

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2

Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual

F.C. Carramiñana Barrera

Medicina de Familia, Centro de Salud San Roque, Badajoz, España
Gerencia del Área de Salud de Badajoz-Zafra Llerena, Badajoz, España
Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Hipoglucemiantes orales;
Manejo centrado en el paciente;
Eficacia;
Coste;
Hipoglucemia

Resumen

A pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento, a mediados del siglo pasado, de estar inmersos de pleno en la segunda década del siglo XXI, de que algunos no tengan grandes estudios propios que avalen suficientemente su evidencia, los hipoglucemiantes orales clásicos siguen manteniendo su vigencia, aparecen indicados en todas las guías y consensos y, globalmente, continúan en los primeros puestos de prescripción en el Sistema Nacional de Salud.

Los principales argumentos para mantener el uso actual son el amplio y prolongado uso, la eficacia y el coste, mientras que sus principales inconvenientes siempre han sido y son los efectos gastrointestinales, la ganancia ponderal, el riesgo de hipoglucemia u otros efectos secundarios, motivos que han promovido el desarrollo de nuevos hipoglucemiantes que mejorasen el perfil farmacológico y cubriesen los diferentes mecanismos de la hiperglucemia.

Actualmente, en el manejo centrado del paciente con diabetes resulta necesario tener un conocimiento profundo de los hipoglucemiantes y aplicarlo a las peculiaridades de cada individuo para adquirir la experiencia necesaria que logre un control metabólico efectivo, retrasar las complicaciones crónicas y el objetivo final de mejora en la calidad y expectativa de vida del paciente con diabetes.

© 2014 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of classical oral glucose-lowering medications in current treatment

Abstract

Classical oral glucose were discovered in the mid twentieth century. Despite the time elapsed since then and the lack of large studies to support the use of some of these drugs, they continue to be employed, are indicated in all clinical practice guidelines and

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus; Oral glucose-lowering drugs; Patient-centered management; Effectiveness; Cost; Hypoglycemia

consensus documents and, overall, remain among the most widely prescribed drugs in the national health system. The main arguments for their continued use are their widespread and prolonged prescription, their effectiveness, and cost. Their main disadvantages have always been and continue to be their adverse gastrointestinal effects, weight gain, the risk of hypoglycemia and other adverse effects, which have encouraged the development of new glucose-lowering drugs with an improved pharmacological profile that would cover the various mechanisms of hyperglycemia. Currently, deep knowledge of glucose-lowering drugs is required in the patient-centered management of diabetes. Furthermore, this knowledge should be adapted to each individual patient to acquire the experience necessary to achieve effective metabolic control, delay the development of chronic complications, and improve the quality of life and life expectancy of patients with diabetes.

© 2014 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los numerosos avances en el campo de la diabetes mellitus (DM), junto a la aportación de la información de estudios clínicos extensos, en número de sujetos y en tiempo, han modificado sustancialmente el abordaje y el tratamiento de la hiperglucemía en el paciente con DM.

Así, los nuevos conocimientos de la fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DM2) han permitido clarificar más los mecanismos fisiológicos de regulación del metabolismo de la glucosa evolucionando desde el triunvirato definido por DeFronzo en 1988 a su octeto siniestro de 2009¹ (fig. 1).

En los pacientes con DM2 nos encontraremos siempre con una combinación variable de resistencia a la insulina (RI) y un déficit de secreción de insulina, que es progresiva en el tiempo, caminando hacia la desaparición de la función de la célula beta pancreática, obligando a modificar el tratamiento en función de qué situación predomine como mecanismo de la hiperglucemía, haciendo necesario pasar desde la monoterapia a la combinación de hipoglucemiantes orales o de estos con insulina, incluso esta en monoterapia, para lograr los objetivos glucémicos en cada paciente.

En la figura 2 se describe el lugar de acción de los "hipoglucemiantes orales clásicos" dirigidos básicamente a dis-

minuir la absorción de los hidratos de carbono (inhibidores de la alfa-glucosidasa [log]), vencer la RI (biguanidas y tiazolidindionas [TZD]), disminuir la producción hepática de glucosa (biguanidas y TZD) o incrementar la secreción de insulina (sulfonilureas [SU] y meglitinidas, insulina)².

