

Glinidas. Revisión de su uso terapéutico en la diabetes mellitus tipo 2

O. MORENO PÉREZ, A. PICÓ ALFONSO, P. REVERT MARRAHÍ Y S. MARTÍNEZ FUSTER

*Sección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.*

GLINIDES. A REVIEW OF THEIR THERAPEUTIC USE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Glinides are a new, chemically heterogeneous class of insulin-secreting agents characterized by rapid onset and short duration of action. Repaglinide has an equivalent hypoglycemic effect to conventional sulfonylureas. Several studies have reported a decreased risk of hypoglycemia, particularly nocturnal hypoglycemic episodes or those occurring after a main meal has been missed. This drug seems to be particularly useful in the early stages of type 2 diabetes or in combination with metformin. Repaglinide can be used in patients with moderate renal insufficiency, but is contraindicated in severe hepatic dysfunction. Nateglinide has a shorter duration of action and is less effective in HbA_{1c} control than repaglinide. Several experimental studies have suggested that glinides could be more effective in preserving beta-cell function than sulfonylureas, and that improvement of postprandial glucose levels could exert a protective cardiovascular effect.

Key words: Repaglinide. Nateglinide. Type 2 diabetes mellitus. Postprandial glycemia. Therapeutic use.

Las glinidas representan una nueva familia de secretadores de insulina, químicamente heterogénea, caracterizados por un inicio de acción rápido y de corta duración. La repaglinida posee un efecto hipoglucemiante superponible al de las sulfonilureas convencionales. Algunos estudios indican un descenso en el riesgo de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, y en el caso de omisión de una comida principal. Este fármaco parece especialmente útil en estadios iniciales de la diabetes tipo 2 y en combinación con metformina. Puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal moderada y está contraindicada en caso de insuficiencia hepática grave. La nateglinida presenta una menor duración de acción y un peor control de la hemoglobina glucosilada que la repaglinida. Algunos estudios experimentales sugieren que las glinidas pueden preservar mejor que las sulfonilureas la función de la célula beta pancreática y que el mejor control de las excursiones glucémicas posprandiales podría tener un efecto beneficioso en la reducción del riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Palabras clave: Repaglinida. Nateglinida. Diabetes mellitus tipo 2. Glucemia posprandial. Uso terapéutico.

INTRODUCCIÓN

Las glinidas representan una nueva familia de secretagogos de insulina, llamadas así por su homología estructural con la meglitinida, que es la molécula no sulfonilurea de la glibenclamida. Esta nueva clase de agentes insulínotropicos de acción rápida se ha desarrollado para el tratamiento específico de las fluctuaciones glucémicas en relación con la ingesta (posprandial). Al igual que las sulfonilureas, las glinidas reducen los valores de glucemia, al estimular la secreción de insulina de las células beta pancreáticas, pero difieren de éstas en su estructura, unión a proteínas, duración de acción y modo de excreción.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Características comunes

En pacientes diabéticos tipo 2 y en sujetos sanos, tras una dosis aislada o la administración repetida, las glinidas son absorbidas de forma rápida y prácticamente completa. El pico de concentración plasmática ($C_{máx}$) se obtiene en menos de una hora tras la administración oral del fármaco. El componente intravascular representa la forma circulante mayoritaria del fármaco, con una elevada unión a proteínas plasmáticas, fundamen-

Correspondencia: Dr. O. Moreno Pérez.
Secretaría de Endocrinología. 8.ª Planta de Consultas Externas.
Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, 109. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: oscarmorenop76@hotmail.com

TABLA 1. Características farmacocinéticas de la repaglinida y la nateglinida

	Repaglinida	Nateglinida
Estructura química	Derivado del ácido carbamoilmetil benzoico	Derivado de la fenilalanina
T _{máx} (h)	0,84	0,82
Biodisponibilidad (%)	56-63	73
Unión a proteínas (%)	98	98
Volumen de distribución (l)	31	10
T _{1/2} (h)	< 1	1,4
Metabolismo	CYP3A4; 2C8	CYP2C9; 3A4; 2D6
Metabolitos	7 inactivos	8 inactivos, 1 activo

T_{máx}: tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima; t_{1/2}: vida media de eliminación.

mente albúmina. Las glinidas se metabolizan de forma activa en el hígado, se eliminan rápidamente y presentan una vida media (t_{1/2}) de 1 a 1,8 h^{1,2}. Las propiedades farmacocinéticas específicas de la repaglinida y la nateglinida en sujetos sanos se exponen en la tabla 1.

Factores modificadores

Estas propiedades farmacocinéticas pueden modificarse por determinados factores, como la presencia de disfunción hepática, o el momento de administración en relación con la ingesta de alimentos.

La existencia de una insuficiencia hepática grave conlleva un incremento en la C_{máx} y el área bajo la curva de concentración (AUC) de las glinidas, al condicionar un descenso en su metabolismo; por tanto, las glinidas deberían emplearse con cautela en pacientes con disfunción hepática grave, y de forma particular durante la fase de titulación de dosis.

La absorción de nateglinida se incrementa cuando la medicación se ingiere 10 min antes de la comida. La C_{máx} desciende un 34% y el t_{máx} (tiempo en alcanzar la C_{máx}) aumenta un 22%, cuando el fármaco se administra tras la comida. En el caso de la repaglinida, no existen diferencias clínicamente relevantes entre su administración inmediatamente antes de la ingesta o 15-30 min antes.

La insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min) y la edad avanzada tienen poca influencia en la farmacocinética de ambos fármacos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sujetos sanos, por lo que no es necesario un ajuste de la posología en estas poblaciones.

Interacciones farmacológicas

El potencial de interacción farmacológica de las glinidas se ha estudiado ampliamente en los últimos años. En teoría, esta interacción podría ocurrir por la competencia con la proteína plasmática transportadora de las glinidas, o por alteraciones en el metabolismo hepático mediado por el citocromo (CYP) 450.

Dada la elevada unión de las glinidas a las proteínas plasmáticas, éste podría ser un lugar potencial de interacción con otros fármacos con alta unión a proteínas transportadoras. Sin embargo, los estudios experimentales de desplazamiento *in vitro* indican un bajo potencial de interacción, condicionado por la unión a proteínas plasmáticas, entre la repaglinida, la nateglinida y varios fármacos^{1,3}. La única interacción clínicamente relevante afecta a la asociación de la repaglinida con gemfibrozilo, un inhibidor del CYP2C8, que condiciona un incremento de 8 veces el AUC y de 3 veces el t_{1/2} de la repaglinida⁴. Otros fibratos, como el bezafibrato y el fenofibrato, carecen de efecto en la farmacocinética y la farmacodinámica de la repaglinida⁵.

La administración conjunta con repaglinida de agentes inhibidores (ketoconazol, itraconazol, claritromicina) e inductores (rifampicina) del CYP3A4 modifica su perfil farmacocinético, lo que condiciona incrementos de su C_{máx} de hasta el 67% o descensos de hasta un 26%, según los estudios, pero sin afectar al perfil de seguridad del fármaco⁶.

Respecto a la nateglinida, las enzimas CYP2C9, 2D6 y 3A4 parecen mediar su biotransformación. Los cambios en el perfil farmacocinético de la nateglinida objetivados en los ensayos clínicos con agentes inductores (rifampicina) e inhibidores (fluconazol, sulfpirazona) de estas enzimas también carecen de traducción clínica relevante. No se han observado interacciones significativas con digoxina, acenocoumarol y tolbutamida⁶.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción celular

La repaglinida, al igual que las sulfonilureas, actúa estimulando la liberación de insulina de las células beta de los islotes pancreáticos a través de una serie de acontecimientos que comienzan con la unión a un canal de potasio al adenosín trifosfato (ATP)-sensible. La nateglinida, derivado de la fenilalanina, al igual que las sulfonilureas, posee efecto secretor con independencia de la inhibición del canal de potasio ATP-sensible.

Efecto hipoglucemiante e insulínotropico

Tras 60 min de la administración oral de repaglinida se obtiene un pico de insulina dependiente de la dosis, y las concentraciones plasmáticas de insulina regresan a los valores del grupo placebo en menos de 8 h. Sin embargo, la relación entre la dosis de repaglinida (0,5-4 mg) y el pico precoz de insulina parece desaparecer en pacientes con glucemias en ayunas (GA) superiores a 166 mg/dl, en los que tan sólo la dosis de 4 mg parece ser efectiva⁷.

La nateglinida muestra un efecto más rápido (pico de insulina a los 45 min) y más corto (2 h) que la repaglinida.

En los estudios comparativos con la repaglinida, la nateglinida ha revelado tener un mayor pico de insulina y un menor incremento de la glucemia posprandial (GPP), pero la secreción total de insulina fue un 25% inferior.

EFICACIA CLÍNICA EN MONOTERAPIA

Estudios frente a placebo

Cuatro ensayos con repaglinida (0,5-4 mg, 3 veces al día) han mostrado una reducción dependiente de la dosis en la GA (entre 22 y 48,6 mg/dl), un efecto más pronunciado en la GPP y una reducción ajustada por placebo en la HbA_{1c} del 0,14 al 2%². La mejor respuesta terapéutica se obtuvo en los pacientes *naive* para hipoglucemiantes orales.

TABLA 2. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, en que se compara la eficacia hipoglucemiante de la administración de glinidas preprandiales con otros fármacos antidiabéticos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Autores (duración)	Tratamiento previo	Régimen tratamiento	Número de pacientes evaluados	Δ HbA _{1c} basal (%)	Δ HbA _{1c} (%)	Δ GA (mg/dl)	Δ GPP (mg/dl)	Hipoglucemias (no graves)
Landgraf et al ¹¹ (14 semanas)	100% HO	Repaglinida (0,5-4 mg 3 veces al día) frente a glibenclamida (1,75-10,5 mg/día)	192	-0,3	+0,1	+9	-10,8	Sin diferencias
Wolffenbuttel y Landgraf ¹² (48 semanas)	90% HO	Repaglinida (0,5-4 mg 3 veces al día) frente a glibenclamida (1,75-10,5 mg/día)	424	+0,58	-0,13	+5,4	NR	Sin diferencias
Marbury et al ¹³ (48 semanas)	87% HO	Repaglinida (0,5-4 mg 3 veces al día) frente a glibenclamida (2,5-15 mg/día)	509	+0,08	-0,02	+1,8	NR	Sin diferencias
Hollander et al ¹⁵ (8 semanas)	Dieta	Nateglinida (120 mg 3 veces al día) frente a glibenclamida (10 mg/día) frente a placebo	152	NR	NR	+34,2 ^a	-19,8 ^{a,b}	Clínica sugestiva: 12 N, 53 G, 2 P ^c Confirmación GC: 3 N, 14 G, 1 P 3 R, 2 Gm
Rizzo et al ¹⁶ (12 semanas) ^c	Dieta	Repaglinida (1 mg 2 veces al día) frente a glimepirida (2 mg/día)	14	NR	NR	+3	-14 ^{b,c}	3 R, 2 Gm
Derosa et al ¹⁷ (48 semanas)	100% HO	Repaglinida (≥ 1 mg/día) frente a glimepirida (≥ 1 mg/día)	124	-1,2 ^c	-0,1	+10,62	-25 ^c	Sin diferencias
Madsbad et al ¹⁹ (48 semanas)	89% HO	Repaglinida (0,5-4 mg 3 veces al día) frente a glipizida (5-15 mg/día)	256	+0,19	-0,59 ^c	-14,4 ^c	NR	15% R, 19% Gp
Miwa et al ²⁰ (24 semanas) ^c	100% HO (N, Gc)	Nateglinida (90 mg 3 veces al día) frente a glicazida (20 mg/día)	24	+0,4	+0,6 ^c	+4,1	NR	O N, 7 Gc ^c

