

## Nuevos antidiabéticos orales

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro Salud de Pampliega. Burgos.

Tanto el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) para la diabetes tipo 1, como el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) para la diabetes tipo 2, han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de un control apropiado de la glucemia en cuanto a reducir las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, ya sea retrasando su presentación como reduciendo la rapidez de su progresión.

Así mismo los resultados del UKPDS, junto con los de otros ensayos clínicos, ponen claramente de manifiesto que el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 mediante intervención en el estilo de vida y un único producto farmacológico es improbable que alcance un control adecuado de la glucemia a lo largo del tiempo con cifras de hemoglobina A1c ( $HbA_{1c}$ ) < 7,0%, planteándose de este modo la posibilidad de terapias combinadas cuando no se alcanzan los objetivos con intervenciones sobre el estilo de vida o monoterapia.

De todos es sabido que el tratamiento de la diabetes tipo 2 tiene tres pilares fundamentales:

- Tratamiento nutricional y ejercicio.
- Antidiabéticos orales.
- Insulina.

En este trabajo se van a revisar los fármacos orales existentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2, deteniéndonos especialmente en aquellos que han surgido recientemente o tienen prevista su comercialización en un futuro y las estrategias a seguir en el tratamiento combinado de la hiperglucemia.

### TRATAMIENTO NUTRICIONAL Y EJERCICIO

Con el tratamiento nutricional y la prescripción de ejercicio físico tenemos como objetivo ayudar a las personas con diabetes a introducir los cambios en su consumo de alimentos y en su actividad física, de modo que contribuyan a establecer un mejor control metabólico y a reducir las complicaciones.

La obesidad constituye un factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2 y ello justificaría una intervención energética para controlarla por medio de la reducción de ca-

lorías ingeridas, así como el incremento del gasto de las mismas por medio del ejercicio.

La actividad física regular es un componente importante del tratamiento de la diabetes tipo 2, que debe ser recomendada a todos los diabéticos ya que actúa:

- Reduciendo las concentraciones de glucosa, hemoglobina glucosilada e insulina.
- Aumentando el gasto de energía.
- Mejorando el perfil lipídico, el estado cardiovascular, la hipertensión ligera o moderada y la sensación de bienestar y la calidad de vida.

### ANTIDIABÉTICOS ORALES

#### Fármacos reguladores de la secreción de insulina

##### Sulfonilureas

Se han utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 desde hace más de 40 años. Son derivados de las sulfonamidas. Todas ellas se ligan a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina y se metabolizan en el hígado, donde se convierten en metabolitos inactivos o menos activos que se eliminan sobre todo por la orina.

Actúan sobre las células beta pancreáticas, aumentando la secreción de insulina tanto basal como estimulada por la ingestión de alimento. En algunos estudios se les han atribuido efectos menores sobre diversas acciones extrapancreáticas.

Actúan cerrando el canal de  $K^+$ -ATP dependiente situado en la membrana plasmática de las células beta, lo que hace que se libere insulina.

Estos productos no son eficaces para reducir la glucemia en los pacientes que presentan una disminución notable o una pérdida total de las células beta funcionantes. Por razones desconocidas, no todos los pacientes con diabetes tipo 2 responden a las sulfonilureas (fracaso terapéutico primario) y muchos de los que lo hacen muy bien inicialmente pueden mostrar luego una desaparición de la respuesta antidiabética efectiva al cabo de varios años de tratamiento (fracaso terapéutico secundario).

Datos recientes de 6 y 9 años obtenidos en el UKPDS indican que este fracaso terapéutico secundario es una característica de todos los tratamientos antidiabéticos y no sólo de las sulfonilureas.

Las sulfonilureas deben utilizarse en diabéticos tipo 2 que no han logrado controlar suficientemente sus concentraciones plasmáticas de glucosa con un ensayo razonable (4-8 semanas) de un tratamiento dietético apropiado, sobre todo en diabéticos de unos 40 años de edad, con me-

Correspondencia: Dr. J.J. Mediavilla Barvo.  
C/ Belorado, 2, 5.º B. 09004 Burgos.  
E-mail: jmediavillab@meditex.es

SEMERGEN 2000; 26: 304-309.

nos de 5 años de evolución de su diabetes, con peso normal o incluso obesos.

Los resultados esperados con el tratamiento con sulfonilureas serían una reducción media de la glucemia basal de 60-70 mg/dl y una disminución de la hemoglobina glucosilada del 1-2% (tabla 1).