Los múltiples estudios clínicos realizados con los hipoglucemiantes en monoterapia o combinados, frente a placebo, o en comparación con la no intervención u otras actuaciones en DM2, han determinado también su efecto sobre las complicaciones agudas y crónicas relacionadas con la diabetes, los factores de riesgo cardiovascular, su comportamiento en la insuficiencia renal crónica u otras situaciones clínicas que ayudan a la toma de decisiones, con niveles de evidencia A, B, C o E³.

Características y validez actual de los hipoglucemiantes orales clásicos

Las actuales recomendaciones en el abordaje de la DM2 insisten en la individualización del tratamiento con un enfoque centrado en el paciente⁴, por lo que resulta clave conocer las principales características de los fármacos hipoglucemiantes considerando la eficacia, el coste, los posibles

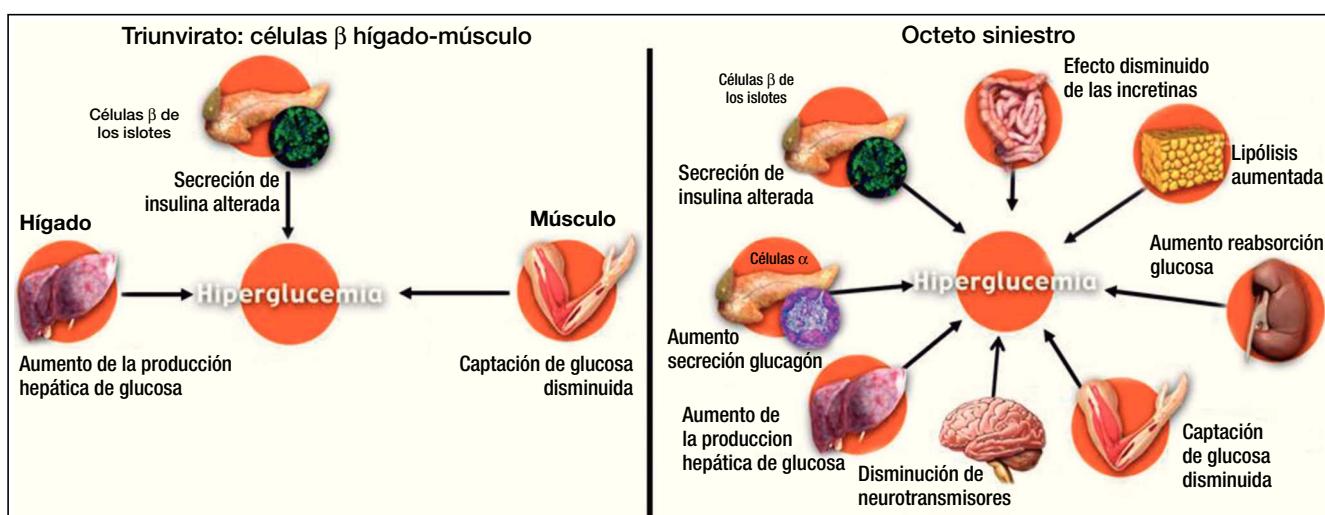


Figura 1 Fisiopatología de la diabetes tipo 2, del triunvirato al octeto siniestro de DeFronzo; de 1988 a 2009¹. Tomada de DeFronzo. Diabetes. 1988;667-87, y de DeFronzo. Diabetes. 2009;58:773-95.

