el control glucémico tanto en monoterapia como asociadas a metformina, sulfonilureas, la combinación de ambas, insulina sola o insulina en combinación con otros antidiabéticos orales.

En un reciente ensayo clínico aleatorizado en pacientes con DM2 mal controlados, en tratamiento con metformina, se compararon las diferencias existentes al añadirles glimepirida o pioglitazona durante 26 semanas. Las 2 lograron una mejoría similar en el control glucémico. La glimepirida lo logró más rápidamente, pero con una tasa de hipoglucemias mayor, mientras que los pacientes tratados con pioglitazona presentaron una tasa de edema mayor²⁹.

En otro estudio se comparó la combinación de metformina y glibenclamida frente a la de metformina y rosiglitazona. A las 24 semanas, con la primera se logró una disminución de la HbA_{1c} de 1,5 puntos y con la segunda, de 1,1 puntos, diferencia que fue significativa. En el 4% de los pacientes con glibenclamida-metformina se cambió el tratamiento por hipoglucemia sintomática, y lo mismo ocurrió en el 3% de los que recibieron metformina-rosiglitazona, por hiperglucemia persistente³⁰.

Otro estudio mostró que pioglitazona asociada a metformina disminuye más la glucemia posprandial e incrementa más el índice de sensibilidad a la insulina que la combinación glicacida-metformina³¹. Derosa et al³² observaron que la combinación rosiglitazona-metformina se asociaba a una mejoría significativa de todos los parámetros relacionados con la resistencia a la insulina en comparación con metformina-glimepirida; mientras que esta última combinación produjo una mejoría en la hipercolesterolemia.

Hanefeld et al³³ compararon la evolución a 3,5 años de un grupo de pacientes tratados con metformina y 30 mg de pioglitazona con otro en tratamiento con metformina y 3,5 mg de glibenclamida, y observaron que la tasa de progresión a tratamiento con insulina fue del 6,6% en el grupo de pioglitazona y del 16,4% en el de glibenclamida; estos datos son concordantes con los resultados del estudio ADOPT, en los que se demostró que la tasa de fracaso del control metabóli-

co se produce mucho más tarde en los pacientes tratados con rosiglitazona que en los tratados con glibenclamida².

Diferencias en marcadores de riesgo vascular al añadir glitazona frente a sulfonilurea

Derosa et al³⁴ observaron que, al añadir pioglitazona a la metformina, además de lograrse una disminución significativa de la HbA_{1c}, se mejoraba el colesterol total, el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), los triglicéridos, la lipoproteína (a) y la homocisteína³⁴.

Con la asociación de rosiglitazona-metformina se ha observado una mejoría en el control de la presión arterial en comparación con glimepirida-metformina³⁵ y en determinados marcadores del riesgo cardiovascular (proteína C reactiva, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 [PAI-1], MMP-9) en comparación con la metformina sola³⁶.

La adición de pioglitazona a la metformina en comparación con la adición de glicazida ha demostrado que produce un aumento significativo del cHDL y disminución de triglicéridos, que se mantiene al menos durante 2 años³⁷.

Lo que queda por demostrar es si la mejoría de la resistencia a la insulina y de los marcadores de riesgo vascular que se produce con esta combinación de fármacos se corresponde con una disminución de los episodios cardiovasculares. En el estudio PROactive³⁸ se valoró el impacto del tratamiento con pioglitazona en el tiempo de aparición de una variable combinada que incluía: muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, síndrome coronario agudo, ictus y procesos de revascularización. El objetivo secundario fue una variable combinada de mortalidad, infarto de miocardio no mortal e ictus. El resultado fue una diferencia no significativa en la variable principal y un descenso del 16% del riesgo relativo en la variable secundaria; asimismo, se observó una importante diferencia a favor de la pioglitazona en el tiempo hasta precisar insulinización permanente, lo que confirma los estudios previos³³.

