

Combinazione di rosiglitazone/metformina a dosi fisse rispetto alla metformina ad alto dosaggio nel diabete mellito tipo 2

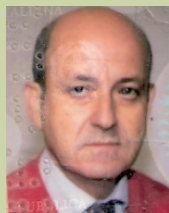
A. Peluso, G. Passariello, G. Boccia, S. Mazo, G. D'Alterio, A. Del Prete, A. Tramparulo, G. Moniello, A. Maio, L. Coppola, N. Passariello
nicola.passariello@unina2.it

Dipartimento di Astanteria Medica e Geriatria,
Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Diabete Mellito tipo 2,
Metformina, Rosiglitazone, HbA1c,
HOMA

Key words: Diabetes Mellitus type 2,
Metformin, Rosiglitazone, HbA1c, HOMA

Il Giornale di AMD, 2009;12:135-139



Riassunto

Combinazione di Rosiglitazone/Metformina a dosi fisse rispetto alla sola metformina ad alto dosaggio nel diabete mellito tipo 2.

Scopo dello studio: Scopo del presente studio è stato quello di indagare gli eventuali vantaggi di una combinazione di rosiglitazone e metformina (RSG/MET) a dosi fisse versus elevati dosaggi di metformina in monoterapia in pazienti diabetici tipo 2.

Materiale e Metodi: Il disegno dello studio è quello di uno studio parallelo, randomizzato a doppio cieco della durata di 24 settimane. I pazienti trattati in precedenza con MET hanno partecipato ad un periodo di inserimento di quattro settimane a singolo cieco con MET 2g/die e sono poi stati randomizzati al RSG/MET 4mg/2g/die oppure MET 2.5 g/die. Alla ottava settimana le dosi sono state aumentate a RSG/MET 8 mg/2g/die oppure MET 3g/die. Il principale parametro di efficacia valutato è stata l'emoglobina glicata (HbA1c) alla 24° settimana. Risultati e conclusioni: Il trattamento RSG/MET ha ridotto l'HbA1c da 7.5% a 6.9% alla 24° settimana, mentre il trattamento con MET ha ridotto l'HbA1c da 7.4% a 7.2% ($p<0.001$). La glicemia a digiuno è stata ridotta da 176.2 mg/dl a 168.3 mg/dl alla 24° settimana dal trattamento RSG/MET vs una riduzione da 174.2 mg/dl a 168.3 mg/dl dal trattamento con MET ($p<0.001$). L'insulina sensibilità valutata con metodica HOMA è stata incrementata dal trattamento con RSG/MET del 34.4% vs 11.5% di incremento riscontrato nel gruppo trattato con

MET ($p<0.001$). Inoltre, il 54% dei pazienti trattati con RSG/MET ha raggiunto livelli di HbA1c $<7.0\%$ rispetto al 36% dei pazienti trattati con MET. RSG/MET. I tassi complessivi di Aes gastrointestinali sono stati del 23% nel gruppo RSG/MET versus 26% nel gruppo MET.

Conclusioni: In questo studio, la combinazione RSG/MET a dosi fisse (8mg/2g/die) si è dimostrata una terapia del diabete 2 efficace e ben tollerata ed ha permesso ad un maggiore numero di pazienti di raggiungere parametri metabolici ottimali rispetto alla terapia con MET ad alte dosi(3g/die).

Summary

Effect of Metformin and Rosiglitazone fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus.

Aim: The aim of this study was to evaluate the benefits of fixed-dose combination rosiglitazone and MET (RSG/MET) compared with high-dose MET monotherapy in patients with DM2.

Material and Methods: This was a 24 week, randomized, double blind, parallel group study. Patients previously treated with MET entered a 4-week, single-blind, run-in period with MET 2g/die and were then randomized to RSG/MET 4 mg/2g /die or MET 2.5 g/die. At week 8, medication was escalated to RSG/MET 8mg/2g/die or MET 3g/die. The primary efficacy end point was change in HbA1c at week 24. Results and Conclusions: RSG/MET treatment reduced HbA1c from 7.5% to 6.9% at week 24, vs a reduction from 7.4% to 7.2 with MET ($p<0.001$). FPG decreased from 176.2 mg/dl to 168.3 mg/dl with RSG/MET and from 174.2 mg/dl to 168.3 mg/dl with MET at week 24 ($p<0.001$). RSG/MET increased homeostasis model assessment (HOMA) estimates of insulin sensitivity by 34.4% vs 11.5% with MET($p<0.001$). In addition, 54% of patients treated with RSG/MET achieved HbA1c levels $<7.0\%$, compared with 36% with MET ($p<0.001$). RSG/MET treatment was well tolerated. Overall rates of gastrointestinal adverse events were 23% with RSG/MET and 26% with MET.

