

## Orientaciones terapéuticas actuales en la diabetes mellitus tipo 2

M.C. Iglesias-Osma\*, J. Carretero y M.J. García-Barrado

*El tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 puede resultar complejo, considerando que en su fisiopatología concurren diversos factores. El consenso internacional, alcanzado recientemente, promueve la aproximación terapéutica centrada en cada paciente diabético y destaca la importancia de las situaciones particulares. En esta revisión analizaremos los conceptos fundamentales de estas nuevas guías para el control glucémico, orientadas al diabético tipo 2. Haremos énfasis en aquellos aspectos farmacológicos que la medicina basada en la evidencia sugiere como más eficaces, con el fin de garantizar un uso racional del medicamento y mejorar la calidad de vida de estos enfermos.*

**M<sup>a</sup> Carmen Iglesias-Osma\***  
Especialista en Medicina Interna. Profesora Titular del Dpto. de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.  
Campus Miguel de Unamuno. Av. Alfonso X El Sabio, s/n. Email: mcio@usal.es

**José Carretero González**  
Catedrático del Dpto. de Anatomía e Histología Humanas, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

**M<sup>a</sup> José García-Barrado**  
Profesora Titular del Dpto. de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

Todos los autores pertenecen al Laboratorio de Neuroendocrinología del Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCyL) y al Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

(\* Autor para correspondencia.

**Miembros de la CFT-SEF:**  
Dra. Ángela Alsasua, Dra. Encarnación Blanco, Dr. Jordi Camarasa, Dra. Esperanza del Pozo, Dra. Pilar D'Ocon, Dra. Clara C. Faura, Dr. José Antonio González Correa, Dra. M<sup>a</sup> Carmen Iglesias, Osma.  
**Coordinado por:** Dra. Clara C. Faura.

### Introducción

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la sociedad, y el 90% de los casos corresponden a la de tipo 2. Como consecuencia de la hiperglucemia crónica se produce disfunción endotelial y, dado que en estos pacientes se observan afecciones con alto riesgo cardiovascular (obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, etc.), su morbi-mortalidad es elevada [1].

Los algoritmos de actuación terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) formulados con anterioridad [2,3], han tenido una aplicación efímera y han sido abandonados, dados sus resultados decepcionantes ya que obviaban las diferencias particulares inherentes al tratamiento de cualquier enfermo [4].

A la vista de lo anterior, y según

se desprende del posicionamiento internacional alcanzado en 2012 conjuntamente por las sociedades americana y europea de diabetes [5,6], las nuevas directrices para tratar a los diabéticos tipo 2 están centradas en cada paciente de forma individualizada, y prescinden de protocolos estándar. Dada la importancia de este documento destacaremos sus premisas fundamentales, insistiendo en el tratamiento farmacológico y confiando que estas pautas de orientación terapéutica permitan optimizar los resultados en el paciente con DM2.

### Aproximación enfocada en cada paciente

El principio novedoso, que subyace en estas recomendaciones actualizadas, es que el diabético tipo 2 participe activamente en la toma de decisiones sobre su tratamiento. El objetivo es

***Las nuevas directrices para tratar a los diabéticos tipo 2 están centradas en cada paciente de forma individualizada, y prescinden de protocolos estándar***

***Se subrayan varias modificaciones en el estilo de vida (dieta saludable, reducción ponderal, incrementar el ejercicio físico)***

situarse en el contexto real de la vida diaria de cada enfermo, para lograr el éxito terapéutico mediante la adherencia e implicación del paciente, lo que a su vez se fundamenta en la medicina basada en la evidencia [7].

Las propuestas vigentes para el manejo de los pacientes con DM2 son menos taxativas que las previas, y amplían el margen de actuación, destacando las siguientes cuestiones sobre el tratamiento:

- Considerará las necesidades individuales del paciente, asumiendo sus preferencias y su conformidad con la terapia, a fin de garantizar la adhesión;
- Se valorarán las diferencias según la edad y progresión de la enfermedad;
- Tendrá en cuenta el papel fundamental de la educación en diabetes, que se desarrollará de forma personalizada o en grupo, y orientada al aprendizaje de: técnicas elementales de glucometría, intervenciones dietéticas y control del peso, programación de la actividad física, autocuidado y vigilancia de complicaciones metadiabéticas (micro y macrovasculares);
- Planificación individualizada del abordaje terapéutico, según los signos y síntomas específicos del paciente, comorbilidades asociadas, duración de la enfermedad, diferencias derivadas de la raza-etnia-género, así como de los estilos de vida propios.