G: glibenclamida; Gc: glicazida; GC: glucemia capilar; Gm: glimepirida; Gp: glipizida; HO: hipoglucemiantes orales; N: nateglinida; NR: no reportado; R: repaglinida; Δ HbA_{1c} basal: cambio medio frente a concentraciones basales; Δ : diferencia media frente al fármaco control.

^ap < 0,005; ^bpico de glucemia en respuesta a una comida sólida estándar; ^cp < 0,05; destudio cruzado con 4 semanas de tratamiento con cada fármaco y un período de lavado de 2 semanas; ^cestudio abierto, no aleatorizado, con cambio de una a la otra terapia.

Con la nateglinida (120 mg, 3 veces al día) se ha descrito un efecto similar en la GPP, pero una menor reducción en la GA y la HbA_{1c} (-0,5 a -0,8%)⁸. Una comparación directa entre ambas moléculas en pacientes *naive* confirmó el efecto superior de la repaglinida en la GA (-57,6 frente a -18 mg/dl) y la HbA_{1c} (-1,57 frente a -1,04%), para una dosis media diaria de 6 mg de repaglinida y 360 mg de nateglinida. Estas diferencias se asociaron con una mayor incidencia de episodios hipoglucémicos leves (7 frente a 0) y una mayor ganancia ponderal (+1,8 frente a +0,7 kg) en el grupo de repaglinida⁹.

Estudios frente a otros hipoglucemiantes orales

Las glinidas se han evaluado en numerosos estudios bien diseñados, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros hipoglucemiantes orales (metformina, troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona) o insulina (tablas 2 y 3). La mayoría de los ensayos clínicos emplea la administración preprandial (antes de cada comida); sin embargo, también se ha estudiado su administración 2 veces al día.

La eficacia de la repaglinida, administrada 2 veces al día (≤ 8 mg/día), se estudió en 2 pequeños ensayos aleatorizados, y ésta mostró una eficacia similar a la glibenclamida (5-15 mg/día) y superior al placebo, en términos de HbA_{1c} y GA, administrados con el mismo régimen durante 10 a 12 semanas; cabe destacar una reducción significativa de la GPP (p < 0,05 frente a condiciones basales), en el grupo de repaglinida, pero no en el de glibenclamida². A pesar de que la repaglinida, administrada 2 veces al día, demostró su eficacia en estos ensayos, otro estudio en 18 pacientes *naive*

mostró que era más efectiva administrada 3 veces al día que la misma dosis 2 veces al día¹⁰. Como consecuencia, todos los estudios posteriores han adoptado este régimen de repaglinida, administrada 3 veces al día, antes de cada comida principal.

Glibenclamida

La repaglinida preprandial de 0,5 a 4 mg, 3 veces al día, proporciona un control glucémico equivalente a la glibenclamida ≤ 15 mg/día, en estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, uno a corto plazo y 2 de un año de seguimiento. En ningún estudio se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento, en el cambio medio desde su situación basal de la HbA_{1c}, GA o GPP¹¹⁻¹³. En un ensayo clínico aleatorizado, de grupos cruzados, en diabéticos tipo 2, tratados con sulfonilureas a dosis submáxima, el estudio mediante un *clamp* hiperglucémico de 60 min, seguido de un período de observación de 4 h, tras 3 semanas de tratamiento con repaglinida o glibenclamida, mostró que la caída en la glucosa plasmática inferior a 90 mg/dl fue más rápida (150 frente a 190 min) y el descenso en la secreción de insulina más temprano, tras finalizar la fase de tratamiento con repaglinida¹⁴.

La nateglinida (120 mg, 2 veces al día) se ha comparado con la glibenclamida (10 mg/día) y placebo, en un estudio a corto plazo. La glibenclamida resultó ser más efectiva en reducir la GA, pero menos en el control GPP, en respuesta a una comida sólida. En respuesta a una comida líquida estandarizada, la nateglinida redujo el AUC del incremento de glucosa de forma más efectiva que la glibenclamida (-88,9 frente a -48,7 mg/h/l)¹⁵.

