DIABETES MELLITUS TIPO 2: HIPOGLICEMIANTES ORALES

Evens Chong, Waldo Herrera Novey

Estudiantes del XI semestre de la Carrera de Doctor en Medicina de la Universidad de Panamá.

Asesor: Enrique Mendoza, MD

Facultad de Medicina, Universidad de Panamá

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2, un desorden metabólico crónico que afecta aproximadamente al 90 % de los pacientes diabéticos, se define como una enfermedad caracterizada por una deficiencia de secreción de la insulina, resistencia a su acción y aumento de la gluconeogénesis. El tratamiento dirigido a estos defectos metabólicos en múltiples sitios de acción, incluyendo el páncreas, hígado, músculoesquelético, tejido adiposo y tracto gastrointestinal, provee un adecuado control glicémico. La terapia debe elegirse de acuerdo a las necesidades de cada paciente. Actualmente existen diferentes clases de hipoglicemiantes orales. Estas son las sulfonilureas, meglitinidas, derivados de la D-fenilalanina, biguanidas, tiazolidinedionas y los inhibidores de la α-glucosidasa. Además, es común el uso de tratamiento combinado en el manejo de la hiperglicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, control glicémico, hipoglicemiantes orales.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus Type 2: Hypoglycemic Drugs

Diabetes Mellitus Type 2 is a chronic metabolic disorder that affects aprox. 90% of the diabetes patients. It is defined as a disease characterized by a deficiency in insuline secretion, resistance to its actions and an increase in the output of hepatic glucose. Treatment aimed at these metabolic defects can be given in multiple areas, such as: pancreas, liver, muscles, adipose tissue and gastrointestinal tract, providing an adequate glycemic control. Therapy should be chosen according to the patient's needs Many different types of hypoylycemic drugs are available. Some are: sulfonilureas, meglitinides, D-phenylalanine derivatives, biguanides, thiazolidinediones, and alpha-glucosidase inhibitors. In addition, it is usual to find the use of combined treatments to treat hypoglycemia on patients with Diabetes Mellitus Type 2.

Key words: Diabetes Mellitus Type 2, glycemic control, oral hypoglycemic drugs.

a diabetes mellitus (DM) tipo 2 podemos describirla como un síndrome caracterizado por deficiencia en la secreción de insulina, resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina y aumento de la gluconeogénesis hepática; afecta a más del 90 % de los pacientes diabéticos y ocurre predominantemente en los adultos mayores de 40 años, aunque su diagnóstico en pacientes jóvenes es cada vez más frecuente.²

El Comité Experto en Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus ha intentado aclarar y sistematizar los criterios diagnósticos para la DM.³ Estos criterios son: (1) Glicemia en ayunas ≥ a 126 mg/dL; (2) Síntomas de DM más glicemia casual ≥ a 200mg/dL; (3) Glicemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de una prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral. El diagnóstico debe ser confirmado por cualquiera de los tres métodos en un día subsiguiente. Basándose en estos estudios diagnósticos, se estimó que aproximadamente 100 millones de personas en todo el mundo padecían esta enfermedad en 1994, y se espera que esta cifra se duplique para el año 2010.⁴ El alarmante

incremento de DM tipo 2 se atribuye a factores como el estilo de vida sedentario, el aumento en la tasa de obesidad, factores genéticos e historia familiar.⁵

Los determinantes iniciales de la DM tipo 2 son la deficiencia en la secreción de insulina y la resistencia a la misma. Estos defectos se manifiestan como una tolerancia a la glucosa alterada. Eventualmente hay un incremento en la gluconeogénesis hepática, lo que conduce a niveles de glicemia en ayunas elevados con síntomas clásicos de DM.⁶ El tratamiento de estos pacientes es complejo debido a la progresión natural de la enfermedad y a los múltiples defectos fisiológicos. Sin embargo, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), que siguió a más de 5000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante 22 años, demostró que un control glicémico adecuado disminuye el riesgo de complicaciones a largo plazo.⁷

El manejo de la hiperglicemia en pacientes con DM tipo 2 permaneció relativamente estático durante 45 años.⁸ Hasta finales de 1994, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se limitaba a dieta, ejercicio, sulfonilureas e insulina.⁹ Los nuevos fármacos desarrollados a partir de la década

pasada, brindan al médico un mayor número de opciones para lograr un control glicémico adecuado y un tratamiento más acorde con las necesidades de cada paciente.

