

J. Girbés Borrás

Nuevas estrategias de tratamiento combinado con metformina: combinaciones a dosis fijas

Unidad de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Correspondencia:

Unidad de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Arnau de Vilanova. C/ San Clemente, 12
46015 Valencia
e-mail: jgirbesb@comv.es

RESUMEN

Este trabajo revisa la eficacia y seguridad de la combinación de glitazonas y metformina a dosis fijas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina es el principal mecanismo patogénico de la diabetes tipo 2, un tratamiento de esta resistencia insulínica sería un planteamiento racional. Disponemos de dos tipos de fármacos para ello: biguanidas y glitazonas. La metformina actúa principalmente reduciendo la producción hepática de glucosa y, en menor medida, en los tejidos periféricos, aumentando la captación de la misma. Su eficacia en la reducción de la HbA1c oscila entre 1,5 y 2%. Las glitazonas son agonistas del receptor nuclear PPAR γ . La rosiglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en hígado y, sobre todo, en los tejidos periféricos, especialmente músculo-esquelético y tejido adiposo. La reducción de HbA1c que produce oscila entre 0,4 y 1,5%. La evolución natural de la diabetes tipo 2 hace que con mucha frecuencia sea necesario el tratamiento combinado. La rosiglitazona y metformina pueden utilizarse en combinación dado que actúan por mecanismos diferentes sobre la resistencia a la insulina. Disponemos en la actualidad de esta asociación, que está comercializada en las dosificaciones siguientes de rosiglitazona/metformina: 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg, 2 mg/1.000 mg, y 4 mg/1.000 mg por comprimido. La utilización de esta combinación presenta ventajas, pero hemos de tener presentes algunas precauciones y posibles contraindicaciones de cada uno de los dos fármacos que estamos utilizando.

Palabras Clave: Diabetes tipo 2; Insulin-resistencia; Tiazolidinedionas; Metformina; Rosiglitazona.

ABSTRACT

This manuscript was written to review the effectiveness and safety of metformin and glitazones in combination for treatment of type 2 diabetes. Insulin-resistance is the main pathogenic mechanism of type 2 diabetes. Then, using therapies that reduce insulin resistance as metformin, glitazones or both in combination should be the most rational approach to treatment. Metformin acts mainly on the liver, where it reduces glucose production. It also acts with less efficacy on peripheral tissues. Its effectiveness reducing HbA1c is 1,5 to 2%. Glitazones are agonists of the nuclear receptor PPAR γ . Rosiglitazone improves insulin-sensitivity in the liver but its main action is in muscle and adipose tissue. Rosiglitazone reduces HbA1c by 0,4-1,5%. Due to the progressive nature of type 2 diabetes, a combined oral therapy is frequently necessary. Rosiglitazone and metformin act both on insulin-resistance by means of different action mechanisms allowing the use of both drugs in combination. This association is available in the following dosages of rosiglitazone/metformin: 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg, 2 mg/1000 mg, and 4 mg/1000 mg per tablet. This combination has therapeutic advantages, but it is also necessary to look at any possible contraindication for both drugs.

Key Words: Type 2 diabetes; Insulin resistance; Thiazolidinediones; Metformin; Rosiglitazone.

Recibido: 4 de Junio de 2005 / Aceptado: 12 de Junio de 2005

Acrónimos: AMPK, Proteína quinasa α -2 activada por adenosina monofosfato; HTA, Hipertensión Arterial; PAI-1, Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; PPAR, Receptores activados de proliferación de los peroxisomas; TA, Tensión arterial.

INTRODUCCIÓN

Aunque el diagnóstico de diabetes se realiza cuando se cumplen ciertos criterios de hiperglucemia, por definición este síndrome presenta también alteraciones del metabolismo de lípidos y proteínas, y otras alteraciones somáticas que se asocian a hiperglucemia crónica¹. La existencia de otros trastornos coincidentes con la hiperglucemia es especialmente importante en la diabetes tipo 2, por su asociación al síndrome metabólico. La resistencia a la insulina es esencial desde el inicio en la patogenia de la diabetes tipo 2 y estaría implicada en el elevado riesgo vascular de estos pacientes^{2,3}. Revisaremos la eficacia y seguridad de la combinación de glitazonas y metformina para el tratamiento de la diabetes tipo 2, que posibilita la utilización, cuando sea necesario, de la combinación de ambos fármacos en un mismo comprimido.

