

## Antidiabéticos orales e hipoglucemia

Manel Mata Cases

Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Coordinador del Grup d'Estudi de la Diabetis en Atenció Primària (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC). Miembro de la Red GDPS

### INTRODUCCIÓN

Actualmente se considera que la hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes para lograr los objetivos de control glucémico dirigidos a prevenir las complicaciones crónicas de la diabetes<sup>1-3</sup>. La gravedad de los episodios es muy variable y va desde pequeñas alteraciones de conducta o temblor hasta la pérdida de conciencia, y puede afectar notablemente a la calidad de vida y la productividad de las personas con diabetes<sup>3-5</sup>. La presencia de episodios hipoglucémicos frecuentes es un factor de riesgo para desarrollar hipoglucemias asintomáticas o desapercibidas, que en algunos estudios llegan a afectar a casi la mitad de los pacientes diabéticos<sup>6</sup> y que pueden estar detrás de un posible aumento de la mortalidad atribuible a las hipoglucemias<sup>3</sup>.

La frecuencia de episodios hipoglucémicos depende del tipo de diabetes, del tratamiento hipoglucemiante empleado y de factores de riesgo individuales que predisponen a su aparición. La frecuencia es mayor en los pacientes tratados con insulina que con antidiabéticos orales, y entre éstos, con los fármacos que aumentan la secreción de insulina como las sulfonilureas y las glinidas, tal como han mostrado diferentes metaanálisis<sup>7-10</sup>. En cambio, otros fármacos orales como las glitazonas, los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas y los inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4 (IDPP4) han mostrado un riesgo similar al del placebo.

En los últimos años se ha prestado una gran atención al riesgo de hipoglucemia relacionado con la voluntad de hacer ayuno durante el Ramadán en las personas de religión musulmana, lo que también puede hacer preferible la elección de antidiabéticos orales con un menor riesgo de hipoglucemia<sup>11</sup>.

En este artículo revisaremos los aspectos que relacionan la hipoglucemia con los antidiabéticos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a partir de los diferentes ensayos clínicos y revisiones sobre el tema que se han publicado en los últimos años.

### LA HIPOGLUCEMIA COMO COMPLICACIÓN AGUDA DE LA DIABETES

#### Definición y clasificación

El cerebro es dependiente del aporte continuo de glucosa como fuente principal energética y, cuando los niveles plasmáticos caen a un nivel crítico, las funciones cerebrales se ven afectadas, lo que conduce a confusión, convulsiones, coma o incluso la muerte cerebral<sup>1</sup>.

El grupo de trabajo sobre hipoglucemias de la American Diabetes Association<sup>2</sup> define la hipoglucemia sintomática documentada como cualquier evento clínico en el que concurren los síntomas típicos de una hipoglucemia junto con una medición de glucemia plasmática menor de 70 mg/dl (3,9 mmol/l), cifra en la que se activan los mecanismos contrarreguladores (tabla 1). Sin embargo, los síntomas pueden aparecer con niveles más altos cuando se produce un descenso rápido de la glucemia, especialmente en los pacientes de larga evolución o cuando se intensifica el tratamiento farmacológico. En la práctica se dividen en moderadas (*mild*, en inglés), cuando el paciente es capaz de resolverlas por sí mismo, y graves (*severe*, en inglés), cuando se requiere la atención de una tercera persona<sup>1,2</sup>.

#### Clínica

La hipoglucemia puede producir una gran variedad de síntomas y signos: desde un comportamiento inadecuado hasta pérdida de la conciencia. Además la sintomatología varía de manera importante entre los pacientes, e incluso la forma de presentarse va cambiando a lo largo del tiempo en el mismo sujeto<sup>1</sup>. La forma grave puede llevar a cuadros convulsivos, hemiplejía transitoria, fracturas o coma, y en ocasiones provocar eventos cardiovasculares o incluso la muerte. Sin embargo, las hipoglucemias no parecen producir secuelas neuropsicológicas en las personas adultas<sup>1</sup>.

**Tabla 1:** Clasificación de la hipoglucemia según el grupo de trabajo de la American Diabetes Association<sup>2</sup>

1. Hipoglucemia grave	Evento clínico que requiere la asistencia activa de otra persona para administrar carbohidratos, glucagón u otras maniobras de resucitación
2. Hipoglucemia sintomática documentada	Evento clínico en el que los síntomas típicos de hipoglucemia se acompañan de una medición de glucemia plasmática < 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
3. Hipoglucemia asintomática	Cuando no existen síntomas típicos, pero se registra una glucemia plasmática < 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
4. Probable hipoglucemia sintomática	La persona refiere síntomas típicos de hipoglucemia, pero no se dispone de una determinación de glucosa plasmática
5. Hipoglucemia relativa	La persona refiere algún síntoma típico de hipoglucemia, pero presenta glucosa plasmática > 70 mg/dl (3,9 mmol/l)

Los síntomas y signos somáticos son el resultado de la estimulación del sistema nervioso autónomo por la hipoglucemia. El temblor, las palpitaciones o la ansiedad son síntomas adrenérgicos; en cambio, la sudoración, la sensación de hambre o las parestesias son colinérgicos. Los síntomas neuroglucopénicos aparecen cuando la glucemia desciende por debajo de 45 mg/dl. Son el resultado de la privación cerebral de glucosa e incluyen sensación de calor, debilidad o fatiga, confusión o dificultad de concentración, así como cambios en el comportamiento, y pueden conducir a las convulsiones, el coma o la muerte cerebral<sup>2</sup>. Los signos debidos a la neuroglucopenia pueden presentarse sin que la persona haya manifestado clínica simpática previa, especialmente en pacientes con larga evolución de la enfermedad. Ocasionalmente pueden manifestarse déficits neurológicos focales, como diplopía o hemiparesia. Las alteraciones electrocardiográficas como el alargamiento del QT se han relacionado con la aparición de arritmias graves o muerte súbita en el paciente diabético<sup>1,3</sup>.

### Hipoglucemias nocturnas

Un número importante de episodios hipoglucémicos tiene lugar durante la noche, al tratarse del período interprandial más prolongado y no percibir el paciente los síntomas durante el sueño. Son prácticamente exclusivas de pacientes tratados con insulina o sulfonilureas. A veces se manifiestan por sudoración, cefalea, pesadillas, mareo o confusión mental al despertar, hormigueo de extremidades o hipotermia.

### Hipoglucemias asintomáticas

Las hipoglucemias asintomáticas o desapercibidas se atribuyen a la ausencia de síntomas simpáticos, por lo que la primera manifestación clínica será la neuroglucopenia, que conlleva que muchas veces ya sea tarde para que el paciente pueda tratar por sí mismo el episodio<sup>2</sup>. Así, en un estudio con regis-

tro continuo (monitorización) de la glucosa en pacientes con DM2, un 46,6% de los pacientes presentó alguna hipoglucemia asintomática, cifra no muy diferente de la mostrada por los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) del estudio<sup>6</sup>.

