

Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2

L.F. PALLARDO SÁNCHEZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

SULFONYLUREAS IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Sulfonylureas are insulin-secreting drugs that act on specific pancreatic beta-cell receptors. Although initial monotherapy of type 2 diabetes mellitus should focus on the use of metformin, sulfonylureas continue to be effective in the treatment of this disease, provided they are used early when there is still some beta-cell function and, especially, in combination with other oral drugs (metformin, glitazones). Sulfonylureas do not protect against progressive beta-cell deterioration. Adverse effects consist of a tendency to produce hypoglycemia and weight gain. To date, there are no conclusive data to support a possible deleterious effect on cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: Sulfonylureas. Oral antidiabetic agents. Hypoglycemia. Treatment of type 2 diabetes mellitus.

Las sulfonilureas (SU) son fármacos insulinosecretores que actúan en receptores específicos de la célula beta pancreática. Si bien la monoterapia oral inicial de la diabetes mellitus tipo 2 debe centrarse en el uso de metformina, podemos afirmar que las SU siguen siendo fármacos eficaces en su tratamiento, siempre que se utilicen precozmente cuando aún existe función de la célula beta y, fundamentalmente, en terapia combinada con otros fármacos orales (metformina, glitazonas). Las SU no protegen el deterioro progresivo de la célula beta y, por lo que se refiere a efectos secundarios, es evidente la propensión a la hipoglucemia y al aumento de peso. En cuanto a un posible papel específico favorecedor de la morbimortalidad cardiovascular, hasta el momento no se dispone de datos concluyentes que lo corroboren.

Palabras clave: Sulfonilureas. Antidiabéticos orales. Hipoglucemias. Tratamiento diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

INTRODUCCIÓN

Las sulfonilureas (SU) fueron introducidas por Loubatières (1944)¹ a partir de la comprobación de que determinadas sulfonamidas, además de presentar acción antiinfecciosa en la fiebre tifoidea, tenían potencialidad hipoglucemiante.

Son fármacos derivados de un núcleo sulfonilureico, con 2 radicales terminales a ambos extremos (R₁, R₂), de cuya sustitución se derivan los diferentes compuestos. Según su estructura y en relación con la potencia de acción, se distinguen SU de primera (tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida y tolazamida) y de segunda generación (glibenclamida, glipezida, glibornurida, gliquidona, gliclazida y glimepirida)²⁻⁴.

MECANISMO DE ACCIÓN

Para su actuación, las SU precisan la existencia de una cierta integridad funcional pancreática, y no son activas en animales pancreatectomizados o con diabetes aloxánica, así como en pacientes diabéticos tipo 1 o con diabetes mellitus secundaria (pancreopatía). Aumentan la liberación de la insulina preformada (primera fase de secreción insulínica), no estimulan su biosíntesis y el cociente plasmático proinsulina/insulina es normal^{5,6}. Por otra parte, para la glimepirida se ha descrito, en diabéticos obesos tipo 2, una acción en la primera y la segunda fases de la secreción insulínica⁷. A su vez, se ha objetivado que la gliclazida parece ejercer una acción normalizadora de la secreción pulsátil de insulina, alterada en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁸. No parece confirmado un efecto citotrófico de las SU en la célula beta.

Correspondencia: Dr. L.F. Pallardo Sánchez.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: lfpallardo.hulp@salud.madrid.org

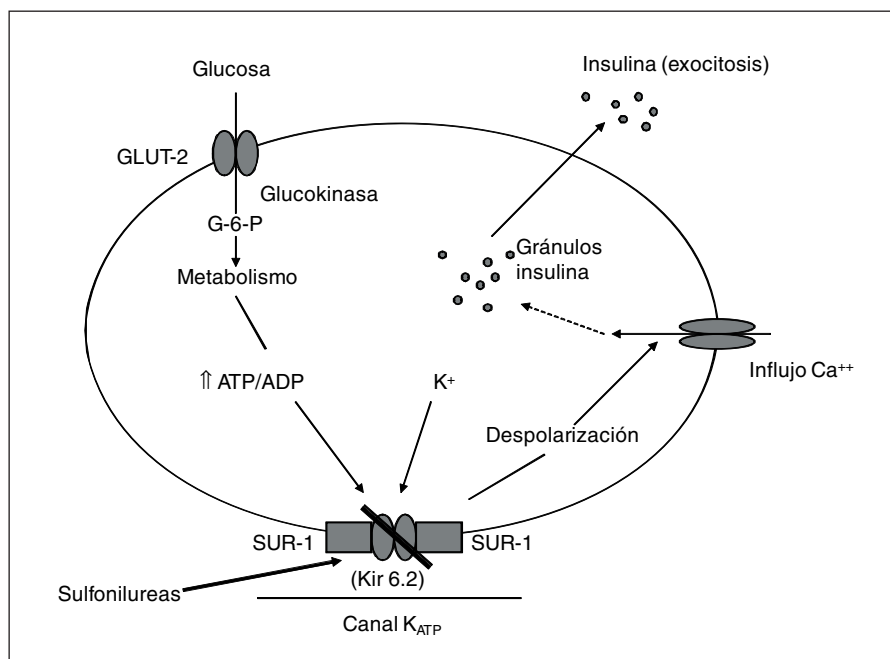


Fig. 1. Mecanismo de acción de las sulfonilureas. SUR-1: receptor de sulfonilureas; Kir 6.2: unidad interna «rectificadora».

Las SU actúan mediante su unión a un receptor específico, situado en la membrana de la célula beta (SUR-1), que junto con una unidad interna «rectificadora» (Kir 6.2), forman parte de los denominados canales de K^+_{ATP} dependientes. Esta unión provocará un cierre de los citados canales, con despolarización de la membrana celular y la ulterior apertura de canales de Ca^{++} dependientes de voltaje, lo que favorece el tránsito intracelular de este ión hacia el citoplasma y la posterior exocitosis insulínica⁹⁻¹¹ (fig. 1). En relación con la estructura de los referidos canales de K^+_{ATP} dependientes (formados por 4 subunidades SUR y 4 subunidades Kir 6.x), en el organismo se ha descrito la existencia de diversas isoformas de receptores sulfonilureicos, localizados en el páncreas y las neuronas (SUR-1), el miocardio (SUR-2A) y las células musculares lisas vasculares (SUR-2B), de cuya importancia clínica nos haremos eco al hablar de los posibles efectos secundarios de las SU⁴ (fig. 2).