LA RESISTENCIA A LA INSULINA COMO DIANA TERAPÉUTICA

En la década de los 80 se identificaron en la población afroamericana dos variedades de diabetes tipo 2: la insulín-sensible y la insulín-resistente⁴. Existían grandes diferencias entre ellas: los insulín-sensibles tenían menor índice de masa corporal, la insulinemia basal era normal y la sensibilidad a la insulina era normal^{5,6}, sin mayor frecuencia de hipertensión arterial ni dislipemia⁷. Los sujetos con la variedad insulín-resistente, sin embargo, tenían un mayor índice de masa corporal, hiperinsulinemia e insulín-resistencia, la dislipemia típica y con frecuencia hipertensión arterial^{4,7}. Análisis posteriores relacionarían la grasa visceral y no la subcutánea, con la resistencia a la insulina⁸⁻¹⁰. La malnutrición fetal y el bajo peso al nacer podrían tener relación con la obesidad en el estado adulto y la diabetes tipo 2¹¹.

La diabetes tipo 2 es precedida por un largo período subclínico, en el que existe resistencia a la insulina, y elevación de la secreción de insulina que mantiene la glucemia en límites normales.

Al ser la resistencia a la insulina el principal mecanismo patogénico, un tratamiento de esta resistencia insulínica sería un tratamiento racional. En el momento presente, disponemos de dos tipos de fármacos para ello: biguanidas y glitazonas.

LA METFORMINA: EL RESURGIMIENTO DE UN FÁRMACO

La fenformina fue la primera biguanida introducida en el mercado americano, en la década de los 50, pero fue retirada en la década de los 70 por su asociación con casos

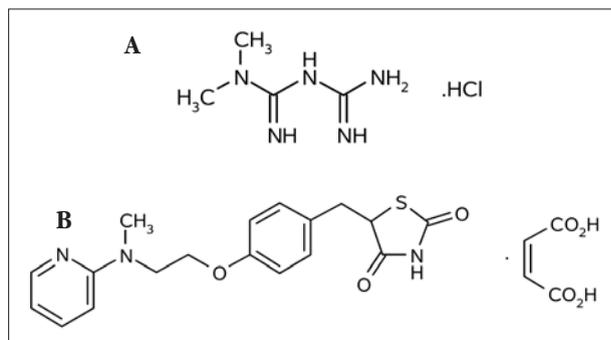


Figura 1. Fórmulas químicas de la metformina (A) y de la rosiglitazona (B). En la figura el punto indica un enlace no covalente.

de acidosis láctica¹². Fenformina, buformina y metformina siguieron utilizándose, aunque poco, en Europa y Canadá. La metformina (Figura 1) está disponible desde 1957, es la única biguanida disponible en el mercado español actual y fue comercializada en Estados Unidos en 1995.

Su mecanismo de acción no es del todo conocido, y parece estar mediado por la enzima proteína quinasa α -2 activada por adenosina monofosfato (AMPK), cuya actividad estaría aumentada por la metformina. Esta enzima inhibe la producción hepática de glucosa, estimula la captación de glucosa por el músculo y suprime la lipogénesis. También se ha encontrado aumento de la actividad AMPK inducida por rosiglitazona, por lo que los cambios en la actividad de esta enzima podrían ser una consecuencia no específica de la sensibilización a la insulina¹².

Los efectos metabólicos de la metformina ocurren principalmente en el hígado, en el que reducen la producción de glucosa y, en menor medida, en los tejidos periféricos, aumentando la captación de la misma. Además la metformina produce otros efectos: reducción ponderal o estabilidad en el peso¹³, reducción de colesterol LDL y triglicéridos y aumento del colesterol HDL, en especial la subfracción HDL₂^{12,13}. En algunos estudios se ha observado un efecto nulo sobre el metabolismo lipídico¹²⁻¹⁴. Sobre la TA se ha informado tanto ausencia de efecto como reducción de TA^{12,13,15}, lo que ocasionalmente se ha relacionado con la reducción ponderal. Otros efectos beneficiosos que se han encontrado han sido: vasodilatación, aumento de actividad fibrinolítica, disminución de la agregabilidad plaquetaria, del PAI-1 y de la proteína C reactiva¹².

