



## Actualización sobre el manejo de la diabetes

Renata Saucedo,\* Lourdes Basurto,\* Arturo Zárate,\* Marcelino Hernández,\* David Olvera‡

### Resumen

El daño de las células beta ocasionado por un trastorno inmunológico resulta en pérdida de la producción de insulina en la diabetes tipo 1, por lo que el tratamiento es necesariamente con el empleo de insulina. Este tipo de diabetes puede aparecer en la juventud; el objetivo esencial es prevenir y/o retardar los riesgos de daño vascular. En la diabetes tipo 2, el mecanismo es multifactorial y versátil; por ello, el manejo es individualizado y la decisión para utilizar los recursos terapéuticos se basa en los riesgos personales de cada paciente. No existe una guía generalizada que se pueda establecer en todos los casos. Independientemente del agente antihiper glucémico que se use no se ha logrado revertir o detener el daño sobre los islotes pancreáticos. El objetivo del manejo de la diabetes es evitar las complicaciones vasculares que son las determinantes de la incapacidad y muerte.

**Palabras clave:** Diabetes, insulina, antihiper glucémicos.

### Summary

Type 1 diabetes results from autoimmune destruction of insulin-producing beta cells of the pancreas and is usually diagnosed in children and young adults. Type 1 diabetes is treated with insulin and the main objective is to prevent the vascular disease. Type 2 diabetes is a metabolic disease explained by the interaction of genetic and environmental factors. The treatment is individualized and the goal of the management is to prevent microvascular and macrovascular disease, which account for the major morbidity and mortality associated with type 2 diabetes.

**Key words:** Diabetes, insulin, antihyperglycemic agents.

### INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años ha aumentado la preocupación mundial por el rápido crecimiento de la frecuencia de diabetes y obesidad; en consecuencia, existe un gran interés por conocer el mecanismo molecular de su desarrollo, así como la prevención, la detección y el mejor manejo del trastorno metabólico para prevenir o retardar el riesgo de las complicaciones vasculares que se consideran la base de la ocurrencia de incapacidad y muerte de los diabéticos.<sup>1,2</sup>

Hasta ahora, de manera unánime se acepta que una persona obesa y con antecedentes familiares de diabetes es susceptible a desarrollar la enfermedad, la cual se puede detectar y/o diagnosticar con la demostración de hiperglucemia.<sup>1,3,4</sup> Existe otra forma de diabetes, denominada tipo 1, que es la que generalmente aparece en la infancia y es provocada por un daño progresivo e irreversible de las células beta del páncreas, resultado de un proceso inflamatorio de tipo autoinmune.<sup>5</sup>

### MECANISMO DE LA ENFERMEDAD

Desde un punto de vista sencillo se acepta que existen dos formas de diabetes que se denominan tipo 1 y tipo 2. La primera resulta del desarrollo de un trastorno inmunológico que aparece en niños, el cual produce daño progresivo en las células beta del páncreas lo que ocasiona ausencia de insulina endógena.<sup>5</sup> Parece que un detonante viral es el causante de la autoinmunidad y explica el desarrollo de anticuerpos específicos.<sup>6</sup> La única forma de controlarla es con el uso de insulina y con ello se puede retardar el desarrollo de complicaciones vasculares a largo plazo. Una forma similar de diabetes puede aparecer en la juventud

\* Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

‡ Hospital Ángeles México.

Correspondencia:  
Dr. Arturo Zarate  
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Aceptado: 04-12-2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

y se le conoce como LADA (siglas en inglés de: *latent autoimmune diabetes of adult*); tiene algunas características especiales como son principio insidioso con moderada hiperglucemia y el que puede aliviarse con medicamentos antidiabéticos orales, aunque pronto se requiere insulina.<sup>7</sup> El diagnóstico se puede confirmar con la demostración de anticuerpos circulantes que son los que destruyen los islotes del páncreas.<sup>8</sup>

En contraste, la diabetes tipo 2 es heterogénea, polifacética, incierta, poliforme, inopinada y versátil. Existe un defecto en la capacidad secretora de las células beta del páncreas, que habitualmente empeora en forma progresiva e incluso se produce decremento de la masa celular;<sup>9,10</sup> además, se asocia un estado de resistencia al efecto biológico de la insulina circulante en los tejidos, particularmente en el músculo esquelético, el hígado y los depósitos de grasa.<sup>9,10</sup> En consecuencia, la glucosa se mantiene elevada en la circulación sin penetrar a las células periféricas, lo que a su vez desencadena un mecanismo compensatorio del metabolismo de las grasas y aminoácidos.<sup>11</sup> De manera simultánea se desarrolla un proceso inflamatorio generalizado que induce la producción de citocinas, todo lo cual se suma para formar el sustrato que conduce a disfunción endotelial y complicaciones vasculares.<sup>12</sup>