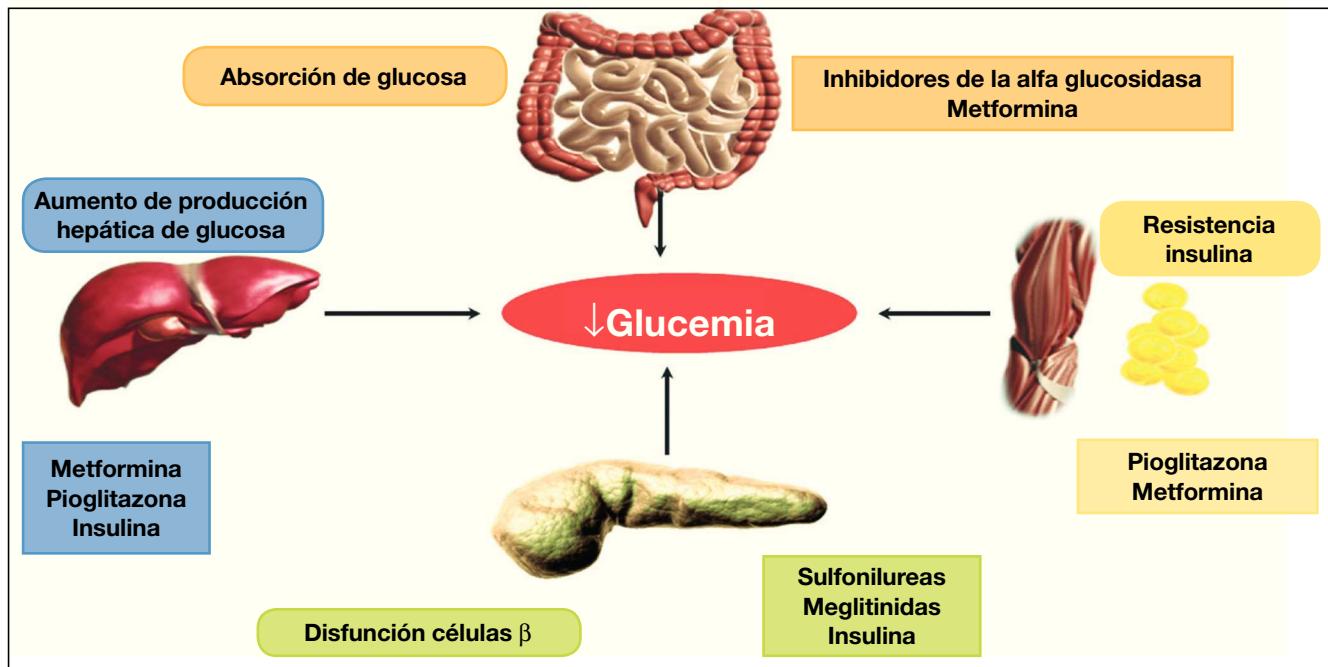


Figura 2 Lugar de acción de los hipoglucemiantes clásicos. Tomada de DeFronzo. Ann Int Med. 1999;131:281-303.

efectos secundarios, los efectos sobre el peso, las comorbilidades, el riesgo de hipoglucemia y las preferencias del paciente para conseguir la clave del éxito en el control glucémico (nivel de evidencia E)^{3,5}.

En la tabla 1 y en la figura 3 reflejamos, respectivamente, las principales características, beneficios y riesgos de los hipoglucemiantes orales clásicos^{6,8}.

Sulfonilureas (1952)

Ampliamente utilizadas como hipoglucemante orales por su mecanismo de acción como secretagogo. En los últimos metaanálisis y revisión de la Cochrane se cuestiona su utilización en monoterapia, aunque son necesarios estudios de gran tamaño y más prolongados que tengan en cuenta también resultados centrados en la opinión del paciente⁹⁻¹³.

Los argumentos que respaldan su utilización son la eficacia, el amplio uso y el bajo coste.

Los principales inconvenientes son que condicionan un riesgo mayor de hipoglucemia y la ganancia de peso. Para reducir el riesgo de hipoglucemia es recomendable:

- Utilizar las que comportan menor riesgo, como son la glimepirida, la glicazida y la glipizida.
- Comenzar a dosis bajas con aumento paulatino de dosis.
- Educación terapéutica sobre hipoglucemias.
- Autocontroles de glucemias.
- Considerar otros factores como la edad (evitar en ancianos), la función renal, las interacciones farmacológicas y el consumo de alcohol.

Debido a la ganancia de peso, las SU no aparecen recomendadas en algunas guías de práctica clínica (GPC) en presencia de obesidad^{14,15}.

Biguanidas: metformina (1959)

Los principales argumentos que respaldan su uso son^{7,16}:

- Eficacia demostrada en el descenso de la glucemia en ayunas y en la HbA1c¹⁷.
- Beneficios en la enfermedad cardiovascular (ECV)¹⁸.
- Reducción en el peso (nivel de evidencia A)¹⁹.
- No asociación con riesgo de hipoglucemia.
- Amplio uso.
- Bajo coste.
- Prevención de la DM³.
- Ciertos beneficios en la supervivencia en cáncer²⁰.