## **Bases para el tratamiento antihiper glucemiante**

En la DM2 existe principalmente un defecto en el receptor periférico de la insulina que afecta a la señalización intracelular mediada por ella. La secreción de esta hormona se verá reducida por la disfunción progresiva de las células  $\beta$ -pancreáticas, debida a la glucotoxicidad y lipotoxicidad, facilitando así el deterioro del metabolismo intermediario [8-10]. De ahí que su tratamiento represente un reto, tanto para el paciente como para el personal sanitario, pues la adecuada compensación de la homeostasis glucídica exige diversas medidas capaces de evitar el desarrollo de afecciones cardiovasculares y de mejorar la calidad de vida de estos enfermos. Así, en las nuevas recomendaciones, se hace referencia a los siguientes aspectos:

## **Objetivos del control glucémico**

En cualquier paciente diabético conviene mantener cifras de hemoglobina glucosilada (HbA1c) que le alejen del riesgo cardiovascular y, paralelamente, le eviten hipoglucemias que deterioren su calidad de vida. Los resultados controvertidos de diversos estudios multicéntricos, que perseguían valores de HbA1c inferiores al 7% mediante algoritmos complejos, han propiciado que las nuevas orientaciones terapéuticas omitan deliberadamente el puntualizar cualquier cifra concreta para dicho parámetro metabólico, apoyándose en la necesidad de individualizar el tratamiento [11,12].

## **Opciones terapéuticas**

Se subrayan varias modificaciones en el estilo de vida (dieta saludable, reducción ponderal, incrementar el ejercicio físico)

**Tabla 1.- Fármacos para el Control Glucémico en Diabéticos tipo 2**

Grupo	Compuestos	Ventajas	Inconvenientes
<b>a) Agentes administrados por vía oral</b>			
Biguanidas	Metformina	Amplia experiencia, no hipoglucemias, reduce peso corporal, mejoría del perfil lipídico, disminuye morbimortalidad cardiovascular	Intolerancia gastrointestinal, riesgo de acidosis láctica, contraindicación si insuficiencia renal avanzada
Sulfonilureas	Glibenclamida, glicacida, glimepirida, glipizida, gliquidona	Amplia experiencia, bajo coste, reducción de complicaciones vasculares	Mayor riesgo de hipoglucemias, incremento ponderal, corta duración de la acción, varias interacciones medicamentosas
Meglitinidas	Nateglinida, repaglinida	Reducen hiperglucemia post-prandial, útiles si insuficiencia renal	Mayor frecuencia posológica (que eleva el coste), riesgo de hipoglucemias
Glitazonas	Pioglitazona	No hipoglucemias, mejoría del perfil lipídico ( $\uparrow$ HDLc, $\downarrow$ triglicéridos), efecto prolongado	Aumento de peso (por retención hidrosalina), riesgo de fracturas y cáncer de vejiga, coste elevado
Inhibidores de DPP-4	Alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina	No hipoglucemia	Precio elevado, riesgo de pancreatitis aguda, reacciones por hipersensibilidad
Inhibidores de alfa-Glucosidasas	Acarbosa, miglitol, voglibosa	Hipoglucemia infrecuente, reducen glucemia post-prandial, disminuyen el riesgo cardiovascular	Efectos adversos digestivos (diarrea, flatulencia), posología frecuente (que eleva el coste)
Secuestradores de Ácidos Biliares	Colesevelam	No hipoglucemia, $\downarrow$ LDLc	$\uparrow$ triglicéridos, estreñimiento, bloquea la absorción de vitaminas liposolubles, interacciones medicamentosas
Agonistas del Receptor D2 de Dopamina	Bromocriptina (Cicloset®, efecto rápido)	No hipoglucemia	Mareo, cuadros sincopales, dispepsia
<b>b) Agentes administrados por vía parenteral</b>			
Insulinas	Análogos basales de efecto prolongado (detemir, glargina), o análogos de efecto ultrarrápido (lispro, aspart, glulisina), insulina regular (rápida), NPH, mezclas de algunas de las anteriores	Eficacia comprobada, reduce el riesgo de complicaciones metadiabéticas (retinopatía, nefropatía, neuropatía)	Hipoglucemia, ganancia ponderal, entrenamiento necesario, obligatoriedad de las inyecciones
Agonistas del Receptor de GLP-1	Exenatida, lixisenatida, liraglutida	No hipoglucemia, reducción ponderal, disminución de la apoptosis de células $\beta$ -pancreáticas (que incrementa su masa y su función), protección neuro y cardiovascular	Dispepsia, riesgo de pancreatitis aguda o de neoplasias tiroideas
Agonistas del Receptor de amilina	Pramlintida	Disminuye la glucemia postprandial, reducción ponderal	Dispepsia, inyecciones frecuentes, posibilidad de hipoglucemias

DPP-4: dipeptidilpeptidasa-4; GLP-1: *glucagon like-peptide 1* (péptido de tipo 1 similar al glucagón); HDLc: *High-density lipoprotein cholesterol* (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad); LDLc: *Low-density lipoprotein cholesterol* (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad).

