

EFFECTO DE ROSIGLITAZONA Y PIOGLITAZONA EN COMBINACIÓN CON METFORMINA SOBRE EL CONTROL DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Effect of Rosiglitazone and Pioglitazone in combination with Metformin in the control of Diabetes Mellitus type 2

JL Acosta-Patiño, L López-Segovia ✉, JL Blé-Castillo, A Rodríguez-Hernández,
D Muñoz-Romero, E Acosta-Nieto.

(LLS) División Académica de Ciencias Básicas, UJAT.
1 Km. Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez,
Cunduacán, 86690 A.P. 24, Tabasco.
llopez@ujat.mx

(JLAP) (JBC) (ARH) (DMR) (EAN)
Hospital General de Zona 46, Villahermosa, Tabasco.

(JBC) División Académica de Ciencias de la Salud, UJAT.

Artículo recibido: 7 de octubre de 2004

Artículo aceptado: 26 de mayo de 2005

RESUMEN: Determinar que tratamiento tiene mayor eficacia entre rosiglitazona y pioglitazona en el control de diabetes mellitus tipo 2, con base en las medición de glucemia, hemoglobina glucosilada, lípidos, peso, enzimas hepáticas, índice cadera cintura y costo. Al Grupo 1, formado por nueve hombres y seis mujeres, de edad promedio de 49 ± 9 años, se les administró rosiglitazona y metformina. Al Grupo 2, integrado por 11 mujeres y cuatro hombres con edad promedio de 52 ± 11 años, se les administró pioglitazona y metformina. Los efectos se evaluaron con la pruebas de Levene y t. Cuando se valoraron independientemente cada grupo, los efectos fueron similares a los resultados registrados en la literatura. Entre ambos grupos no se estimaron diferencias significativas. Aunque ambos tratamientos tuvieron efectos equivalentes, el costo del grupo 1 (\$ 46 800) resultó más económico que el grupo 2 (\$58 110).

Palabras clave: Diabetes mellitus T2, rosiglitazona, pioglitazona, metformina.

ABSTRACT: To determine which treatment is more efficient between Rosiglitazone and Pioglitazone in the control of diabetes mellitus type 2, based on the quantification of glycaemia, glycated haemoglobin lipids, weight, hepatic enzymes, the hip-waist index and cost. The Group 1, included nine men and six women with 49 ± 9 years of mean age, was administered with rosiglitazone and metformin. The Group 2, composed by four men and 11 women with a mean age of 52 ± 11 , was administered with pioglitazone and metformin. The effects were evaluated using Levene's and t tests. The effects obtained were similar to those reported when each group was evaluated independently. No significant difference was estimated between groups. Although both treatments had equivalent effects, the cost of group 1 (\$ 46 800) was cheaper than the group 2 (\$ 58 110).

Key words: Diabetes mellitus T2, rosiglitazone, pioglitazone, metformin.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un problema de salud pública mundial, cuya prevalencia se ha triplicado en los últimos 30 años y se pronostica un continuo crecimiento a futuro si no se programan medidas adecuadas de prevención (Alpizar 1998). La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se caracteriza por la disminución en la secreción de insulina y sensibilidad en hígado, tejido adiposo y músculo esqueleto (González 1999). Aproximadamente el 50 % de los pacientes diabéticos tratados con monoterapia requieren terapia adicional para su adecuado control metabólico después de tres años de hacer el diagnóstico (Turner *et al.* 1999). Hasta la primavera de 1995, el único régimen combinado disponible era una sulfonilurea e insulina NPH, para el control del diabético tipo 2. Esta combinación fue eficaz en algunos pacientes delgados, pero en los pacientes obesos resultó ineficiente (Riddle 1998). Al final, la mayoría de los pacientes requirieron de inyecciones de insulina dos veces al día sin un medicamento oral (Shank *et al.* 1995). Con la introducción de la metformina, se cuenta con una nueva opción terapéutica. Por ejemplo, estudios realizados en pacientes estadounidenses mostraron que, cuando las sulfonilureas no lograban controlar satisfactoriamente la glucemia, con la agregación de metformina se redujeron a 57mg/dl las cifras de glucosa en ayunas, y las concentraciones de HbA_{1c} disminuyeron en 1.7 % comparadas con las sulfonilureas solas (de Fronzo & Goodman 1995). También, este tratamiento oral combinado, produjo reducción de peso (Scheen & Lefebvre 1999). Otra ventaja del tratamiento combinado es que, a dosis bajas, la eficacia de un medicamento es mucho mayor y ocurren menos efectos colaterales.