En la diabetes de larga evolución, la existencia de una neuropatía autonómica agrava la hipoglucemia desapercibida, reduciendo, retrasando y a veces anulando la contrarregulación hormonal, por lo que las hipoglucemias pueden aumentar en frecuencia y pasar desapercibidas<sup>1</sup>. Por el contrario, los pacientes en las fases iniciales de la enfermedad tienen una respuesta contrarregulatoria exagerada, por lo que fácilmente oscilan entre la hipoglucemia y la hiperglucemia grave como mecanismo de compensación. La repetición de hipoglucemias y los tratamientos enérgicos para reducir niveles muy elevados de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) podrían explicar el mayor número de muertes súbitas en las ramas de tratamiento intensivo observado en los estudios ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>12</sup>, y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)<sup>13</sup>, en los que se incluyeron pacientes de largo tiempo de evolución y con complicaciones cardiovasculares. Además, en el estudio ACCORD hubo un exceso de mortalidad total y cardiovascular que llevó a la suspensión prematura del estudio y que se comentará ampliamente más adelante<sup>12</sup>.

### Causas desencadenantes y factores predisponentes

Hay numerosos factores que contribuyen a la aparición de la hipoglucemia: unos relacionados con las características del propio paciente, otros con los fármacos o con los hábitos y estilos de vida del paciente.

Las causas desencadenantes más habituales en los pacientes tratados con insulina o secretagogos son la disminución de la cantidad de carbohidratos en las comidas, el retraso de una ingesta, la omisión de algún suplemento entre las comidas principales, el aumento de la actividad física sin un aporte suficiente

de carbohidratos, los errores en la dosificación de sulfonilureas o insulina y la ingesta excesiva de alcohol. Otros aspectos como el ayuno durante el Ramadán o el impacto de objetivos demasiado estrictos (tratamiento intensivo) se analizarán más adelante.

Los principales factores predisponentes son la presencia de insuficiencia renal u otras comorbilidades y la edad avanzada. Entre las primeras debe tenerse en cuenta la posible interacción de las sulfonilureas con otros fármacos (acenocumarol, alopurinol, b-bloqueantes, ciprofloxacino, fibratos, fluconazol, miconazol, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y salicilatos); la insuficiencia renal crónica, por estar reducida la eliminación de fármacos secretagogos y porque comporta una reducción de los requerimientos de insulina, y la insuficiencia hepática o el alcoholismo crónico, por una menor disponibilidad de glucógeno para afrontar la hipoglucemia. También en el caso de prescripción de insulina durante una enfermedad intercurrente o que requiere el empleo de corticoesteroides, pues al mejorar o desaparecer la enfermedad de base, o al reducir la dosis de esteroides, si no se reducen las dosis de insulina aumenta el riesgo de que se presente una hipoglucemia grave.

Debemos prestar especial atención a la edad del paciente, pues es en las personas de edad avanzada en las que se suman más factores predisponentes, por lo que las hipoglucemias pueden ser más peligrosas, ya que se suelen acumular varias comorbilidades y la capacidad de reacción para prevenir o corregir precozmente una hipoglucemia está disminuida. Consecuentemente, se pueden producir conductas de riesgo, accidentes o caídas que pueden comportar un empeoramiento de su calidad de vida o incluso la muerte. El deterioro cognitivo y la disminución de la función renal de los ancianos se han mostrado como factores independientes que aumentan el riesgo de hipoglucemia, por lo que podríamos decir que «se defienden peor» de esta complicación. Así pues, en pacientes con edad superior a 75 años no se debería intensificar el tratamiento, manteniendo como objetivo una  $HbA_{1c} < 7,5\%$ , o incluso superior, ya que no se ha demostrado que un control glucémico estricto prevenga las complicaciones crónicas en este grupo de edad, y en cambio aumenta el riesgo de hipoglucemia.

### Consecuencias de la hipoglucemia

Ya hemos dicho que la hipoglucemia grave puede comportar convulsiones, caídas y fracturas en pacientes ancianos, desencadenar eventos cardiovasculares e incluso la muerte. Sin embargo, también debemos tener en cuenta el impacto de las hipoglucemias menos graves en la calidad de vida: el miedo a sufrir nuevos episodios es un impedimento para conseguir un control glucémico óptimo, pero también comporta una peor puntuación en los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad y depresión, una menor satisfacción con el tratamiento y una menor adheren-

cia a éste<sup>3-5</sup>. De hecho, se ha constatado que los diabéticos tienen más miedo a la hipoglucemia que a las complicaciones crónicas de la diabetes<sup>2</sup>. También deberían tenerse en cuenta aspectos sociales como la conducción de vehículos, la actividad laboral o recreativa, los viajes y un sinnúmero de actividades cotidianas que pueden verse limitadas o incluso poner en situación de peligro al paciente. Finalmente, desde el punto de vista económico, el tratamiento de los eventos hipoglucémicos graves ocasiona un incremento de los costes sanitarios y pérdidas de productividad<sup>3,5</sup>.

### Control glucémico estricto y riesgo de hipoglucemia

En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos en los que se han comparado estrategias terapéuticas más o menos intensivas, y se ha observado en todos ellos un incremento de las hipoglucemias graves<sup>12-15</sup>. Se ha tratado de implicar el nivel de  $HbA_{1c}$  alcanzado, aunque en la opinión de los expertos se debería atribuir más bien a las pautas terapéuticas o las características de los pacientes. Así, por ejemplo, en el estudio ACCORD, con objetivos muy estrictos ( $HbA_{1c} < 6\%$  en el grupo intensivo frente a  $HbA_{1c}$  entre el 7 y el 8% en el convencional, con una media de  $HbA_{1c}$  conseguida del 6,4 frente al 7,5%, respectivamente), la incidencia anual de hipoglucemia grave fue alta en ambas ramas: un 3,14% en la de tratamiento intensivo y un 1,03% en la de tratamiento convencional. Por tanto, el riesgo fue tres veces mayor en el grupo intensivo<sup>15</sup>. En el análisis epidemiológico retrospectivo del estudio ACCORD sobre los factores predisponentes a la hipoglucemia grave<sup>15</sup>, la edad, la existencia previa de episodios de hipoglucemia grave, los valores elevados de  $HbA_{1c}$  (peor control glucémico), el tratamiento previo con insulina, el sexo femenino, la etnia afroamericana y el nivel cultural bajo se asociaron a un mayor riesgo de hipoglucemia grave<sup>15</sup>.

