

3. Actualización en diabetes tipo 2: nuevas opciones y recomendaciones

Florentino del Val Zaballos

Licenciado en Medicina

Facultativo especialista en Endocrinología y Nutrición.

Castilla-La Mancha.

Fecha recepción: 15.04.2020

Fecha aceptación: 22.06.2020

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 es un grave problema de salud pública por la alta incidencia y prevalencia de la misma. Las cifras acerca de esta enfermedad son alarmantes y presentan una tendencia creciente en los últimos años. Así, la diabetes es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, ceguera, amputaciones y enfermedad renal crónica¹. La Federación Internacional para la Diabetes (IDF) en su Atlas de Diabetes de 2015 estima una prevalencia mundial del 8.8% (7,2-11.4) con unas previsiones para el año 2040 que alcanzan una prevalencia de 10.4% (8,5-10.5).²

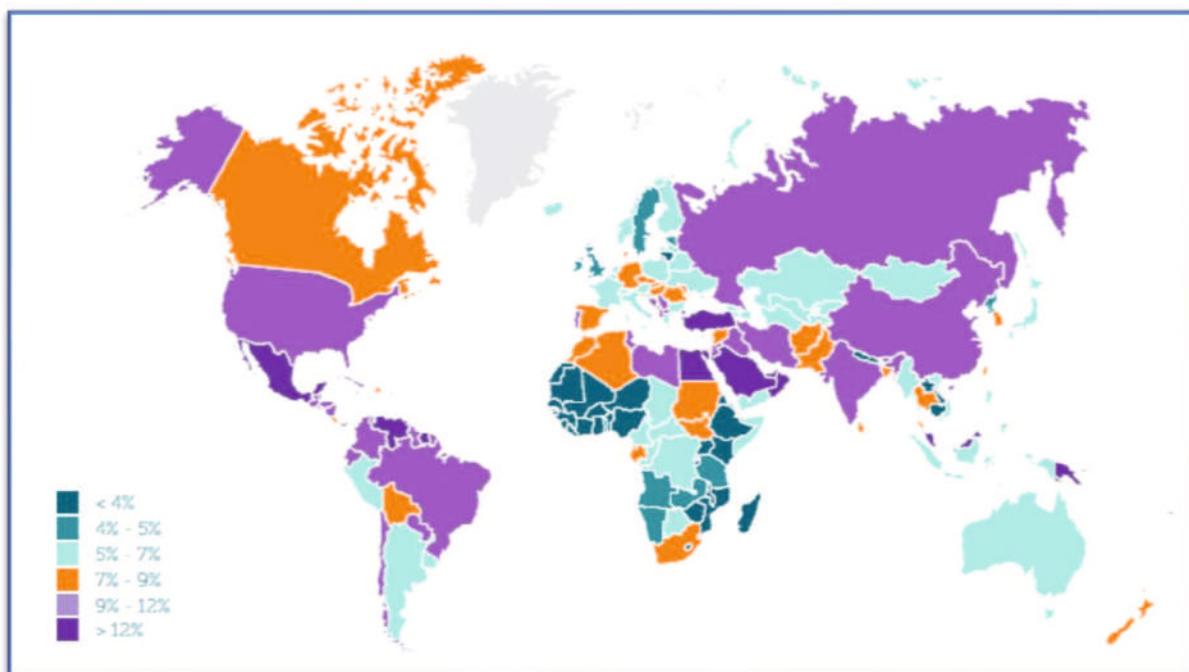
En España disponemos de datos, también alarmantes, como los obtenidos en el primer estudio sobre diabetes y prediabetes realizado en nuestro país, el estudio di@bet.es³. En este estudio colaboraron centros de todo el país y se de-

sarrolló durante los años 2008-2010 incluyendo más de 5.500 pacientes. Determinó una prevalencia ajustada a edad y sexo del 13.8% (12.8 – 14.7). Un dato importante de este mismo estudio es que cerca de la mitad de los pacientes con diabetes (6%, 5.4 - 6.7) desconocían el diagnóstico. En este mismo estudio se valoraron diferentes grados de alteración del metabolismo hidrocabonado encontrando que un 3,4% (2.9 – 4.0) de la población analizada presentaba glucemia basal alterada, un 9,2% (8.2 – 10.2) intolerancia a la glucosa y un 2,2% (1.7 – 2.7) ambas entidades. Así, se determinaba que un 14,8% de la población padecía prediabetes.