Metformina-inhibidores de las alfa-glucosidasas

Con esta combinación se consiguen descensos más discretos de la HbA_{1c} que con las combinaciones anteriores. Al añadir acarbosa a la metformina se ha observado una disminución de la HbA_{1c} de 0,65³⁹, 0,7⁴⁰ y 1,02 puntos⁴¹ respecto al placebo en diferentes estudios. En todos ellos se describió un aumento de efectos secundarios gastrointestinales con este tratamiento.

Con el miglitol se ha descrito una disminución de la HbA_{1c} de 0,21 puntos al añadirlo a la metformina, frente a un aumento de 0,22 al añadir placebo tras 32 semanas de tratamiento⁴². Comparando el tratamiento con metformina sola frente a metformina con miglitol se observó una disminución de la HbA_{1c} de 1,25 puntos con el primer tratamiento y de 1,78 puntos con el segundo⁴³.

COMBINACIÓN DE 3 ANTIDIABÉTICOS ORALES

Metformina-sulfonilurea-glitazona

En la actualidad, ya se ha demostrado que la adición de una glitazona al tratamiento combinado de metformina-sulfonilurea supone una mejoría del control metabólico sin efectos secundarios relevantes. Así, por ejemplo, Kiayias et al⁴⁴ observaron que, al añadir rosiglitazona a pacientes en tratamiento con dosis máximas de metformina y glimepirida, se logró una disminución de la HbA_{1c} de 1,1 puntos con 4 mg de rosiglitazona y de 1,4 con 8 mg. El tratamiento fue

bien tolerado, no hubo efectos secundarios en el hígado, la hipoglucemia fue el efecto secundario más frecuente y la media de incremento de peso fue de 4,2 y 4,6 kg con 4 y 8 mg, respectivamente. Orbay et al⁴⁵ obtuvieron resultados similares, y observaron, además, una disminución de los valores de insulina.

Igualmente, se ha observado que en pacientes en tratamiento con metformina y rosiglitazona o pioglitazona, la HbA_{1c} mejora significativamente al añadir glimepirida⁴⁶.

En algunos estudios se ha intentado calcular la durabilidad de la eficacia de la triple terapia. Bell y Ovalle⁴⁷ observaron que después de 3 años de triple terapia, el 74% presentaba un buen control y el resto de pacientes precisó insulina. En otro estudio, la adición de tiazolidinadiona a la combinación de metformina y sulfonilurea permitió que el 55% de los pacientes a 6 años mantuviera un buen control con la triple terapia⁴⁸. No se han encontrado diferencias en la respuesta en la triple terapia entre la rosiglitazona y la pioglitazona⁴⁹.

Metformina-sulfonilurea-inhibidores de la alfa-glucosidasa

Con esta combinación también se conseguiría un efecto sinérgico, con lo que se lograría una mayor disminución de la HbA_{1c}. No obstante, se debe tener en cuenta que esta combinación podría implicar tomar hasta 9 comprimidos diarios y que la adición de una alfa-glucosidasa da lugar a disminuciones discretas de la HbA_{1c} (entre 0,5 y 1). En el estudio de Standl et al⁵⁰ se observó una disminución media de la HbA_{1c} de 0,5 a las 24 semanas de añadir miglitol a 154 pacientes tratados con sulfonilurea y metformina. En un estudio realizado sólo en 11 pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con metformina y sulfonilurea, la adición de acarbosa dio lugar a una mejoría de la HbA_{1c} de 1,4 puntos⁵¹.

COMBINACIÓN DE INSULINA CON ANTIDIABÉTICOS ORALES

Una vez llegados al punto en el que un paciente presenta un mal control con 2 antidiabéticos orales, probablemente, hasta hace años, no se dudaba en suspenderlos y pautar tratamiento con insulina con 2 o 3 dosis al día, pero, actualmente, esto ha cambiado por completo y se nos ha abierto un abanico mucho más amplio de posibilidades.