EFICACIA CLÍNICA DE LA METFORMINA

En los ensayos clínicos con metformina, en monoterapia como tratamiento inicial de la diabetes tipo 2, redu-

ce la glucemia basal 54 a 72 mg/dl y la HbA1c de 1,5 a 2%^{13,16,17}, con una eficacia similar a las sulfonilureas¹⁸. La proporción de pacientes que presentan fracaso secundario al tratamiento con metformina es de 5 a 10% anual, similar a sulfonilureas¹².

En el estudio UKPDS la metformina fue, en los pacientes con diabetes y exceso de peso, superior a las sulfonilureas y a la insulina en la prevención de ictus, mortalidad total y eventos relacionados con la diabetes, con similar control glucémico^{13,16,17}, con menor ganancia ponderal y menos hipoglucemias. El tratamiento prolongado con metformina se asocia a reducción de colesterol total, LDL y triglicéridos, y una ligera elevación de colesterol HDL.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad de la metformina administrada por vía oral es del 50-60%, se absorbe predominantemente en el intestino delgado. Los alimentos reducen y retrasan la absorción de la metformina. El pico máximo plasmático se produce a las 1-2 horas, y una concentración estacionaria se consigue en 24-48 horas. La unión a las proteínas plasmáticas es despreciable. No presenta metabolismo hepático y el 90% se elimina inalterada por la orina en las primeras 24 horas, por filtración glomerular y secreción tubular, siendo su vida media de eliminación de 6,2 horas¹².

ROSIGLITAZONA

De las dos tiazolidindionas disponibles, rosiglitazona y pioglitazona, ha sido la rosiglitazona la primera que se ha comercializado en combinación con metformina en el mismo comprimido¹⁹. La rosiglitazona es química y funcionalmente distinta a la metformina (Figura 1).

Las glitazonas son agonistas de un receptor nuclear, un subtipo de los llamados receptores activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR), el receptor PPAR γ . Esta estimulación promueve la transcripción de diversos genes que son sensibles a la acción de la insulina¹⁰. Los PPAR γ se expresan principalmente en tejido adiposo, páncreas, hígado y músculo esquelético, tejidos diana en la acción de la insulina. También están presentes en endotelio, músculo liso vascular y macrófagos. La activación de los PPAR γ regula la transcripción de genes implicados en la respuesta a la insulina encargados de producción, transporte y utilización de la glucosa, regula la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos, promueve la diferenciación de los preadipocitos, reduce la expresión de leptina y aumenta la expresión de la lipoproteinlipasa^{10,20}.

La rosiglitazona mejora la sensibilidad a la insulina en hígado y, sobre todo, en los tejidos periféricos, especialmente músculo esquelético y tejido adiposo. Presenta efectos beneficiosos sobre los lípidos, como menor oxidación de las partículas LDL y disminución de las partículas LDL pequeñas y densas, sobre la inflamación, el endotelio y la coagulación como, por ejemplo, descenso del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)¹⁰.

EFICACIA CLÍNICA DE ROSIGLITAZONA

En los ensayos clínicos, como tratamiento inicial de la diabetes tipo 2, redujo la HbA1c entre 0,4 y 1,5% en los pacientes con HbA1c inicial de 8 a 10%, y este descenso fue superior en los que tenían una HbA1c mayor de 10%. El efecto sobre la HbA1c se observa con dosis de 4 mg/día, y sobre la glucemia basal ya se observan reducciones con dosis de 2 mg/día²¹⁻²³.

Se han observado efectos beneficiosos de rosiglitazona sobre los marcadores de enfermedad microvascular de la diabetes, reducción de la concentración de proteína C reactiva y la metaloproteinasa-9. También se han observado reducciones de la microalbuminuria^{21,24}.

