

S. Artola Menéndez

Estrategias de tratamiento combinado con secretagogos

Médico de Atención Primaria, C.S. Loranca Área 9
Madrid

Correspondencia:

Sara Artola Menéndez. C.S. Loranca, C/ Alegría s/n.
28942 Fuenlabrada (Madrid)
e-mail: sara.artola@gmail.com

RESUMEN

La diabetes tipo 2 es un trastorno metabólico caracterizado por dos alteraciones fundamentales: el déficit de secreción de insulina pancreática y la resistencia a la acción periférica de la insulina. Los beneficios del control intensivo de la glucemia para reducir las complicaciones de la DM2 han sido demostrados en estudios de intervención a largo plazo. La incapacidad para alcanzar los adecuados controles glucémicos al inicio del curso evolutivo de la diabetes puede resultar por el clásico abordaje conservador escalonado con monoterapia tras fracaso de la dieta y el ejercicio, seguido de terapia oral combinada y posterior insulinización. Un tratamiento alternativo, podría ser la combinación precoz de los diferentes fármacos orales aprovechando sus beneficios aditivos sobre el control glucémico, no así los efectos secundarios. Las mejores asociaciones son aquellas que utilizan fármacos con diferente mecanismo de acción: sulfonilureas y metformina o tiazolidindionas, glinidas y metformina o tiazolidindionas, y cualquiera de ellos con acarbose. Los datos actuales permiten recomendar la adición de un tercer fármaco oral si el control es insuficiente. La aproximación terapéutica inicial al tratamiento de la DM2 está protocolizada en los estadios iniciales de la enfermedad, mientras que la individualización resulta imprescindible con la evolución de la diabetes.

Palabras Clave: Diabetes tipo 2; Insulin-resistencia; Tratamiento combinado; Sulfonilureas; Meglitinidas; Rosiglitazona.

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a metabolic disorder characterized by two major defects: decreased insulin secretion by the pancreas and resistance to the action of insulin in the peripheral tissues. The benefits of intensive glycemic control in reducing microvascular complications of type 2 diabetes have been clearly demonstrated in long-term interventional trials. The inability to achieve adequate glycemic control early in the course of diabetes may result in part from the typical conservative stepwise treatment approach that include monotherapy initiated after failure with diet and exercise, followed by a combination of oral antiglycemic agents, and ultimately insulin therapy. An alternative approach, may be the early use of combination agents avoiding long delays between steps using the additive effects of different classes of agents, although their side effects usually are not. The best combination therapy should be the use of drugs with different mechanisms of action: Sulfonylurea and metformin or thiazolidinediones, meglitinides and metformin or thiazolidinediones, and any of the drugs plus acarbose. Available data suggest adding a third oral agent is also appropriate. A standardized approach to the pharmacologic therapy for type 2 diabetes is appropriate for early treatment steps of the disease whereas increasing individualization becomes necessary as the duration of the disease increases.

Key Words: Type 2 diabetes; Insulin resistance; Combined treatment; Sulphonylurea; Meglitinides; Rosiglitazone.

Recibido: 4 de Junio de 2005 / Aceptado: 7 de Junio de 2005

Acrónimos: cHDL, Colesterol HDL; cLDL, Colesterol LDL; DM1, Diabetes tipo 1; DM2, Diabetes tipo 2; IMC, Índice de masa corporal; SU, Sulfonilureas.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se caracteriza por resistencia a la insulina y deterioro progresivo de la función de la célula beta pancreática. El inicio del tratamiento oral combinado, cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para el buen control glucémico, constituye cada vez más una opción frente al tradicional manejo escalonado de los antidiabéticos orales¹. Durante años las sulfonilureas, han sido el eje del tratamiento oral de la DM2. Siguiendo un esquema secuencial, tras la introducción de modificaciones del estilo de vida se iniciaban fármacos orales en monoterapia y posteriormente asociaciones, tras fracaso de dosis máximas en monoterapia.

El curso clínico y la secuencia terapéutica de la enfermedad se caracterizan por largos períodos de tiempo silentes que retrasan tanto el diagnóstico (entre 4-7 años)² como el inicio del tratamiento farmacológico oral en monoterapia (entre 8-16 meses) y terapia combinada posterior, llegando al tratamiento con insulina en estadios muy tardíos (entre 10-15 años desde el diagnóstico) cuando ya se han desarrollado buena parte de las complicaciones asociadas a la diabetes³.