**Metformina se considera el fármaco óptimo, de primera línea, a menos que existan contraindicaciones para su empleo**

que, adaptadas a cada situación particular, deberán acompañarse de fármacos cuya eficacia antihiper glucemiante haya sido claramente constatada.

Las orientaciones actuales hacen mención expresa a diferentes grupos de medicamentos, enfatizando aquellas propiedades relacionadas con el mecanismo de acción, efectos fisiofarmacológicos, los beneficios y riesgos derivados de su administración (Tabla 1), así como el precio [5,6].

Al igual que en directrices anteriores, **metformina** se considera el fármaco óptimo, de primera línea, a menos que existan contraindicaciones para su empleo. Esta biguanida disminuye la producción hepática de glucosa y se ha mostrado eficaz en los diabéticos tipo 2 obesos, al tiempo que reduce HbA1c en torno al 1-2%.

Respecto a las **sulfonilureas**, al bloquear canales  $K_{ATP}$  en la célula  $\beta$  del islote pancreático, estimulan la secreción de insulina y logran reducir HbA1c en proporción similar a metformina. Son fármacos de administración habitual, gracias a la amplia experiencia con su uso, el bajo coste de los preparados disponibles, y la reducción en las complicaciones macro y microvasculares demostrada por el ensayo clínico *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Sin embargo, los resultados del estudio multicéntrico *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT), evidenciaron mayor incidencia de hipoglucemias y deterioro precoz de la función del islote pancreático con glibenclamida, por lo cual la utilidad de este preparado está cuestionada [13].

Las **meglitinidas** son fármacos insulín-secretagogos pues, al igual que las sulfonilureas, también cierran canales  $K_{ATP}$

y facilitan la secreción de insulina. Tienen un efecto postprandial inmediato, aunque reducen HbA1c de forma moderada. Al ser eliminadas por vía hepatobiliar, se pueden emplear en pacientes con insuficiencia renal, pero están contraindicadas en caso de disfunción hepática.

Las **tiazolidíndionas** (glitazonas), al activar al receptor nuclear  $PPAR\gamma$  aumentan la captación de glucosa en músculo y adipocito, y así reducen la resistencia periférica a la insulina. Estos efectos justifican que, a largo plazo, las glitazonas podrían preservar la función de la célula  $\beta$ -pancreática [14]. Hay que destacar que, en el mercado europeo, solamente persiste pioglitazona (dados los problemas observados con el resto de compuestos del grupo).

En estas nuevas guías se destaca el empleo de **medicamentos orientados al sistema de las incretinas**. Incluyen, básicamente, los fármacos incretín-miméticos, como los agonistas de receptores del péptido de tipo 1 similar al glucagón (*glucagon-like peptide 1*, GLP-1), y los potenciadores de incretinas endógenas, como los inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Ambos grupos farmacológicos mejoran la homeostasis de la glucosa, pues aumentan la secreción de insulina y disminuyen los niveles de glucagón, sin producir hipoglucemia. Aunque reducen de forma discreta HbA1c (cifras inferiores a 0,5-0,9%), los agonistas del receptor de GLP-1 inhiben directamente la apoptosis de las células  $\beta$  del islote pancreático, lo que deriva en el mantenimiento de esta población celular y favorece la actividad secretora. Esto también podrían lograrlo, indirectamente, los inhibidores de DPP-4, al facilitar y prolongar los efectos del GLP-

*En estas nuevas guías se destaca el empleo de medicamentos orientados al sistema de las incretinas, dadas sus acciones pleiotrópicas*

1 endógeno.

Las acciones pleiotrópicas de los fármacos con efecto incretina se ejercen a nivel sistémico (en el sistema nervioso central y periférico, tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular, hueso, sistema inmunológico, etc.), lo que podría explicar algunos de sus efectos beneficiosos (modulación del apetito, reducción de peso, neuropreservación, protección cardiovascular). No obstante, los efectos pleiotrópicos también podrían justificar algunos de sus inconvenientes (trastornos gastrointestinales, pancreatitis, hiperplasia de células C del tiroides).