TABLA 3. Ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos, en que se compara la eficacia de repaglinida en terapia combinada

Autores (duración, tipo)	Tratamiento previo	Régimen tratamiento	Número de pacientes evaluados	ΔHbA_{1c} basal (%)	ΔHbA_{1c} (%)	ΔGA (mg/dl)
Moses et al ⁴⁴ (20-24 semanas, doble ciego)	M	R (0,5-4 mg 3 veces al día) + PL M (dosis previa) + PL R (0,5-4 mg 3 veces al día) + M	82	-1,41 ^a	-1,08 ^b	-34,7 ^b
Raskin et al ⁴⁵ (22 semanas; abierto)	SU, M o A	R (0,5-4 mg 3 veces al día) T (200-600 mg/día) R (1-4 mg 3 veces al día) + T (200-600 mg/día)	205	-1,7 ^b	-1,3 ^b	-32,4 ^b
Jovanovic et al ⁴⁶ (24 semanas, abierto)	SU o M	R (0,5 o 1 mg 3 veces al día) PIO (30 mg/día) R (0,5 o 1 mg 3 veces al día) + PIO (30 mg/día)	235	-1,81 ^b	-2,05 ^a	-52,2 ^a
Raskin et al ⁴⁷ (24 semanas, abierto)	SU o M	R (0,5-4 mg 3 veces al día) ROS (2-4 mg 2 veces al día) R (0,5-4 mg 3 veces al día) + ROS (2-4 mg 2 veces al día)	181	-1,43 ^b	-0,87 ^b	-27 ^b
Furlong et al ⁴⁸ (13 semanas, abierto)	Su o M o A o ROS	R (4 mg 3 veces al día) + NPH (0,5 U/kg inicial) Gc (160 mg 2 veces al día) + NPH (0,5 U/kg inicial)	74	-0,9	+0,1	-14,4
Furlong et al ⁴⁹ (13 semanas, abierto)	M + NPH	R (4 mg 3 veces al día) + NPH M (850 o 1.000 mg 3 veces al día) + NPH	75	+0,4 ^b -0,4	+0,8 ^a	+23,4 ^b

A: acarbosa; Gc: glicazida; HO: hipoglucemiantes orales; M: metformina; NPH: insulina de acción intermedia; PIO: pioglitazona; PL: placebo; R: repaglinida; ROS: rosiglitazona; SU: sulfonilurea; ΔHbA_{1c} basal: cambio medio en terapia combinada frente a concentraciones basales; Δ : diferencia media frente a fármaco no repaglinida en monoterapia; ^ap < 0,005; ^bp < 0,05.

Glimepirida

La repaglinida se ha comparado con la glimepirida (sulfonilurea de acción prolongada de tercera generación), en un estudio de grupos cruzados, de 3 meses de duración, en pacientes diabéticos tipo 2 *naive*. La fase de secreción inicial y final de insulina durante el *clamp* hiperglucémico fue mayor con la repaglinida. Tras una comida test, el incremento de la respuesta insulínica temprana observada con la repaglinida se tradujo en un mejor control de la GPP¹⁶. Otro estudio en que se comparaba la repaglinida con la glimepirida de un año de seguimiento mostró una reducción similar de la HbA_{1c} (-1,2 frente a -1,1%) y GA (-37,9 frente a -48,6 mg/dl), pero la repaglinida obtuvo una mayor reducción de la GPP (-46 frente a -21 mg/dl)¹⁷.

Glipizida

La repaglinida y la glipizida (sulfonilurea de acción corta) presentan un efecto similar en la fase temprana de secreción de insulina y control de GPP, tras una comida test, y son más eficaces que la glibenclamida en estos parámetros¹⁸. La repaglinida preprandial de (0,5 a 4 mg, 3 veces al día), en un ensayo doble ciego, aleatorizado y de un año de duración, condujo a un mejor control glucémico que la glipizida (5-15 mg/día). Dado que los valores de HbA_{1c} y GA permanecieron más estables a lo largo del estudio, los autores abogan por un efecto protector de la repaglinida en la función de la célula beta¹⁹.

Glicazida

Con la glicazida, en comparación con la nateglinida, se obtuvo un control metabólico ligeramente mejor, pero con un mayor riesgo de hipoglucemias moderadas²⁰.

EFICACIA CLÍNICA EN TERAPIA COMBINADA

La repaglinida (0,5-4 mg, 3 veces al día) y la nateglinida (120 mg, 2 veces al día) se han estudiado en combinación con la metformina (1-3 g/día), la troglitazona (200-600 mg/día), la rosiglitazona (2-4 mg, 2 veces al día), la pioglitazona (30 mg/día) y la insulina de acción intermedia (NPH), administrada al acostarse, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con control metabólico inadecuado, con las medicaciones anteriores.

Ambas glinidas se han comparado directamente en combinación con metformina, y se ha mostrado la superioridad de la repaglinida frente a la nateglinida en la reducción de la HbA_{1c} (-1,28 frente a -0,67%) y la GA (39 frente a 21 mg/dl)²¹.

En todos los estudios con repaglinida, la HbA_{1c} y la GA mejoraron de forma significativa durante la terapia combinada, comparada con cualquiera de los fármacos del estudio administrados en monoterapia. La eficacia de la repaglinida en monoterapia fue similar a la de la metformina en monoterapia y significativamente mejor que la de la troglitazona² (tabla 3).

Dado el efecto rápido y corto de las glinidas sobre la célula beta, éstas representan una alternativa atractiva frente a las sulfonilureas en combinación con la insulino terapia basal. En un estudio aleatorizado en que se comparó la repaglinida frente a la glicazida asociada a insulina NPH al acostarse, en pacientes diabéticos tipo 2 con fracaso de fármacos orales, se obtuvieron resultados equivalentes con ambos fármacos, en términos de control glucémico, ganancia ponderal (+3,4 frente a +4,1 kg), episodios hipoglucémicos menores (2,3 ± 0,52 frente a 2,95 ± 0,82) e índice de satisfacción de los pacientes²². Sin embargo, la asociación de metformina a insulina NPH nocturna proporcionó un control glucémico superior, una ganancia ponderal menor y una mayor satisfacción de los pacientes en el tratamiento de su

diabetes mellitus que el grupo con repaglinida e insulina NPH²³. Por último, la combinación repaglinida/insulina NPH nocturna parece ser tan efectiva como la estrategia de insulina NPH, 2 veces al día²⁴.

