

Combinación en dosis fijas: una nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2

Karla Martínez Goñi,* Juan Díaz Salazar**

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica, degenerativa e, incurable pero controlable. La historia natural de su evolución trae como consecuencia que muchos pacientes evolucionen, inevitablemente a pesar del tratamiento. Las principales clases de antidiabéticos utilizados en monoterapia resultan, a largo plazo, en incremento glucémico progresivo. Para los pacientes que requieren una combinación de antidiabéticos orales existen, actualmente, varias combinaciones de dosis fijas. El uso de una combinación de dos o más agentes terapéuticos con mecanismos de acción complementarios permite optimizar el cumplimiento y el apego al tratamiento. La mayor reducción de HbA1c se observa con saxagliptina más metformina de liberación prolongada.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, terapia combinada, saxagliptina, metformina.

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is a chronic but controllable degenerative disease. The natural history of its evolution brings like consequence that many patients progress inevitably in spite of the treatment. The main classes of antidiabetics used in monotherapy induces, in the long term, glycemic increase. For those patients that requires a combination of oral antidiabetics exists, at the moment, several combinations of fixed doses. Two or more therapeutic agents with complementary mechanisms of action allows to optimize the fulfillment and attachment to the treatment. The largest reduction of HbA1c is achieved with saxagliptin + prolonged liberation metformin.

Key words: diabetes mellitus type 2, combined therapy, saxagliptin, metformin.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, degenerativa, aún sin curación pero controlable. Desafortunadamente la prevalencia de esta enfermedad se está incrementando de manera muy importante en todas las edades y sobre todo en países en vías de desarrollo debido a los incrementos del sobrepeso y de la obesidad, además del sedentarismo. Se estima que existen aproximadamente 170 millones de personas en

todo el mundo con diabetes (90 a 95% de los casos de diabetes son DM2) y se espera que ese número aumente aproximadamente a 366 millones para el 2030.¹ De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2006 (ENSANUT)² la prevalencia de la DM2 en México es de 14.4%; es decir, aproximadamente 17 millones de mexicanos padecen esta enfermedad y, peor aún, de todos los mexicanos con diabetes sólo 5.3% están controlados. Esta última cifra es devastadora ya que en esta guerra contra la diabetes estamos involucrados médicos desde generales hasta especialistas (internistas, endocrinólogos y diabetólogos) y campañas contra la diabetes realizadas por instituciones públicas (IMSS, ISSSTE) y privadas.

Llama la atención que a pesar de existir esta preocupación por controlar la diabetes sólo 5.3% de los 17 millones de mexicanos con DM2, es decir 900 mil, estén controlados. ¿A qué puede deberse este grave problema?

1. Falta de apego a alguna guía de tratamiento por parte del médico
2. Pobre relación médico-paciente
3. Inercia clínica

* Internista y Endocrinóloga, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

** Internista y endocrinólogo Hospital Médica Sur.

Recibido: julio 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Martínez Goñi K y Díaz Salazar J. Combinación en dosis fijas: una nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2. Med Int Mex 2012;28(5):483-490.

4. Falta de apego del paciente a su tratamiento
5. Falta de agresividad en el tratamiento

La falla para alcanzar el control metabólico no sólo es un problema en México sino en el mundo. Aproximadamente 50% de los pacientes tratados en Estados Unidos no llegan a las metas de control de la Asociación Americana de Diabetes ($\text{HbA1c} < 7\%$). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) solamente 13.2% de los pacientes con diabetes están en metas de control para los tres parámetros de HbA1c ($< 7\%$), de presión arterial ($< 130/80 \text{ mmHg}$) y de colesterol total ($< 200 \text{ mg/dL}$).