Dos estudios^{6,7} establecieron el papel del tratamiento intensivo para reducir las complicaciones en el paciente con DM2 y han permitido determinar los objetivos de control metabólico recomendados por las diferentes guías de consensos de expertos^{1,8,9}: hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7%, media de glucemia en ayunas entre 90-130 mg/dl, y niveles de glucemia postprandial inferiores a 180 mg/dl. Sin olvidar las recomendaciones para el estricto control de la hipertensión y la dislipemia aterogénica^{10,11}.

La glucemia aumenta progresivamente con los años de evolución de la diabetes¹². Sin embargo, es posible cierto grado de reversibilidad en la disfunción de la célula β , restaurándose la secreción endógena de insulina si se reducen los niveles de hiperglucemia (mejora la glucotoxicidad). Todo ello resulta más fácil en los estadios iniciales de evolución de la DM2¹³.

La Guía de la Sociedad Canadiense de Diabetes recoge, en sus recomendaciones de 2003⁹, un objetivo de control de HbA1c del 7% o menos, incluso \leq 6%, en aquellos que puedan alcanzarlo sin demasiado riesgo de hipoglucemias en los 6-12 meses tras el diagnóstico de la diabetes. El abordaje multidisciplinario es importante para alcanzar este objetivo, pero la educación y modificaciones de estilo de vida deben ir seguidas de otras medidas terapéuticas cuando sean necesarias, sin mayor demora. En la Figura 1 se reco-

ge el manejo terapéutico propuesto por la Sociedad Canadiense de Diabetes.

La sustitución de un antidiabético por otro raramente ofrece ventajas. El tiempo razonable para evaluar la respuesta de la HbA1c es de 3 meses para los inhibidores de las α -glucosidasas, metformina y secretagogos, y de 6 meses para las glitazonas.

A pesar de estos conocimientos, el tratamiento combinado al inicio de la enfermedad es, aún hoy, muy escaso. No existen suficientes estudios comparativos entre las diferentes opciones terapéuticas especialmente en los que se inicia tratamiento farmacológico en fases incipientes de la enfermedad cuando sólo existe una moderada hiperglucemia, y casi ninguna evidencia respecto a objetivos finales de enfermedad cardiovascular. Las recomendaciones actuales van dirigidas al inicio de fármacos orales en combinación a dosis submáximas, para alcanzar un mejor y más rápido control glucémico, comparado con la monoterapia a dosis máximas, y sin un aumento significativo de efectos secundarios¹⁶. Sin embargo, muchos pacientes en monoterapia y con adición tardía de terapia combinada no llegan a alcanzar los objetivos terapéuticos.

La elección de los antidiabéticos debe encaminarse a fármacos con diferentes mecanismos de acción: sulfonilureas y metformina, glinidas con metformina o glitazonas, glitazonas con metformina y cualquiera de ellos con acarbosa, se encuentran entre las combinaciones que pueden mejorar el control glucémico. En general, cuando estos fármacos se combinan, los efectos adversos son superponibles a los del fármaco más problemático. En la Tabla 1 se recogen las posibles combinaciones de fármacos orales, y las no recomendables. En la Tabla 2, las características de los tratamientos combinados con secretagogos.

SULFONILUREAS Y METFORMINA EN COMBINACIÓN

Considerada la asociación potencialmente más beneficiosa ya que incide en los dos principales mecanismos fisiopatológicos de la DM2: disfunción de la secreción de insulina y resistencia a la acción de la insulina¹⁹. En pacientes en los que ha fracasado la monoterapia con sulfonilureas (SU), la adición de metformina mejora el control de la glucemia por encima del conseguido con ambos agentes en monoterapia, dando lugar a una reducción de los valores de HbA1c respecto al periodo basal del 1,7%²⁰. Junto a la mejoría en el control de la glucemia, puede mejorar las concentraciones de colesterol e inducir pérdida de peso en