Por su parte, en el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation), con un objetivo de  $HbA_{1c} < 6,5\%$  (rama intensiva, tratamiento de inicio con una sulfonilurea [gliclazida]) frente al usual (rama convencional según protocolos locales), las tasas fueron notablemente inferiores: un 0,7% por paciente-año en la intensiva y un 0,4% por paciente-año en la convencional (*hazard ratio* [HR]: 1,86;  $p < 0,001$ ) a pesar de conseguir una media de  $HbA_{1c}$  del 6,5 frente al 7,3%, valores similares a los conseguidos en el estudio ACCORD y sin que se observara un incremento de la mortalidad en la rama de tratamiento intensivo<sup>14</sup>. Cabe señalar que en el estudio ACCORD el porcentaje de pacientes insulinizados fue mucho más elevado en ambas ramas (el 77 frente al 55%, en las ramas intensiva y convencional, respectivamente)<sup>12</sup> que en el estudio ADVANCE (el 40 frente al 24%, respectivamente)<sup>14</sup>, y ya hemos dicho que el tratamiento con insulina fue un predictor de hipoglucemia grave en el estudio ACCORD<sup>15</sup> y, como veremos a continuación, la hipoglucemia grave lo fue de la mortalidad<sup>12</sup>.

### Hipoglucemia grave y aumento de la mortalidad en los estudios de control intensivo

Como es bien conocido, el estudio ACCORD se dio por finalizado prematuramente por un exceso significativo de la mortalidad total del 22% en la rama de tratamiento intensivo, pero este hecho no se ha podido atribuir únicamente al mayor riesgo de hipoglucemia grave observado en dicha rama<sup>15</sup>. Así, en el análisis epidemiológico retrospectivo del estudio sobre la relación entre hipoglucemia grave y mortalidad, el antecedente de alguna hipoglucemia grave en cualquiera de las dos ramas del estudio se asoció con un exceso de mortalidad significativo, y fue incluso mayor en el grupo convencional (HR ajustada: 2,3) que en el intensivo (HR ajustada: 1,41)<sup>12</sup>. De hecho, entre los participantes que experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia grave que requirió la atención de terceras personas en la rama intensiva, la mortalidad fue menor que en la rama convencional, aunque la diferencia no fue significativa (HR: 0,74); sin embargo sí que fue significativa cuando se incluyó en el análisis sólo las hipoglucemias graves que requirieron atención médica (HR: 0,55)<sup>12</sup>.

También en el estudio VADT se observaron unas tasas muy altas de hipoglucemia grave, tanto en la rama intensiva (el 21% de pacientes) como en la convencional (10%), de tal manera que los pacientes que sufrieron alguna hipoglucemia grave tuvieron un incremento del 88% de eventos cardiovasculares y una mortalidad tres veces superior<sup>13</sup>. Finalmente, también en el análisis epidemiológico del riesgo de hipoglucemia del estudio ADVANCE la hipoglucemia grave en el conjunto de pacientes se asoció a un incremento de la mortalidad cardiovascular y total (HR: 2,68 y 2,69, respectivamente;  $p < 0,001$ ), aunque, como afirman los autores, no puede descartarse que únicamente se trate de un marcador de la fragilidad de los pacientes que las sufrieron<sup>14</sup>.

Así pues, podemos concluir que un tratamiento glucémico intensivo como el que se pretendía en los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT en pacientes de larga evolución y/o con complicaciones crónicas comporta un aumento del riesgo de hipoglucemia grave, y ésta se asocia a un incremento de la mortalidad<sup>12-15</sup>. Los resultados de los tres estudios sugieren que se debe mantener un control glucémico menos estricto en los pacientes que han tenido uno o más episodios de hipoglucemia grave, priorizando la prevención de las hipoglucemias graves por encima de los objetivos de control.

### Riesgo de hipoglucemia durante el ayuno del Ramadán

Aunque no están obligados, muchos pacientes musulmanes prefieren seguir el precepto del ayuno diurno durante el Ramadán, lo que conlleva un aumento del riesgo de hipoglucemia en los pacientes tratados con hipoglucemiantes. Di-

ferentes documentos han analizado los riesgos de la hipoglucemia y han propuesto cambios tanto en las pautas insulínicas como en los antidiabéticos orales que se deben ingerir o administrar después de la puesta de sol. En una revisión reciente sobre los efectos del ayuno del Ramadán y el riesgo de hipoglucemia, se aconseja evitar las sulfonilureas con un elevado riesgo de hipoglucemia, como la glibenclamida, y en su lugar utilizar dosis únicas de glimepirida o gliclazida en la ingesta de después de la puesta del sol (*iftar*)<sup>11</sup>. En este documento se consideran de bajo riesgo los pacientes tratados con dieta sola, metformina, IDPP4 y glitazonas. Todos ellos se deberían administrar en la cena después de la puesta de sol (*iftar*) y si fuera precisa una dosis elevada de metformina se podría repartir en dos dosis, de manera que se administrase la dosis menor en la ingesta justo antes del amanecer (*suhur*). También los fármacos que se toman habitualmente en las tres comidas (repaglinida y acarbosa) deberían administrarse únicamente en las ingestas del *suhur* y el *iftar*<sup>11</sup>. En un reciente estudio observacional comparativo durante el Ramadán, la vildagliptina comportó un menor riesgo de hipoglucemia que la gliclazida, ambas añadidas a la metformina, y consiguieron un control glucémico similar<sup>16</sup>.

### Frecuencia de la hipoglucemia en estudios observacionales

Es difícil interpretar y comparar los resultados de estudios en que se analizan las frecuencias de las hipoglucemias, ya que la metodología y los criterios para considerar la hipoglucemia son heterogéneos y, sobre todo, porque al ser retrospectivos es difícil que el paciente recuerde y pueda referir con exactitud el número de episodios. Y eso sin tener en cuenta que un número importante de ellas son asintomáticas. Por eso son más fiables los datos provenientes de estudios que incluyen únicamente la hipoglucemia grave. Así, por ejemplo, en un estudio de base poblacional escocés en Tayside<sup>7</sup> de un año de duración basado en el cruce de los registros electrónicos de atención primaria con los de los servicios de emergencias y los departamentos de urgencia de los hospitales, las tasas de emergencias atendidas y tratadas como hipoglucemias graves fueron mucho mayores en los pacientes tratados con insulina, tanto DM1 como DM2 (11,5 y 11,8 eventos por paciente-año, respectivamente) que en los pacientes tratados con sulfonilureas (0,9 por 100 pacientes-año) o metformina (0,05 por 100 pacientes-año)<sup>7</sup>. Además del tratamiento con insulina, los factores predictores de hipoglucemia grave que se mostraron significativos fueron la edad avanzada, la mayor duración de la diabetes y los niveles elevados de HbA<sub>1c</sub>, aunque también se observó una asociación más débil con las carencias socioeconómicas y el sexo masculino<sup>7</sup>. Aplicando la prevalencia de diabetes y las tasas de incidencia de hipoglucemia grave observadas en Tayside al conjunto del Reino Unido, los autores estimaron un coste

anual directo del tratamiento de la hipoglucemia grave en el Reino Unido de casi 13 millones de libras esterlinas<sup>7</sup>.

