

A. Moreno, C. Sánchez, P. Santiago, P. Martínez,
J.A. López, M^a I. Morales

Estudio de la eficacia de la combinación de repaglinida y metformina en el fracaso secundario a monoterapia en diabetes mellitus tipo 2

Unidad de Endocrinología. Hospital Médico Quirúrgico. Complejo Hospitalario de Jaén

Correspondencia:

Alberto Moreno Carazo. Unidad de Endocrinología. Hospital Médico Quirúrgico. Complejo Hospitalario de Jaén. Avda. del Ejército Español, s/n. 23007 Jaén.
e-mail: endoalb38@hotmail.com

RESUMEN

Muchos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 necesitan tratamiento combinado para alcanzar un control glucémico adecuado. El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia de la asociación de repaglinida y metformina, en diabéticos tipo 2 con fracaso secundario a monoterapia.

Un total de 46 pacientes consecutivos con diabetes tipo 2, que tenían un control glucémico insuficiente ($HbA_{1c} > 7,5$) cuando estaban con glibenclamida o metformina, fueron tratados con la asociación de repaglinida y metformina durante 12 meses, tras ajustar dosis en las primeras 2 semanas.

En los pacientes con tratamiento combinado, descendió de manera significativa la HbA_{1c} $1,47 \pm 1,06\%$, la glucosa plasmática basal $54,4 \pm 47,7$ mg/dl y la glucemia postprandial $64,6 \pm 52,8$ mg/dl. El IMC, los triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol también disminuyeron. Al final del estudio, el 50% de los pacientes lograron un control metabólico bueno ($HbA_{1c} \leq 7,5\%$). La única variable independiente que influyó en alcanzar una respuesta adecuada fue la edad más avanzada.

El tratamiento combinado con repaglinida y metformina, fue bien tolerado y mejoró el control metabólico y los niveles de lípidos en pacientes con diabetes tipo 2, mal controlados con monoterapia.

Palabras Clave: Repaglinida; Metformina; Tratamiento combinado; Fracaso secundario; Agentes orales; Diabetes Mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Most patients with type 2 diabetes require combination therapy to reach an acceptable level of glycemic control. The present study aimed to assess the efficacy of repaglinide plus metformin in subjects with type 2 diabetes, not under optimal glycemic control with monotherapy.

A total of 46 patients with type 2 diabetes, who had inadequate glycemic control ($HbA_{1c} > 7,5\%$) when receiving glibenclamide or metformin, were enrolled to receive repaglinide plus metformin, the optimal dose was determined during 2 week and continued for a 12-month period.

In subjects receiving combined therapy, HbA_{1c} decreased significantly by $1,47 \pm 1,06\%$, fasting plasma glucose by $54,4 \pm 47,7$ mg/dl and postprandial glucose by $64,6 \pm 52,8$ mg/dl. BMI, triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol were also reduced. At end point, 50% of patients had achieved good or borderline control ($HbA_{1c} \leq 7,5\%$). Patients more likely to achieve target levels were older than other patients.

Combined metformin and repaglinide therapy was well tolerated and improved glycemic control and lipid concentrations in patients with type 2 diabetes poorly controlled with monotherapy.

Key Words: Repaglinide; Metformin; Combination therapy; Monotherapy failure; Type 2 diabetes.

Recibido: 23 de Febrero de 2005 / Aceptado: 1 de Junio de 2005

Acronimos: DM2, Diabetes Mellitus tipo 2; ADO, Fármacos hipoglucemiantes orales; IMC, Índice de Masa Corporal.

INTRODUCCIÓN

A través de los años, se produce un progresivo empeoramiento del control metabólico con sulfonilureas, metformina o insulina, tras una adecuada respuesta inicial a estos fármacos, fenómeno conocido como fracaso secundario. El estudio UKPDS encontró que aproximadamente el 50% de los pacientes con monoterapia conseguían alcanzar $HbA_{1c} < 7\%$ transcurridos 3 años, porcentaje que disminuía hasta menos del 25% a los 9 años¹. Este fenómeno es en gran parte, debido al deterioro progresivo en la función de la célula beta.