Los hipoglicemiantes orales disponibles actualmente son las sulfoniloureas, meglitinidas y derivados de D-fenilalanina, que estimulan la secreción de insulina; las biguanidas que reducen la gluconeogénesis hepática y estimulan la incorporación de glucosa por los tejidos periféricos; las tiazolidinedionas (glitazonas), que disminuyen la resistencia a la insulina; y los inhibidores de la (-dalfa glucosidasa, que disminuyen la absorción intestinal de los carbohidratos (Figura 1 y Tabla 1). Estudios recientes presentados

Tabla 1. Características de los hipoglicemiantes orales

Fármaco	Dosis diaria	Dosis/ día	Duración de la acción (horas)	Principales efectos adversos
Sulfoniluras				Hipoglicemia,
Primera generación				aumento de peso
Tolbutamida	0.5-2.0 g	2-3	6-12	
Acetohexamida	0.25-1.5 g	1-2	8-24	
Tolazamida	0.1-1.0 g	1-2	12-24	
Clorpropamida	1.25-20.0 mg	1	36-72	
Segunda generación	2022/200	27.2	PER SENSE SE	
Gliburida	5-20 mg	1-2	16-24	
Glipizida	1-8 mg	1-2	12 24	
Glimepiride	1-4 mg	1		
Meglitinidas				Hipoglicemia,
Repaglinida	1-16 mg	2-4	1-2	aumento de peso
Biguanidas				
Metformina	1.0-2.5 g	2-3	6-12	Intolerancia
Metformina de	0.5-2.0 g	1	24	gastrointestinal,
liberación	~			
prolongada				acidosis láctica
Inhibidores de la				
alfa-glucosidasa				
Acarbosa	75-300 mg	3	4	Intolerancia
Miglitol	75-300 mg	3	4	gastrointestinal
Tiazolidinedionas				
Rosiglitazona	2-8 mg	1-2	12-24	Retención hídrica,
Pioglitazona	15-45 mg	1	24	hepatotoxicidad
Derivados de la				Hipoglicemia,
D-fenilalanina			24.00	aumento de peso
Nateglinida	60-120 mg	3	1.5	
Combinaciones				
Gliburida con	20 mg de		Ver	Ver fármacos
Metformina	gliburida con	1	fármacos	individualmente
ivietiomina	2.0 g de	7	individual-	marvidualmente
	metformina		mente	
	menomina		mente	

durante las sesiones científicas de la Asociación Americana de Diabetes, suministran evidencia de los beneficios del tratamiento combinado. En este artículo describimos las características de los

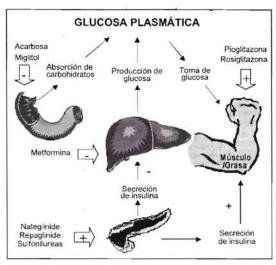


Figura 1. Principales sitios de acción de los hipoglicemiantes orales. +: Estimulación. -: Inhibición

principales hipoglicemiantes orales, disponibles actualmente para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.

