

Autor**S. Artola Menéndez**

Vocal de la SED. Miembro del grupo GEDAPs y del grupo de DM de la SoMaMFyC. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid)

Documento de Consenso

Consenso para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

Actualización 2007 de la SED, basada en el reciente Consenso ADA-EASD

Consensus for treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes

Update 2007 of SED based on the recent Consensus ADA-EASD

En agosto de 2006, la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) publicaron un Documento de Consenso común de forma simultánea en sus respectivas revistas, *Diabetes Care* y *Diabetologia*. En esta revisión, la Sociedad Española de Diabetes (SED) pretende adaptar a nuestro ámbito las recomendaciones para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que se establecieron en ese documento.

Introducción

El mantenimiento de los niveles de glucemia tan próximos a la normalidad como sea posible ha demostrado reducir las complicaciones específicas de la diabetes, como la retinopa-

tía, la nefropatía y la neuropatía^{1,2}. El control intensivo de la glucemia ha demostrado también beneficios sobre las complicaciones cardiovasculares en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)³ y la reducción de complicaciones microvasculares en la DM2⁵⁻⁷. Sin embargo, los beneficios del control estricto de la glucemia en la DM2 sobre las complicaciones macrovasculares no se han establecido completamente y son todavía materia de intensa investigación^{8,9}. El desarrollo de nuevos antidiabéticos ha permitido aumentar las opciones terapéuticas en el tratamiento de la hiperglucemia, tanto en monoterapia como en combinación. Pero a pesar de las últimas revisiones en el manejo de la diabetes¹⁰⁻¹³, los clínicos continúan sin un esquema claro que seguir. La presente actualización de la SED pretende

*Fecha de recepción: 23 de abril de 2007
Fecha de aceptación: 27 de abril de 2007*

Correspondencia:

Sara Artola Menéndez. Servicio de Medicina de Familia. Centro de Salud Hereza. J. Haddad Blanco, 2. 28914 Leganés (Madrid). Correo electrónico: sartola.gapm09@salud.madrid.org

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EASD: European Association for the Study of Diabetes; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GPC: guías de práctica clínica; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HEV: modificaciones sobre los estilos de vida; SED: Sociedad Española de Diabetes.

definir cuáles son las estrategias más adecuadas para el manejo de la hiperglucemia en la DM2 eligiendo la intervención terapéutica más adecuada en cada fase evolutiva de la enfermedad.

Proceso

Las pautas de tratamiento y el algoritmo terapéutico que se exponen están basados en ensayos clínicos que han evaluado diferentes modalidades de tratamiento de la DM2, en la experiencia clínica y en la opinión de diversos autores. El objetivo primario es alcanzar y mantener los niveles de glucemia tan próximos como sea posible al rango de los sujetos no diabéticos.

Objetivos glucémicos del tratamiento

Distintos ensayos clínicos, como el DCCT¹ y el Stockholm Diabetes Intervention Study² en la DM1, o el UKPDS^{5,6} y el estudio Kumamoto⁷ en la DM2, han ayudado a establecer los objetivos de control glucémico para disminuir las complicaciones crónicas de la diabetes. Pero ni el DCCT ni el UKPDS consiguieron niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en rango no diabético en los grupos de tratamiento intensivo, y los niveles medios alcanzados fueron del 7%, lo cual supone 4 desviaciones estándar por encima de la media de los no diabéticos (5%). El objetivo «general» recomendado por la ADA es lograr una HbA_{1c} <7%¹⁴, si bien se debe intentar conseguir una HbA_{1c} «casi» normal (<6%) siempre que no se aumente el riesgo de hipoglucemias graves de una forma significativa. La EASD establece como objetivo una HbA_{1c} <6,5%.

Este Consenso considera que una HbA_{1c} ≥7% debe ser una llamada de

atención para iniciar o modificar el tratamiento con el fin de conseguir una cifra tan próxima a la normalidad como sea posible, y al menos <7%. Determinados factores, como la expectativa de vida y el riesgo de hipoglucemias, deben considerarse de forma individualizada antes de intensificar el régimen terapéutico. Para el manejo de los otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que acompañan a la diabetes, como la hipertensión o la dislipemia, se remite al lector a las guías específicas¹⁵⁻¹⁷.