La acción principal de la metformina es disminuir la producción hepática de glucosa, así como su absorción intestinal. También, la metformina reduce la resistencia a la insulina, al promover la movilización de los transportadores de glucosa (GLUT 4) en las células del músculo y aumentar la captación de glucosa mediada por insulina en el músculo (Abbasi 1998). Los efectos colaterales de la metformina son principalmente gastrointestinales (náusea, diarrea y cólicos), en raras ocasiones ocurre acidosis láctica. Este efecto sobre los gastrointestinales se evita si no se prescribe metformina a quienes padecen insuficiencia renal, hepatopatía, neumopatía crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y consumo excesivo de alcohol (Bailey & Turner 1996; Sulkin *et al.* 1997). Las tiazolidinedionas (TZD) ejercen efectos significativos sobre la glucosa y los lípidos al activar los receptores nucleares de los peroxisomas (PPAR γ) (Spiegelman 1998). La concentración de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y de PPAR γ en adipositos es ocho a 10

veces la del músculo esquelético (Auboeuf *et al.* 1997). Esto sugiere con firmeza que el tejido adiposo, y no el músculo, es el blanco natural de acción de las TZD.

En series de estudios en animales se ha demostrado que la rosiglitazona estimula la síntesis de novo y la traslocación de transportadores de glucosa (sobre todo GLUT 4) (Young *et al.* 1995). La pioglitazona mejora la tolerancia a la glucosa y disminuye los niveles de insulina (Hallakou *et al.* 1997). El tratamiento combinado de pioglitazona con metformina redujo la HbA_{1c} en 0.8 % en comparación con placebo (Egan *et al.* 1999). Dosis de 30 mg de pioglitazona una vez al día redujeron alrededor de 15 % los triglicéridos y aumentaron el 16 % de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). En colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) no se observó un cambio estadísticamente significativo. En un estudio multicéntrico en los Estados Unidos llevado a cabo con diferentes dosis de rosiglitazona (4 y 8 mg al día) combinada con metformina. Al administrar 4 mg de rosiglitazona, la HbA_{1c} y la glucemia en ayunas descendieron 1.0 % y 2.2 mmol (39.8 mg/dl), respectivamente. Con dosis de 8 mg al día se logró una reducción de 1.2 % de HbA_{1c} y de 2.9 mmol (52.9 mg/dl) de glucosa en ayunas (Fonseca *et al.* 2000). También, el C-HDL se incrementó significativamente.

Un mejor control metabólico de los diabéticos tipo 2 previene o retarda las complicaciones micro y macro vasculares (Lancet 1998), por lo que se deben implementar estrategias intensivas para el control de la glucemia, descenso de la HbA_{1c}, control de la tensión arterial, sobrepeso, y perfil de lípidos.

La reducción del riesgo de complicaciones relacionada con la diabetes es un objetivo realizable. El tratamiento de la diabetes tipo 2 está encaminado a corregir la resistencia periférica a la insulina y a reducir la producción hepática de glucosa. En un estado temprano de la enfermedad, un enfoque terapéutico racional es el uso de metformina o tiazolidinedionas. La monoterapia, tal como lo mostró el UKPDS, no siempre es efectiva a largo plazo y es probable que el tratamiento combinado se convierta en la regla para los diabéticos tipo 2.