Conclusions: In this study, the RSG/MET fixed-dose combination (8 mg/2g/die) was an effective and well tolerated treatment for DM2 and enabled more patients to reach glycemic targets than high-dose MET (3g/die).

Il lavoro è stato presentato come comunicazione orale al XVII Congresso Nazionale AMD, 27-30 Maggio 2009, Rimini.

Introduzione

I pazienti con diabete tipo 2 hanno un rischio elevato di eventi macrovascolari fatali e non fatali¹⁻². Tali eventi sono la causa principale della riduzione della aspettativa di vita che si osserva in questi soggetti, aspettativa che in un paziente di 40 anni con nuova diagnosi di diabete è di circa otto anni più breve rispetto a quella della popolazione generale³. Nei pazienti diabetici il rischio di un evento macrovascolare è da due a quattro volte più elevato che nei pazienti non diabetici⁴⁻⁵.

Haffner e coll.⁶ hanno osservato che il rischio di una complicanza cardiovascolare in un paziente diabetico era simile a quello di un paziente non diabetico che avesse avuto un infarto miocardico.

Nell'Heart Protection Study⁷, i pazienti con diabete e positività anamnestica per malattie cardiovascolari all'inizio dello studio avevano un rischio di un nuovo evento cardiovascolare almeno tre volte più elevato rispetto a quello dei pazienti senza tale positività anamnestica.

Lo studio UKPDS ha dimostrato che una riduzione dell'emoglobina glicata dell'1% riduce del 14% il rischio di infarto miocardico e del 21% il rischio globale per mortalità cardiovascolare⁸. Pertanto le più recenti linee guida sottolineano la necessità di perseguire nel trattamento della malattia diabetica un controllo metabolico con HbA1c < 7%.

I farmaci comunemente adoperati nel trattamento del diabete tipo 2 (compresi la metformina e le sulfaniluree) sono caratterizzati da una perdita di efficacia nel tempo con riduzione della massa e della funzione beta insulare⁹⁻¹⁰. Inoltre l'impiego di tali farmaci somministrati in monoterapia a dosi incrementali fino ai dosaggi massimali si è associato a ritardo nel raggiungimento di un controllo glicemico ottimale e ad un aumentato numero di eventi avversi¹¹⁻¹². Diversi studi hanno riportato i vantaggi dell'aggiunta di un tiazolidinedione alla metformina¹³, ma pochi studi hanno valutato gli effetti di una associazione di tiazolidinedione con MET (RSG/MET) a dosi fisse nei confronti di una terapia con alte dosi di metformina (MET).

Scopo

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'eventuale vantaggio di una terapia congiunta con RSG/MET a dosi fisse in confronto ad elevati dosaggi di MET in pazienti con diabete di tipo 2.

Materiali e metodi

È uno studio a gruppi paralleli, doppio cieco, randomizzato, monocentrico, della durata di 24 settimane. Il disegno dello studio è illustrato nella fig.

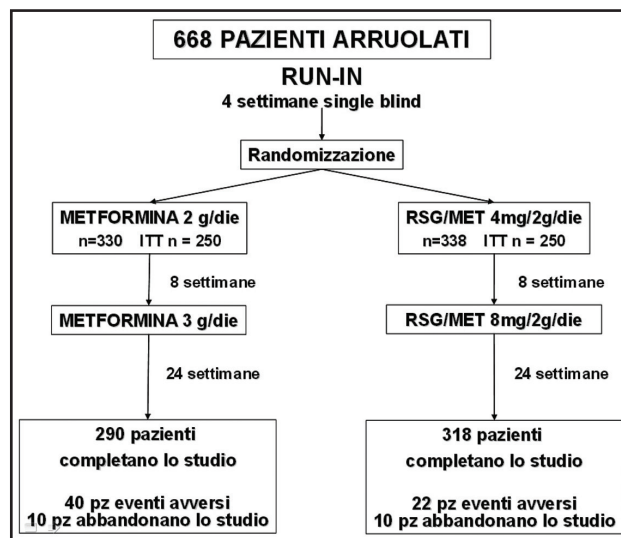


Figura 1.

