



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión de la eficacia y seguridad de fármacos incretín-miméticos, inhibidores del cotransportador sodio – glucosa tipo 2 y análogos de la amilina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus 2.



Autor: Tirado Patiño, María
Tutora: Sáenz Galilea, M^a Ángeles

ÍNDICE:

- Resumen..... Pág 3
- Introducción..... Pág 5
 - o Situación actual del tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.....Pág 8
- Objetivos.....Pág 17
- Material y métodos.....Pág 18
- Resultados.....Pág 20
 - o Inhibidores DPP – 4.....Pág 20
 - o Análogos GLP – 1.....Pág 23
 - o Inhibidores SGLT – 2.....Pág 26
 - o Análogos de amilina.....Pág 28
- Discusión.....Pág 30
- Conclusión..... Pág 32
- Glosario.....Pág 33
- Bibliografía.....Pág 34

RESUMEN

El presente trabajo se propone revisar la evidencia de eficacia de las nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 incluyendo en este grupo a los fármacos con efecto incretina, inhibidores del cotransportador SGLT 2 y los análogos de la amilina.

La eficacia de los diferentes fármacos se ha evaluado mediante su capacidad demostrada para la reducción de los niveles de HbA1C y por su efecto sobre la ganancia o disminución de peso en los pacientes.

En monoterapia todas las opciones terapéuticas han demostrado lograr una reducción de HbA1C significativa frente a placebo. Sitagliptina (inhibidor de la DPP-4) en 24 semanas consiguió una reducción de la HbA1C de hasta - 0.94% respecto a la basal, Exenatide consiguió cifras muy similares a las de insulina glargina - 1,1% y Dapagliflozina en monoterapia consiguió una reducción de - 0,77%. Los análogos de la amilina consiguieron una reducción de - 0,62%. Son cifras muy similares a las obtenidas con el uso de los antidiabéticos orales clásicos. Se ha comprobado que en todos ellos (salvo en los inhibidores de la DPP-4) se evidencia una disminución de peso. El riesgo de hipoglucemia es mínimo en todos, salvo terapia combinada con otros antidiabéticos.

A día de hoy estas nuevas estrategias en monoterapia no han conseguido demostrar ventajas en la reducción de HbA1C sobre la farmacoterapia existente de la Diabetes Mellitus tipo 2. Sin embargo, si que tienen utilidad en combinación con otros antidiabéticos clásicos como sulfonilureas, metformina, glitazonas o insulina, sin embargo, se asocian a otros efectos adversos como los gastrointestinales o infecciones. Por tanto se necesitarán más estudios para dilucidar los verdaderos efectos a largo plazo de estos fármacos y su seguridad.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus tipo 2, revisión, insulina, diabetes, farmacoterapia, inhibidor de dipeptidil peptidasa 4, inhibidor del cotransportador sodio – glucosa tipo 2, pramlantida, análogo GLP-1, glucagón – like peptide

ABSTRACT

The purpose of this paper is to review about the evidence on the effectiveness of the new treatments for Diabetes Mellitus type 2, including in this group, incretin effect drugs, Dapagliflozin and amylin analogues.

The efficacy of the different drugs have been evaluated by reducing HbA1C and its effect on patient weight.

In monotherapy, all therapeutic options have shown a significant reduction in HbA1c compared to placebo. Sitagliptin (DPP-4 inhibitor) at 24 weeks achieved a reduction in HbA1c of - 0.94% from baseline, Exenatide got very similar to insulin glargine -1.1% and Dapagliflozin (SGLT 2 inhibitor) figures alone got a reduction of - 0 , 77%. They are very similar to those demonstrated by classical oral agents. In all of them (except DPP-4 inhibitors) has been a trend to decrease in weight. The risk of hipoglycemia is minimal.

Nowadays these new strategies of treatment alone have not succeeded in demonstrating advantages in reducing HbA1C on the existing pharmacotherapy of type 2 Diabetes Mellitus. The most relevant contributions are decreasing rate of hipoglycemia and sometimes decreased weight. However if having utility in combination with other antidiabetic classics such as sulfonylureas, metformin, glitazones or insulin. Others are associated with advers effects such as gastrointestinal or infections. Therefore more studies are needed to elucidate the true long – term effects of these drugs and their safety.

KEYWORDS: diabetes mellitus, type 2 diabetes, review, insulin, diabetes medications, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP4-I, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2-I, pramlintide, glucagon-like peptide-1 agonist, GLP-1 agonist

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define la Diabetes Mellitus (DM) como un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas derivado de defectos en la secreción de insulina en su acción o en ambas. (1)

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad progresiva y epidémica, en la cual la producción de insulina disminuye según progresa dicha enfermedad, pero en el estadio inicial el hecho patológico más significativo es la resistencia a la insulina (2). Ocurre cuando el tejido adiposo, el hígado y el músculo son menos sensibles a la acción de la insulina (insulino resistencia) y las células beta del páncreas no producen suficiente insulina para compensar este estado de hiperglucemia (3). Se ha demostrado que existe una fuerte asociación entre el desarrollo de DM tipo 2 con factores genéticos muy importantes aun no conocidos combinados con hábitos sedentarios y la obesidad (4).

Es importante remarcar que la Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad con un gran impacto sociosanitario en la actualidad; tanto por las complicaciones debidas a su cronicidad como por la alta tasa de mortalidad con la que se asocia y por su alta prevalencia (y el crecimiento que se espera de la misma en el futuro) (5). Los costes que conlleva la DM tipo 2 se deben principalmente a la severidad de sus complicaciones a largo plazo, la incidencia en el cambio de hábitos de vida en el paciente y para el sistema sanitario. Lo que sí se ha demostrado es que parte de la morbilidad asociada a las complicaciones crónicas (tanto microvasculares como son la nefropatía, neuropatía y retinopatía diabética; como las macrovasculares) pueden ser reducidas en una proporción muy importante con intervenciones terapéuticas que controlen los índices de glucemia (6). Actualmente el parámetro de referencia para el control glucémico es la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (7), nos refiere el estado glucémico en los 3 meses previos a medida de la misma, además existe una correlación entre el valor de HbA1c y la con la aparición de complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares (8).

Por tanto, la DM tipo 2 es una patología que exige a toda la comunidad médica un importante esfuerzo de actualización; ya que es un área que está en constante revisión y la investigación hoy en día avanza notablemente hacia el desarrollo de nuevos tratamientos. En los últimos años se está haciendo un gran esfuerzo en este

sentido, el desarrollo de nuevas moléculas y vías de administración que ejercen su acción en los distintos aspectos fisiopatológicos de esta enfermedad (9).

Hay muchos protocolos respecto a la acción terapéutica de esta patología, sin llegar a un consenso real. Existen varias opciones farmacológicas con características diferentes cada una. Debido a este amplio abanico de posibilidades el esquema terapéutico se complica; teniendo en cuenta que la individualización del tratamiento para cada paciente es algo esencial en la DM tipo 2. Actualmente existen 5 familias de fármacos hipoglucemiantes orales clásicos; las sulfonilureas, las biguanidas, los secretagogos de acción rápida (glinidas), tiazolindionas e inhibidores de las alfa – glucosidasas (9).

Estos antidiabéticos clásicos se usan desde principios de 1950. Periódicamente se discute su inocuidad y eficacia para evitar el principal problema adverso que consiste en el daño cardiovascular en algunos casos (10). Con el lanzamiento de nuevas sulfonilureas y de metformina, que pasaron a convertirse en la primera línea de tratamiento, que parecía un nuevo esquema más beneficioso que el anterior, con el tiempo demostró que era necesario encontrar otras opciones ya que siempre aparecían fallos secundarios y era imposible evitar las complicaciones cardiovasculares (10). Y aquí es donde llega el objeto de estudio de este trabajo, de la verdadera eficacia de los antidiabéticos que ofrecen las nuevas estrategias terapéuticas. Es un tema de interés actual, con un peso en el ámbito socioeconómico muy importante, y por ello la comunidad médica se ha vuelto a cuestionar el uso de los antidiabéticos orales en varios momentos de la historia. Además, al final, muchos de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 acaban en insulino terapia (11). Este es otro de los aspectos que debería hacernos replantear la verdadera utilidad de los antidiabéticos.

La patogenia de la Diabetes Mellitus tipo 2 tiene su base en la resistencia periférica a la insulina. Pero con el tiempo, estos pacientes acaban haciendo una disfunción gradual de las células B que conducen a una situación de insulinopenia relativa o absoluta. Y en consecuencia el tratamiento con insulina es para muchos de estos pacientes la única opción posible para alcanzar los objetivos terapéuticos. Hay que tener claro que la insulina además de ser el fármaco antidiabético más antiguo, es el más efectivo (12). Con potencia hipoglucemiante ilimitada.

Por tanto, dada la relevancia de la enfermedad en la sociedad, la alta tasa de incidencia que se espera en un futuro, los altos costes de las complicaciones debido a la cronicidad de la enfermedad y el gran abanico de opciones terapéuticas que existen; es un tema de gran relevancia clínica y científica realizar revisiones sobre la situación actual del tratamiento de la enfermedad.

Como hemos comentado anteriormente el objetivo principal del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 es el control metabólico óptimo en relación con los valores de glucosa, lípidos y presión arterial. Todo ello contribuye a la reducción de las complicaciones microvasculares (13) y de la progresión de complicaciones cardiovasculares (14).

El primer escalón terapéutico lo constituyen las medidas higiénico – dietéticas. No hay que olvidar que en el manejo de estos pacientes los cambios en el estilo de vida son fundamentales; tanto en la dieta como en el ejercicio físico (15).