Asociado a sulfonilureas, la dosis de 4 mg/día produjo un descenso en la HbA1c de 1% en relación con el placebo. Cuando se asoció a metformina con 4 mg/día produjo un descenso en la HbA1c de 1%, y con 8 mg/día el descenso fue de 1,2%. Con insulina los descensos fueron de 0,7 y 1,3%, respectivamente²⁵, si bien esta asociación no está autorizada en nuestro país²⁶.

Rosiglitazona, en monoterapia o tratamiento combinado, y siempre con dosis iguales o superiores a 4 mg/día, produce pequeñas modificaciones en los lípidos: disminuye los ácidos grasos libres y apenas produce cambios en la concentración de triglicéridos, ocasionando discreta elevación preprandial y disminución postprandial. Se ha observado un ligero incremento de colesterol LDL, con una menor proporción de partículas LDL pequeñas y densas. Se observa también un pequeño incremento del colesterol HDL, en particular la subfracción HDL₂, fracción que ha mostrado ejercer un papel importante en la protección de las complicaciones cardiovasculares del diabético. No se modifica el cociente colesterol total/HDL o lo mejora a largo plazo^{27,28}.

Al igual que otros agonistas de los PPAR γ , la rosiglitazona induce un ligero incremento ponderal. Este incremento parece deberse a traslocación de la grasa visceral al tejido adiposo subcutáneo, así como a retención de líquidos que no se acompañan de aumentos en la presión arterial^{10,29,30}.

TABLA I. Ensayos clínicos aleatorizados de metformina en combinación con rosiglitazona frente a placebo

Estudio	Dosis diaria (mg) Metformina/Rosiglitazona	Duración (semanas)	n	Diferencia HbA1c	
Fonseca ³⁴	2500 / 0		116		
	2500 / 4	26	119	-1,0	
	2500 / 8		113	-1,2	
Gómez-Pérez ³²	2500 / 0		45		
	2500 / 4	26	35	-1,0	
	2500 / 8		36	-1,5	
Jones ³³	2500 / 0	26	Normopeso	21	
			Sobrepeso	80	
			Obesidad	116	
	2500 / 4		Normopeso	13	-0,8
			Sobrepeso	44	-0,6
			Obesidad	59	-0,8
	2500 / 8		Normopeso	21	-0,6
			Sobrepeso	93	-0,8
			Obesidad	99	-1,1

La diferencia de HbA1c indica la diferencia entre la HbA1c del grupo placebo y de cada dosificación. En el estudio de Jones, las diferencias en HbA1c que se muestran son las correspondientes a cada grupo. Además de los trabajos presentados, hay dos ensayos clínicos más, cuyos resultados están pendientes de publicación.

FARMACOCINÉTICA DE LA ROSIGLITAZONA

La rosiglitazona se absorbe rápidamente en el intestino, con una biodisponibilidad del 99%. La concentración máxima se observa al cabo de una hora de su administración, y la vida media de eliminación es de 3-4 horas. Los alimentos no interfieren su absorción, y se une en un 99,8% a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina. Se metaboliza en el hígado, por N-demetilación e hidroxilación, seguido de conjugación con ácido glucurónico y sulfato. El citocromo P(CYP)-450, isoenzima 2C8 y, en menor medida, el CYP2C9, son los responsables de la metabolización de la rosiglitazona^{20,25}.

COMBINACIÓN DE ROSIGLITAZONA Y METFORMINA EN UN SOLO COMPRIMIDO. ¿ES RAZONABLE COMBINAR AMBOS FÁRMACOS EN UN COMPRIMIDO?

El tratamiento con modificaciones del estilo de vida suele fracasar en la mayoría de pacientes para controlar la glucemia. Los estudios prospectivos, aleatorizados, como el UKPDS, han demostrado que la monoterapia con sulfonilureas, metformina o insulina sólo es eficaz temporalmente. A los 3 años, únicamente la mitad de los pacientes mantienen un buen control con monoterapia, y sólo el 25% a los 9 años³¹. La mayoría requerirán múltiple terapia para mantener el control glucémico.