Disegno dello studio.

1. Sono stati arruolati 668 pazienti diabetici di tipo 2 di età compresa fra 18 e 70 anni le cui principali caratteristiche cliniche sono illustrate nella tab. 1. Tutti i pazienti studiati per essere inclusi nello studio avevano un peptide c \geq 0.8 ng/ml ed una glicemia a digiuno >140 mg/dl ed inferiore a 300 mg/dl. Sono stati esclusi i pazienti con insufficienza epatica (alterazione degli indici di citolisi o di funzionalità biliare) o cardiaca (FE<50%); i pazienti con storia clinica di angina o alterazioni elettrocardiografiche espressione di anomalie significative della ripolarizzazione o delle vie di conduzione; i pazienti con neuropatia diabetica clinicamente evidente e quelli con insufficienza renale (macroproteinuria o clearance della creatinina <60 ml). Sono stati altresì esclusi i pazienti in trattamento o trattati in precedenza con insulina o glitazoni ed i pazienti con chetonuria. I pazienti

Tabella 1. Principali caratteristiche dei pazienti studiati

	MET n = 330	RSG/MET n = 338
Età (anni)	58.4	59.2
Sesso M/F	200/130	205/133
BMI (Kg/m ²)	32.1	32.2
Peso corporeo medio	89.5	88.7
Durata Diabete (anni)	10.2	10.3
HbA1c (%)		
Media	7.5	7.4
Range	6.5-12.1	6.4-11.9
Glicemia a digiuno (mg/dl)		
Media	162	164
Range	144-290	142-296

che in precedenza già assumevano MET hanno partecipato ad un periodo di inserimento di quattro settimane a singolo cieco con MET alla dose di 2g/die per essere poi randomizzati all'associazione RSG 4g/MET 2g/die oppure MET 2.5g/die. All'ottava settimana le dosi sono state aumentate a RSG 8mg/MET 2g/die oppure MET 3g/die. In tutti i pazienti in condizioni basali e dopo 24 settimane sono stati valutati i seguenti parametri: glicemia a digiuno, emoglobina glicata, insulinemia, assetto lipidico compreso FFA plasmatici, PCR. In tutti i pazienti è stata valutata la resistenza insulinica e la funzione beta insulare con metodica HOMA¹³. La tollerabilità è stata valutata mediante la registrazione di tutti gli eventi avversi che venivano classificati in lievi, moderati o severi secondo una scala predeterminata all'inizio dello studio.

I due gruppi di pazienti studiati erano comparabili per età, sesso, peso corporeo, durata della malattia diabetica e grado di compenso metabolico.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Seconda Università di Napoli e tutti i pazienti hanno dato il consenso informato.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante un computer IBM dotato di software Primer. Per ogni gruppo di variabili è stata calcolata la media +/-DS. L'analisi statistica è stata eseguita con l'analisi della varianza (ANOVA), seguita dal test di Bonferroni e dall'analisi della covarianza. Le differenze in percentuale nei due gruppi dei pazienti che avevano raggiunto valori target di glicemia e HbA1c sono state valutate mediante la regressione lineare semplice r (test di Pearson). Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato essere statisticamente significativo.

Risultati

Complessivamente sono stati arruolati 668 pazienti; di questi 330 sono stati assegnati al trattamento con la sola MET e 338 al trattamento con RSG/MET. Nel gruppo MET 290 pazienti completano lo studio; 10 pazienti abbandonano lo studio e 30 pazienti sono esclusi dallo studio per insorgenza di eventi avversi. Nel gruppo RSG/MET 318 pazienti completano lo studio; 10 pazienti abbandonano lo studio ed altrettanti pazienti sono esclusi dallo studio per insorgenza di eventi avversi.