En otro orden de cosas, se ha comprobado que la glibenclamida, mediante su penetración en el interior de la célula beta, podría a su vez interactuar con los propios gránulos insulínicos, ejerciendo una acción directa en la exocitosis insulínica¹².

Acciones complementarias, si bien menos trascendentes, descritas para las SU en el páncreas son la disminución de secreción de glucagón y el aumento en la liberación de somatostatina^{13,14}.

En estudios experimentales (cultivos celulares, perfusión de órganos, modelos animales, etc.), y especialmente con la gliclazida y la glimepirida¹⁵, se han referido diversas acciones extrapancreáticas que podrían contribuir a su efecto hipoglucemiante (aumento de transportadores de glucosa en el músculo o el adipocito, incremento de glucólisis, inhibición de neoglucogénesis hepática, activación de glucogenosíntesis muscular y hepática, etc.), si bien estos hallazgos

Lugar	Estado basal	Estímulo	Efecto
Célula beta	SUR-1 SUR-1	Glucosa ↑	Insulina ↑
Miocardio	SUR-2A SUR-2A	Isquemia	↓ Consumo energía <i>Ischemic preconditioning</i>
Músculo liso vascular	SUR-2B SUR-2B	Isquemia	Vasodilatación

Fig. 2. Receptores de sulfonilureas (canales K^+_{ATP} dependientes). SUR: receptor de sulfonilureas.

TABLA 1. Farmacocinética, dosis y efectos secundarios de los antidiabéticos orales

	Vida media (h)	Duración acción (h)	Dosis diaria (mg)	Número de tomas	Metabolitos	Eliminación
Glibenclamida	15	24	2,5-15	1-2	Activos débiles	Orina ~ 50%
Glipizida	3-4	12-24	2,5-20	1-2	Inactivos	Orina ~ 70%
Gliclazida MR	12-20	24	30-120	1	Inactivos	Orina ~ 65%
Glimepirida	10-12	16-24	2-8	1-2	Activos débiles	Orina ~ 80%

MR: *modified release*.

parecen tener escasa significación clínica⁴. La mejoría de la resistencia insulínica, que a veces se ha observado con el uso de SU, parece estar relacionada simplemente con la propia corrección de la hiperglucemia («glucotoxicidad»)¹⁶.

En resumen, la acción fundamental de las SU podría radicar en estimular la liberación pancreática de insulina preformada que, al llegar al hígado por vía portal, podría inhibir la liberación hepática de glucosa¹⁷ y, en consecuencia, podría conducir a disminuir de forma especial la glucemia basal. La elevación sostenida de los valores insulínemicos podría contribuir, a su vez, de manera complementaria, a controlar la glucemia posprandial, especialmente en fases tardías, al estimular la utilización periférica de glucosa.

Se han descrito, también, otros posibles efectos de las SU, además de los ejercidos en el metabolismo hidrocarbonado, entre los que cabe destacar un aumento de la fibrinólisis, por el incremento de la producción del activador del plasminógeno en estudios realizados en células endoteliales de aorta bovina¹⁸ y la acción antiagregante plaquetaria, especialmente de la gliclazida y la glimepirida¹⁹. Con respecto a la gliclazida, se ha enfatizado que tiene la propiedad de ejercer un efecto inhibidor del estrés oxidativo y de favorecer el consumo de radicales libres, que ejerce un evidente papel en la génesis de la disfunción endotelial, como primer paso en el desarrollo de las complicaciones vasculares, así como en el posible fracaso de la célula beta²⁰.

No parece confirmada una acción específica en el metabolismo lipídico con el empleo de SU⁴.

FARMACOCINÉTICA

Por lo que respecta a la farmacocinética de las SU, es preciso reseñar las siguientes particularidades^{2,4}. Administradas por vía oral, su absorción puede interferirse por la presencia de hiperglucemia, y se recomienda su toma una media hora antes de cada comida. La acción más rápida es la de la glipizida²¹. Las SU se unen en un porcentaje elevado a proteínas plasmáticas (88-99%) y presentan una mayor o menor metabolización en el hígado; dan lugar a metabolitos activos (glibenclamida, glimepirida) y/o inactivos, y experimentan una diferente excreción por vía renal o biliar, según la SU de que se trate. La vida media oscila entre 3-4 h (glipizida) y 10-15 h (glimepirida, glibenclamida, gliclazida) o 24-48 h (clorpropamida). La administración mantenida de las SU, con la persistencia de valores plasmáticos elevados, puede producir una desensibilización de la célula beta y la consiguiente disminución transitoria de la secreción de insulina^{21,22}.

En la tabla 1 se exponen algunas características de las SU más empleadas en la actualidad en España.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las SU están indicadas²⁻⁴ en el tratamiento de la DM2, y su empleo es especialmente exitoso en las siguientes circunstancias: DM2 de reciente diagnóstico; comienzo después de los 30 años y duración menor de 5 años; pacientes

con peso normal o discreta obesidad; aceptable función pancreática (péptido C conservado); sin control metabólico previo con dieta y ejercicio físico; sin tratamiento anterior con insulina o, al menos, con una dosis diaria inferior a 30 unidades, y presencia de glucemia basal < 250 mg/dl. Asimismo, administradas a dosis bajas, constituyen la terapia de elección en las diabetes tipo MODY-3 (mutación del factor de transcripción *hepatic nuclear factor-1α* [HNF-1α]), que muestran una gran sensibilidad a su acción²³.

En lo referente a sus contraindicaciones, nos encontramos con la diabetes mellitus tipo 1, la diabetes pancreopriva y la diabetes tipo LADA (*latent autoimmune diabetes adulthood*), así como ante la concomitancia en la DM2 de embarazo, cirugía mayor, infecciones graves, estrés, traumatismos, hepatopatía o nefropatía manifiesta, desnutrición y reacciones alérgicas a éstas.

UTILIDAD CLÍNICA

La efectividad del tratamiento con SU se traduce en una disminución de la glucemia basal (50-70 mg/dl) y posprandial, que se acompaña de un descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (1,5-2%). La respuesta clínica está condicionada por diversos factores: biodisponibilidad tras su administración oral, tiempo en alcanzar el pico máximo de actividad, vida media, afinidad y cinética de interacción con el receptor pancreático SUR-1, actividad de sus metabolitos, vía de excreción, efectos secundarios y valores de HbA_{1c} previos al comienzo del tratamiento²⁴.