Los principales aspectos negativos son:

- Efectos secundarios gastrointestinales (sabor metálico, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito y dolor cólico abdominal), que pueden ocurrir en un 10-20% de los pacientes²¹. Riesgo de acidosis láctica considerado bajo, que habitualmente se encuentra asociado a situaciones clínicas en las que su uso está contraindicado (insuficiencia hepática o renal [creatinina > 1,5 mg/dl en varones y > 1,4 mg/dl en mujeres, o filtrado glomerular –FG– por MDRD < 30 ml/min/1,73 m²], patología aguda con riesgo de alteración renal: deshidratación, infección grave, shock; enfermedad aguda o crónica con riesgo de hipoxia tisular: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo).
- Contraindicaciones: insuficiencia hepática o renal grave, 2 semanas después de un accidente cerebrovascular y en las situaciones de hipoxia tisular (insuficiencia respiratoria o cardíaca grave [clases III y IV de la NYHA], deshidratación grave, sepsis, administración de contrastes yodados, cirugía, etc.). Por todo ello, no se recomienda su uso en pacientes hospitalizados³.

Tabla 1 Principales características de los hipoglucemiantes clásicos

| Hipoglucemiantes clásicos | Principio activo | Mecanismo de acción | Ventajas | Inconvenientes |
|------------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|
| Sulfonilureas | Glicazida, glimepirida, glipizida | Aumento de la secreción de insulina por célula beta del páncreas | Gran experiencia de uso Coste | Riesgo de hipoglucemia Ganancia de peso |
| Biguanidas | Metformina | Disminuye la producción hepática de glucosa | Gran experiencia de uso. No aumento de peso. No hipoglucemia | Intolerancia digestiva Precaución en insuficiencia renal |
| Glinidas | Repaglinida, nateglídina | Aumento de la secreción de insulina por célula beta del páncreas | Control de la glucemia posprandial | Riesgo de hipoglucemia Ganancia de peso Varias tomas |
| Tiazolidindionas | Pioglitazona | Aumento de la eficacia de la insulina | No riesgo de hipoglucemia | Edema y ganancia de peso Insuficiencia cardíaca Riesgo de fracturas en la mujer Coste |
| Inhibidores de la alfa-glucosidasa | Acarbosa, miglitol | Disminuye la absorción de glucosa en el intestino | No hipoglucemia | Escasa eficacia Flatulencia y diarrea |

Modificada de referencia 6.

— Según ficha técnica de metformina (MET) se recomienda precaución con FG < 60 ml/min, y no administrarla con FG < 45 ml/min, aunque es segura hasta con FG de 30 ml/min, siempre respetando las contraindicaciones²².

Inhibidores alfa-glucosidasas: acarbosa y miglitol (1990)^{18,23}

El principal argumento de uso es la disminución de la absorción de los hidratos de carbono a nivel intestinal, que le concede poca potencia hipoglucemiante y muchos efectos secundarios, lo que unido a la multidosis y al mayor coste ha originado un reducido consumo.

Los beneficios demostrados por la acarbosa en preventión de la DM2 la sitúan dentro del capítulo de prevención con fármacos³.

Secretagogos de acción rápida: meglitinidas (1997)^{14,16}

Su utilización se argumenta en el control de la hiperglucemia posprandial y la eliminación biliar, que permite el uso en la insuficiencia renal leve-moderada, y están contraindicadas en insuficiencia hepática grave.

La repaglinida es la más utilizada, especialmente en pacientes con horarios irregulares de comida e hiperglucemia

posprandial elevada, aunque obliga a ser administrada en varias dosis.

Presenta menor ganancia de peso que las SU y su comportamiento respecto a la ECV se considera similar.

Tiazolidindionas o glitazonas: pioglitazona (2002)^{3,14,16}

El principal argumento de uso es que, junto con la MET, es el único fármaco que actúa mejorando la RI, sin aumentar la secreción de insulina y, por ello, sin producir hipoglucemias.

La presencia de efectos secundarios, como aumento de peso, edemas periféricos y riesgo de fracturas, junto con el aumento de riesgo de cáncer de vejiga, condicionan su utilización. Está contraindicada si hay insuficiencia cardíaca o hepática, mientras que puede ser usada en la insuficiencia renal.