### ANTIDIABÉTICOS ORALES Y RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

Aunque no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados cuyo objetivo principal sea comparar las tasas de hipoglucemias entre antidiabéticos orales, sí que se han publicado varios metaanálisis de estudios que incluyen entre las variables secundarias este efecto adverso<sup>8-10</sup>. Sin embargo, debe tomarse en consideración que la incidencia de hipoglucemias en los ensayos está probablemente subestimada debido a la variabilidad de la sintomatología, ya que pueden pasar desapercibidas en numerosas ocasiones. Además la frecuencia de hipoglucemia puede variar dependiendo de los niveles de HbA<sub>1c</sub> al inicio del ensayo, los tratamientos de base de los pacientes y los objetivos más o menos estrictos de cada estudio.

#### Metformina

Actualmente constituye el tratamiento de elección en la DM2; uno de sus principales motivos es la práctica ausencia de hipoglucemias cuando se utiliza en monoterapia. Aunque pueden ocurrir, su frecuencia es la misma que la que se da en los pacientes tratados sólo con dieta<sup>3</sup>. Tanto en el ensayo UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) como en otros ensayos clínicos, las tasas son similares a las del grupo de control (dieta o placebo) y notablemente inferiores a las de las sulfonilureas e insulina<sup>3,8,17</sup>. Así, por ejemplo, en el estudio UKPDS el porcentaje de pacientes que sufrió una hipoglucemia grave fue del 5,5% para los pacientes tratados con insulina basal + rápida, del 3,8% para la insulina basal, del 1,2% para las sulfonilureas, del 0,3% para la metformina y del 0,1% para la dieta. Los correspondientes valores para las hipoglucemias totales fueron del 32,6%; 21,2%; 7,9%; 1,7% y 0,8%, respectivamente<sup>17,18</sup>. A pesar de que la metformina por sí misma no aumenta la secreción de insulina, cuando se añade a un paciente que está tomando un secretagogo o insulina (al mejorar la metformina la sensibilidad a la insulina) puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Actualmente la metformina se considera el patrón de referencia para calcular el riesgo de hipoglucemias de otros fármacos tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales. Para comparar el riesgo de hipoglucemia de los demás antidiabéticos orales hemos tomado el metaanálisis de Phung et al.<sup>8</sup>, en el que se analizan los riesgos comparados al añadir un segundo antidiabético a pacientes tratados previamente con metformina en 11.198 pacientes de 27 ensayos clínicos con una duración no superior a 52 semanas (figura 1).

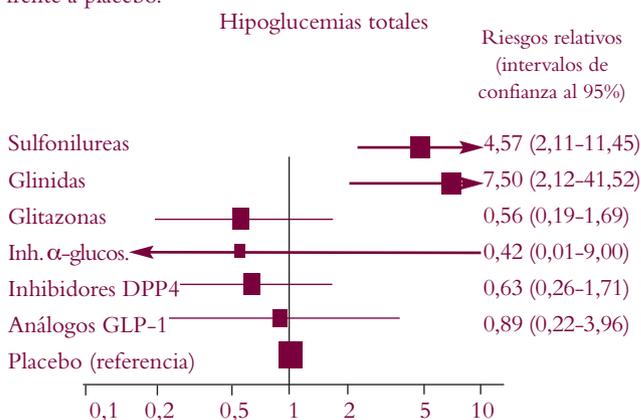
#### Glitazonas

En estudios en monoterapia, la frecuencia de hipoglucemias de las glitazonas (o tiazolidinedionas) no ha sido significativamente diferente a la del placebo y es similar a la observada con metformina. No se ha publicado ningún caso de hipoglucemia grave. Tras la retirada del mercado europeo de la rosiglitazona en 2010, la pioglitazona es el único representante de este grupo terapéutico.

Las glitazonas disponen de grandes ensayos clínicos a largo plazo, en los que las tasas de hipoglucemia fueron menores que las de sus comparadores<sup>19-21</sup>. Así, en el estudio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) en pacientes con diagnóstico reciente, el porcentaje de pacientes que tuvo una hipoglucemia grave al cabo de cinco años fue del 0,1% con rosiglitazona, del 0,1% con metformina y del 0,6% con glibenclamida. El porcentaje de pacientes con alguna hipoglucemia fue del 9,8%; 11,6% y 38,7%, respectivamente<sup>19</sup>. También en el estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes), en que se comparó la adición de un segundo fármaco (rosiglitazona frente a glibenclamida o metformina) cuando había fracasado la monoterapia con metformina o glibenclamida, el porcentaje de pacientes con alguna hipoglucemia al cabo de cinco años fue del 5% con la combinación de rosiglitazona + metformina, del 16% con la de rosiglitazona + glibenclamida y del 18% con la de metformina + glibenclamida. Sin embargo, las hipoglucemias graves, aun siendo muy infrecuentes, lo fueron más en los que recibieron rosiglitazona que en los que recibieron sulfonilurea + metformina (un 0,7 y un 0,3%, respectivamente)<sup>20</sup>.

**Figura 1:** Metaanálisis del riesgo de hipoglucemia de los antidiabéticos no insulínicos añadidos a metformina en 27 ensayos clínicos (n = 11.198)

Resultados del metaanálisis mixto de comparaciones; diferencias frente a placebo.



Inh. α-glucos.: inhibidores de las alfa-glucosidasas, DPP4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: glucagon like peptide-1. Phung OJ, et al. JAMA 2010;303:1410-18<sup>8</sup>.

En cuanto a la pioglitazona, en el estudio PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), en prevención secundaria, la tasa de hipoglucemia grave por 100 pacientes-año fue de 1,1 con pioglitazona frente a 0,6 con placebo, hecho atribuible a la reducción adicional de la HbA<sub>1c</sub> observada en el grupo de la pioglitazona (-0,5%). Sin embargo, la frecuencia de hipoglucemias totales fue del 8% con pioglitazona y del 16% con placebo, dato probablemente relacionado con el mayor uso de insulina, casi el doble, en el grupo asignado a placebo<sup>21</sup>. Teniendo en cuenta el tratamiento previo que recibían los pacientes, los porcentajes de pacientes que sufrieron alguna hipoglucemia fueron del 42,2% con pioglitazona y del 29,1% con placebo en los tratados con insulina, del 27,4 frente al 19,8% en los que recibían sulfonilurea + metformina, del 21 frente al 13% en los que recibían una sulfonilurea y, en cambio, del 8 frente al 13% en los que recibían sólo metformina<sup>21</sup>. También en un ensayo clínico con 630 pacientes, en que se comparó la pioglitazona con una sulfonilurea durante dos años, el porcentaje de pacientes que sufrió alguna hipoglucemia con gliclazida (titulada hasta 160 mg/12 horas) y pioglitazona (titulada hasta 45 mg/día) fue del 11 y del 2%, respectivamente, y la reducción de la HbA<sub>1c</sub> fue en torno al 1% con ambos fármacos<sup>22</sup>.