La toma de múltiples medicamentos se ha asociado a una disminución de la cumplimentación. El mecanismo de acción de rosiglitazona y metformina es diferente, la utilización combinada es razonable, y los estudios realizados con ambos fármacos en combinación indican que la asociación presenta efectos aditivos. Mientras metformina fundamentalmente reduce la producción hepática de glucosa, rosiglitazona aumenta la utilización de la misma por los tejidos periféricos^{19,25,27}.

EFICACIA CLÍNICA

Tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, y controlados frente a placebo (Tabla I), se diseñaron para estudiar la combinación de rosiglitazona más metformina³²⁻³⁴. En el trabajo de Fonseca³⁴, 348 pacientes con sobrepeso y mal controlados con metformina fueron aleatorizados de forma ciega a tratamiento con metformina (2.500 mg/día) y placebo o al tratamiento alternativo con metformina (2.500 mg/día) combinada con rosiglitazona, a dosis de 4 u 8 mg/día. A las 26 semanas se produjo una reducción en la HbA1c respecto al control de 1 y 1,2% cuando se utilizaron 4 y 8 mg de rosiglitazona, respectivamente. La sensibilidad a la insulina medida mediante HOMA mejoró cuando se empleó el tratamiento combinado. Los niveles de LDL colesterol aumentaron 15 mg/dl, y los de HDL colesterol 3,8

mg/dl, pero no hubo diferencias en la relación colesterol total/colesterol HDL ni en los triglicéridos. Con metformina sola el peso se redujo (1,2 kg), con el tratamiento combinado aumentó 0,7 kg con 4 mg/día de rosiglitazona y 1,9 kg con 8 mg/día. Otro estudio similar³² fue realizado en México con 116 pacientes, comparando 3 grupos: a) metformina 2.500 mg/día; b) metformina 2.500 mg/día + rosiglitazona 2 mg dos veces al día; y c) metformina 2.500 mg/día + rosiglitazona 4 mg dos veces al día. La HbA1c descendió 0,7% en el grupo que utilizaba 4 mg de rosiglitazona y 1,2% en el que utilizaba 8 mg/día.

Otro ensayo^{27,35,36} (estudio EMPIRE: *Escalation of Metformin therapy vs Initiation of Rosiglitazone Early*) estudió pacientes mal controlados con dosis submáximas de metformina (1.000 mg/día), que se asignaron aleatoriamente (doble ciego) a 2 grupos: a) Metformina 2 g/día y b) Metformina 1 g/día + rosiglitazona primero 4 mg y luego 8 mg/día. Los resultados, sólo disponibles por el momento en formato "abstract" indican que tras 24 semanas de tratamiento, en el grupo tratado sólo con metformina, la HbA1c se redujo un 0,63% y en el grupo con tratamiento combinado un 0,82%. Con tratamiento combinado con rosiglitazona y dosis submáximas de metformina, hasta un 55% consiguió cifras de HbA1c < 7%, frente al 45% en el grupo tratado con dosis máximas de metformina como tratamiento único. A su vez, los efectos adversos gastrointestinales fueron menores en el grupo de tratamiento combinado (19 frente a 29%).

Otro estudio prospectivo en curso (estudio RECORD: *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes*) a 6 años, puede aportar datos interesantes sobre la combinación más eficaz dado que se comparan: metformina + rosiglitazona, metformina + sulfonilurea y sulfonilurea + rosiglitazona, y se trata de un estudio de prevención de eventos que evalúa otros marcadores de riesgo cardiovascular además del control metabólico.

COMBINACIÓN A DOSIS FIJAS DE ROSIGLITAZONA Y METFORMINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

Las presentaciones de la combinación son las que se indican en la Tabla II.

La utilización de la combinación a dosis fijas en pacientes que ya estén tomando metformina y no presenten un control adecuado de la glucemia consistiría en utilizar la presentación de 4 mg de rosiglitazona al día y metformina hasta 2.000 mg/día. Si el paciente llevaba ya ambos fár-

TABLA II. Presentaciones de la combinación de metformina y rosiglitazona

	<i>Metformina</i>	<i>Rosiglitazona</i>
1	500 mg	1 mg
2	500 mg	2 mg
3	500 mg	4 mg
4	1.000 mg	2 mg
5	1.000 mg	4 mg

En España sólo están aprobadas las cuatro presentaciones que figuran en negrita.

macos, se puede utilizar la combinación que más se aproxime a las dosis previas de ambos fármacos. La dosis máxima sería de 8 mg/día de rosiglitazona y 2.000 mg/día de metformina^{19,25}.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

En las posibles interacciones hemos de tener en cuenta, por una parte, que rosiglitazona interactúa con gemfibrocilo aumentando la concentración de la glitazona, mientras que la rifampicina la disminuye. Con cimetidina se ha observado un aumento de los niveles circulantes de metformina hasta en un 40%¹².