Las dos clases de tiazolidinedionas asociadas con metformina han demostrado que mejoran el control glucémico en ayunas y del perfil de lípidos. Sin embargo, estudios previos en donde se compare la eficacia entre las dos clases de TZD no existen. Este estudio verifica si existe diferencia significativa entre ellas sobre la eficacia del control glucémico en ayunas, de la hemoglobina glucosilada, del perfil de lípidos, de la reducción de peso, del índice cadera cintura (ICC), de la elevación de enzimas hepáticas y del costo económico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población blanco del estudio

La población blanco del estudio fueron los pacientes atendidos en las unidades de medicina familiar en la ciudad de Villahermosa, Tabasco, quienes bajo los criterios de inclusión, son enviados por su médico familiar a consulta externa en el Hospital General de Zona No.1 de Villahermosa, Tabasco, México.

Diseño experimental

El estudio experimental prospectivo se realizó mediante la administración de dos esquemas de tratamiento durante tres meses. Los sujetos que entraron al estudio fueron seleccionados conforme su registro de ingreso a la consulta externa. Previo consentimiento se les asignó en forma aleatoria un esquema de tratamiento, sin que el investigador, ni el paciente supieran cuales fueron los medicamentos administrados. La selección de los sujetos para este estudio se basó en criterios de inclusión u no inclusión.

Criterios de inclusión. Diabéticos tipo 2 con menos de cinco años de diagnóstico, con glucemia en ayunas entre 8.3 mmol y 22.2 mmol (mayores de 150 mg/dl y menor de 400 mg/dl), de ambos géneros, edad entre 40 a 70 años, que otorgaron su consentimiento en forma escrita y después autorizados por el comité local de investigación de este hospital.

Criterios de no-inclusión. Sujetos con datos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva clase III-IV (NYHA), falla hepática o renal, corroborados con pruebas de funcionamiento hepático, urea y creatinina, uso previo de insulino terapia y cualquier tiazolidinediona, embarazo o lactancia, ingesta actual de esteroides, glucemia en ayunas menor de 150 mg/dl o mayor de 300 mg/dl.

Dos grupos se formaron en forma aleatoria con 15 sujetos de ambos géneros en cada uno. En el Grupo 1 los sujetos fueron seleccionados con los criterios de inclusión. A cada sujeto se le administró una tableta al día de 8 mg de maleato de rosiglitazona en combinación con una tableta de 500 mg de metformina cada 12hr, durante 12 semanas. En cambio, los sujetos incluidos en el Grupo 2, con los mismos criterios de inclusión, se les administró una tableta al día de 30 mg de clorhidrato de pioglitazona en combinación con una tableta de 500 mg de metformina cada 12 hr, durante 12 semanas.

Métodos y técnicas de laboratorio

Al inicio y final del estudio se determinaron las mediciones de las siguientes variables: glucosa (glucemia basal), hemoglobina glucosilada (HbA1c), urea y creatinina, pruebas de funcionamiento hepático (TGP, TGO), colesterol, triglicéridos, C-HDL, C- LDL, hemoglobina, peso, índice de

masa corporal (IMC), ICC, y costo económico del tratamiento.

Todas las mediciones de las muestras sanguíneas fueron realizadas por un químico adscrito al hospital y las muestras fueron procesadas con equipo automatizado Synchron de Beckman, previamente calibrado. La administración de los medicamentos a los sujetos de estudio y el procesamiento de las muestras sanguíneas fueron en forma cegada.

Análisis de datos

Los efectos de cada esquema de tratamiento se evaluaron mediante la diferencia en las mediciones después del tratamiento y antes del tratamiento en cada variable.

El efecto de un tratamiento (d) sobre una variable (x) fue definido por $d = (\text{valor de } x \text{ después del tratamiento}) - (\text{valor de } x \text{ antes del tratamiento})$.