Los ensayos con nateglinida muestran también una mayor eficacia en terapia combinada, al asociarla con metformina, con descensos de HbA_{1c} de hasta el 1,6% en los pacientes *naive* y un menor riesgo de hipoglucemias, en su asociación con metformina, frente a glibenclamida más metformina (el 8,02 frente al 17,7%). Su asociación en pacientes tratados previamente con rosiglitazona en monoterapia reduce la GA una media de 12,9 mg/dl, la GPP, 48,9 mg/dl, y la HbA_{1c}, un 0,8%⁸.

EVIDENCIA ACTUAL DEL BENEFICIO DE UN MEJOR CONTROL DE GLUCEMIA POSPRANDIAL CON GLINIDAS

En los pacientes diabéticos, la hiperglucemia tras las comidas causa una sobreproducción de radicales libres y trombina, proporcional a los valores de glucosa plasmática. Más aún, elevaciones agudas de la glucemia, tanto en diabéticos como en gente sana, induce vasoconstricción y un incremento en las concentraciones circulantes de algunas moléculas de adhesión celular, citocinas proinflamatorias (interleucina-6 [IL-6] y 18 [IL-18]), proteína C reactiva (PCR) y factores de complemento. Varios estudios clínicos y experimentales han demostrado la contribución de la hiperglucemia posprandial a través de estos mediadores en la patogénesis de la arteriosclerosis²⁵.

Estudios recientes han objetivado que la reducción mediante acarbosa del incremento de la GPP, en pacientes con intolerancia hidrocarbonada (frente a placebo; seguimiento medio, 3,9 años) o con repaglinida en comparación con glibenclamida en diabéticos tipo 2, enlentece la progresión del engrosamiento de la íntima media carotídea, lo que sugiere un efecto protector vascular de los reguladores de la GPP^{26,27}. Este último ensayo clínico aleatorizado, ciego único, de 12 meses de duración, en 175 pacientes *naive* para tratamiento hipoglucemiante, reveló que ante un mismo grado de reducción de la HbA_{1c} (-0,9 frente a -0,8%; p = 0,13), y pese a una mayor reducción de la GA en el grupo con glibenclamida (-24 frente a -32 mg/dl; p < 0,001), la amortiguación en los picos de GPP del grupo con repaglinida (-70 frente a -51 mg/dl; p < 0,001) fue más efectiva en la reducción del grosor de la íntima media (GIM) carotídea (-0,029 frente a -0,005 mm; p = 0,02). Asimismo, conllevó un descenso mayor en las citocinas séricas (IL-6) y la PCR. El análisis multivariante mostró que los cambios en el GIM estaban asociados principalmente y de forma independiente a los picos de GPP, y en menor medida a los cambios en HbA_{1c} y la PCR²⁷. Estos resultados sugieren que en pacientes diabéticos tipo 2 tras un año, la amortiguación de la GPP proporciona una eficacia superior en la regresión de la arteriosclerosis en la arteria carótida común distal (marcador de macroangiopatía ateromatosa), comparada con la mejoría en la GA.

En un estudio aleatorizado con glimepirida, de tipo cruzado, de 3 meses de duración, a los 120 min de una comida estandarizada, el régimen con repaglinida conllevó una mayor reducción de los triglicéridos plasmáticos, los ácidos grasos libres (AGL), el fibrinógeno y la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-I) (p < 0,05), lo que indica un mayor beneficio en términos de riesgo cardiovascular que la glimepirida²⁸. Además, la repaglinida —y no la glimepirida— mejoró la función endotelial (parámetros de reactividad arteria braquial e índices de estrés oxidativo) en la diabetes mellitus tipo 2²⁹.

De forma similar, la nateglinida redujo de forma significativa los valores posprandiales del PAI-I y del activador tisular del plasminógeno (t-PA) frente a placebo²⁹, y la inhibición de la lipólisis, al restaurar la fase precoz de secreción de insulina en diabéticos tipo 2, resultó en la supresión de los valores de AGL³⁰.

El significado clínico de estos resultados queda pendiente de ser documentado en ensayos clínicos a largo plazo, en los cuales la variable principal de resultado sea la presencia de enfermedad cardiovascular. Se ha comprobado que la reducción de los radicales libres y la mejoría en el patrón de los mediadores plasmáticos de riesgo cardiovascular, en relación con un mejor control de las excursiones glucémicas posprandiales de los regímenes terapéuticos con glinidas, se traduce en una reducción de episodios cardiovasculares.

POBLACIONES ESPECIALES

Ancianos

La farmacocinética de la repaglinida no parece modificarse en pacientes ancianos, pero debe tenerse en cuenta que la edad media de los pacientes incluidos en este estudio fue de 65 años³¹. En cuanto a la farmacodinámica, si se considera el modo de acción del fármaco, podría existir un mayor riesgo de hipoglucemia en esta población, particularmente si la ingesta calórica es insuficiente.