Principios para la selección de un antidiabético

La elección de un agente antidiabético debe basarse en su eficacia para reducir la glucemia, los efectos «extrapancreáticos», el perfil de seguridad, la tolerabilidad y el coste. Aparte del diferente efecto sobre el control glucémico, en la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar un grupo de antidiabéticos o una combinación de fármacos sobre otra.

Elección de intervenciones específicas en el tratamiento de la DM2

El diagnóstico temprano, cuando las alteraciones metabólicas son menos graves, favorece que un paciente tenga un mejor control glucémico a largo plazo. Además, el mejor control glucémico inicial contribuye a una disminución de las complicaciones crónicas de la diabetes¹⁸.

Intervenciones sobre estilo de vida (modificaciones de estilo de vida)

La alimentación excesiva y el sedentarismo, responsables del sobrepeso y la obesidad, son los factores que más incrementan el riesgo de DM2 cuando existe una cierta predisposi-

ción genética¹⁹. Las intervenciones que mejoran el sobrepeso y la obesidad han demostrado tener un efecto beneficioso en el control glucémico de los pacientes con diabetes establecida²⁰. Actualmente, no se recomienda el tratamiento farmacológico para la obesidad como terapia inicial de la diabetes. Los ensayos disponibles se han caracterizado por altas tasas de abandono, baja sostenibilidad y aparición de efectos secundarios. Además del beneficio sobre la glucemia, la pérdida de peso y el ejercicio físico mejoran los FRCV asociados a la diabetes, como la hipertensión arterial y la dislipemia²¹⁻²⁴.

Salvo raras excepciones, siempre debe considerarse un programa de intervención de estilo de vida que busque la pérdida de peso y el aumento de la actividad física como parte del tratamiento de la diabetes. Los efectos beneficiosos de dichos programas se pueden constatar precozmente, en semanas o meses, incluso antes de que se alcance una pérdida de peso sustancial²⁵. Por ejemplo, unas pérdidas de peso tan modestas como de 4 kg pueden mejorar el control glucémico de forma significativa. La dificultad para mantener dichos programas de estilo de vida a largo plazo sugiere que la mayoría de los pacientes necesitará tratamiento farmacológico en el curso de la enfermedad.

Tratamiento farmacológico

Las características de los antidiabéticos utilizados en monoterapia se resumen en la tabla 1. La potencia hipoglucemiante de los distintos fármacos se puede predecir no sólo en función de las peculiaridades de cada medicamento, sino también de la glucemia basal, la duración de la diabetes, los tratamientos previos y otros factores. En general, cuando las glucemias son

Tabla 1. Antidiabéticos en monoterapia

Intervención	Descenso esperable de la HbA _{1c} (%)	Ventajas	Inconvenientes
Paso 1: modificación del estilo de vida			
• Metformina	-1-2 -1,5	Bajo coste, múltiples beneficios Mantiene el peso, barato	Fracaso en la mayoría tras primer año Efectos GI, acidosis láctica rara
Paso 2: tratamiento adicional			
• Insulina	-1,5-2,5	Sin límite de dosis, barato, mejora el perfil lipídico	Inyectable, monitorización, hipoglucemia, ganancia de peso
• Sulfonilureas	-1,5	Barato	Ganancia de peso, hipoglucemia
• Tiazolidinodionas	-0,5-1,4	Mejora el perfil lipídico	Retención hídrica, ganancia de peso, caro
• Inhibidores de alfa glucosidasa	-0,5-0,8	Mantiene el peso	Frecuentes efectos GI, dosificación 3 veces/día, caro
• Exenatida	-0,5-1	Pérdida de peso	Inyectable, efectos GI frecuentes, caro, escasa experiencia
• Glinidas	-1-1,5	Corta duración	Dosificación 3 veces/día, caro
• Pramlintida	-0,5-1	Pérdida de peso	Inyectable, dosificación 3 veces/día, frecuentes efectos GI, caro, escasa experiencia

GI: gastrointestinales.

elevadas (p. ej., HbA_{1c} >8,5%), se recomiendan los antidiabéticos más potentes o el inicio temprano de una terapia combinada. Cuando los niveles de glucemia son próximos a los objetivos (p. ej., HbA_{1c} <7,5%), puede considerarse el empleo de fármacos con menor potencia o un inicio de acción más lento. La DM2 es una enfermedad progresiva con empeoramiento de la glucemia. El tratamiento combinado será la norma y no la excepción, si se quiere mantener el objetivo de control.

