

Tema de actualidad

Triple terapia en diabetes tipo 2: revisión sistemática de la evidencia disponible

*Triple therapy in type 2 diabetes: systematic review of the available evidence*C. Ortega Millán¹, J.A. Fornos Pérez², R.V. García Mayor³, E. Menéndez Torre⁴¹Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco. Córdoba. ²Doctor en Farmacia. Grupo Berbés de Investigación. Vigo.³Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Xeral-Ciés. Vigo. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. HUCA. Oviedo

Resumen

Las guías terapéuticas actuales difieren en las recomendaciones para la triple terapia cuando no se consiguen los objetivos con el tratamiento combinado de dos agentes orales. También difieren en el tipo de asociación y en la denominación de triple terapia. En el presente trabajo se realiza una revisión de la evidencia científica existente para determinar si la triple terapia es eficaz y segura, así como la asociación más favorable en el paciente con diabetes tipo 2. Revisando los estudios disponibles, se observa que la triple terapia mejora el control glucémico. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados disponibles en general no exceden el año de seguimiento, y no ofrecen datos sobre variables finales como morbilidad y mortalidad. En consecuencia, hasta el momento el beneficio a largo plazo y la seguridad de una triple terapia no están demostrados. En conclusión, con los datos disponibles actualmente no hay razón para retrasar la introducción de la insulina en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 tras el fracaso de una terapia combinada doble, excepto en los casos de resistencia de los pacientes al inicio de la insulinización.

Palabras clave: diabetes tipo 2, terapia triple, terapia combinada, tratamiento combinado.

Abstract

Current guidelines differ in their recommendations for triple therapy when targets are not achieved with a combined treatment of two oral agents. In addition, they diverge also in the type of association and the name given for the triple therapy. In the present manuscript we review the available scientific evidence to determine whether triple therapy is effective and safe, as well as the more favorable association in patients with type 2 diabetes. Reviewing available literature, we have noticed that triple therapy improves glycemic control. However, available randomized control trials do not extend more than one year of follow-up and they don't have data over endpoint variables as morbidity and mortality. Therefore, the long-term safety of triple therapy has not been demonstrated until now. In conclusion, with the currently available data there is no reason to delay introduction of insulin in the treatment of patients with type 2 diabetes after failure of dual combination therapy, except in cases of patients' resistance to initiate insulin therapy.

Keywords: type 2 diabetes, triple therapy, combination therapy.

Antecedentes

No hay un acuerdo en la utilización del término «triple terapia» (TT). Por un lado, se emplea para describir la triple terapia oral y, por otro, también se utiliza en los regímenes con insulina en la terapia combinada oral de dos fármacos. Así pues, en las asociaciones de más de dos fármacos orales, distinguiremos las siguientes:

- Triple terapia sin insulina (TTO).
- Triple terapia con insulina (TTI).

Es sabido que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene un mecanismo fisiopatológico complejo y progresivo, con un incremento de la producción hepática de glucosa, una reducción en la captación

de glucosa por el músculo esquelético, un defecto de secreción de insulina pancreática, una respuesta anómala del glucagón tras la ingesta y un defecto en la secreción de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y de péptido inhibidor gástrico. Cada una de estas alteraciones puede ser revertida de forma parcial –al menos temporalmente– y de forma específica por los diversos fármacos de los que disponemos hasta el momento. Por lo tanto, tiene plausibilidad biológica que en algún momento determinado pudieran abordarse terapéuticamente todos los caminos fisiopatológicos de

Lista de acrónimos citados en el texto:

AACE: American Association of Clinical Endocrinology; ACE: American College of Clinical Endocrinology; ADA: American Diabetes Association; ADD: antidiabético oral; APAIS-Health: Australian Public Affairs Information Service-Health; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4; EASD: European Association for the Study of Diabetes; EMBASE: Embase Biomedical Database; GEDAPS: Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud; GLN: glinidas; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; GLT: glitazonas; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement; MEDLINE: base de datos de la US National Library of Medicine; MET: metformina; NICE: National Institute for Clinical Excellence; SU: sulfonilureas; TT: triple terapia; TTI: triple terapia con insulina; TTO: triple terapia sin insulina.

