

Lavoro originale

L'aggiunta di glitazonico a sulfonilurea e metformina in diabetici di tipo 2 in cattivo compenso glicemico: valutazione di efficacia a breve termine della triplice terapia orale

RIASSUNTO

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia cronica progressiva che spesso richiede l'impiego di più farmaci ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina. L'efficacia ipoglicemizzante dei glitazonici associati a dosaggio massimale tollerato di sulfonilurea e metformina non è ancora ben stabilita.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare a breve termine quale sia il reale miglioramento dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) dato dall'aggiunta di un glitazonico come terzo ipoglicemizzante orale a diabetici di tipo 2 in scadente controllo glicemico con massima dose tollerata di sulfonilurea e metformina. A tale scopo 70 diabetici di tipo 2 (42 maschi e 28 femmine, età 61 ± 10 anni, durata del diabete 10 ± 6 anni, BMI 30 ± 5 kg/m²) con $HbA_{1c} > 7\%$ sono stati valutati prima e dopo 4 mesi di triplice terapia orale.

L'aggiunta di glitazonico (pioglitazone 30 mg/die o rosiglitazone 8 mg/die) ha migliorato il compenso glicemico (HbA_{1c} $7,4 \pm 2,2$ vs $9 \pm 1,5\%$, $p < 0,001$): dopo 4 mesi 27 diabetici di tipo 2 (39%) mostravano $HbA_{1c} \leq 7,5\%$, mentre 13 (19%) raggiungevano un buon compenso glicemico ($HbA_{1c} \leq 7\%$). I 37 pazienti (53%) con $HbA_{1c} > 9\%$ mostravano un maggior miglioramento dell' HbA_{1c} ($-1,6\%$) rispetto a quelli con $HbA_{1c} < 9\%$ ($-0,9\%$, $p < 0,01$). L'incremento ponderale è stato di 2,2 kg ($p < 0,001$). L'aggiunta di glitazonico ha inoltre migliorato la trigliceridemia (148 ± 58 vs 180 ± 63 mg/dl, $p < 0,05$), l'HDL-colesterolo (52 ± 12 vs 49 ± 11 mg/dl, $p < 0,05$) e l'uricemia ($4,6 \pm 2,3$ vs $5,1 \pm 1,8$ mg/dl, $p < 0,05$).

L'aggiunta di glitazonico a sulfonilurea più metformina in diabetici di tipo 2 in scarso compenso migliora significativamente il controllo glicemico, permettendo a una quota rilevante di pazienti (58%) il raggiungimento di un buon compenso ($HbA_{1c} \leq 7,5\%$).

SUMMARY

The addition of glitazone to sulfonylurea plus metformin in type 2 diabetic patients in poor glycaemic control: evaluation of short-term of triple oral therapy

Type 2 diabetes is a chronic progressive disease often requiring the combination of multiple drugs, including insulin. Few studies have examined the effectiveness on blood glucose control of

A.R. Dodesini¹, G. Lepore¹,
B. Cremonesi², A. Corsi¹, I. Nosari¹,
A.C. Bossi², R. Trevisan¹

¹USC Diabetologia, AO Ospedali Riuniti di Bergamo;

²UO Malattie Metaboliche e Diabetologia, AO Ospedale Treviglio Caravaggio di Treviglio (BG)

Corrispondenza: dott. Alessandro Roberto Dodesini,
USC Diabetologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti
di Bergamo, largo Barozzi 1, 24100 Bergamo
e-mail: adodesini@ospedaliriuniti.bergamo.it