Triple terapia oral frente a tratamiento con insulina en combinación con antidiabéticos orales

Ante un paciente mal controlado con 2 antidiabéticos orales, la guía EASD/ADA recomienda la utilización de insulina y considera la opción de añadir un tercer hipoglucemiante oral en el caso de que la HbA_{1c} sea menor del 8%.

Existen datos que apuntan que comenzar el tratamiento con insulina de forma temprana es beneficioso, aunque la evidencia es limitada. En el UKPDS 57⁵², se obtuvieron mayores beneficios en los pacientes a los que se administró insulina cuando la glucemia basal era mayor que 108 mg/dl que en los que siguieron un tratamiento convencional. También se ha visto que los pacientes que inician tratamiento con insulina desde el diagnóstico presentan una mejor HbA_{1c} que los que inician tratamiento con sulfonilureas⁵³. En una reciente revisión de los artículos publicados desde 1990 hasta 2004, Nelson y Palumbo⁵⁴ llegan a la conclusión de que añadir insulina en estadios tempranos de la diabetes proporciona un mejor control glucémico, sin mayor ganancia de peso ni de la tasa de hipoglucemia con respecto a otros tratamientos, disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares en un 25% y reduce la cantidad de insulina requerida para controlar la glucemia.

Recientemente, se han realizado varios estudios en que se ha comparado la triple terapia oral con el tratamiento combinado de insulina con hipoglucemiantes orales.

Schwartz et al⁵⁵ compararon el tratamiento de triple terapia oral con el tratamiento con insulina más metformina. Con ambos se lograron disminuciones similares de la HbA_{1c}, sin diferencias en el incremento de peso, pero la triple terapia oral fue más cara y un mayor porcentaje de sujetos abandonó este tratamiento por falta de eficacia o efectos secundarios.

Aljabri et al⁵⁶ compararon, en pacientes con mal control metabólico (HbA_{1c} > 8%) en tratamiento con metformina y sulfonilurea, la diferencia entre añadir pioglitazona o insulina NPH una vez al día a las 16 semanas. Ambos grupos lograron valores similares de HbA_{1c}. Los tratados con pioglitazona tuvieron menos hipoglucemias y mejoría del cHDL en comparación con los tratados con insulina.

Rosenstock et al⁵⁷ compararon, también en pacientes en tratamiento con sulfonilurea y metformina, cuál era la diferencia entre añadir rosiglitazona o insulina glargina. A las 24 semanas ambos grupos habían conseguido valores similares de HbA_{1c}, excepto los que partían de una HbA_{1c} mayor del 9,5%, que lograron un mejor control glucémico con la insulina que con la rosiglitazona. Los pacientes tratados con insulina tuvieron más hipoglucemias. El tratamiento con glitazona fue más caro y se asoció con un mayor aumento de peso, un mayor incremento del cHDL y un 15% de edema periférico.

Tratamiento con insulina sola frente al tratamiento con insulina asociada a antidiabéticos orales

Ante la pregunta de qué es mejor, si la insulina sola o combinada con ADO, la guía EASD/ADA recomienda seguir con los ADO cuando se comienza un tratamiento con insulina. Propone empezar por una insulina de acción intermedia o prolongada una vez al día (0,2 unidades por kg de peso) manteniendo los ADO. Si no se consigue un control adecuado, recomienda intensificar el tratamiento, que puede implicar añadir otros tipos de insulina y suspender algunos de los ADO, pero siempre se recomienda dejar la metformina y/o la glitazona junto con la insulina.

En un estudio, Chow et al⁵⁸ compararon las diferencias en pacientes con fallo secundario a ADO entre dejarlos (sulfonilurea y metformina) y añadir insulina una vez al día o suspender los ADO y pautar insulina 2 veces al día. Ambos tratamientos fueron efectivos y bien tolerados, pero la asociación de insulina a ADO se asoció a una menor ganancia de peso y a menores necesidades de insulina.