Como efectos secundarios de su uso encontramos hipoglucemia; alteraciones hematológicas del tipo aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia; alteraciones cutáneas como exantema, púrpura y prurito; alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, colestasis; hiponatremia y efecto antabus causados por la clorpropamida, etc.

Su uso está contraindicado en diabetes tipo 1, embarazo y lactancia, alergia a las sulfonilureas o presencia de cetosis.

Hablaremos a continuación de la última de las sulfonilureas aparecida.

### Glimepirida

Tiene un efecto farmacodinámico de comienzo rápido, biodisponibilidad completa, larga duración y una vida media de unas 8-10 horas. Se une extensamente a la albúmina plasmática, se metaboliza en el hígado a hidroxí y carboxi glimepiride, que son inactivos, existiendo una rápida eliminación del 50% de glimepiride y sus metabolitos por el riñón; el resto de metabolitos se elimina por vía biliar. No parece que la edad ejerza una influencia importante sobre la farmacocinética de esta sustancia, que puede administrarse en una sola dosis antes del desayuno.

La glimepirida no se une a los canales de K-ATP dependiente regulados del miocardio ni de las células del músculo liso vascular, donde estos canales se encuentran normalmente cerrados y se abren en respuesta a la isquemia, con lo que ésta no presentaría los problemas de otras sulfonilureas que podrían agravar la lesión isquémica como indican algunos estudios aún sin confirmar.

**Presentación y forma de administración.** Se presenta en forma de comprimidos de 2 y 4 mg. La dosis inicial será de 1 mg/día en única dosis diaria, y la dosis máxima será de 6 mg/día.

**Advertencias.** Los efectos secundarios y contraindicaciones son similares a los producidos por las demás sulfonilureas.

### Reguladores pandriales de la glucemia

Este nuevo grupo de fármacos no pertenece al grupo de las sulfonilureas; actúan aumentando la secreción de insulina en las células beta, pero uniéndose a lugares diferentes de los de las sulfonilureas, con mecanismo de acción similar pero no idéntico a las mismas.

#### Repaglinida. NovoNorm®

**Mecanismo de actuación.** Actúa de forma similar a los secretagogos aumentando la secreción de insulina. Es un derivado del ácido benzoico. Al contrario que las sulfonilureas, no inhibe la síntesis de proinsulina, ni estimula la exocitosis directa en las células beta.

Su absorción oral es rápida, con unas concentraciones plasmáticas máximas que se producen al cabo de una hora. Su vida media plasmática es de una hora y su duración de acción de alrededor de 4 horas, excretándose fundamentalmente por el hígado y sólo un 8% por el riñón, siendo sus metabolitos inactivos, por lo que no contribuyen al efecto hipoglucemiante.

**Indicaciones.** Las mismas que las de las sulfonilureas. Por su corta duración de acción evitaría la hiperglucemia producida por la ingestión de alimentos.

**Presentación y forma de administración.** Se comercializa en comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg, vía oral. El margen de dosis oscila desde 0,5 a 4 mg por toma. Dada su corta duración de acción, debe tomarse 15 minutos antes de cada comida. No es un fármaco a administrar 3 veces al día de forma rígida, sino un medicamento que se administra cuando se come, obviándolo cuando no se come.

**Advertencias.** Las contraindicaciones y efectos secundarios serían similares a los de las sulfonilureas, aunque dada la menor duración de acción se asociaría a hipoglucemias menos frecuentes y menos graves.

Tabla 1. Sulfonilureas

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp.)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)
Clorpropamida <sup>a</sup>	Diabinese	250	125	500	24-42
Tolbutamida <sup>c,d</sup>	Rastinon	500	1.000	3.000	4-8
Glibenclamida <sup>b</sup>	Daonil	5	2,5-5	15	10-16
	Euglucon 5	5	2,5-5	15	10-16
	Norglicen 5	5	2,5-5	15	10-16
	Glucolon	5	2,5-5	15	10-16
	Gliclacida <sup>c</sup>	Diamicron	80	80	320
Glipizida <sup>c,d</sup>	Minodiab	5	2,5-5	30	3-6
	Glibinase	5	2,5-5	30	3-6
Glicodona <sup>e</sup>	Glurenor	30	15-30	120	4
Glipentida	Staticum	5	2,5-5	20	4
Glimepirida	Amaryl	2 y 4	1	8	24
	Roname	2 y 4	1	8	24

<sup>a</sup>No recomendables por sus importantes efectos secundarios.