Tabla 1. Prevalencia de diabetes y prediabetes en España. Estudio

	Prevalencia (%)	IC 95%	Número estimado de personas afectadas en España
Diabetes total	13.8	12.8-14.7	5.320.402
DM diagnosticada	7.8	7.0-8.6	3.007.184
DM no diagnosticada	6.0	5.4-6.7	2.313.218
GBA	3.4	2.9-4.0	1.306.121
ITG	9.2	8.2-10.2	1.534.210
GBA + ITG	2.2	1.7-2.7	821.760

DDM: diabetes mellitus, GBA: glucemia basal alterada, ITG: Intolerancia a la glucosa.
Adaptada de (2).



En el estudio Di@bet.es³ se observaba cómo la edad es un factor de riesgo para la aparición de diabetes superando el 30% de prevalencia en edades superiores a 60 años. También fue más frecuente en el sexo masculino (15.85%, 14.31 – 17.38) que en el sexo femenino (11.80%, 10.63 – 12.98).

Ante la magnitud de este problema y su más que previsible crecimiento en los próximos años resulta fundamental un conocimiento actualizado de los nuevos tratamientos y nuevas recomendaciones de tratamiento. Por ello, este trabajo se plantea como objetivos principales:

- Actualización de conocimientos sobre fisiología de la diabetes tipo 2 y nuevo enfoque terapéutico.
- Análisis de los nuevos grupos farmacológicos (no insulínicos) en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
- Revisar nuevas evidencias de seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos y su repercusión sobre la mortalidad de causa cardiovascular
- Revisar las principales guías internacionales publicadas recientemente para el manejo de la diabetes.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en una revisión sistemática de la literatura científica para alcanzar los objetivos previamente planteados. Para ello se han revisado artículos originales, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas, tanto españolas como internacionales, implicadas en el manejo de la diabetes mellitus. También se han consultado libros especializados.

En primer lugar, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en la Biblioteca Cochrane Plus y UpToDate. Para la búsqueda de artículos originales se consultó la base de datos de Medline. Además, se revisaron las referencias bibliográficas de estos resultados con el fin de localizar y rescatar otros artículos potencialmente útiles para esta revisión. Estos artículos se localizaron a través de Pubmed. El principal criterio de inclusión de los artículos y revisiones fue la concordancia con el tema a revisar en el

presente trabajo. Se dio prioridad a los artículos y guías clínicas publicadas más recientemente.

2. RESULTADOS

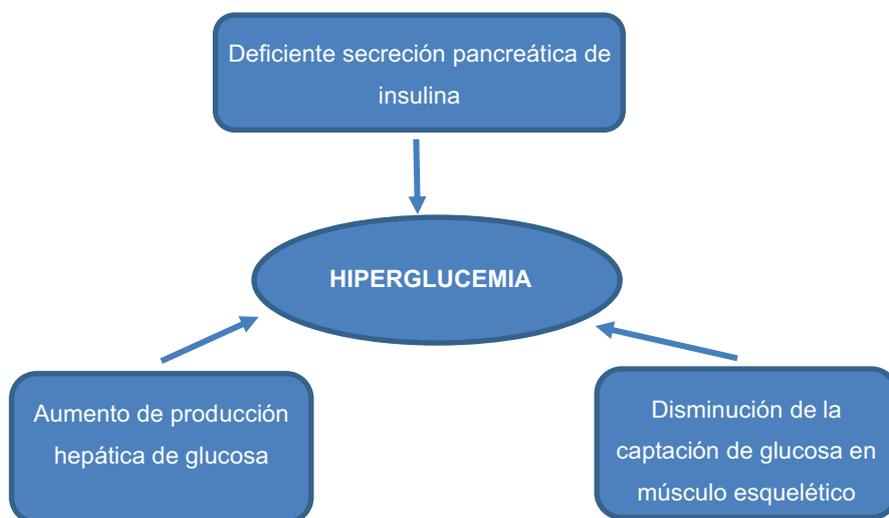
2.1. Cambio de paradigma y enfoque fisiológico