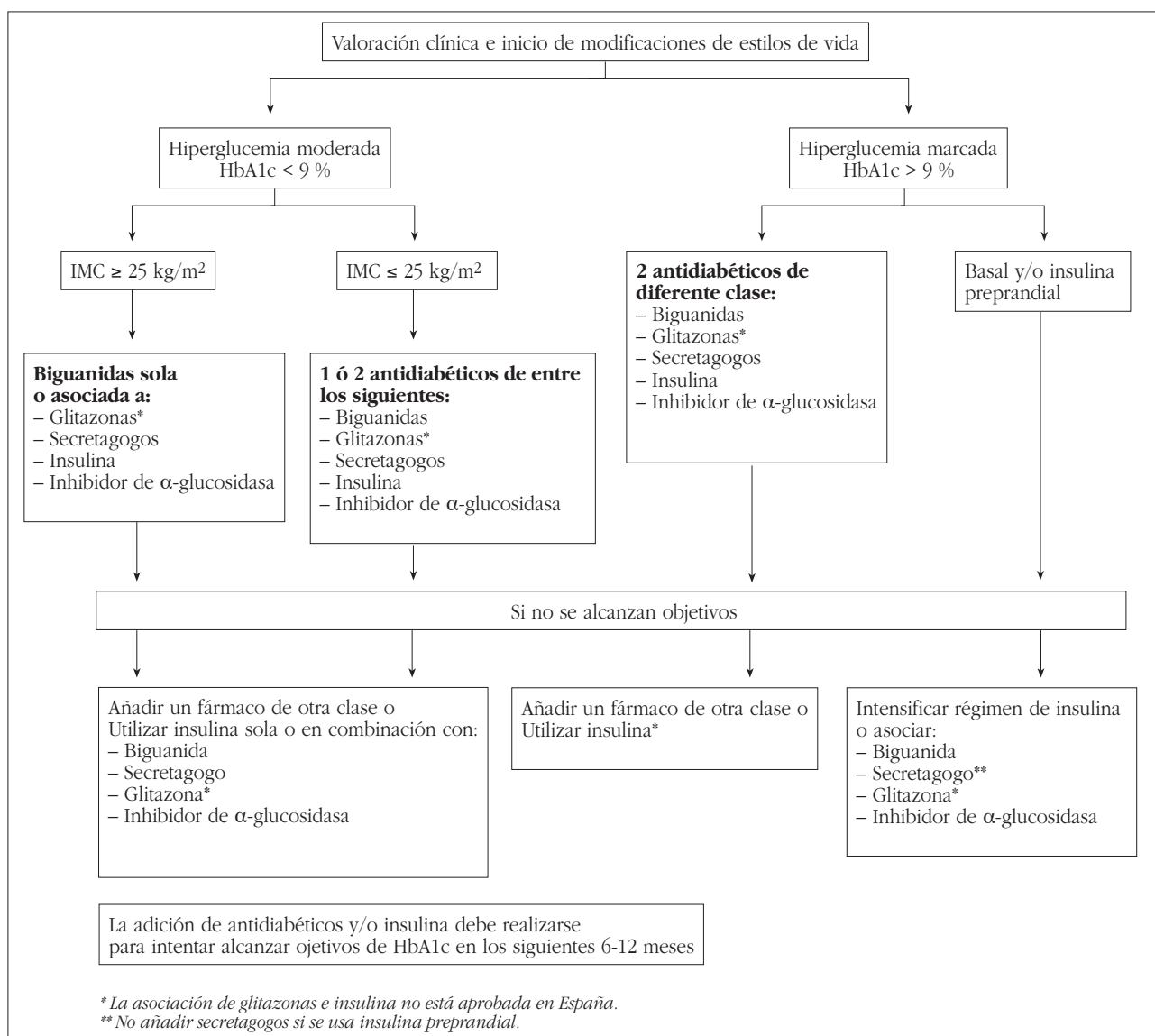


Figura 1. Tratamiento de la hiperglucemia en la DM2 *Clinical Practice Guidelines Expert Comite Canadian Diabetes Association.*

algunos pacientes obesos con DM2²¹. En el estudio de Charpentier et al.²² glimepirida, asociada a metformina durante 5 meses permitió una reducción adicional del 0,8% en la HbA1c. En otro estudio de Goldstein et al.²³ se objetivó que la asociación de glipizida/metformina en 247 diabéticos con HbA1c inicial de 8,7% de media, fue más efectiva en mejorar el control metabólico que cualquiera de los fármacos en monoterapia. El 36,3% de los pacientes en terapia combinada alcanzó HbA1c < 7%, frente al 8,9% de los pacientes tratados con glipizida y 9,9% de los tratados con metformina.

En una revisión reciente²⁴ se propone que, dada la alta tasa de fracasos secundarios de los fármacos en monoterapia

y, más aún, en pacientes con muy altos niveles de glucemia al diagnóstico, habría que sugerir el tratamiento combinado de inicio.