Por lo que se refiere a su utilización, las más recomendables son la glimepirida y la gliclazida. La clorpropamida se ha desechado por su vida media prolongada, que favorece la duración de las hipoglucemias, por la posibilidad de ocasionar hiponatremia dilucional (acción símil ADH) y por desencadenar efecto antabuse, en concomitancia con la ingesta etílica. La glibenclamida, entre todas las SU ahora empleadas, presenta la tasa más elevada de hipoglucemias y una afinidad evidente por los receptores SUR-2A (miocardio) y SUR-2B (células musculares lisas vasculares), por lo que su empleo no es recomendable^{4,25}. La glipizida, administrada en dosis preprandiales, al absorberse rápidamente, corrige mejor que otras SU la hiperglucemia posprandial²¹. La glimepirida (1 o 2 dosis diarias), en comparación con la glibenclamida, se asocia y disocia de manera más fugaz a los receptores pancreáticos SUR-1, por lo que la acción liberadora de insulina es más rápida y recortada (menor propensión a las hipoglucemias), al tiempo que presenta una mayor selectividad para los receptores pancreáticos SUR-1 que para los receptores cardiovasculares SUR-2A²⁶. Por último, la gliclazida MR (*modified release*) —de liberación prolongada— puede administrarse en una única dosis diaria, tiene una escasa afinidad por los citados receptores SUR-2A y parece inhibir el estrés oxidativo^{20,27,28}.

En la tabla 2 se exponen algunas interacciones que pueden surgir con la administración concomitante de determinados fármacos a pacientes tratados con SU y que pueden aumentar o disminuir su actividad.

TABLA 2. Interacción entre sulfonilureas y otros fármacos

<i>Deterioro del control glucémico</i>
Antagonistas acción insulínica (bloqueadores beta, ácido nicotínico, esteroides, etc.)
Inhibidores secreción insulina (diuréticos, bloqueadores beta, diazóxido, difenilhidantoínas, etc.)
Aumento del metabolismo de las sulfonilureas (barbitúricos, rifampicina)
<i>Desarrollo de hipoglucemia</i>
Desplazamiento de las sulfonilureas de su unión a la albúmina (aspirina, fibratos, trimetoprim, sulfonamidas)
Inhibidores de excreción renal (probenecid, alopurinol)
Acción insulinoscretagoga (aspirina a bajas dosis, fármacos prostaglandina-like)
Inhibidores de la neoglucogénesis (alcohol)
Inhibidores de la contrarregulación hormonal (bloqueadores beta, simpaticolíticos)
Inhibidores competitivos del metabolismo de las sulfonilureas (alcohol, bloqueadores H ₂ , pirazonas, inhibidores de la monoaminooxidasa)
<i>Otras interacciones</i>
Desplazamiento de otros fármacos que se unen a la albúmina (dicumarínicos)

FRACASO TERAPÉUTICO CON SULFONILUREAS

El tratamiento de la DM2 con SU como monoterapia puede seguirse de una falta inicial de respuesta en un 10-20% de pacientes (fracaso primario).

En los casos en que el resultado inicialmente es efectivo, puede seguirse de una falta de respuesta terapéutica o fracaso secundario (un 5-7% de tasa anual de fracasos). Estos fracasos secundarios parecen relacionarse de manera fundamental con el fallo secretor progresivo de la célula beta pancreática, sin olvidar otras posibles causas, como la presencia de una genuina diabetes tipo LADA o el empeoramiento de la resistencia a la insulina. Factores contribuyentes transitorios suelen ser la ganancia de peso, la inactividad física, el estrés, las enfermedades intercurrentes o la administración de fármacos diabéticos (glucocorticoides). Por otra parte, como ya se ha comentado, las SU con el tiempo pueden fracasar en su efecto, al producirse una desensibilización de la célula beta, que suele ser transitoria y relativamente inespecífica para todos los secretagogos insulínicos^{21,22}.

Al fracaso progresivo y definitivo de la célula beta contribuyen diferentes circunstancias²⁹: hiperglucemia («glucotoxicidad»), aumento de los ácidos grasos libres («lipotoxicidad»), acumulación en el páncreas de sustancia amiloide, mecanismos inflamatorios (citocinas), autoinmunidad, etc. La hiperglucemia y la acumulación de ácidos grasos a escala mitocondrial genera una sobreproducción de radicales superóxido, que propicia el correspondiente estrés oxidativo y la consecuente lesión de la célula beta²⁰.

En el estudio UKPDS³⁰ se comprobó, a los 6 años de seguimiento de un grupo de pacientes con DM2 de diagnóstico reciente tratados con SU, el 44% de fracasos secundarios al tratamiento y la necesidad de terapia adicional para mejorar el control metabólico. Fueron factores predictivos del referido fracaso: valores glucémicos elevados al inicio del tratamiento, una menor edad de los pacientes, una menor reserva pancreática y el uso de glibenclámda frente a clorpropamida. En datos del mismo estudio³¹, a los 9 años de seguimiento, y entre los pacientes sometidos a dieta, insulina o SU, sólo el 9,28 y el 24% mantenían una HbA_{1c} < 7%.

Cuando en el citado estudio UKPDS se valoró la secreción insulínica por el método *homeostasis model assessment* (HOMA), se comprobó que los pacientes tratados con SU mostraban inicialmente un aumento del 24% de la secreción de insulina, para posteriormente (y en paralelo al deterioro glucémico) observarse una disminución progresiva de ésta, de manera similar a la comprobada en los pacientes tratados con dieta o metformina³².

Con respecto al análisis de la repercusión morfofuncional ejercida sobre la célula beta, por la administración continuada de SU, los resultados comunicados en la literatura médi-

ca son dispares, si bien parecen descartar un efecto citoprotector. Butler et al³³, analizando 124 autopsias de DM2, objetivan con el transcurso del tiempo una pérdida de masa celular beta que parece relacionarse fundamentalmente con fenómenos de apoptosis, con una conservación de la neoforación de islotes y los fenómenos de replicación celular beta, pérdida independiente del tratamiento previo con dieta, SU o insulina. Posteriormente, Maedler et al³⁴, en cultivos de islotes humanos, comprueban que la glibenclámda puede favorecer la apoptosis de la célula beta, circunstancia que no se produce con la adición de repaglinida o nateglinida. En un estudio aislado, en islotes humanos, se refiere a su vez que la gliclazida, frente a la glibenclámda, presenta una mayor acción protectora de la célula beta frente a la presencia de peróxido de hidrógeno³⁵. Por lo que se refiere a la metformina, existen datos en cultivos de islotes humanos que abogan por una protección de la célula beta, basándose en una reducción del estrés oxidativo³⁶, si bien hay otro estudio en ratas que muestra que este fármaco puede favorecer la apoptosis³⁷.