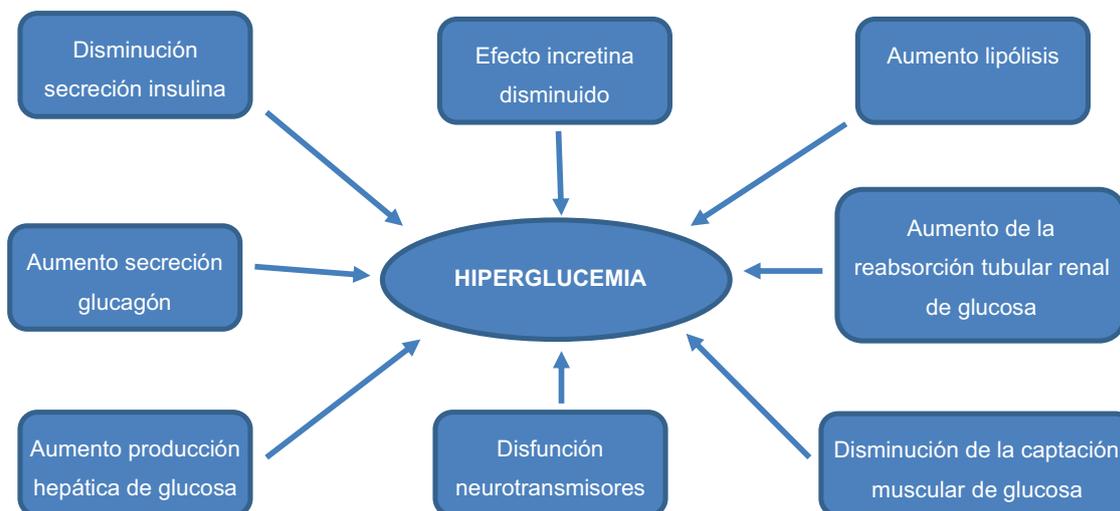
Actualmente, la diabetes mellitus tipo 2 es vista como una enfermedad compleja pero cada vez más estudiada y conocida en cuanto a su fisiología. Esto ha permitido la aparición en los últimos años de nuevas familias farmacológicas que actúan sobre diferentes dianas terapéuticas.

Sin embargo, quizá lo más relevante en estos años ha sido el cambio de paradigma que se ha producido en cuanto al modo de abordar el manejo del paciente con diabetes tipo 2. Ya en 2012 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD) publicaron un documento de consenso sobre el manejo de estos pacientes⁴. En este documento de consenso de estas dos importantes sociedades se hacía referencia al manejo “centrado en el paciente”. Esta se define en este documento como una “administración de cuidados respetuosa y sensible con las preferencias individuales del paciente, sus necesidades y valores, asegurando que estos deben ser la guía de todas las decisiones clínicas”. Este aspecto es muy importante en cualquier enfermedad crónica en la que la colaboración del paciente resulta esencial, sobre todo en cuando a adherencia al tratamiento y seguimiento a largo plazo. En la diabetes mellitus tipo 2 este aspecto resulta fundamental a la hora de elegir la mejor opción terapéutica para cada paciente.

De este modo, en los últimos años hemos asistido a un cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 donde el paciente y sus características personales se han convertido en un factor decisivo a la hora de elegir el mejor tratamiento para cada paciente.

Este cambio en el enfoque farmacológico y en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2 ha sido posible en gran parte por un mayor conocimiento de la fisiología de la diabetes mellitus tipo 2.





Un hito fundamental en este cambio fue la publicación de un artículo del doctor DeFronzo en 2009⁵. Este artículo fue una síntesis de los nuevos conocimientos sobre fisiología en la diabetes mellitus tipo 2. La principal aportación de este artículo fue la aparición del “octeto ominoso” como responsable de la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en oposición al tradicional “triunvirato”.

Tradicionalmente se consideraba que la etiología de la diabetes mellitus tipo 2 se fundamentaba en tres pilares, a saber: fracaso de célula β y aumento de la resistencia a la acción de la insulina a nivel hepático y muscular. Estos tres pilares es lo que se conoce como “Triunvirato” (Fig. 2).

El concepto de “octeto ominoso” (Fig. 3) descrito por DeFronzo incluye los principales mecanismos conocidos que intervienen en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Además de los clásicos ya descritos existe una disfunción de las células α del islote pancreático con un aumento de la producción de glucagón. A nivel renal es sabido que existe un aumento en la reabsorción tubular de glucosa. A nivel intestinal existe un descenso del efecto incretina. El sistema nervioso central también tendría un papel fundamental al haberse descrito alteraciones a nivel de neurotransmisores⁵.