G It Diabetol Metab 2010;30:56-60

Pervenuto in Redazione il 28-10-2009

Accettato per la pubblicazione il 24-02-2010

Parole chiave: glitazoni, metformina, sulfonilurea,
diabete di tipo 2

Key words: glitazones, metformin, sulphonylurea, type 2
diabetes

adding a glitazone as the third oral agent. Aim of this study was to evaluate the short-term effect on HbA_{1c} of adding a glitazone to maximal tolerated doses of metformin and sulfonylurea. To this aim, 70 type 2 diabetic patients (42 males and 28 females, age 61 ± 10 years, diabetes duration 10 ± 6 years, BMI 30 ± 5 kg/m²) with HbA_{1c} > 7% were evaluated before and after 4 months of triple oral therapy. The addition of glitazone (pioglitazone 30 mg/day or rosiglitazone 8 mg/day) improved metabolic control (HbA_{1c} 7.4 ± 2.2 vs 9 ± 1.5%, $p < 0.001$): after 4 months, 27 patients (39%) showed HbA_{1c} ≤ 7.5% and 13 patients reached an HbA_{1c} ≤ 7%. Thirty-seven patients (53%) had HbA_{1c} > 9% at baseline. They showed a greater decrease in HbA_{1c} (-1.6%) than those with HbA_{1c} < 9% (-0.9%, $p < 0.01$). Body weight increased significantly at the end of the study (+2.2 kg, $p < 0.001$). The addition of glitazone improved triglycerides plasma levels (148 ± 58 vs 180 ± 63 mg/dl, $p < 0.05$), increased HDL-cholesterol (52 ± 12 vs 49 ± 11 mg/dl, $p < 0.05$) and decreased uric acid plasma levels (4.6 ± 2.3 vs 5.1 ± 1.8 mg/dl, $p < 0.05$).

The addition of glitazone to maximal tolerated doses of metformin and sulfonylurea significantly improved HbA_{1c} in type 2 diabetic patients in poor metabolic control. A significant proportion of patients (58%) reached in 4 months an HbA_{1c} ≤ 7.5%.

Introduzione

Il diabete di tipo 2 è una malattia cronica progressiva caratterizzata da insulino-resistenza e deficit di secrezione insulinica. Anche se la dieta, associata ad adeguato esercizio fisico, è una componente fondamentale della gestione del diabete, la maggior parte dei pazienti non riesce a mantenere un adeguato controllo glicemico per lungo tempo solo con le modifiche dello stile di vita¹. Questo è il motivo per cui le attuali linee guida (e il recente Consensus EASD-ADA) suggeriscono di iniziare precocemente la terapia con metformina¹. Se non viene mantenuto un buon controllo, una volta raggiunto il dosaggio massimale tollerato di metformina, viene aggiunto un secondo farmaco. L'opzione più utilizzata prevede l'aggiunta di sulfonilurea. Nel caso l'associazione metformina-sulfonilurea non sia in grado di mantenere un adeguato controllo glicemico, viene suggerita l'introduzione di un'insulina basale¹.

Purtroppo la terapia insulinica è spesso ritardata con un inevitabile prolungamento del periodo di cattivo controllo glicemico. Molteplici barriere sia da parte del medico sia da parte del paziente ritardano spesso la decisione terapeutica². In particolare la paura dell'iniezione, il senso di aggravamento della patologia, la paura dell'ipoglicemia e dell'aumento di peso, la necessità di un maggiore monitoraggio e di cambiare le abitudini di vita sono i più comuni timori all'avvio della terapia insulinica.

In questi ultimi anni tra le molte nuove molecole introdotte per la terapia del diabete, i glitazonici emergono come i più potenti insulino-sensibilizzanti, in grado di correggere almeno in parte l'insulino-resistenza, una caratteristica praticamente universale nel diabete di tipo 2³.

Anche il recente Consensus EASD-ADA prevede, prima di

introdurre la terapia insulinica basale, la possibilità di passare a una triplice terapia orale, associando un glitazonico a metformina e sulfonilurea¹. Viene anche specificato che questa opzione terapeutica è di seconda scelta rispetto all'aggiunta di insulina, in quanto non ci sono molti dati in letteratura circa la reale efficacia di questa associazione.

I pochi studi della letteratura che hanno esplorato l'efficacia della triplice terapia orale (sulfonilurea, metformina e glitazonico) hanno usato come principale outcome i livelli medi di emoglobina glicata (HbA_{1c}), senza però che fosse specificata la proporzione di pazienti che otteneva un adeguato grado di controllo glicemico⁴⁻⁸. Questa informazione è importante da un punto di vista clinico perché permette di stimare quanti pazienti possano trarre beneficio dall'aggiunta del glitazonico.