Debido a la presencia de metformina, en caso de la realización de cirugía mayor y también en caso de realización de exploraciones que requieran contrastes yodados, el tratamiento con la asociación debe ser suspendido hasta que la hidratación y la función renal normal sean restablecidas. Habitualmente se suspende el medicamento 48 horas antes de la cirugía o exploración radiológica, y se reinicia 48 horas después, pudiendo ser necesaria, en ocasiones, la utilización temporal de insulina^{19,25}.

El riesgo de retención de líquidos debido a la rosiglitazona hace que, en caso de insuficiencia cardiaca, no deba utilizarse la combinación. Mientras en Estados Unidos la contraindicación se refiere sólo a los clases 3 y 4 de la NYHA (*New York Heart Association*), en Europa la contraindicación incluye también las clases 1 y 2^{19,25,27}.

En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico o hiperandrogenismo funcional ovárico el tratamiento con la combinación de rosiglitazona + metformina puede hacer que se produzca un reinicio de la actividad ovulatoria, con el consiguiente mayor riesgo de embarazo, lo que se debe tener en cuenta cuando se inicie el tratamiento en mujeres en edad fértil^{19,20,25}.

La hepatopatía es otra contraindicación del uso de la combinación debido al metabolismo hepático del medicamento. Se recomienda no iniciar el tratamiento si la cifra de GOT es $> 2,5$ veces el límite superior de la normalidad. Igualmente, si una vez iniciado el tratamiento el nivel de GOT supera tres veces el límite superior de la normalidad, es preferible suspender el fármaco²⁰.

En caso de insuficiencia renal crónica no debe utilizarse esta asociación debido a su contenido en metformina, habiéndose cifrado como límite de función renal el aclaramiento de creatinina de 70 ml/min, lo que equivaldría en cifras de creatinina sérica aproximadamente a 1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres^{19,20,25}.

Otras circunstancias en que no debe utilizarse son aquellas que cursen con hipoxia tisular o predisposición a la acidosis láctica, como son la broncopatía crónica, alcoholismo, las infecciones graves y la historia previa de acidosis láctica, ya que la metformina está contraindicada en todos estos supuestos. Tampoco debe utilizarse en la gestación ni en la lactancia^{19,20,25}.

La utilización en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes no presenta inconvenientes, excepto en combinación con insulina que, mientras en Estados Unidos está permitida, pues ha mostrado en diversos estudios una mejoría del control glucémico, en Europa no está aprobada la utilización combinada de rosiglitazona e insulina²⁷.

COMBINACIÓN DE METFORMINA Y OTRAS GLITAZONAS

Con la finalidad de obtener la máxima reducción de la resistencia a la insulina mediante la combinación de metformina y glitazonas, también existe algún estudio con la otra glitazona disponible, la pioglitazona. En un ensayo con 328 pacientes, aleatorizado y controlado con placebo³⁷, publicado en el año 2000, se comparó metformina (a dosis ≤ 2000 mg/día) más placebo, con metformina + pioglitazona (30 mg/día), observándose al final del estudio (16 semanas) una diferencia en la HbA1c, a favor del grupo que llevaba tra-

tamiento combinado, de 0,83%. A diferencia de la combinación a dosis fijas de rosiglitazona y metformina, disponible en España desde el año 2004, la de pioglitazona con metformina no está disponible en Europa.