Metformina

Este fármaco disminuye la producción hepática de glucosa y controla la glucemia en ayunas. En monoterapia reduce la HbA_{1c} alrededor de un 1,5%^{26,27}. Aunque habitualmente es bien tolerada, los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointesti-

nales. La acidosis láctica es muy rara (menos de 1 caso por 100.000 pacientes tratados)²⁸. No suele producir hipoglucemia (monoterapia), y se ha utilizado incluso en pacientes con alteraciones leves de la glucemia (prediabetes) sin causar hipoglucemia²⁹. Ayuda a mantener el peso, incluso consigue un ligero descenso, a diferencia del resto de los hipoglucemiantes. En el UKPDS, la metformina demostró un efecto beneficioso sobre los episodios cardiovasculares, que para algunos autores todavía debe ser confirmado⁶.

Sulfonilureas

Estos fármacos descienden la glucemia aumentando la liberación de insulina. Disminuyen la HbA_{1c} alrededor de un 1,5%³⁰. El efecto secundario más frecuente es la hipoglucemia, aunque los episodios graves que pre-

cisan asistencia o el coma son infrecuentes. Dichos episodios son más habituales en ancianos. Algunas de las nuevas sulfonilureas tienen menor riesgo de provocar hipoglucemias^{31,32}. A diferencia de la metformina, las sulfonilureas inducen una ganancia de peso de unos 2 kg, lo que suele ser habitual al inicio del tratamiento.

Glinidas

Estimulan la liberación de insulina por unión a un receptor diferente al de las sulfonilureas³³. Su semivida es más corta que la de las sulfonilureas, y deben administrarse con más frecuencia. Repaglinida reduce la HbA_{1c} alrededor de un 1,5%, y la nateglinida es algo menos eficaz^{34,35}. Tienen el mismo riesgo de ganancia de peso que las sulfonilureas, pero el riesgo de hipoglucemia es menos frecuente, sobre todo con nateglinida^{35,36}.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Reducen la digestión de los polisacáridos en el intestino delgado proximal, disminuyendo la hiperglucemia posprandial sin producir hipoglucemias. Descienden la HbA_{1c} en un 0,5-0,8%³⁷. Los efectos secundarios gastrointestinales explican el abandono del tratamiento en un 25-45% de los participantes de los ensayos clínicos^{37,38}.

Tiazolidinodionas

Las glitazonas son fármacos moduladores de los receptores PPAR-gamma que mejoran la sensibilidad a la insulina endógena y exógena en el músculo, el hígado y el tejido graso. En monoterapia reducen la HbA_{1c} en un 0,5-1,4%. Los efectos secundarios más frecuentes son la ganancia de peso y la retención hídrica, que se manifiesta por edema periférico y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Contribuyen a una redistribución de la grasa intrabdominal al tejido subcutáneo y muestran un efecto beneficioso o neutro sobre la dislipemia aterogénica (mejor pioglitazona que rosiglitazona)^{39,40}.

Insulina

Es el fármaco hipoglucemiante más efectivo. No existe una dosis máxima de insulina por encima de la cual no se consigan efectos terapéuticos. Mejora los niveles de triglicéridos y de cHDL⁴¹, pero se asocia con una ganancia de peso de unos 2-4 kg. En ensayos clínicos realizados en pacientes con DM2, cuyo objetivo es la normoglucemia, el riesgo de hipoglucemias graves es de 3 por 100 pacientes/año^{7,41-44}, frente a 61 por 100 pacientes/año del grupo intensivo del DCCT¹. El uso de análogos de insulina de acción rápida disminuye el riesgo de hipoglucemias comparado con la insulina habitual^{45,46}. Finalmente, la insulina inhalada, ya apro-

bada en Estados Unidos y en Europa en 2006, ha demostrado ser eficaz en monoterapia, en combinación con hipoglucemiantes orales y con insulina ultralenta, lo que permite reducir la HbA_{1c} ≤7% en algunos casos⁴⁷⁻⁴⁹.