Lo más recomendable es un plan nutricional individualizado, respetando en la medida de lo posible las tradiciones del paciente. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad, es importante el control del aporte calórico (16). Además, otro aspecto relevante a comentar es la realización de ejercicio físico, que ayuda a mejorar el control de la glucemia, la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA) (sobre todo en jóvenes 16-19), pero también en pacientes mayores de 50 años cuando siguen con regularidad el programa físico recomendado. Este efecto se debe a la mejora de la sensibilidad de la insulina que aporta el ejercicio. En resumen, el ejercicio físico es beneficioso para controlar la glucemia, el peso y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes obesos con DM tipo 2. Sin embargo, debido a sus potenciales efectos adversos sobre algunas complicaciones, la valoración riesgo/beneficio tiene que ser individualizada (17).

Si con las medidas anteriormente descritas no se consigue un control óptimo de la glucemia hay que recurrir a opciones farmacológicas. La hiperglucemia de la DM tipo 2 tiene como base fisiopatológica el déficit en la secreción de insulina y la resistencia de la misma a los diversos tejidos periféricos. Por tanto, las dianas farmacológicas clásicas actúan sobre alguno de estos dos mecanismos.

En los últimos años se ha investigado sobre nuevas dianas farmacológicas que consigan un control óptimo de la glucemia. Los grupos farmacológicos más actuales incluyen los fármacos con efecto incretina [agonistas del glucagon – like peptide 1

(GLP-1) e inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), los inhibidores del cotransportador sodio – glucosa tipo 2 (SGLT 2; Dapagliflozina y Empagliflozina) y los análogos de la amilina (Pramlintida)]. A pesar de ello, aún queda por esclarecer la verdadera aportación de los fármacos anteriormente mencionados al tratamiento de la DM 2.

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA DM TIPO 2

Para comprender mejor el objeto de nuestro estudio, que es el análisis de la aportación clínica de las nuevas terapias hipoglucemiantes, se expone a continuación el marco general farmacológico disponible en la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad.

o BIGUANIDAS

Las biguanidas tienen como mecanismo de acción la reducción de la producción de glucosa hepática y la absorción de glucosa desde el tracto gastrointestinal; incrementando la utilización de insulina a nivel periférico aumentando así su sensibilidad a los tejidos (14). Según el documento de consenso de la ADA (American Diabetes Association) y la EASD (European Association for the Study of Diabetes), el fármaco de primera elección en pacientes con DM2 es la metformina y el inicio del tratamiento farmacológico debería coincidir en el tiempo con las modificaciones del estilo de vida (18, 19). Es el único que ha demostrado una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso.

La eficacia de la metformina fue demostrada en el estudio “The United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS). Consiguió reducir en tres años la HbA1C un -2% sin inducir ganancia de peso (por ello es de primera elección en pacientes con sobrepeso) (14). Aparte de la neutralidad en el peso y la reducción significativa de HbA1C, la metformina tiene un beneficio adicional, ha demostrado reducir de un 36% al 40% la mortalidad en todas las causas en relación con la DM2 con respecto a la terapia convencional con sulfonilureas o insulina (14). Además la reducción de la HbA1c se ha asociado a una reducción de la presión arterial, triglicéridos y

lipoproteínas de baja densidad (LDL). Algunos estudios incluso han observado una ligera reducción de peso, algo que no hace la insulina, al contrario. Es el único fármaco que ha demostrado una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso en el estudio UKPDS (20). Aunque un reciente metanálisis ha cuestionado el beneficio cardiovascular de la metformina al compararla con otros antidiabéticos (21). En un seguimiento a diez años post-ensayo se demostró un beneficio persistente en la supervivencia de los sujetos, los cuales presentaron una reducción del 33% en el riesgo de mortalidad relacionada con la diabetes y sus complicaciones (20).

Algunos de sus efectos adversos incluyen la diarrea (que es el más frecuente, además dosis-dependiente), náuseas, vómitos, flatulencia, cefalea y astenia. El riesgo de hipoglucemia es bajo. Es importante tener cuidado al utilizarla en pacientes con riesgo de acidosis láctica ya que es su efecto secundario más grave (pacientes con edad avanzada, alcohólicos, hepatópatas, deshidratados, paciente con sepsis o estados hipóxicos) (22). Existe controversia sobre si realmente la acidosis láctica se trata de un suceso causal de la metformina o si es una coincidencia ya que se ha administrado a pacientes en riesgo de desarrollar este estado de acidosis (individuos con insuficiencia renal o respiratoria en los que la metformina estaba claramente contraindicada); se ha demostrado que el riesgo de acidosis láctica no es mayor que con otros antidiabéticos orales (23). En una revisión de ensayos clínicos realizada por la Biblioteca Cochrane no se ha visto ninguna incidencia de acidosis láctica. (23)

Su eliminación es principalmente renal, por ello es importante asegurarse de la función renal del paciente antes y durante el tratamiento; de hecho las últimas guías publicadas por Health and Care Excellence (NICE) establecen que la dosificación de la metformina debería ser estimada en función del valor del filtrado glomerular que presente el paciente (24).

○ **SULFONILUREAS**

Su función principal es incrementar la secreción endógena de insulina uniéndose a un receptor específico de las células beta del páncreas; por lo tanto se presupone que será efectivo en pacientes que mantengan una mínima función pancreática. En monoterapia las sulfonilureas de segunda generación consiguieron reducir la HbA1C entre un - 0,4 – -1,9% con respecto a la basal. Únicamente un

ensayo con glimepirida demostró que la reducía un - 2,4% (sin embargo el grupo con placebo la redujo un - 1%) (25). Sus principales efectos adversos son la ganancia de peso y la hipoglucemia. En el estudio UKPDS constató una ganancia de peso de hasta 5 kg en algunos individuos del grupo de las sulfonilureas. Sí que existen evidencias de que mediante el control intensivo de la glucemia con sulfonilureas se consigue una reducción de las complicaciones microvasculares (reducción significativa $p < 0,05$). Sin embargo en relación a las macrovasculares y mortalidad no se apreciaron diferencias significativas (25).

Su eliminación principalmente es hepática. Como efectos adversos su principal efecto secundario es la hipoglucemia (favorecida por la edad avanzada, la insuficiencia renal o hepática...). La frecuencia de hipoglucemias (graves y no graves) en aquellos pacientes tratados con sulfonilureas fue la mitad que en los tratados con insulina (14). El incremento de peso observado en el inicio de terapia con sulfonilureas es menor que en el caso de la insulinización.

- **GLINIDAS**

Su mecanismo de acción es muy parecido al de las sulfonilureas. Estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas pero activando una zona distinta de unión a las sulfonilureas. Una diferencia importante con respecto a las sulfonilureas es que las glinidas son dependientes de los niveles de glucemia, tal es así que la secreción de insulina disminuye en situaciones de glucemia baja; de ahí que su posibilidad de hipoglucemia es considerablemente menor con respecto a las sulfonilureas. La concentración de insulina regresa a niveles preprandiales muy rápidamente, resultando la menor incidencia de hipoglucemia como consecuencia. El descenso de HbA1C observado con el tratamiento de glinidas en monoterapia fue de - 0,4% hasta - 0,8% de la basal. Debido a su aparición no muy lejana, no hay estudios a largo plazo que demuestren complicaciones crónicas ni su efecto sobre la mortalidad de estos pacientes. (26)

Su metabolismo es hepático, por tanto son útiles en pacientes con insuficiencia renal y en ancianos. La hipoglucemia es el principal efecto secundario de estos fármacos (aunque es menos prevalente que en los tratamientos con sulfonilureas). También se ha descrito incrementos de peso (desde 1,8 hasta 2,98 kg) (27, 28). Una de las desventajas principales de estos fármacos son las múltiples interacciones con

otros fármacos dado su metabolismo hepático, por tanto hay que tener especial cuidado en pacientes polimedicados.

○ **TIAZOLIDINDIONAS (GLITAZONAS)**

Este grupo de antidiabéticos orales actúan activando a los receptores nucleares PPAR γ cuya actividad es la regulación de la expresión de genes implicados en el metabolismo glucídico y lipídico (29). Por tanto su principal efecto es el aumento de la sensibilidad a nivel periférico (tejido muscular y graso) a la insulina, aumentando la captación y utilización de la glucosa.

Una ventaja muy importante es que no producen hipoglucemia. Su metabolismo es hepático. Las glitazonas han demostrado reducir la HbA1c entre - 1 y - 1,5% en monoterapia. Existe evidencia de que son más efectivas en pacientes con sobrepeso y obesidad (30). En relación al efecto sobre los lípidos, la pioglitazona sí que produce un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), sin efecto sobre los de LDL, mientras que rosiglitazona sí se asoció a un incremento del colesterol total. Sin embargo, en términos de morbimortalidad no hay estudios que validen el efecto. En monoterapia, las tiazolidindionas disminuyen la HbA1C desde un - 0,3% hasta un - 1,11% de la basal (31, 32). El uso de tiazolidindionas se correlaciona con un número significativo de efectos adversos. Las desventajas de este tipo de hipoglucemiantes son principalmente el aumento moderado de peso (desde 1,2 hasta 3,3 Kg) (31, 32); y redistribución de la grasa corporal. Además producen retención hidrosalina leve (predisposición a los edemas) sin que se haya evidenciado efecto trascendente. También se han descrito asociaciones de toma de tiazolidinonas con mayor riesgo de fractura, sobre todo en mujeres. La hipoglucemia producida por estos fármacos es un evento extraño; ya que no aumentan la secreción per sé de insulina. Troglitazona que fue la primera tiazolidindiona aprobada por la FDA (Food and Drugs Administration), se retiró del mercado por casos de hepatotoxicidad; y a pesar de que pioglitazona y rosiglitazona no parecen tener estos efectos se recomiendan controles regulares de la función hepática durante el consumo de estos fármacos. Si un paciente está en doble terapia (tiazolidindiona con insulina) hay que tener un especial cuidado de las reacciones de retención hidrosalina; ya que con esta combinación el riesgo se ve incrementado.