Los efectos observados sobre una variable cualquiera bajo los esquemas de tratamiento 1 y 2, fueron denotados como, $d_{11}, d_{12}, \dots, d_{1n}$ y $d_{21}, d_{22}, \dots, d_{2n}$, respectivamente. Por la forma de la selección de los pacientes y el diseño de estudio, ambas muestras de efectos son independientes, con valores medios desconocidos d_1 y d_2 , y $n = 15$. Además ambos grupos son comparables por el hecho de que satisfacen los mismos criterios de inclusión y no inclusión. El procedimiento de prueba usado para comparar los efectos medios (d_1 y d_2) fue la prueba t para muestras independientes del programa estadístico para ciencias sociales SPSS versión 11 (Camacho-Rosales 2001). Primero se realizó la prueba de Levene bajo una significancia de 0.05, para la igualdad de varianzas de efectos medios y con base en este resultado se procedió a la prueba de igualdad de efectos medios bajo una significancia del 0.05. También, el intervalo de confianza del 95% para la diferencia de efectos medios fue calculado.

RESULTADOS

Los esquemas de tratamientos rosiglitazona 8 mg (grupo 1) y pioglitazona 30 mg (grupo 2), ambas en combinación con Metformina 1000 mg al día, disminuyeron los niveles de gran parte de las variables en estudio (Tabla 1). La glucosa disminuyó 56.93 mg/dl en el grupo con Rosiglitazona, mientras en el grupo con pioglitazona hubo un decremento de 55.53 mg/dl. La HbA1c se redujo del 1.9 % en el grupo con rosiglitazona, y una disminución del 1.1% en el grupo con pioglitazona. En urea, creatinina, colesterol, Hb, peso, e IMC los efectos resultaron equivalentes en ambos tratamientos. La TGO aumentó 0.46 mg/dl en el grupo con rosiglitazona, mientras para el grupo con pioglitazona se observó una disminución de 2.8 mg/dl. La TGP incrementó 0.26 mg/dl en el grupo con rosiglitazona. En

cambio, para el grupo con pioglitazona se observó una disminución de 5.2 mg/dl. Los triglicéridos en ambos tratamientos disminuyeron, 5.5 mg/dl con rosiglitazona y 24.3 mg/dl con la pioglitazona. Como una excepción, los niveles de C-HDL aumentaron 6.2 mmol/l con rosiglitazona y 1 mmol/l con la pioglitazona. En ambos tratamientos disminuyeron los niveles de C-LDL a 5 mmol/l con rosiglitazona y 3.3 mg/dl con la pioglitazona. El ICC prácticamente no varió con Rosiglitazona y, con Pioglitazona se observó una disminución de 2.3.

Los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada (HbA1c), variables de mayor importancia clínica, después de cada tratamiento, tienden a disminuir (Figura 1). También se observó que el grupo 2 con Pioglitazona 30mg disminuyó más rápidamente los niveles en las pruebas de funcionamiento hepático (TGO, TGP) en comparación con rosiglitazona 8 mg en el grupo 1 (Tabla 1). Estas diferencias de efectos fueron sometidas a pruebas de hipótesis estadísticas t, para determinar si pueden considerarse equivalentes o no. Los resultados de las pruebas de hipótesis es-

