



Bitcor nº4

Bitcor nº 4

Boletín de información terapéutica de Córdoba

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que constituye actualmente un importante problema de salud determinado por unos elevados índices morbimortalidad. Con una **prevalencia** entorno al 7% de la población en general y alrededor del 10-15 % en el subgrupo de población mayor de 65 años, es la causa de mortalidad prematura y de discapacidad individual más importante en las edades medias de la vida.

Dado el alto coste socioeconómico de la enfermedad su abordaje y tratamiento debería ser polivalente, progresivo y coordinado con participación del paciente diabético como elemento clave en el pronóstico y seguimiento. Es posible controlar parte del exceso de mortalidad y morbilidad con un control óptimo de la glucemia y de los factores de riesgo asociados (hipertensión arterial, dislipemia).

Esta revisión del tratamiento surge como consecuencia de la demanda de los profesionales en el contexto de las II Jornadas de Uso Racional del Medicamento llevadas a cabo en el Reina Sofía en el 2006. Se ha realizado de manera consensuada entre profesionales médicos y farmacéuticos del ámbito de atención especializada y atención primaria de la provincia de Córdoba.

Manejo de la intolerancia oral a la glucosa (ITG) o glucemia basal alterada (GBA).

La ITG o GBA (prediabetes) es un estado intermedio entre la normalidad y la diabetes, y supone un marcador de riesgo para la diabetes y la enfermedad cardiovascular. No existen evidencias que apoyen programas de cribado para el diagnóstico precoz de diabetes. En caso de una detección oportunista se recomienda:

Modificación del estilo de vida (MEV):

En pacientes con sobrepeso e intolerancia hidrocarbonada es especialmente importante. En ellos, la reducción de peso, una alimentación saludable y la actividad física de 30-40 minutos diarios reducen en más de la mitad la progresión a diabetes¹ y puede reducir el valor de HbA1c entre un 1-2%.

Es necesario poner énfasis en otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaco, la dislipemia y la hipertensión².

Se recomienda la programación de sesiones de grupos estructuradas y contactos frecuentes desde la consulta de atención primaria para mejorar la eficacia del programa. Igualmente la colaboración de la familia y el entorno social resulta fundamental para la consecución del éxito de la intervención

Servicios de Farmacia de
Delegación de Salud, Distritos de Atención Primaria
y Hospitales de la Provincia de Córdoba.

CONSEJERÍA DE SALUD



La intervención farmacológica no está recomendada, puesto que a pesar de haber demostrado retraso en la aparición de diabetes, no añade ventajas sobre las MEV y además producen efectos adversos. Acarbosa, metformina o rosiglitazona son los ADOs que han demostrado retrasarla, sin embargo a costa de reacciones adversas^{3,4,5,6,7}

ADA 2009⁸ recomienda metformina en pacientes de muy alto riesgo de desarrollar diabetes, (ITG y GBA combinada y otros factores como HbA1c >6%, hipertensión, baja HDL, TG elevados, antecedentes familiares de primer grado DM2) que son obesos y menores de 60 años.

Ningún medicamento tiene indicación aprobada para la prevención de diabetes.

Objetivo de control glucémico en el paciente DM2

La disminución de HbA1c se asocia con una disminución de complicaciones microvasculares y neuropáticas de diabetes y enfermedad macrovascular.

Las guías suelen diferir en el nivel objetivo, aunque es necesario tener en cuenta las características individuales de los pacientes y fijar objetivos realistas para ellos:

- **ADA-EASD 2009**⁹ y **SNS 2008**¹⁰: Marca niveles de HbA1c menores de 7%

- **NICE 2008**¹¹ lo sitúa entre HbA1c 6.5% y 7.5% y no recomienda bajar por debajo de 6,5% .

El umbral más bajo será más adecuado para personas con riesgo considerable de complicaciones macrovasculares, y los valores más altos para pacientes con riesgo de hipoglucemias. El control glucémico es importante, pero de forma aislada no es la clave para prevenir la morbi-mortalidad en los pacientes con DM2¹².