○ **INHIBIDORES DE LAS ALFA-GLUCOSIDASAS**

Inhiben de forma reversible las alfa glucosidasas, que son unas enzimas que se encuentran en el epitelio intestinal, concretamente en las microvellosidades. Estas enzimas se encargan de la degradación de oligosacáridos a monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa). Al inhibir esta función, se retrasa la absorción de los azúcares, consiguiendo así una disminución del pico glucémico posprandial (33, 34). Por lo tanto será más útil en pacientes que mantienen glucemias basales en rango pero hacen hiperglucemias posprandiales. Normalmente se suelen utilizar en tratamientos combinados (35), junto con una sulfonilurea, metformina o insulino terapia.

En monoterapia los inhibidores de las α - glucosidasas han conseguido reducir la HbA1C desde un - 0,3% hasta un - 1,3%. Aunque el efecto de disminución es significativamente más notable en pacientes con HbA1C basal de 9% (36, 37). Combinado con la insulina, la disminución de HbA1C debido a la acarbosa es de 0,5% (38, 39).

Los efectos adversos de las alfa glucosidasas son bastante frecuentes. Los más frecuentes son los gastrointestinales; como flatulencia, diarrea y dolor abdominal. Están contraindicados en pacientes que tengan trastornos intestinales y con enfermedad inflamatoria intestinal. Con respecto al peso, algunos estudios han demostrado una leve disminución de peso, por el contrario hay otros que no observan cambios en el peso de los pacientes tratados con este grupo de fármacos (40).

La probabilidad de presentar una hipoglucemia en monoterapia con inhibidores de las alfa glucosidasas es prácticamente nula, muy similar al placebo. Se ha demostrado que en un tratamiento en combinación con insulina la regulación de la hiperglucemia posprandial es más adecuada que con insulina en monoterapia (39).

○ **INSULINOTERAPIA**

La tendencia natural fisiopatogénica de la diabetes mellitus 2 es hacia una disfunción progresiva y terminal de las células beta del páncreas. Por tanto, aunque los antidiabéticos orales anteriormente comentados frenen o mejoren levemente la función de estas células, muchos de estos pacientes necesitarán insulina por la incapacidad de producción endógena. En la práctica clínica habitual, las guías recomiendan que el inicio de insulino terapia sea cuando la HbA1C supere el 7 – 7,5%

a pesar de tratamiento con otros antidiabéticos orales en dosis altas (41). En este sentido, las vías de investigación actualmente en este campo tienen el objetivo de mejorar la farmacocinética (fundamentalmente la duración de la acción) y la vía de administración de cara a mejorar la calidad de vida de estos pacientes ya que se trata de un tratamiento crónico.

Para intentar conseguir unos niveles de insulina y glucemias, tanto basales como posprandiales, que reproduzcan con mayor fidelidad a las fisiológicas, se han desarrollando los análogos de insulina. Estos pueden ser de dos tipos: de acción rápida y de acción lenta.

- Análogos de acción rápida: se caracterizan por absorberse con mucha facilidad; por lo que su comienzo de acción es más rápido, el pico más elevado y su duración más corta (42). En comparación con la insulina regular se puede destacar que el control posprandial de la glucemia fue parecido sin diferencias estadísticamente significativas en referencia a los parámetros de HbA1C (43). Gracias a sus características por farmacocinética tienen más flexibilidad de horarios en su administración. La tasa de hipoglucemias es similar a la insulina regular.
- Análogos de acción lenta: la liberación es más lenta y sin picos a diferencia de la insulina NPH. Comparando estas dos insulinas no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HbA1C (44). Aunque es cierto que presentan menor incidencia de las hipoglucemias nocturnas respecto a NPH.
- Insulina inhalada: en 2014 la FDA de EE.UU aprobó una insulina ultra-rápida inhalada para el control glucémico postprandial. Se ha visto que la absorción de esta insulina al torrente sanguíneo es más rápida que cualquier otra insulina del mercado. Tiene un inicio de acción más rápido y una duración más corta. Las reacciones adversas más asociadas fueron hipoglucemia (aunque menor que con otras insulinas), tos y dolor/irritación de garganta (45). En los metanálisis evaluados se ha observado que esta insulina tiene una eficacia levemente inferior a la subcutánea. Aunque no hubo diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes que llegaron a tener una HbA1C inferior a 7% en ambos grupos. 56 Se constató que la insulina inhalada tiene una eficacia superior a los antidiabéticos orales (41). Respecto a la ganancia de peso debida a la insulina por ser una hormona anabólica, no existen diferencias entre la insulina inhalada y la subcutánea (41).

En la tabla 1 se resumen algunas características de los antidiabéticos clásicos utilizados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. (Ver tabla 1)

Tabla 1 Efectos de los Antidiabéticos orales clásicos

FÁRMACOS	MEC. ACCIÓN	Descenso HbA1C	Hipoglucemias	Cambios en el peso
BIGUANIDAS	↓Resistencia a la insulina (a nivel hepático)	2%	Raramente	Disminución
SULFONILUREAS	Estimular la liberación de la insulina pancreática	0,4% - 1,9%	Frecuentes	Aumento
GLINIDAS	Estimular la liberación de insulina pancreática	0,4 – 0,8%	Presentes	Aumento
TIAZOLIDINDIONAS	↓Resistencia a la insulina de los tejidos periféricos	0,3 – 1,5%	No produce	Aumento
INHIBIDORES ALFA- GLUCOSIDASAS	Ralentizar la absorción de hidratos de carbono	0,3% - 1,3%	No produce	Discreta disminución
INSULINOTERAPIA	Igual a insulina endógena	1,5% – 2,5%	Frecuentes	Aumento

Debido a la irrupción de nuevas moléculas en el arsenal terapéutico surge la necesidad de establecer la eficacia y seguridad de las nuevas dianas farmacológicas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Los tres nuevos grupos sobre los que incidiremos de manera especial en nuestro trabajo son los fármacos con efecto incretina (inhibidores de la DPP-4 y análogos de GLP -1), los inhibidores del cotransportador SGLT 2 y los análogos de amilina.

○ FÁRMACOS CON EFECTO INCRETINA

En el organismo de manera natural tras el estímulo de la ingesta ciertas células intestinales secretan unas hormonas denominadas “incretinas” que tienen como acción la estimulación de las células beta del páncreas para que se produzca una secreción óptima de insulina. Estas hormonas son la principal fuente de estimulación para que los niveles de insulina en sangre tras la ingesta sean los adecuados. Las incretinas más relevantes son el GLP-1 y el (polipéptido inhibidor gástrico) GIP, que son degradadas por una enzima denominada DPP-4 en un corto período de tiempo. En este sentido los fármacos comercializados de este grupo se dividen en dos grupos según su mecanismo de acción; con un efecto mimético a GLP-1 o bien con un efecto inhibitorio de la enzima degradadora que acorta la vida media de las incretinas (inhibidores de DPP-4). Se ha visto que los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 conservan en cierta medida los efectos insulíntricos de GLP-1, pero la acción de GIP comienza a debilitarse más precozmente incluso en muchos casos se encuentra abolida (46, 47).

- INHIBIDORES DPP-4; al inhibir a esta enzima, aumentarán los niveles endógenos de incretinas (GLP-1 y GIP) por 2 - 5 veces. Al aumentar estos niveles, existirá mayor estimulación pancreática para la secreción de insulina por las células beta del páncreas, disminuirá la secreción de glucagón y reducirá el nivel de producción de glucosa en el hígado; con el fin de disminuir la glucemia postprandial (46, 47). Uno de los efectos más diferenciadores de este grupo de fármacos es que además, a largo plazo, se ha demostrado que mejora la función y aumenta el número de células funcionantes del páncreas (48, 49).
- ANÁLOGOS GLP-1; El GLP-1 es una proteína que se expresa en las células α pancreáticas y en las células L intestinales en el íleo distal y el colon fundamentalmente. Estas células L se encuentran muy próximas a la luz del intestino, por tanto el estímulo de estas células por la señal local de nutrientes y del sistema nervioso mesentérico y vascular por neurotransmisores y hormonas endocrinas desempeñan un papel fundamental en la regulación de la secreción de GLP1 (50). El GLP-1, tiene otras funciones además del estímulo de la secreción de insulina. Se ha demostrado que disminuye el trabajo a nivel de la célula β : ayuda al vaciamiento gástrico (reduce la secreción exocrina del páncreas disminuyendo el vaciamiento y la secreción gástrica) y reduce la demanda de insulina y el pico de absorción de nutrientes (51). Por ello mismo produce saciedad temprana. Además, el GLP-1 ayuda a mantener el balance glucémico postprandial ya que reduce la

secreción de glucagón de las células α del páncreas después de la ingesta. Después de su ingreso a la circulación, el GLP-1 es sometido a la rápida acción de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 DPP4 (51) como se ha explicado anteriormente, haciendo que al final el GLP-1 pierda capacidad de unión a su receptor, reduciendo la actividad insulínica (51). Por tanto, de este comentario deducimos que la actividad del GLP-1 es corta, ya que su vida media es de dos minutos aproximadamente. El GLP-1 actúa a muchos niveles sistémicos, no solo en las células β del páncreas, también en el sistema nervioso central, el corazón y las células musculares lisas de los vasos. También es importante conocer el dato de cara al tratamiento de una persona con DM2 por el daño vascular de estos pacientes ocasionado por la hiperglucemia mantenida, que tiene rol importante en la aterogénesis, aunque los mecanismos a día de hoy no están claramente establecidos (52).