Agonistas de GLP-1 (glucagon like peptide 1): exenatida

El GLP-1, un péptido secretado por las células L del intestino delgado, aumenta la respuesta insulínica a la glucosa tras la ingesta. La exendina-4 es un análogo del GLP-1 humano, con una semivida más prolongada. Al igual que el GLP-1, se une al receptor de la célula beta pancreática potenciando la secreción de insulina mediada por glucosa⁵⁰. La exendina-4 sintética (exenatida) fue aprobada en Estados Unidos en 2005 para utilizarse en terapia combinada con sulfonilureas y/o metformina. Se administra 2 veces al día por vía subcutánea. Disminuye la HbA_{1c} en un 0,5-1%, principalmente a expensas de la glucemia posprandial⁵¹⁻⁵⁴. Exenatida también suprime la secreción de glucagón y enlentece la motilidad gástrica. No se asocia a una mayor frecuencia de hipoglucemias, salvo en combinación con sulfonilureas, aunque provoca efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea) hasta en un 30-45% de los casos⁵¹⁻⁵⁴. Se han comunicado pérdidas de peso de hasta 2-3 kg en 6 meses, relacionadas en algunas ocasiones, pero no siempre, con los efectos digestivos.

Agonistas de amilina: pramlintida

Es un análogo sintético de la amilina. Actualmente, está aprobada en Estados Unidos para su uso en tratamiento combinado con insulina. Se administra por vía subcutánea antes de las comidas. Retrasa el vaciamiento gástrico, inhibe la producción de glucagón dependiente de glucosa y dismi-

nuye las fluctuaciones glucémicas posprandiales⁵⁵. Disminuye la HbA_{1c} en un 0,5-0,7%⁵⁶. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales, con náuseas en un 30% de los pacientes.

Cómo iniciar el tratamiento de la diabetes e intervenciones posteriores

El paciente es la clave fundamental para conseguir el éxito de la terapia. Debe ser entrenado para prevenir y tratar la hipoglucemia, así como ajustar el tratamiento para alcanzar y mantener los objetivos de las guías de práctica clínica (GPC). Dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, la mayoría de los pacientes necesitará una terapia combinada.

La automonitorización de la glucemia capilar es un elemento importante para ajustar o añadir nuevos fármacos y, en particular, para titular las dosis de insulina. Los regímenes de antidiabéticos orales que no incluyan sulfonilureas y, por tanto, no susceptibles de causar hipoglucemias, generalmente no precisan automonitorización. Los pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales determinan habitualmente la glucemia capilar basal o en ayunas, que tiene una buena correlación con las cifras de HbA_{1c}. Sin embargo, en el caso del tratamiento con insulina son necesarias determinaciones más frecuentes. Los niveles de glucemia capilar en ayunas, o preprandiales, deben mantenerse entre 70 y 130 mg/dL. Si esos niveles no se alcanzan o la HbA_{1c} se mantiene por encima del objetivo deseable, deben medirse las glucemias posprandiales (90-120 min después de las comidas). Los valores de glucemia posprandial deben mantenerse por debajo de 180 mg/dL.