Fecha de recepción: 10 de diciembre de 2009
Fecha de aceptación: 18 de mayo de 2010

Correspondencia:

Carlos Ortega Millán. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco. c/ Laurel, s/n. 14400 Pozoblanco (Córdoba). Correo electrónico: comillan@gmail.com

una manera simultánea para alcanzar los objetivos, pudiéndose por tanto hablar de triple terapia, e incluso de cuádruple terapia, situándose en el paso anterior a la plena insulinización.

La guía canadiense¹ de 2008 recomienda añadir a la terapia combinada otro fármaco oral de distinta clase, o insulina, sin especificar las asociaciones más recomendables. Por el contrario, la guía 2008 del National Institute for Clinical Excellence (NICE)² recomienda la asociación de metformina con sulfonilurea e insulina basal, y en caso de que esta última fuera inaceptable o ineficaz, asociar una glitazona. En este punto considera también exenatida, siempre y cuando el paciente presente una obesidad manifiesta (IMC >35 kg/m²) que afecte a su calidad de vida. La guía NICE constata también la limitación que existe a la hora de comparar estudios, por el gran número de combinaciones de fármacos diferentes, con distintas dosificaciones y regímenes. En mayo de 2009, una actualización del NICE consideraba añadir sitagliptina a la asociación de metformina más sulfonilurea, siempre y cuando fuera inaceptable o inapropiada la introducción de insulina.

En cuanto a la guía de consenso de la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes (ADA-EASD)³ de 2009, recomienda metformina más insulina y, dentro del apartado de tratamientos menos validados, considera como triple terapia oral la combinación de metformina, pioglitazona y sulfonilurea.

En la guía 2009 del Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)⁴ no existe una mención expresa a la triple terapia.

El consenso entre la Asociación Americana de Endocrinología Clínica y el Colegio Americano de Endocrinología (AAACE/ACE) establece claramente la utilización en triple terapia de los nuevos fármacos moduladores del sistema de las incretinas (GPL-1 miméticos e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 [DPP-4]) con metformina, añadiendo sulfonilureas (SU), glitazonas (GLT) o glinidas (GLN), diferenciando también los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})⁵.

En nuestro entorno, la guía de 2008 del Ministerio de Sanidad⁶ recomienda que, tras el fracaso de la terapia combinada oral, se ofrezca el tratamiento con insulina. Posteriormente indica que la triple terapia oral con metformina, sulfonilureas y glitazonas (MET + SU + GLT) puede recomendarse, después de una valoración de sus posibles riesgos cardiovasculares, en pacientes seleccionados en los que existan problemas para la insulinización. En 2009, el Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (GEDAPS) modificaba su algoritmo del año anterior, incluyendo la posibilidad de añadir un análogo GLP-1 a la terapia combinada de dos antidiabéticos orales.

Ante esta discrepancia de criterios, y teniendo en cuenta que en la práctica clínica no debemos conformarnos sólo con lo plausible biológicamente, es nuestra intención buscar evidencias que nos permitan decidir entre las distintas posibles asociaciones y/o la insulinización de los pacientes.

Objetivos

El objetivo principal fue determinar la eficacia y seguridad de la triple terapia en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2.

Los objetivos secundarios fueron:

- Determinar si la triple terapia con antidiabéticos orales (ADO) es mejor que la triple terapia con insulina en cuanto al control glucémico y a la disminución de la morbimortalidad de los pacientes.
- Determinar si existe una asociación mejor que otras en el control glucémico.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se hicieron búsquedas en múltiples bases de datos bibliográficas electrónicas, incluyendo The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, APAIS-Health, Australian Medical Index, Web of Science, Dissertation Abstracts y BioMed Central.

Las palabras clave utilizadas fueron «triple therapy», «combined therapy» y «diabetes», y se seleccionaron todos los artículos obtenidos.