En las nuevas directrices para el tratamiento de los diabéticos tipo 2 se hace referencia marginal a otros grupos farmacológicos, de uso infrecuente. Entre ellos, los **inhibidores de alfa-glucosidasas intestinales**, que inhiben al enzima en la mucosa intestinal y retrasan la absorción de hidratos de carbono, por lo que reducen la glucemia postprandial. Algunos países emplean los **agonistas del receptor de amilina**, como pramlintida, que actúa de forma similar a los incretín-miméticos. Solamente en Estados Unidos se ha autorizado para DM2 determinados fármacos que están indicados en otros procesos patológicos, si bien se desconoce el mecanismo exacto por el cual estos compuestos consiguen el control glucémico; tal es el caso de los **secuestradores de ácidos biliares**, como el colesevelam, y de los **agonistas de receptores dopaminérgicos**, concretamente bromocriptina en una formulación de efecto inmediato.

La administración de **insulina** exógena reduce de forma significativa los valores de HbA1c (en proporción del 1-2,5%), bien sea

con los análogos de acción ultrarrápida, la insulina rápida convencional, las de efecto prolongado (como los análogos basales o la de tipo NPH), o con las mezclas de cualquiera de las anteriores. Los diversos tipos de insulina disponibles realizan las acciones propias de la hormona endógena, por lo que aumentan la captación periférica de glucosa y reducen su producción hepática. Entre otras ventajas debemos destacar que su eficacia es ilimitada (al menos, teóricamente), y ha demostrado que disminuye el riesgo de afecciones microvasculares en el diabético tipo 2, según se recoge en destacados estudios multicéntricos como el UKPDS o el reciente *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) [15,16]. A pesar de sus reconocidos beneficios, el uso de insulina también se ha asociado a determinados inconvenientes, como se indica en la *tabla 1*.

### Estrategias para su aplicación

Estas nuevas guías parten de la implicación del paciente para modificar sus hábitos y su estilo de vida. En los diabéticos tipo 2 obesos es primordial mantener una dieta hipocalórica, con restricción de los hidratos de carbono, así como un programa de ejercicio físico aeróbico adaptado a la situación y estado cardiovascular particular. Aun así, la cirugía bariátrica puede ser una opción razonable en algunos casos concretos.

Si la monoterapia farmacológica (preferiblemente con metformina) resulta ineficaz para el control de la glucemia, también se propone la terapia de combinación, añadiendo 1 ó 2 preparados orales o inyectables, con el fin de minimizar los efectos adversos en la medida de lo posible. En última instancia, algunos

**La administración de insulina exógena ha demostrado que reduce las complicaciones microvasculares en la DM2**

diabéticos tipo 2 requerirán terapia con insulina, de ahí que se indiquen los distintos regímenes con la hormona, sola o en combinación con otros fármacos, para lograr los objetivos metabólicos pactados con el paciente [17].

La propuesta concluye con una exhortación a profundizar en la investigación de otros preparados hipoglucemiantes que aúnen una calidad y eficacia superior a los actuales, y que eviten complicaciones, garanticen el control glucémico y mejoren la calidad de vida. Aunque en estas directrices no aparecen medicamentos ya comercializados en Europa, como los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (dapagliflocina y otros inhibidores SGLT2), u otros compuestos prometedores que se encuentran en fases iniciales del ensayo clínico (activadores de la glucocinasa, antagonistas del receptor de glucagón, sirtuinas, etc.)[18], en el futuro es probable que se contemple el uso de dichos fármacos para el tratamiento de los pacientes con DM2. En este sentido, las guías apuntan al empleo de datos clínicos sobre farmacogenómica que, a través del

fenotipo y las características específicas del paciente y su enfermedad, permitirán orientar hacia opciones medicamentosas innovadoras.

### Resumen

En las nuevas orientaciones se insiste en varios aspectos (*tabla 2*), destacando la necesidad de individualizar el tratamiento del diabético tipo 2. Evidentemente, la participación del paciente en la toma de decisiones permitirá su adhesión y el cumplimiento de la terapia pautaada. Los objetivos de control glucémico se fijarán para cada caso particular, y su consecución será posible mediante estilos de vida saludables y una prescripción racional de los medicamentos a emplear, todo ello con el fin de alcanzar los mejores resultados para los pacientes con diabetes tipo 2.