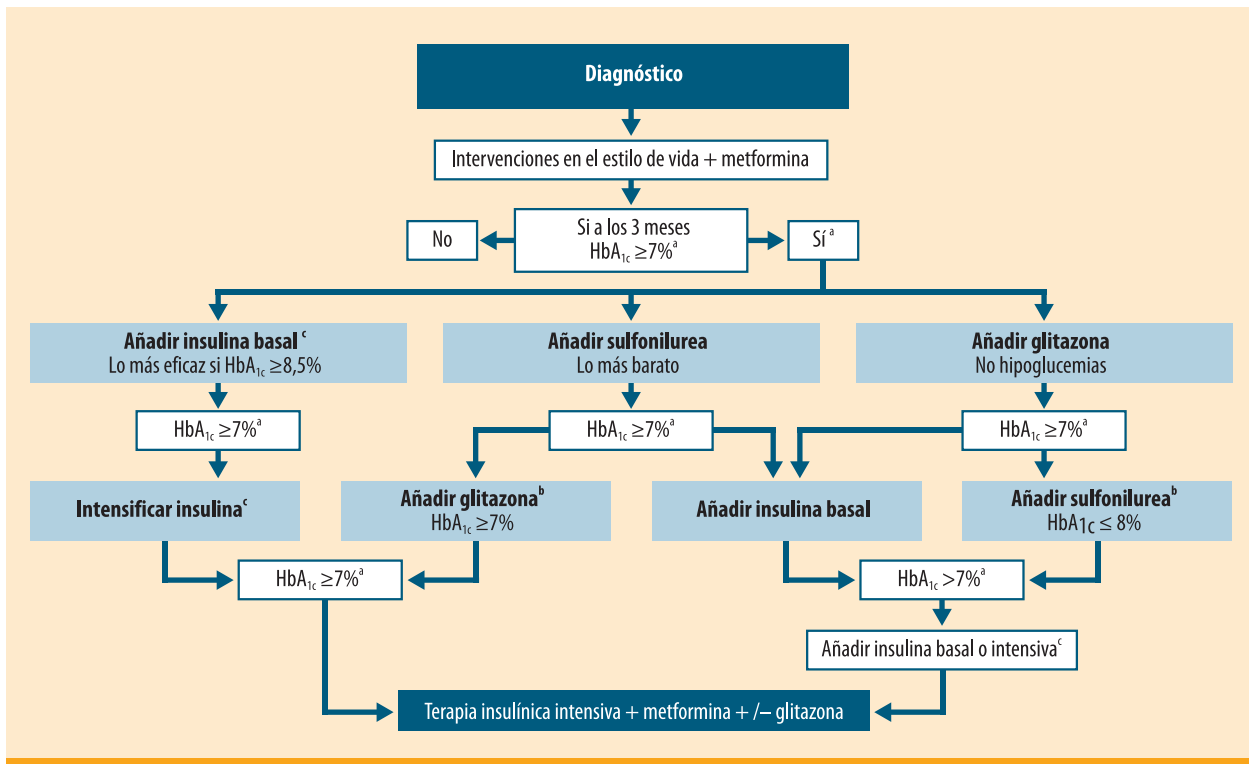


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la DM2. ^aMonitorizar la HbA_{1c} cada 3 meses hasta que sea <7%; después cada 6 meses.

^bLa triple terapia oral se puede usar; sin embargo, es preferible la insulización basal y la terapia intensiva con insulina, fundamentalmente por su eficacia. ^cVer figura 2 para iniciar y ajustar el tratamiento con insulina

Algoritmo (figura 1)

Este algoritmo contempla las características individuales, la sinergia y el coste de los fármacos. El objetivo es alcanzar y mantener los niveles glucémicos lo más ajustados posible a la normalidad, e introducir los ajustes terapéuticos tan rápido como permita la titulación de los fármacos.

Paso 1: intervenciones sobre estilos de vida y metformina

Las modificaciones sobre los estilos de vida (MEV) deben ser el primer paso al inicio del tratamiento de la DM2. Dichas intervenciones se llevarán a cabo por profesionales adecuadamente entrenados mediante pautas de modificaciones de comportamientos, que sean receptivos a las diferencias étnicas y culturales, y las impartan de una manera individualizada. Junto con las inter-

venciones para mejorar el control glucémico, se incorporarán estilos de vida que mejoren el control de la hipertensión arterial, la dislipemia y la pérdida de peso (o al menos eviten la ganancia de peso). Estas medidas también son necesarias en los pacientes con DM2 que no tienen sobrepeso ni obesidad (10-20%), aunque estos pacientes habitualmente requerirán tratamiento farmacológico de forma precoz. Sin embargo, las MEV son insuficientes para alcanzar o mantener los objetivos metabólicos en la mayoría de los pacientes con DM2, tanto por una insuficiente pérdida de peso como por un aumento de éste, por la evolución progresiva de la enfermedad o por una combinación de estos factores.