Un mejor control de la glucemia se relaciona con una disminución de las complicaciones microvasculares y de la morbi-mortalidad por diabetes^{2,3}. De manera similar, si se realiza un estricto control sobre todos los factores de riesgo que acompañan a la Diabetes Mellitus, se ha demostrado también una clara reducción de la enfermedad cardiovascular⁴.

El objetivo de este ensayo, abierto y no controlado, es valorar la capacidad de mejorar el control metabólico utilizando la combinación de repaglinida, un secretagogo de más rápido efecto postprandial que las sulfonilureas clásicas, con metformina, en pacientes con fracaso secundario a monoterapia, y determinar qué variables condicionan la respuesta a esta asociación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron en un ensayo no controlado, 46 pacientes consecutivos con diabetes tipo 2 (DM2), que presentaban un fracaso del tratamiento en monoterapia, definido como la presencia de glucemia basal > 140 mg/dl y $HbA_{1c} > 7,5\%$ al menos 6 meses antes, con dosis máximas de sulfonilureas o metformina utilizadas en la práctica clínica (equivalentes a 10-15 mg de glibenclámda; 2.000-2.550 mg de metformina). Criterios de inclusión: pacientes con edades comprendidas entre 40 y 70 años y un índice de masa corporal (IMC) > 21 kg/m². Criterios de exclusión: La presencia de criterios de insulinización (glucemia mayor de 300 mg/dl con síntomas cardinales, cetosis, enfermedades concomitantes, embarazo o deseo de fertilidad) o contraindicaciones para el uso de repaglinida o metformina. Los pacientes fueron sometidos a una intervención dietética inicial, iniciándose tratamiento combinado con repaglinida y metformina en tres tomas, hasta alcanzar en 15 días las dosis de 6 y 2.550 mg día respectivamente. El seguimiento se realizó durante 12 meses.

Al inicio del estudio se determinaron las variables de sexo, edad, duración de la diabetes, duración del tratamiento

con hipoglucemiantes orales (ADO), nivel de estudios (0: sin estudios / 1: primaria / 2: secundaria / 3: superiores), cumplimiento dietético previo (0: nulo / 1: básico / 2: avanzado), ejercicio físico (0: sedentario / 1: en pie menos de la mitad del día o ejercicio moderado (caminar) dos veces por semana / 2: en pie más de la mitad del día o ejercicio moderado tres o más veces por semana / 3: trabajo físico o ejercicio vigoroso tres o más veces por semana), presencia de complicaciones microvasculares (fondo de ojo valorado por oftalmólogo; microalbuminuria en orina de 24 horas; escala de signos y síntomas de neuropatía somática; síntomas de disfunción eréctil) y macrovasculares (infarto agudo de miocardio; accidente cerebrovascular; amputaciones en miembros inferiores). En el momento basal, 3 y 12 meses se obtuvieron los datos relacionados con el control metabólico, valorado como HbA_{1c} y glucemia basal, así como el IMC, perímetro cintura y cadera, presión arterial, perfil lipídico y péptido C basal. Los efectos secundarios fueron referidos por los pacientes. Una determinación de la media de los últimos 10 autoanálisis postprandiales (2 horas después de desayuno, comida o cena), reflejados por solo 24 pacientes, fueron igualmente recogidos. Las determinaciones bioquímicas fueron realizadas mediante métodos estandar en multianalizadores (Automatic Analyzer, Roche Diagnostics), El LDL colesterol fue calculado mediante la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos plasmáticos eran inferiores a 300 mg/dl, La HbA_{1c} fue realizada mediante HPLC (valores normalidad: 4-6%), el péptido C se determinó con técnica de quimioluminiscencia (Menarini) y la microalbuminuria por inmunoturbidometría (Hitachi).

Se establecieron dos grupos de pacientes, respondedores (valores de $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ a los 12 meses) y no respondedores, para analizar las variables que influían en la respuesta.