SULFONILUREAS. Las sulfonilureas existen desde que la tolbutamina fue introducida en 1956. En 1970, un estudio realizado por el University Group Diabetes Program (UGDP), relacionó la tolbutamina con una mayor mortalidad secundaria a eventos cardiovasculares,10 lo cual redujo rápidamente el uso de las sulfonilureas de primera generación. A pesar de esto, hasta 1994 las sulfonilureas fueron el único tratamiento oral disponible para los pacientes con DM tipo 2. Datos recientes que demuestran los beneficios de la nueva generación de sulfonilureas han contribuido a mejorar su popularidad.1 El mecanismo de acción es el mismo para todas las sulfonilureas, ellas se unen específicamente a un receptor que bloquea un canal de potasio sensible al ATP (K+ATP), a nivel de la membrana celular de las células beta del páncreas, se despolariza la célula e ingresa el calcio a través de canales de calcio dependientes de voltaje y hay entonces secreción de insulina por exocitosis. Clínicamente estos fármacos reducen los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en 1 a 2 % y las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas en 60 a 70 mg/dl. Para un adecuado control glicémico, las sulfonilureas deben administrarse 20 a 30 minutos antes de las comidas.

El efecto adverso más importante de las sulfonilureas es la hipoglicemia. Todas causan aumento de peso, por lo que no deben ser la primera elección en pacientes obesos.¹ Estos fármacos deben utilizarse con precaución en

pacientes con enfermedad cardiovascular y en ancianos, en los cuales la hipoglicemia podría ser especialmente peligrosa. Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Las sulfonilureas de primera generación son la tolbutamida (Orinase®), tolazamida (Tolinase®), acetohexamida (Dymelor®) y clorpropamida (Diabinese®). Las de segunda generación incluyen a la gliburida [glibenclamida] (Diaβeta®, Micronase®, Glynase®), glipizida (Glucotrol®), glipizida-GITS [sistema terapéutico gastrointestinal] (Glucontrol XL® [liberación retardada]), glimepirida (Amaryl®) y la glicazida (Diamicron®). Estos compuestos son mucho más potentes que los de primera generación.

Gliburida: Está disponible en tabletas de 1.25, 2.5 y 5 mg. La dosis inicial es de 2.5 mg/día, la de mantenimiento de 5 a 10 mg/día una vez en la mañana y la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día. La gliburida es la única sulfonilurea que aparte de fijarse al receptor de sulfonilureas en la membrana de las células β del páncreas, también es secuestrada dentro de la misma, lo cual podría contribuir a su prolongado efecto biológico, a pesar de su corta vida media circulante. Una formulación reciente, «Press tab», de gliburida micronizada (fácilmente divisible con poca presión), está disponible en tabletas de 1.5 mg, 3 mg y 6 mg.²

Glipizida: Está disponible en tabletas de 5 y 10 mg. La dosis inicial recomendada es de 5 mg, con una dosis máxima de 15 mg/día administrada en dosis única antes del desayuno.² La glipizida también ha sido fabricada como glipizida-GITS en tabletas de 5 y 10 mg. Esto provee una liberación retardada durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal, con un mejor perfil metabólico que la glipizida de liberación inmediata.¹¹

Glimepirida: Logra disminuir la glicemia con menores dosis que cualquier otra sulfonilurea.² La dosis inicial recomendada es de 1 a 2 mg/día, la de mantenimiento de 1 a 4 mg/día y la dosis máxima recomendada es de 8 mg/día.¹¹ Datos recientes sugieren que la glimepirida se asocia a una menor incidencia de hipoglicemia, menor aumento de peso y con una mejoría en la sensibilidad a la insulina.⁸ A pesar que las sulfonilureas fueron alguna vez el único tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 y que un gran número de pacientes aún se benefician de ellas, el médico actualmente posee un vasto arsenal de nuevos fármacos hipoglicemiantes orales, que permiten lograr un mejor control glicémico.

MEGLITINIDAS. La repaglinida (Prandin[®]), una meglitinida similar a la gliburida, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) a finales de 1997 para el tratamiento de la DM tipo 2, es un derivado del ácido benzoico que tiene una alta afinidad por los canales de K^*_{ATP} de la membrana de las células β del páncreas, en un sitio

diferente al de las sulfonilureas, para estimular la secreción de insulina.^{6,11} Los canales de K⁺ATF bloqueados por la repaglinida parecen ser dependientes de glucosa, lo cual podría explicar parcialmente por qué está asociado con una incidencia mucho menor de hipoglicemia. La repaglinida tiene efectos similares a gliburida en la reducción de la HbAto y de la glicemia en ayunas, 0.5 a 2 % y 65 a 75 mg/dl, respectivamente.¹