<sup>b</sup>La más potente, pero también la de vida media más larga.

<sup>c</sup>Recomendable en ancianos (> 65 años).

<sup>d</sup>Recomendable en insuficiencia hepática leve.

<sup>e</sup>Recomendable en insuficiencia renal leve.

Su metabolismo puede ser inhibido por fármacos anti-fúngicos como ketoconazol y miconazol y por antibacterianos como la eritromicina. Los medicamentos que potencian el sistema enzimático del citocromo P450 3A4 pueden aumentar el metabolismo de la repaglinida en el hígado; entre estos fármacos se encuentran la troglitazona y los barbitúricos. La repaglinida no modifica el metabolismo de digoxina, warfarina o teofilina.

#### Nateglinida. Starlix®

Es un fármaco derivado de la D-fenilalanina, que actúa estimulando directamente la liberación de insulina de las células beta pancreáticas.

Su absorción es muy rápida, alcanzando máximas concentraciones a los 30-90 minutos y su administración debe hacerse antes de las comidas.

El fármaco restablece la primera fase de secreción de insulina previniendo los picos prandiales de glucosa. Parece ser que se comercializará en comprimidos de 120 mg, tomándose un comprimido antes de cada comida principal, sin requerir ajuste de dosis.

### Agentes insulinosensibilizadores

#### Biguanidas

Consiguen su efecto antihiper glucemiante a través de acciones extrapancreáticas aún no bien conocidas como son: anorexígena, disminución de la producción hepática de glucosa, aumento de captación de glucosa muscular mediada por la insulina, disminución de la absorción gastrointestinal de glucosa, activación del receptor de insulina, aumento de los transportadores de Glut-4-glucosa e inhibición de la lipólisis del tejido adiposo, lo que haría que tuviera efectos favorables sobre los lípidos reduciendo los triglicéridos, LDL y colesterol total. No producen aumento de peso (incluso pueden originar pérdidas de peso), ni hiperinsulinemia ni hipoglucemia.

En definitiva, parece que su principal mecanismo de acción sería la disminución de la gluconeogénesis hepática y en menor grado el incremento de la captación de glucosa a nivel muscular, no actuando sobre la secreción pancreática de insulina.

Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso, y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, serían los fármacos de elección para pacientes obesos o dislipémicos con diabetes tipo 2, mientras no existan complicaciones y no se hayan alcanzado los objetivos establecidos con el empleo de tratamiento dietético y aumento de la actividad física (tabla 2).

El tratamiento con metformina reduce la glucemia basal en unos 55 mg/dl y la hemoglobina glucosilada en un 1,5%.

Presentan efectos secundarios, siendo la acidosis láctica el más importante; también pueden presentarse alteraciones gastrointestinales y gustativas.

Su uso está contraindicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia renal, hepática o respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva, embarazo y lactancia y en caso de alcoholismo.

#### Tiazolidinedionas

Son una nueva clase de fármacos antihiper glucémicos cuya principal acción consiste en reducir la resistencia periférica a la insulina, mejorando la función de los receptores de ésta, aumentando la captación y el metabolismo de la glucosa. En 1982 se demostró que el primer fármaco de esta clase, la ciglitazona, mejoraba sustancialmente la hiper glucemia en los modelos de la diabetes insulinoresistente en roedores.

*Mecanismo de actuación.* Las tiazolidinedionas actúan a través de la activación de receptores nucleares específicos denominados receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR). Hasta ahora se han identificado 3 tipos de PPAR que se conocen como alfa, gamma y delta. Las tiazolidinedionas se fijarían y activarían el subtipo PPAR gamma, aumentando la transcripción de muchos genes. Algunos de estos productos génicos son reguladores importantes de la diferenciación de los adipocitos, la homeostasia lipídica y la acción de la insulina. La expresión de los genes de transportador de glucosa GLUT1 y GLUT4 es una de las actividades que son estimuladas por las tiazolidinedionas.

Sus efectos son:

- Aumento de la captación y utilización de glucosa mediada por la insulina.
- Disminución de la hiper glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 resistentes a la insulina.
- Disminución de los triglicéridos plasmáticos.
- Aumento del cHDL en plasma.
- Aumento de la adipogénesis.
- Disminución de los ácidos grasos libres en plasma.