Resultados y discusión

Como era de esperar, la bibliografía encontrada es reciente y relativamente escasa.

Triple terapia sin insulina (TTO)

A la hora de ir haciendo la selección de fármacos, lo primero que nos preguntamos es si hay más de una asociación posible. Basándonos en los diferentes mecanismos de acción de los distintos fármacos, como mencionamos anteriormente, contestaríamos que sí y en la figura 1 vemos la mayoría de posibilidades.

La triple terapia oral (figura 1) con una sulfonilurea, metformina y una glitazona presenta un mayor descenso de la HbA_{1c} en comparación con una sulfonilurea y metformina⁷⁻¹⁵ o con metformina y una glitazona (al añadir la SU)¹⁶. Se observa una mayor incidencia de hipoglucemia y mayores aumentos de peso, excepto en uno de los estudios, en el que no se observa variación del peso si MET está presente en el paso previo de terapia combinada con insulina¹⁷.

En el estudio de Charpentier y Halimi⁸, esta triple terapia es más eficaz cuando el nivel basal de HbA_{1c} es menor del 8,5%, pues por encima de este valor sólo alcanzaron cifras objetivo el 13% de los pacientes. Confirma estos datos el estudio de Rosentock et al.¹⁸.

No se pueden extraer conclusiones sobre el seguimiento de la eficacia o efectividad de esta triple asociación en estos estudios, ya que la mayoría no llegaron a los 6-12 meses, excepto el de Bell, en el que se evaluó, a los 3 años, a 35 pacientes (74% en objetivos de HbA_{1c})¹² y a los 6 años a la misma cohorte (51% en objetivos de HbA_{1c})¹⁹.

Tampoco se pueden realizar estudios que, estadísticamente, en cierta forma homogeneicen todos los datos de estos trabajos, ya que, por un lado, se consideraron diferentes niveles de HbA_{1c} como cifras objetivo y, en segundo lugar, se desconoce el método de estandarización de dichas HbA_{1c}.

La triple terapia oral con sulfonilurea, metformina y un inhibidor de la alfa-glucosidasa presenta un mayor descenso de la