○ INHIBIDORES SGLT 2

De este grupo forman parte Dapagliflozina y Empagliflozina entre otros. Comentadas la mayoría de las opciones terapéuticas que se ofrecen para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, que han demostrado reducir la HbA1C cada grupo a distinto nivel, lo cierto es que tan solo el 52% de las personas diagnosticadas de esta enfermedad han conseguido un valor medio de HbA1C por debajo del 7% (que es la recomendación de la Asociación Americana de Diabetes). Este dato ha obligado a los investigadores a iniciar nuevas vías y dianas terapéuticas siempre con perfil de seguridad aceptable para el control de la glucemia. En este caso la novedad es la diana terapéutica, que será el control del nivel de glucosa a expensas del riñón al inhibir la reabsorción de glucosa por éste (53). Por el riñón se filtran al día aproximadamente 180 gramos de glucosa (reabsorbiéndose la mayoría) (54). Esta acción está mediada por proteínas transportadoras, la más relevante SGLT2. En los pacientes con DM2 se filtran más de 180 gr, empieza a aparecer glucosuria y los transportadores se activan a más intensidad, reabsorbiendo mayor concentración de glucosa (55).

A partir de este planteamiento, nacieron los llamados inhibidores de la SGLT2, cuyo mecanismo de acción es inhibir la reabsorción renal de glucosa favoreciendo la excreción por la orina (56). Los efectos beneficiosos de este grupo de fármacos no dependen de la acción de la insulina. De ello se deduce que podrían ser de elección en aquellos pacientes en los que los secretagogos (estimulantes de la liberación de

insulina) y los sensibilizadores de insulina (mejoran su acción a nivel periférico) ya no son útiles por la disfunción progresiva de las células β . Gracias a que su acción no es dependiente de la insulina puede combinarse con otros fármacos antidiabéticos ya que el riesgo de eventos hipoglucémicos no se verá incrementado de manera importante (80). En estudios preclínicos con animales se ha demostrado que estos agentes consiguen aumentar la excreción de glucosa y disminuir la glucemia en plasma sin aumentar la secreción de insulina (57, 58).

○ **ANÁLOGOS DE LA AMILINA**

La amilina es una proteína pancreática, liberada junto a la insulina por las células beta del páncreas. Su secreción se estimula a partir de la ingesta de alimentos, agonistas colinérgicos, glucagón y GLP-1 (59). Las acciones de la amilina y sus análogos en relación a la acción hipoglucemiante es similar a la de GLP – 1, con la diferencia que la amilina no potencia la secreción de insulina.

OBJETIVOS

- Analizar la eficacia y seguridad de las nuevas estrategias farmacológicas en el tratamiento de la DM tipo 2: incretín-miméticos, análogos de la amilina e inhibidores del cotransportador SGLT 2.
- Valorar el beneficio que aportan al tratamiento de la DM tipo 2 tanto en monoterapia como en politerapia las nuevas estrategias en base a parámetros objetivos como son la reducción proporcional de la HbA1C y la pérdida de peso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información en las siguientes fuentes; PUBMED, Medline, revisiones bibliográficas y meta-análisis publicados durante el período de Abril de 2000 a Marzo de 2015, que evalúen la situación actual de los antidiabéticos orales y el resto de terapéutica hipoglucemiante en los protocolos de actuación y su rentabilidad a largo plazo; en los idiomas castellano e inglés.

Se han incluido aquellos estudios publicados de manera completa y los que lo han sido sólo en forma de resumen si son suficientemente informativos. Para ser incluidos en esta revisión los ensayos clínicos aleatorizados deberán comparar cada antidiabético en monoterapia frente a placebo o frente a cualquier otro fármaco que haya demostrado su eficacia para el tratamiento de DM tipo 2 que aporten los datos obtenidos junto con el estudio de la significación estadística de los mismos. Los estudios incluidos en esta revisión han de ser de una calidad media - alta evaluada mediante la escala de Jadad con una puntuación mínima de 3 (conocida también como sistema de puntuación de calidad de Oxford), Jadad A et al, 1996 (60).

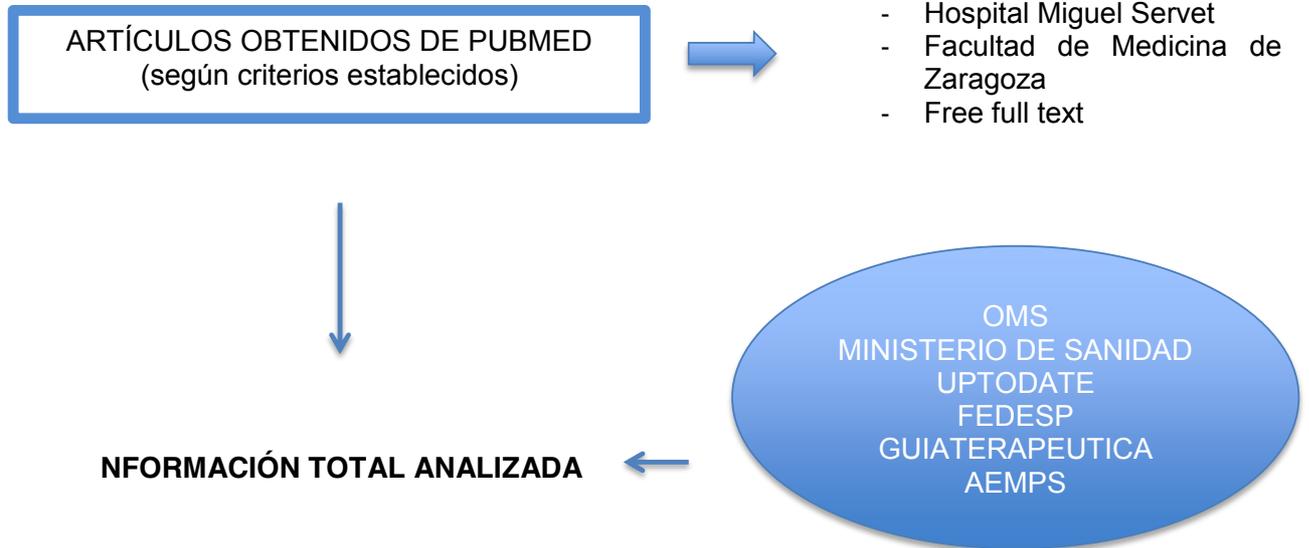
Estrategia de búsqueda

PUBMED

((("diabetes mellitus, type 2" [MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus" [All Fields] OR "type 2 diabetes" [All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "treatment" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields])) AND ((Clinical Trial [ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp] OR Review[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND "2000/04/09"[PDat] : "2015/04/07"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

OTRAS FUENTES

También se ha recogido información de la página de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ministerio de Sanidad de España y otras fuentes no oficiales como son www.guiaterapeutica.net, www.uptodate.com/es (herramienta muy utilizada en la práctica clínica por ser un método bastante útil y sencillo muy orientado a la medicina basada en la evidencia), www.fedesp.es, (Federación de Diabéticos Españoles) y www.aemps.gob.es (Agencia Española del Medicamento).



Agrupación de los resultados

Inicialmente se recogieron sobre la búsqueda 53 artículos, la mayoría revisiones y metanálisis. Estos artículos recogían información general sobre los antidiabéticos disponibles en el momento del estudio. Ha resultado de especial interés aquellos que medían la eficacia en base al porcentaje de reducción de HbA1C y la pérdida de peso.

Como criterios de inclusión, se han revisado ensayos clínicos en pacientes que partían con una HbA1C basal entre 7% y 11%, deben estar controlados por placebo, ser randomizados, a doble o triple ciego. La búsqueda se ha acotado a 15 años. De los 67 artículos que se encontraron en la búsqueda, 45 cumplían criterios de inclusión.

RESULTADOS

Los trabajos revisados de los nuevos fármacos introducidos en el arsenal terapéutico con utilidad en el tratamiento de la diabetes en los últimos 15 años, los hemos agrupado según sus mecanismos de acción para proceder al análisis de los resultados.

FÁRMACOS CON EFECTO INCRETINA

- INHIBIDORES DPP-4;

Para evaluar su eficacia como hipoglucemiantes se exponen a continuación los datos de reducción de la HbA1C con los distintos fármacos de la familia usados en monoterapia, en estudios comparados con placebo a doble ciego en pacientes que solo habían sido tratados con dieta y ejercicio previamente. El primero que se comercializó y se empezó a utilizar de esta familia fue la sitagliptina, que es un potente y reversible inhibidor de la DPP-4. En un ensayo clínico randomizado, doble ciego y controlado por placebo se vio que la reducción de la HbA1C en 24 semanas fue de hasta - 0,94% con respecto a la basal frente al con una diferencia estadísticamente significativa frente al placebo ($P < 0,001$) (método estadístico ANCOVA para la comparación de ambos grupos) (ver figura 1) (61). Para la evaluación de eficacia de Vildagliptina se ha revisado un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, multicéntrico controlado por placebo; en dicho estudio consiguió reducir la HbA1C en - 0,7% - 1,1% (-0,9 +/- 0,2%) ($P < 0,001$) en 24 semanas, método estadístico ANOVA (ver figura 2) (62). En el estudio revisado para la eficacia de saxagliptina incluyó una cohorte principal con HbA1C entre 7 y 10 % y otra cohorte con índices de HbA1C superiores al 10% ambas controladas por placebo; en la que se centran los resultados del estudio es en la cohorte principal donde se consiguió un significativo decrecimiento de la HbA1C del - 0,54% en 24 semanas ($P < 0,0001$) (63). Y Alogliptina en un estudio randomizado, multicéntrico a doble ciego, controlado por placebo demostró que la reducción de la HbA1C fue significativa ($P < 0,001$), disminuyendo - 0,59% en el grupo de Alogliptina y - 0,02% en el de placebo, en 24 semanas, método estadístico ANCOVA) (64). (Ver figura 3)

Figura 1 Reducción HbA1C Sitagliptina (61)

Imagen tomada de "Aschner P et al. Effect of the dipeptidyl peptidase - 4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glucemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29 (12):2637-7."