La historia natural de la evolución de la DM2 trae como consecuencia que muchos pacientes evolucionen inevitablemente a pesar de estar bajo tratamiento. Algunos estudios como el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS),³ el *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT)⁴ y el *Belfast Diet Study* han confirmado la asociación entre el incremento de la glucosa y la disminución de la capacidad secretora de insulina.⁵ En un análisis retrospectivo, 2,220 pacientes fueron tratados con metformina en monoterapia por más de 90 días antes de ser añadido una sulfonilurea demostrando inicialmente una disminución de la HbA1c (de la cifra basal de 8.8% a 7.3% en 6 meses después del tratamiento con sulfonilurea), comenzando nuevamente a incrementarse después de ese nadir, aproximadamente, 0.61% por año, cifra comparable con la tasa de deterioro glucémico visto con la metformina en monoterapia.⁶ En el estudio ADOPT se demostró que las principales clases de antidiabéticos utilizados en monoterapia resultan en incremento glucémico progresivo con el paso del tiempo, lo cual puede reflejar una reducción en la secreción de insulina.⁵ Figura 1

La mayoría de los pacientes está en proceso de intensificación del tratamiento, de forma paralela está bajo un plan de alimentación y realizando ejercicio con el objetivo de alcanzar y mantener un control glucémico utilizando antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [iDPP-4]) como monoterapia o utilizando combinaciones de dos o hasta tres medicamentos, incluyendo un agonista del péptido parecido al glucagón-1 (GLP-1) o terapia de reemplazo con insulina.

Un tema que ha sido propuesto como un factor potencial en la falla para alcanzar y mantener las metas de control entre los pacientes con DM2 es la falta de cumplimiento y

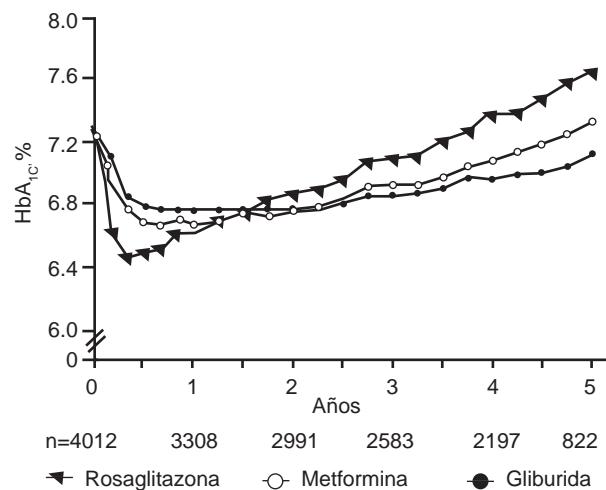


Figura 1. Efecto de antidiabéticos utilizados en monoterapia.

apego al tratamiento antidiabético prescrito por el médico. Se puede definir cumplimiento como la acción del paciente de acuerdo con el consejo del médico en tanto que el término apego, frecuentemente utilizado como sinónimo de cumplimiento, se refiere al apego del paciente a las recomendaciones acordadas con el médico.

La nueva posición de la *Asociación Americana de Diabetes* para el manejo de la hiperglucemia reconoce la necesidad de tomar en cuenta la voluntad de los pacientes, individualizándolos para lograr comprometerlos positivamente con la medicación prescrita.⁷ El cumplimiento del paciente con su tratamiento está asociado con mejor control glucémico. Este cumplimiento del tratamiento en enfermedades crónicas, como la DM2, es un tema complejo, multifactorial pero la complejidad de los esquemas de tratamiento en términos de la carga de pastillas y la dosificación frecuente puede impactar en la buena voluntad del paciente para cumplir con su terapia. Está bien establecido que la simplificación del esquema de medicamentos es un buen método para mejorar el cumplimiento del paciente. Un estudio retrospectivo en pacientes con DM2⁸ sugirió que una tableta simple como tratamiento fue asociada con mayor apego al tratamiento; más que la ingesta múltiple de tabletas.

Para pacientes que requieren una combinación de antidiabéticos orales existen actualmente varias combinaciones de dosis fijas: sulfonilureas con metformina, pioglitazona con metformina e inhibidores de la iDPP-4

con metformina. Todas estas combinaciones son más sencillas de utilizar comparadas con tener que tomar dos o más tabletas varias veces al día (Cuadro 1).

En el cuadro 1 se puede observar la eficacia de las combinaciones fijas existentes. La mayor reducción de HbA1c ocurre con la combinación de saxagliptina con metformina. Hablando de la combinación fija de un inhibidor de DPP-4 con metformina, en el Cuadro 2 se presentan las combinaciones disponibles y su eficacia.

