

DIABETOLOGIA

**USO DE LAS TIAZOLIDINEDIONAS
EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2.
(Revisión bibliográfica)**

Juan Manuel Hernández Herrera*

S U M M A R Y

Diabetes Mellitus is a world wide chronic disease that has taken the attention of many physicians and patients. More and better kind of treatments needs to be accessed. The Glitazones brings stability in the pancreatic beta-cellular function and decreases the insuline resistance level. Specific medical indications on Diabetic patients type 2 and their tberapeutic safety measures are now available in Costa Rica.

I N T R O D U C C I Ó N

La Diabetes Mellitus es un desorden metabólico con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, grasa y metabolismo proteini-

co resultando en defectos de la secreción de insulina, acción de la insulina o en ambos. (15) Más de 120 millones de personas en todo el mundo son diabéticos tipo 2 (DM2) y posiblemente alcanzarán los 300 millones en el año 2025. (7,28) Las complicaciones cardiovasculares ocurren en el 70%, son la primera causa de morbimortalidad en el paciente diabético.

Se ha logrado determinar que aproximadamente el 50% de los pacientes diabéticos presentan complicaciones al momento del diagnóstico, y que la optimización en el control glucémico disminuye significativamente la presentación de complicaciones y la mortalidad total. (7)

Aspectos socioeconómicos.

Cerca del 2-6% de la población mundial adulta son diabéticos. (32,45) En Costa Rica, la incidencia fue de 4.6% en 1995 y del 5% en 2000, hacia el año 2025 se proyecta aproximadamente un 7%. Para la Caja Costarricense del Seguro Social(CCSS) en Costa Rica se destina el 2.6% del presupuesto hospitalario en la compra de insulina e hipoglucemiantes orales. (39) Al menos 2 de cada 5 adultos mayores en Norteamérica presentan valores anormales de glucosa en sangre y el 20% de los americanos mayores de 65 años son diabéticos. (10)

Fisiopatología.

La Intolerancia a la Glucosa (IGT) es la primera consecuencia a la

* Código 8901 Cel 3026724 Hab 2200159 e-mail, drjuanmahh@gmailcom
Médico General.

falta de células beta pancreáticas funcionales, se presenta asintomática con glucemias en ayunas normales (7) o con hiperglicemia pospandrial, si la IGT no se trata puede progresar a DM2 y esto sucede en 4-9% de los pacientes con IGT, que puede evitarse con intervenciones sobre el estilo de vida control de la dieta y aumento de ejercicio. Los principales factores de riesgo asociados son principalmente: dislipidemia, colesterol HDL bajo y presión arterial sistólica alta (PAS). (13)

Tratamiento farmacológico.

Un medicamento ideal es el que puede restituir la disfunción betacelular y aumentar la sensibilidad a la insulina con lo que se corrige la hiperglucemia evitando así la hiperinsulinemia tardía no fisiológica facilitadora de crisis hipoglucémicas(13), en ausencia de este medicamento para el manejo oportuno de la diabetes se ha justificado una terapia combinada. Existen 5 familias de medicamentos orales(16). La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), los determina como:

1. Secretagogos (sulfonilureas y meglitinidas)
2. Estimuladores de la respuesta a la insulina (biguanidas y tiazolidinedionas)
3. Inhibidores de la absorción hidrocarbonada intestinal (inhibidores de la alfa-glucosidasa). (13)

Las sulfonilureas, biguanidas y

tiazolidinedionas tienen un efecto primordial sobre la hiperglucemia basal (31), mientras las meglitinidas y los inhibidores de la alfa-glucosidasa influyen sobre la hiperglucemia pospandrial. (13)