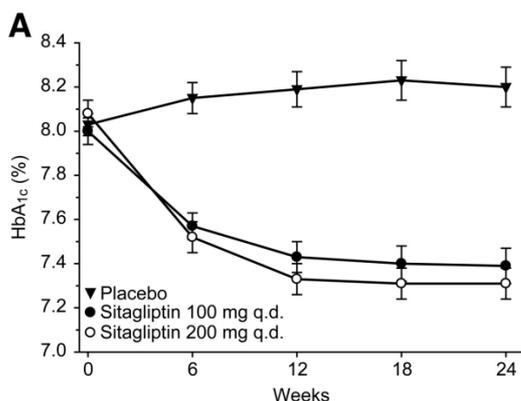


Figura 2 Reducción HbA1C Vildagliptina (62)

Imagen tomada de "Pi - Sunyer F. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug - naive patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin. Pract. 2007 Apr; 76 (1):132-8."

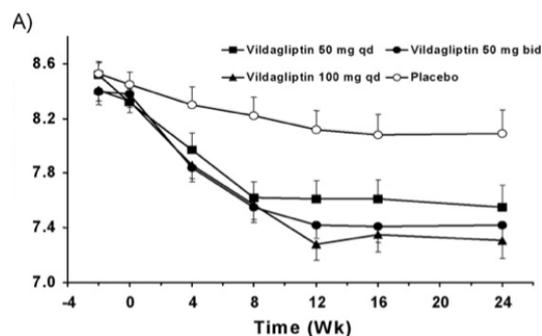
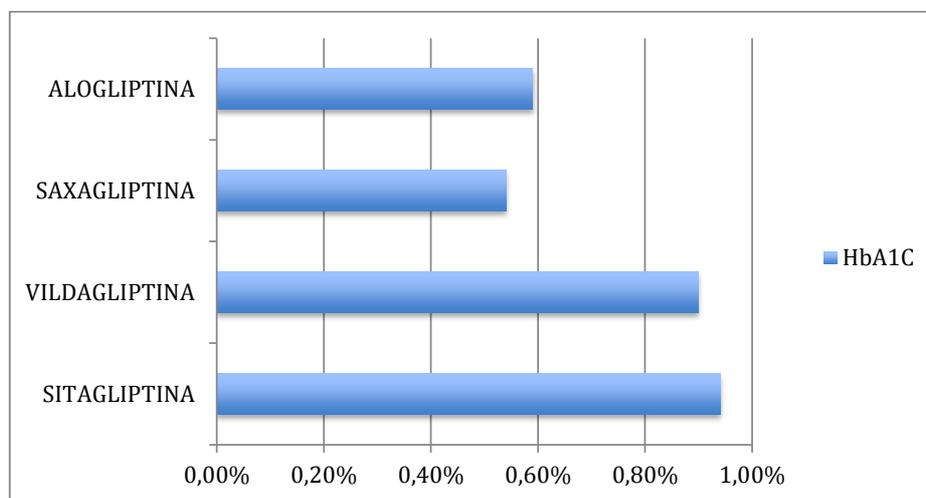


Figura 3. Reducción de HbA1C con inhibidores de DPP - 4 en monoterapia, 24 semanas:



En otros estudios que han evaluado el impacto de estos fármacos en combinación con otros grupos de hipoglucemiantes, se ha visto que estos fármacos han conseguido en combinación con una sulfonilurea o una tiazolidindiona disminuir la HbA1C desde un - 0,3% hasta un - 0,71%. En un estudio para valorar la eficacia de

sitagliptina en combinación con pioglitazona, multicéntrico, randomizado, a doble ciego, controlado por placebo a las 24 semanas se consiguió una reducción de - 0,70 % en la HbA1C ($P < 0,001$, IC95% - 0,85 a - 0,54) (65). En otro estudio a los pacientes mal controlados con metformina se les añadió placebo o sitagliptina a su tratamiento aleatoriamente. A las 24 semanas se vio una reducción significativa de la HbA1C de - 0,65% con respecto a la basal ($P < 0,001$) (IC 95% - 0,77 a - 0,53) (66). Para evaluar la eficacia de la combinación de la sitagliptina junto con insulina se ha tomado como referencia un estudio de pacientes mal controlados con insulino terapia a los que se les asignó de manera aleatoria tratamiento con Sitagliptina o con placebo durante 24 semanas (en el 75% de los pacientes controlados con insulina y placebo se les adicionó metformina). A las 24 semanas el grupo tratado con sitagliptina obtuvo una reducción de la HbA1C del - 0,6% en comparación con el grupo de placebo (0,0%) ($P < 0,001$) (67).

Con respecto a la otra variable importante, a la hora de tratar a un paciente con DM2 y que también nos orienta a evaluar su eficacia y supervivencia es la ganancia de peso. Para su evaluación se ha tomado como referencia un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (68). En el caso de sitagliptina se vio una reducción de 0,254 kg, Saxagliptina 0,2 kg, la Vildagliptina consiguió una reducción de 0,165 kg. Todo ello recogido en estudios con una duración de 24 – 26 semanas (68). Por lo tanto de estos datos se puede deducir que los inhibidores de la DPP-4 se asocian con una tendencia a la pérdida de peso pero no tan significativa como la que tienen los agonistas de la GLP-1. En cuanto al porcentaje de pacientes que presentaron hipoglucemia como efecto adverso, la frecuencia más alta se encontró con Saxagliptina, con un (3,4%). Seguida de Sitagliptina (3,1%), y por último Vildagliptina (1,4%) (68). (Ver Tabla 2)

En 2008 la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y el Centro para Evaluación de Drogas e Investigación (CDER) publicaron unas guías dirigidas a la industria farmacéutica sobre la investigación en el campo de la DM2 y la evaluación del riesgo cardiovascular de los nuevos antidiabéticos. En este sentido el requisito indispensable fue que los nuevos medicamentos encaminados a registrarse deben demostrar que “no están asociados con un aumento significativo del riesgo cardiovascular”. Los ensayos clínicos más rigurosos que evalúan la eficacia y seguridad de estos fármacos siguen en proceso y se espera que dentro de 2 años estén disponibles sus resultados. Mientras se esperan los resultados, en la búsqueda bibliográfica sí que hemos encontrado varios metaanálisis (en los que se incluyen algunos resultados de los estudios en fase 2 y 3 anteriormente comentados) sobre el

impacto de los inhibidores de la DPP-4 en el riesgo cardiovascular. En los análisis de forma aislada de cada uno de los fármacos de esta familia se ha encontrado que linagliptina y saxagliptina disminuyen significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 (69, 70, 71).

Una de las ventajas que presenta este grupo deriva de sus propiedades farmacocinéticas es que la dosis es única diaria en muchas de ellas; y la posibilidad de administrarlas por vía oral, hecho muy positivo a la hora de la adherencia al tratamiento de estos pacientes cuya medicación será de por vida. Aunque es cierto que la mayoría de ellos necesitan ajustes por función hepática y renal. Como efectos adversos incluye la nasofaringitis, la infección de vías superiores y el dolor de cabeza. En cuanto a efectos adversos gastrointestinales no se han visto diferencias estadísticamente significativas (61, 65). El uso de sitagliptina se relacionó con una mayor incidencia de dolor de espalda, osteoartritis y extremidades (66). Ventajas de los inhibidores de la DPP-4 son la neutralidad en la ganancia o pérdida de peso. Además no existe prácticamente riesgo de hipoglucemia porque las incretinas se liberan en respuesta a un estímulo prandial.

- ANÁLOGOS GLP-1;

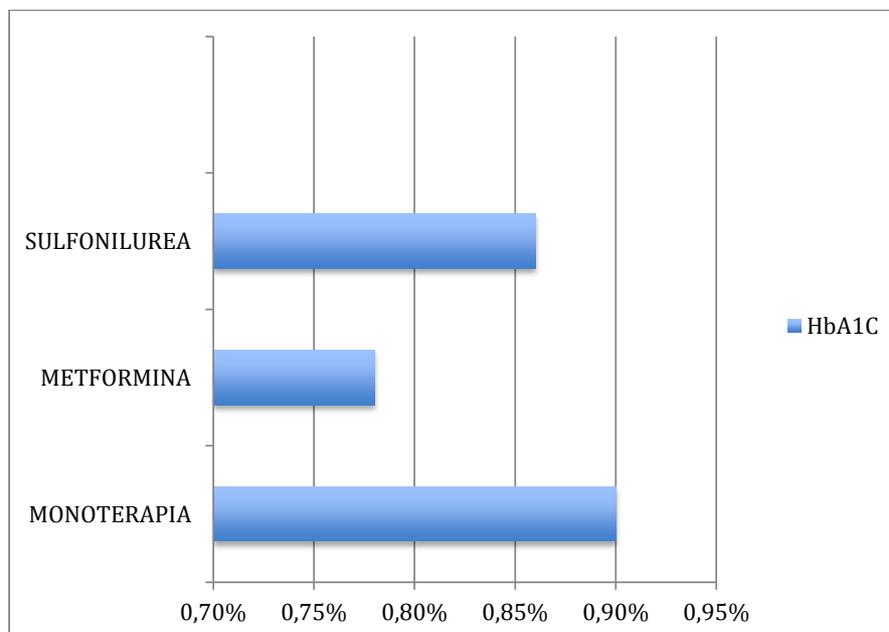
Los dos fármacos más representativos de este grupo son exenatida y liraglutida.