En un estudio realizado por Janka et al⁵⁹, un grupo de 371 pacientes con DM2 mal controlados en tratamiento con ADO (sulfonilureas y metformina) fueron aleatorizados a seguir tratamiento con glibenclámid, metformina e insulina glargina por la mañana, o insulina NPH al 70%/insulina regular al 30%, 2 veces al día sin ADO. Con el primer tratamiento se logró una mayor disminución de la HbA_{1c} (1,64 frente a 1,31) y de la glucemia en ayunas, con menor número de hipoglucemias.

Insulina asociada a diferentes antidiabéticos orales

Insulina-metformina

El beneficio de dejar la metformina ya se ha probado desde hace muchos años. Se ha demostrado que la adición de la metformina a la insulina disminuye las necesidades de ésta, minimiza el aumento de peso y mejora el control glucémico⁶⁰⁻⁶³. De hecho, en la actualidad, la guía EASD/ADA recomienda dejar el tratamiento con metformina en cualquier terapia con insulina.

Insulina-sulfonilurea

En un estudio realizado por Yki-Jarvinen et al⁶⁴, en el que se compararon diferentes pautas de tratamiento con insulina sola o insulina combinada con sulfonilurea, se observó, a los 3 meses, que el grupo que seguía tratamiento con 2 o 3 inyecciones de insulina al día logró un control metabólico semejante que los que recibían tratamiento con sulfonilurea e insulina NPH a las 21 h.

En el estudio UKPDS, en pacientes con mal control metabólico en tratamiento con sulfonilurea, la combinación de sulfonilurea-insulina logró una mejor HbA_{1c} (6,6 frente a 7,1%) con menos cantidad de insulina y menor incidencia de hipoglucemias graves que el tratamiento con insulina sola⁵².

Insulina-glitazona

El beneficio de combinar una glitazona con insulina también se ha demostrado en estos últimos años.

Mattoo et al⁶⁵ estudiaron el efecto de añadir 30 mg de pioglitazona a pacientes con mal control metabólico en tratamiento con insulina. Tras 6 meses de tratamiento con la pioglitazona, con respecto al grupo tratado con placebo, la HbA_{1c} disminuyó 0,69, se redujo la dosis de insulina, aumentó el cHDL, disminuyeron los triglicéridos, aumentó el peso corporal y se describieron más casos de hipoglucemia y edemas.

Davidson et al⁶⁶ aleatorizaron a 690 pacientes con DM2 mal controlada en tratamiento con insulina, para recibir 30 o 45 mg de pioglitazona una vez al día. A las 24 semanas, la HbA_{1c} había disminuido 1,17 con 30 mg y 1,46 con 45 mg. La dosis de insulina requerida disminuyó significativamente. Los triglicéridos disminuyeron y el cHDL aumentó. El peso aumentó una media de 2,9 kg en el grupo tratado con 30 mg de pioglitazona y de 3,4 kg en el tratado con 45 mg. Se describió edema en los miembros inferiores en un 13 y un 12%, respectivamente.

También con la combinación de rosiglitazona con insulina, Raskin et al⁶⁷ observaron un descenso de la HbA_{1c} (0,6 con 4 mg y 1,2 con 8 mg), reducción de la dosis requerida de insulina, aumento de peso (4 kg con 4 mg y 5,3 kg con 8 mg) y aumento de la incidencia de edemas. No hubo cambios en la relación entre el colesterol total y las HDL ni en la de las LDL y las HDL.

Diferentes tipos de insulina asociadas a antidiabéticos orales

Insulina NPH en comparación con insulina glargina

Son numerosos los estudios en los que se ha comparado el tratamiento con insulina NPH más ADO frente a la insulina glargina asociada a éstos⁶⁸⁻⁷⁰. En todos ellos se observó que la insulina NPH y la glargina logran un similar control glucémico, pero la glargina lo consigue con menor riesgo de hipoglucemias nocturnas. En el estudio de Fritzsche et al⁷¹, además, se logró un mejor control glucémico administrando la glargina por la mañana en lugar de por la noche. Y en el estudio LANMET⁷², además de menos hipoglucemias sintomáticas con la combinación de glargina-metformina frente a NPH-metformina administrando ambas insulinas por la noche, la glucemia antes de la cena fue más baja.