Nel gruppo trattato con RSG/MET alla 24° settimana l'HbA1c da valori basali di 7.5% si riduce attestandosi a valori di 6.9% rispetto ad una riduzione da 7.4% a 7.2% nel gruppo trattato con MET (differenza del trattamento: -0.40%; $p < 0.001$) fig.2. La glicemia a digiuno si è ridotta da 170.2 mg/dl a 140.1

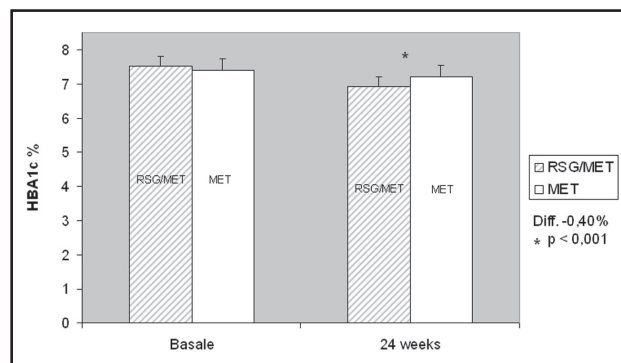


Figura 2. Variazione dell'Emoglobina Glicata nei due gruppi di pazienti studiati dopo 24 mesi.

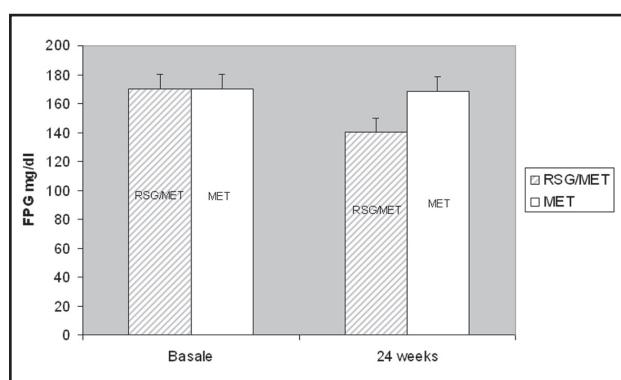


Figura 3. Variazione dei livelli plasmatici della glicemia a digiuno nei due gruppi di pazienti dopo 24 settimane.

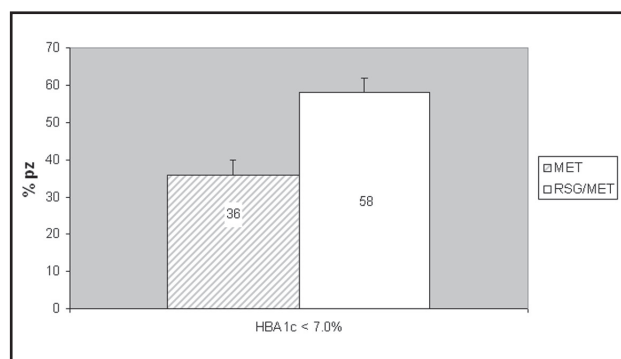


Figura 4. Percentuale dei pazienti che hanno raggiunto livelli di HbA1c < 7.0% nei due gruppi trattati.

mg/dl nel gruppo RSG/MET e da 170.2 a 168.3 nel gruppo MET (differenza del trattamento -30.2 mg/dl; $p < 0.001$) fig.3. Inoltre il 58% dei pazienti del gruppo RSG/MET ha raggiunto livelli di HbA1c < 7% rispetto al 36% dei pazienti del gruppo MET (rapporto di probabilità 2.42; $p < 0.001$) fig. 4.

In entrambi i gruppi studiati si osserva una riduzione dei livelli plasmatici di insulina, di 4.8 pmol/L

nel gruppo MET e di 17.4 pmol/L nel gruppo RSG/MET; $p < 0.001$.