No obstante, un ensayo clínico reciente, aleatorizado, abierto, de tipo cruzado y de 24 semanas de duración, en que se compara la repaglinida (1-2 mg, 3 veces al día) frente a la glibenclamida (5-10 mg/día, a dosis submáxima), en una muestra de 90 pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 65 años (edad media, 74,6 años), tratados previamente con dieta o hipoglucemiantes orales, mostró una reducción del riesgo de hipoglucemias (definidas como glucemia plasmática < 74 mg/dl asociado a clínica compatible) en un 51% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,33-0,71), asociada a un mayor descenso HbA_{1c} (-0,7 frente a -0,36%; p = 0,008), tras el tratamiento con repaglinida. Esta tendencia se mantuvo en la subpoblación ≥ 75 años (n = 37), con una reducción del riesgo de hipoglucemias de un 57% (IC del 95%, 0,23-0,82) y un mejor control metabólico (diferencia de reducción de la HbA_{1c}, -0,85%; p = 0,0006)³².

La importancia de la necesidad de un buen control de la GPP en ancianos, con independencia del posible beneficio cardiovascular, se ha documentado de forma reciente. Un estudio aleatorizado en pacientes diabéticos tipo 2, con límites de edad de entre 60 y 78 años y una HbA_{1c} basal del 7,5%, en que se comparaba la repaglinida frente a la glibenclamida, mostró que las exageradas excursiones de glucosa posprandial (coeficiente de variación de GPP) se asociaron con un empeoramiento de las funciones cognitivas global, ejecutiva y de atención (test Minimental y test cognitivo compuesto) en el grupo con glibenclamida, con independencia de la mejoría significativa en la HbA_{1c} y la GA. Los autores concluyen que un control más estricto de la GPP podría prevenir el declive cognitivo en los pacientes ancianos diabéticos³³.

Insuficiencia renal

En un estudio abierto en que se comparaba a 130 pacientes con varios estadios de insuficiencia renal, frente a 151 diabéticos tipo 2 con función renal normal, se observó un incremento en la incidencia de hipoglucemias en el período de tratamiento con repaglinida, en comparación con la fase de reclutamiento (1 frente a 0,6 episodios/paciente/año). Se describió un ligero incremento en el número de episodios hipoglucémicos en el grupo con insuficiencia renal (el 15

frente al 10%). No se objetivó una correlación entre la aparición de hipoglucemias y el grado de deterioro renal en la fase de seguimiento, si bien muy pocos pacientes en este estudio presentaban un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, y la dosis final de repaglinida tendía a ser menor³⁴.

No obstante, la dosis inicial de repaglinida debería reducirse a 0,5 mg, 3 veces al día, en pacientes con insuficiencia renal en estadio 3 (filtrado glomerular 30-59 ml/min, guías K/DOQI) y estaría contraindicada en estadios más avanzados.

TOLERABILIDAD, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

En los estudios realizados hasta el momento, la repaglinida ha sido bien tolerada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los episodios adversos habitualmente fueron de intensidad leve o moderada y similares a los asociados con la ingesta de sulfonilureas. En los estudios comparativos de 1 año de duración, los episodios adversos más comunes en pacientes que recibieron repaglinida ($n = 1.228$) fueron hipoglucemia (16%), infecciones del tracto respiratorio superior (10%), cefalea (9%), rinitis (7%) y bronquitis (6%). Estos episodios ocurren con una incidencia similar en pacientes tratados con sulfonilureas. Este fármaco también puede provocar efectos adversos gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos), dolor dorsal y articular, y aumento de las enzimas hepáticas.

La incidencia de hipoglucemias leves-moderadas en los pacientes que reciben repaglinida es superponible, en términos generales, a las sulfonilureas. Sin embargo, algunas series muestran un incremento en el riesgo de hipoglucemia grave (definida como glucemia plasmática < 45 mg/dl), en los grupos con sulfonilureas de hasta 2,5 veces superior al grupo de repaglinida².

No existe una pauta fija de repaglinida en pacientes diabéticos tipo 2. La dosis individual de repaglinida debería ser determinada por el médico y titulada dentro del rango de dosis recomendado, hasta obtener un buen control metabólico. La repaglinida se administra de forma preprandial (una comida, una dosis). La dosis se administra habitualmente 15 min antes de la ingesta y, si el paciente añade u omite una comida, debería omitir o añadir la dosis de repaglinida correspondiente. La dosis recomendada de inicio es de 0,5 mg, 3 veces al día; sin embargo, si el paciente es transferido desde otro agente hipoglucemiante, la dosis inicial es ligeramente superior, entre 1 y 2 mg preprandial. Si la HbA_{1c} es $\geq 8\%$, también se recomienda iniciar con una dosis mayor (1 o 2 mg). La dosis máxima recomendada preprandial es de 4 mg, tomada con las comidas principales, y la dosis máxima diaria, de 16 mg/día².

La repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, glitazonas e insulina basal (insulina NPH, NPL, detemir, glargina). El efecto de la combinación de repaglinida con acarbosa no está aclarado; si bien se ha especulado acerca de su efecto aditivo en el control de la GPP, se ha comprobado que la acarbosa modifica el efecto secretor precoz de insulina de la repaglinida, lo que sugiere una interacción negativa entre los 2 fármacos, por lo que no se deben asociar con sulfonilureas.

Las contraindicaciones de la repaglinida incluyen la diabetes mellitus tipo 1, la cetoacidosis diabética, la disfunción hepática grave o la hipersensibilidad conocida por el fármaco o sus ingredientes activos. Su seguridad no se ha establecido en pacientes pediátricos, embarazo o lactancia, y el uso de la repaglinida en estos pacientes está contraindicado en Europa.