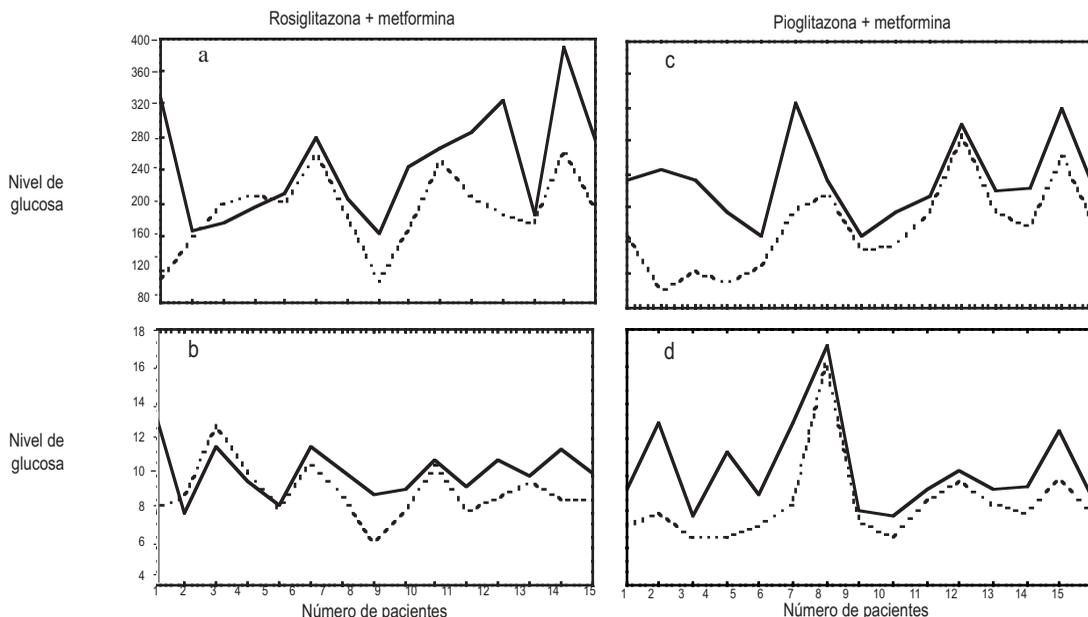


Figura 1. Variación del tratamiento (glucosa (a, c): antes = ____ y después =....., HbA1c (b, d): antes = ____ y después =.....).
 Figure 1. Variation of the treatment (glucose (a, c): before = ____ and after =....., HbA1c (b, d): before = ____ and after =.....).

Tabla 1. Estadísticos del efecto promedio (valor promedio de las diferencias, después del tratamiento - antes tratamiento) sobre las variables en estudio
 Table 1. Statistics of the mean effect (mean value of the differences, after the treatment – before treatment) on the variables in study.

Variables en estudios	Media por grupo		Error típico de la media por grupo	
	Rosiglitazona	Pioglitazona	Rosiglitazona	Pioglitazona
Glucosa (mg/dl)	-56.9333	-55.5333	11.00020	17.03690
HbA1c (%)	-1.9333	-1.1867	.40198	.44943
Urea (mg/dl)	-.0733	.5133	3.21848	1.86557
Creatinina (mg/dl)	-.0200	.0267	.03677	.04626
TGO (mg/dl)	.4600	-2.8133	1.49640	1.18055
TGP (mg/dl)	.2667	-5.2867	1.07112	2.28125
Colesterol (mg/dl)	-10.1333	-10.8667	7.96114	10.04412
Triglicéridos (mg/dl)	-5.5333	-24.2667	16.45944	43.65574
C-HDL (mmol/l)	6.2067	1.0333	1.94090	3.70146
C-LDL (mmol/l)	-5.0667	-3.3067	2.69120	5.55663
Hb (%)	-.5533	-.2333	.18358	.26162
Peso (kg)	.2133	-.4800	.36001	.57778
IMC	-.0867	-.2933	.20882	.26859
ICC	.0093	-2.3767	.00720	2.38313

Tabla 2. Pruebas de hipótesis para comparar los efectos medios de los tratamientos: rosiglitazona vs pioglitazona en combinación con metformina
 Table 2. Hypothesis test to compare the average effects of the treatments: rosiglitazone vs pioglitazone in combination with metformin