Finalmente, en el metaanálisis de Phung et al. sobre los efectos del segundo antidiabético cuando se añade a metformina, también se observó una reducción no significativa del riesgo de hipoglucemia al agregar una glitazona (HR: 0,56) respecto de placebo (figura 1)<sup>8</sup>. Así pues, la combinación de pioglitazona y metformina constituye una alternativa a la clásica de sulfonilurea y metformina cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemia y no hay contraindicación de pioglitazona<sup>23-26</sup>. Así, por ejemplo, la guía del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) propone esta alternativa cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemia: ancianos, pacientes con patrones de alimentación irregulares o con actividades de riesgo (trabajos en altura, conductores de máquinas o vehículos, etc.)<sup>24</sup>. No obstante, se deben respetar estrictamente las contraindicaciones de las glitazonas: insuficiencia cardíaca, hepatopatía y fracturas osteoporóticas<sup>23-26</sup>. Además recientemente se ha observado un ligero incremento del riesgo de cáncer de vejiga con pioglitazona, por lo que también está contraindicada en pacientes con antecedentes de esta neoplasia, hematuria no filiada y/o factores de riesgo, como la edad avanzada, que predisponen a ella<sup>27</sup>.

### Inhibidores de las $\alpha$ -glucosidasas

La acarbose y el miglitol, por su mecanismo de acción (retardo de la absorción de hidratos de carbono), no causan hipoglucemias, tal como se ha demostrado en el metaanálisis de Phung et al.<sup>8</sup> (HR: 0,42), aunque la diferencia no fue significativa (figura 1). No aumentan la secreción de insulina; sin embar-

go, debe recordarse que si se presenta un cuadro de hipoglucemia en pacientes que reciben al mismo tiempo un secretagogo o insulina, que sí que pueden producirla, los pacientes deberán tomar preferentemente pastillas de glucosa para resolver la hipoglucemia, pues está inhibida la absorción normal de la sacarosa. A pesar de que este grupo podría constituir una alternativa a las sulfonilureas, en asociación con metformina, su menor potencia que otros antidiabéticos, la necesidad de tres dosis diarias y frecuentes efectos adversos (flatulencia) hacen que se utilicen poco en nuestro medio, y suelen reservarse para pacientes que presentan contraindicaciones o intolerancia a otros fármacos.

### Sulfonilureas

Ya hemos dicho que las sulfonilureas constituyen el grupo farmacológico que por su mecanismo de acción comporta un mayor riesgo de hipoglucemias<sup>1-3,8</sup>; sin embargo, es el grupo que las guías de práctica clínica proponen como principal elección en el segundo escalón, por su menor precio y mayor experiencia de uso en relación con otros antidiabéticos orales. No obstante, las sulfonilureas con vida más larga (como la glibenclamida) producen hipoglucemias que pueden ser prolongadas y recidivantes y que requieren mantener al paciente en observación en los servicios de urgencias por el riesgo de recaída a pesar de que inicialmente respondan al tratamiento. Esto ocurre especialmente en pacientes ancianos, pues pueden estar insuficientemente alimentados o tener otras comorbilidades predisponentes, como la insuficiencia renal o hepática. Precisamente por ello la glibenclamida –que paradójicamente es la sulfonilurea más prescrita en nuestro país y es la que tiene un mayor riesgo de hipoglucemia dentro de este grupo farmacológico– está explícitamente desaconsejada en la mayor parte de guías<sup>23-26</sup>.

La mayor experiencia de las sulfonilureas en ensayos clínicos proviene del estudio UKPDS, en que se comparó el efecto del control glucémico intensivo de las sulfonilureas (clorpropamida o glibenclamida) o insulina frente a un tratamiento convencional basado en cambios en el estilo de vida<sup>18</sup>. La tasa de hipoglucemia grave (uno o más episodios) fue del 0,6% pacientes por año para la glibenclamida y del 0,1% para los pacientes con dieta, significativamente inferiores a las de la insulina (2,3%). Las tasas correspondientes para cualquier episodio de hipoglucemia fueron del 17,7% para la glibenclamida, del 1,2 % para la dieta y del 36,5% para la insulina<sup>18</sup>. También en el ya comentado metaanálisis de Phung et al., el incremento del riesgo de hipoglucemia de las sulfonilureas añadidas a metformina fue significativamente mayor que el placebo (HR: 4,57) (figura 1)<sup>8</sup>.

Respecto a las diferencias entre las diversas sulfonilureas, ya hemos comentado el mayor riesgo de hipoglucemia de la glibenclamida, tal como se ha confirmado en un metaanálisis

sis de 21 ensayos clínicos que incluía a 7.047 pacientes, realizado por Gangji et al.<sup>9</sup>, en el que el riesgo fue significativamente superior al del resto de secretagogos (HR: 1,52) (figura 2). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a otras complicaciones como el aumento de peso, mortalidad y nuevos eventos cardiovasculares<sup>9</sup>. La glibenclamida presentó de un mayor riesgo que la gliclazida en dos estudios (HR: 2,23 y 3,58; esta última no significativa) y que la glimepirida en dos estudios (HR: 1,42 y 1,24; ambas diferencias no significativas); sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuatro estudios en que se comparaba con repaglinida (HR: 0,93; 1,23; 1,25 y 1,03) (figura 2)<sup>9</sup>. Finalmente, en dicho metaanálisis el riesgo de la glibenclamida fue significativamente menor que el de la insulina (HR: 0,88)<sup>9</sup>. Así pues, a la hora de elegir una sulfonilurea, la gliclazida y la glimepirida serían más aconsejables que la glibenclamida, y así ha sido recomendado por el consenso de tratamiento de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes<sup>23</sup> y las guías del NICE<sup>24</sup>, de la RedGDPS<sup>25</sup> y el reciente documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes junto con otras sociedades científicas<sup>26</sup>. También en la mencionada revisión sobre el Ramadán se aconseja evitar fármacos con elevado riesgo de hipoglucemia como la glibenclamida y utilizar en su lugar dosis únicas nocturnas de glimepirida o gliclazida<sup>11</sup>.