In accordo con altri autori¹⁵ anche nel nostro studio abbiamo riscontrato una netta riduzione della resistenza insulinica in entrambi i gruppi di trattamento, più evidente nel gruppo RSG/MET. Infatti l'HOMA della funzione betacellulare è aumentata del 15.9% nel gruppo RSG/MET vs 2.5% del gruppo MET (differenza del trattamento: -33.8%; $p < 0.001$). L'Homa -IR è aumentato dopo 24 settimane di trattamento in entrambi i gruppi studiati con differenze statisticamente significative (6.5% nel gruppo MET vs 34.4 % nel gruppo RSG/MET; $p < 0.001$) fig.5. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nei due gruppi per quanto concerne i valori plasmatici del colesterolo totale, HDL colesterolo e trigliceridi. Una netta e statisticamente significativa riduzione dei livelli plasmatici degli FFA è stata riscontrata nel gruppo trattato con RSG/MET (18.44 vs 14.15 mg/dl $p < 0.005$). Nessuna variazione statisticamente significativa dei livelli plasmatici di FFA è stata riscontrata nel gruppo MET (18.26 vs 18.17 ; $p = ns$). Nel gruppo RSG/MET si è osservato una significativa riduzione dei livelli circolanti di PCR (2.2 vs 1.2 ; $p < 0.001$). Nessuna variazione significativa dei livelli plasmatici di PCR è stata osservata nel gruppo MET (2.1/ vs 2.3; $p = ns$). Per quanto concerne il peso corporeo nel gruppo RSG/MET è stato riscontrato un incremento ponderale di 1.3 kg a differenza del gruppo MET in cui è stato osservato un calo ponderale medio di 0.9 Kg.

La valutazione degli eventi avversi ha registrato eventi severi nel 3% del gruppo RSG/MET e nel 2% del gruppo MET. I tassi complessivi di eventi avversi gastrointestinali sono stati del 23% nel gruppo RSG/MET e 26% nel gruppo MET. Tuttavia è stata osservata una aumentata incidenza di diarrea nel gruppo MET (14% vs 6%). Nessuno episodio di ipoglicemia severa è stata riscontrata in entrambi i gruppi di pazienti.

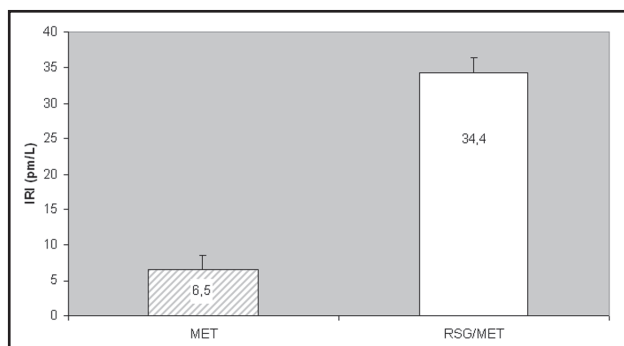


Figura 5. Variazione dell'HOMA IR dopo 24 settimane di trattamento nei due gruppi di pazienti.

Discussione e conclusioni

Il nostro studio ha evidenziato in pazienti diabetici tipo 2 un migliore controllo metabolico mediante un trattamento con RSG/MET rispetto ad un trattamento con metformina ad alte dosi. Un decremento dell'HbA1c e della glicemia a digiuno è stata osservata in entrambi i gruppi studiati anche se significativamente più marcato nel gruppo RSG/MET. Inoltre una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo RSG/MET ha raggiunto un target di HbA1c < 7% rispetto al gruppo di pazienti in trattamento con metformina ad alte dosi. Poiché uno stretto controllo metabolico è associato con una significativa riduzione delle complicanze cardiovascolari⁸ i nostri dati suggeriscono che un trattamento con RSG/MET offre potenziali benefici nella malattia diabetica rispetto alla sola metformina ad alte dosi. La riduzione della glicemia a digiuno, l'incremento della sensibilità insulinica e della funzione beta-insulare è verosimilmente la conseguenza del sinergismo di azione del rosiglitazone con la metformina¹⁶. Il rosiglitazone induce un netto incremento della sensibilità insulinica a livello dei tessuti periferici ed una inibizione della neoglucogenesi epatica¹⁷⁻¹⁸; la metformina riduce la glicemia essenzialmente mediante la riduzione della produzione epatica di glucosio¹⁹. L'incremento della sensibilità insulinica con riduzione dei livelli circolanti di insulina plasmatica determina una ridotta stimolazione del sistema beta insulare con conseguente effetto protettivo sulle beta cellule²⁰⁻²¹. Il significativo incremento della sensibilità insulinica nel gruppo RSG/MET è in parte anche la conseguenza della riduzione significativa dei livelli plasmatici di FFA riscontrata nel gruppo RSG/MET (fig.6). Di notevole importanza, a nostro parere, sono i risultati di entrambi i trattamenti sui livelli plasmatici di PCR noto marker predittore di eventi cardiovascolari aumentato nei soggetti diabetici²². Precedenti studi avevano riportato benefici effetti del RSG e della metformina sulla mortalità cardiovascolare²³⁻²⁴.