A falta de una confirmación evidente, sólo las glitazonas y los fármacos con actividad incretina (análogos de *glucagon like peptide* [GLP-1] e inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 [DPP-4]) parecen mostrar, de manera fehaciente, en modelos animales un efecto positivo en la proliferación de células beta y/o una disminución de su apoptosis^{29,38-40}. Las glitazonas parecen ejercer esta acción preservadora, al mejorar la «lipotoxicidad», como consecuencia de la disminución del flujo de ácidos grasos libres al páncreas⁴¹. En el recientemente publicado estudio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progresión Trial*)⁴², en el que se compara en DM2 de reciente diagnóstico la eficacia a largo plazo (5 años) de la rosiglitazona, la metformina y la glibenclámda, se puede observar un fracaso respectivo de la monoterapia en un 15, un 21 y un 34% de los pacientes (p < 0,001), respectivamente, y se confirma que el descenso de la secreción insulínica es significativamente menor en los diabéticos tratados con rosiglitazona que en aquéllos tratados con metformina (p < 0,002) o con glibenclámda (p < 0,001). Se precisan, no obstante, más estudios clínicos para confirmar la supuesta acción protectora de las glitazonas en la célula beta pancreática.

En cuanto a la comparación de SU e insulina, en un trabajo con un escaso número de pacientes con DM2 recién diagnosticada, a los 2 años de seguimiento la terapia con insulina parece favorecer la presencia de un mejor control metabólico y una mayor persistencia de la secreción de insulina⁴³.

En resumen, las SU no parecen detener el fracaso progresivo de la célula beta, y es posible un efecto negativo en ésta. No se dispone de datos concluyentes que puedan ratifi-

car el comportamiento protector que alguna de ellas pudiera ejercer específicamente.

TERAPIA COMBINADA CON SULFONILUREAS

Ante el fracaso del tratamiento de la DM2 en monoterapia con SU ($HbA_{1c} < 7\%$), el paso siguiente es plantearse cuál es la actitud que se debe seguir. Existe, en este sentido, mucha literatura médica sobre la efectividad de la terapia combinada de SU con los diferentes antidiabéticos orales^{44,45}, terapia que también se ha propugnado como una medida inicial en el tratamiento de las DM2 recién diagnosticadas que mostraban una HbA_{1c} superior al 9-10%⁴⁵.

Así, se han comprobado buenos resultados asociándolas a fármacos insulinosensibilizadores (biguanidas y glitazonas). Con las SU unidas a metformina⁴⁶ se ha objetivado un descenso de los valores de HbA_{1c} del 1,7%. Por otra parte, y pese a datos iniciales de un aumento de morbilidad cardiovascular con este tipo de asociación (estudio UKPDS)⁴⁷, posteriormente esto no se ha confirmado en otros trabajos⁴⁸. La asociación de SU a la pioglitazona (30 mg)⁴⁹ se sigue, a su vez, de un descenso del 1,3%, al tiempo que, unidas a la rosiglitazona (4 mg)⁵⁰, se observa un descenso del 1%.

La acarbosa⁵¹, por otra parte, ha conseguido, al administrarse conjuntamente con SU, un descenso medio de la HbA_{1c} de un 0,5%.

En ocasiones, y ante el fallo de tratamiento con 2 antidiabéticos orales, se ha acudido con éxito al uso de 3 fármacos: SU más metformina más acarbosa⁵² y SU más metformina más rosiglitazona⁵³.

Con respecto a la insulina, existen múltiples experiencias de su asociación, cuyos resultados están reflejados en un amplio metaanálisis⁵⁴, en el que se comprueba, frente a insulina más placebo, un descenso en la dosis de insulina diaria que se administra y un menor aumento de peso. La insulina, generalmente, se administra por la noche, en forma de insulina NPH o insulina glargina, o bien se emplean mezclas prefijadas (30/70)^{55,56}. El uso de insulina en la cena o al acostarse inhibe la liberación hepática nocturna de glucosa y mejora la glucemia basal, al tiempo que las SU administradas durante el período diurno contribuyen a completar el control metabólico. En los últimos años, se han ensayado pautas de asociación de SU a la insulina inhalada⁵⁷.

Por último, también existe experiencia satisfactoria del empleo de SU conjuntamente con un fármaco incretino-mimético (exenatida)⁵⁸.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Entre los efectos secundarios derivados del empleo de las SU se encuentran, fundamentalmente, la hipoglucemia y el aumento de peso.

La hipoglucemia es la complicación más importante. Es más grave y duradera con la administración de SU de acción prolongada (glibenclamida y clorpropamida) que con el uso de SU de acción más corta (glipizida). La SU que más hipoglucemias condiciona es la glibenclamida (duración de acción, presencia de metabolitos activos, interiorización en la célula beta). Así, en una revisión suiza⁵⁹, y respecto a las hipoglucemias graves, las frecuencias respectivas fueron de 0,38, 0,34, 0,15 y 0,07 por 1.000 personas/año, para la glibenclamida, la clorpropamida, la glipizida y la tolbutamida, mientras que en un estudio sueco⁶⁰ los resultados fueron de 0,195, 0,184, 0,004 y 0,072 por 1.000 personas/año, respectivamente, para las mismas SU. En el estudio UKPDS⁶¹, la tasa total de hipoglucemias en los grupos tratados con clorpropamida, glibenclamida, insulina y dieta fueron, respectivamente, del 11, el 17,7 y el 36,5%, mientras que las hipoglu-

cemias graves afectaron al 0,4, el 0,6 y el 2,3% de los pacientes. A su vez, en la población de pacientes obesos (UKPDS)⁴⁷, las hipoglucemias totales en los grupos clorpropamida, glibenclamida, insulina y metformina alcanzaron el 12,1, el 17,5, el 34 y el 4,2% de los pacientes, respectivamente. La glimepirida, con una asociación y disociación más rápida a los receptores pancreáticos que la glibenclamida²⁶, condiciona menos hipoglucemias (0,86 frente a 5,6 episodios/1.000 personas-año)⁶². En otros trabajos, se observa, asimismo, que la gliclazida produce menos hipoglucemias que la glibenclamida y que la glimepirida^{63,64}. Favorecen la aparición de hipoglucemia, entre otros factores: la edad avanzada, la dieta inadecuada, la hepatopatía, la nefropatía, la ingesta de alcohol, la toma de salicílicos, etc.