Saxagliptina

Es un inhibidor competitivo reversible de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La saxagliptina es altamente selectiva por la DPP-4 y relativa para DPP-2, DPP-8 y DPP-9. La vida media de inhibición de la DPP-4 con 5 mg de saxagliptina es de 26.9 horas.¹⁹ La acción principal de la enzima DPP-4 es degradar al péptido parecido al glu-

gón-1 (GLP-1). La saxagliptina disminuye la producción de glucagón e incrementa las concentraciones de insulina y de péptido C de tal manera que estos efectos se traducen en disminución de la concentración de glucosa plasmática de ayuno y de glucosa plasmática posprandial teniendo como resultado final una reducción en la HbA1c. Además, debido a que el GLP-1 y el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) son liberados únicamente en respuesta al alimento, las acciones de la saxagliptina son dependientes de glucosa minimizando el riesgo de hipoglucemias.²⁰

La absorción oral de la saxagliptina es ≥ 75% y puede tomarse con o sin alimentos. El metabolismo de la saxagliptina es primariamente mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4/5) para dar lugar a su principal metabolito activo: BMS-510849 (5-hidroxisaxagliptina). La saxagliptina se elimina por vía renal y hepática.²¹ Su eficacia, seguridad y tolerabilidad han sido evaluadas en varios

Cuadro 1. Eficacia de las combinaciones en dosis fijas de antidiabéticos orales

Tratamiento CDF	Duración del estudio	Máxima dosis al día (mg)	HbA1c basal (%)	Reducción de Hb1c (%)	GPA basal (mg/dL)	Reducción de GPA (mg/dL)
Glibenclamida más metformina ⁹	20 semanas	Gli 5 más met 1000 Gli 10 más met 2000	8.25 8.18	-1.48* -1.53*	177 175	-42 -40
Pioglitazona más metformina ¹⁰	24 semanas	Pio 30 más met 1000	8.89	-1.83**	177.5	-39.9
Rosiglitazona más metformina ¹¹	32 semanas	Rosi 8 más met 2000	8.9	-2.3***	202	-74
Glipizida más metformina ¹²	18 semanas	Glip 20 más met	8.7	-1.3	194	ND
Repaglinida más metformina ¹³	20 semanas	Repag 4 más met 1800	8.3	-1.41****	184	-39.3
Sitagliptina más metformina ¹⁴	24 semanas	Sita 100 más met 1000 Sita 100 más met 2000	8.79 8.76	-1.40**** -1.9****	203 196	-47 -63.9
Saxagliptina más metformina ¹⁵	24 semanas	Saxa 5 más Met 2000	9.4	-2.5#	199	-60

*p < 0.01 versus monoterapia, **p < 0.0001 versus monoterapia, ***p < 0.0001 versus monoterapia, ****p < 0.05 versus monoterapia, *****p < = 0.001 versus monoterapia, # p < 0.00001 versus monoterapia.

Cuadro 2. Inhibidores de DPP-4 combinados con metformina

Fármaco	Semanas	n	Cambio en la HbA1c (%)	% de pacientes que alcanzaron HbA1c < 7%	Cambio en el peso (kg)	Incidencia de hipoglucemia (% sujetos)
Saxagliptina/metformina ¹⁵ 5 mg/2000 mg od	24	1306	-2.5	59.7 a 60.3	-1.1 a -1.8	<1
Vildagliptina/metformina ¹⁶ 50 mg/1000 mg bid	24	416	-0.5 a -0.9	50 a 54.4	-0.4 a +0.2	<1
Sitagliptina/metformina ¹⁷ 50 mg/1000 mg bid	24	1091	-1.4 a -1.9	66	+1.3	1 a 2
Linagliptina/metformina ¹⁸ 5 mg/1000 mg od	24	389	-0.6 a 0.7	ND	-0.4	ND

estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos.

Metformina

Es una biguanida utilizada ampliamente en la práctica clínica como antidiabético oral en monoterapia y en terapia combinada con otro antidiabético oral. Su uso es recomendado como fármaco de primera línea en el tratamiento para la DM2 por la ADA y por la EASD si no existe alguna contraindicación. La metformina es efectiva en mejorar el control glucémico reduciendo la HbA1c de 1 a 1.5% y su efecto hipoglucemiantre es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento,²² también ha mostrado una reducción en el peso de pacientes con IMC elevado.²³

La metformina se absorbe mediante diferentes transportadores orgánicos en el intestino llamados transportadores catiónicos orgánicos (OCT), OCT1 y OCT3 son los transportadores involucrados en la absorción de la metformina. Recientemente se identificaron otros transportadores llamados transportadores monoaminos de la membrana plasmática (PMAT) involucrados en el transporte de la metformina y de algunos cationes en los enterocitos de una manera pH dependiente.