Su monitorización y seguimiento debería llevarse a cabo cada 2-6 meses (adaptado a las necesidades del individuo) hasta que el nivel de la glucemia se estabilice¹¹

¿Cuándo iniciamos tratamiento y con que fármaco?

Existe controversia en relación a cuando comenzar el tratamiento farmacológico en recién diagnosticados.

Existen dos posturas:

- **NICE 2008**¹¹ recomienda inicio farmacológico si no se consiguen objetivos con modificaciones de estilo de vida (dieta y ejercicio). La guía del **SNS 2008**¹⁰ recomienda iniciar tratamiento farmacológico si después de tres-seis meses de trata-

miento con medidas no farmacológicas no se consiguen las cifras objetivo.

- **ADA-EASD 2009**⁹ recomienda inicio con modificaciones de estilo de vida y metformina desde el diagnóstico.

Ambas recomendaciones se obtienen por consenso. Las características propias del paciente y el hacerle partícipe en la decisión puede ayudar a inclinar la balanza hacia una intervención u otra.

Como fármaco de primera elección, independientemente del peso, se recomienda **metformina** . (ADA-EASD 2009, NICE 2008 y SNS 2008). Y en caso de intolerancia sulfonilureas (NICE 2008, SNS 2008)

La Metformina como monoterapia de elección

La **metformina** es el único ADO que ha demostrado reducir las complicaciones macrovasculares y la mortalidad. Presenta bajos efectos hipoglucemiantes y no causa ganancia de peso. Es eficaz tanto en personas delgadas como en obesas.¹³

La **metformina** presenta mayor beneficio que el placebo, la dieta o las glitazonas en la reducción de HbA1c y que las sulfonilureas o la insulina en el peso¹⁴

En caso de no conseguir objetivos marcados ¿Cuál es el siguiente escalón?

Terapia combinada

El control de la glucemia tiende a deteriorarse con el tiempo. Si la monoterapia con **metformina** falla hay que intentar combinarla con otro fármaco. Las **sulfonilureas** serían las de elección^{9,10,11}. A dosis equipotentes no existe evidencia de que una sulfonilurea sea superior a otra en cuanto a potencia hipoglucemiante¹⁵. **glicazida y glipizida** se recomiendan por sus características en pacientes ancianos o con riesgo de sufrir hipoglucemias.

Según la guía **ADA-EASD 2009** el nivel de HbA1c puede influir en la elección del tratamiento a combinar:

- Si la HbA1c \geq 8,5 % o existen síntomas secundarios de hiperglucemia, será conveniente iniciar con fármacos de mayor poder hipoglucemiante (insulina basal de acción intermedia o análogos de acción prolongada).

- Si la HbA1c \leq 8,5 % se puede optar por sulfonilureas (terapia más validada).

La **repaglinida** pueden ser una alternativa, de similar potencia a la metformina⁹. Comparadas con sulfonilureas no se encuentran diferencias significativas, tienen el mismo riesgo de

aumento de peso y de hipoglucemia¹⁶ y son más costosas. Pueden ser útiles en pacientes con patrón de vida irregular (SNS 2008 y NICE 2008)

Los **inhibidores de la alfa-glucosidasa** son menos eficaces, y no han demostrado beneficios sobre la mortalidad y la morbilidad¹⁷. No se consideran en el algoritmo ADA-EASD 2009 por menor eficacia y mayor coste⁹. Puede considerarse una terapia alternativa cuando existe intolerancia o contraindicación al resto de ADO (NICE 2008, SNS 2008)

¿Y si con tratamiento combinado no se consiguen el objetivo marcado?

Triple terapia oral vs insulinización

Según **ADA-EASD 2009** cuando la HbA1c está próxima al objetivo < 8 % se puede plantear la triple terapia, aunque es más costosa y menos eficaz que la insulinización.