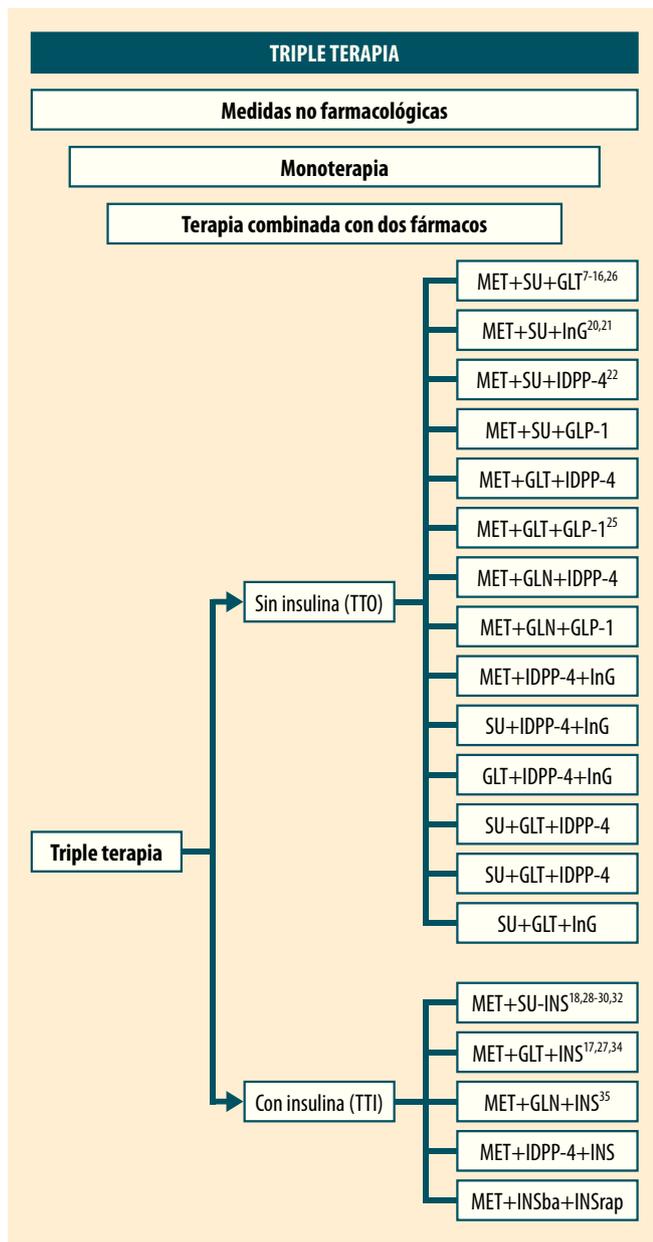


Figura 1. Combinaciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes tipo 2. SU: sulfonilureas; MET: metformina; GLT: glitazonas; GLN: glinidas; IDPP-4: inhibidores de la DPP-4; InG: inhibidores de la glucosidasa; GLP-1: análogos del GLP-1; INS: insulina (INSba: basal; INSrap: rápida)

HbA_{1c} en comparación con la combinación sulfonilurea y metformina (-0,5 ± 0,2%, frente a placebo 0,1 ± 0,2%)²⁰. El efecto secundario más destacable es la flatulencia (62%). En el trabajo de Standl et al. (miglitol), se constató una reducción de la HbA_{1c} (0,55%, p= 0,04), siendo la flatulencia y la diarrea los efectos secundarios más frecuentes²¹. Ambos fueron estudios a 24 semanas.

Puede llamar la atención que en casi la totalidad de los estudios de TTO haya estado presente una glitazona en detrimento de otros fármacos (p. ej., acarbosa, miglitol). Pensamos que es-

to es debido a que, prácticamente, la triple terapia oral nace con la aparición en el mercado de las glitazonas, ya que de la combinación de sulfonilurea más metformina se pasaba ya al uso de insulina, y ello ha condicionado que en prácticamente la mayoría de los estudios sobre este aspecto haya estado presente una glitazona.

La TTO con metformina, sulfonilurea y sitagliptina ha sido estudiada en un brazo del estudio de Hermansen et al. (116 pacientes) durante 24 semanas, en el que se consiguió un descenso de HbA_{1c} del 0,89%. Hubo un modesto aumento de las hipoglucemias y el peso²². Del mismo modo, en dos revisiones recientes^{23,24}, los autores concluyen que la asociación de metformina, glitazona e incretina (IDPP-4 y análogos del GLP-1) tiene ventajas teóricas frente a otras, pero que es necesario una mayor investigación para tenerlas en cuenta en la elaboración de nuevas guías clínicas²⁵.

En cuanto a la comparación entre las distintas asociaciones, sólo hemos encontrado un estudio retrospectivo en el que se compara la adición a la terapia combinada (sulfonilurea más metformina) de rosiglitazona o pioglitazona, que dio como resultado un similar control glucémico²⁶.

La triple terapia oral de metformina más sulfonilurea a las que se añade una glitazona consigue un control glucémico –medido como una disminución de la HbA_{1c} (partiendo de cifras moderadamente altas)– similar al obtenido si añadimos insulina^{18,27}, aunque con un mayor coste, según los autores. En el estudio de Rosenstock et al., las cifras de HbA_{1c} se redujeron más en el grupo insulina cuando se partía de cifras basales de HbA_{1c} >9,5%. En el grupo insulina se registraron más hipoglucemias pero menos ganancia de peso y edemas¹⁸.

En pacientes *naïve* con inicio reciente de la DM2, la TTO (añadiendo pioglitazona a una sulfonilurea y metformina) tuvo similar eficacia que la combinación de insulina basal más metformina a 36 meses, sin llegar a presentar diferencias en hipoglucemias²⁸. En el estudio de Aljabri et al., también mostró igual eficacia en los mismo términos de HbA_{1c}, añadiendo pioglitazona o insulina, con menos hipoglucemias en la primera²⁹.