La repaglinida se absorbe en el intestino y se metaboliza en el hígado rápidamente, por lo que resulta efectiva para prevenir la hiperglicemia post prandial. La dosis inicial es de 0.5 mg tid 15 minutos antes de cada comida y su dosis máxima es de 4 mg tid, por lo que la dosis diaria máxima es de 16 mg.^{2,11} Este fármaco puede ser útil en pacientes con insuficiencia renal y en ancianos. El efecto adverso más frecuente de la repaglinida es la hipoglicemia, aunque su incidencia es menor que con las sulfonilureas. Es metabolizada por la isoenzima citocromo P450 3A4, por lo que puede interactuar con otros fármacos a través de esta vía.

DERIVADOS DE LA D-FENILALANINA. La nateglinida (Starlix®), un nuevo hipoglicemiante oral aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la DM tipo 2, es un derivado del aminoácido D-fenilalanina. Actúa directamente sobre las células beta pancreáticas, estimulando rápidamente la secreción de insulina dependiente de la concentración de glucosa.^{6,8,12} La nateglinida incrementa los niveles de insulina plasmática cerrando los canales de K*_{ATP} en las células β, a través de un mecanismo de acción similar al de las sulfonilureas y repaglinidas, pero con una interacción más rápida con los canales de potasio.⁶

La nateglinida administrada antes de las comidas, provee un adecuado control glicémico en pacientes con DM tipo 2, con un mínimo riesgo de hipoglicemia, y además reduce significativamente los niveles de HbA_{1c} y de glicemia en ayunas. El fármaco está disponible en tabletas de 60 y 120 mg. La dosis de 60 mg es usada en pacientes con elevaciones leves de la HbA_{1c}.² Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 120 mg tid, 10 a 30 minutos antes de las comidas.^{2.12} Este fármaco ha sido aprobado para su uso individual o en combinación con metformina.²

BIGUANIDAS. La experiencia con las biguanidas inicia en 1957, cuando se introduce en Francia la fenformina. La fenformina fue aprobada en los Estados Unidos, pero luego fue removida del mercado en 1976 por relacionarse con una alta incidencia de acidosis láctica fatal. La metformina (Glucophage®) se introdujo en los Estados Unidos en 1995.² Posee muchas características que son ideales para el tratamiento de la DM tipo 2, como son la pérdida de peso, sensibilización a la insulina, efecto hipotensivo leve y una baja o nula incidencia de hipoglicemia.

La metformina trabaja reduciendo la gluconeogénesis hepática y en menor grado, mejorando la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina.¹ No afecta directamente la secreción de insulina, por lo que no incrementa el riesgo de hipoglicemia. Otros efectos son la disminución en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol) y de triglicéridos.⁶ La metformina reduce los niveles de HbA1c en 1.5 a 2 % y de glicemia en ayunas en 50 a 70 mg/dl. Está disponible en tabletas de 500, 850 y 1000 mg. Un esquema de dosificación podría ser, 500 mg tid con las comidas, u 850 a 1000 mg bid en el desayuno y en la cena.²

Su efecto adverso más severo es la acidosis láctica fatal, aunque ocurre rara vez. Entre las contraindicaciones para su uso, podemos mencionar las siguientes: Enfermedad renal documentada por creatinina sérica > de 1.5 mg/dl en hombres y > de 1.4 g/dl en mujeres;1,13 historia de insuficiencia cardiaca congestiva; historia de alcoholismo o insuficiencia hepática; pacientes ancianos con enfermedad aguda o enfermedad crónica mal controlada. Al realizar estudios radiológicos que requieran inyección de medios de contraste, el tratamiento con metformina deberá suspenderse el día de la prueba y los dos días siguientes. para prevenir la acidosis láctica en caso de que ocurra falla renal aguda, secundaria al medio de contraste invectado. Una nueva formulación de metformina de liberación retardada (Glucophage XR®), introducida recientemente al mercado, es administrada en dosis única diaria. Puede tener menos efectos adversos gastrointestinales, pero parece ser menos efectiva disminuyendo los triglicéridos que la formulación previa.