Este Consenso recomienda el inicio de la metformina desde el diagnósti-

co, simultáneamente con las MEV, por los efectos sobre la glucemia, la ausencia de ganancia de peso e hipoglucemia, los escasos efectos secundarios, el alto grado de aceptación por los pacientes y el bajo coste del tratamiento. Se debe titular la dosis al nivel máximo eficaz en 1-2 meses, según el grado de tolerancia individual (tabla 2). La asociación precoz de otros hipoglucemiantes se debe considerar si persiste una hiperglucemia sintomática.

Paso 2: tratamiento combinado

Si las intervenciones sobre el estilo de vida y la dosis máxima tolerada de metformina no consiguen los objetivos glucémicos, debe añadirse otra medicación a los 2-3 meses de iniciado el tratamiento o en cualquier momento en que se supere el objeti-

Tabla 2. Titulación de la metformina

- Iniciar con 1/2 comprimido de 425 mg, tomado 1-2 veces al día con las comidas (desayuno/cena)
- Tras 5-7 días, si no hay efectos gastrointestinales, aumentar hasta 2 comprimidos/día, antes del desayuno y la cena
- Si al aumentar aparecen efectos secundarios gastrointestinales, descender a la dosis previa e intentar subir la dosis con posterioridad
- La máxima dosis eficaz tolerada suele ser de 850 mg, 2 veces al día (1.700 mg/día); la mejoría es escasa si se aumenta a 2.550 mg/día

vo de HbA_{1c}. No hay consenso en cuanto a la elección del segundo fármaco tras la metformina. El nivel de HbA_{1c} determinará en parte la elec-

ción (figura 1). Si la HbA_{1c} es superior al 8,5% o existen síntomas secundarios a la hiperglucemia, será conveniente iniciar el tratamiento combinado con insulina basal de acción intermedia (insulina NPH) o análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina o detemir) (figura 2)⁵⁷. Si la HbA_{1c} es inferior al 8,5%, se puede optar entre sulfonilureas (opción más barata) o glitazonas (sin riesgo de hipoglucemias).

Paso 3: ajustes posteriores

En el caso de que la intervención sobre el estilo de vida, la metformina y el segundo fármaco no consigan los objetivos de glucemia, se debe iniciar o intensificar el tratamiento con insulina (figura 2). Cuando la HbA_{1c} está próxima al objetivo (<8%) se puede

plantear la triple terapia, aunque este abordaje es relativamente más costoso y menos eficaz en el control de la glucemia que iniciar u optimizar el tratamiento con insulina⁵⁸. Intensificar la insulino terapia consiste, generalmente, en añadir dosis de insulina rápida antes de las comidas para reducir las fluctuaciones posprandiales. Cuando se utiliza insulina de acción rápida antes de las comidas resulta conveniente suspender el tratamiento con los secretagogos (sulfonilureas o glinidas).

Selección de combinaciones específicas

La mayoría de los pacientes van a requerir más de un fármaco para el adecuado control de la glucemia. La selección de un fármaco determinado se