La vida media de la metformina en sujetos sanos es de 5 horas. En un estudio realizado en pacientes con DM2 con mínimo daño renal la vida media fue similar: 5.7 horas.²⁴ La excreción de la metformina ocurre 100% por la orina.

Mecanismo de acción

Se han propuesto varios mecanismos de acción de la metformina pero el real permanece en controversia.

Está bien establecido que la metformina inhibe la gluconeogénesis hepática por su efecto indirecto sobre la piruvato cinasa. La captación de la metformina por el hepatocito es mediante el OCT1, la metformina disminuye la relación AMP/ATP, lo que estimula a la piruvato cinasa frenando la fosforilación oxidativa mitocondrial e inhibiendo así la gluconeogénesis hepática.

Se ha sugerido que la metformina actúa estimulando a la AMP proteincinasa (AMPK), misma que actúa como un sensor de glucosa y es activada por un incremento celular de la relación AMP/ATP. La AMPK incrementa la expresión de GLUT4 y la captación de glucosa por el músculo disminuyendo la resistencia a la insulina y promoviendo la oxidación grasa por lo que disminuyen

los triglicéridos intramusculares que mejoran la sensibilidad a la insulina.²⁵

A principios del año 2000 se concluyó que el sitio primario de acción de la metformina en la mitocondria es el complejo 1 de la cadena respiratoria y activación de la AMPK, lo que ocurre como un efecto secundario. La metformina también juega un papel en la secreción de las incretinas, este efecto no se debe a la inhibición de la DPP-4.²⁴

Por lo tanto, la terapia en combinación con metformina + inhibidor de DPP4 es efectiva para bajar las concentraciones de glucosa debido a sus diferentes mecanismos de acción. La formulación de metformina de liberación inmediata prescrita dos veces al día puede ser intercambiada por la misma dosis diaria de metformina de liberación prolongada; hasta 2 gramos una vez al día con la cena.

Con base en sus mecanismos de absorción, disponibilidad, metabolismo y propiedades de eliminación, no existe interacción medicamentosa entre la saxagliptina y la metformina, por lo que su formulación fija es segura.

Características farmacocinéticas de metformina XR versus IR

En cuanto a las características farmacocinéticas de los diferentes tipos de metformina, la metformina de liberación inmediata (IR) parece tener absorción limitada gastrointestinal debido a permeabilidad; su absorción ocurre casi exclusivamente en el tubo gastrointestinal superior con pobre permeabilidad en el tubo gastrointestinal inferior. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 500 mg de metformina IR varía de 50 a 60% y disminuye cuando se va incrementando la dosis; esto sugiere alguna forma de absorción saturable o absorción limitada por tiempo o permeabilidad. La comida disminuye la biodisponibilidad de la metformina IR. Además, la metformina es altamente soluble en agua, lo que resulta en rápida disolución de la dosis. La alta solubilidad en agua de la metformina significa que se requieren grandes cantidades de polímeros para controlar su liberación.

El sistema de liberación prolongada utiliza un proceso heterogéneo de dos fases, una fase sólida interna y una fase sólida externa. En la metformina de liberación prolongada (XR) la fase sólida interna contiene gránulos individuales de metformina asociados con un polímero controlador de liberación lenta. La fase sólida externa consiste en un polímero XR diferente que no contiene metformina;

los gránulos o partículas de la fase interna se encuentran dispersos. Después de la deglución del medicamento los polímeros de la fase sólida externa se hidratan y causan que la tableta se transforme en una masa parecida a un gel (Figura 2).²⁶

El tamaño inicial de la tableta y su transformación hacia un gel difícil de desintegrarse ayuda temporalmente a prevenir el tránsito de la tableta a través del píloro (cuando es administrada con alimento) de tal manera que efectivamente permanece de forma prolongada en el estómago.