Lo scopo del nostro studio è stato perciò quello di valutare l'efficacia a breve termine nel migliorare l'emoglobina dell'aggiunta di un glitazonico, come terzo ipoglicemizzante orale, a diabetici di tipo 2 in scadente controllo glicemico con terapia orale basata su sulfonilurea e metformina.

Materiale e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico in aperto su una popolazione di soggetti con diabete di tipo 2 in scadente controllo glicemico. Sono stati reclutati in modo sequenziale nel periodo compreso tra gennaio e giugno 2007 in due centri specialistici – USC di Diabetologia di Bergamo e UO Malattie Metaboliche e Diabetologia di Treviglio (BG) – 70 pazienti con diabete di tipo 2 (42 maschi e 28 femmine, età 61 ± 10 anni [media ± DS], durata di diabete 10 ± 6 anni, BMI 30 ± 5 kg/m², HbA_{1c} 9 ± 1,5%) già in trattamento con sulfonilurea e metformina e con un controllo glicemico inadeguato, definito dalla persistenza da almeno un anno di una HbA_{1c} superiore all'8%, determinata in almeno due controlli consecutivi. Trentasette pazienti presentavano microalbuminuria, 17 avevano una retinopatia diabetica, 11 avevano esami strumentali suggestivi di neuropatia diabetica e 13 presentavano una cardiopatia ischemica stabile.

Tutti i pazienti assumevano dose massimale tollerata di sulfonilurea (51 pazienti assumevano 15 mg di glibeclamide, 19 pazienti 6 mg di glimepride) e di metformina (42 pazienti assumevano 3 g di metformina e 28 pazienti 2,55 g di metformina).

Criterio di inclusione nello studio era il rifiuto all'inizio della terapia insulinica. A tutti i pazienti era già stata proposta la possibilità di iniziare una insulina basale nel tentativo di migliorare il loro controllo glicemico. Tutti i pazienti reclutati hanno più volte manifestato obiezioni e rifiuto all'inizio della terapia insulinica. Per tale motivo a questi pazienti è stato aggiunto un glitazonico, alternativamente rosiglitazone (8 mg) o pioglitazone (30 mg) in modo tale da distribuire equamente i due farmaci nella popolazione in studio. È stato scelto di iniziare con queste dosi di glitazonico alla luce dello scadente controllo glicemico dei pazienti.

Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti con epatopatia cronica, insufficienza renale (definita da una creatinina plasmatica superiore a 1,5 mg/dl), insufficienza cardiaca (definita come classe NYHA II o superiore) o recente infarto del miocardio e con altre malattie sistemiche.

Dopo quattro mesi (16 settimane) dall'aggiunta del glitazonico tutti i pazienti sono stati rivalutati con lo scopo di verificare l'efficacia della modifica terapeutica effettuata. L'efficacia del glitazonico è stata definita in due modi:

- 1) percentuale di pazienti che è riuscita a ottenere una $HbA_{1c} \leq 7\%$, valore di riferimento per qualificare un buon controllo glicemico, secondo le accettate linee guida^{1,9};
- 2) percentuale di pazienti che è riuscita a ottenere una $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ che è il valore di riferimento per l'opportunità di iniziare una terapia insulinica nel diabetico di tipo 2 in terapia orale, secondo quanto suggerito dagli standard di cura italiani⁹.

Il parametro principale dello studio era la determinazione dell' HbA_{1c} che in entrambi i centri è stata determinata con la stessa metodica HPLC¹⁰. La variabilità intra- e interindividuale della metodica analitica in entrambi i centri era inferiore al 5%. Sono stati inoltre determinati i livelli plasmatici di colesterolo totale, HDL, trigliceridi e acido urico.