Se utilizó el test de Wilcoxon para muestras pareadas en la comparación de los resultados de control metabólico y del resto de variables cuantitativas en los distintos tiempos. Test U de Mann Whitney, en las comparaciones univariadas entre pacientes respondedores o no, si las variables eran cuantitativas y χ^2 y Fisher, si eran cualitativas. Finalmente, se realizó una regresión logística para el análisis multivariante.

RESULTADOS

Características de los pacientes al inicio del estudio

Las características basales de los pacientes estudiados se exponen en la Tabla I. Reconocían no realizar dieta el 26,1%,

TABLA I. Características basales de los pacientes

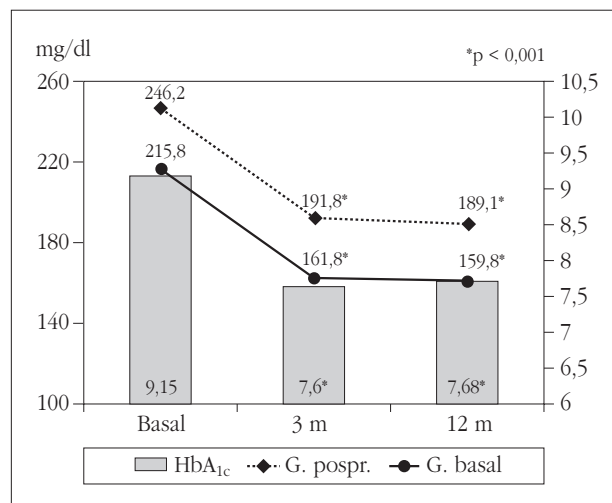
Sexo: mujeres/hombres	31/15
Edad (años)	56,4 ± 8,2
Duración DM (años)	9,6 ± 5,1
Duración tratamiento farmacológico (años)	8,0 ± 4,7
Glucemia basal (mg/dl)	214 ± 47
Glucemia postprandial (mg/dl)	254 ± 52
HbA _{1c} (%)	9,2 ± 1,0
Retinopatía N (%)	7 (15)
Nefropatía N (%)	2 (4)
Neuropatía N (%)	6 (13)
Disfunción eréctil N (%)	4 (27)
Macroangiopatía N (%)	2 (4)
HTA N (%)	18 (39)
Dislipemia N (%)	18 (39)

un 60,9% admitía seguir consejos básicos y sólo el 13% mantenían una dieta con conocimientos avanzados. Un 15,2% eran sedentarios frente al 37, 30,4 y 17,4% que realizaban ejercicio escaso, moderado o vigoroso, respectivamente. Un 10,9% eran fumadores. No tenían estudios el 54,3% de los pacientes, frente a un 43% con estudios primarios y un 2,2% con estudios secundarios.

Evolución del control glucémico y variables relacionadas tras el tratamiento combinado

Encontramos una mejoría significativa, expresado como media ± desviación estándar e intervalo de confianza del 95%, del control metabólico a los 12 meses respecto al basal, HbA_{1c}: -1,47 ± 1,06 % (-1,15; -1,78), glucemia en ayunas: -54,4 ± 47,7 mg/dl (-39,1; -69,7) y glucemia postprandial: -64,6 ± 52,8 mg/dl (-42,3; -86,9). Esta diferencia era similar y significativa en los primeros 3 meses respecto a la basal, pero no entre los 3 y 12 meses, donde el control metabólico permanecía estable como se observa en la Figura 1.

Como se muestra en la Tabla II, el IMC descendió tras el tratamiento, así mismo existió una leve, pero significativa mejoría en el perímetro de la cintura, nivel de triglicéridos, colesterol total y LDL-colesterol (tras excluir los pacientes que habían modificado o recibido de novo tratamiento hipolipemiante). No había cambios significativos en los valores de TA sistólica, TA diastólica, HDL-colesterol, ni en los valores de péptido C al inicio y al final del ensayo.