En un estudio²⁵ comparativo entre tratamiento combinado a dosis fijas de glibenclamida/metformina frente a coadministración de glibenclamida y metformina en comprimidos separados, se objetivó que los pacientes con DM2 tratados con la asociación a dosis fijas alcanzaban mayores reducciones de HbA1c: 2,02%, significativamente mayor ($p < 0,0001$) que la reducción de 1,49% del grupo tratado con glibenclamida y metformina en comprimidos separados. La diferencia fue incluso mayor (HbA1c descendió 2,93 vs 1,92%) cuando se comparó el subgrupo con peor

TABLA I. Posibilidades de terapia combinada en DM2

	<i>SU</i>	<i>Glinidas</i>	<i>Metformina</i>	<i>Glitazonas</i>	<i>inhibidores α-glucosidasas</i>
<i>SU</i>	–	¿Beneficio?	✓	✓	✓
<i>Glinidas</i>	¿Beneficio?	–	✓	✓	Aumento de hipoglucemia
<i>Metformina</i>	✓	✓	–	✓	Aumento de efectos GI
<i>Glitazonas</i>	✓	✓	✓	–	
<i>Inhibidores α-glucosidasas</i>	✓	Aumento de hipoglucemia	Aumento de efectos GI		–

✓: existen estudios comparativos de esta asociación bien con monoterapia más placebo o comprando con otro régimen terapéutico de dos fármacos; GI: gastrointestinal.

TABLA II. Características de los tratamientos combinados con secretagogos

	<i>SU+Metf</i>	<i>SU+Glitazona</i>	<i>SU+Inhb. glucosidasas</i>	<i>Glinida+MTF</i>	<i>Glinida+Glitazona</i>	<i>Triple*Terapia</i>
Descenso HbA1c	1-2%	1-1,5%	0,5-1%	0,5-1%	0,5-1%	0,51-5%
Hipoglucemias	Frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Efecto en los lípidos	TG, CT, LDL HDL	TG CT, LDL, HDL	TG	TG CT, LDL HDL	TG CT, LDL, HDL	TG CT, LDL, HDL
Otros efectos adversos	Diarrea (10-30%)	Edemas Hepatotoxicidad	Flatulencia (38%) Diarrea (16%)	Diarrea	Edemas Hepatotoxicidad	Edemas Hepatotoxicidad
Contraindicado	I. renal I. cardíaca	I. renal I. cardíaca	I. renal Enf. inflam intestinal	I. renal I. cardíaca	I. cardíaca	I. renal I. cardíaca

SU: sulfonilureas, Metf: metformina, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, HDL: colesterol HDL, LDL: colesterol LDL. *Sulfonilurea+Metformina+glitazona (o inhibidor de α-glucosidasas).

control metabólico de HbA1c > 8%. Similares resultados se obtuvieron en otro estudio de tabletas combinadas²⁶. El tratamiento intensivo de la DM2 con la combinación metformina-glibenclamida mejoró el control glucémico al facilitar la consecución de los objetivos metabólicos, pues un 75% de los pacientes que recibieron dosis fijas de metformina/glibenclamida 500 mg/2,5 mg consiguió una HbA1c < 7% y un 64% de los pacientes tratados con 500 mg/5 mg respectivamente, comparado con un 42% para glibenclamida y un 38% para los que se trataban sólo con metformina. La eficacia de la terapia combinada en presentación única, también ha sido demostrada para la asociación de glimepirida y metformina²⁷. Otro estudio²⁸ de terapia combinada glibenclamida/metformina a dosis fijas en 639 pacientes insuficientemente controlados con SU demostró que la eficacia del control glucémico no requiere dosis máximas de SU cuando ésta se administra en combinación con metformina.

SULFONILUREA Y GLITAZONAS EN COMBINACIÓN

Ésta puede ser la alternativa en caso de fracaso secundario a SU cuando no se tolera, o bien está contraindicada la metformina. Las glitazonas mejoran la resistencia a la insulina aumentando la captación de glucosa en el tejido muscular. La asociación sulfonilureas-glitazona permite una reducción adicional de la HbA1c en 1 a 1,5% en pacientes tratados previamente con una SU en monoterapia.