#### Troglitazona. Rezulin®

Se presenta en comprimidos de 200, 300 y 400 mg. La dosis utilizada es de 200-600 mg/día en toma única con una de las comidas.

La obtención de beneficio clínico requiere generalmente varias semanas para alcanzar su efecto máximo (3-6 semanas después de iniciado el tratamiento).

Este fármaco ha sido retirado del mercado americano por la FDA el pasado mes de marzo ya que se han descrito con su uso 43 casos de fallo hepático agudo.

Tabla 2. Biguanidas

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comp.)	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)	Pts./ DDD
Butformina*	Silubin retard	100 (30 y 100 grag.)	200	400	12	19 y 11
Metformina	Dianben 850	850 (50 comp.)	850	2.550	12	16

\*No se recomienda la utilización de fenformina y butformina, por su mayor relación con la acidosis láctica.

**Rosiglitazona. Avandia®**

Actúa por unión al receptor nuclear PPAR gamma (receptor gamma activador proliferador peroxisomial) para estimular la síntesis de las proteínas transportadoras de glucosa y promover su incorporación a las membranas de las células respondedoras de la insulina. Las proteínas transportadoras de glucosa facilitan entonces la recaptación de glucosa en sangre al músculo y tejido adiposo, reduciendo así los niveles de ésta en sangre y restaurando el control del metabolismo de la glucosa.

En modelos animales la rosiglitazona ha demostrado mejorar la sensibilidad del músculo e hígado a la insulina, no aumentando la secreción de insulina pancreática, con lo que no tendría la capacidad de agotar la función pancreática ni de producir hipoglucemias.

En estudios en fase III comparada con placebo, 4 mg/día de Avandia® en 2 dosis reducen la glucosa basal en 58 mg/dl, mientras que 8 mg/día igualmente en 2 dosis la reducen en 76 mg/dl; la HbA<sub>1c</sub> se redujo en un 1,21 y un 1,54%, respectivamente, con 4 y 8 mg.

**Pioglitazona. Actos®**

Es un nuevo fármaco de la familia de las tiazolidindionas que actúa reduciendo la resistencia a la insulina.

Se administra en monoterapia una vez al día o en combinación con otros antidiabéticos, siendo la dosis inicial recomendada de 15-30 mg que puede incrementarse hasta 45 mg/día.

Existen estudios que señalan una disminución de niveles de triglicéridos en ayunas y aumento del cHDL sin provocar cambios en el colesterol total y en el cLDL en los pacientes tratados con este fármaco.

**Englitazona**

Actualmente en investigación.

**Indicaciones.** Están indicadas en pacientes con diabetes tipo 2 con resistencia a la insulina no suficientemente controlados con la dieta y el aumento de la actividad física.

Pueden usarse en monoterapia o en combinación con otros fármacos.

**Advertencias.** Las tiazolidinedionas están contraindicadas en diabetes tipo 1, en pacientes con anomalías hepáticas clínicas y en pacientes embarazadas.

Durante su uso pueden presentarse en los pacientes alteraciones de las transaminasas y lesiones hepatocelulares graves, lo que hace que deban determinarse la bilirrubina

y las enzimas hepáticas en el suero antes y durante el tratamiento con tiazolidinedionas.

Se ha observado en los pacientes en tratamiento incrementos ponderales y alteraciones lipídicas.

**Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales**

Actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos posprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales.

Su utilidad clínica es la corrección de hipoglucemias posprandiales. Se pueden utilizar solas o en combinación con otros antihiperglucemiantes.

Diversos estudios han demostrado que los inhibidores de las alfa-glucosidasas reducen las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas en 15-30 mg/dl y la glucosa posprandial en alrededor de 50 mg/dl con una disminución de la HbA<sub>1c</sub> de 0,5-1% (tabla 3).

Estos fármacos no producen hipoglucemia *per se*, pero si se asocian a insulina, sulfonilureas o secretagogos, hay que tener en cuenta que si se produce hipoglucemia ésta ha de tratarse con glucosa pura (Glucosport®, biberón glucosado Farmiberia®) en lugar de disacáridos (lactosa de la leche o sacarosa del azúcar).

Están contraindicados en el tratamiento de primera elección de la diabetes tipo 1, en embarazo y lactancia y en pacientes con trastornos gastrointestinales.

Sus efectos secundarios tienen que ver con alteraciones gastrointestinales del tipo de flatulencia, meteorismo, dolor abdominal, diarreas, etc. que son dosis y dieta dependientes aumentando con la dosis y el consumo de hidratos de carbono y disminuyendo con el tiempo de administración.