El avance impresionante de las técnicas genómicas despertó un entusiasmo por conseguir la identificación de la susceptibilidad al desarrollo de diabetes, pero hasta ahora los marcadores en el genoma no incrementan los índices predictivos que se pueden obtener de manera rápida y económica con los datos clínicos y marcadores bioquímicos (familia, obesidad, sedentarismo e hiperglucemia).<sup>13</sup> Los estudios epidemiológicos predicen que a mediados de este siglo la mitad de la población mundial será obesa y, por lo tanto, el porcentaje de diabetes también se elevará.<sup>2</sup> A este respecto ha surgido otra variedad de diabetes que es “el niño obeso con diabetes tipo 2”; el cual muestra la particularidad de presentar desde el inicio hiperglucemia de gran proporción, así como dislipidemia e hipertensión arterial; en estos casos también llama la atención la menor efectividad de los antidiabéticos orales, por lo que se dificulta el manejo. Esta variedad de diabetes era extraordinariamente rara antes de la década de los años 90 y se pudiera explicar el porqué ahora se asocia la obesidad con los cambios hormonales propios de la pubertad. El riesgo inminente es que si la diabetes tipo 2 se inicia en una edad tan temprana, las complicaciones vasculares ocurrirían en época también temprana.<sup>14</sup>

La “diabetes gestacional” tradicionalmente se consideraba como una forma distinta de la diabetes tipo 2; sin embargo, la información reciente parece indicar que se trata de la misma, con la particularidad de que se detecta por primera vez durante un embarazo, pero puede per-

sistir en el periodo postparto o reaparecer años después en la mitad de los casos.<sup>15</sup> Otra posibilidad es que hubiera estado oculta en la etapa preconcepcional; por lo tanto, cabe considerarla como una variedad de diabetes tipo 2 en la que la exploración de datos genómicos no supera el índice de predicción.<sup>15</sup>

Por todo lo anterior, varias corporaciones científicas (internacionales, norteamericanas y europeas) han divulgado el criterio para generalizar el manejo conveniente y óptimo de la diabetes.<sup>16-18</sup> En el presente se ha concluido que es razonable decir que no existe un esquema terapéutico único que pudiera ser utilizado de manera general en la diabetes tipo 2; por ello, priva la individualización que se ajusta con base en las características particulares del paciente y la respuesta individual a cada opción terapéutica.<sup>19</sup> El tratamiento se acomoda a la preferencia particular, aceptabilidad, adherencia y situación económica de cada enfermo.<sup>19</sup> Es decir, “una sola medida y talla no le queda a todos”.

## MANEJO TERAPÉUTICO

La selección del manejo antidiabético parte del concepto esencial que se trata de una deficiencia progresiva e inexorable de la secreción de insulina por los islotes del páncreas, la cual se acompaña de un estado de resistencia por parte de los tejidos al efecto de la misma insulina.<sup>20</sup> La resistencia a la insulina sobresa en músculo esquelético, tejido adiposo e hígado, y de esta manera se complica el metabolismo en general: la hiperglucemia estimula la secreción de glucagón y éste aumenta la producción de glucosa en el hígado; además se trastorna la endocrinología del tubo digestivo y se desarrolla un estado proinflamatorio que aporta el sustrato para la disfunción endotelial.<sup>11</sup> Este mecanismo, descrito en forma sencilla, se dispara o se complica cuando existe obesidad e inactividad física en personas susceptibles.<sup>11,21</sup>

Todo manejo terapéutico parte de las medidas para llevar al paciente a un peso óptimo y entusiasmarlo a realizar actividad físicas; para posteriormente seleccionar la mejor intervención médica.<sup>22</sup> Existen dos tipos principales de intervenciones médicas: una es el uso de agentes antihiperoglucémicos orales y/o insulina; la otra es quirúrgica sobre el tubo digestivo, originalmente mediante técnicas bariátricas.<sup>22-23</sup>