Durante la instauración de la diabetes tipo 2 la célula beta pancreática se va deteriorando hasta casi un 50%(23). El uso de las glitazonas a este nivel produce disminución de los niveles tisulares de triglicéridos con lo que desciende la apoptosis celular beta y existe un aumento en la formación de nuevas células ocasionando una mayor masa celular y producción endógena de insulina. (9) Se indica la medicación con hipoglucemiantes orales cuando la dieta o el ejercicio no logran el control adecuado respecto a la glucemia, en caso de requerir insulina si son dosis menores de 40 U/día tienen mayor probabilidad de responder a las sulfonilureas, así como los obesos y mayores de 40 años se puede emplear biguanidas (40) y de estos el 50 al 80% responden bien con el uso de terapia oral con hipoglucemiantes. (2,40) Las sulfonilureas son secretagogos de los cuales la Glibenclamida es el medicamento más destacado en esta familia, causan hipoglucemia por estimulación de la liberación de insulina (18) por las células beta(B) del páncreas y el aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos. La Metformina, es un derivado biguanídico que logra au-

mentar la sensibilidad a la insulina a nivel Hepático y muscular (40) que no inducen a hipoglucemia. Se considera el medicamento de elección para los pacientes obesos recién diagnosticados con diabetes tipo 2. (35) La asociación de metformina con las tiazolidinedionas parece que atenúa la ganancia de peso que ocurre secundario al uso de las glitazonas por ello es una indicación válida que beneficia al paciente. (19)

Los Inhibidores de la alfa-glucosidasas (derivados del miglitol). actúan mediante hidrólisis en el Tracto Gastro Intestinal producido por las enzimas glucoamilasa, sacarasa, maltasa e isomaltasa de la superficie luminal de las microvellosidades, la inhibición de estas enzimas reducirá la formación de monosacáridos y la disponibilidad de la glucosa y otras hexosas para ser absorbidas en el intestino (20) La goma de Guar es una fibra soluble que impide la absorción de glucosa en el intestino, reduce la glucemia pospandrial y el colesterol. (3) La recomendación generalizada para el uso de la terapia combinada apunta hacia la búsqueda de una mejora en el control metabólico a largo plazo. Cuando fracasa la modificación del estilo de vida y la monoterapia oral a dosis plena, habitualmente se emplean dos tratamientos vía oral siendo una sulfonilurea y una biguanida lo más frecuente. Se puede combinar también insulina con

metformina (31), hay que mantener un tratamiento con dosis máximas hasta por 4 semanas, la que se mantiene por 1-3 meses antes de pensar en fracaso terapéutico. (3)

Tiazolidinedionas

Las Tiazolidinedionas sensibilizan o incrementan la acción de la insulina (20), con lo que producen disminución de los niveles de glucemia, los medicamentos que pertenecen a este género son Troglitazona, Pioglitazona, Ciglitazona y Rosiglitazona, también son conocidas como glitazonas o antidiabéticos. (4) El mercado costarricense se dispone de Pioglitazona (Actos) y Rosiglitazona (Avandia). Las indicaciones específicas para el uso de las tiazolidinedionas son tres básicamente, aunque se pueden establecer puntualmente unas variantes, dentro de las cuales están.

1. Monoterapia cuando el paciente no se haya compensado con dieta y ejercicio. La evidencia plantea que el uso de este medicamento en pacientes tratados con dieta o ejercicio reducen los niveles de HbA1-c en 1.7% y un descenso de 50 mg/dl en la glucemia de ayunas (24,30) La rosiglitazona produce una reducción inicial en los niveles de glucemia dosis dependiente, mientras se ha aceptado el hecho que otros medicamentos luego del uso prolongado no mantienen la misma eficacia, el fallo tera-

péutico que ocurre con los medicamentos es consistente con el progresivo descenso en la función de la célula beta pancreática (47), por lo que se recomienda para una mejor guía terapéutica su uso en pacientes mal controlados dado que produce un mayor efecto. (8)