TIAZOLIDINEDIONAS [GLITAZONAS]. Las tiazolidinedionas fueron desarrolladas en 1997. Estas ofrecen un nuevo mecanismo para el tratamiento de la DM tipo 2. La troglitazona (Rezulin®), la primera de esta clase, fue retirada del mercado en marzo de 2000 por estar asociada a falla hepática. Las dos nuevas tiazolidinedionas, rosiglitazona (Avandia®) y pioglitazona (Actos®), han reemplazado a la troglitazona, por su menor incidencia de hepatotoxicidad y las mismas han estado disponibles desde 1999.14 Las tiazolidinedionas activan un receptor nuclear llamado receptor gamma activado-proliferador del peroxisoma (PPAR-y) que se encuentra en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. El mecanismo exacto mediante el cual estos fármacos mejoran la sensiblilidad a la insulina es incierto, pero se ha observado que incrementan la expresión de proteínas transportadoras de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4), disminuyen los niveles de ácidos grasos libres y la gluconeogénesis hepática, e incrementan la diferenciación de preadipositos en adipositos. Las monoterapias con glitazonas no causan hipoglicemia, pero están asociadas con aumento de peso e incremento en la LDL colesterol (15 %) y en la HDL colesterol (10 %). Reducen los niveles de HbA1c en un 0.5 a 1.5 % y de glicemia en ayunas en 25 a 50 mg/dl.1

La dosis de rosiglitazona es de 4-8 mg diarios y de la pioglitazona de 15-45 mg diarios, y estas no tienen que tomarse con las comidas. La rosiglitazona es primariamente metabolizada por la isoenzima CYP 28 y a diferencia de la troglitazona, no parece afectar la isoenzima CYP 3A4. Además no tiene un efecto clínico significativo sobre los anticonceptivos. La pioglitazona es metabolizada por la CYP 28 y la CYP 3A4. La farmacocinética de la coadmnistración de pioglitazona y anticonceptivos orales aún no ha sido evaluada.² Pero por su inducción sobre la isoforma CPY 3A4 de la citocromo P450, hay un incremento en la probabilidad de interacciones medicamentosas con los anticonceptivos orales. 15 Aunque no existe evidencia sustancial que indique que la pioglitazona y la rosiglitazona están asociadas con hepatoxicidad, la FDA recomienda que no deben usarse en pacientes con enfermedad hepatocelular activa y en aquellos con niveles de alaninotransferasa (ALT) > de 2.5 veces el límite superior de su valor normal.2

INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA. Los inhibidores de la alfa glucosidasa son los únicos hipoglicemiantes orales no sistémicos que pueden ayudar en el manejo de la DM tipo 2. La acarbosa (Precose®) y el miglitol (Glyset®), los dos fármacos disponibles de esta clase, inhiben a la enzima alfa-glicosidasa que se encuentra en las células del borde en cepillo del intestino delgado proximal. Fisiológicamente, la alfa-glucosidasa degrada los disacáridos y polisacáridos en monosacáridos absorbibles como la glucosa. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa tienen un efecto modesto sobre la HbA_{1c}, reducen los niveles en 0.5 a 1 % y la glicemia postprandial entre 50 y 60 mg/dl. Están asociados con efectos adversos gastrointestinales, predominantemente flatulencia, dispepsia y diarrea, los cuales revierten al descontinuar el medicamento. 1

La diferencia fundamental entre la acarbosa y el miglitol está en su absorción. La acarbosa tiene características estructurales de una tetrasacaridasa y atraviesa muy poco la membrana de las microvellosidades. El miglitol, sin embargo, tiene una estructura similar a la glucosa y por lo tanto es absorbido.²

La dosis inicial de la acarbosa es de 25 mg una o dos veces al día, la cual puede incrementarse lentamente en 1 o 2 meses hasta una dosis máxima de 100 mg tid. En el caso del miglitol, la terapia se inicia con la dosis efectiva mínima de 25 mg tid y la dosis mantenimiento es de 50 mg tid, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la dosis a 100 mg tid.