Tabla 2.- Puntos Clave en las Nuevas Directrices para el Tratamiento de DM2

- Individualizar los objetivos de control glucémico y la terapia antihiper glucemiante.
- La dieta, el ejercicio físico y la educación diabetológica deben ser el fundamento del programa de tratamiento.
- Emplear metformina como fármaco óptimo (de primera línea en los pacientes que asocian obesidad), a menos que esté contraindicado.
- Tras la biguanida, añadir 1 ó 2 agentes orales o inyectables (doble o triple terapia), para minimizar los efectos adversos.
- Finalmente, administrar insulina (sola o asociada a otros medicamentos), para mantener el control de la glucemia.
- Conseguir, de forma prioritaria, la reducción del riesgo cardiovascular en el enfermo.
- En los diabéticos obesos, se pautará una dieta hipocalórica y se promoverán otras medidas terapéuticas eficaces para reducir el sobrepeso (ejercicio físico, incretín-miméticos, cirugía bariátrica).
- A ser posible, todas las decisiones terapéuticas deberán involucrar al paciente y estarán enfocadas según sus preferencias, necesidades y costumbres.

## REFERENCIAS

- Orozco-Beltran, D.; Gil-Guillen, V. F.; Quirce, F.; Navarro-Perez, J.; Pineda, M.; Gomez-de-la-Camara, A.; Pita, S.; Diez-Espino, J.; Mateos, J.; Merino, J.; Serrano-Rios, M.: Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *International Journal of Clinical Practice*, 2007; 61: 909-915.
- Nathan, D. M.; Buse, J. B.; Davidson, M. B.; Heine, R. J.; Holman, R. R.; Sherwin, R.; Zinman, B.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1963-1972.
- Nathan, D. M.; Buse, J. B.; Davidson, M. B.; Ferrannini, E.; Holman, R. R.; Sherwin, R.; Zinman, B.: Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 17-30.
- Schernthaner, G.; Barnett, A. H.; Betteridge, D. J.; Carmena, R.; Ceriello, A.; Charbonnel, B.; Hanefeld, M.; Lehmann, R.; Malecki, M. T.; Nesto, R.; Pirags, V.; Scheen, A.; Seufert, J.; Sjöholm, A.; Tsatsoulis, A.; DeFronzo, R.: Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia*, 2010; 53: 1258-1269.
- Inzucchi, S. E.; Bergenstal, R. M.; Buse, J. B.; Diamant, M.; Ferrannini, E.; Nauck, M.; Peters, A. L.; Tsapas, A.; Wender, R.; Matthews, D. R.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012; 55: 1577-1596.
- Inzucchi, S. E.; Bergenstal, R. M.; Buse, J. B.; Diamant, M.; Ferrannini, E.; Nauck, M.; Peters, A. L.; Tsapas, A.; Wender, R.; Matthews, D. R.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2012; 35: 1364-1379.
- Bailey, C. J.; Kodack, M.: Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice*, 2011; 65: 314-322.
- DeFronzo, R. A.: Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, 2010; 53: 1270-1287.
- Poitout, V.; Robertson, R. P.: Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocrine Reviews*, 2008; 29: 351-366.
- Wajchenberg, B. L.: Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews*, 2007; 28: 187-218.
- Cefalu, W. T.: American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes Position Statement: Due diligence was conducted. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1201-1203.
- Ismail-Beigi, F.; Moghissi, E.; Tiktin, M.; Hirsch, I. B.; Inzucchi, S. E.; Genuth, S.: Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of Internal Medicine*, 2011; 154: 554-559.
- Kahn, S. E.; Haffner, S. M.; Heise, M. A.; Herman, W. H.; Holman, R. R.; Jones, N. P.; Kravitz, B. G.; Lachin, J. M.; O'Neill, M. C.; Zinman, B.; Viberti, G.: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 355: 2427-2443.
- Kahn, S. E.; Lachin, J. M.; Zinman, B.; Haffner, S. M.; Aftring, R. P.; Paul, G.; Kravitz, B. G.; Herman, W. H.; Viberti, G.; Holman, R. R.: Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on beta-cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes*, 2011; 60: 1552-1560.
- Bennett, W. L.; Maruthur, N. M.; Singh, S.; Segal, J. B.; Wilson, L. M.; Chatterjee, R.; Marinopoulos, S. S.; Puhon, M. A.; Ranasinghe, P.; Block, L.; Nicholson, W. K.; Hutfless, S.; Bass, E. B.; Bolen, S.: Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of Internal Medicine*, 2011; 154: 602-613.
- Bolen, S.; Feldman, L.; Vassy, J.; Wilson, L.; Yeh, H. C.; Marinopoulos, S.; Wiley, C.; Selvin, E.; Wilson, R.; Bass, E. B.; Brancati, F. L.: Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 2007; 147: 386-399.
- Day, C.: ADA-EASD diabetes guidance: individualised treatment of hyperglycaemia. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2012; 12: 146-151.
- Piya, M. K.; Tahrani, A. A.; Barnett, A. H.: Emerging Treatment Options for Type 2 Diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010.