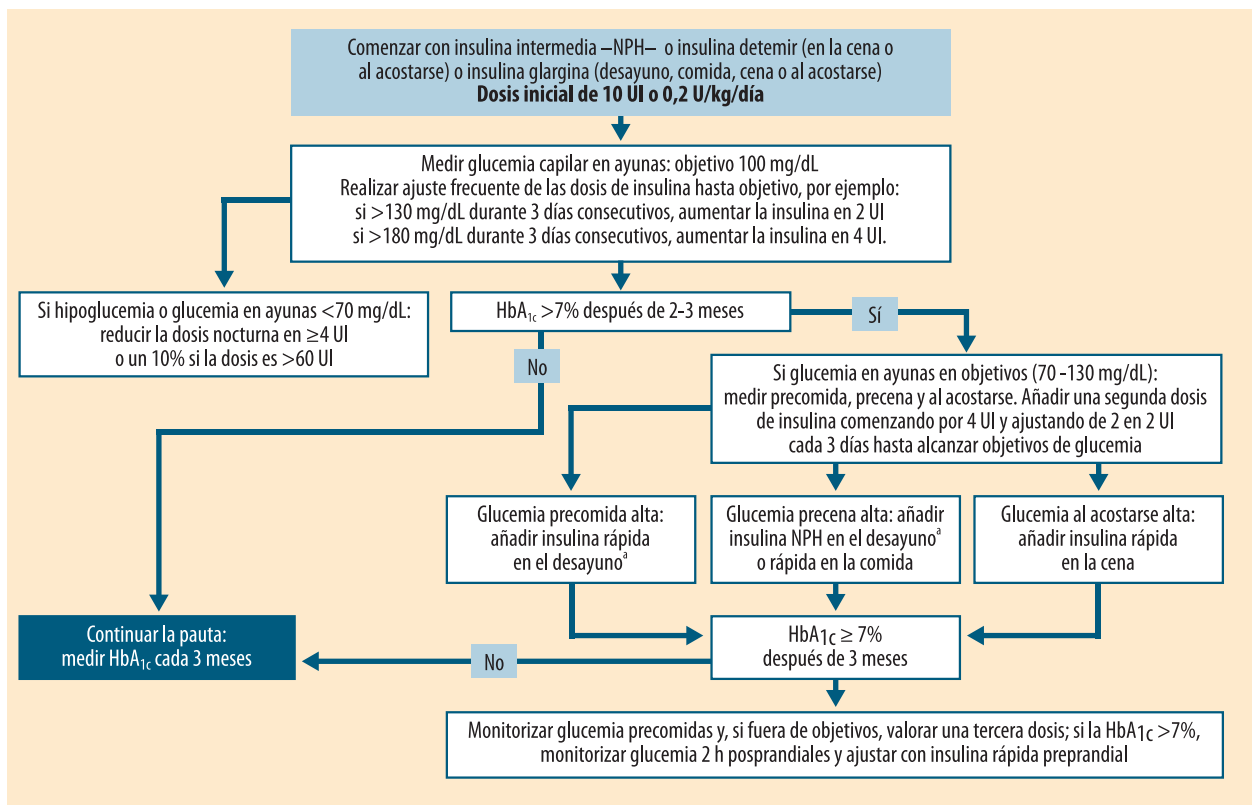


Figura 2. Algoritmo de inicio y ajuste del tratamiento insulínico para pacientes con DM2. ^aLas insulinas premezcladas no se recomiendan durante el ajuste de la dosis, pero pueden ser de utilidad antes del desayuno y/o la cena si la proporción de insulina rápida e intermedia es similar a las proporciones de la premezcla disponible

basa en la eficacia esperada y en otras propiedades adicionales. Sin embargo, cuando se añade un segundo o incluso un tercer fármaco, deben considerarse la sinergia y las interacciones entre ellos. En general, los antidiabéticos con diferentes mecanismos de acción tendrán la mejor sinergia.

La insulina junto con metformina⁵⁹ o la insulina junto con glitazonas⁶⁰ son combinaciones particularmente efectivas para controlar la glucemia. Esta última asociación ha sido recientemente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), salvo si existe insuficiencia cardiaca de grados I-IV. Aunque ambas, metformina y glitazona, aumentan la sensibilidad a la insulina, actúan en diferentes órganos y han demostrado efectos aditivos modestos con una reducción en combinación de la HbA_{1c} del 0,3-0,8%^{61,62}.

Consideraciones especiales

En el supuesto de una diabetes muy descontrolada con síntomas cardinales evidentes (poliuria, polidipsia y adelgazamiento), así como glucemia en ayunas >250 mg/dL, glucemias mantenidas >300 mg/dL, HbA_{1c} >10% o presencia de cetonuria, la insulino terapia junto a intervención sobre el estilo de vida es el tratamiento de elección. Algunos pacientes con estas características tendrán una DM1 no reconocida o una DM2 con déficit grave de insulina. La insulina debe administrarse rápidamente. Cuando los síntomas remiten, a menudo pueden añadirse fármacos orales y, ocasionalmente, se puede evaluar la retirada de la insulina.