**Figura 1.** Evolución del control metabólico.

Se recogieron escasos efectos adversos, 6 pacientes presentaron molestias gastrointestinales que se atribuyeron a la metformina, 8 pacientes tuvieron hipoglucemias leves y un paciente una hipoglucemia que requirió ayuda externa. Un paciente desarrolló elevación de las transaminasas, que no llegaron a duplicar los niveles normales y no pudieron ser relacionadas con los fármacos utilizados. Todos los casos menos uno, permanecieron con el tratamiento tras ajustar dosis.

Factores implicados en la respuesta al tratamiento

Solamente 23 de los 46 pacientes alcanzaron HbA_{1c} ≤ 7,5% y sólo 13 HbA_{1c} ≤ 7%. Cuando agrupamos a los pacientes, según los valores de HbA_{1c} al final del estudio fueran o no menores de 7,5%, encontramos una asociación significativa de los respondedores con la edad más avanzada. No había diferencias entre ambos grupos en cuanto al tiempo de evolución de la diabetes, duración del tratamiento con ADO o péptido C. Los pacientes respondedores tenían una tendencia a presentar un IMC mayor, que no alcanzó significación. Ni los valores iniciales del lipidograma o presión arterial, ni el perímetro de la cintura o cadera, se asociaron con la presencia de respuesta (Tabla III).

El sexo, la presencia de complicaciones micro o macroangiopáticas, conocimientos previos en dieta y la realización de ejercicio, no se relacionaban con la presencia o no de respuesta. Sin embargo, los pacientes sin estudios respondieron con más frecuencia (73,9%), frente a los que poseían estudios primarios o secundarios (26%). Valores iniciales más elevados de HbA_{1c} lograron mayores reducciones de HbA_{1c} porcentual.

TABLA II. Evolución de las variables relacionadas con el control metabólico tras el tratamiento combinado

	<i>Basal</i>	<i>3 meses</i>	<i>12 meses</i>	<i>Cambio (0-12 meses)</i>	<i>Nivel de significación</i>
IMC (kg/m ²)	31,9 ± 5,7	31,2	31,2 ± 5,7	- 0,7 ± 1,7	P = 0,006
Cintura (cm)	105 ± 12	-	104 ± 10	- 1,3 ± 4,0	P = 0,040
TA sistólica (mmHg)	144 ± 19	142 ± 16	140 ± 16	- 4 ± 19	P = 0,153
TA diastólica (mmHg)	86 ± 10	86 ± 11	84 ± 11	- 2 ± 14	P = 0,282
Péptido C (ng/dl)	3,9 ± 1,1	-	3,9 ± 1,5	- 0,1 ± 1,2	P = 0,879
Colesterol Total (mg/dl)	222 ± 36	204 ± 30	204 ± 30	- 18 ± 29	P < 0,001
LDL-colesterol (mg/dl)	148 ± 40	136 ± 35	137 ± 36	- 11 ± 23	P = 0,005
HDL-colesterol (mg/dl)	50 ± 11	50 ± 9	51 ± 12	- 1 ± 8	P = 0,470
Triglicéridos (mg/dl)	154 ± 84	130 ± 60	123 ± 53	- 31 ± 47	P < 0,001

En el estudio multivariante con regresión logística, la probabilidad de responder a la terapia combinada sólo dependía de la edad, aumentando un 15% por cada año, tras ajustar por duración de la diabetes, sexo, nivel de estudios, IMC y HbA_{1c} inicial (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Un adecuado control metabólico en la DM tipo 1⁵ y tipo 2²⁻³ implica una disminución de las complicaciones microvasculares y de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, especialmente si se combina con un control estricto de otros factores de riesgo vascular⁴. Muchos pacientes que alcanzan este control con dieta y fármacos en monoterapia, requerirán con el tiempo el uso de un segundo o tercer fármaco¹.

La justificación de la terapia combinada se basa no sólo en el fracaso de la monoterapia, sino en los efectos potencialmente sinérgicos de distintas uniones de fármacos y en la posibilidad de utilizar dosis menores y disminuir los efectos adversos⁶⁻⁷.