La adición de glitazonas a SU mejora el control glucémico, pero suele inducir un discreto aumento ponderal y, en algunos casos, se asocia con la presencia de edemas tibio-maleolares. En un estudio²⁹ de 471 pacientes con dosis submáximas de gliclazida (160 mg/día) e insuficiente control metabólico HbA1c > 7%, fueron aleatorizados a dosis máxima de gliclazida (320 mg/día) vs asociación de 4 mg de rosiglitazona durante 26 semanas. La proporción de pacientes que alcanzó HbA1c < 7% fue del 48% en el grupo de tratamiento combinado frente al 22% en el grupo tratado con dosis máximas

de glicacida, aunque pudo evidenciarse un aumento de peso significativo de 3,4 kg y una mayor presencia de edemas tibio-maleolares (11 *vs* 3%) en el grupo de tratamiento combinado.

En EE.UU. se dispone de una combinación a dosis fijas de rosiglitazona con una sulfonilurea que posiblemente estará disponible en Europa en un futuro próximo.

Estudios comparativos recientes, a más largo plazo, de la asociación SU+ metformina frente a SU+ glitazona (pioglitazona)³⁰, no demostraron diferencias en el control glucémico (HbA1c, glucemia plasmática basal). Sí hubo en cambio un mejor control lipídico en el grupo con SU+ pioglitazona, con mayor descenso de triglicéridos y elevación de cHDL así como una mayor reducción del cociente albúmina /creatinina. Hay que destacar que el grupo tratado con SU+metformina obtuvo mayor reducción de cLDL. Asimismo, el grupo con SU+pioglitazona presentó mayor frecuencia de edemas tibio-maleolares, mientras el grupo con SU+metformina tuvo mayor número de efectos gastrointestinales secundarios (23,4 *vs* 12,2%).

SULFONILUREAS E INHIBIDORES DE LAS α -GLUCOSIDASAS EN COMBINACIÓN

La asociación de un inhibidor de las α -glucosidasas (acarbose o miglitol) a una SU puede ser de utilidad cuando existe contraindicación o intolerancia a otros fármacos orales (metformina o glitazonas).

Se trata de una asociación menos potente (reducción de 0,5-1% de HbA1c) a valorar si existen hiperglucemias postprandiales.

Lin BJ³¹ evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad de la adición de acarbose a 36 pacientes insuficientemente controlados con dieta y sulfonilureas. El grupo tratado con acarbose obtuvo una reducción de la HbA1c de 0,91% frente a placebo 0,13%, con una mayor frecuencia de efectos gastrointestinales asociados (acarbose 48,5% *vs* placebo 12,5%). Rosak C, et al.³² compararon el efecto de acarbose/glibenclamida asociado frente a acarbose o glibenclamida aislado en el control de la glucemia postprandial. La asociación acarbose/glibenclamida presentó un efecto aditivo reductor de la glucemia postprandial con menor número de episodios de hipoglucemia (10%) comparado con el grupo tratado con glibenclamida aislada (29%).

GLINIDAS Y METFORMINA EN COMBINACIÓN

La adición de repaglinida o nateglinida a pacientes tratados con metformina podría ser equiparable a la de SU+metformina, aunque con menor riesgo de hipoglucemias.

La reducción de HbA1c observada con repaglinida es similar a la de las SU y metformina: 1,5-2%, frente a reducciones inferiores (0,5-1 puntos) con nateglinida.

El primer estudio comparativo entre ambos secretagogos fue realizado por el grupo de Raskin³³. Compararon nateglinida *vs* repaglinida en terapia combinada, en casi 200 pacientes tratados previamente con metformina. Los resultados de este estudio mostraron mejoría del control glucémico y de la HbA1c durante las 16 semanas de seguimiento. El grupo tratado con repaglinida y metformina tuvo mayor reducción de la HbA1c (1,28%), comparado con el grupo tratado con nateglinida y metformina (0,67%).

La eficacia de la asociación repaglinida/metformina es consistente con la observada en otros ensayos clínicos anteriores³⁴. Los resultados de estudios con nateglinida /metformina son más discordantes, aunque sí parecen detectar una menor eficacia clínica^{35,36}.

En un reciente estudio de tratamiento combinado con nateglinida /metformina de inicio en más de 700 pacientes no controlados con dieta (HbA1c entre 6,8-11%), tras 24 semanas de seguimiento, el 70% de los que recibieron tratamiento combinado logró objetivos de HbA1c < 7%, con reducciones de 1,6% frente al descenso de 0,8% en ambas monoterapias³⁷.