2. Terapia de segunda línea añadido a metformina o a una sulfonilurea (14), en los casos en que no se haya compensado con dosis máximas efectiva de estos(4), no es recomendado excepto en quienes se contraindique el uso de metformina y una sulfonilurea en combinación como cuando ocurre la intolerancia a la metformina o bien a las sulfonilureas, que es una contradicción para el uso de un fármaco. (24,36) La efectividad en la terapia combinada debe ser monitorizada (24,36), con la Hemoglobina glucosilada (HbA1-c). Las investigaciones respaldan el hecho que el adherir estos medicamentos a la terapia única de metformina o sulfonilureas provoca buena tolerancia y estabilidad metabólica. (36) Según la evidencia, al controlar la diabetes existe mejor respuesta con pioglitazona que con metformina(37), de las causas del fracaso del tratamiento están el incumplimiento de la dieta o ejercicio inadecuado, problemas en el tratamiento farmacológico, enfer-

medades intercurrentes, uso de fármacos diabetogénicos como glucocorticoides, tiazidas, beta bloqueadores o en definitiva el control inadecuado. (2)

3. En combinación la Pioglitazona con insulina, para lo que se plantea que el uso de la insulina con las glitazonas causa un descenso en las necesidades del uso de insulina exógena esto determinado por el aumento en la cantidad de insulina endógena cuantificada en términos de péptido C. (9) El uso de tiazolidinedionas en pacientes diabéticos obesos, evidencia un descenso en los niveles de HbA1-c y en la dosis media de insulina.(14) Las tiazolidinedionas aumentan los niveles de péptido C, reflejando una mejoría en la funcionalidad de la célula beta pancreática.(9) Efectos secundarios, reacciones adversas y contraindicaciones. Los efectos secundarios más importantes son infecciones de la vía respiratoria alta, cefaleas, sinusitis, aumento de peso, anemia, retención de líquidos, mialgias y problemas odontológicos. (4,22) La elevación en los niveles de HDL y LDL, por su parte se potencia el efecto cuando se asocia una sulfonilurea o biguanida. (15) El uso de rosiglitazona logra una mejora en el metabolismo de un 68% y un 20% respecto al cociente euglicemia con hipergli-

cemia y existe un aumento de la función beta celular de 60% y una reducción en la resistencia a la insulina en un 24%. (29) La hepatotoxicidad es la reacción adversa más temida, motivo de exclusión de la troglitazona, debido a la elevación de las enzimas hepáticas, por lo que en caso de sospecha clínica de hepatotoxicidad debe suspender su uso y realizar controles, por su parte la contraindicación absoluta es la hepatopatía activa y debe ser restringido en caso de cetoacidosis diabética e insuficiencia cardíaca (4) El descenso de los niveles de HbA1-c está directamente relacionado con el beneficio en el metabolismo. Por el descenso en la resistencia a la insulina, el aumento de peso que sufre el paciente con la estabilización metabólica es debido a la normalización de la glucemia y la activación de los receptores y la proliferación de peroximas las que estimulan la adipogénesis. (19) Existe redistribución de la grasa con un aumento en la grasa subcutánea de 8% y un descenso de hasta un 45% la grasa intrahepática, la visceral disminuye en 10%. (19)

Farmacocinética y Farmacodinamia

El papel de las tiazolidinedionas en el perfil lipídico causa un incremento del metabolismo lipídico