### Terapéutica médica

**1. Insulina y análogos.** En el *cuadro 1* se anotan las presentaciones más utilizadas de insulina denominadas de larga acción (base) y de rápida acción (prandial), así como las combinaciones (mezclas previamente) todas

de aplicación subcutánea.<sup>24</sup> La insulina constituye el tratamiento de la diabetes tipo 1, aunque se empieza a utilizar cada vez con mayor frecuencia en algunos casos de diabetes tipo 2, en particular cuando son inefectivos los medicamentos orales.<sup>25</sup> Se administra una dosis basal de insulina de larga acción, como pueden ser el detemir y la glargina; se prefieren estos análogos en lugar de la forma tradicional NPH porque esta última puede ocasionar hipoglucemia nocturna.<sup>24-26</sup> La insulina se puede asociar con metformina y/o incretinas (GLP-1 mimético y el inhibidor enzimático de DPP-4).<sup>16</sup> En algunos

casos se agregan prandialmente análogos de insulina de acción rápida (aspartato, lispro, glulisina).<sup>24,26,27</sup> Se están probando nuevas preparaciones de análogos de insulina de larga duración que podrían sustituir a las ya existentes (degludec, linjeta).<sup>28-30</sup> En personas jóvenes con diabetes reciente aún sin complicaciones microvasculares se podría iniciar con insulina acompañada de hipoglucemiantes orales (no sulfonilureas) con buenos resultados.<sup>19,31,32</sup>

2. **Antidiabéticos orales.** Metformina, una biguanida, es la primera opción terapéutica por su efectividad, mínimos efectos indeseables, costo y porque puede asociarse con otros medicamentos.<sup>33</sup> Actúa principalmente sobre el hígado, bloqueando la gluconeogénesis e impidiendo la oxidación de ácidos grasos; tiene escasos efectos indeseables en el aparato digestivo, pero es indispensable establecer simultáneamente las medidas para reducir el peso corporal y mantenerlo, así como la disciplina para una actividad física regular.<sup>34</sup> El medicamento tiene costo bajo y no produce hipoglucemia, pudiéndose combinar con cualquiera de los otros medicamentos (*Cuadro II*).<sup>33,35-37</sup> Las sulfonilureas, que son secretagogos de insulina, se han usado desde hace varias décadas; pero se están utilizando menos porque pueden producir hipoglucemia, aumento de peso y riesgo de accidente cardiovascular.<sup>24,39</sup> Existe otra presentación de sulfonilurea de acción rápida y corta duración, glinidas, de administración postprandial inmediata; sin embargo, no se ha extendido su uso.<sup>36</sup> Las tiazolidinedionas, que actúan sobre el peroxisoma gamma, atenúan la resistencia a la insulina, particularmente en músculo, tejido adiposo

**Cuadro I.** Diferentes presentaciones de insulina.

	Inicio	Pico (hora)	Duración
<b>Acción larga (basal)</b>			
NPH	1-3	4-10	10-20
Glargina	2-4	sin pico	20-24
Detemir	2	6-12	16-24
<b>Acción rápida (prandial)</b>			
Lispro	0.25	0.5-1.5	3-5
Aspartato	0.25	0.5-1.5	3-5
Glulisina	0.25	0.5-1.5	3-5
Regular insulina	0.5-0.75	2	5-8
<b>Premezcladas</b>			
Insulina basal & análogo prandial	(determinado por los ingredientes)		

**Cuadro II.** Agentes antihiper glucémicos de efecto diverso para uso en diabetes tipo 2.

Agente	Modo de acción	Efecto
Biguanidas	↑ AMP-kinasa	↓ Gluconeogénesis hepática
Sulfonilureas	↓ Canales de K <sub>ATP</sub> en células beta	↑ Secreción insulina
Meglitinidas	↓ Canales de K <sub>ATP</sub> en células beta	↑ Secreción insulina
Tiazolidinedionas	↑ Peroxisoma (PPAR $\gamma$ )	↑ Sensibilidad insulina
$\alpha$ -glucosidasa inhibidor	↓ $\alpha$ -glucosidasa en intestino	↓ Absorción de carbohidratos
DPP-4 inhibidor	↑ GLP-1	↑ Secreción insulina
GLP-1 análogos	↑ GIP	↓ Glucagón
	↑ GLP-1 receptor	↑ Secreción insulina
DOPA agonistas	↑ DOPA	↓ Glucagón
		↓ Vaciamiento gástrico
Amilina	↑ Amilina receptor	↑ Sensibilidad insulina
		↑ Saciedad
Secuestradores de ácidos biliares	↑ Bilis en intestino	↓ Vaciamiento gástrico
		↓ Gluconeogénesis (?)
		↑ Incretinas (?)

e hígado; además impiden la oxidación de ácidos grasos y lipotoxicidad.<sup>40,41</sup> Las formas más utilizadas son la rosiglitazona y la pioglitazona que generalmente se presentan combinadas con metformina.<sup>33,39</sup>