**TERAPIA COMBINADA**

La existencia de datos concluyentes que indican que un control apropiado de la glucemia puede reducir las complicaciones micro y macrovasculares constituye un argumento claro en favor de que se intente un buen control de la glucemia.

Entre las estrategias para alcanzar este objetivo, cuando no puede ser obtenido con un solo fármaco oral, se en-

**Tabla 3. Inhibidores de las alfa-glucosidasas**

Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp. (n.º comp.)	Dosis inicial	Máximo	Pts./DDD
Acarbosa	Glucobay	50 (30 y 100 comp.)	150	600	192 y 172
		100 (30 y 100 comp.)			131 y 118
	Glumida	50 (30 y 100 comp.)	150	600	192 y 172
		100 (30 y 100 comp.)			131 y 118
Miglitol	Diastabol	50 (30 y 90 comp.)	150	300	144 y 126
		100 (30 y 90 comp.)			102 y 90
	Plumarol	50 (30 y 90 comp.)	150		144 y 126
		100 (30 y 90 comp.)			102 y 90

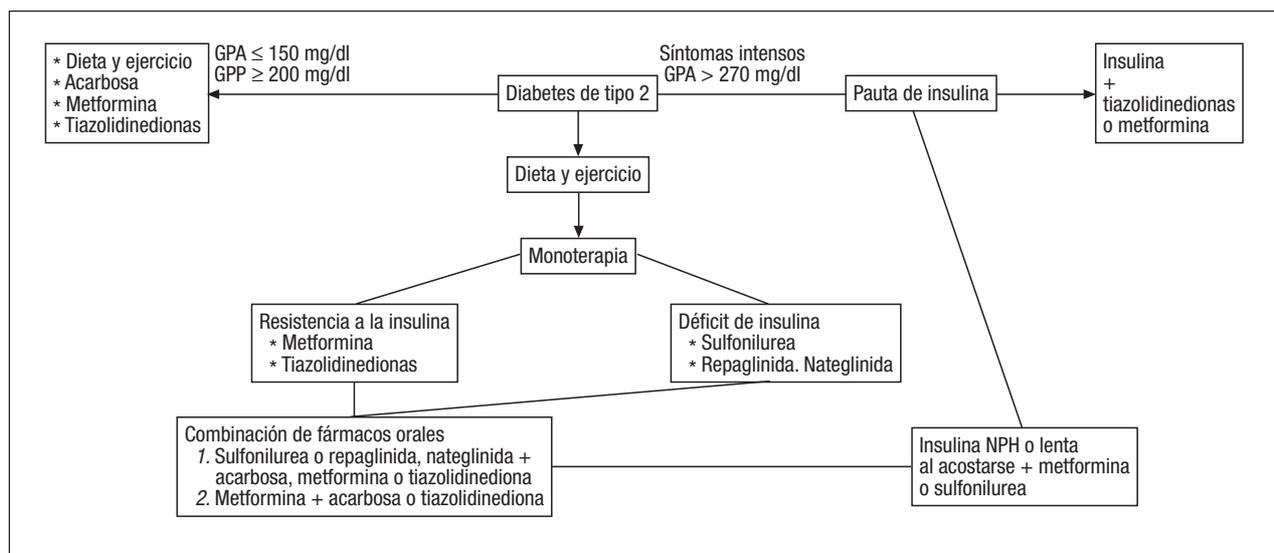


Figura 1. Enfoque de tratamiento de la diabetes tipo 2. GPA: glucemia plasmática en ayunas, y GPP: glucemia posprandial.

cuentra la de combinarlo con otros fármacos orales que tengan mecanismos de acción diferentes, combinarlo con insulina o pasar a una pauta de tratamiento únicamente con insulina.

Al ser varios los mecanismos de acción de los diferentes fármacos, éstos pueden combinarse entre sí obteniendo efectos aditivos y potenciados de reducción de la glucosa.

Las combinaciones de fármacos de administración oral utilizados para tratar la diabetes tipo 2 respaldados por publicaciones revisadas por especialistas se muestran en la tabla 4.

Las combinaciones de fármacos orales con insulina utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, respaldadas por publicaciones se muestran en la tabla 5.

Para terminar, cabe exponer unos consejos prácticos y útiles para la utilización del tratamiento combinado en los pacientes con diabetes tipo 2 y un algoritmo (fig. 1) con el

enfoque del tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2.