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. bilateral	Diferencias de medias	Error tipo de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Glucosa (mg/dl)	Varianzas iguales	2.340	.137	-.069	28	.945	-1.400	20.27955	-42.941	40.14078
	No varianzas iguales			-.069	23.945	.946	-1.4000	20.27955	-43.260	40.46007
HbA1c (%)	Varianzas iguales	.000	.993	-1.238	28	.226	-.7467	.60297	-1.98180	.48846
	No varianzas iguales			-1.238	27.658	.226	-.7467	.60297	-1.98249	.48915
TGO(mg/dl)	Varianzas iguales	.468	.500	1.717	28	.097	3.2733	1.90602	-.63098	7.17764
	No varianzas iguales			1.717	26.561	.098	3.2733	1.90602	-.64053	7.18719
TGP (mg/dl)	Varianzas iguales	7.749	.010	2.204	28	.036	5.5533	2.52020	.39095	10.71572
	No varianzas iguales			2.204	19.887	.040	5.5533	2.52020	.29438	10.81229
Triglicéridos(mg/dl)	Varianzas iguales	1.949	.174	.402	28	.691	18.7333	46.65551	-76.836	114.303
	No varianzas iguales			.402	17.901	.693	18.7333	46.65551	-79.325	116.792
C-DHL(mmol/l)	Varianzas iguales	1.825	.187	1.238	28	.226	5.1733	4.17946	-3.38791	13.73458
	No varianzas iguales			1.238	21.158	.229	5.1733	4.17946	-3.51440	13.86106
C-LDL(mmol/l)	Varianzas iguales	3.419	.075	-.285	28	.778	-1.7600	6.17403	-14.407	10.88693
	No varianzas iguales			-.285	20.225	.778	-1.7600	6.17403	-14.630	11.10961
Peso(kg)	Varianzas iguales	7.878	.009	1.018	28	.317	.6933	.68076	-.70114	2.08781
	No varianzas iguales			1.018	23.447	.319	.6933	.68076	-.71344	2.10011
ICC	Varianzas iguales	4.604	.041	1.001	28	.325	2.3860	2.38314	-2.49564	7.26764
	No varianzas iguales			1.001	14.000	.334	2.3860	2.38314	-2.72532	7.49732

tadísticas correspondientes (Tabla 2) revelaron que ambos tratamientos tienen efectos equivalentes sobre los niveles de glucosa, HbA1c, TGO, triglicéridos, C-HDL, C-LDL, peso e ICC. Sin embargo, en sus niveles de la prueba de funcionamiento hepático TGP hubo diferencias significativas, en donde la pioglitazona 30 mg es la que tiene la mayor reducción de 5.3 mg/dl en comparación a la Rosiglitazona 8 mg con una reducción de 0.2 mg/dl. El intervalo de confianza al 95% para la diferencia de medias de la TGP está dado por [0.29, 10.81], lo que significa que los pacientes que recibieron pioglitazona 30 mg en combinación con Metformina 1000 mg al día (grupo 2), disminuyeron sus niveles de pruebas de funcionamiento hepático TGP más que los que recibieron el esquema de tratamiento rosiglitazona 8 mg en combinación con metformina 1000 mg al día (grupo 1) (Tabla 1).

El costo por sujeto que recibió pioglitazona durante tres meses fue de 3 874 pesos, con un costo total de 58 110 pesos en los 15 sujetos durante tres meses con este esquema. Mientras, el costo por sujeto que recibió Rosiglitazona durante el estudio fue de 3 120 pesos y el costo total de los 15 sujetos con este esquema durante los tres meses fue de 46 800 pesos.

DISCUSIÓN

La eficacia con rosiglitazona y pioglitazona más metformina, en cuanto a la reducción de la HbA1c, glucemia y perfil de lípidos, fue similar a la registrada en la literatura

cuando se analizaron los dos grupos en forma independiente, lo que corrobora la eficacia farmacológica de estos esquemas de tratamiento; pero al comparar las variables entre los dos grupos, no se encontraron diferencias significativas. A primera vista, existe una diferencia sustancial en los efectos promedios de triglicéridos (Tabla 1). Sin embargo esta diferencia no fue detectada en la prueba de hipótesis estadística para la igualdad de medias (Tabla 2). La razón fundamental es la gran variabilidad dentro de cada grupo, ya que la desviación media en el grupo 2 es casi tres veces la desviación media del grupo 1, lo cual se observa en la columna de Error típico de la media (o desviación típica de la media) en la Tabla 1. Esta diferencia entre varianzas y un posible aumento en los niveles de glucosa y HbA1c en el grupo 1 (Figura 1) provoca que el estudio no sea concluyente. Sin embargo, los resultados representan una base sólida para proseguir la investigación con un tamaño de la muestra mayor y con un diseño que conforme a los grupos de modo que se garantice, estadísticamente, su homogeneidad.