El agonista del receptor de GLP-1 tiene efectos múltiples que son benéficos en el diabético, como son estímulo directo sobre la secreción de insulina e inhibición del glucagón, retardo del vaciamiento gástrico, reducción del apetito; sin embargo, tiene el inconveniente de la aplicación subcutánea y el costo elevado.<sup>42</sup> Por lo anterior, se prefiere al inhibidor de la enzima DPP-4 que es la encargada de metabolizar rápidamente GLP-1, por lo que se consigue mantenerla durante más tiempo en la circulación.<sup>43</sup> Se administra por vía oral y se puede combinar con los otros agentes farmacológicos, incluyendo insulina.<sup>44-46</sup> Los inhibidores de alfa glucosidasa reducen la absorción intestinal de glucosa y pudieran coadyuvar en el tratamiento. También se han utilizado los dopaminérgicos y los secuestradores de ácidos biliares; aún se encuentra en experimentación el uso de los agonistas de amilina.<sup>36</sup> Recientemente se ha informado acerca de una nueva modalidad de insulina administrada por inhalación (Afresa), aparentemente con menos efectos indeseables.<sup>48,49</sup>

### Cirugía

En los últimos años múltiples estudios observacionales han demostrado que procedimientos quirúrgicos que modifican la anatomía del tubo digestivo en personas obesas y jóvenes con diabetes tipo 2 de reciente aparición presentan una remisión de la hiperglucemia, la cual se acompaña de una mejoría en el perfil de los lípidos y de la hipertensión arterial; esta respuesta parece ser independiente de la reducción del peso corporal.<sup>50,51</sup> La desviación gástrica (Roux en Y) es uno de los procedimientos con más efectividad, cercana a 75%, y la desviación biliopancreática alcanza 95%. Aún se ignora el efecto metabólico y nutricional a largo plazo, así como la posibilidad de prevenir el daño vascular; tampoco se tiene información sobre la detención de la destrucción de la masa insular que se ha considerado irreversible.<sup>52,53</sup> Otra preocupación consiste en el hecho de que un número considerable de personas en las que se ha conseguido la reducción del peso corporal con la cirugía, en un futuro variable, muestran nuevamente un incremento de peso corporal. Estudios más recientes han mostrado que, cuando se analizan los resultados a un largo tiempo, la remisión postquirúrgica de la diabetes es cerca de 70% y que, de éstos, la diabetes puede reaparecer en 35% dentro de los cinco años siguientes. También se debe mencionar que la sola reducción de peso corporal por la cirugía puede ofrecer una mejor calidad de vida a

algunas personas. Se debe tener en mente que “remisión” no es inherente a “curación” y, por ello, se requiere contar con estudios a largo plazo.<sup>51</sup> Mientras tanto, este tipo de tratamiento se acepta selectivamente en personas jóvenes, obesas, con diabetes tipo 2 reciente que aún no hayan desarrollado lesión vascular.

### CONCLUSIONES

Es importante señalar que se ha alcanzado el consenso internacional de que no existe una guía única terapéutica de aplicación general, por lo que cada persona debe ser evaluada de manera individual. Se ha popularizado el uso periódico del porcentaje de hemoglobina glicada circulante para determinar el éxito en el control de la hiperglucemia, pero la cifra debe ser interpretada con relación a la edad del paciente, la antigüedad de la diabetes y la presencia de complicaciones vasculares. Parece una ironía que en 1921, cuando se consiguió extraer la insulina del páncreas bovino, purificarla y prepararla para su administración en la clínica, se llegó a pensar en la curación de la diabetes. Sin embargo, cerca de un siglo después no se ha conseguido la terapia que consiga detener, revertir ni “curar” la diabetes tipo 1 ni la tipo 2. Hasta ahora la terapéutica tiene una eficacia limitada, posee efectos aún indeseables y se tiene que recurrir a dosificación variable. En el mecanismo patogénico se encuentran glucotoxicidad, lipotoxicidad, acumulación de polipéptido amiloide insular y citocinas inflamatorias que aceleran la destrucción de las células beta y la reducción progresiva de los islotes.

Otra observación importante es la necesidad del control de la dislipidemia y la hipertensión arterial, que son participantes en la enfermedad cardiovascular que determina la incapacidad y la muerte de las personas afectadas con diabetes.

### REFERENCIAS

1. Tabák AG, Herder C, Rathman W, Brunner E, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-2290.
2. Cowie CC, Rust KF, Ford ES et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009; 32: 287-294.
3. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 2011; 343:d7163. doi: 10.1136/bmj.d7163.
4. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino R. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: The Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1068-1074.
5. Zhang Y, Bandala-Sanchez E, Harrison LC. Revisiting regulatory T cells in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 271-278.
6. Langeland LB, Salvesen O, Selle H, Carlsen SM, Fourgnier KJ. Short-term continuous glucose monitoring: effects on glucose and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 741-747.