De todas las combinaciones, la asociación de sulfonilureas, especialmente glibenclamida, y metformina es la más ampliamente estudiada y desde el punto de vista fisiopatológico, ambos fármacos actúan de forma sinérgica aumentando la secreción de insulina y la sensibilidad hepática y periférica. Esta combinación ha demostrado su eficacia en la reducción de la HbA_{1c} por encima de 1,5% y en la disminución de la glucemia basal, con algunos efectos beneficiosos en el perfil lipídico, sin incremento del peso⁸⁻¹⁰. Los efectos adversos incluyen sobre todo, las alteraciones digestivas y el aumento de las hipoglucemias. El riesgo de acidosis láctica es mínimo, si se excluyen pacientes con insuficiencia renal y otras condiciones que la favorezcan. Sin embargo, en el estudio

UKPDS, único ensayo prospectivo, aleatorizado, a largo plazo y con gran número de pacientes en que ha sido probada³, los efectos sobre el control metabólico no se corresponden con una mejoría en la mortalidad relacionada con diabetes. Los estudios observacionales muestran datos contradictorios, en ocasiones favorables¹¹ y en otras desfavorables¹². Si el posible incremento de mortalidad se debe a la propia combinación, al mayor riesgo vascular que previamente presentan los pacientes tratados con sulfonilureas y metformina¹², o a un inesperado bajo riesgo en los pacientes tratados con sulfonilureas en el ensayo prospectivo³, está por dilucidar.

La repaglinida actúa de forma parecida a las sulfonilureas, inhibiendo los canales de potasio en la célula beta, pero presenta una más rápida y corta acción aumentando la secreción temprana de insulina en diabéticos tipo 2¹³. Su uso en monoterapia ha demostrado su eficacia frente a placebo en ensayos clínicos controlados en pacientes con DM 2 con o sin tratamiento farmacológico previo¹⁴⁻¹⁵ y en condiciones habituales de práctica clínica en nuestro medio¹⁶. Comparado con glibenclamida y glipizida, la repaglinida muestra una eficacia similar¹⁷⁻¹⁹.

La combinación de repaglinida y metformina objeto de nuestro estudio, ha sido menos explorada. Moses y colaboradores demostraron en un ensayo clínico aleatorizado y controlado, aunque durante corto periodo de tiempo, efectos beneficiosos en el control metabólico, con una disminución de HbA_{1c} de 1,41% de media y de la glucemia plasmática basal en 39 mg/dl, sin cambio en los niveles de lípidos y con aumento de peso²⁰. Un estudio más reciente comparó repaglinida y metformina frente a nateglinida y metformina, encontrando resultados similares en eficacia a los de Moses y superiores a la nateglinida²¹.

TABLA III. Características basales de los pacientes respondedores y no respondedores (media \pm desviación estándar)

	Respondedores	No respondedores	Nivel de significación
Edad (años)	60 \pm 7	53 \pm 7	P = 0,0062
Duración DM (años)	10 \pm 4	9 \pm 6	P = 0,18
Tratamiento fármacos (años)	8 \pm 4	8 \pm 6	P = 0,20
IMC (kg/m ²)	33,5 \pm 6,2	30,5 \pm 4,8	P = 0,09
P. Cintura (cm)	105 \pm 11	105 \pm 13	P = 0,85
Péptido C (ng/ml)	3,9 1,1	3,9 1,2	P = 0,89
TA sistólica (mmHg)	138 \pm 13	149 \pm 21	P = 0,09
TA diastólica (mmHg)	84 \pm 10	88 \pm 9	P = 0,23
Col Total (mg/dl)	222 \pm 36	224 \pm 39	P = 0,96
LDL-col (mg/dl)	144 \pm 43	151 \pm 40	P = 0,41
HDL-col (mg/dl)	49 \pm 10	49 \pm 11	P = 0,99
Tg (mg/dl)	181 \pm 157	150 \pm 79	P = 0,68
HbA _{1c} (%)	8,9 \pm 0,9	9,3 \pm 1,1	P = 0,36
Glucemia Basal (mg/dl)	217 \pm 44	213 \pm 49	P = 0,79