NICE 2008: Considerar la triple terapia en casos en que la terapia insulínica sea inaceptable (fobia o reacios al uso de insulina), o en que la hipoglucemia pueda ocasionar problemas.

SNS 2008: La triple terapia oral puede recomendarse, después de una valoración de sus posibles riesgos cardiovasculares, en pacientes seleccionados en los que existan problemas para la insulinización.

Lugar en la Terapéutica de las Glitazonas

Las glitazonas no deberían utilizarse como fármacos de primera elección en monoterapia. En terapia combinada, se podría considerar su utilización asociadas a metformina, sólo en el caso que exista un riesgo de hipoglucemia y las sulfonilureas estén contraindicadas; o bien asociadas a una sulfonilurea cuando exista intolerancia a metformina (NICE 2008). En triple terapia habría que considerar la adición de glitazonas a metformina y sulfonilureas en pacientes que tienen fobia o son reacios al uso de insulina (NICE 2008).

Rosiglitazona y pioglitazona han demostrado un efecto positivo en el control glucémico, no superior al observado con otros antidiabéticos orales de mayor experiencia clínica: metformina y sulfonilureas^{18,19}. Los datos de seguridad indican que las tiazolidindionas pueden incrementar el riesgo cardiovascular. Los pacientes diabéticos presentan ya un riesgo de problemas cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca (IC) y cardiopatía isquémica, debido a la enfermedad de base, la diabetes. Tanto rosiglitazona como pioglitazona provocan un aumento significativo de la aparición de edema, lo que puede

ocasionar un empeoramiento de problemas cardíacos y ocasionar IC. Además, rosiglitazona aumenta el riesgo de infarto de miocardio (IM) y muerte cardiovascular. Por otra parte, ambas glitazonas aumentan el riesgo de fractura en mujeres²⁰. En caso de considerar necesario el uso de una glitazona, se recomienda seleccionar pioglitazona por su perfil de seguridad más favorable^{9,10,11}.

Lugar en la Terapéutica de los incretina-miméticos:

El sistema incretina se compone de al menos dos péptidos, el GLP-1 (glucagon-like peptide 1) y el GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) que se inactivan rápidamente por la enzima DPP4 (dipeptidil peptidasa 4), por lo que su vida media es muy corta (minutos). Se liberan por presencia de glucosa o péptidos intestinales y aumentan la secreción de insulina, suprimen los niveles de glucagón y ralentizan el vaciado gástrico²¹

Dos formas de aumentar el sistema incretina:

- Análogos del GLP-1: **exenatida** (subcutáneo).

- Inhibidores DPP4: **sitagliptina** y **vildagliptina** (oral)

Inhibidores DPP4: Ambas están indicadas en doble terapia si con las modificaciones de estilos de vida y metformina o sulfonilurea o glitazonas no se alcanzan niveles objetivos. Sólo sitagliptina tiene indicación en triple terapia asociada a *sulfonilureas y metformina*.

Eficacia y seguridad: Disminuyen la HbA1C entre 0,5-0,8%⁹. Los ensayos realizados son de corta duración.

Sitagliptina asociada a metformina ha demostrado ser no inferior a la asociación glipizida más metformina. Sin embargo el número de abandonos por falta de eficacia fue mayor en el grupo de sitagliptina (15% vs 10%) . La rama de sitagliptina sufrió menos hipoglucemias (32% vs 5%) y menos ganancia de peso²².

Sitagliptina más metformina redujo la HbA1c de forma similar que sitagliptina más rosiglitazona (0,73% vs 0,79%)²³.

Vildagliptina asociado a metformina demostró ser no inferior que rosiglitazona más metformina²⁴. Sin embargo en monoterapia (indicación no aprobada) al compararse a metformina solo, no consiguió demostrar la no inferioridad²⁵.

En cuanto a los efectos adversos en general ambas producen molestias gastrointestinales, diarreas, mareos, náuseas. Un metanálisis encontró un riesgo aumentado de nasofaringitis e infecciones urinarias en el grupo de IDPP4²⁶.