Triple terapia con insulina (TTI)

El añadir insulina a un régimen de terapia combinada de dos fármacos mejora el control metabólico independientemente del tipo de régimen de insulina (basal, bifásica o preprandial). En el trabajo de Holman et al. con diferentes análogos añadidos a la asociación MET + SU, el control glucémico fue similar³⁰. Ese beneficio continuó a los 3 años, aunque los mejores resultados se consiguieron cuando se sustituyó la SU por un segundo tipo de insulina³¹. La eficacia era similar si a la combinación MET + SU se añadía insulina basal (glargina) o rosiglitazona a 6 meses³².

La triple terapia con insulina (metformina + glitazona + insulina basal) frente a la doble terapia combinada (insulina + metformina o insulina + glitazona) obtuvo más bajos niveles de HbA_{1c} y una menor dosis de insulina¹⁷. Del mismo modo, metformina + glitazona + insulina rápida (aspart) mejora el control glucémico de pacientes obesos tipo 2 frente a la utilización de in-

ulina NPH y/o mezcla³³. También el mantenimiento de la combinación MET + GLT (rosiglitazona) al añadir insulina mejora el control glucémico sin aumentar la incidencia de hipoglucemias, aunque aumenta el peso y la frecuencia de edemas³⁴. Por otro lado, la adición de una GLN (nateglinida) a la asociación MET + INS mejora el control de las hiperglucemias posprandiales, pero aumenta la incidencia de hipoglucemias³⁵.

En resumen, la asociación de la triple terapia sin insulina no parece demostrar una relación beneficio/riesgo mayor que el inicio de la triple terapia con insulina, y en cambio «parece» ser más costosa según algunos autores^{18,27}; y decimos «parece», porque en este caso de similar eficacia tendríamos que plantearnos cuál es la coste-eficacia incremental, pues revela la verdadera carga económica más que una simple comparación de costes, y de momento esto lo desconocemos (la coste-eficacia incremental se calcula a partir del NNT, valorando el coste incremental de un tratamiento completo × el número de pacientes necesario para producir una unidad de eficacia).

Hasta aquí hemos visto que todos los estudios (figura 1) utilizan como puntos finales variables subrogadas, fundamentalmente los cambios en la HbA_{1c}, en lugar de resultados clínicos; por otro lado, la duración de los estudios no sobrepasa, en general, los 6 meses, y, por último, nos encontramos con un escaso número de pacientes estudiados. Sólo existe un estudio en investigación básica en el que se observa una reducción de los factores implicados en patologías cardíacas en ratas con resistencia a la insulina³⁶.

Cuádruple terapia

En cuanto a la posibilidad de una cuádruple terapia, y aunque farmacológicamente es posible abordar los diferentes caminos fisiopatológicos, creemos que si ya la triple terapia presenta muchos condicionantes para su manejo con cierta seguridad, puesto que para su prescripción individualizada se deben valorar la edad, el peso del paciente, la disfunción renal y hepática y las comorbilidades cardiopulmonares, y se requiere un seguimiento más estrecho del paciente, mucho más complejo resultaría aún el manejo de cuatro fármacos anti diabéticos orales en un paciente que posiblemente esté tomando, para otras morbilidades, otros tantos fármacos orales.

Siguiendo el principio bioético de la no maleficencia, y teniendo otras alternativas conocidas y seguras (insulina), creemos que en el momento actual esta posibilidad entra más en el campo de la investigación que en el de la práctica clínica.

Conclusiones

La TT es eficaz para mejorar el control glucémico de los pacientes diabéticos tipo 2. No obstante, el beneficio a medio y largo plazo y la seguridad de una TTO frente a la introducción de la insulina son inciertos. Por ello, con los datos actuales, de momento no encontramos «ventajas» para retrasar la introducción de la insulina en el régimen terapéutico tras el fracaso de una terapia combinada doble, haciendo la salvedad de los casos de resistencia de los pacientes a la insulinización. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Edelmiro Menéndez Torre ha recibido honorarios por actividades docentes por invitación de sanofi-aventis, Novo Nordisk, MSD, Novartis, GSK y Lilly, y ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por Novo Nordisk, sanofi-aventis y Lilly.