Posicionamiento terapéutico según las diferentes guías de práctica clínica y documentos de consenso

En los últimos años se ha producido una revisión continua de las guías clínicas para el tratamiento de la DM2, con la aparición de varios documentos de consenso y recomendaciones.

| <i>Hipoglucemiantes orales clásicos</i> | | | | | |
|--|------------------------|---------------|----------|---------------|---|
| | MET | SU | GLINID | TZD | AGI |
| Beneficios | | | | | |
| Glucemia pospandrial | Leve | Moderado | Moderado | Leve | Moderado |
| Glucemia ayunas | Moderado | Moderado | Leve | Moderado | Neutro |
| Hígado graso | Leve | Neutro | Neutro | Moderado | Neutro |
| Riesgos | | | | | |
| Hipo | Neutro | Moderado/leve | Leve | Neutro | Neutro |
| Síntomas GI | Moderado | Neutro | Neutro | Neutro | Moderado |
| Riesgo de uso en IR | Severo | Moderado | Neutro | Leve | Neutro |
| Contraindicación en fallo hepático o predisposición a acidosis láctica | Severo | Moderado | Moderado | Moderado | Neutro |
| ICC/edemas | Uso con cuidado en ICC | Neutro | Neutro | Leve/moderado | Neutro Contraindicado en ICC III y IV NYHA |
| Ganancia de peso | Beneficio | Leve | Leve | Aumento | Neutro |
| Fracturas | Neutro | Neutro | Neutro | Moderado | Neutro |
| Interacción medicamentosa | Neutro | Moderado | Moderado | Neutro | Neutro |

Figura 3 Beneficios y riesgos de los hipoglucemiantes clásicos⁷. Modificada de AACE/ACE Diabetes Algorithm For Glycemic Control. Disponible en: https://www.aace.com/files/aace_algorithm_slides.pptx

GI: gastrointestinal; GL: glucosa; GLINID: glinidas; AGI: inhibidores de la alfa-glucosidasa; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IR: insuficiencia renal; MET: metformina; NYHA: New York Heart Association; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidindionas.

ciones que intentan establecer algoritmos de tratamientos en función de las evidencias disponibles.

En la tabla 2 están reflejadas las recomendaciones que hemos considerado más interesantes sobre la utilización de los hipoglucemiantes clásicos que estamos tratando en este capítulo.

Prevención de la diabetes mellitus

En el último posicionamiento de la American Diabetes Association (ADA)³, la MET se puede considerar como una alternativa para la intolerancia a la glucosa (A), la glucemia basal alterada (E) y cuando el paciente presenta una HbA1c entre 5,7-6,4% (E), sobre todo en aquellos pacientes con índice de masa corporal > 30 kg/m², edad inferior a 60 años y mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (A). Similar propuesta hacen las guías de la American Association of Clinical Endocrinologists (AA-CE)⁷ y la Canadian Diabetes Association (CDA)¹⁶.

Primer escalón

Es conocido que el descenso de la HbA1c con cualquier tratamiento oral es proporcional a las cifras basales de que se parta en los estudios, por lo que respecto a la monoterapia no hay diferencias importantes respecto a la potencia hipoglucemante (excepto los Iα-g y nateglidina).

La MET (si no hay contraindicación y es tolerada) está establecida como el primer fármaco hipoglucemante oral en el inicio (nivel de evidencia A).

Las SU (glimepirida y glicazida) se consideran en algunas GPC^{14,24,25} la mejor opción en caso de no poder usar la MET, mientras que en el consenso de la ADA/EASD⁴ no se realizan distinciones para iniciar el tratamiento con cualquiera de los otros hipoglucemiantes orales.

Si el riesgo de hipoglucemia es alto no se recomiendan ni SU ni repaglinida.

Segundo escalón

Las recomendaciones actuales sobre la individualización del tratamiento y la toma de decisiones centradas en el paciente son fundamentales a la hora de decidir la combinación de fármacos en el segundo nivel, dada la falta de evidencias concluyentes sobre las diferentes combinaciones de hipoglucemiantes orales.

A la hora de utilizar los hipoglucemiantes orales en combinación se recomienda que tengan mecanismos de acción complementarios y considerar que sus efectos sobre la hipoglucemia sean sumatorios²⁵.