El borrador de consulta de la actualización guía NICE²⁷:
 Los considera con segunda línea, en vez de sulfonilurea o metformina, sólo si no es posible la asociación sulfonilurea mas metformina por estar contraindicada alguna de ellas.
 Se preferirá un inhibidor de la DPP4 antes que una glitazona si los problemas de peso son importantes o hay contraindicación a glitazona.

La glitazona se seleccionará antes que un IDPP4 si existe resistencia a la insulina (pacientes con alto peso y fenotipo insulínresistente, identificados clínicamente con características de síndrome metabólico)

El tratamiento se mantendrá si existe reducción de HbA1c de 0,7% en 6 meses.

Exenatida:

Está indicada en combinación con metformina y/o sulfonilureas en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales. La financiación por el SNS **será en pacientes obesos (IMC \geq 30)** que no se controlen adecuadamente con las dosis máximas toleradas.

Eficacia: Reduce la HbA1c: -1,01% comparado a placebo²⁶. Ha demostrado la no inferioridad frente a insulina glargina o aspart bifásica, con una disminución similar de HbA1c (-0,9%- 1.1%). Las dosificación medias utilizadas de insulina fueron **24 y 25** unidades respectivamente. El número de abandonos fue mayor para exenatida que insulina (glargina o aspart bifásica) (19,4% y 21,3%) vs (9,7% y 10,1%)²⁸.

Seguridad:

Peso²⁶: Comparado a placebo: -1, 44 Kg (-2.13 a -0.75)
Comparado a insulina: reducción peso: -4,76 Kg (-6,03 a -3,49).

Abandonos: Hasta un 16% de los pacientes abandonaron los ensayos clínicos debidos a efectos adversos²⁸.

Náuseas y vómitos: Dosis dependiente. Hasta un 57% pueden experimentar náuseas y un 17% vómitos. Esto llega a ser tres veces más frecuente que con el comparador (insulina o placebo)²⁶

Hipoglucemia: Similar a insulina (R.R 1.02 (0.46-2.26))²⁶. Precaución en la asociación a sulfonilureas²⁸

Anticuerpos antiexenatida: Un 67% desarrollaron anticuerpos, aunque no se conoce su relevancia clínica.²⁸

Pancreatitis aguda: La FDA, tras varios casos de pancreatitis aguda, y dos muertes en pacientes con exenatida, reco-

mienda suspenderlo en caso de sospecha de pancreatitis, aunque la causalidad aún no ha quedado establecida¹⁹.

Lugar en la terapéutica:

NICE 2008:

- No recomienda el uso rutinario de exenatida en la DM2, sino como opción individualizada, tras un control inadecuado con terapia oral optimizada, sólo en pacientes con **IMC > 35 kg/m²**, si presentan problemas físicos o sociales, tras valorar otras alternativas (glitazonas e insulina)

ADA-EASD 2009:

- Dentro de las terapias menos validadas: exenatida podría considerarse si promover la pérdida de peso es una consideración principal y los niveles de HbA1c están cerca del objetivo (<8%).

Inicio de la insulinización en pacientes mal controlados

Si con tratamiento oral no conseguimos niveles objetivos de HbA1c se iniciará tratamiento insulínico.

El tratamiento con insulina requiere un reforzamiento de la educación diabetológica y una monitorización de las glucemias.

La insulina se inicia frecuentemente con una dosis diaria de insulina basal o de acción intermedia por la noche o la mañana. Si los niveles de HbA1c son >9% se recomienda iniciar con insulinas mezclas (NICE 2008)

Dependiendo del perfil glucémico individual pueden requerirse dos dosis de insulina de acción intermedia o añadir insulinas preprandiales a un régimen de insulina basal, generalmente en la comida principal.

La insulinización inicial con formulaciones de insulina prandial o bifásica incrementa el riesgo de hipoglucemias.

¿Insulinas de acción prolongada o intermedia?