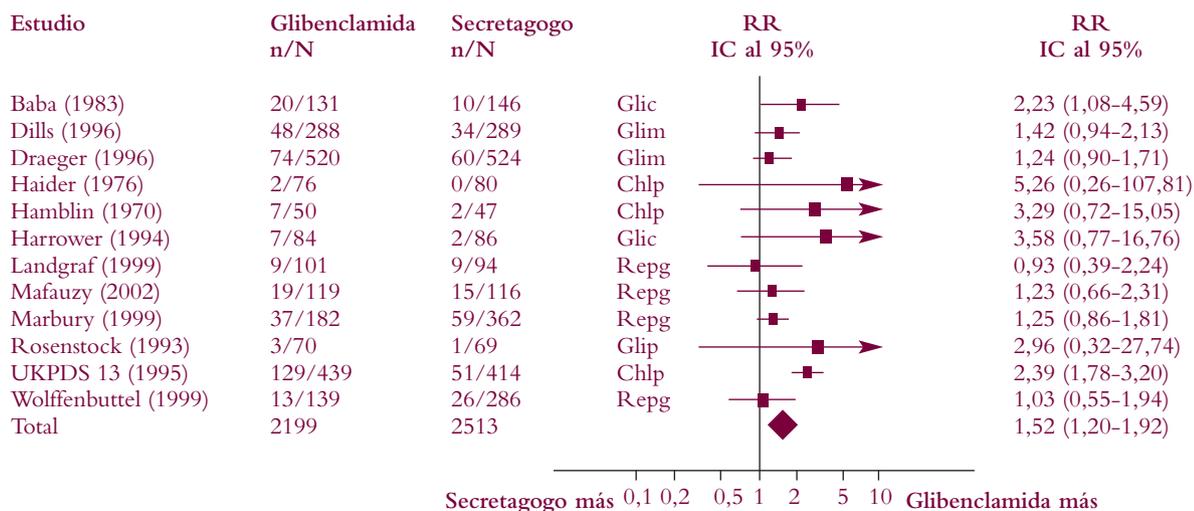
Dado que en el metaanálisis de Phung et al.<sup>8</sup> no se analizaron por separado los diferentes fármacos ni las nuevas sulfonilureas entre sí, vamos a revisar con detalle dos ensayos en los que se compararon glimepirida con glibenclamida<sup>28</sup> y glimepirida con gliclazida<sup>29</sup> (figura 3). En el ensayo clínico de Draeger et al., en 1.044 pacientes seguidos durante un año,

se encontró un menor número de hipoglucemias totales en los pacientes tratados con glimepirida (1-8 mg) en comparación con los que recibieron glibenclamida (2,5-20 mg): 105 episodios en 60 pacientes frente a 150 en 74 pacientes, pero la diferencia en la incidencia acumulada, que es la utilizada en el metaanálisis de Phung et al., no fue estadísticamente significativa (11,4 frente al 14,2%, respectivamente)<sup>28</sup>. En el ensayo clínico de Scherthner et al., de 27 semanas de duración en 845 pacientes, la gliclazida de liberación modificada (gliclazida MR) presentó una menor incidencia acumulada de hipoglucemia que la glimepirida (el 3,7 y el 8,9% de los pacientes, respectivamente;  $p = 0,003$ ). La reducción de la HbA<sub>1c</sub> fue similar (1,2 y 1,0, respectivamente), así como el incremento en el peso (+0,5 kg y +0,6 kg, respectivamente)<sup>29</sup>. Por tanto, podemos decir que la glimepirida tiene un menor riesgo que la glibenclamida<sup>9</sup> y que, a su vez, la gliclazida tiene un riesgo menor que la glimepirida<sup>30</sup>, lo que situaría a la gliclazida en una situación de ventaja sobre el resto de sulfonilureas al asociarse a un menor riesgo de hipoglucemia.

**Glinidas**

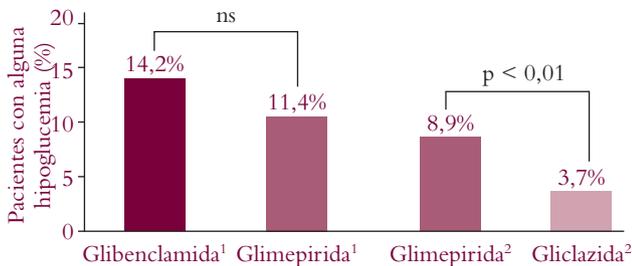
La repaglinida y la nateglinida presentan teóricamente un menor riesgo de hipoglucemias que las sulfonilureas, ya que tienen un rápido inicio de acción y se administran únicamente en las comidas. La nateglinida ofrece un menor riesgo de hipoglucemias, pero es menos potente que la repaglinida, por lo que en nuestro país se prescribe casi únicamente repaglinida. Sin embargo, ya se ha comentado que en el metaanálisis de Gangji et al. la glibenclamida y la repaglinida presentaron tasas similares de hipoglucemia (HR: 0,90-1,25; sin diferencias significativas)<sup>9</sup>. También en el me-

**Figura 2:** Metaanálisis del riesgo de hipoglucemia en 21 ensayos clínicos (n = 7.047) en los que se comparó la glibenclamida con otros secretagogos



Chlp: clorpropamida; Glic: gliclazida; Glim: glimepirida; Glip: glipizida; IC: intervalo de confianza; Repg: repaglinida; RR: riesgo relativo. Gangji et al. Diabetes Care 2007;30:389-94<sup>9</sup>.

**Figura 3:** Riesgo de hipoglucemia en ensayos clínicos comparativos entre diferentes sulfonilureas. Incidencia acumulada al final del estudio



1. Draeger KE, et al. *Horm Metab Res* 1996;28:419-25<sup>28</sup>. 2. Scherthaner G, et al. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42<sup>29</sup>.

taanálisis de Phung et al. el incremento del riesgo de hipoglucemia fue significativamente mayor que el del placebo (HR: 7,5), aunque este resultado se basa en sólo dos ensayos clínicos (uno con repaglinida y otro con nateglinida) y el intervalo de confianza del 95% (1,45-43,21) es muy amplio (figura 1)<sup>8</sup>.

La repaglinida puede tener ventajas sobre las sulfonilureas cuando el patrón de comidas de los pacientes es irregular (en horario o cantidad) y en los casos de insuficiencia renal o hepática en que están contraindicadas las sulfonilureas<sup>22-25</sup>. Cabe recordar que el tratamiento concomitante de repaglinida y gemfibrozilo está contraindicado, ya que se alarga la vida media de la glinida y, por tanto, aumenta el riesgo de hipoglucemia grave<sup>22-25</sup>.

### Análogos del glucagon like peptide-1

Aunque no se trata de antidiabéticos orales, hemos incluido en esta revisión los análogos del *glucagon like peptide-1* (GLP-1) por constituir una alternativa a la insulinización en pacientes obesos y porque su indicación principal es en asociación con antidiabéticos orales. La exenatida y la liraglutida estimulan la liberación de insulina sólo en presencia de hiperglucemia, y aunque suprimen la secreción de glucagón, mantienen preservada la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia inducida por insulina. Así pues, con estos fármacos son raras las hipoglucemias graves, y la mayoría de los casos se producen en pacientes que reciben tratamiento concomitante con sulfonilureas. En el metaanálisis sobre las terapias incretínicas de Amori et al.<sup>10</sup> se registraron cinco episodios graves en 2.781 pacientes tratados con exenatida (y en sujetos que además tomaban una sulfonilurea). Las hipoglucemias leves se observaron en un 16% de pacientes con exenatida y en un 7% con placebo (HR: 2,3), diferencia significativa, pero en todos los casos el fármaco se había administrado junto con una sulfonilurea<sup>10</sup>. En el metaanálisis de Phung et al.<sup>8</sup>, cuando la exenatida o la liraglutida se añadieron a la metformina, el riesgo de hipoglucemia global fue inferior, pero no

estadísticamente significativo (HR: 0,80); por tanto, no resultó diferente de los pacientes que recibieron placebo (figura 1).

### Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4

Los fármacos de este nuevo grupo terapéutico actúan aumentando la duración del efecto del GLP-1 nativo, por lo que estimulan la secreción de insulina de la célula  $\beta$  pancreática e inhiben la secreción de glucagón de la célula  $\alpha$ . Dado que su acción es dependiente de la glucosa (como respuesta ante la hiperglucemia) y que el GLP-1 deja de actuar sobre ambas células  $\alpha$  y  $\beta$  cuando se normaliza la glucemia, el riesgo de hipoglucemia es notablemente menor que el de las sulfonilureas y glinidas. En los ensayos clínicos frente a placebo los tres fármacos de este grupo terapéutico actualmente comercializados (sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina) han mostrado tener un riesgo muy bajo de hipoglucemias y no superior al del placebo. También es muy baja la incidencia, y no es mayor que la del placebo, con la asociación de un IDPP4 con metformina, por lo que esta combinación constituye una alternativa valiosa a la de sulfonilurea y metformina cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemia. Al igual que ocurre con las glitazonas, la guía del NICE propone esta alternativa cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemia: ancianos, pacientes con patrones de alimentación irregulares o con actividades de riesgo (trabajos en alturas, conductores de máquinas o vehículos, etc.)<sup>24</sup>. En estos casos la adición de un IDPP4 o pioglitazona sería preferible<sup>24</sup>; sin embargo, se debe tener en cuenta que la pioglitazona, aunque es un fármaco muy efectivo en pacientes con síndrome metabólico, presenta un mayor número de contraindicaciones, por lo que tiene un uso más restringido<sup>23-27</sup>.

En cuanto al riesgo de hipoglucemia en los ensayos clínicos, en el metaanálisis de Amori et al.<sup>10</sup> —que incluyó únicamente estudios realizados con sitagliptina y vildagliptina—, se registraron muy pocos episodios de hipoglucemias graves (dos episodios registrados en 6.872 pacientes tratados) y pocos episodios de hipoglucemias leves o moderadas. No se encuentran diferencias cuando se comparan con los pacientes tratados con placebo (el 1,6 frente al 1,4%, respectivamente; HR: 1,0). En el metaanálisis de Phung et al.<sup>8</sup> —que incluye ensayos clínicos con sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina (todas ellas añadidas a metformina)—, el riesgo de hipoglucemia global fue inferior en comparación con los que recibieron placebo (HR: 0,63) aunque la diferencia no fue significativa (figura 1).

En cambio, se ha observado un aumento del riesgo cuando se utiliza un IDPP4 en asociación con una sulfonilurea, por lo que se aconseja reducir la dosis del secretagogo y, en el caso de prescribir vildagliptina, utilizar la dosis de 50 mg en lugar de la habitual de 100 mg<sup>24-26</sup>.

Los tres IDDP4 tienen autorizada en Europa la indicación de terapia combinada con metformina, sulfonilurea o glitazona, mientras que sólo la sitagliptina tiene autorizadas el resto de indicaciones: asociación con insulina, con sulfonilurea y metformina (triple terapia) y, finalmente, la monoterapia cuando la metformina está contraindicada o existe intolerancia. Sin embargo, es la asociación con metformina la que tiene más interés, ya que es la más utilizada en atención primaria. Por consiguiente, es interesante analizar los resultados de los ensayos clínicos en que se ha comparado un IDPP4 con una sulfonilurea, ya que éstas son las que recomiendan habitualmente las guías como segundo escalón cuando fracasa la monoterapia con metformina. En la figura 4 se muestran los resultados de tres ensayos clínicos de «no inferioridad» en los que se comparó un IDPP4 con una sulfonilurea durante un año, y se observó en todos ellos que con una reducción similar de la HbA<sub>1c</sub> hubo un riesgo mucho menor de hipoglucemias con los IDPP4<sup>30-32</sup>. En el primero, se comparó la sitagliptina (100 mg) con una sulfonilurea (glipizida, titulada de 5 a 15 mg, dosis media de 10,3 mg/día), ambas añadidas al tratamiento previo con metformina en 1.172 pacientes, y se pudo comprobar cómo con una reducción de la HbA<sub>1c</sub> igual (0,67 en ambas ramas) la tasa de hipoglucemias totales fue mucho menor con sitagliptina (un 32 frente a un 5%;  $p < 0,001$ ) (figura 4); hubo dos hipoglucemias graves en el grupo de la glipizida y ninguna en el de la sitagliptina<sup>30</sup>. En el segundo ensayo, de diseño similar, en que se comparó la vildagliptina (50 mg dos veces al día) con otra sulfonilurea (glimepirida titulada hasta 6 mg, dosis media de 4,5 mg/día) en 2.772 pacientes tratados previamente con metformina, también se observó que con una reducción de la HbA<sub>1c</sub> similar (el 0,44 frente al 0,53%), la tasa de hipoglucemias totales durante un año fue mucho menor con vildagliptina (el 16,2 frente al 1,7%;  $p < 0,01$ ) (figura 4) y mientras que

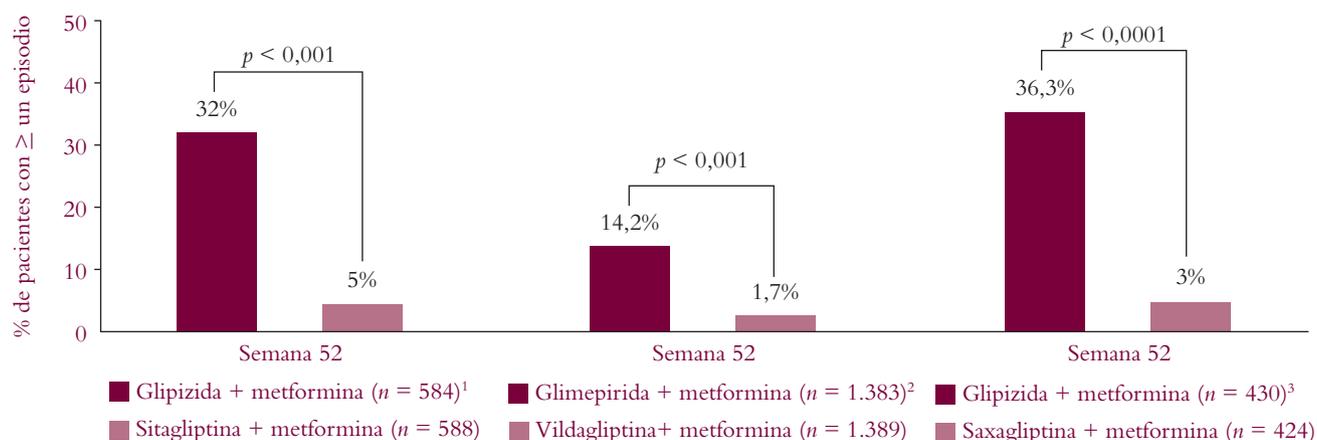
en el grupo del IDDP4 no hubo ninguna hipoglucemia grave, en el de la sulfonilurea hubo 10 casos<sup>31</sup>. Finalmente, en el tercer ensayo clínico, de diseño similar a los anteriores, en que se comparó saxagliptina (5mg al día) con glipizida (titulada hasta 20 mg, dosis media de 14,7 mg/día) en 858 pacientes tratados previamente con metformina, se evidenció una reducción de la HbA<sub>1c</sub> similar con ambos fármacos (el 0,74 y el 0,8%, respectivamente), con una tasa de hipoglucemias totales durante un año significativamente menor con el IDDP4 (el 36,3 frente al 3%,  $p < 0,0001$ ) (figura 4); sólo hubo un caso de hipoglucemia grave que apareció en el grupo de la glipizida<sup>32</sup>.