A tutti i pazienti era stato chiesto di eseguire un profilo glicemico settimanale basato su 6 rilevazioni (prima e 2 ore dopo i 3 pasti principali) e di segnalare nel diario eventuali episodi ipoglicemici.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dei due Ospedali e tutti i pazienti hanno espresso il loro consenso informato allo studio e all'utilizzo dei loro dati.

I confronti tra i dati basali e dopo terapia con glitazonico sono stati analizzati mediante il test di Student per dati appaiati. Il test di Student per dati non appaiati è stato usato

per il confronto tra gruppi di pazienti con diverse caratteristiche. È stata eseguita un'analisi di regressione multipla, con la riduzione percentuale della glicata come variabile dipendente, per valutare quali fattori potessero correlare con il miglioramento ottenuto del controllo glicemico.

I dati sono presentati come medie \pm DS. Il valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

La tabella 1 mostra i dati clinici basali e dopo 16 settimane (4 mesi) di trattamento con glitazonico. La diminuzione dell' HbA_{1c} è risultata altamente significativa con una riduzione media dell'1,6% ($p < 0,001$) (Fig. 1). I 37 pazienti (53%)

Tabella 1 Dati clinici ed ematochimici di 70 diabetici di tipo 2 già in trattamento con dose massimale tollerata di sulfonilurea e metformina prima e dopo 4 mesi di trattamento con glitazonico. I dati sono espressi come medie \pm DS.

	Basale	Dopo glitazonico	p
Peso (kg)	84 \pm 6	86 \pm 7	< 0,001
BMI (kg/m ²)	30 \pm 5	31 \pm 6	< 0,001
HbA_{1c} (%)	9,0 \pm 1,5	7,4 \pm 2,2	< 0,001
Colesterolo totale (mg/dl)	205 \pm 14	206 \pm 16	ns
HDL-colesterolo (mg/dl)	49 \pm 11	52 \pm 12	< 0,05
Trigliceridi (mg/dl)	180 \pm 63	148 \pm 58	< 0,05
Acido urico (mg/dl)	5,1 \pm 1,8	4,6 \pm 2,3	< 0,05

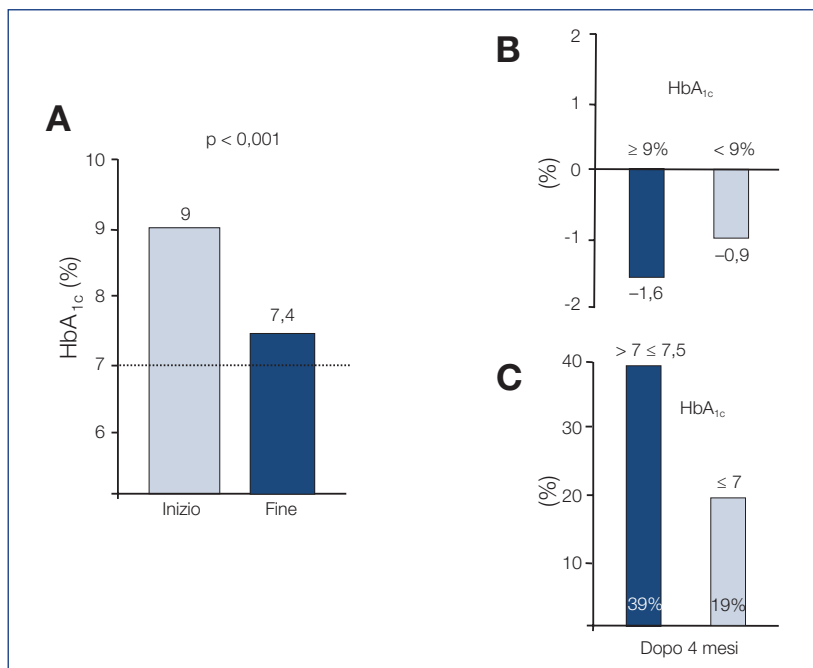


Figura 1 A) Emoglobina glicata media prima e dopo trattamento con glitazonico in 70 pazienti con diabete di tipo 2 già in trattamento con dose massimale tollerata di sulfonilurea e metformina. B) Decremento medio (%) dell' HbA_{1c} in base al valore basale di HbA_{1c} . C) Percentuale (%) di pazienti che alla fine dei 4 mesi di trattamento con glitazonico hanno raggiunto un'emoglobina glicata inferiore a 7% e a 7,5%.