con hidrólisis de los triglicéridos, captación de los ácidos grasos y su conversión en derivados de acilCoA, estimulan los procesos de B-oxidación y reducen la síntesis de los lípidos de muy baja densidad(VLDL) y Triglicéridos (TG) (4) y los niveles de adiponectina disminuyen, la dislipidemia que ocurre en los pacientes con resistencia a la insulina se caracteriza por presentar niveles elevados de triglicéridos, disminución en los niveles de HDL y aumento desproporcionado de LDL. El tratamiento con tiazolidinedionas disminuye los niveles de triglicéridos, eleva el Colesterol HDL en un 10 a 20% y cambian las partículas de predominantemente pequeñas y densas a grandes las cuales son menos aterogénicas(29), aumenta la cantidad de LDL apo-proteína B de 6 a 13%, por su parte la Pioglitazona evidencia mayor descenso para los TG y un menor aumento en colesterol HDL, además el índice de sensibilidad hepática a la insulina aumenta en 60%.(34) Existen reportes que sugieren que la pioglitazona presenta un efecto mayor en la disminución de los niveles de triglicéridos y menor efecto en el aumento del LDL respecto a la rosiglitazona. (29) Las mujeres presentan mejor respuesta al presentar mayor cantidad de grasa corporal (34), la obesidad central refleja un aumento de la cantidad de grasa visceral, los adipositos viscerales son metabólicamente más activos que los del teji-

do celular subcutáneo en la liberación de productos grasos como los ácidos grasos libres, con lo que hay una aumento de la cantidad de estos que llegan al hígado y una elevación en la gluconeogénesis. (14) La reducción en los niveles de Presión Arterial con el uso de las glitazonas se ha visto relacionado con el descenso en la resistencia a la insulina y los efectos vasoprotectores (37), la aterosclerosis, enfermedad coronaria, cerebro vascular y enfermedad periférica también son modificados. (15) La HbA-1c se determina por la suma de efectos de los picos posprandiales y de la glucosa plasmática en ayunas es una medida más precisa y fiable de eficacia terapéutica(7), así pues los niveles de HbA1-c en sangre menores 7 en relación con 7.9% presenta un descenso en el riesgo de hasta 25% de padecer enfermedad cardiovascular. (47) La rosiglitazona no está relacionada con alteraciones de tipo cardiovascular específicamente crecimiento ventricular (1), un hallazgo importante con el uso de las glitazonas es que la elevación de las enzimas hepáticas a más de 3 veces el valor normal es poco frecuente (25), el aumento en los niveles de pro insulina a insulina indica una mejoría en la función beta pancreática. (1)

Los postulados que explican que se produce la resistencia a la insulina(R.I.)(16), se refieren a la síntesis disminuidas en el múscu-

lo, aumento en la vía de la glucosamina, descenso de transportadores de glucosa, por un mecanismo de glucosilación de los transportadores que produce una menor captación de la glucosa en los tejidos periféricos. La glucotoxicidad se elimina con la regulación de los receptores, controlando la fosfolipasa C, inhibiendo la síntesis de la hormona y disminuyendo los radicales libres (16), el efecto de la insulino-resistencia en los procesos metabólicos y las funciones de los tejidos se determina como un estímulo al sistema nervioso central con el que logra aumentar la presión arterial, causa un aumento en la lipólisis y la liberación de los ácidos grasos. (23) La presencia de la hipoglucemia en pacientes que emplean las glitazonas es poco frecuente ya que la utilización de la glucosa es quien presenta resistencia al metabolismo, siendo una mejoría en la función beta celular, el beneficio del control de la glucemia, lo que se entiende como un descenso importante en el número de complicaciones micro y macrovasculares, el aumento de los Ácidos Grasos Libres (AGL) eleva su captación y oxidación. (27) Las glitazonas logran un descenso de un 15% en los AGL, un aumento de 10% en HDL, mientras que LDL aumenta en 5%(47), al corregir el perfil lipídico del paciente diabético se evidencia una mejoría en la resistencia a la insulina y por ende el beneficio metabólico. (22)

Al realizar una comparación clínica acerca de la efectividad de pioglitazona y rosiglitazona, el descenso los niveles de Triglicéridos fue significativamente mayor para el grupo pioglitazona, mientras la rosiglitazona se asocia con un incremento en los niveles de colesterol total, que fue disminuido significativamente para el grupo de pioglitazona. Los valores de HDL presentaron similitud entre ambos grupos, pero el colesterol LDL fue menor de una manera significativa para el grupo pioglitazona. (27)