En la terapia con SU es frecuente el incremento de peso (2-3 kg), relacionado principalmente con el hiperinsulinismo endógeno que estos fármacos condicionan. Así, en el estudio UKPDS⁶¹, después de 10 años de seguimiento, los grupos clorpropamida, glibenclamida e insulina ganaron, respectivamente, una media de 2,6, 1,7 y 4 kg, cifras significativamente superiores a las experimentadas por los pacientes asignados a terapia convencional. En el grupo de pacientes obesos de este estudio se comprueba que, por el contrario, los pacientes tratados con metformina apenas experimentaron un incremento de 1 kg de peso (UKPS)⁴⁷. En algunos trabajos aislados parece haberse objetivado un efecto neutral en el peso, con el empleo de SU comercializadas en formas de liberación prolongada (glipizida, gliclazida)^{65,66}. Las causas explicativas del aumento de peso tras el tratamiento con SU se podrían encontrar, entre otros factores, en la disminución de glucosurias, la acción lipogénica del hiperinsulinismo —antes referido— y el aumento de ingesta secundario a la presencia de hipoglucemias.

Por último, y de manera excepcional, se han notificado otros efectos secundarios con el empleo de las SU. Así, tenemos la presencia de alteraciones cutáneas (prurito, dermatitis exfoliativa, etc.), hematológicas (agranulocitosis, trombopenia, anemia hemolítica, etc.), digestivas (colestasis), tiroideas (acción bociógena), efecto «seudoantabus» e hiponatremia dilucional (empleo de clorpropamida).

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

La publicación, en 1970, del estudio UDPG (*University Group Diabetes Program*)⁶⁷ puso en evidencia la presencia de una mayor morbilidad cardiovascular en pacientes con DM2 tratados con tolbutamida. Pese a que este estudio ha sido muy criticado por su diseño e interpretación estadística, sirvió para poner en consideración el posible papel negativo de estos fármacos en cuanto al aparato cardiovascular.

En relación con una pretendida acción favorecedora de complicaciones cardiovasculares por parte de las SU, se han considerado 2 factores: activación de receptores cardiovasculares de SU (SUR-2A, SUR-2B) e hiperinsulinismo endógeno.

Receptores cardiovasculares de sulfonilureas (SUR-2A, SUR-2B)

Como antes se ha comentado, las células miocárdicas y las células musculares lisas vasculares están dotadas de canales de K ATP dependientes, con receptores respectivos SUR-2A y SUR-2B. Estos canales, en situación de reposo, se encuentran cerrados y ante la presencia de situaciones de hipoxia se abren para tratar de proteger el miocardio, ante la aparición de episodios isquémicos posteriores (*ischemic preconditioning* [IP]), de forma que el miocardio disminuye su contractilidad y el consumo de oxígeno, las arterias coronarias se vasodilatan y el área de necrosis de un posible in-

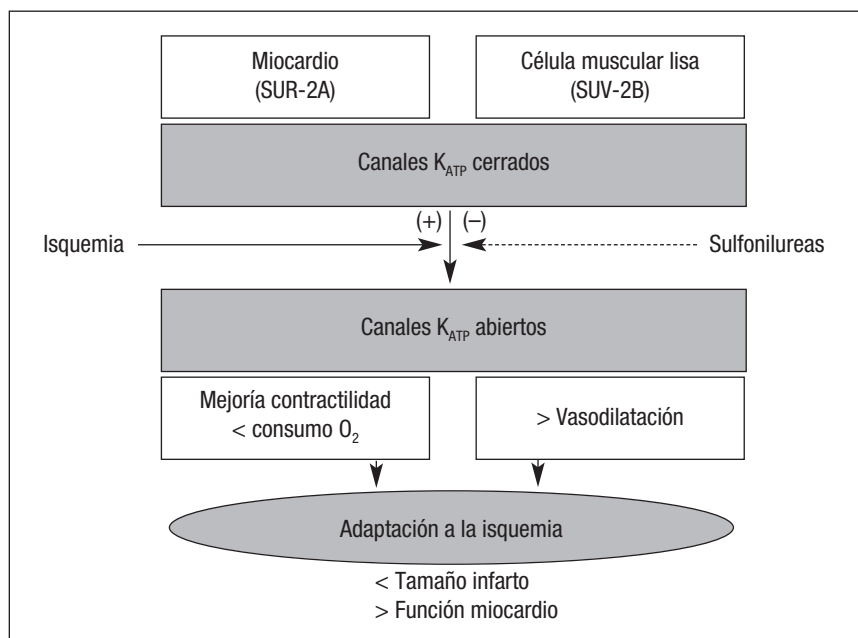


Fig. 3. Acción de las sulfonilureas sobre la adaptación del miocardio a la isquemia (ischemic preconditioning).

farto de miocardio posterior disminuye (fig. 3). Las SU, al unirse a los citados receptores SUR-2A y SUR-2B, bloquearían la apertura de los citados canales de K ATP dependientes y podrían entorpecer el citado fenómeno de IP y enmascarar ocasionalmente las elevaciones del segmento ST, traductoras de una isquemia miocárdica^{28,68,69}. En estudios *in vitro*⁷⁰ sobre canales de K ATP dependientes recombinantes, expresados en oocitos de xenopus, se comprueba que la tolbutamida, la gliclazida y la nateglinida se unen fundamentalmente a receptores SUR-1, al tiempo que la glibenclamida, la glimepirida, la repaglinida y la meglitinida lo hacen a los receptores SUR-1 y SUR-2A. Meier et al²⁸, según el cociente de afinidad (SUR-1/SUR-2A) de estos fármacos secretagogos, establecen la siguiente escala: gliclazida > tolbutamida > nateglinida > glibenclamida > meglitinida > glimepirida > repaglinida. En otra experiencia, llevada a cabo por Reinman et al⁷¹, se observa que la actividad del nicorandil en la apertura de los citados canales no se afecta por la administración de gliclazida, pero sí lo hace por la administración de glibenclamida o glimepirida.

Tan importantes como estos estudios, referidos a canales de K ATP dependientes sarcolémicos, son los efectuados en canales K ATP dependientes a escala mitocondrial⁷², que pueden desempeñar un mayor papel en el fenómeno de IP. En este sentido, Sato et al⁷³ comprobaron que la gliclazida, la glimepirida y la tolbutamida, a diferencia de la glibenclamida, a escala mitocondrial, no afectarían el efecto cardioprotector ejercido por el diazóxido.