Nuestro estudio muestra, en situaciones de práctica clínica habitual, unos resultados paralelos con descenso de HbA_{1c} similar. Además, se realizó una valoración de la glucemia capilar postprandial, limitado por la obtención de muestras de tan solo la mitad de los pacientes, que mostró una disminución de 64 mg/dl de media. No podemos deducir un efecto predominante postprandial de la repaglinida, aunque si una clara relación entre la glucemia basal y postprandial que muestran una pendiente de descenso similar, como se comprueba en la Figura 1. El efecto predominante de la repaglinida sobre la glucemia postprandial no está probado²², sólo ha sido valorado en algunos estudios^{15, 21}, pero no mostró diferencias significativas con glibenclamida en un ensayo aleatorizado y doble ciego²³. Si aceptamos que el efecto sobre la glucemia postprandial de repaglinida es predominante²⁴⁻²⁵, la combinación con metformina, dado que la hiperglucemia postprandial es un factor de riesgo cardiovascular independiente²⁶⁻²⁷, podría conllevar un beneficio potencial frente a otras combinaciones.

TABLA IV. Estudio Multivariante. Variable dependiente: respuesta al tratamiento combinado

Variables	Significación (P)	Exp (B) ODDS	CI (95%)
Edad	0,01	1,15	1,04 - 1,28
Sexo *	0,19	3,26	0,55 - 19,27
Duración DM	0,36	1,09	0,91 - 1,29
IMC	0,05	1,19	0,99 - 1,42
HbA _{1c}	0,35	0,71	0,34 - 1,46
Nivel de Estudios *	0,05	4,58	0,99 - 1,08

*Sexo (Mujer 0 / Varón 1); Nivel de Estudios (Primarios o secundarios 0/ Ninguno 1)

El número de efectos adversos fue pequeño. La estructura del estudio no permitió la utilización de un protocolo de administración flexible, en función del número de comidas, que disminuye el número de hipoglucemias^{14, 28}, resultando en otra probable ventaja del fármaco.

Sólo la edad resultó determinante en la capacidad de alcanzar un aceptable control metabólico, hecho ya reflejado en el estudio UKPDS¹, dado que el resto de las características basales de los pacientes, incluyendo la duración desde el diagnóstico de la diabetes, el control metabólico inicial o el IMC, no estaban asociados, es posible que pacientes con mayor edad reflejen una diabetes con más lento deterioro de la célula beta, aunque no existían diferencias en el valor del péptido C al inicio o en el seguimiento.

CONCLUSIONES

En resumen, este ensayo de la combinación de repaglinida con metformina confirma, en condiciones de práctica clínica habitual, los hallazgos previos sobre la eficacia de esta asociación. Es una alternativa razonable al uso de sulfonilurea y metformina, especialmente en pacientes con más edad. Si la unión de ambos fármacos puede tener una ventaja potencial, por su mayor reducción de la hiperglucemia postprandial y en consecuencia del riesgo cardiovascular, y si un régimen de terapia flexible producirá menos hipoglucemias también en el tratamiento combinado, requerirá futuros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR for the U K Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 Diabetes Mellitus. Progressive requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
5. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
6. Franch J, Goday A, Mata M. COMBO. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2004; 20: 77-112
7. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
8. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Eng J Med* 1995; 333: 541-549.
9. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1100-1109.
10. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 87-92
11. 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: 2244-2248
12. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, et al. Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43: 558-560.
13. Culy CR, Jarvis B. Repaglinide : a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61: 1625-1660.
14. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 11-15.
15. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, Strange P, Brodows RG. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1897-1903.
16. Faure E, Fernandez I Martin JL, Millaruelo JM, Franch J, Navarro J, Orozco D. La regulación prandial de la glucosa con Repaglinida en diabetes tipo 2 es efectiva en la práctica clínica. *Av Diabetol* 2004; 20: 227-236.
17. 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: 463-467.
18. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 155-166.
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. *Diabet Med* 2001; 18: 395-401.
20. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffitt P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-124.
21. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, Hale PM; Repaglinide vs. Nateglinide Metformin Combination Study Group. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 2063-2068.