In particolare l'Escalation of Metformin Therapy vs l'Initiation of Rosiglitazone Early Study aveva dimostrato che il rosiglitazone aggiunto alla metformina è in grado di incrementare la riduzione dei livelli circolanti di PCR²⁵. Nel nostro studio abbiamo riscontrato una significativa riduzione dei livelli circolanti di PCR solo nel gruppo RSG/MET mentre nel gruppo MET non sono state osservate variazioni significative dei livelli plasmatici circolanti di PCR. Questo effetto benefico su un importante fattore di rischio cardiovascolare è quindi da attribuire al ro-

siglitzazione come riportato anche da altri autori²⁶⁻²⁷. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati con una incidenza simile di effetti avversi nei due gruppi di pazienti. L'unica differenza significativa è stata la minore incidenza di diarrea e disturbi gastrointestinali nel gruppo RSG/MET rispetto al gruppo MET. È ipotizzabile infatti, come riportato da altri autori²⁸⁻²⁹, che gli effetti avversi a livello gastrointestinale subiscono un netto incremento con dosaggi di metformina > 2g/die. Il modesto incremento ponderale nel gruppo RSG/MET è stato meno evidente di quello riscontrato con il RSG in monoterapia³⁰ suggerendo un effetto positivo della metformina quando viene somministrata in combinazione con il rosiglitazone. L'assenza di episodi ipoglicemici severi è in linea con il meccanismo di azione dei due farmaci studiati.

In conclusione il nostro studio ha evidenziato, nei pazienti diabetici tipo 2 trattati con dosi fisse di RSG/MET (8mg/2g/die), un significativo incremento del controllo metabolico testimoniato dalla elevata percentuale di pazienti che raggiungono un target ottimale di emoglobina glicata (<7%) rispetto ai pazienti trattati con dosi massimali (3g/die) di metformina.

BIBLIOGRAFIA

1. Grant PJ, Davies JA: Cardiovascular diseases and diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. 3rd ed. Oxford, UK: Blackwell Sciences Ltd; 2003:56.1-56.24.
2. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32.
3. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, et al. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1389-93.
4. Stamler J, Vaccaro O, Newton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
4. KhaW KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322: 15-18.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
8. 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;352:854-865.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes. A progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
10. Campbell IW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Br J Cardiol*.2000;7:625-631.
11. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care*.2004;27:1535-1540.
12. Jones TA, Sautter M, Van Gaal LF, Jones NP. Addition of RSG to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5:163-170.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*.1985;28:412-419.
14. Bailey CJ. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metabol* 2005; 7: 675-91.
15. Bailey CJ, Day C. Avandamet: Combined metformin-rosiglitazone treatment for insulin resistance in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2004; 58: 867-876.
16. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al: Efficacy and metabolic effects of metformin and rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus.
17. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al :Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*.2001;44:22 1022.19.
18. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 1995;333:550-554.
19. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al: Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*,2002;51:2796-2803.
20. Ritzel RA, Hansen JB, Veldhuis JD, Butler PC. Induction of beta-cell rest by a Kir6/SUR 1-selective K(ATP)-channel opener preserves beta-cell insulin stores and insulin secretion in human islets cultured at high (11 mM) glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 795-805.
21. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-1565.
22. De Fronzo RA: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
23. Viberti GC: Rosiglitazone: Potential beneficial impact on cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*. 2003;57:128-134.
24. Weissman P, Goldstein B, Campbell J, et al: Rosiglitazone plus metformin combination effects on CV risk markers suggest potential CV benefits in type 2 diabetic patients. *Diabetes*.2004; 53:A28.
25. Beck-Nielsen H, Hanefeld M, Komajda M et al: Randomized controlled trial of the effect of rosiglitazone in combination therapy on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus followed for 12 months. *Diabetologia*.2005;48:A279.
26. Home PD, Pocock S, Beck-Nielsen H et al: Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycemia in diabetes (RECORD): an interim analysis of glycemia at 18 months. *Diabetologia*.2004;47:A262.
27. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al: Efficacy of metformin in type 2 diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997;103:491-497.
28. De Fronzo RA.: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
29. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R et al for the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:280-288.