En otro orden de cosas, en estudios aislados en pacientes con DM2 con cardiopatía isquémica se comprueba que la glibenclamida, en comparación con la insulina⁷⁴ o con la glimepirida⁷⁵, empeora la disfunción miocárdica y dificulta el fenómeno de IP. Por el contrario, el empleo de la glibenclamida parece prevenir el riesgo de arritmias ventriculares en la DM2 con cardiopatía coronaria⁶⁸.

Por lo que se refiere a la mortalidad temprana en pacientes diabéticos que han presentado un infarto de miocardio y están tratados con SU, se dispone de datos dispares. Mien-

tras que en un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo, en pacientes con DM2 sometidos a angioplastia con balón, se observa un riesgo 2,77 veces superior de mortalidad temprana en aquellos que han sido tratados con SU⁷⁶, otros autores no encuentran un efecto negativo del citado tratamiento⁷⁷.

De todo lo hasta aquí comentado podemos deducir las siguientes conclusiones:

1. Las SU con mayor selectividad para los receptores SUR-1 y que apenas se unen a los SUR-2A son la gliclazida y la tolbutamida^{28,70,71}, pese a que esta última fue paradójicamente el fármaco empleado en el UGD⁶⁷ que destapó el posible papel condicionador de la morbimortalidad de las SU.
2. La glibenclamida, a diferencia de la glimepirida (ambas se unen a receptores SUR-1 y SUR-2A), inhibe el IP, por lo que su uso en clínica no parece recomendable^{25,28}.
3. No hay datos clínicos absolutamente concluyentes que impidan el uso clínico habitual de las SU en el tratamiento de la DM2, en relación con su posible papel cardiovascular negativo. No obstante, algunos autores recomiendan que tal vez no debieran mantenerse en situaciones de necesidad de angioplastia electiva o de emergencia ante situaciones de práctica de *bypass* coronario²⁸.

Hiperinsulinismo

Existen datos en la literatura médica que parecen relacionar la resistencia a la insulina y/o el hiperinsulinismo con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular y de lesiones ateroscleróticas, con independencia del grado de intolerancia glucídica acompañante⁷⁸⁻⁸².

No obstante, la relación entre hiperinsulinismo y aterosclerosis es a veces difícil de interpretar, debido a 3 posibles consideraciones⁸³: el uso de determinaciones inespecíficas de insulina (contaminadas con proinsulina o fragmentos de ésta), la resistencia a la insulina y no el hiperinsulinismo parece ser el principal factor patogénico^{80,82} y, por último, el hiperinsulinismo parece ejercer de elemento condicionante

de los factores de riesgo ateroscleróticos más que ser una causa directa del proceso aterogénico.

Ruige et al⁸⁴, a partir de un metaanálisis, aseveran que el hiperinsulinismo constituye un factor de riesgo independiente en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, al tiempo que en otros estudios parece asimismo deducirse que tanto la hiperproinsulinemia⁸⁵ como el hiperinsulinismo⁸⁶ contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis.

Con respecto a la resistencia a la insulina, Shinozaki et al⁸⁷ objetivan una relación directa entre ésta y la evidencia angiográfica de enfermedad cardiovascular, y el *Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS)*⁸⁸ establece una asociación entre IR y engrosamiento de la pared carotídea.

La insulina, a escala vascular, puede mostrar una acción proaterogénica (vasoconstricción, acción protrombótica, proliferación de células musculares lisas, etc.) o antiaterogénica (vasodilatación, actividad antiinflamatoria, etc.). En circunstancias normales, la insulina ejerce su acción antiaterogénica actuando en las células endoteliales y las células musculares lisas a través de la vía metabólica fosfoinositol-3 cinasa (PI-3 cinasa), mediante el aumento de la producción de óxido nítrico y contrarrestando la liberación de factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento derivado de plaquetas). En presencia de IR, se inhibe la vía metabólica PI-3 cinasa y el hiperinsulinismo compensatorio activa la vía MAP-cinasa (*mitogen-activated protein-kinase*), lo que conduce a la potenciación de factores aterogénicos (*factor nuclear* κB, proliferación de células musculares lisas, etc.)^{82,89}.

En cuanto al posible papel aterogénico del hiperinsulinismo exógeno condicionado por la insulinoterapia, o del hiperinsulinismo endógeno generado por la administración de SU, no se dispone de datos que confirmen de manera fehaciente esta influencia^{64,83}.

Partiendo de la circunstancia de que el empleo de rosiglitazona en pacientes con DM2, a los que se ha colocado un *stent* coronario, se sigue al cabo de 6 meses de una reducción angiográfica significativa de la tasa de reestenosis⁹⁰, y para responder al posible papel aterogénico del hiperinsulinismo, se ha diseñado el estudio *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI-2D)*⁹¹, que trata de valorar el desarrollo de reestenosis en pacientes con DM2 a los que se ha colocado un *stent* coronario, y en los que se compara el efecto de agentes insulinosensibilizadores frente al empleo de insulina o agentes insulinosectores.

Dejando a un lado las consideraciones teóricas realizadas, en la práctica clínica habitual no se ha evidenciado una relación entre la administración de SU y el desarrollo de complicaciones vasculares ateroscleróticas.

En diferentes estudios retrospectivos^{48,92,93} se ha confirmado que el empleo de SU, frente al uso de metformina, se sigue de una mayor mortalidad total o morbimortalidad cardiovascular, circunstancia, no obstante, no observada por algunos autores⁹⁴, si bien más que significar una acción negativa de las SU parece expresar una acción protectora de la metformina.

En el UKPDS^{47,61}, en el estudio general, no se observan diferencias entre las SU y la insulina a la hora de valorar el desarrollo de la morbimortalidad total o cardiovascular, si bien en el subgrupo de pacientes obesos se observa cómo el empleo de la metformina, en comparación con el tratamiento intensivo con SU o insulina, condiciona un descenso de las citadas manifestaciones. Por el contrario, en el recientemente publicado estudio ADOPT⁴², el tratamiento con glibenclámda se sigue, al cabo de 5 años, de una menor incidencia de episodios cardiovasculares que la registrada en los grupos tratados con metformina o rosiglitazona, si bien éste no fue el objetivo primario del estudio.

¿QUÉ PAPEL DESEMPEÑAN LAS SULFONILUREAS EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Hasta hace poco tiempo, en la mayor parte de las estrategias terapéuticas de la DM2, el tratamiento inicial, una vez fracasado el tratamiento dietético y la práctica de ejercicio físico, se solía orientar de la siguiente forma⁹⁵:

1. Diabéticos obesos (más manifiesta insulinoresistencia): metformina.
2. Diabéticos no obesos: fármacos insulinosectores (SU).