Exenatida se administra dos veces al día por vía subcutánea. Consigue potenciar la acción del GLP-1 hasta 3 veces en relación a la reducción de la glucemia (72). La secreción de la insulina solo se estimula la secreción en condiciones de normoglucemia e hiperglucemia. Una de las acciones más favorables de este fármaco es que mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la secreción basal y posprandial del glucagón equilibrando la glucemia en sangre tras la ingesta (73, 74). Este fármaco como efecto beneficioso adiciona, estimula la formación de islotes en el páncreas (75). La potencia en monoterapia de este fármaco se ha evaluado mediante un estudio a doble ciego, controlado por placebo y multicéntrico. En este estudio se evidenció una reducción de HbA1C del - 0,7% a - 0,9% en función de la dosis (5 y 10 microgramos respectivamente) ($P < 0,003$ para Exenatida 5 mcg y $P = 0,001$ para Exenatida 10 mcg), frente a la reducción evaluada con el placebo que fue del - 0,2% (76). En un estudio comparativo frente a insulina glargina realizado en pacientes con mal control glucémico previamente tratado con metformina, Exenatida

proporcionó una reducción similar a la insulina en la HbA1C - 1,11% demostrando no inferioridad, (IC 0,123 a 0,157), pero menos episodios de hipoglucemia en comparación con insulina glargina (75). Además, Exenatida tuvo también un efecto favorable sobre la pérdida de peso, a pesar de una tasa más alta en efectos adversos gastrointestinales que insulina glargina. Se vio que a las 26 semanas de tratamiento en el grupo tratado con exenatida más pacientes consiguieron presentar una HbA1C < 7% que en el grupo de insulina glargina (P = 0,036) (77).

Exenatida en combinación con sulfonilurea, en un estudio randomizado, triple ciego y controlado por placebo, (con dos brazos uno de ellos administrando 5 mcg y otro 10 mcg de Exenatida) consiguió una reducción de hasta - 0, 86 +/- 0,11% de la HbA1c en el brazo de 10 mcg y de - 0,46 +/- 0,12% en los de 5 mcg; frente a placebo que solo obtuvo una reducción de - 0,12 +/- 0,09% (P = < 0,001) a las 30 semanas del estudio (78). En otro ensayo clínico de características similares al anterior comentado se quiso evaluar la potencia de Exenatida en combinación con metformina controlado por placebo. Los pacientes que habían sido tratados con metformina en combinación con Exantida obtuvieron una reducción de - 0 ,78 +/- 0,10% en el brazo tratado con 10 mcg de Exenatida, de -0,40 +/- 0,11% con 5 mcg y de +0,08 +/- 0,10% en el grupo de placebo (P = 0,002) (79). (Figura 4)

Figura 4: Reducción de HbA1C con Exanatida sola o combinada:



Los análogos del GLP – 1 se relacionan con una pérdida de peso (80). Exenatida ha logrado la reducción del 15% de la grasa corporal del tronco, un 11% en la reducción de peso total y un 5% en el perímetro abdominal. Incluso en algunos estudios se ha visto un incremento del 12% de la adiponectina (81). En números absolutos Exenatida ha demostrado una reducción del peso de 2,41 kg en 26 semanas (81). En cuanto a la frecuencia de hipoglucemias asociadas a exenatida es similar a la de los sujetos tratados con insulina (82). Sus principales efectos secundarios son las náuseas que aparecen hasta en un 45% de los pacientes; además de vómitos y cefaleas principalmente (73). (Ver Tabla 2)

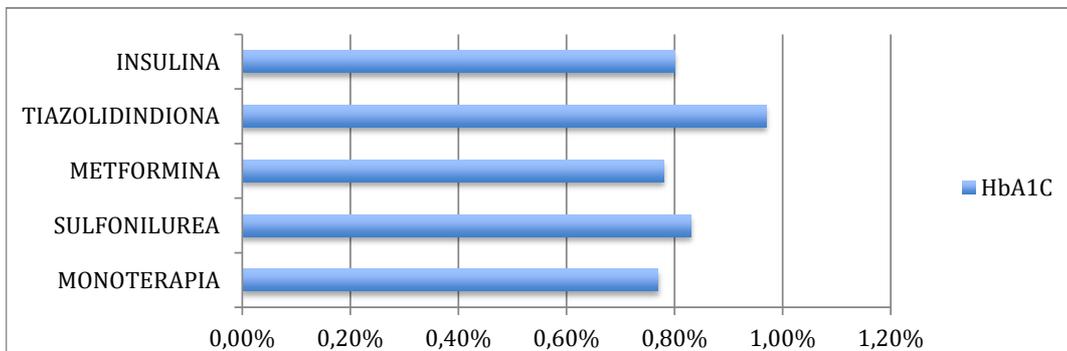
Liraglutida es el otro fármaco más representativo de este grupo. Las acciones y efectos adversos por tratarse de un análogo de la GLP-1 es similar a lo comentado con exenatida. La diferencia es que Liraglutida precisa tan solo una inyección diaria. Otro estudio ha demostrado que la reducción de HbA1C fue mayor con Liraglutida en comparación con Exenatida (aunque en relación a variables como la pérdida de peso o el incremento de masa de células beta fueron parecidos) (83). En términos absolutos Liraglutida demostró una reducción en el peso de 1,66 kg en 26 semanas. Por tanto, la reducción del peso es mucho más significativa en este grupo que en el caso de los inhibidores de la DPP-4 (84). Otro efecto importante de los agonistas de GLP-1 es la reducción de la presión arterial, de manera notable (85). Este es un hecho importante ya que la hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular muy bien estudiado que predispone a enfermedades como el infarto agudo de miocardio. Estos fármacos han demostrado reducir la presión arterial sistólica y diastólica. Aunque el mecanismo molecular de dicho efecto no está bien conocido se vincula con la inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, efectos catecolaminérgicos o efectos directos en la vasculatura periférica (86).

En la última década la incorporación de este grupo de hipoglucemiantes ha cambiado la perspectiva del tratamiento de la DM2. uno de los efectos adversos más graves de los antidiabéticos clásicos es la hipoglucemia. Exenatide reduce de una manera muy importante los eventos de hipoglucemias. Además ayuda de manera moderada al control del peso, que podría resultar un hecho importante para los pacientes. También es muy importante el hecho de que ejercen un efecto protector a nivel cardiovascular. No obstante, a día de hoy, los mecanismos de acción del GLP-1 no están establecidos en su totalidad y se requerirá mayor investigación para potenciar sus otros posibles usos en la terapéutica habitual.

INHIBIDORES SGLT 2

En un ensayo clínico de fase 3 randomizado, a doble ciego, controlado por placebo para evaluar la eficacia de Dapagliflozina en monoterapia se observó una reducción de la HbA1C de - 0,77% con una dosis diaria de 10 mg durante 24 semanas (P = 0,0005 vs. placebo) (87). En pacientes tratados con sulfonilureas a los que se les añadió dapagliflozina en un ensayo clínico, randomizado a doble ciego y multicéntrico se consiguió una reducción de la HbA1c de un - 0,83% en los tratados con 10 mg (P = < 0,0001 vs placebo) (88). En otro ensayo similar al anterior, se quiso evaluar la potencia de Dapagliflozina en combinación con metformina. La reducción en este caso de la HbA1C fue de - 0,78% en pacientes tratados con 10 mg (P = < 0,0001 vs placebo) a las 102 semanas del estudio (89). Para ver el efecto que tienen estos fármacos en combinación con insulina se ha revisado un estudio randomizado, doble ciego, controlado por placebo y multicéntrico con pacientes mal controlados con insulino terapia, se vio una reducción de la HbA1C del - 0,6% al -0,8% en los pacientes tratados con dapagliflozina en comparación con el - 0,4% del grupo placebo (P = <0,001) en 24 semanas (90). También se evaluó la eficacia de Dapagliflozina en combinación con una tiazolidindiona (Pioglitazona). Para ello se ha revisado un estudio randomizado, a doble ciego, controlado por placebo en pacientes previamente tratados con 30 mg o más de Pioglitazona. A las 24 semanas del estudio se vio que el tratamiento en combinación con dapagliflozina a 10 mg los pacientes lograron una reducción de la HbA1C del - 0,97% frente a - 0,42% que obtenía el grupo controlado por placebo P = < 0,0001) (91). (Ver figura 5)

Figura 5: Reducción de HbA1C con Dapagliflozina en monoterapia y en combinación con otros fármacos antidiabéticos:



Respecto a la pérdida de peso, la administración de dapagliflozina y placebo consiguieron resultados similares. Por lo tanto se podría atribuir en principio este efecto a la dieta y ejercicio asesorados durante el estudio. Sin embargo, a las 102 semanas de tratamiento con este fármaco, la pérdida de peso constatada fue de 1,7 kg, mientras que en el caso de los pacientes que recibieron placebo se observó una ganancia media de 1,4 kg (89) (Ver Tabla 2).

Los pacientes con diabetes mellitus 2 que por la progresión de su enfermedad acaban requiriendo insulina también han sido evaluados para mostrar la utilidad de este fármaco en sus circunstancias. Se ha visto que la dosis media diaria de insulina, en los pacientes abocados a su uso, fue discretamente menor en el grupo de pacientes de un estudio tratados con dapagliflozina en comparación con los tratados con placebo, en el que las necesidades de insulina aumentaron (90).

Otro parámetro evaluado en este estudio fue la presión arterial. Se ha observado una modesta reducción en la presión sistólica de 1 – 5 mmHg, y de la diastólica de 1 – 3 mmHg (87, 89). El riesgo de hipoglucemia con dapagliflozina es bajo en monoterapia (0 – 2,9%). Sin embargo cuando se asocia a metformina, sulfonilurea o insulina el riesgo aumenta notablemente (87).

Respecto a los efectos adversos que produce este fármaco; la mayoría reportado en los estudios son dolor de cabeza, diarrea, nasofaringitis y dolor de espalda (87, 89). No se han observado cambios relevantes en la función renal (algunos de los parámetros medidos al respecto fueron albuminuria, niveles de electrolitos...) (87). Se ha observado una disminución constante en todos los pacientes tratados con este fármaco de la concentración de ácido úrico en sangre. Aunque el mecanismo es desconocido, puede que merezca la pena una evaluación más profunda por la posible asociación entre el nivel de ácido úrico, riesgo cardiovascular y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (92).