Los episodios adversos de la nateglinida son superponibles a los de la repaglinida. Se administra por vía oral, 15 o

30 min antes de las comidas, a dosis de 60 o 120 mg, 3 veces al día. Si fuese necesario, la dosis se aumenta hasta 180 mg, 3 veces al día. La nateglinida también puede emplearse en terapia combinada.

IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA POSPRANDIAL Y PAPEL DE LAS GLINIDAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Existen pocos datos disponibles de la relación entre el GPP y el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos en tratamiento farmacológico. El estudio DIS (*Diabetes Intervention Study*; $n = 1.139$) fue el primero en relacionar la GPP con el riesgo cardiovascular; una GPP en la fase de inclusión > 180 mg/dl asociaba un 40% más de riesgo de infarto de miocardio que los individuos con $GPP < 144$ mg/dl. El análisis multivariante reveló que los valores de la GPP 1 h tras el desayuno eran predictores de muerte, cualquiera que fuese la causa³⁵. Otro estudio en indios Pima con historia de diabetes mellitus ($n = 1.745$), con un seguimiento medio de 10,6 años, reveló que con independencia de otros factores de riesgo, el valor de la glucemia plasmática a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa (75 g), se correlacionaba con el comienzo de la enfermedad cardiovascular, y el riesgo aumentaba un 20% por cada 100 mg/dl de incremento³⁶.

Por el contrario, el análisis multivariante de un estudio en diabéticos finlandeses ($n = 229$) concluyó que los únicos factores predictores de episodios coronarios eran la duración de la diabetes mellitus y la HbA_{1c} (*odds ratio* de 4,3 para muerte de origen coronario si HbA_{1c} inicial $> 7\%$)³⁷. Para una cohorte de 1.121 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 seguidos durante 52 semanas en el estudio Verona, la GA y la GPP, tras desayunar o comer, fueron ambos predictores de episodios cardiovasculares, tras el ajuste por otros factores de riesgo³⁸.

Estos datos limitados muestran que la GPP podría ser un importante factor predictor de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y es probablemente más relevante que la GA, como demuestran los estudios de grosor de la íntima-media carotídea, que revelan que la GPP es un marcador mucho mejor y más independiente de aterogénesis acelerada que la GA, tanto en pacientes con intolerancia a la glucosa como en diabéticos tipo 2^{39,40}.

En cuanto al impacto del tratamiento de la GPP en las complicaciones microangiopáticas, el estudio Kumamoto demostró que los valores de GPP se asociaban consistentemente con el comienzo de la retinopatía y la neuropatía diabética (al igual que la HbA_{1c} y la GA)⁴¹. Esto sugiere que la GPP participa junto con la GA en las complicaciones microvasculares. La importancia relativa de esta contribución se incrementa cuando la hiperglucemia es moderada. Cuando los valores de HbA_{1c} son $< 7,3\%$ en pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales, la GPP contribuye en un 70% al exceso residual de HbA_{1c} .

La demostración de la relación entre los valores de la GPP y las complicaciones cardiovasculares no implica una relación causal o que la medicación que tenga como diana la GPP reducirá la incidencia de episodios cardiovasculares. No obstante, teniendo en cuenta la evidencia actual, el tratamiento de la hiperglucemia posprandial debería considerarse como parte de la terapia global de la diabetes mellitus, no sólo respecto a su influencia en la HbA_{1c} y protección de la célula beta, sino también para la posible prevención de complicaciones cardiovasculares.

En este contexto, entre los fármacos cuyo principal efecto terapéutico es la reducción de la GPP, como los inhibidores de la alfa-glucosidasa, la insulina rápida o los análogos de

insulina rápida, las glinidas estarían indicadas como segundo escalón terapéutico en pacientes diabéticos tipo 2 que no obtuviesen un control metabólico adecuado en respuesta a medidas higienicodietéticas en combinación con metformina⁴², definido según la American Diabetes Association para «un paciente individual» como una HbA_{1c} lo más próximo a la normalidad (6%) sin hipoglucemias significativas⁴³. De ello se beneficiarían sobre todo los pacientes con hiperglucemia moderada (HbA_{1c} < 7,5%) en los cuales la GPP tiene más repercusión en el control metabólico global.

Como terapia combinada, las glinidas podrían asociarse a metformina y glitazonas, como tercer agente oral cuando la HbA_{1c} esté próxima al objetivo de control glucémico (HbA_{1c} < 8%); sin embargo, esta aproximación terapéutica es relativamente más costosa y potencialmente no tan efectiva como la asociación de insulino terapia⁴².

Por último, podría considerarse como hipoglucemiante oral de elección en combinación con las glitazonas en diabéticos tipo 2 con insuficiencia renal estadio 3 (aclaramiento de creatinina, 30-59 ml/min), como paso previo a la instauración de insulino terapia.

CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos confirman el papel de las glinidas como reguladores de la glucemia posprandial, así como las diferencias existentes entre la repaglinida y la nateglinida, con un mayor efecto en la glucemia basal y el control glucémico medio (HbA_{1c}), para la repaglinida (tanto en monoterapia como en combinación con la metformina), y un mayor efecto en la fase inicial de liberación de insulina y el incremento de la glucemia posprandial de la nateglinida. Las glinidas tienen un efecto aditivo en terapia combinada con metformina y glitazonas. La superioridad de las glinidas, en comparación con sulfonilureas de acción intermedia (como la glicazida), en combinación con insulina NPH a la hora de acostarse, no está demostrada.