Una vez liberada la metformina de la fase sólida interna ésta se difunde a través de la fase sólida externa y es liberada para su absorción. La tasa de liberación de la metformina XR es significativamente más lenta que la metformina IR; pruebas *in vitro* han demostrado que la metformina IR libera 90% de su contenido en 30 minutos comparada con la liberación del 90% de metformina XR en 10 horas.²⁷ Estas características indican que existe buen control de la liberación del medicamento.

Cuando se administra con la cena, el sistema de difusión de gel de la metformina XR trabaja en concierto con la fisiología normal del vaciamiento gastrointestinal lento nocturno y resulta en absorción prolongada de metformina que permite que sea una sola dosis al día. Con el tiempo, la desintegración de la masa de polímeros hidratada pasa por el píloro o se puede fracturar por la peristalsis normal en el tubo gastrointestinal. Los componentes inertes biológicamente de la metformina

XR a veces permanecen intactos durante el tránsito intestinal y se eliminan en las heces como una masa suave hidratada.²⁸

En términos de eficacia, la metformina IR y la XR son similares siempre y cuando el paciente tenga un cumplimiento al 100%; la única diferencia es su farmacocinética. La metformina XR muestra un pico en su concentración plasmática 2 a 3 horas más tarde que la metformina IR debido al sistema de liberación mencionado (Figura 3). Sin embargo, la eliminación de metformina XR es más rápida que la de la metformina IR, condición a la que le han llamado fenómeno de *flip-flop* aplicado a medicamentos de lenta absorción y rápida eliminación.

La concentración máxima de metformina XR es de 7 horas comparada con las 3 horas de la metformina IR. La concentración máxima de la dosis máxima permitida por día de metformina XR (2000 mg) es 36% más alta que la dosis de 1000 mg de metformina IR, dos veces al día. La biodisponibilidad de metformina XR 2000 mg una vez al día es de 100%, la misma que con la metformina IR 1000 mg dos veces al día; sin embargo, los eventos adversos gastrointestinales son mayores con metformina IR.²⁶

El objetivo de un estudio de bioequivalencia fue conocer si la administración de saxagliptina y metformina administrada como una tableta en dosis fija como saxagliptina/metformina XR y administrada en dosis correspondiente en tabletas individuales, brindaban seguridad clínica y eficacia mediante la realización de estudios fase III.

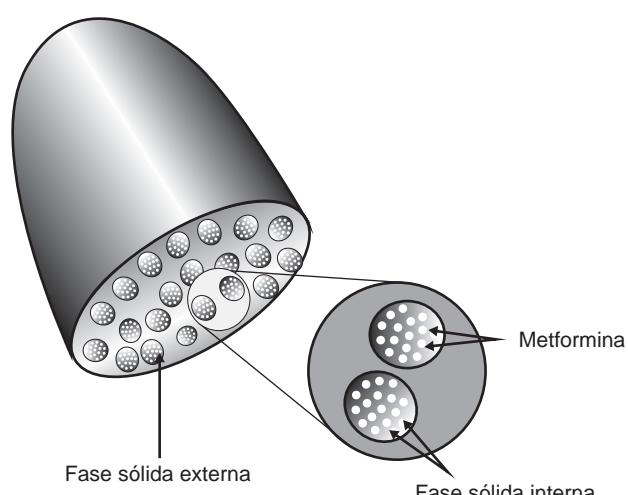


Figura 2. Metformina de liberación prolongada.

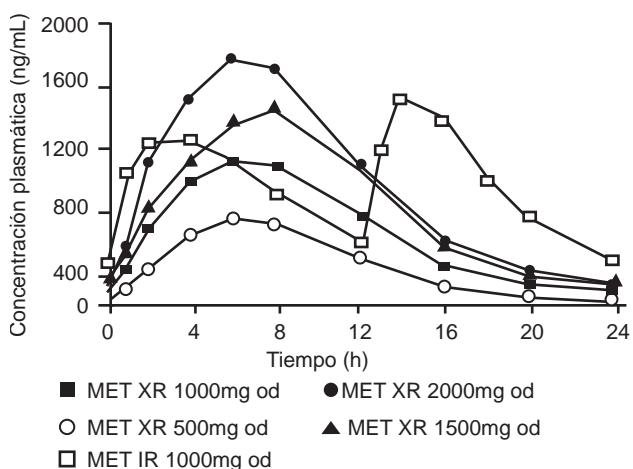


Figura 3. Perfiles de la concentración plasmática en el tiempo de metformina IR y XR.