7. Szepietowska B, Głębocka A, Puch U, Górska M, Szelachowska M. Latent autoimmune diabetes in adults in a population-based cohort of Polish patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2012; 8: 491-495.
8. Maruyama T, Nakagawa T, Kasug A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 971-974.
9. Abdul-Bhani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130-1139.
10. Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzalez C, Haffner SM, Stern MP. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2004; 53: 160-165.
11. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; 373: 2215-2221.
12. Leahy JL, Hirsch IB, Peterson KA, Schneider D. Targeting  $\beta$ -cell function early in the course of therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4206-4216.
13. Schmid R, Vollenweider P, Bastardot F, Vaucher J, Waeber G, Marques-Vidal P. Current genetic data do not improve the prediction of type 2 diabetes mellitus: the CoLaus study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (7): E1338-E1341. doi: 10.1210/jc.2011-3412.
14. Zárate A. *Diabetes Mellitus. Bases Terapéuticas*. 3ª ed. México: Trillas; 2012.
15. Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Hernández M. El nuevo enfoque hacia la diabetes gestacional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49: 1-3.
16. Inzucchi S.E, Bergenstal RM, Buse JE, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012; 35 (suppl 1): S11-S63.
18. Cefalu WT. American Diabetes Association- European Association for the study of diabetes position statement; due diligence was conducted. *Diabetes Care* 2012; 35: 1201-1203.
19. Zárate A., Basurto L, Saucedo R, Hernández-Valencia M. Guía para seleccionar el tratamiento farmacológico en diabetes 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48: 293-296.
20. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin. Secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.
21. Sattar N, McConnachie A, Ford I, Gaw A, Cleland SJ, Forouhi NG et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes* 2007; 56: 984-991.
22. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted-Pedersen L, Hornnes P et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004; 27: 1194-1199.
23. Gerswtein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 305-312.
24. Rotenstein LS, Kozak BM, Shivers JP, Yarchoan M, Close J, Close KL. The ideal diabetes therapy: what will it look like? How close are we? *Clinical Diabetes* 2012; 30: 44-52.
25. Donner T, Muñoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1405-13.
26. Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: S53-S64.
27. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabet Obes Metab* 2009; 11: 53-59.
28. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, Thomas N, Endahl LA, Johansen T et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2011; 377: 924-931.
29. Steiner S, Hompesch M, Pohl R, Simms P, Flacke F, Mohr T et al. A novel insulin formulation with a more rapid onset of action. *Diabetologia* 2008; 51: 1602-06.
30. Forts T, Pflutzner A, Flacke F, Krasner A, Hohberg C, Tarakci E et al. Postprandial vascular effects of VIAject compared with insulin lispro and regular human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 116-20.
31. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V et al. A Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2163-2171.
32. Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, Rastam J, Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 268-75.
33. Gross JL, Krammer CK, Leitão CB, Hawkins N, Viana L, Schaan BD. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 672-679.
34. Bosi E. Metformin: the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 3-8.
35. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2001; 303: 1410-1408.
36. Ismail-Beigi F. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366: 1319-1327.
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 353: 854-865.
38. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Holman RR., Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
39. Ismail-Beigi F. Clinical Practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366(14): 1319-1327.
40. Goldstein BJ. Current views on the mechanism of action of thiazolidinedione insulin sensitizers. *Diabetes Technol Ther* 1999; 1: 267-275.
41. Khan SE, Haffner SM, Heise M, Herman WH, Holman RR, Jones NP. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-2443.
42. Pratley RE, Gilbert M. Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Rev Diabet Stud* 2008; 5: 73-94.
43. Pratley RE, Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 919-931.
44. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-54 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009; 3: 26-34.
45. Jonh LE, Kane MP, Gbusch RS, Robert A. Expanded use of exenatide in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum* 2007; 20: 59-63.

46. Davidson J. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: S27-S37.
47. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR: Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820-825.
48. Neumiller JJ, Campbell RK, Wood LD. A review of inhaled technosphere insulin. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1231-1239.
49. Rosentock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang PC et al. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily bipart insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 2244-2253.
50. Mingore G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1577-158.
51. Zimmet P, Alberti GMM. Surgery or medical therapy for obese patients with type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2012; 366: 1635-1636.
52. Sjöström L, Lindroos Ak, Peltoken M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 20 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693.
53. Sjöström L, Peltoken M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307: 56-65.