1. Alrededor de un 5-10% de adultos con diabetes tipo 2 presenta en realidad una diabetes tipo 1 de evolución lenta que probablemente requerirá insulina en unos 6 años.

2. La mayor parte de los antidiabéticos orales producen sus efectos con dos tercios de sus dosis máximas.

3. Si un fármaco no reduce la glucemia a los valores pretendidos, el paso a otro fármaco rara vez lo consigue; sin embargo, una combinación de 2 fármacos de acción diferente sí aporta beneficio.

4. El empleo de insulina antes de acostarse y fármacos orales durante el día puede resultar tan eficaz como el uso de múltiples dosis de insulina.

5. Se podrá usar terapia combinada con 3 fármacos, cuando no se alcancen las cifras de glucemia deseadas con dosis máximas toleradas de 2 fármacos.

Tabla 4. Combinaciones de fármacos de administración oral utilizados para tratar la diabetes tipo 2 respaldados por publicaciones revisadas por especialistas

	Reducción esperada		
	Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	Hemoglobina glucosilada (%)	Cambio de peso (kg)
Sulfonilureas + metformina	64	1,7	0,4
Sulfonilureas + acarbosa	25	0,9	No significativo
Sulfonilureas + tiazolidinedionas	38-56	0,9-1,8	2,7-5,9
Repaglinida + metformina	39	1,4	
Acarbosa + metformina	10	0,8	No significativo
Tiazolidinedionas + metformina	41	1,2	No significativo

Tabla 5. Combinaciones de fármacos orales con insulina utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 respaldadas por publicaciones

Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	Reducción esperada		
	Hemoglobina glucosilada (%)	Cambio de peso (kg)	Cambio de peso (kg)
Tiazolidinedionas + insulina	35-49	0,8-1,4	-1,9-3,6
Metformina + insulina al acostarse	60-80	1,7-2,5	0,9
Sulfonilureas + insulina al acostarse	60-80	0,5-1,8	4
Acarbosa + insulina	0-16	0,4-0,5	No significativo

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- ADA. The Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- ADA. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. Consensus Statements. *Diabetes Care* 1996; 19 (Supl 1): 54-61.
- ADA. Drug-Development and drug-approval process. *Diabetes Monitor*.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-53.
- Álvarez Escolá C, Marco Martínez A, Pérez Unanua MP, Pallardo Sánchez LF. Agentes insulinosensibilizadores: biguanidas y tiazolidindionas. *Medicine* 1997; 64: 2991-2997.
- Boutert KP, Deijns JJM. Nateglinide (A-4166), a new insulinotropic agent, controls prandial hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41 (Supl 1): 233.
- Cheatham WW. Repaglinida. Un nuevo agente hipoglicemiante. *Clinical Diabetes* 1998; 16 (2): 70-72.
- Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabetic Medicine* 1999; 16 (3): 179-192.
- Fernández Fernández I, Costa Mestanza CJ, Villafuerte Fernández Y. Terapia combinada en la diabetes mellitus tipo 2. *FMC* 1997; 10: 687-695.
- Formiguera X. Tratamiento médico de la obesidad. *Medicina Integral* 1999; 33 (6): 287-304.
- Grupo Diabetes SAMFyC. Tratamiento. 2000.  
Online: <http://www.cica.es/aliens/samfyc/tratam-1.htm>
- Herrera Pombo JL. Tratamiento de la diabetes mellitus. *Sulfonilureas. Medicine* 1997; 64: 2984-2990.
- Lebowitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 139-153.
- Lebowitz HE. Fármacos reguladores de la secreción de insulina: sulfonilureas y repaglinida. En: Lebowitz HE, editor. *Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones* (3.ª ed.). American Diabetes Association. Barcelona: Medical Trends, 1998; 127-135.
- Lebowitz HE, Patel J, Dole Patwardhan R. Rosiglitazone (BRL49653) monotherapy has significant glucose lowering effect in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41 (Supl 1): I-V A238 [abstract 922 and poster presented at the EASD 34 th annual meeting].
- Rosenstock J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. *Diabetes Care* 1996; 19 (11): 1194-1199.
- Spencer CM, Markhan A. Troglitazone. *Drugs* 1997; 54 (1): 89-102.
- UK Prospective Diabetes Study 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: 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control policy with metformin on complications in type 2 diabetes patients (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.