El resultado de este estudio demostró que saxagliptina/metformina XR 5/1000 mg en una combinación fija es bioequivalente a coadministrar las dosis correspondientes de saxagliptina y metformina XR como tabletas individuales, además de demostrar igual seguridad y eficacia.²⁹

Apego y cumplimiento con metformina XR

En un estudio realizado para demostrar el apego al tratamiento de los medicamentos antidiabéticos, la concentración de la HbA1c fue positivamente relacionada con la frecuencia de la toma de dichos medicamentos. Sólo 46% de los pacientes reportó cumplimiento de las tomas y hubo una diferencia en la HbA1c de 1.4% entre el grupo con apego al tratamiento comparado con el grupo sin apego.³⁰ Los efectos adversos gastrointestinales relacionados con la metformina han mostrado un impacto negativo en la calidad de vida del paciente que repercuten en falta de apego y pobre control (Cuadro 3). La metformina de liberación inmediata tiene una posología de 2 a 3 tomas al día. El tratamiento de una sola toma al día con metformina XR simplifica el régimen y mejora el apego, lo que resulta en un mejor control glucémico y puede disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares.

Para sustentar lo anterior, en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado se evaluó la eficacia y la seguridad de la metformina IR vs metformina XR (Figura 4). Pacientes con diabetes de diagnóstico reciente, en tratamiento con dieta, ejercicio y medicación oral antidiabética

Cuadro 3. Incidencia de náusea y diarrea: comparación entre metformina IR y XR³²

Incidencia de eventos adversos gastrointestinales	Metformina IR	Metformina XR
Diarrea	58%	14%
Náuseas	18%	6%

se asignaron aleatoriamente para recibir metformina XR o IR durante 24 semanas. En los resultados hubo una gran reducción de la HbA1c con metformina XR 2 000 mg al día (-1.06%) comparada con la obtenida con metformina IR que fue de sólo 0.36%.³¹

En tres análisis retrospectivos participaron 641 médicos (384 médicos generales y 257 médicos especialistas) y proporcionaron datos de 4,354 pacientes: 2,179 tratados por

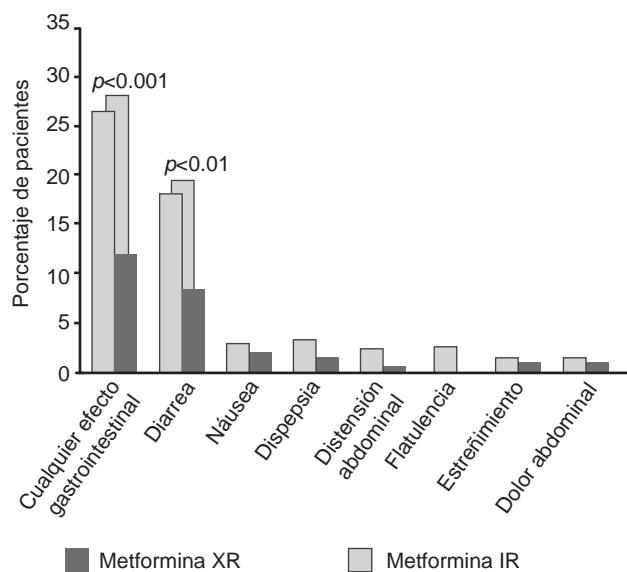


Figura 4. Efectos adversos: metformina IR vs. XR.³³

médicos generales y 2,175 por diabetólogos y endocrinólogos; los países participantes fueron: Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido. El objetivo del estudio fue conocer el cumplimiento y apego de los pacientes a su tratamiento. Este estudio sugirió que la prescripción de una combinación en dosis fijas de un inhibidor de la DPP-4 con metformina se consideró como una elección positiva para mejorar el cumplimiento. Estos resultados son consistentes con lo reportado en la literatura que sugieren que la terapia combinada en dosis fijas está asociada con mayor apego y satisfacción, además de reducir las concentraciones de HbA1c.³⁴

CONCLUSIÓN

Existe evidencia sustancial de la importancia del control glucémico, en ayunas y posprandial, en los pacientes con DM2. Puede requerirse una combinación de medicamentos con mecanismos de acción complementarios, con efectos en ayunas y posprandiales, para alcanzar y mantener clínicamente aceptable el control glucémico en algunos pacientes.