con HbA_{1c} più elevata al reclutamento ($> 9\%$) mostravano il maggior miglioramento del compenso glicemico con una riduzione media dell' HbA_{1c} pari a 1,6% rispetto a una riduzione media dello 0,9% osservata nei 27 soggetti con una HbA_{1c} al reclutamento inferiore al 9% ($p < 0,01$) (Fig. 1).

Tredici pazienti (pari al 19%) hanno raggiunto alla fine delle 16 settimane una HbA_{1c} inferiore al 7%, mentre 27 pazienti (pari al 39%) hanno ottenuto una HbA_{1c} compresa tra il 7 e il 7,5% (Fig. 1). Nel complesso perciò il 58% dei pazienti a distanza di quattro mesi dall'aggiunta di glitazonico ha raggiunto un' HbA_{1c} inferiore al 7,5% (Fig. 1). La figura 2 mostra valori medi \pm DS di HbA_{1c} prima e dopo aggiunta di glitazonico nei diabetici di tipo 2 suddivisi in base al valore di HbA_{1c} raggiunto alla fine del trattamento ($HbA_{1c} < 7\%$, tra 7 e 7,5% e $> 7,5\%$). In tutti i gruppi l' HbA_{1c} alla fine del trattamento è risultata significativamente inferiore al valore basale ($p < 0,01$ vs i valori basali).

Non sono emerse differenze significative tra i due glitazonici usati, che hanno dimostrato pari efficacia sulla riduzione dell' HbA_{1c} .

Per valutare quali caratteristiche cliniche fossero in grado di predire la risposta alla terapia con glitazonico è stata eseguita un'analisi di regressione multipla con il decremento dell' HbA_{1c} come variabile dipendente. Durata di malattia, indice di massa corporea, età, sesso, trigliceridi e HDL colesterolo non sono risultati significativamente associati al grado di miglioramento del controllo glicemico. Solo il livello basale di HbA_{1c} e la presenza di almeno una complicanza micro- o macroangiopatica ha dimostrato una correlazione significativa con il grado di miglioramento del controllo glicemico ($p < 0,05$). In particolare, nei 32 pazienti senza complicanze micro- o macroangiopatiche, la percentuale di pazienti che ha raggiunto un target di HbA_{1c} inferiore al 7,5% è risultata significativamente superiore rispetto ai diabetici con almeno una complicanza (65% vs 43%, $p < 0,01$).

Anche se modesto, si è verificato un incremento ponderale

di 2,2 kg ($p < 0,001$) alla fine dei 4 mesi (Tab. 1). L'aumento di peso è stato modestamente maggiore nei pazienti con BMI > 30 kg/m² (+2,3 kg) rispetto a quello osservato nei pazienti con BMI < 30 kg/m² (+1,9 kg).

In nessun paziente sono stati osservati rilevanti effetti collaterali, tranne che per un lieve edema periferico in 5 pazienti, che peraltro non ha portato alla sospensione della terapia con glitazonico.

L'effetto avverso segnalato più frequentemente è stato la comparsa di ipoglicemie. In particolare 15 pazienti (pari al 21%) hanno riportato nel diario clinico ipoglicemie sintomatiche, la maggior parte delle quali nel periodo diurno (28 episodi sono stati registrati tra le ore 7 e le ore 20, 6 episodi tra le ore 20 e le ore 7 del mattino). In tutti i 15 pazienti le ipoglicemie sono state risolte con l'assunzione di carboidrati e sono cessate con la riduzione del dosaggio della sulfonilurea.