METIGLINIDAS Y GLITAZONAS EN COMBINACIÓN

Esta reciente asociación sería equivalente a SU con glitazonas, aportando la ventaja del menor riesgo de hipoglucemias. Las glitazonas asociadas a las metiglinidas o glinidas producen reducciones de la HbA1c de 1-1,5 puntos, y serían una buena opción cuando en un tratamiento en monoterapia con glinidas hubiera intolerancia o contraindicación a la metformina.

Existe aún escasa experiencia con esta asociación. En el estudio de Raskin P et al.³⁸ se comparó repaglinida en monoterapia, rosiglitazona en monoterapia, y la combinación de ambos; se analizaron 252 pacientes con HbA1c > 7% tras monoterapia (SU o metformina). La reducción de HbA1c fue de 1,43% para la terapia combinada, de 0,56% para rosiglitazona y de 0,17% para repaglinida.

En otro estudio comparativo entre repaglinida y pioglitazona en tratamiento combinado *vs* monoterapia, fueron randomizados 246 sujetos con inadecuado control metabólico (HbA1c > 7%) en monoterapia con SU o metformina. El descenso de HbA1c a las 24 semanas fue de 1,76% para el grupo de terapia combinada frente a 0,18% de los tratados con repaglinida y un aumento de 0,32%, para el grupo de pioglitazona³⁹.

TRIPLE TERAPIA CON GLITAZONAS

El Consenso Europeo, así como diferentes autores, consideran la posibilidad de asociar tres fármacos orales cuando el control es insuficiente con dos^{9,40,41}.

Existen pocos ensayos aleatorizados que evalúen la efectividad de la triple terapia. Los estudios más recientes intentan comparar si existe un beneficio equivalente en la reducción de glucemia con diferentes abordajes (triple terapia *vs.* dos fármacos orales e insulina); y qué otros beneficios no glucémicos más en relación con otros factores de riesgo cardiovascular pueden ser objetivados. En el estudio de Dailey et al.⁴³, 365 pacientes en tratamiento con SU y metformina con insuficiente control glucémico (HbA1c 8,1%) la adición de rosiglitazona obtuvo una reducción de 1% de HbA1c comparado con placebo. Hasta un 42% de los pacientes lograron un nivel de HbA1c del 7% frente al 14% del grupo al que se añadió placebo. Los efectos secundarios más destacables fueron: edemas (8%), hipoglucemia leve moderada (22%) y ganancia de 3 kg.

Aljabri et al.⁴⁵ obtuvo similares resultados confirmando la posibilidad de añadir un tercer fármaco oral si el objetivo de control glucémico está sólo ligeramente elevado (8,1%) respecto al nivel deseable. Realizó la comparación de un tercer fármaco entre pioglitazona e insulina NPH como asociación al tratamiento previo con SU y metformina en 62 pacientes mal controlados (HbA1c 10%). Ninguno de los dos tratamientos fue suficientemente efectivo, pues apenas un 20% logró alcanzar un adecuado control glucémico. En otro

trabajo de Schwartz et al.⁴⁵ se compararon los beneficios de dos dosis diarias de insulina 70/30 junto a metformina frente a tres antidiabéticos (secretagogos/metformina/tiazolidinonas) tras fracaso de doble terapia (HbA1c inicial 9,7%), y los resultados fueron equivalentes.

CONCLUSIONES

Los beneficios del control intensivo de la glucemia para reducir las complicaciones de la DM2 están demostrados. Las recomendaciones actuales sobre el tratamiento de los pacientes con DM2 deben individualizarse, optando por unos niveles de control glucémico próximos a la normalidad y lo más precozmente posible. El tratamiento secuencial clásico resulta insuficiente. La terapia combinada desde el inicio, abordando el tratamiento desde las distintas alteraciones fisiopatológicas, ofrece el beneficio de alcanzar mejores controles con menos efectos secundarios.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

El tratamiento secuencial clásico de la diabetes tipo 2 resulta en muchas ocasiones insuficiente para conseguir los objetivos terapéuticos.

La terapia combinada desde el inicio, abordando el tratamiento de las distintas alteraciones fisiopatológicas, ofrece el beneficio de alcanzar un mejor control metabólico con menos efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheng A, Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005; 172: 213-26.
2. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815-9.
3. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2002; 347, 17: 1342-9.
4. UKPDS VIII. *Diabetologia* 1991; 34: 877-90.
5. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
7. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-5.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28 (Supl 1): S4-S36.
9. Canadian Diabetes Association 2003. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Pharmacologic Management of type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* 2003; 27 (Supl 2): S37-S42.
10. Expert Panel on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *ATP III. JAMA* 2001; 285: 2486-97.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
12. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58.

13. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1353-6.
14. Herman LS, Schersten B, Melander A. Antihyperglucaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabet Med* 1994; 11: 953-60.
15. Horton ES, Foley JFE, Shen SG, Baron MA. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with nateglinide and metformin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 883-9.
16. Garber AJ, Donovan DS, Dandona P, Bruce S, Park JS. Efficacy of Glyburide/Metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3598-604.
17. Cook M, Girman C, Stein P, Alexander CH, Holman R. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to Metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 995-1000.
18. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The Burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1535-40.
19. Franch J, Goday A, Mata M. COMBO 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2004; 20: 77-112.
20. De Fronzo R, Goodman A, et al. Efficacy of metformin in patients with NIDDM. *N Eng J Med* 1995; 333: 541-9.
21. Johnson M, Krosnick A, Carson P, et al. A retrospective chart review of uncontrolled use of metformin as an add-on therapy in type 2 diabetes. *Clin Ther* 1998; 20: 691-8.
22. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2001; 18: 828-34.
23. Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea *Clin Ther* 2003; 25: 890-903.
24. Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Supl 3): S70-S76.
25. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour A. Greater reductions in HbA1c in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 424-31.
26. Marre M, Howlett H, Lehert P, Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. *Diabet Med* 2002; 19: 673-80.
27. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E; Grupo para el tratamiento de la Diabetes Mellitus con combinaciones. Efficacy and safety of glimepiride plus metformin in a single presentation, as combined therapy, in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure to glibenclamide, as monotherapy. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 327-33.
28. Blonde L, Rosenstock J, Mooradian AD, Piper BA, Henry D. Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 368-75.
29. Baksi A, James RE, Zhou B, Nolan JJ. Comparison of uptitration of glicazide with the addition of rosiglitazone to glicazide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on half-maximal doses of a sulphonylurea. *Acta Diabetol* 2004; 41: 63-9.
30. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G, Matthews D, Charbonnel B, on behalf of the Quartet Study Group. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 141-7.
31. Lin B, Wu HP, Huang HS, et al. The writing group for the Asian Study of Acarbose with Sulfonylureas. Efficacy and tolerability of acarbose in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and sulfonylureas. *J Diabetes Complications*. 2003; 17: 179-85.
32. Rosak C, Haupt E, Walter T, Werner J. The effect of combination treatment with acarbose and glibenclamide on postprandial glucose and insulin profiles: additive blood glucose lowering effect and decreased hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15: 143-51.
33. Raskin P, Klaff L, McGill J, et al. Efficacy and safety of combination therapy: Repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diab Care* 2003; 26: 2063-8.
34. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-24.
35. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360-72.
36. Marre M, Van Gaal L, Usadel KH, Ball M, Whatmough I, Guitard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 177-86.
37. Horton ES, Foley JE, Shen SG, Baron MA. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with nateglinide and metformin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 208: 883-9.
38. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappleman JM, Kaye W, Khutoryansky N, et al; Repaglinide/Rosiglitazone Study Group. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med*. 2004; 21: 329-35.
39. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N, et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63: 127-34.
40. European Diabetes Policy Group 1998-1999: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716-30.
41. Ahmann A, Riddle M. What to do when two oral agents fail to control type 2 diabetes- A matter of opinion or a matter of fact? *Am J Med* 2004; 116: 276-8.
42. Standl E, Schernthaner G, Rybka J, Hanefeld M, Raptios SA, Naditch L. Improved glycaemic control with miglitol in inadequately-controlled type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2001; 52: 205-13.
43. Dailey GI, Noor MA, Park J, et al Glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind trial. *Am J Med* 2003; 116: 223-9.
44. Orbay E, Sargin M, et al. Addition of rosiglitazone to glimepiride and metformin combination therapy in type 2 diabetes. *Endocr J* 2004; 51: 521-7.
45. Aljabri H, Kozak S, Thompson D. A comparison of adding pioglitazone or insulin to patients with type 2 diabetes in poor control on maximal doses of sulphonylurea and metformin: a prospective, randomized 16 week trial. *Am J Med* 2003; 116: 230-5.
46. Schwartz S, Sievers R, Strange P, et al. Insulin 70/30 plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 2238-43.