Una combinación fija de dos o más agentes terapéuticos con mecanismos de acción complementaria permite optimizar el cumplimiento y el apego al tratamiento entre los pacientes con DM2 porque se administra una sola vez al día con la misma eficacia de los dos componentes por

separado pero con menos efectos gastrointestinales; ello se refleja en reducción de la HA1c y en menor evolución a complicaciones de la DM2 a largo plazo.

En términos de alcanzar y mantener un control glucémico existe diferencia estadísticamente significativa entre la monoterapia y la terapia combinada con metformina; sin embargo, de las combinaciones con dosis fijas disponibles en el comercio la mayor reducción de HbA1c se puede observar con saxagliptina + metformina. El tipo de metformina utilizado en la combinación con saxagliptina es de liberación prolongada (XR), que es mejor tolerada y provoca menos efectos adversos gastrointestinales.

REFERENCIAS

1. Wild S, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;1047-1053.
2. Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R, Avila MA, Gaona B, Rebollar R, Hernández L. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Pública de Mexico* 2010;52(1)
3. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
4. Kahn SE, Haffner SM, et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
5. Levy J, et al. Beta cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: 10 year follow up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998;15:290-296.
6. Cook MN, et al. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:995-1000.
7. Inzucchi S, et al. Management of Hyperglycemia 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). *Diabetes Care* 2012;35:1-16.
8. Benford M, et al. Fixed-Dose Combination Antidiabetic Therapy: Real-World Factors Associated with Prescribing Choices and Relationship with Patient Satisfaction and Compliance. *Adv Ther* 2012;29(1):26-40.
9. Garber AJ, et al. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:201-208.
10. Perez A., et al. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2915-2923.
11. Rosenstock J, et al. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:650-660.
12. Goldstein BJ, et al. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. *Clin Ther* 2003;25:890-903.
13. Moses R, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-124.
14. Goldstein BJ. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987.
15. Jadzinsky M, et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:611-622.
16. Bosi E., Camisasca et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-895.
17. Goldstein BJ, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987.
18. Scott LJ, et al. Linagliptina: in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2011;71(5):611-24.
19. Bristol Myers Squibb-AstraZeneca EEIG. Onglyza (saxagliptin) 2.5, 5mg film-coated tablets: summary of product characteristics. Disponible en: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_information/human/001039/WC500044316.pdf.
20. Hollander PA, et al. Type 2 diabetes comorbidities and treatment challenges: rationale for DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2010;122(3):71-80.
21. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Onglyza. Disponible en: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EAPAR__Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf
22. Natali A, et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(6):1349-57.
23. Turner RC, et al. 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.
24. Gibaldi M, et al. Pharmacokinetics in clinical practice. I. concepts. *JAMA* 1976;235(17):1864-7.
25. Lowell BB, et al. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;307(5708):384-7.
26. Timmis P, et al. Steady-State Pharmacokinetics of a Novel Extended-Release Metformin Formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(7):721-729.

27. Hebden JM, et al. Night-time quiescence and morning activation in the human colon: effect on transit of dispersed and large single unit formulations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1379-85.
28. Glucophage (metformin hydrochloride) and glucophage XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) prescribing information. Princeton (NJ): Bristol-Myers Squibb Company, 2002.
29. Boulton D, et al. Bioequivalence of saxagliptin/Metformin Extended-Release (XR) Fixed-Dose Combination Tablets and Single-Component Saxagliptin and Metformin XR Tablets in Healthy Adult Subjects. *Clin Drug Investig* 2011;31(9):619-630.
30. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab* 2003;29(1):79-81.
31. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122(2):112-20.
32. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:1.
33. Blonde L, et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of retrospective cohort study. *Current Medical Research and Opinion* 2004;20(4):565-572.
34. Benford M., et al. Fixed-Dose Combination Antidiabetic Therapy: Real-World Factors Associated with Prescribing Choices and Relationship with Patient Satisfaction and Compliance. *Adv Ther* 2012;29(1):26-40.