Últimamente, la *International Diabetes Federation*⁹⁶ empezó a admitir el uso de metformina como posible terapia inicial de todo paciente diabético, y es recientemente cuando el *Consenso European Association for the Study of Diabetes/American Diabetes Association*⁹⁷ propugnó que el primer escalón terapéutico en cualquier diabético, con independencia del peso, debe ser, desde un principio, la asociación de cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio), con la administración de metformina, y las SU pueden emplearse en estadio posterior como terapia combinada asociada a la metformina, las glitazonas o la insulina.

En resumen, si bien la monoterapia oral inicial en la DM2 debe centrarse en el uso de metformina, se puede afirmar que las SU siguen siendo unos fármacos eficaces en el tratamiento de la DM2, siempre que se utilicen precozmente cuando aún existe función de la célula beta, y fundamentalmente en terapia combinada con otros fármacos orales (metformina, glitazonas, acarbosas). Las SU no protegen el deterioro progresivo de la célula beta y, por lo que se refiere a efectos secundarios, es evidente la propensión a la presencia de hipoglucemia o al aumento de peso. En cuanto a un posible papel específico favorecedor de la morbimortalidad cardiovascular, hasta el momento no se dispone de datos concluyentes que lo corroboren.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loubatières A. Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémisante du p-aminobenzène-sulfamidphthiazol. *Compt Rend Soc Biol.* 1944;138:766-7.
2. Mudaliar S, Henry RH. The oral antidiabetic agents. En: Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A, editors. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes mellitus.* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 531-64.
3. Harmel AP, Mathur R. Oral antidiabetic agents. En: Harmel AP, Mathur R, editors. *Davidson's Diabetes mellitus.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 71-108.
4. Lebovitz HE, Melander A. Sulfonilureas: basic aspects and clinical uses. En: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editors. *International textbook of diabetes mellitus.* 3rd ed. Vol. 1. New York: Wiley; 2004. p. 801-32.
5. Malaisse WJ, Lebrun P. Mechanisms of sulphonylurea-induced insulin release. *Diabetes Care.* 1990;13 Suppl 3:9-17.
6. Prigeon RL, Jacobson RK, Porte D Jr, Kahn SE. Effect of sulphonylurea withdrawal on proinsulin levels, B cell function and glucose disposal in subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3295-8.
7. Korytkowski M, Thomas A, Reid L, Tedesco MB, Gooding WE, Gerich J. Glibenclamide improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1607-11.
8. Juhl CB, Porksen N, Pincus SM, Hansen AP, Veldhuis JD, Schmitz O. Acute and short-term administration of a sulphonylurea (gliclazide) increases pulsatile secretion in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001;50:1778-84.
9. Schmid-Antomarchi H, De Weille J, Fosset M, Lazdunski M. The receptor for antidiabetic sulphonylureas controls the activity of the ATP-modulated K⁺ channel in insulin secreting cells. *J Biol Chem.* 1987;262:15840-4.
10. Ashcroft FM. Mechanisms of the glyemic effects of sulphonylureas. *Horm Metab Res.* 1996;28:456-63.
11. Aguilar-Bryan L, Bryan J, Nakazaki M. Of mice and men: KATP channels and insulin secretion. *Recent Prog Horm.* 2001;56:47-68.
12. Carpenter JL, Sawano F, Ravazzola M, Malaisse WJ. Internalization of (3H) glibenclamide in pancreatic islets cells. *Diabetologia.* 1986;29:259-61.

13. Quesada I, Nadal A, Soria B. Different effects of tolbutamide and diazoxide in α , β y δ cells within intact islets of Langerhans induces impairment of glucagon and growth hormone responses during mild insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetes*. 1999;48:2390-7.
14. Ter Braak EW, Van der Tweel I, Erkelens DW, Van Haefen TW. The sulfonylurea gliburide induces impairment of glucagon and growth hormone responses during mild insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2002;25:107-12.
15. Haupt A, Kausch C, Dahl D, Bachmann O, Stumvoll M, Harin HU, et al. Effect of glimepiride on insulin-stimulated glycogen synthesis in cultured human skeletal muscle cells. *Diabetes Care*. 2002;25:2129-32.
16. Gerich JE. Oral hypoglycaemic agents. *N Engl J Med*. 1989;321:1235-41.
17. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev*. 1999;7:139-53.
18. Kuo BS, Korner G, Bjornsson TD. Effects of sulphonylureas on the synthesis and secretion of plasminogen activator from bovine aortic endothelial cells. *J Clin Invest*. 1988;81:730-7.
19. Siluk D, Kaliszán R, Haber P, Petruszewicz J, Brzozowski Z, Sut G. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia*. 2002;45:1034-7.
20. Ceriello A. Effects of gliclazide beyond metabolic control. *Metabol Clin Exp*. 2006;55 Suppl 1:S10-5.
21. Melander A. Kinetics-effect relations of insulin-releasing drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S151-5.
22. Rustenbeck I, Wienbergen A, Bleck C, Jöns A. Desensitization of insulin secretion by depolarizing insulin secretagogues. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S140-50.
23. Pearson ER, Liddell WG, Sopher M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas inpatients with hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetic in diabetes. *Diabet Med*. 2000;17:543-5.
24. Lebovitz H. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's Diabetes mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 687-710.
25. Riddle MC. Sulfonylureas differ in effects on ischaemic preconditioning. Is it time to retire glyburide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:528-30.
26. Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2004;18:367-76.
27. Scherthaner G. Gliclazide modified release: a critical review of pharmacodynamic, metabolic and vasoprotective effects. *Metabolism*. 2003;52 Suppl 1:29-34.
28. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Mügge A, Nauck MA. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart*. 2004;90:9-12.
29. Donath MY, Ehses JA, Maedler K, Schumann M, Ellingsgaard H, Epler E, et al. Mechanisms of β -cell death in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S108-13.
30. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin dependent diabetic patients over six years. *Diabet Med*. 1998;15:297-303.
31. Turner CR, Cull CA, Frighi V, Holman RR, for the UKPDS Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 1999;281:2005-12.
32. Holman RR. Long-term efficacy of sulfonylureas: a United Kingdom Prospective Diabetes Study perspective. *Metabol Clin Exp*. 2006;55 Suppl 1:S2-5.
33. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in human with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:102-10.
34. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced β -cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:501-6.
35. Kimoto K, Suzuki K, Kizaki T, Hitomi Y, Ishida H, Kastuta H, et al. Gliclazide protects pancreatic beta-cells from damage by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;303:112-9.
36. Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5535-41.
37. Kefas BA, Cai Y, Kerckhofs K, Ling Z, Martens G, Heimberg H, et al. Metformin-induced stimulation of AMP-activated protein kinase in beta-cells impairs their glucose responsiveness and can lead to apoptosis. *Biochem Pharmacol*. 2004;68:409-16.
38. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang DT, Thomas MJ, Topp BG, Leonard T, et al. β -cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats: rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes*. 2001;50:1021-9.
39. Drucker DJ. Glucagon-like-peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology*. 2003;144:5145-8.
40. Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zybend E, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:1695-704.
41. Bell DSH. β -cell rejuvenation with thiazolidinediones. *Am J Med*. 2003;115:S20-3.
42. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
43. Alvarsson M, Sundkvist M, Lager I, Henricsson 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.
44. Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am J Med*. 2000;108:S15-22.
45. Bajaj M, DeFronzo RA. Combination therapy in type 2 diabetes. En: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. 3rd ed. Vol. 1. New York: Wiley; 2004. p. 915-50.
46. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:541-9.
47. 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.
48. 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.
49. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2001;111:10-7.
50. Wolfenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2000;17:40-7.
51. Chiasson JL, Josse R, Hunt J, Palmasson C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1994;121:928-35.
52. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care*. 1999;22:960-4.
53. 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.
54. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 1996;156:259-64.
55. Riddle MC, Schneider J, for the Glimepiride Combination Group. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. *Diabetes Care*. 1998;21:1052-7.
56. Rosenstock J. Basal insulin supplementation in type 2 diabetes: refining the tactics. *Am J Med*. 2004;116:S10-6.
57. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Morre P, Bowering CK, et al. Inhaled insulin (Exubera) improves glycaemic 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.
58. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2370-7.
59. Berger W, Cardiff F, Pasquel M, Rump A. Die relative Häufigkeit der schweren Sulfonylharnstoff Hypoglykämie in den letzten 25 Jahren in der Schweiz. *Schweiz Med Wschr*. 1986;116:145-51.
60. Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report of 57 cases. *Diabetologia*. 1983;24:412-7.
61. 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.
62. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Metab Res Rev*. 2001;17:467-73.
63. Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications*. 1994;8:201-3.
64. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulphonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabol Clin Exp*. 2006;55 Suppl 1:S20-7.
65. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamon H, Fischette CT, Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. Efficacy, safety and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicentre, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Diabetes Care*. 1997;20:597-606.
66. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE Study: double-blind comparison on once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:535-42.
67. University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycaemic agents on vascular complication in patients with adult-onset diabetes. III: clinical implications of UGDP results. *JAMA*. 1971;218:1400-10.
68. Riveline JP, Danchin N, Ledru F, Varroud-Vial M, Charpentier G. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical

- cal use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab.* 2003;29:207-22.
69. Bell DSH. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ.* 2006;17:174-5.
 70. Gribble FM, Reinman F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia.* 2003;46:875-89.
 71. Reinman F, Ashcroft FM, Gribble FM. Structural basis for the interference between nicorandil and sulfonylurea action. *Diabetes.* 2001;50:2253-9.
 72. Quast U, Stephan D, Bieger S, Russ U. The impact of ATP-sensitive K⁺ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. *Diabetes.* 2004;53 Suppl 3:S156-64.
 73. Sato T, Nishida H, Miyazaki M, Nakaya H. Effects of sulfonylureas on mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac myocytes: implications for sulfonylurea controversy. *Diabet Metab Res Rev.* 2006;22:341-7.
 74. Scornamiglio R, Avogaro A, Kreutzenberg SV, Negut C, Palisi M, Bagolin E, et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:808-12.
 75. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:531-7.
 76. Garrat KN, Brady PA, Hasinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:119-24.
 77. Jollis JG, Simpson RJ Jr, Cascio WE, Chowdhury MK, Crouse JR, Smith SC. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;138:S376-80.
 78. Consensus Development Conference on Insulin Resistance: 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1998;21:310-4.
 79. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453-8.
 80. Uwaifo GI, Ratner RE. The roles of insulin resistance, hyperinsulinemia and thiazolidinediones in cardiovascular disease. *Am J Med.* 2003;115:S12-9.
 81. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocrine Rev.* 2004;25:153-75.
 82. Bonadonna RC. The syndrome of insulin resistance and its links to atherosclerosis. En: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editors. *International textbook of diabetes mellitus.* 3rd ed. Vol. 2. New York: Wiley; 2004. p. 1379-94.
 83. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: sulphonylureas, meglitinides and phenylalanine derivatives. En: LeRoith D, Taylor SL, Olefsky JM, editors. *Diabetes mellitus.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1107-22.
 84. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation.* 1998;97:996-1001.
 85. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkanen L, Hales CN, Savage PJ, Bergman RN, et al. Proinsulin and insulin concentrations in relation to carotid wall thickness: Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke.* 1998;29:1498-503.
 86. Kruszelnicka-Kwiatkowska O, Surdacki A, Goldsztajn P, Matysek J, Piwowarska W, Golay A. Relationship between hyperinsulinemia and angiographically defined coronary atherosclerosis in non-diabetic men. *Diabetes Metab.* 2002;28:305-9.
 87. Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Hara Y, Harano Y. Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography. *Diabetes Care.* 1996;19:1-7.
 88. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al for the IRAS Investigators. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation.* 1996;93:1809-17.
 89. Low Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes.* 2004;53:2735-40.
 90. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, et al. Preventative effect of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;27:2654-60.
 91. Sobel BE, Frye E, Detre KM. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial: burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationales for Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D) Trial. *Circulation.* 2003;107:636-42.
 92. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RJ, Johnson JA. Impaired clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005;28:2345-51.
 93. Evans JMM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* 2006;49:930-6.
 94. Maru SM, Koch GG, Stender M, Clark D, Gibowski L, Petri H, et al. Antidiabetic drugs and heart failure risk in patients with type 2 diabetes in the U.K. primary care setting. *Diabetes Care.* 2005;28:20-6.
 95. Lebovitz HE. Combination therapy for hyperglycemia. En: Lebovitz HE, editors. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders.* 3rd ed. Alexandria: American Diabetes Association; 1998. p. 211-9.
 96. Global Guideline for type 2 Diabetes. International Diabetes Federation. *Clinical Guidelines Task Force.* Brussels; 2005.
 97. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine JR, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia 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. *Diabetologia.* 2006;49:1711-21.