Insulina detemir

También se ha comparado la diferencia entre añadir insulina NPH o insulina detemir a pacientes diabéticos tipo 2 con mal control en tratamiento con ADO. Con ambas insulinas, a las 24 semanas, se lograron disminuciones similares de la HbA_{1c}, pero con la detemir hubo menos hipoglucemias y un menor aumento de peso⁷³.

Mezclas prefijadas de insulinas

Malone et al.⁷⁴ compararon en un estudio cruzado a 16 semanas la diferencia en 105 pacientes entre metformina más insulina glargina, una vez al día, frente a metformina asociada a una mezcla de insulina (25% de insulina lispro y 75% de NPL), 2 veces al día. La HbA_{1c} y la glucemia, tras el desayuno y la cena, fueron menores con la mezcla de insulina que con la glargina, pero la glucemia basal fue mayor. La tasa de hipoglucemia fue menor con insulina glargina, aunque la hipoglucemia nocturna fue similar. Por último, la ganancia de peso fue mayor con la mezcla.

En otro estudio compararon insulina aspart (30% insulina aspart soluble, 70% cristales de insulina aspart protamina), 2 veces al día, más otros ADO frente a insulina glargina, una vez al día, asociada también a ADO. Los autores encontraron resultados similares al anterior, con la diferencia de que la tasa de hipoglucemia nocturna fue menor en el grupo en tratamiento con glargina⁷⁵.

Análogos de insulina rápida

En un estudio en 58 pacientes diabéticos tipo 2 mal controlados en tratamiento con ADO, se utilizó tratamiento con glimepirida, metformina e insulina aspart antes de cada comida. La media de la HbA_{1c} disminuyó del 10 al 7,4%. No hubo casos de hipoglucemia nocturna y la media de aumento de peso fue de 0,8 kg⁷⁶.

Insulina inhalada

Se ha demostrado que es capaz de lograr un buen control metabólico en la DM2 tanto como primer tratamiento, tras el fracaso de dieta y ejercicio físico⁷⁷, como en pacientes en los que no se ha logrado un buen control con terapia combinada con sulfonilurea y metformina⁷⁸. Asimismo, también se han realizado estudios asociándola a ADO.

Se aleatorizó a una cohorte de 309 pacientes con DM2 con mal control metabólico en tratamiento con ADO a recibir insulina inhalada sola, añadir ésta a los ADO o seguir tratamiento sólo con ADO. A las 12 semanas, en comparación con los pacientes que siguieron tratamiento sólo con ADO, los que recibieron insulina inhalada en combinación con ADO lograron una disminución de la HbA_{1c} de 1,67 y los que se trataron sólo con insulina inhalada, de 1,18. Con la insulina inhalada, la incidencia de hipoglucemia y de tos fue mayor⁷⁹.

En otro estudio, pacientes con DM2 con mal control en tratamiento con sulfonilurea fueron aleatorizados a recibir, junto a ésta, metformina o insulina inhalada. A las 24 semanas, en los pacientes que previamente presentaban HbA_{1c} > 9,5%, se logró una mayor reducción de la HbA_{1c} con la insulina inhalada que con la metformina (-2,17 frente a -1,79), mientras que los que partían de una HbA_{1c} ≤ 9,5% presentaron una disminución de la HbA_{1c} similar. Se encontraron los mismos efectos adversos con la insulina inhalada que en el estudio anterior⁸⁰.

CONCLUSIONES

1. La base de todo tratamiento, sea cual sea, se sustenta en los siguientes pilares:

— Tener muy claro los objetivos; básicamente, qué valores de HbA_{1c} y qué control de los otros factores de riesgo se pretende alcanzar.