Bibliografía

1. Committee CDA-CPGE. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;3:1-201.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.
3. Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Holman R, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia*. 2009;52:17-30.
4. Work Group of Institute for Clinical Systems Improvement (ICS). Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. Thirteenth Edition/May. Minnesota, 2009.
5. Rodbard 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.
6. 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, Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBa n.º 2006/08. 2008.
7. Dailey GE, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med*. 2004;116:223-9.
8. Charpentier G, Halimi S. Earlier triple therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:844-54.
9. Dorkhan M, Magnusson M, Frid A, Grubb A, Groop L, Jovinge S. Glycaemic and nonglycaemic effects of pioglitazone in triple oral therapy of patients with type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2006;260:125-33.
10. Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, Owens-Grillo JK, Whitcomb RW, Foyt HL, for the Troglitazone Triple-Therapy Study Group. The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulfonylurea and metformin: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(9 Pt 1):737-45.
11. Ovalle F, Bell DS. Triple oral antidiabetic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 1998;4:146-7.
12. Bell DS, Ovalle F. Long-term efficacy of triple oral therapy for type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2002;8:271-5.
13. Kiyias 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.
14. Byrne J, Garg S, Vaidya A, Rajbhandari SM, Wallis SC. Efficacy of triple combination oral hypoglycaemic therapy using rosiglitazone, metformin and sulphonylurea in lowering HbA1c. *Practical Diabetes International*. 2003;20:58-60.
15. Roy R, Navar M, Palomeno G, Davidson MB. Real world effectiveness of rosiglitazone added to maximal (tolerated) doses of metformin and a sulphonylurea agent. *Diabetes Care*. 2004;27:1741-2.
16. 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.
17. Strowig SM, Avilés-Santa ML, Raskin P. Improved glycemic control without weight gain using triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1577-83.
18. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soites-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulphonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care*. 2006;29:554-9.
19. Bell DS. Triple oral therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78:313-5.

20. Lam KS, Tiu SC, Tsang MW, Ip TP, Tam SC. Acarbose in NIDDM patients with poor control on conventional oral agents. A 24-week placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 1998;21:1154-8.
21. Standl E, Schernthaner G, Rybka J, Hanefeld M, Raptis SA, Naditch L. Improved glycaemic control with miglitol in inadequately-controlled type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;51:205-13.
22. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Sitagliptin Study 035 Group. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:733-45.
23. Penforinis A, Borot S, Raccach D. Therapeutic approach of type 2 diabetes mellitus with GLP-1 based therapies. *Diabetes Metab*. 2008;34 Suppl 2:78-90.
24. Halimi S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients? *Diabetes Metab*. 2008;34 Suppl 2:91-5.
25. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
26. 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.
27. 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.
28. Lingvay I, Kaloyanova PF, Adams-Huet B, Salinas K, Raskin P. Insulin as initial therapy in type 2 diabetes: effective, safe, and well accepted. *J Investig Med*. 2007;55:62-8.
29. 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.
30. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357:1716-30.
31. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al., for the 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1736-47.
32. Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:795-800.
33. Poulsen MK, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin aspart in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3273-9.
34. Home PD, Bailey CJ, Donaldson J, Chen H, Stewart MW. Double-blind randomized study comparing the effects of continuing or not continuing rosiglitazone + metformin therapy when starting insulin therapy in people with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007;24:618-25.
35. Juurinen L, Tiikkainen M, Saltevo J, Nikkilä K, Lanki H, Leppävuori E, et al. Nateglinide combination therapy with basal insulin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26:409-15.
36. Sharma AK, Srinivasan BP. Triple versus glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin resistance type 2 diabetes mellitus rats. *Eur J Pharm Sci*. 2009;38:433-44.