C ONCLUSIONES

Las glitazonas son fármacos que reducen la resistencia a la insulina y producen un aumento en la secreción de insulina endógena. El tratamiento con las glitazonas reestablece y mejora la función beta celular. Las glitazonas son los medicamentos de elección para tratar la resistencia a la insulina. El uso de pioglitazona o rosiglitazona logra estabilizar metabólicamente al paciente logrando así un descenso en los niveles de Hemoglobina Glucosilada. El uso de las glitazonas se potencia al emplear las biguanidas. El papel de las glitazonas en el perfil lipídico y cardiovascular logra beneficiar los pacientes. Al establecer un equilibrio metabólico con lo que reduce la morbilidad relacionada con la Resistencia a la Insulina.

R ESUMEN

La diabetes es una enfermedad que ha capturado la atención de miles de médicos y pacientes alrededor del mundo, la necesidad de emplear medicamentos de mejor calidad y seguridad ha brindado la oportunidad de utilizar opciones terapéuticas como las tiazolidinedionas que logran reestablecer la función beta celular pancreática. Con la recuperación de las funciones celulares al disminuir la resistencia a la insulina. Se encuentran al alcance en nuestro país y su seguridad terapéutica se refleja al emplearlas bajo las indicaciones específicas para el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2.

R IBLIOGRAFÍA

1. Abrahamsom M, Clinical use of thiazolidinediones: recommendations. Am Jour Med. 2003;115(Suppl 8A):1-6..
2. Anda E, Azparren A. Antidiabéticos orales. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 1999; 7(Num 1)
3. Arguedas J. Nateglinida. Actualización en Farmacoterapia. Actualización Médica Periódica. 2003; 25: 1-3.
4. Arguedas J. Tiazolidinedionas. Actualización en Farmacoterapia. Actualización Médica Periódica. 2002; 2: 1-3.
5. Arguedas J. Standards of Medical Care in Diabetes. Actualización Médica Periódica. 2004; 33: 1-9.
6. Arguedas J. Sulfonilureas. Actualización en Farmacoterapia. Actualización Médica Periódica. 2004; 33: 1-6.
7. Artiola S. Optimización del tratamiento de la diabetes tipo 2: ajustar el tratamiento al paciente y a la enfermedad. Reflexiones en medicina de familia. Atención Primaria 2003;31(2): 109-13
8. Balfour J, Plosker G. Rosiglitazone. Drugs 1999; 57: 921-30