— No demorar el paso de un escalón terapéutico a otro.

— Tener presente las ventajas de una insulinización precoz.

— Lograr una buena adherencia del paciente al tratamiento.

2. Está suficientemente demostrado que a menor valor de HbA_{1c}, menor número de complicaciones microvasculares; por tanto, todo tratamiento con el que se haya demostrado que se logra buen control de ésta y se pauté teniendo en cuenta sus indicaciones y contraindicaciones, será en principio un buen tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA. 1999;281:2005-12.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355:2427-43.
- American Diabetes Association. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. Diabetes Care. 1995;18:1510-8.
- Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2002;18 Suppl 3:S70-6.
- Van Gaal LF, De Leeuw IH. Rationale and options for combination therapy in the treatment of Type 2 diabetes. Diabetologia. 2003;46 Suppl 1:M44-50.
- Franch Nadal J, Goday Arno A, Mata Cases M. COMBO. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en diabetes tipo 2. Av Diabetol. 2004;20:77-112.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2006;29:1963-72.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.
- Standards of medical care in diabetes-2006. Diabetes Care. 2006;29 Suppl 1:S4-42.
- 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.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:383-93.
- Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. Diabetes Care. 1994;17:1100-9.
- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med. 1995;333:541-9.
- Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. Diabet Med. 2001;18:828-34.
- Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. Clin Ther. 2003;25:890-903.
- Bell DS, Ovalle F. How long can insulin therapy be avoided in the patient with type 2 diabetes mellitus by use of a combination of metformin and a sulfonylurea? Endocr Pract. 2000;6:293-5.
- Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, Piper BA, Henry D. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2002;4:201-8.
- Tosi F, Muggeo M, Brun E, Spiazzi G, Perobelli L, Zanolin E, et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. Metabolism. 2003;52:862-7.
- Marre M, Howlett H, Leher P, Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucoavance) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. Diabet Med. 2002;19:673-80.
- Erle G, Lovise S, Stocchiero C, Lora L, Coppini A, Marchetti P, et al. A comparison of preconstituted, fixed combinations of low-dose glyburide plus metformin versus high-dose glyburide alone in the treatment of type 2 diabetic patients. Acta Diabetol. 1999;36:61-5.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. Diabetes Care. 1998;21:87-92.

22. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2244-8.
23. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia*. 2006;49:930-6.
24. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri 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;22:119-24.
25. Horton ES, Foley JE, Shen SG, Baron MA. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with nateglinide and metformin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:883-9.
26. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, et al. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care*. 2003;26:2063-8.
27. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*. 2005;28:2093-9.
28. Hershen KS, Hershen PM. Primary, secondary, tertiary, and quaternary treatment with troglitazone in type 2 diabetes mellitus in an outpatient clinical practice. *Endocr Pract*. 2000;6:20-5.
29. Umpierrez G, Issa M, Vlahovic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:751-9.
30. Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:156-63.
31. Ceriello A, Johns D, Widell M, Eckland DJ, Gilmore KJ, Tan MH. Comparison of effect of pioglitazone versus metformin or sulfonylurea (monotherapy and combination therapy) on postload glycemia and composite insulin sensitivity index during an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:266-72.
32. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Salvadeo S, Ciccarelli L, Fogari E, et al. Differential effect of glimepiride and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:197-205.
33. Hanefeld M, Pfitzner A, Forst T, Lubben G. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1211-5.
34. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Prisco F, et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:375-83.
35. Derosa G, Cicero AF, Gaddi AV, Ciccarelli L, Piccinni MN, Salvadeo S, et al. Long-term effects of glimepiride or rosiglitazone in combination with metformin on blood pressure control in type 2 diabetic patients affected by the metabolic syndrome: a 12-month, double-blind, randomized clinical trial. *Clin Ther*. 2005;27:1383-91.
36. Goldstein BJ, Weissman PN, Woodell MJ, Waterhouse BR, Cobitz AR. Reductions in biomarkers of cardiovascular risk in type 2 diabetes with rosiglitazone added to metformin compared with dose escalation of metformin: an EMPIRE trial sub-study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1715-23.
37. Betteridge DJ, Verges B. Long-term effects on lipids and lipoproteins of pioglitazone versus gliclazide addition to metformin and pioglitazone versus metformin addition to sulphonylurea in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:2477-81.
38. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
39. 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;21:2050-5.
40. Halimi S, Le Berre MA, Grange V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50:49-56.
41. Phillips P, Karrasch J, Scott R, Wilson D, Moses R. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. *Diabetes Care*. 2003;26:269-73.
42. Van Gaal L, Maislos M, Scherthamer G, Rybka J, Segal P. Miglitol combined with metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3:326-31.
43. Chiasson JL, Naditch L. The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:989-94.
44. Kiayias JA, Vlachou ED, Theodosopoulou E, Lakka-Papadodima E. Rosiglitazone in combination with glimepiride plus metformin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25:1251-2.
45. Orbay E, Sargin M, Sargin H, Gozu H, Bayramicli OU, Yayla A. Addition of rosiglitazone to glimepiride and metformin combination therapy in type 2 diabetes. *Endocr J*. 2004;51:521-7.
46. Roberts VL, Stewart J, Issa M, Lake B, Melis R. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2005;27:1535-47.
47. Bell DS, Ovalle F. Long-term efficacy of triple oral therapy for type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2002;8:271-5.
48. Bell DS, Ovalle F. Long-term glycaemic efficacy and weight changes associated with thiazolidinediones when added at an advanced stage of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:110-5.
49. Tran MT, Navar MD, Davidson MB. Comparison of the glycemic effects of rosiglitazone and pioglitazone in triple oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1395-6.
50. Standl E, Scherthamer G, Rybka J, Hanefeld M, Raptis SA, Naditch L. Improved glycaemic control with miglitol in inadequately-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;51:205-13.
51. Kaye TB. Triple oral antidiabetic therapy. *J Diabetes Complications*. 1998;12:311-3.
52. Wright A, Burden AC, Paisley RB, Cull CA, Holman RR. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care*. 2002;25:330-6.
53. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Henriksson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:2231-7.
54. Nelson SE, Palumbo PJ. Addition of insulin to oral therapy in patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci*. 2006;331:257-63.
55. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:2238-43.
56. Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med*. 2004;116:230-5.
57. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care*. 2006;29:554-9.
58. Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1995;18:307-14.
59. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:254-9.
60. Douek IF, Allen SE, Ewings P, Gale EA, Bingley PJ. Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med*. 2005;22:634-40.
61. Ponssen HH, Elte JW, Leher P, Schouten JP, Bets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2000;22:709-18.
62. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131:182-8.
63. Wulfele MG, Kooy A, Leher P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2133-40.
64. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;327:1426-33.
65. Mattoo V, Eckland D, Widell M, Duran S, Fajardo C, Strand J, et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther*. 2005;27:554-67.
66. Davidson JA, Pérez A, Zhang J. Addition of pioglitazone to stable insulin therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes: results of a double-blind, multicenter, randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:164-74.
67. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1226-32.
68. Massi-Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemann M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2003;35:189-96.

69. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24:631-6.
70. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-6.
71. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:952-9.
72. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. 2006;49:442-51.
73. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1269-74.
74. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther*. 2004;26:2034-44.
75. Raskin PR, Hollander PA, Lewin A, Gabbay RA, Bode B, Garber AJ. Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. *Eur J Intern Med*. 2007;18:56-62.
76. De Boer H, Keizers R, Jansen M, Verschoor L, Ruineman-Koerts J. Glycaemic control without weight gain in insulin requiring type 2 diabetes: 1-year results of the GAME regimen. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:517-23.
77. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW, et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005;28:1922-8.
78. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:559-69.
79. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK, et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:549-58.
80. Barnett AH, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2006;29:1282-7.