En algunas publicaciones y para algunos autores, la mejor recomendación es la de MET + SU²⁶, excepto cuando el riesgo de hipoglucemia es alto, en cuyo caso se podría utilizar la MET asociada a IDPP4 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-

Tabla 2 Tratamiento farmacológico en el adulto según diferentes guías y consensos

| | | ADA 2014 ³ | ADA/EASD 2012 ⁴ | IDF 2012 ²⁷ | 1SemFYC 2012 ³⁰ | GEDAPS 2011 ²⁵ | NCC-CC (NICE) 2009 ¹⁴ | MSyC 2008 ¹⁵ | AACE 2013 ⁷ |
|--------------------------------------|--|--|---|---|--|---|--|--|---|
| Tratamiento farmacológico | | | | | | | | | |
| ADO | 1. ^a línea, monoterapia | MET | MET | MET o SU | MET | MET | MET o SU (si no obeso) | MET o SU (si no obeso) | MET o GLP-1, o $\text{I}\mu\text{-g}$ o IDPP-4 o SU o glinida |
| | 2. ^a línea, combinación de 2 o + | MET + GLP-1 agonistas (si ↓ peso) | MET + GLP-1 agonistas (si ↓ peso) | MET + SU | MET + SU | MET + SU | MET + SU | MET+SU o glitazonas | MET + GLP-1 agonistas o IDPP4 |
| | | MET o SU o glinida o IDPP-4 o TZD | MET + $\text{I}\alpha\text{-g}$ o IDPP-4 o TZD | MET + GLP-1 agonistas o IDPP4 (si ↓ peso), $\text{I}\alpha\text{-g}$ o TZD | MET + TZD o glinida o IDPP4, o $\text{I}\alpha\text{-g}$ | MET + IDPP4 o TZD o GLP-1 agonistas | ND | MET + SU + GLP-1 agonistas (si ↓ peso) o IDPP4 | |
| Si no funciona combinación de ADO | Insulina en monoterapia o combinada con ADO | Insulina en monoterapia o combinada con ADO | Insulina + GLP-1 agonistas | MET + insulina, si glucemia > 280- 300 mg/dl | Insulina en monoterapia o combinada con MET | Insulina en monoterapia o combinada con MET | Insulina en monoterapia o combinada con MET | Insulina en monoterapia + GLP-1 agonistas autorizados | |
| Limitaciones | ND Glibenclamida en ERC | MET y agonistas GLP-1, si tasa de FG ≤ 30 ml/min | MET si tasa de FG ≤ 45 ml/min | ND | MET y agonistas GLP-1, si tasa de FG ≤ 30 ml/min TZD si fallo cardíaco | MET si tasa de FG ≤ 45 ml/min | ND | MET y agonistas GLP-1, si tasa de FG ≤ 30 ml/min | |

ADA: American Diabetes Association; ADO: antidiabéticos orales; DPP-4: dipeptidil peptidasa-IV; EASD: European Association for the Study of Diabetes; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; GEDAPS: Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria; GLP-1: péptido similar a glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; $\text{I}\mu\text{-g}$: inhibidores de la alfa-glucosidasa; IDF: International Diabetes Federation; IDPP-4: inhibidores DPP-4; MET: metformina; MSyC: Ministerio de Sanidad y Consumo; NCC-CC: National Collaborating Centre for Chronic Conditions; ND: no disponible; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; PAPPS: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud; SemFYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; SNS: Sistema Nacional de Salud, España; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidindionas.

IV), a iSGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2) o a TZD, e incluso a un análogo de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1). En caso de obesidad están especialmente indicados los iSGLT2 y los análogos de GLP-1⁷.

Tercer escalón

En este tercer escalón, la alternativa es la combinación de varios hipoglucemiantes orales o de estos con insulina, aunque dispone de escasos ensayos clínicos y el nivel de evidencia es menor.

Cuando es necesario asociar un tercer fármaco, la combinación con más beneficios, evidencias y coste-efectiva es MET + SU + insulina, pero presenta un mayor riesgo de hipoglucemias.

La asociación de MET + SU + pioglitazona se considera equipotente con la combinación de insulina nocturna y MET, siendo preferible en los casos en que por sus condiciones sociales o laborales la insulina es menos recomendable o hay rechazo a la insulinización.