9. Bell D, MB FACE, FACP. Beta-cell rejuvenation with thiazolidinediones. *American Journal of Medicine*. 2003;15(Suppl 8A).
10. Brown D y Jackson T. Diabetes tight control in a comprehensive treatment plan. *Geriatrics*. 1994; 49: 24-31.
11. Browne D, Averyt L, Turner D, Kerr D y Cavan. What do patients with diabetes know about their tablets? *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2000; 17: 528-31.
12. Carretero M. Tratamiento de la Diabetes tipo 2. En: *Actualidad Científica. OFFARM*. 2002; 21(1): 127-31
13. Costa B, Nuevos enfoques terapéuticos en la Diabetes tipo 2. *Medicina Clínica*. 2001;117(4):137-141.
14. Couper J. Y Prins J. Recent advances in therapy of diabetes. *MJA*. 2003;179(8): 441-447.
15. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcot J, Beverly C, Psylaki M y Cowan J. The clinical cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes. *National Institute for Clinical Excellence*. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/search.aspx?search-mode=simple&ss=cost-effectiveness>. Accesado el 25 de Agosto del 2004.
16. Durruty P y García M. Glucotoxicidad y lipotoxicidad: factores en la patogénesis y evolución de la diabetes tipo 2. *Rev. Med. Chile*. 2001;129(Num.6).
17. Evans J, Donnan P, y Morris D. Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*. 2002;19:685-8.
18. Fernández I. Novedades en el tratamiento con antidiabéticos orales. *FMC* 2002; 9(7): 471-80.
19. Fonseca V. Effect of Thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Medicine*. 2003;115(Suppl 8A).
20. Freijanes J, Flores J. Insulina e hipoglucemiantes orales, Glucagón. En: Flores J, Armijo J. Mediavilla A. *Farmacología Humana*. Segunda Edición, 1998. Editorial Masson. Cap 54; 935-942.
21. Gale E, Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet*. 2001; 357: Issue 9271
- treatment of type 2 diabetes. *National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal* 63. August 2003
25. Inzucchi S. Oral Antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002; 16:360-72.
26. Islas S, Lifshitz A. *Diabetes Mellitus*. Primera Edición. México: Editorial Interamericana, McGraw-Hill; 1993
27. Khan M, Peter J, Xue J. 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.
28. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes 1995-2005. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31
29. Lebovitz H. Rationales for and role of thiazolidinediones in the type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2001;90(Num 5).
30. Levobitz H, Dole J, Patwardhan R, Rappaport E y Freed M. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *Jour Clin End Metab*. 2001; 86(1): 1-14.
31. Llanes T. Nuevas evidencias en el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Medifam* 2002; 12
32. Mata M, Cos X, Pujol E, Bobé I, Centelles R, Ortiz R, et al. ¿Adelantan el diagnóstico de la diabetes tipo 2 los nuevos criterios de la Asociación Americana de Diabetes?. *Atención Primaria* 2001; 28: 17-22.
33. Mayerson A, Hundal R, Dufour S, Lebon V, Befroy D, Cline G, et al. The effects of Rosiglitazone on Insulin Sensitivity, lipolysis and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51: 797-802.
34. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Gras L, Mahankali S, Ferrannini E, et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care*. 2001; 24:710-9
35. Mycek M, Harvey R y Charpe P. *Pharmacology*. Lippincourt Illustrated Review. Editorial Lippincott Williams and Wilkins. Segunda Edición 2000. Cap 26:260-1.
36. NICE updates guidance on glitazone for people with type 2 diabetes in England and Wales. *National Institute for Clinical Excellence*. August 2003. Disponible en www.nice.org.uk. Accesado 12 de agosto del 2004.
37. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi T, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S, et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with 2 diabetes. *J Clin EndocrinolMetab*. 2003; 88(4):1637-45
38. Purnell J, Hirsch I. New Oral Therapies for type 2 diabetes. *American Family Physician* 1997; 56(Issue 7).
39. Rosello-Araya M. Prevalencia de diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa y diabetes provisional en El Guarco, Cartago. *Rev Costarric Cienc Med* 2003; 24: 1-12.
40. Ross S, Zinman B, Campos R, Strack T. Canadian Lispro Study Group. A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med*. 2001; 24(6): 292-8.
41. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud de Costa Rica. *Boletín Epidemiológico*. 2003;3(No 37).
42. Sean C Sweetman. Parte1: Antidiabéticos. In: *Pharma Editores; Martindale Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica, SL. Pharma Editores; 2003: 439-463.*
43. Stahl M and berger W. Higher incidence of severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients treated with long-acting versus short-acting sulphonylureas. *British Diabetic Association. Diabetic Medicine*,16, 586-90.
44. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association Diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-21.
45. Torrecilla M, Ríos C, Fernández I. Prevalencia de diabetes tratada con fármacos en Andalucía. Evolución de la prescripción de antidiabéticos orales e insulina entre 1994 y 2000. *Rev Clin Esp* 2003; 203(9): 426-9.
46. Tratamiento Farmacológico Capítulo 7. En las Guías ALAD para el Diagnóstico y Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 Con Medicina Basada en la Evidencia. *Rev. Asoc Latinoam Diab*. 2000; (Suppl 1),
47. Turner C, Cull C, Frighi V, Holman R. The UKPDS. Glycemic control with diet, sulphonylureas, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 1999;281(Num21):2005-12.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.