Alla fine del trattamento con glitazonico, si è inoltre osservato un miglioramento del profilo lipidico. In particolare, si sono ridotti i livelli plasmatici di trigliceridi ($p < 0,05$), mentre i livelli di HDL-colesterolo sono significativamente aumentati ($p < 0,05$) (Tab. 1). Non si sono invece osservate variazioni della colesterolemia totale. Anche se modesta, c'è stata una significativa riduzione dell'uricemia ($p < 0,05$).

Discussione

Il nostro studio ha dimostrato che l'aggiunta di una dose adeguata di pioglitazone o rosiglitazone in diabetici di tipo 2 in scadente controllo glicemico, già in trattamento con le dosi massime tollerate di sulfonilurea e metformina, è in grado di migliorare significativamente a breve termine il grado di controllo glicemico. In particolare una significativa proporzione dei pazienti ha ottenuto un grado di controllo glicemico adeguato a quanto suggerito dalle più recenti linee guida.

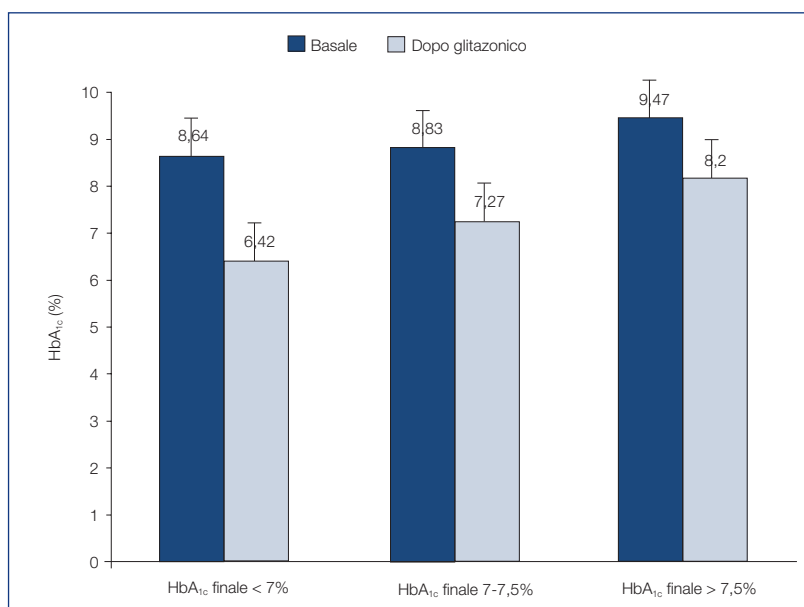


Figura 2 Valori medi \pm DS di emoglobina glicata prima e dopo aggiunta di glitazonico nei tre gruppi di pazienti, suddivisi in base al valore finale di HbA_{1c} raggiunto ($< 7\%$, compreso tra 7 e 7,5% e $> 7,5\%$). In tutti e tre i gruppi la diminuzione di HbA_{1c} è stata significativa ($p < 0,01$).

Il nostro studio fornisce informazioni importanti nella pratica clinica quotidiana nel trattamento del diabete nei pazienti in cosiddetto "fallimento secondario" che non accettano la terapia insulinica.

Alcuni precedenti studi avevano già dimostrato che l'aggiunta di un glitazonico a metformina e sulfonilurea era in grado di ottenere un grado di controllo simile a quello ottenibile con l'aggiunta di un'insulina basale. Nello studio di Rosenstock e coll.¹¹ un controllo glicemico simile era stato raggiunto con 8 mg di rosiglitazone verso una media di 39 U/die di glargine. Circa il 50% dei pazienti con entrambi i trattamenti aveva raggiunto un target di HbA_{1c} inferiore al 7%. Anche se con glargine si verificava un minore aumento di peso, a svantaggio della terapia insulinica c'era un aumentato numero di ipoglicemie. Il maggiore successo, nei termini di raggiungimento dell'HbA_{1c} inferiore al 7%, di questo studio rispetto ai nostri dati può essere dovuto sia all'età più giovane dei pazienti arruolati (55 anni) sia alla minore durata del diabete, e quindi con una migliore residua funzionalità beta-cellulare. Anche se nel nostro studio non c'era una significativa relazione tra la durata conosciuta del diabete e l'effetto dell'aggiunta di glitazonico sull'HbA_{1c}, il fatto che la percentuale di risposta all'aggiunta di glitazonico fosse maggiore nei diabetici senza complicanze micro- e macroangiopatiche, suggerisce la possibilità che le complicanze del diabete riflettano una maggiore e più prolungata esposizione all'iperglicemia. Sono ovviamente necessari studi su coorti di pazienti più numerosi per valutare meglio questo aspetto.