En los casos de obesidad asociada, en este tercer escalón se plantea como mejor opción la asociación de un análogo de GLP-1 a la biterapia MET + SU⁷, mientras que la IDF 2012²⁷ establece la asociación de insulina + análogo de GLP-1 frente a la triple terapia en los casos en los que se tenga dicha indicación aprobada.

Costes de la diabetes mellitus por hipoglucemiantes orales

Los costes de una patología crónica como la diabetes son de suma importancia, tanto para el sistema sanitario públí-

co como para el propio paciente, y los médicos están obligados a considerar este aspecto en la toma de decisiones a la hora de seleccionar un fármaco hipoglucemante.

Según un reciente estudio publicado, los costes por fármacos antidiabéticos en España suponen un 15% (861 millones de euros) de los costes directos relacionados con la DM y sus complicaciones, correspondiendo casi la mitad (48,48%) de este coste a las insulinas humanas y sus análogos y cerca del 30% a los IDPP4²⁸.

Los hipoglucemiantes clásicos se mantienen entre los fármacos antidiabéticos de menor coste en monoterapia y representan una buena opción de mejorar la relación coste-efectividad de una combinación de fármacos hipoglucemiantes cuando se llega al segundo y tercer escalones, para optimizar el control glucémico en el tratamiento individualizado de la DM²⁹.

Conclusión

El actual incremento de la incidencia de la DM2 hace necesario tratar con fármacos a un elevado número de individuos y durante mucho tiempo, por lo que los hipoglucemiantes orales clásicos siguen siendo una opción bastante válida, respaldada en las guías y consensos clínicos vigentes, por sus efectos fisiopatológicos complementarios, disponer de un amplio conocimiento y uso, eficacia contrastada y menor coste.

Aunque el riesgo-beneficio de cada uno de ellos se debe evaluar de forma continua, ante las controversias surgidas recientemente, siguen siendo imprescindibles en el trata-

miento individualizado de la DM2, con un abordaje centrado en el paciente.

La disponibilidad de nuevas terapias hipoglucemiantes permite complementar el uso de los hipoglucemiantes clásicos en el tratamiento fisiopatológico de la DM2, y disponer de un abanico más amplio de fármacos para la individualización del tratamiento de la DM2.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses respecto al presente artículo y el contenido en él tratado.

Bibliografía

1. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
2. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999;131:281-303.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
4. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini L, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
5. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:554-9.
6. Mediavilla JJ, Aguirre JC, Carramiñana FC, Carrión L, Cols C, Comas JM, et al. Guías clínicas diabetes tipo 2. Badalona: Plusmedical Alianza, AIE; 2011.
7. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract*. 2013;19:327-35.
8. Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12:62.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients of type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
10. Holman EE, Paul SK, Berthel MA, Matthews DR, Neil H. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
11. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD009008. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009008.pub2/abstract;jsessionid=8C85F8353E1D781870332EB880C8E350.f04t04>
12. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30:1160-71.
13. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:938-53.
14. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. London: Royal College of Physicians; 2009.
15. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco: 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS. OSTEBA Nº 2006708. Disponible en: http://www.guisasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_resum.pdf
16. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical Practice guidelines. *Can J Diabetes*. 2013;37:S1-190.
17. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9:e1001204.
18. 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.
19. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410-8.
20. Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18:1248-55.
21. Bayle CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334:574-9.
22. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2012;2.
23. Van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:1189-95.
24. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Milán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2012;26:331-8.
25. Cano-Pérez JF, Franch J. Guía de la Diabetes tipo 2. Recomendaciones Clínicas con Niveles de Evidencia. Barcelona: Elsevier Masson; 2011.
26. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-248.
27. International Diabetes Federation. The global guideline for type 2 diabetes, 2012. Disponible en: <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012>
28. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Alba A, López Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAIID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av Diabetologia*. 2013;29:182-9.
29. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. Servei Català de la Salut. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_AP/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/PAUTA_DIABETIS_01.pdf
30. Ruiz Quintero M, Ocozco Beltrán D, Valencia Valencia P, Alarcón Barbero R, De la Sen Fernández C, García Soidan J. Diabetes Mellitus. En: Tratado de medicina de familia de la semFYC. 2.^a ed. Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 933-84.