Eficacia: Sin diferencias en el control glucémico (HbA1c o niveles de glucosa en ayunas) entre análogos de insulina de acción prolongada (glargina, detemir) y NPH

Seguridad: Menos hipoglucemias totales y nocturnas con la insulina glargina frente a NPH y menos hipoglucemias nocturnas entre insulina detemir frente a NPH.

Por lo tanto, la insulina NPH es una opción válida en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemias y en aquellas situaciones (embarazo, lactancia, niños menores < 6 años) en las que la limitada evidencia no permite establecer su perfil de seguridad.

Insulinas de acción prolongada quedaría :

-En pacientes con riesgo de hipoglucemias o hipoglucemias repetidas.

- En caso de dos requerir dos dosis de NPH (ej > 0,25 U/ Kg)

NICE 2008 recomienda glargina frente a detemir como insulina de acción prolongada.

Diferencias entre insulinas rápidas

En pacientes con DM 2 no se encontraron diferencias en el control del nivel de HbA1c entre análogos de insulina rápida y la insulina regular ni hay evidencias de que los análogos de acción rápida sean superiores a la insulina regular en el control de las hipoglucemias, aunque los análogos de acción rápida muestran mejor control de glucosa postprandial que insulina regular.

Por lo tanto, los análogos de insulina rápida pueden ser una opción en aquellos pacientes con DM 2 que necesiten flexibilizar su administración en relación con las comidas

Insulinas:

	INICIO ACCIÓN	EFECTO MÁXIMO	DURACIÓN DE ACCIÓN
Insulina regular	30 min (*)	1,5-3,5 h (*)	7-8 h (*)
Insulina glulisina	10-20 min (*)	55 min (*)	3-5h
Insulina lispro	15 min (*)	30-70 min (*)	2-5 h (*)
Insulina aspártica	10-20 min (*)	1-3 h (*)	3-5 h (*)
Insulina NPH (isofánica)	1-2 h	5-7 h	12-18 h
Insulina lispro protamina	30-70 min	6 h (*)	15 (*)
Insulina detemir	1-2 h	6-8 h (*)	No 14-24 h (*)
		pico	
Insulina glargina	1-2 h	4-5 h No pico	18-24 h
Insulina regular+isofanica	30 min	2-8 h	24 h
Ins. aspártica+aspártica protamina	10-20 min (*)	1-4 h (*)	24 h (*)
Insulina lispro+lispro protamina	15 min (*)	30-70 min (*)	15 h (*)

(*) ficha técnica consultada 23 abril 2008

Autoanálisis

La **automonitorización de glucemia (AMG)** es un elemento importante en el ajuste o adición de nuevas intervenciones, en particular, para la titulación de las dosis de insulina.

Los últimos ensayos publicados en el 2008 (DIGEM²⁹ y ESMON³⁰) han puesto en duda la utilización de forma rutinaria de tiras en pacientes que sólo estén recibiendo antidiabéticos orales. No demostraron un mejor control a nivel de HbA1c y obtuvieron menor puntuación en la valoración de calidad de vida. La necesidad de un número determinado de análisis no está clara, y puede depender de la medicación utilizada. Las conclusiones de Scherbaum³¹ son que un control semanal es tan suficiente y seguro como cuatro controles para controlar la HbA1c.

Los regímenes con ADO, que no incluyan sulfonilureas, y por ello no sean causa de hipoglucemia, no requieren autoanálisis regularmente.

Una determinación de glucemia postprandial, varias veces por semana, generalmente se correlaciona bien con el nivel de HbA1c. La terapia con insulina necesita de autocontrol y determinaciones más frecuentes⁹.

La utilización de esta técnica para que sea **coste-efectiva requerirá:**

- Motivación y capacidad del paciente (o familia) para el aprendizaje de la técnica
- Registro de los resultados
- Interpretación de los resultados
- Capacidad (conocimiento y entrenamiento) de modificación de algunos aspectos terapéuticos por parte del paciente o familia o cuidadores.(SAMFYC, 2008)³² (importante en pacientes en tratamiento con insulina).