Algunos estudios muestran una reducción de la incidencia de hipoglucemias y una menor ganancia ponderal con glinidas en comparación con sulfonilureas de acción prolongada, pero estas observaciones, al igual que los posibles beneficios a largo plazo en la función de la célula beta y el riesgo cardiovascular, deberán confirmarse en ensayos clínicos a largo plazo y estudios observacionales en condiciones de práctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglinide. A rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. *Clin Pharmacokinet*. 2004;4:97-120.
2. Culy CR, Jarvis B. Repaglinide. A review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2001;61:1625-60.
3. Bidstrup TB, Bjornsdottir I, Sidelman UG, Thomsen MS, Hansen KT. CYP2C8 and CYP3A4 are the principal enzymes involved in the human in vitro biotransformation of the insulin secretagogue repaglinide. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:305-14.
4. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*. 2003;46:347-51.
5. Kajosaari LI, Backman JT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Lack of effect of bezafibrate and fenofibrate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:390-6.
6. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents. An update. *Drug Safety*. 2005;28:601-31.
7. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Underwood PM, Owens DR. Beta-cell response during a meal test: a comparative study of incremental doses of repaglinide in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28:1001-7.
8. Blickle JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab*. 2006;32:113-20.

9. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, et al. Repaglinide versus Nateglinide Comparison Study Group. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care*. 2004;27:1265-70.
10. Damsbo P, Andersen PH, Lund S, Porksen N. Improved glycaemic control with repaglinide in NIDDM with 3 times daily meal related dosing [abstract]. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 1:34A.
11. Landgraf R, Bilo HJG, Muller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:165-71.
12. Wolfenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22:463-7.
13. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43:155-66.
14. Abbink EJ, Van der Wal PS, Sweep CG, Smits P, Tack CJ. Compared to glibenclamide, repaglinide treatment results in a more rapid fall in glucose level and beta-cell secretion after glucose stimulation. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:466-71.
15. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE, et al. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:983-8.
16. Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Passariello N, Barone M, Paolisso G. Repaglinide is more efficient than glimepiride on insulin secretion and post-prandial glucose excursions in patients with type 2 diabetes. A short term study. *Diabetes Metab*. 2004;30:81-9.
17. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther*. 2003;25:472-84.
18. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorf KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care*. 2002;25:1271-6.
19. Madsbad S, Kilhøvd B, Lager I, Mustajoki P, Dejgaard A; Scandinavian Repaglinide Group. Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabetic Med*. 2001;18:391-401.
20. Miwa S, Watada H, Ohmura C, Tanaka Y, Kawamori R. Efficacy and safety of once daily gliclazide (20 mg/day) compared with nateglinide. *Endocr J*. 2004;51:393-8.
21. Raskin P, Klaff L, McGill S, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, et al. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care*. 2003;26:2063-8.
22. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Comparison of repaglinide versus gliclazide combined with nocturnal NPH insulin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents. *Diabet Med*. 2003;20:935-41.
23. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy. *Diabetes Care*. 2002;25:1685-90.
24. Pano A, Wing JR, AGE-1272 Study Group. Repaglinide/bedtime NPH insulin is comparable to twice-daily NPH insulin. *Diabetes Care*. 2005;28:1789-90.
25. Hanefeld M, Schaper F. Prandial hyperglycemia: is it important to track and treat? *Curr Diabet Reports*. 2005;5:333-9.
26. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*. 2004;35:1073-8.
27. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, for the Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004;110:214-9.
28. Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Passariello N, Paolisso G. Repaglinide has more beneficial effect on cardiovascular risk factors than glimepiride: data from meal-test study. *Diabetes Metab* 2005;31:255-60.
29. Manzella D, Grella R, Abbatecola AM, Paolisso G. Repaglinide administration improves brachial reactivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28:366-71.
30. Tentolouris N, Boutati E, Karambakalis N, Perrea D, Tselepis AD, Tsoukala C, et al. Acute nateglinide administration in subjects with type 2 diabetes: effects on postprandial metabolism, coagulation, and fibrinolysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15:6-12.
31. Hatorp V, Huang WC, Strange P. Pharmacokinetic profiles of repaglinide in elderly subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1475-8.
32. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: A randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care*. 2006;29:1918-20.
33. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*. 2006;67:235-40.

34. Hasslacher C. Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*. 2003;26:886-91.
35. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmelch H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996;39:1577-83.
36. Sievers ML, Bennett PH, Nelson RG. Effect of glycemia on mortality in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:896-902.
37. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*. 1994;43:960-7.
38. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*. 2001;44:2107-14.
39. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c}. *Diabetes Care*. 2000;23: 1830-4.
40. Beks PH, Mackaay AJ, de Vries H, de Needing JN, Bouter LM, Heine RJ. Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1997;40:290-8.
41. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B21-9.
42. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29: 1963-72.
43. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 1:S4-34.
44. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glyce-mic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22: 119-24.
45. Raskin P, Jovanovic L, Berger S, Schwartz S, Woo V, Ratner R. Repaglinide/troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabet Care*. 2000;23:979-83.
46. Jovanovic L, Jain R, Greco S, Hale P, Khutoryansky N, Santiago O. Repaglinide/pioglitazone combination therapy of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;50 Suppl 2:A439.
47. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappleman JM, Kaye W, Khutoryansky N, et al. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosi-glitazone. *Diabetes Med*. 2004;21:329-35.
48. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Comparison of repa-niglide vs gliclazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents. *Diabet Med*. 2003;20:935-41.
49. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy. *Diabetes Care*. 2002;25:1685-90.