Con el esquema de pioglitazona más metformina se detectó disminución significativa de la TGP, la cual queda sin explicación farmacológica.

El tratamiento con rosiglitazona más metformina resultó más económico que el de pioglitazona con metformina con un ahorro total de 11 300 pesos durante los tres meses de tratamiento.

Al terminar el estudio los sujetos continuaron con su tratamiento habitual, ya que los medicamentos no están incluidos en el cuadro básico del IMSS. Sin embargo, algunos sujetos decidieron continuar con este tratamiento con sus propios recursos. Los resultados motivan a continuar con la investigación para incrementar el tamaño de muestra y el tiempo de administración. La aplicación de los resul-

tados de este estudio puede influir en el control metabólico adecuado de los pacientes y en la reducción de las complicaciones mediatas y tardías. El logro de este control metabólico óptimo disminuirá tanto los ingresos a los servicios de urgencias, medicina interna y cirugía como los costos inherentes a las estancias hospitalarias, lo cual contribuirá a mejorar la calidad de vida del paciente y el bienestar de su familia.

LITERATURA CITADA

Abbasi F (1998) Further evidence for central role of adipose tissue in the antihyperglycemic effect of metformin. *Diabetes Care* 8: 1301-1305.

Alpizar S (1998) Diabetes mellitus, prioridad institucional. *Revista salud comunitaria IMSS* 2(1): 31-35.

Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, Stael B, Auwerx J, Laville M, Vidal H (1997) Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor- α in humans. No alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes* 46: 1319-1327.

Camacho-Rosales J (2001) Estadística con SPSS para Windows. Grupo Alfaomega. La Laguna, Tenerife. 161-181. pp.

Bailey CJ, Turner RC (1996) Metformin. *N. Engl. J. Med.* 334: 574-579.

De Fronzo RA, Goodman AM (1995) Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 333: 541-549.

Egan J, Rubin C, Mathiesen A (1999) Pioglitazone 027 Study Group. Combination therapy with pioglitazone and metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 48 (suppl 1).

Fonseca V, Rosenstock H, Patwardhan R, Salzman A (2000) Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 283(13):1695- 1702.

González A (1999) Consenso mexicano de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. *Rev. Mex. Card.* 10(1): 3-18.

Hallakou S, Doare L, Foufelle F, Kergoat M, Guerre-Millo M, Berthault M, Dugail I, Morin J, Auwerx J, Ferre P (1997) Pioglitazone induces adipocyte differentiation in the obese Zucker fa/fa rat. *Diabetes* 46:1393-1399.

Lancet (1998) United Kingston 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(352): 837-852.

Riddle MC (1998) Clinically useful insights from the early results of the UKPDS. *Diabetes* 16(3): 131-132.

Scheen A, Lefebvre P (1999) Management of the obese diabetic patient. *Diabetes Review* 7: 77-93.

Shank ML, del Prado S, de Fronzo RA (1995) Bedtime insulin / day time glipizida. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 44(2): 165.

Spiegelman B (1998) PPAR-g: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 47:507-514.

Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ (1997) Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 20: 925-928.

Turner RC, Cull CA, Frighi V (1999) Holman RR for the UK Prospective Diabetes Study (UKPS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 281: 2005-2012.

Young P, Cawthorne M, Coyle P, Holder JC, Holdman GD, Kozkal J (1995) Repeat treatment of obese mice with BRL 49653 a new and potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adipocytes. *Diabetes* 44: 1087-1092.