ANÁLOGOS DE LA AMILINA

Como representante de este grupo de medicamentos está la pramlintida, que es un análogo sintético de la amilina endógena. Es una molécula mejorada, que impide la agregación natural de la amilina endógena haciendo que se transforme en una molécula insoluble, perdiéndose así la eficacia de la misma (96). El mecanismo de acción de esta molécula es diferente en relación a las dianas terapéuticas del resto de antidiabéticos orales. Los receptores de la amilina a los que se une se localizan fundamentalmente en el sistema nervioso central. Desde allí regula funciones autónomas de órganos como el páncreas y el tracto gastrointestinal. Desde el páncreas controla la inhibición de la secreción de glucagón postprandial evitando así la gluconeogénesis hepática. Su efecto en el aparato digestivo se ha visto que está en relación con un retardo del vaciamiento gástrico, haciendo que la absorción de la glucosa en el intestino sea más lenta y progresiva (95, 96, 97). Otros de los efectos de pramlintida es actuar sobre el centro de la saciedad a nivel central, disminuyendo la sensación de hambre, reduciendo así la ingesta de alimentos (98,99).

En relación a la evidencia de esta molécula, en el ensayo clínico aleatorizado y controlados con placebo en pacientes previamente tratados con antidiabéticos clásicos se vio que este fármaco redujo la HbA1C al -0,62% en 52 semanas, una proporción más elevada que el placebo ($P < 0,05$) (97). En los mismos estudios se observó una pérdida de peso de aproximadamente 2,2 kg con respecto al placebo (98). Como se ha comentado anteriormente, Pramlintida no potencia la secreción de insulina, por lo tanto por sí solo no produce hipoglucemia. Pero se debe tener en cuenta en los casos en los que se utilice en terapia combinada con insulina que se deben ajustar las dosis e incluso reducirlas (Ver Tabla 2). Respecto a sus efectos adversos, la mayoría de los descritos son gastrointestinales. Las náuseas aparecen en el 25% de los pacientes (de manera leve/moderada y más acusado al inicio del tratamiento) (97). En algunos pacientes también ha aparecido cefalea y vómitos. La vía de administración es subcutánea y antes de la ingesta.

Tabla 2: Efectos sobre el peso, la glucemia y la HbA1C de las nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de la DM tipo 2.

	Mecanismo de acción	Descenso HbA1C	Hipoglucemia	Cambios en el peso
Inhibidores DPP – 4	Inhibición dipeptidil – peptidasa 4	0,54% - 0,94%	No produce (más notable con Saxagliptina y Sitagliptina)	Disminución muy leve (0,2 kg)
Análogos GLP – 1	Mimetizar acciones GLP-1 endógeno	0,90%	No produce	Disminución (2,41 Kg)
Inhibidores SGLT 2	Regulación de la reabsorción de glucosa a nivel renal	0,77%	No produce	Disminución (1,7 Kg)
Análogos de la amilina	Ralentizar la absorción de hidratos de carbono	0,62%	No produce	Disminución (2,2 Kg)

DISCUSIÓN

El objetivo del tratamiento de la diabetes es el control glucémico, objetivable por diversos parámetros, principalmente la HbA1C (7). A día de hoy el fracaso del tratamiento gran parte de esta población se debe en parte a las limitaciones que ofrecen las opciones terapéuticas actuales. Como hemos visto muchos medicamentos se encuentran asociados a efectos secundarios que limitan su uso; el más grave de los cuales es la hipoglucemia (secretagogos e insulina principalmente) o también gastrointestinales (metformina, exenatida, inhibidores de alfa - glucosidasa).

En general todas las nuevas opciones terapéuticas presentadas tienen un efecto hipoglucemiante adecuado en monoterapia, ya que todas ellas presentan diferencias significativas en la disminución de HbA1C en comparación con el placebo. A pesar de ello, los resultados son muy similares a los antidiabéticos clásicos (61, 62, 75, 87) Los últimos avances en investigación van encaminados hacia mejorar la seguridad de los fármacos, intentando disminuir los eventos de hipoglucemias e inducir la reducción de peso en vez de la ganancia (ya que la insulina es una hormona anabolizante, y por tanto en los pacientes con diabetes mellitus durante la insulino terapia tienden a la ganancia de peso).

Respecto a los inhibidores de la DPP 4, en monoterapia Sitagliptina consiguió una reducción de la HbA1C de -0,94% ($P < 0,001$) (61) y Vildagliptina de - 0,90% ($P < 0,001$) (62). Son los que mayor potencia hipoglucemiante han demostrado, resultando muy similares entre sí. En pacientes en tratamiento con sulfonilurea o metformina en los que no se ha alcanzado un buen control de perfil glucémico podrían constituir una buena opción para el tratamiento de segunda línea (65, 66, 67). Otra ventaja adicional que se ha visto en estos fármacos es un posible efecto protector en relación al riesgo cardiovascular (69, 70, 71). En relación a la pérdida de peso los inhibidores de DPP – 4 no ocasionan una reducción significativa del mismo ya que en el mejor de los casos no supera los 0,254 Kg a las 24 semanas de tratamiento. Lo que puede explicarse por las fluctuaciones normales del peso o al seguimiento de la dieta y ejercicio que también se aconseja a estos pacientes, sin que necesariamente tenga trascendencia clínica (68). Una de las ventajas importantes que aporta este grupo de fármacos es en relación a la incidencia de hipoglucemia como efecto adverso. En general son fármacos seguros y con buena tolerancia (61, 62, 63, 64). Además la dosis en muchos de los fármacos de esta familia es única diaria, lo cual facilita el tratamiento.

Dentro del grupo de análogos de GLP-1, en un estudio comparativo de exenatida con insulina se constató que la capacidad en reducción de HbA1C es similar (77). En cuanto al efecto en el peso de los pacientes, exenatida se vincula con una reducción de peso (75, 81). Con estos datos, podemos deducir que Exenatida podría constituir una buena opción terapéutica de segunda línea en el tratamiento de la DM 2 (78, 79) con la ventaja de la reducción de peso frente a la ganancia que se produce en la insulinoterapia. También son fármacos que por su efecto incretín – mimético presentan una incidencia hipoglucemia mínima. Debemos recordar que la aparición de hipoglucemias como efecto adverso en pacientes tratados con insulinoterapia es uno de los más frecuentes y graves. Sin embargo, en estudios comparativos se advirtió que hay un porcentaje más amplio de pacientes que abandonan el tratamiento con exenatida que los que están siendo tratados con insulinoterapia. Esto puede ser atribuido a sus efectos adversos gastrointestinales (75). Otra desventaja de exenatida es su vía de administración, que al igual que la insulina es por vía subcutánea, hecho que limita la adherencia al tratamiento (75). En terapia combinada en pacientes que no llevan buen control glucémico con terapia oral Exenatida puede perfilarse como una opción para el tratamiento de segunda línea en combinación con otros antidiabéticos (79, 78). En los artículos revisados se ha analizado el efecto de reducción de peso aunque todavía no se pudo establecer la repercusión clínica de este hecho en el curso de la enfermedad (81). En conclusión, se necesitarán más estudios para dilucidar el verdadero efecto de una reducción de peso a largo plazo, y si puede establecerse una asociación con la mejora en la sensibilidad periférica a la insulina.

En el caso de los inhibidores del cotransportador SGLT 2, en monoterapia han demostrado ser eficaces frente a placebo, dapagliflozina consiguió una reducción de la HbA1C en monoterapia frente a placebo de $-0,77\%$ ($P = 0,0005$) (87) si bien su eficacia como antidiabético no es superior a la de los clásicos y no aporta ventajas respecto a la farmacoterapia de la DM 2 ya existente. La falta de experiencia en su utilización, la ausencia de importantes beneficios clínicos y su elevado coste nos inducen a restringir su utilización (87). Sin embargo ha demostrado ser una opción factible en el caso de que exista mal control glucémico con terapia clásica (89 - 91) por lo que puede asociarse a metformina, sulfonilureas o la propia insulina; permitiendo disminuir la dosis de esta. Raramente producen hipoglucemias sobre todo si se utilizan en monoterapia. Estos compuestos, al aumentar la concentración de glucosa en el filtrado glomerular, podrían inducir a pensar que la función renal podría verse comprometida, sin embargo durante los ensayos clínicos con dapagliflozina se siguió

un control exhaustivo de la función renal y no se evidenció una disminución de misma en ninguno de los estudios (87- 90).

Respecto a los análogos de amilina, no aportan muchas ventajas a la farmacoterapia actual de la DM 2. Su eficacia en la reducción de la HbA1C es de - 0,62% en 52 semanas ($P < 0,05$) (97). Además otro de los inconvenientes es que su vía de administración es subcutánea, lo cual no facilita la adherencia al tratamiento de los pacientes, que requerirán más inyecciones al día que con la insulinoterapia sola las hipoglucemias aparecen cuando se combina con insulinoterapia, rara vez ocurren en monoterapia (97).

CONCLUSIONES

Los fármacos incretín-miméticos que actúan como inhibidores de la DPP-4, disminuyen de forma significativa el porcentaje de Hb1Ac frente a placebo, siendo más marcado con sitagliptina y vildagliptina, sin ocasionar una pérdida de peso valorable. Por otra parte, linagliptina y saxagliptina se han asociado con una disminución del riesgo cardiovascular. Los fármacos incretín-miméticos que actúan como análogos de GLP-1, como exenatida, disminuyen de forma significativa el porcentaje de Hb1Ac frente a placebo en tratamiento a largo plazo, provocando una pérdida de peso superior a los inhibidores de la DPP-4. Los fármacos incretín-miméticos han mostrado ser útiles en el tratamiento de la DM2 en combinación con otros fármacos antidiabéticos, como sulfonilureas, metformina, glitazonas o insulina, actuando como coadyuvantes.