CONCLUSIONES

La resistencia a la insulina es el mecanismo patogénico inicial de la diabetes tipo 2. El tratamiento dirigido a la reducción de este mecanismo resulta fisiopatológicamente la forma más razonable de iniciar el tratamiento farmacológico en la diabetes tipo 2. Cuando la monoterapia fracasa, el tratamiento combinado se hace necesario. Si utilizamos fármacos que actúen reduciendo la resistencia insulínica de forma sinérgica, es esperable una respuesta más adecuada y un mejor pronóstico a largo plazo, tanto del control glucémico, como de las complicaciones de la diabetes. Las recientes novedades terapéuticas nos permiten ya que la resistencia a la insulina sea una diana terapéutica tanto en monoterapia como en tratamiento combinado.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

La metformina y las glitazonas son fármacos que actúan sobre la resistencia a la insulina, el mecanismo patogénico fundamental de la diabetes tipo 2.

La combinación a dosis fijas de metformina y rosiglitazona, al presentar mecanismos de acción diferentes y complementarios, representa una excelente alternativa cuando no es suficiente la monoterapia con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad.

En caso de utilizar la combinación a dosis fijas de metformina y rosiglitazona deben tenerse en cuenta las precauciones y contraindicaciones de cada uno de sus componentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 (Supl 1): S37-42.
2. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(1): 3-19.
3. Serrano-Ríos M. Relationship between obesity and the increased risk of major complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(Supl 2): 14-8.
4. Banerji MA, Lebovitz HE. Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38(6): 784-92.
5. Banerji MA, Lebovitz HE. Insulin action in black Americans with NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15(10): 1295-302.
6. Chaiken RL, Banerji MA, Pasmantier R, Huey H, Hirsch S, Lebovitz HE. Patterns of glucose and lipid abnormalities in black NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1991; 14(11): 1036-42.
7. Chaiken RL, Banerji MA, Huey H, Lebovitz HE. Do blacks with NIDDM have an insulin-resistance syndrome? *Diabetes* 1993; 42(3): 444-9.
8. Banerji MA, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebovitz HE. Does intra-abdominal adipose tissue in black men determine whether NIDDM is insulin-resistant or insulin-sensitive? *Diabetes* 1995; 44(2): 141-6.
9. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebovitz HE. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273(2 Pt 1): E425-E432.
10. Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 265-94.
11. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36(1): 62-7.
12. Bailey CJ. Metformin revisited: its actions and indications for use. *Diabet Med* 1988; 5(4): 315-20.
13. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(9): 541-9.
14. Chu NV, Kong AP, Kim DD, et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 542-9.
15. 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(10): 1100-9.
16. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 854-65.
17. Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 701-5.
18. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *Br Med J* 1995; 310(6972): 83-8.
19. Bailey CJ, Day C. Avandamet: combined metformin-rosiglitazone treatment for insulin resistance in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004; 58(9): 867-76.
20. Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57(6): 921-32.
21. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 280-8.
22. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1(3): 165-72.
23. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(2): 308-15.
24. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17(1): 7-12.
25. Cox SL. Rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride: a new formulation therapy for type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40(7): 633-43.
26. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17(1): 40-7.
27. Del Prato S, Volpe L. Rosiglitazone plus metformin: combination therapy for Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(6): 1411-22.
28. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1226-32.
29. Bennett SM, Agrawal A, Elasha H, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity, glucose tolerance and ambulatory blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2004; 21(5): 415-22.
30. Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, et al. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients. *Obes Res* 2002; 10(10): 1008-15.
31. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281(21): 2005-12.
32. Gómez-Pérez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio Barbosa J, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(2): 127-34.

33. Jones TA, Sautter M, Van Gaal LF, Jones NP. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(3): 163-70.
34. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283(13): 1695-702.
35. Rosenstock J, Goldstein BJ, Wooddell Meal. Greater benefits of rosiglitazone (RSG) added to submaximal dose of metformin (MET) compared to maximizing metformin dose in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. *Diabetes* 2004; 53(Supl. 1): abstract 608.
36. Dirani RG, Cobitz AR, Wooddell Meal. Fewer self-reported gastrointestinal (GI) symptoms with addition of rosiglitazone (RSG) to sub-maximal dose of metformin (MET) compared to maximizing metformin dose in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. *Diabetes* 2004; 53(Supl. 1): abstract 518.
37. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000; 22(12): 1395-409.