De forma general se recomienda incluir el autoanálisis como parte del programa educativo de autocontrol del paciente diabético a¹⁹:

- Pacientes que está en tratamiento con insulina, cuando ajustan la dosis en función de los resultados
- Pacientes con antidiabéticos orales en los que se requiere información sobre hipoglucemias.
- Cuando hay cambios en la medicación.
- En enfermedades intercurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burnet DL, Elliot LD, Quinn MT et al. Preventing diabetes in the clinical setting. *J Gen Int Med* 2006; 21:84-93
2. Prodigy Guidance 2007. Diabetes Type 2-blood glucose management. NHS 2007
3. Chiasso J, Josse RG, Gomis R et al. The STOP-NIDDM trial research group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-7
4. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
5. Ramanchandran A, Snehalatha C, Mary S et al. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetologia* 2006; 49: 289-297
6. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effects of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-105.
7. Gilles C, Abrams K, Lambert P et al. Pharmacological and lifestyle intervention to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334; 299-; doi:10.1136/bmj.39063.689375.55 (published 19 January 2007).
8. American Diabetes Association Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, Vol 32, Suplement 1, January 2009
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(1):193-203.
10. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08
11. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update)*. London: Royal College of Physicians, 2008. NICE
12. NPS. Drug management of type 2 diabetes: summary. *MeReC Bulletin* 2004;15:1.
13. Ong C, Molineaux L, Constantino M et al. Long-Term Efficacy of Metformin Therapy in Nonobese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2361-2364.
14. Saenz, A., Fernandez-Esteban, I., Mataix, A. et al. Metformina para la diabetes mellitas tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten primaria* 2005;36(4):183-93
15. Campbell, A. Glycaemic control in type 2 diabetes. *BMJ Clinical Evidence* 2005. BMJ Publishing Group Ltd. www.clinicalevidence.com
16. Black C, Donnelly P, McIntyre L et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004654. DOI: 10.1002/14651858.CD004654.pub2
17. Van de Laar FA, Lucassen P, Akkermans RP y cols. α -Glucosidase Inhibitors for Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:166-175.
18. Bolen et al. Comparative effectiveness and safety of oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. Full Report. *AHRQ* 2007.
19. Recomendaciones Generales y Farmacoterapéuticas para el uso racional de medicamentos en el Control glucémico de la diabetes tipo 2. Informe al Grupo de Expertos sobre Uso Racional del Medicamento del Servicio Andaluz de Salud (Noviembre 2008). Documento interno.
20. Loke YK, Singh S, Furberg CD, et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(1).
21. ¿Mejoramos el control glucémico con los nuevos antidiabéticos?. *INFAC* vol 16 Nº 5. 2008
22. Nauck M.A et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4inhibitor, 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, Obesity and Metabolism* 9, 2007: 194-205
23. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. Published article online: 14-Jan-2008. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00839.
24. Bolli G, Dotta F, Rochotte E et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:82-90
25. Schweizer A, Couturier A, Foley J, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24 (9):955-61.
26. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2007 Jul 11;298(2):194-206
27. Type 2 diabetes newer agents NICE clinical guideline DRAFT. Octubre 2008
28. Three New Drugs for Type 2 Diabetes. *DTB* vol46(7) Julio 2008
29. Farmer A, Wade A, Goyder E y cols. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;335:132-30. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M y cols. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): a randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:1174-1177
31. Scherbaum WA, Ohmann C, Abholz H-H, Dragano N, Lankisch M (2008) Effect of the Frequency of Self-Monitoring Blood Glucose in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Oral Antidiabetic Drugs—A Multi-Centre, Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 3(8): e3087. doi:10.1371/journal.pone.0003087
32. Grupo diabetes SAMFYC. Autoanálisis. En línea : <http://www.cica.es/aliens/samfyc/autoan-1.htm>