

**Seminarios de diabetes**

# Comparativa entre los diversos tratamientos de la hiperglucemia: estrategias para minimizar la ganancia ponderal en la diabetes tipo 2

## *Comparison between several antihyperglycemic treatments: strategies to minimize weight gain in type 2 diabetes*

R. Tirado, A. Caixàs

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Instituto Universitario Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona

### Resumen

La pérdida de peso es fundamental para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2, dado que se asocia a disminución de la resistencia a la insulina y a mejoría del control metabólico. Sin embargo, los fármacos disponibles para el tratamiento de la hiperglucemia tienen un efecto variable sobre el peso: los análogos del GLP-1 lo disminuyen; el tratamiento con sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidindionas e insulina se asocia a ganancia ponderal, mientras que la metformina, los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV y los inhibidores de la alfa-glucosidasa tienen un efecto neutral en el peso. Al mismo tiempo, la mayoría de guías de práctica clínica para el tratamiento de la hiperglucemia proponen escaladas terapéuticas sin tener en cuenta la ganancia ponderal. El objetivo de este seminario es revisar el efecto sobre el peso de los diversos tratamientos para la hiperglucemia y proponer estrategias terapéuticas para minimizar la ganancia ponderal asociada al tratamiento de la diabetes tipo 2.

**Palabras clave:** agentes orales, antihiperglucemiantes, diabetes tipo 2, ganancia ponderal.

### Abstract

Weight loss is important for treatment of type 2 diabetic patients, because it is associated with a decrease in insulinresistance and with the improvement of metabolic control. However, the available antihyperglycemic treatments may have variable effects on body weight. GLP-1 analogues induce weight loss. Sulfonylureas, meglitinides, thiazolidinediones and insulin are associated with weight gain, whereas metformin, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors are weight neutral. Concomitantly, most of the clinical practice guidelines for diabetes treatment propose therapeutical steps independently of their effect on weight. The aim of this seminary is to review the effect of different antihyperglycemic treatments on weight and propose strategies to minimize weight gain in type 2 diabetes.

**Keywords:** oral agents, antihyperglycemic agents, type 2 diabetes, weight gain.

### Introducción

La obesidad desempeña un papel importante tanto en la aparición como en la progresión de la diabetes mellitus tipo 2. La mayoría de pacientes diabéticos son obesos o padecen sobrepeso en el momento del diagnóstico. En estos pacientes la pérdida ponderal es fundamental, dado que se asocia a disminución de la resistencia a la insulina<sup>1</sup> y del riesgo cardiovascular<sup>2</sup>, así como a mejoría del control metabólico y necesidad de menor número de fárma-

cos para alcanzar un buen control<sup>3</sup>. Sin embargo, los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tienen distintos efectos sobre el peso corporal: algunos lo incrementan significativamente, mientras que otros lo reducen o ejercen un efecto neutral sobre él. El objetivo de este seminario es revisar cuál es el efecto sobre el peso de cada uno de los fármacos disponibles en España para el tratamiento de la diabetes, así como proponer estrategias de tratamiento que puedan minimizar la ganancia ponderal.

### Efectos de los distintos fármacos sobre el peso

El tratamiento con metformina en monoterapia o terapia combinada con otros fármacos antihiperglucemiantes se ha asociado a un efecto neutral sobre el peso<sup>4</sup>, aunque cabe mencionar que en algunos estudios se ha asociado a disminución del mismo<sup>5</sup>. En el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>6</sup> los pacientes tratados con metformina no experimentaron cambios en su peso después de 3 años de tratamiento, y a los 6 y 10 años de

Fecha de recepción: 12 de marzo de 2010  
Fecha de aceptación: 28 de marzo de 2010

#### Correspondencia:

R. Tirado. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Instituto Universitario Parc Taulí. Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Correo electrónico: rtirado@tauli.cat

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada; IDPP-IV: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV; TZD: tiazolidindionas; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

seguimiento ganaron menos peso que los pacientes tratados con sulfonilureas o insulina. Al mismo tiempo, la adición de metformina al tratamiento con dosis máximas de sulfonilureas en diabéticos tipo 2 con mal control metabólico no se ha asociado a ganancia ponderal<sup>7</sup>. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del fármaco sobre el peso corporal, pero se ha descrito que disminuye el aporte calórico<sup>8</sup> y la grasa visceral, especialmente a nivel hepático<sup>5</sup>. Algunos autores han demostrado que la metformina es un inhibidor de la enzima dipeptidilpeptidasa IV<sup>9</sup>, y otros que actúa incrementando directamente los niveles de GLP-1, pudiendo ser ésta una explicación de sus efectos anorexígenos.