También en un pequeño estudio observacional con 52 pacientes (comentado previamente) en que se comparó vildagliptina (50 mg dos veces al día) con gliclazida (160 mg dos veces al día) durante el período de ayuno del Ramadán, se observó de manera significativa un menor riesgo de hipoglucemia con el IDPP4 (el 7,7 frente al 61,5% de los pacientes, respectivamente); se halló un solo caso de hipoglucemia grave en el grupo de la gliclazida y ninguno en el de la vildagliptina<sup>16</sup>. Por todo lo anterior, actualmente los IDDP4 se están posicionando como una alternativa a las sulfonilureas en aquellos grupos de pacientes con un riesgo elevado de hipoglucemia en los que el tratamiento con metformina es insuficiente para conseguir los objetivos de control glucémico.

## CONCLUSIONES

La hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes del tratamiento farmacológico de la DM2. La frecuencia de hipoglucemias es mayor y menos reconocible por el paciente cuanto más larga es la evolución de la DM2 y en los

**Figura 4:** Riesgo de hipoglucemia de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa y las sulfonilureas cuando se añaden a metformina en tres ensayos clínicos comparativos de un año de duración



1. Nauck, et al. Diabetes Obes Metab 2007;9:194-205<sup>30</sup>. 2. Ferrannini, et al. Diabetes Obes Metab 2009;11:157-66<sup>31</sup>. 3. Göke, et al. Int J Clin Pract 2010;64:1619-31<sup>32</sup>.

pacientes de edad avanzada o con complicaciones crónicas de la DM2. Afecta a la calidad de vida de los pacientes y también a su supervivencia, ya que se ha relacionado la presencia de hipoglucemias graves con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Además, se debe tener en cuenta que en estudios de monitorización continua de la glucemia casi la mitad de los pacientes puede experimentar alguna hipoglucemia asintomática.

La mayor parte de las hipoglucemias, y especialmente las graves, se concentra en los usuarios de insulina. Entre los antidiabéticos orales, las sulfonilureas y las glinidas presentan una mayor frecuencia de esta complicación, mientras que los IDPP4, los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas, los agonistas de GLP-1 y las glitazonas tienen una frecuencia similar a la del placebo.

Además del tipo de fármaco, otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, la edad avanzada, las interacciones medicamentosas o las comorbilidades existentes, condicionan en gran manera la aparición de las hipoglucemias. Así pues, cuando hemos de prescribir un antidiabético oral en un paciente concreto, se debe considerar el riesgo de hipoglucemia atribuible al fármaco, pero también las circunstancias clínicas y personales del paciente. Los beneficios demostrados de la metformina, junto con el menor riesgo de hipoglucemias y su seguridad a largo plazo, la hacen el medicamento de primera elección para la mayoría de pacientes, mientras que a la hora de elegir un segundo fármaco oral se debe individualizar la decisión. Los

IDPP4 y las glitazonas constituyen los grupos farmacológicos con un menor riesgo de hipoglucemia y, por tanto, serán preferibles en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia y en aquellos que por razones personales, laborales o sociales, sea preferible evitarlo. Si, tal como proponen la mayoría de las guías de práctica clínica, se opta por una sulfonilurea, sería preferible prescribir glimepirida, y especialmente gliclazida, ya que son las que menos riesgo de hipoglucemia presentan.

Finalmente, debemos sopesar el riesgo de hipoglucemia como parte integral de cualquier estrategia terapéutica dirigida a prevenir las complicaciones de la diabetes, ya que constituye un efecto adverso del tratamiento que comporta riesgos para el paciente y puede afectar a su calidad de vida. Una adecuada educación del paciente sobre cómo prevenir y tratar la hipoglucemia, así como una individualización en la selección de los fármacos, puede contribuir a minimizar dichos riesgos.

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

El presente artículo es una revisión narrativa retrospectiva sobre artículos previamente publicados y elegidos a discreción por el autor y, por tanto, no está exenta de limitaciones. M.M.C. declara haber recibido honorarios de Abbott, Almirall, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Esteve, Ferrer, GSK, Lilly, Menarini, Merck, MSD, Novartis, Novonordisk, Sanofi-Aventis y Servier por la participación en cursos y ponencias sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
2. American Diabetes Association. Committee Reports and Consensus Statements. Workgroup on Hypoglycemia: defining and reporting hypoglycaemia in diabetes: a report of the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245-9.
3. Barnett AH, Craddock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010;64:1121-9.
4. Alvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(Suppl 1):25-32.
5. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:363-70.
6. Chico A, Vidal-Ríos P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognised hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003;26:1153-7.
7. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003;26:1176-80.
8. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
9. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.

10. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
11. Hui E, Bravis V, Hassanein M, Hanif W, Malik R, Chowdhury TA, et al. Management of people with diabetes wanting to fast during Ramadan. *BMJ*. 2010;340:c3053. doi: 10.1136/bmj.c3053.
12. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
14. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al. ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
15. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444. doi: 10.1136/bmj.b5444.
16. Devendra D, Gohel B, Bravis V, Hui E, Salih S, Mehar S, et al. Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan. *Int J Clin Pract* 2009;63:1446-50.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
18. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-52.
19. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
20. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) Study: interim findings on cardiovascular hospitalizations and deaths. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
21. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
22. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:167-74.
23. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al; American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus 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;32:193-203.
24. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Clinical guideline CG87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/NiceGuidance/pdf/English>.
25. Cano Pérez JF, Franch Nadal J; miembros de los grupos de la RedGDPS de España. Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011.
26. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Sociedad Española de Diabetes. Documento de consenso. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga. 21 de julio de 2011. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_13-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_13-2011.pdf). [19-08-2011].
28. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schüler E, Rosskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28:419-25.
29. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.
30. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
31. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157-66. Erratum in: *Diabetes Obes Metab* 2009;11:405.
32. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; for the D1680COOOOOL Investigators. Saxagliptin is noninferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64:1619-31.