Conclusiones

La DM2 es una enfermedad de proporciones epidémicas. Las complicacio-

nes crónicas de la diabetes implican generalmente un enorme sufrimiento humano y un incremento considerable de los costes económicos. Los estudios de intervención han demostrado que gran parte de la morbilidad asociada a las complicaciones a largo plazo puede reducirse mejorando el control glucémico para aproximarlos al de las personas no diabéticas. Sin embargo, aunque se dispone de nuevos grupos terapéuticos y numerosas combinaciones, la situación actual todavía dista mucho de alcanzar y mantener los niveles de glucemia adecuados para las personas con diabetes. ■

Bibliografía

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med.* 1993;329:978-86.
- Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:304-9.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:2294-303.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-3.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Takao M, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-17.
- Advance Collaborative Group: ADVANCE. Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med.* 2005;22:882-8.
- Bastien A. The ACCORD trial: a multidisciplinary approach to control cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Pract Diabetol.* 2004;23:6-11.
- Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;347:1342-49.
- Deeg MA. Basic approach to managing hyperglycemia for the nonendocrinologist. *Am J Cardiol.* 2005;96 Suppl 1:37E-40E.
- Sheehan MT. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. *Clin Med Res.* 2003;1:189-200.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA.* 2002;287:360-72.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl 1:4-42.
- American Diabetes Association. Standards of medical care of diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28 Suppl 1:15-35.
- 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). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al., en nombre del National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, y el National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-71.
- Colagiuri S, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? *Diabetes Care.* 2002;25:1410-7.
- Harris MI. Epidemiologic correlates of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the US population. *Diabetes Care.* 1991;14 Suppl 3:639-48.
- Rewers M, Hamman RF. Risk factors for non-insulin dependent diabetes. In: Harris M, editor. *Diabetes in America*, 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health; 1995. p. 179-220.
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222:339-50.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al.;

- Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683-93.
23. Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, Micheletto G, Pizzocri P, Vedani P, et al. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity. *Diabetes Care*. 2005;28:2703-9.
 24. Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2005;28:888-94.
 25. Hadden DR, Montgomery DAD, Skelly RJ, Trimble ER, Weaver JA, Wilson EA, et al. Maturity onset diabetes mellitus: response to intensive dietary management. *BMJ*. 1975;3:276-8.
 26. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334:574-83.
 27. DeFronzo R, Goodman A; Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:541.
 28. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD002967.
 29. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
 30. Groop L. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15:737-47.
 31. Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide versus gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med*. 1994;11:974-80.
 32. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:467-73.
 33. Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*. 2003;2:401-14.
 34. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care*. 2004;27:1265-70.
 35. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron A. PRESERVE- β : two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*. 2005;28:2093-100.
 36. Kristensen JS, Frandsen KB, Bayer T, Müller PG. Compared with repaglinide, sulfonylurea treatment in type 2 diabetes is associated with a 2.5 fold increase in symptomatic hypoglycemia with blood glucose levels <45 mg/dL. *Diabetes*. 2000;49 Suppl 1:131A.
 37. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003639.
 38. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA*. 2003;290:486-94.
 39. Khan MA, St. Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care*. 2002;25:708-11.
 40. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al.; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1547-54.
 41. Nathan DM, Rousell A, Godine JE. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized double-blind study. *Ann Intern Med*. 1988;108:334-40.
 42. Abaira C, Johnson N, Colwell J; VA CSDM Group. VA Cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:1113-23.
 43. Zammit NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2948-61.
 44. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;161:1653-59.
 45. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:260-5.
 46. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2363-8.
 47. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:256-63.
 48. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK, et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2005;143:549-58.
 49. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, et al.; Inhaled Insulin Study Group. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001;134:203-7.
 50. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nature Endocrinol Metab*. 2005;1:22-31.
 51. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005;28:1083-91.
 52. DeFronzo R, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.
 53. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD; Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-35.
 54. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2005;143:559-69.
 55. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:233-8.
 56. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:784-90.
 57. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E, Buse JB. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clin Diabetes*. 2005;23:78-86.
 58. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs. *Diabetes Care*. 2003;26:2238-43.
 59. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999;130:389-96.
 60. Strowig S, Aviles-Santa ML, Raskin P. Improved glycemic control without weight gain using triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1577-83.
 61. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2000;283:1695-702.
 62. Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, McMorn SO, Donaldson J, Biswas N, et al. Rosiglitazone/metformin fixed dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24 week, multicenter, randomized, double blind, parallel group study. *Clin Ther*. 2005;27:1548-61.