Los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV (IDPP-IV) ejercen también un efecto neutral sobre el peso. La adición de sitagliptina a pacientes tratados con metformina<sup>10</sup> o pioglitazona no se ha asociado a ganancia ponderal<sup>7</sup>. El tratamiento con vildagliptina tampoco se ha asociado a cambios en el peso<sup>11</sup>.

El tratamiento con tiazolidindionas (TZD), sulfonilureas, meglitinidas e insulina se acompaña de ganancia ponderal. Las TZD producen incremento de peso, en monoterapia y en terapia combinada. El tratamiento con pioglitazona en monoterapia, comparado con placebo, se asoció a incremento de peso en un estudio de 23 semanas, doble ciego y aleatorizado. La ganancia de peso fue mayor en aquellos pacientes con mayor índice de masa corporal basal y en los tratados con dosis más altas del fármaco. Así pues, pioglitazona produce ganancia ponderal dosisdependiente<sup>12</sup>. Se han observado efectos similares sobre el peso corporal con el tratamiento combinado de pioglitazona con metformina, sulfonilureas o insulina, siendo el incremento de menor magnitud cuando la terapia combinada es con metformina<sup>7</sup>. La ganancia ponderal asociada al tratamiento con pioglitazona es equivalente a la producida por glibenclamida, pero con menor número de hipoglucemias y episodios cardiovasculares<sup>13</sup>. El tratamiento en monoterapia con rosiglitazona, metformina o gliburida en pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico fue comparado en el Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Los pacientes tratados con rosiglitazona ganaron una media de 2,5 kg a los 4 años de seguimiento, siendo el incremento mayor que en los pacientes tratados con metformina o gliburida<sup>14</sup>. Resultados similares se han obtenido en estudios en los que se ha utilizado rosiglitazona en monoterapia o en tratamiento combinado<sup>7</sup>. No está claro el mecanismo por el que las TZD incrementan el peso. Podría estar relacionado con su efecto en el tejido adiposo, incrementando la diferenciación de nuevos adipocitos, especialmente a nivel del tejido adiposo subcutáneo<sup>12,15</sup>, o con la retención hídrica que producen en algunos pacientes.

Las sulfonilureas, en general, producen también ganancia ponderal. El incremento de peso que ocasionan es variable, y depende del tipo de sulfonilurea empleada y del tiempo de duración del tratamiento. Las sulfonilureas de tercera generación ofrecen un perfil más favorable que las de primera generación, con menor ganancia ponderal. Mientras que glibenclamida, gliclazida y gliclazida tienen un efecto neutro sobre el peso durante el primer año de tratamiento<sup>7</sup>, glibenclamida y clorpropamida lo incrementan. En el UKPDS<sup>16</sup>, los pacientes tratados con las sulfonilureas gli-

benclamida o clorpropamida ganaron una media de 5 kg durante 6 años de seguimiento, siendo el incremento más importante durante el primer año. En algunos estudios, de corta duración, el tratamiento con sulfonilureas se ha asociado a pérdida de peso o a estabilidad ponderal<sup>17</sup>. Éste es el caso de un estudio que comparó el tratamiento con glibenclamida frente a glibenclamida durante un año, y que mostró que los pacientes tratados con glibenclamida presentaban mayor pérdida ponderal que los tratados con glibenclamida. En comparación con otras terapias antihiperglucemiantes, el tratamiento con sulfonilureas en monoterapia causa mayor incremento de peso que el tratamiento con metformina o repaglinida<sup>7</sup>. La ganancia ponderal que producen es similar a la causada por pioglitazona<sup>13</sup> y menor que la causada por insulina<sup>16</sup>. Las sulfonilureas causan incremento de peso por su efecto insulínico y por la ingestión de *snacks* para compensar o prevenir la hipoglucemia. Como hemos comentado, aunque en menor grado que las sulfonilureas, las meglitinidas también ocasionan ganancia ponderal por sus efectos insulínicos, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado con metformina<sup>18</sup>, insulina NPH, gliclazida o TZD<sup>7</sup>.