In un altro studio controllato è stato confermato che l'aggiunta di glitazonico ottiene simili risultati a quelli con l'aggiunta di due insuline miste¹². In questo studio inoltre, nonostante un protocollo "aggressivo", la percentuale di pazienti che ha raggiunto un target di HbA_{1c} inferiore al 7% era inferiore al 30% in entrambi i gruppi di trattamento.

L'aggiunta di glitazonico ha portato a un miglioramento del profilo lipidico, caratterizzato da una riduzione dei trigliceridi e un aumento del colesterolo HDL. Questo effetto positivo sulle tipiche alterazioni lipidiche del diabete di tipo 2 è già stato dimostrato da numerosi trial clinici sia per il pioglitazone sia per il rosiglitazone¹³. Nel nostro studio non si può escludere che la diminuzione dei trigliceridi con il contemporaneo aumento del colesterolo HDL siano legati, almeno in parte, al migliorato controllo glicemico.

Il nostro studio ha anche rilevato una riduzione dell'uricemia: poiché l'iperuricemia è frequente nella sindrome metabolica, è possibile che il miglioramento dell'insulino-resistenza ottenuta con il glitazonico sia proprio il meccanismo di tale modificazione osservata¹⁴.

In conclusione, il nostro studio dimostra che l'aggiunta di un glitazonico in diabetici di tipo 2 in scadente controllo glicemico è in grado di ottenere a breve termine un adeguato controllo glicemico in almeno il 50% dei pazienti e di ritardare l'inizio della terapia insulinica che spesso è rifiutata dal paziente o avvertita come un grave fattore peggiorativo della propria qualità di vita. Altri studi saranno necessari per valutare se questo effetto sia prolungato nel tempo e se possa portare a ulteriori benefici clinici.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. *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.
2. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR et al. *Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the crossnational Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study*. *Diabetes Care* 2005;28:2673-9.
3. Yki-Järvinen H. *Thiazolidinediones*. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
4. Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, Owens-Grillo JK, Whitcomb RW, Foyt HL. *The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulfonylurea and metformin: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Ann Intern Med* 2001;134:737-45.
5. Ovalle F, Bell DSH. *Triple oral antidiabetic therapy in type 2 diabetes*. *Endocr Pract* 1998;4:146-7.
6. Bell DSH, Ovalle F. *Long-term efficacy of triple oral therapy for type 2 diabetes mellitus*. *Endocr Pract* 2002;8:271-5.
7. Kiayias JA, Vlachou ED, Theodosopoulou E, Lakka-Papadodikima E. *Rosiglitazone in combination with glimepiride plus metformin in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2002;25:1251-2.
8. Byrne J, Garg S, Vaidya A, Rajbhandari SM, Wallis SC. *Efficacy of triple combination oral therapy using rosiglitazone, metformin, and sulphonylurea in lowering HbA_{1c}*. *Pract Diab Int* 2003;20:58-60.
9. AMD – SID – Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito*. Torino: Infomedica Srl 2007.
10. John WG. *Haemoglobin A_{1c}: analysis and standardisation*. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1199-212.
11. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. *Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients*. *Diabetes Care* 2006;29:554-9.
12. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. *Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis*. *Diabetes Care* 2003;26:2238-43.
13. Vergès B. *Effects of glitazones in the treatment of diabetes and/or hyperlipidaemia: glycaemic control and plasma lipid levels*. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(suppl. 2):15-8.
14. Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. *Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent*. *Am J Hypertens* 2002;15:697-701.