TERAPIA COMBINADA. El UKPDS demostró los problemas potenciales que pueden surgir al intentar mantener un control glicémico adecuado a largo plazo. El estudio comprobó que 6 años después de cursar con la enfermedad, un 75 % de los pacientes requirieron de terapia combinada para lograr niveles óptimos de glicemia en

ayunas y de HbA_{1c}. La dificultad para mantener un buen control glicémico con la monoterapia es principalmente el deterioro progresivo de la función de la célula beta y la hiperglicemia resultante. 16 La terapia combinada brinda la ventaja de usar dos fármacos con mecanismos de acción complementarios, logrando así un efecto sinérgico que es mayor al producido por cada fármaco utilizado individualmente. La combinación más usada y estudiada, es la de metformina más sulfonilurea. En agosto del 2000, la Bristol-Myers Squibb introdujo un fármaco combinado de metformina/gliburida en una tableta única llamada Glucovance®.8 La metformina también ha mostrado ser efectiva cuando es usada en combinación con acarbosa, tiazolidinedionas, repaglinida o nateglinida.12 La combinación de tiazolidinedionas con sulfonilureas también resulta más efectiva que los fármacos utilizados individualmente, para disminuir los niveles de glicemia en ayunas y de HbA_{1c.} 14 La insulina también ha sido utilizada en combinación con los hipoglicemiantes orales.

El control glicémico adecuado y la prevención de complicaciones debe ser la meta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus. Los nuevos hipoglicemiantes orales que han sido desarrollados recientemente han contribuido sustancialmente a mejorar la sensibilidad a la insulina y su secreción, así como a la disminución de los niveles de glicemia en ayunas y postprandial con un riesgo mínimo de hipoglicemia. Estos nuevos fármacos dirigidos a un rango más amplio de situaciones y circunstancias, brindan al médico, más y mejores opciones para lograr un control glicémico adecuado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

- Luna B, Feinglos MN. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. Am Fam Physician 2001;63:1747-56.
- Masharani U, Karma JH. Diabetes mellitus & hypoglycemia. In: Tierney LM, McPhee S, Papadakis M, editors. Current medical diagnosis & treatment 2002. 41st ed. United States of America: Mc Graw Hill; 2002. p. 1212-8.
- American Diabetes Association Expert Committee.
 Report of the Expert Committee in the Diagnosis and

- Classification on Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183.
- Amos AF, McCarty DJ, Zimmer P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projection to the year 2010. Diabet Med 1997; 14(Suppl 5):1-85.
- Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. Diabetes care 1998;21(Suppl 3):C3.
- Palumbo PJ. Glycemic control, mealtime glucose excursions, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus. Mayo Clinic Proc 2001;76:609-18.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
- White RJ, Campbell RK. Recent development in the pharmacological reduction of blood glucose in patients with type 2 diabetes. Clin Diabetes 2001;19:153-9.
- Cincinati R, Veliks J. Oral medications. Medical Economics 2001;64:30-6.
- Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGPD. Am Heart J. 1999;138:346-52.
- Lebovitz HE. Insulin secretagogues: sulfonilureas and metiglinides. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefky JM, editors. Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text. 2nd. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.326-34.
- 12. Dornhorst A. Insulinotropic metiglinide analogues. The Lancet 2001;358:1709.
- Drexel AJ, Robertson C. Type 2 diabetes: How new insights, new drugs are changing clinical practice. Geriatrics 2001.
- Gale EAM. Lessons from the glitazones: A story of drug development. The Lancet 2001;357:1870-5.
- Krentz AJ, Bailey C, Melander A. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. BMJ 2000;321:252-3.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. UK prospective diabetes study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformina, or insulin in patient with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA 1999;281:2005-12.