La insulina es el fármaco antihiperglucemiante que se asocia a una mayor ganancia ponderal. Ésta se debe a los efectos anabolizantes que ejerce sobre el músculo<sup>19</sup> y el tejido adiposo<sup>20</sup>. Como en el caso de las sulfonilureas, la ingestión de *snacks* para resolver o prevenir la hipoglucemia puede contribuir al incremento de peso. El 50% de la ganancia ponderal por insulina se produce durante el primer año de tratamiento. En el UKPDS, a los 10 años de seguimiento, la insulina fue el fármaco con un mayor efecto sobre el peso, con un incremento medio de 4 kg. La ganancia ponderal producida por la insulina es mayor si se utiliza junto a TZD o sulfonilureas que en monoterapia, y es variable en función del tipo de insulina y el tipo de pauta utilizada<sup>7</sup>. La insulina detemir es la insulina que induce una menor ganancia ponderal en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2<sup>7</sup>. El incremento de peso que produce en monoterapia es menor que el producido por el tratamiento con insulina glargina o NPH en monoterapia<sup>21</sup>. Al mismo tiempo, el tratamiento con insulina glargina se ha asociado a un menor incremento de peso que el tratamiento con NPH a las 16 y 28 semanas de tratamiento, pero estas diferencias no se han confirmado en otros trabajos de 36 y 52 semanas de seguimiento<sup>7</sup>. La monodosis nocturna de NPH junto con fármacos orales es la pauta que se ha asociado a un menor incremento de peso<sup>21</sup>. Por último, las insulinas aspártica, lispro y glulisina inducen el mismo incremento ponderal que la insulina regular, y las insulinas lispro y aspártica en combinación con su análogo lento producen mayor incremento de peso que la insulina glargina en monoterapia<sup>7</sup>. No está clara la razón por la que la detemir produce menor ganancia ponderal.

Del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la hiperglucemia, los únicos fármacos que producen una clara pérdida ponderal son los análogos del GLP-1, de los que actualmente sólo está comercializada exenatida. Así, la adición de exenatida al tratamiento con metformina<sup>22</sup>, sulfonilurea, o metformina y sulfonilurea<sup>7</sup> se ha asociado a pérdida de peso, con una media de

-4,7 kg a los 2 años de tratamiento, siendo ésta de mayor magnitud con la dosis de 10 µg/12 h que con la de 5 µg/12 h, y cuando la combinación es únicamente con metformina<sup>7</sup>. En terapia combinada con TZD también se ha asociado a disminución de peso<sup>7</sup>. Existen estudios que han evaluado la adición de exenatida frente a insulina al tratamiento en pacientes con control metabólico subóptimo tratados con metformina y sulfonilureas. En estos pacientes el tratamiento con exenatida se asoció a pérdida ponderal, mientras que el tratamiento con insulina ocasionó ganancia ponderal<sup>23</sup> (a igual mejoría del control metabólico).

Por último, los estudios que han evaluado el efecto sobre el peso de los inhibidores de la alfa-glucosidasa han obtenido resultados controvertidos, pues mientras que en unos ejercen un efecto neutro sobre el peso, en otros lo reducen<sup>24</sup>. Un posible mecanismo para justificar la pérdida ponderal sería la pérdida de energía que producen por el incremento en la fermentación colónica. En la tabla 1 se recoge el efecto de los fármacos antihiper glucemiantes sobre el peso y el control metabólico.

### Estrategias para minimizar la ganancia ponderal

Actualmente no existe suficiente evidencia científica para recomendar el tratamiento con una combinación de fármacos en concreto. La guía de práctica clínica para el tratamiento de la hiperglucemia en el paciente diabético tipo 2 de la ADA/EASD<sup>25</sup> propone una escalada terapéutica que no tiene en cuenta el efecto de los fármacos sobre la ganancia ponderal. La primera opción de tratamiento son los cambios en el estilo de vida, junto con metformina. Esta opción es correcta para los posibles efectos sobre el peso. Sin embargo, si tras 3 meses de tratamiento con ambas medidas no se alcanza un control metabólico correcto (HbA<sub>1c</sub> <7%), la citada guía recomienda añadir sulfonilureas o insulina. Asimismo, propone como fármacos que usar en segunda línea pioglitazona o análogos del GLP-1, mientras que los IDPP-IV y acarbose no se contemplan en el algoritmo de tratamiento. Sin duda, el tratamiento con sulfonilureas y/o insulina constituye la opción más económica y efectiva pero, como ya hemos comentado, es la que se asocia a una mayor ganancia ponderal. Está claro que la mayoría de guías abogan por el uso de la combinación de fármacos con mayor poder antihiper glucemiante y mejor relación coste-efectividad, con el objetivo prioritario de conseguir niveles de HbA<sub>1c</sub> óptimos y evitar complicaciones microvasculares. No obstante, para conseguir un control glucémico óptimo, en la mayoría de pacientes es necesario utilizar fármacos que producen aumento de peso.