Dapagliflozina, un inhibidor del SGLT2, no ha mostrado ventajas frente a la terapia farmacológica actual en monoterapia, pero resulta de utilidad en tratamiento combinado con otros antidiabéticos cuando éstos no son suficientes para el control de la glucemia. Pramlintida, un análogo de amilina, no ha mostrado suficiente evidencia de aportar ventajas al tratamiento de la DM 2.

Con respecto a los efectos adversos que presentan los fármacos revisados, suelen ser de carácter leve (aunque en el caso de Exenatide estos efectos ocasionan el abandono del tratamiento). Son de predominio en aparato digestivo. Una de las ventajas más importantes que nos ofrecen las nuevas estrategias es que el riesgo de hipoglucemia es mínimo.

GLOSARIO

- DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2
- HbA1C: hemoglobina glicosilada
- GLP-1: glucagon – like peptide
- DPP-4: dipeptidil peptidasa 4
- SGLT 2: sodium-glucose cotransport type 2
- ADA: American Diabetes Association
- ESAD: European Association for the Study of Diabetes
- UKPDS: The United Kingdom Prospective Diabetes Study
- NICE: Health and Care Excellence
- FDA: Food and Drug Administration (U.S.)
- GIP: polipéptido inhibidor gástrico
- CDER: Centro para evaluación de drogas e investigación

Agradecimientos;

Me gustaría agradecer sinceramente a mi tutora de Trabajo de Fin de Grado, Dña. M^a Ángeles Sáenz Galilea, por su esfuerzo, dedicación, paciencia y seriedad. Sus conocimientos y orientaciones han sido fundamentales para el desarrollo del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999.
2. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004; 8(45): 1-57
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:S33-S49
4. Zhang X. et al. Genetic polymorphism of APOB is associated with diabetes mellitus in sickle cell disease. *Hum. Genet* 2015 May;30.
5. Arrieta F et. al Estimation of the economic and health impact of complications of type 2 diabetes mellitus in the autonomous community of Madrid (Spain). *Endocrinol Nutr.* 2014 Apr;61(4):193-201.
6. Inoriza JM, Pérez M, Cols M, Sánchez I, Carreras M, Coderch J. An analysis of the diabetic population in a Spanish rural are: morbidity profile, use of resources, complications and metabolic control. *Aten Primaria* 2013 Nov; 45 (9): 461 – 75.
7. D Kaiser and E Oetjen. Something old, something new and something very old: drugs for treating type 2 diabetes. *Brithish Journal of Pharmacology* 2014; (171): 2940 – 2950
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140-149
10. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research. *BMJ* 2009;339:b4731
11. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004; 8(45): 1-57.

12. Garber AJ. Restaging insulin therapy for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11 Suppl 5:1–5
13. Glucophage (metformin hydrochloride) tablet [product information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2001.
14. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ.* 1995;310:83-88.
15. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister L, Hoogwerf BJ, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M: Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25:148-198.
16. American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Position Statement). *Diabetes Care* 2002;25(Suppl):S50-S60.
17. Sagarra R, Costa B, Cabré JJ, Solà-Morales O, Barrio F. Lifestyle interventions for diabetes mellitus type 2 prevention. *Rev Clin Esp (Barc).* 2014 Mar; 214 (2): 59-68
18. Nathan DM et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721 y *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–1972.
19. Heine RJ, Diamant M, Mbanya JC, Nathan DM. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: the end of recurrent failure?. *BMJ* 2006; 9: 1200-1204.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Group. *Lancet.* 1998; 352: 854-65.
21. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2012; 9: e 1001204.
22. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heartfailure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ.* 2007; 335:508-512.
23. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database. Syst Rev.* 2002; 2: CD002967

24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. CG 87. May 2009
25. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:2244-2248.
26. Combo. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento revisado por la SED y por el Grupo de Diabetes de la SEMFYC. *Av Diabetol* 2004; 20(2):77-112.
27. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al. Comparison of glycaemic control and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes during treatment with either repaglinide or metformin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;60:161-162.
28. Horton ES, Foley J, Clinkingbear C, et al. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1660-1665.
29. Yki Jarvinen, H. Thiazolidinediones. *N Engl Med* 2004; 351: 1106-1118.
30. Gomis de Barbara R y col. Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol* 2005; 21(Supl.1): 194-238.
31. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1605-1611.
32. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:308-315.
33. Precose (acarbose) tablet [product information]. Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc; 2011.
34. Glyset (miglitol) tablet [product information]. New York, NY: Pharmacia & Upjohn Co; 2012.
35. Roura Olmeda P, Mata Cases, M, Cano Pérez JF. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Aten Primaria* 2005; 35: 229-232.
36. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;59:37-42.
37. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, et al. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83: 1515-1522.
38. Yang G, Li C, Gong Y, et al. A prospective, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of preprandial and prandial insulin in

- combination with acarbose in elderly, insulin-requiring patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15:513-519.
39. Schnell O, Mertes G, Standl E, et al. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:853-858.
 40. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;59:37-42.
 41. Mata M, Muñoz M. Nuevas insulinas. *Aten Primaria* 2005; 36 (3): 126-128.
 42. Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2003; 28 (2): 41-49.
 43. Hirsch IB. Insulinanalogues. *N Engl J Med* 2005;352(2):174-183.
 44. Duckworth W, Davis SN. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *J Diabetes Complications* 2007; 21(3): 196-204.
 45. Afrezza Inhaled Insulin: The Fastest-Acting FDA-Approved Insulin on the Market Has Favorable Properties David C. Klonoff, MD1 *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014, Vol. 8(6) 1071–1073
 46. Gupta R, Walunj SS, Tokala RK, Parsa KV, Singh SK, Pal M. Emerging drug candidates of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitor class for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Drug Targets.* 2009;10:71-87.
 47. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:258-267.
 48. Aschner P et al. Sitagliptin monotherapy improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Presented at the 42nd annual meeting of the European Association for the Study of diabetes (EASD), September 2006.
 49. Raz I et al. Efficacy and safety of sitagliptin over 18 weeks in patients with type 2 Diabetes. Presented at the 42nd annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), September 2006.
 50. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA_{1c} target of ,7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(7):594–603.
 51. 103. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 863-869.

52. Williams-Herman D, Engel SS, Round E et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2011; 10: 17.
53. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092-100.
54. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther.* 2007; 29: 2333-2348.
55. Davidson M.H, Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 33B-41B.
56. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092-100.
57. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther.* 2007; 29: 2333-2348.
58. Davidson M.H, Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 33B-41B.
59. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010; 27:136- 42.
60. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ (1996): «Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?», *Controlled Clinical Trials*, 17 (1): págs. 1-12; 1996
61. Aschner P et al. Effect of the dipeptidylpeptidase – 4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glucemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (12):2637-7.
62. Pi – Sunyer F. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug – naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2007 Apr; 76 (1):132-8.
63. Rosenstock J. Et al Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2009 Oct;25(10):2401-11.

64. De Fronzo R. Et al Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2008 Dec; 31 (12): 2315 – 2317.
65. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase – 4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24 – week, multicenter, randomized, double – blind, placebo – controlled, parallel – group study. *Clin. Ther.* 2006. Oct; 28 (10): 1556 – 68
66. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patient with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29:2638-2643.
67. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:167- 177.
68. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA_{1c} target of ,7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(7):594–603.
69. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27: 863-869.
70. Williams-Herman D, Engel SS, Round E et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2011; 10: 17.
71. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 485-494.
72. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1: 22-31.
73. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005;28:1083-91.
74. Drucker DJ. Enhancing Incretin Action for the treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-2940.
75. Heine RJ et al. Exenatida versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-569.

76. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM, Brodows RG. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2008 Aug; 30 (8): 1448-60
77. Karagianni P, Polyzos SA, Kartali N, Zografou I, Sambanis C. Comparative efficacy of exenatide versus insulin glargine on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients inadequately treated with metformin monotherapy. *Adv. Med.Sci*. 2013; 58 (1):38 – 43
78. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-35.
79. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.
80. Davidson M.H, Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 33B-41B.
81. Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1734-1737.
82. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice daily exenatide and biphasic insulin aspartat in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non inferiority study. *Diabetologia*. 2007;50:259-67.
83. Bregenholt S, Moldrup A, Blume N, et al. The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits beta-cell apoptosis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 330: 577-84.
84. V.R. Aroda et al. Efficacy of GLP – 1 Receptor Agonist and DPP – 4 inhibitors: meta – analysis and systematic Review. *Clinical Therapeutics* June 2012; 34 (6):1247 – 1258
85. Mafong DD, Henry RR. The role of incretins in cardiovascular control. *Curr Hypertens Rep*. 2009; 11: 18-22.
86. Burgmaier M, Heinrich C, Marx N. Cardiovascular effects of GLP – 1 based therapies: implications for the cardiovascular continuum in diabetes? *Diabet Med*. 2013 Mar;30(3):289-99.
87. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a

- randomized, double-blind, placebo- controlled, Phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010; 33:2217-24.
88. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24 week, double blind, placebo- controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:928-938.
 89. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double- blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013; 11:43.
 90. Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S;. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high dose of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:124- 136.
 91. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes in adequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012;35:1473-1478.
 92. Kodama S, Saito K, Yachi Y et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1737-42.
 93. Kruger DF, Aronoff SL, Edelman SV. Through the Looking Glass: Current and Future Perspectives on the Role of Hormonal Interplay in Glucose Homeostasis. *Diabetes Educ* 2007; 33(Suppl2): 32S - 46S.
 94. Kodama S, Saito K, Yachi Y et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1737-42.
 95. Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 435-449
 96. Lutz TA, MolletA, Rushing PA, et al. The anorectic effect of a chronic peripheral infusion of amylin is abolished in area postrema/nucleus of solitary tract (AP/NTS) lesioned rats. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1005-1011.
 97. Hollander PA, Levi P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, strobel SA, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003; 26 :784-790.
 98. Chapman I, Parker B, Doran S, Feinle-Bisset C, Wishart J, Strobel S, et al. Effect on pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 838-848