No está claro si la ganancia ponderal debida al tratamiento farmacológico de la diabetes se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular<sup>26</sup>, pero sí se sabe que el incremento del índice de masa corporal en los pacientes con diabetes tipo 2 se asocia a bajo rendimiento físico, empeoramiento de la calidad de vida y repercusiones psicológicas negativas<sup>27</sup>, y que además la obesidad dificulta el manejo de la enfermedad<sup>28</sup>.

Considerando las repercusiones que tiene la obesidad en el manejo de la diabetes y la dificultad que ofrece para conseguir un

**Tabla 1. Tratamientos para la hiperglucemia: efecto sobre el peso y sobre el control metabólico (descenso esperado de la HbA<sub>1c</sub> en monoterapia)**

Intervención	Efecto sobre el peso	Descenso de la HbA <sub>1c</sub> en monoterapia (%)
Modificación del estilo de vida	± / ↓	1,0-2,0
Metformina	± / ↓	1,0-2,0
IDPP-IV	±	0,5-0,8
TZD	↑	0,5-1,4
Sulfonilureas	↑	1,0-2,0
Meglitinidas	↑	0,5-1,5
Insulina	↑	1,5-3,5
Análogos del GLP-1	↓	0,5-1,0
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	± / ↓	0,5-0,8

±: efecto neutral; ↑: incremento de peso; ↓: descenso de peso.

**Tabla 2. Combinación de tratamientos para la diabetes con efecto favorable y desfavorable sobre el peso**

Efecto favorable	Efecto desfavorable
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina</li> <li>• Metformina + IDPP-IV</li> <li>• Metformina + análogo del GLP-1</li> <li>• Metformina + inhibidor de la alfa-glucosidasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina + pioglitazona</li> <li>• Metformina + sulfonilurea<sup>a</sup></li> <li>• Metformina + insulina<sup>b</sup></li> <li>• Metformina + meglitinida</li> <li>• Metformina + sulfonilurea + pioglitazona</li> <li>• Metformina + sulfonilurea + pioglitazona + insulina</li> </ul>

<sup>a</sup>Glimepirida, glibenclámda y gliclacida se asocian a menor ganancia ponderal, comparado con glibenclámda y clorpropramida. <sup>b</sup>La insulina detemir es la que se asocia a menor ganancia ponderal.

control metabólico correcto, habría que considerar pautas farmacológicas que, sin comprometer el control glucémico, minimizaran los efectos negativos sobre el peso corporal (tabla 2). Sin duda, el pilar del tratamiento de la diabetes tipo 2 con obesidad es la modificación en el estilo de vida, junto con metformina. Si el tratamiento con metformina no se tolera correctamente o es insuficiente, proponemos iniciar o añadir un IDPP-IV, por el efecto neutro que éstos ejercen sobre el peso. Si el objetivo es perder peso, se puede añadir un análogo del GLP-1 a la metformina. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser reacios a la vía de administración subcutánea.

Cuando los pacientes tratados con modificaciones en el estilo de vida, metformina y/o IDPP-IV requieran otro fármaco, deberá valorarse la adición de pioglitazona o sulfonilureas. Dado que la ganancia ponderal asociada al tratamiento con sulfonilureas se considera equivalente a la asociada a pioglitazona, los pacientes con una importante resistencia a la insulina y sin contraindicaciones para el tratamiento con TZD probablemente se beneficiarán

### Consideraciones prácticas

- En los pacientes obesos con diabetes tipo 2 la pérdida ponderal es fundamental, dado que se asocia a disminución de la resistencia a la insulina y del riesgo cardiovascular, así como a mejoría del control metabólico y necesidad de menor número de fármacos para alcanzar un buen control.
- El tratamiento con sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidindionas e insulina se asocia a ganancia ponderal; la metformina, los inhibidores de la DPP-IV y los de la alfa-glucosidasa tienen un efecto neutro sobre el peso, y los análogos del receptor de GLP-1 lo disminuyen.
- Es preciso marcar como objetivo de tratamiento en la diabetes tipo 2 la pérdida de peso, pues es una forma alternativa de conseguir una mejoría del control metabólico, una menor necesidad de fármacos y una mejoría del riesgo cardiovascular.

más de la adición de pioglitazona que de sulfonilureas. Al mismo tiempo, obtendrán beneficios a nivel de perfil lipídico sin riesgo de hipoglucemia. Recomendamos iniciar y mantener el tratamiento con dosis bajas de pioglitazona, por su efecto dosisdependiente en el peso. Sin embargo, en los pacientes con control metabólico subóptimo tratados con modificación del estilo de vida, metformina y análogos del GLP-1, sólo podremos añadir tratamiento con sulfonilureas, ya que no se ha aprobado en nuestro país el uso de TZD en combinación con exenatida.

Si se requiere el uso de un secretagogo, es preferible utilizar siempre que se pueda una meglitinida, debido a que el tratamiento con éstas produce menor incremento de peso que las sulfonilureas. Sin embargo, como sólo está aprobado el tratamiento combinado de glicinas con metformina, creemos que su uso en el paciente diabético con obesidad está limitado. Si se requiere una sulfonilurea, recomendamos escoger una de tercera generación por su perfil más favorable, con menor ganancia ponderal que las de primera generación. Creemos recomendable, en el paciente obeso sin síntomas de insulinopenia, retrasar el tratamiento con insulina tanto como sea posible. Y cuando sea necesario su uso, utilizar la pauta y el tipo de insulina que mejore el control metabólico con la menor ganancia ponderal. En los pacientes tratados con sulfonilureas, TZD y meglitinidas, se debe insistir en las modificaciones en el estilo de vida, dado que con una correcta adaptación dietética y un incremento del ejercicio se puede llegar a contrarrestar la ganancia ponderal.

Para finalizar, a pesar de que los inhibidores de la alfa-glucosidasa tienen un efecto neutro sobre el peso, no los consideramos como fármacos útiles para el tratamiento por la poca mejoría que producen en el control metabólico. De todas formas, estas recomendaciones no dejan de ser sugerencias que hay que valorar en el contexto global de cada paciente, en función del tiempo de evolución de su diabetes y del grado de control metabólico de ésta.

### Conclusiones

La mayoría de los fármacos de los que disponemos para el control de la diabetes ocasionan incremento de peso. Las guías clínicas abogan por líneas de tratamiento que priorizan el control de la HbA<sub>1c</sub> a expensas, la mayoría de las veces, de una ganancia ponderal. Existen nuevos fármacos, con efectos menos negativos sobre el peso, que deberían considerarse como primeras opciones en el tratamiento combinado, siempre que ello no comprometa el control metabólico. Marcar como objetivo de tratamiento la pérdida de peso es una forma alternativa de conseguir una mejoría del control metabólico, con la necesidad de un menor número de fármacos y con una mejoría del riesgo cardiovascular. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

R. Tirado Godàs y A. Caixàs Pedragós declaran no tener conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

### Bibliografía

1. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26:2119-25.
2. Williams KV, Kelley DE. Metabolic consequences of weight loss on glucose metabolism and insulin action in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2:121-9.
3. Hamdy O, Carver C. The Why WAIT program: improving clinical outcomes through weight management in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2008;8:413-20.
4. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:541-9.
5. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:550-4.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995;310:83-8.
7. Mitri J, Hamdy O. Diabetes medications and body weight. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:573-84.
8. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res*. 1998;6:47-53.
9. Green BD, Irwin N, Duffy NA, Gault VA, O'Harte FP, Flatt PR. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol*. 2006;547:192-9.
10. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety on the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194-205.
11. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76:132-8.
12. Smith SR, De Jonge L, Volaufova J, Li Y, Xie H, Bray GA. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism*. 2005;54:24-32.
13. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1388-95.
14. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1737-43.
15. Gosset P, Charbonnier AS, Delerive P, Fontaine J, Staels B, Pestel J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators affect the maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Eur J Immunol*. 2001;31:2857-65.

16. UKPDS 33. 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. *Lancet*. 1998;352:837-53.
17. Martin S, Kolb H, Beuth J, van Leendert R, Schneider B, Scherbaum WA. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicenter retrospective cohort study. *Diabetologia*. 2003;46:1611-7.
18. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:119-24.
19. Cederholm T, Sylven C, Esbjornsson-Liljedahl M, Jansson E. Insulin treatment increases skeletal muscle fiber area in patients with diabetes mellitus type 2. *Clinic Physiol*. 2000;20:354-9.
20. Jacob AN, Salinas K, Adams Huet B, Raskin P. Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:404-11.
21. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;327:1426-33.
22. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.
23. Glass LC, Qu Y, Lenox S, Kim D, Gates JR, Brodows R, et al. Effects of exenatide versus insulin analogues on weight change in subjects with type 2 diabetes: a pooled post-hoc analysis. *Curr Med Res Op*. 2008;24:639-44.
24. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:154-63.
25. Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Homan R, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
26. Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care*. 2002;25:1142-8.
27. Hänninen J, Takala J, Keinänen-Kiukkaanniemi S. Quality of life in NIDDM patients assessed with the SF-20 questionnaire. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;42:17-27.
28. Snoek FJ. Barriers to good glycaemic control: the patient's perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 3:S12-20.