En este artículo DeFronzo extraía de estos conocimientos fisiológicos unas implicaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En primer lugar, el tratamiento debe ser múltiple combinando fármacos con diferentes dianas terapéuticas y el objetivo del mismo no debe ser únicamente la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), sino que debe buscarse un tratamiento con evidencia fisiológica. En segundo lugar, insiste en la importancia de utilizar fármacos de forma precoz en la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2 para prevenir el progresivo deterioro de la célula β pancreática⁵.

2.2. Nuevas evidencias en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

2.2.1. Tratamiento clásico de la diabetes mellitus tipo 2

En la base del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se encuentra la modificación de los hábitos higiénico-dieté-

uticos del paciente. Ya en 1980, la Organización Mundial de la Salud consideraba a la educación diabetológica como un pilar fundamental en el manejo de estos pacientes e insistía en las modificaciones sobre los hábitos dietéticos y de actividad física⁶.

En el plano farmacológico, el tratamiento de la diabetes mellitus se fundamentó durante décadas en el empleo de secretagogos como sulfonilureas y, más tarde, las glinidas junto con metformina y tiazolidindionas como la pioglitazona.

Las sulfonilureas son fármacos secretagogos que estimulan la secreción de insulina por parte de la célula β . Han sido el grupo terapéutico de elección durante décadas en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y aún siguen siendo utilizados. Las sulfonilureas presentan un riesgo alto de hipoglucemia que varía de una sulfonilurea a otra. La seguridad cardiovascular de este grupo aún es discutido¹.

La repaglinida es otro secretagogo, aunque de acción más rápida y más recortada en el tiempo que las sulfonilureas con lo que disminuye el riesgo de hipoglucemia. Una ventaja de este grupo es su eliminación biliar que permite administrarla en presencia de insuficiencia renal⁷.

Actualmente en el grupo de las biguanidas únicamente disponemos de la metformina. Este fármaco es el más ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 al ser considerado como el de primera elección por todas las sociedades científicas. La metformina actúa fundamentalmente disminuyendo la producción hepática de glucosa y disminuyendo la producción periférica de ácidos grasos. En un subgrupo de pacientes con sobrepeso del estudio UKPDS demostró disminución del riesgo cardiovascular⁸.

2.2.2. Inhibidores de DPP-IV

El tratamiento con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) supuso un gran avance en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 al tratarse del primer grupo de fármacos con acción incretínica.

En primer lugar, cabe definir que el efecto incretina se refiere al efecto que produce la ingesta oral de glucosa sobre la secreción de insulina, estimulándola en mayor medida que la administración de la glucosa equivalente por vía intravenosa. Este efecto es debido a la acción de hormonas o péptidos como el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP). De forma fisiológica estos péptidos son degradados rápidamente por la DPP-IV por lo que el uso de inhibidores de esta enzima aumenta las concentraciones de dichos péptidos⁹.

Los inhibidores de la DPP-IV producen una elevación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y una disminución de la secreción de glucagón que reduce la producción hepática de glucosa.

Los inhibidores de la DPP-IV se puede considerar que presentan un efecto neutro sobre el peso, probablemente debido al escaso impacto que producen sobre el vaciado gástrico. Por otro lado, se consideran fármacos bien tolerados por el adecuado perfil de efectos secundarios descritos y por el bajo riesgo de hipoglucemia. Tras la comercialización de sitagliptina se describieron casos de pancreatitis, aunque en los ensayos clínicos el aumento de la incidencia en los grupos de sitagliptina respecto a los controles no fue significativa¹⁰. En cuanto a los resultados de seguridad cardiovascular se discutirán más adelante.

Actualmente disponemos de cinco principios activos comercializados pertenecientes a este grupo: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina. En desarrollo se encuentra un inhibidor de DPP-IV de acción semanal, omarigliptina. En la tabla 2 se recogen las principales características de cada uno de los principios activos comercializados.

2.2.3. Agonistas del receptor de GLP-1

Además de los inhibidores de la DPP-IV, comentados anteriormente, existe otra familia de fármacos antidiabéticos con acción incretínica. Son los conocidos como agonistas del receptor de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1).

De forma fisiológica, este péptido se sintetiza en las células L del intestino delgado distal. El GLP-1 tiene como función principal estimular la secreción de insulina tras la ingesta, es decir, de forma dependiente a la glucosa. Además, el GLP-1 produce una inhibición en la secreción de glucagón por parte de las células α pancreáticas. Se ha atribuido al GLP-1 cierto papel trófico sobre la célula β , aunque este punto es motivo de estudio más profundo en la actualidad¹². Los agonistas de GLP-1 presentan efectos a otros niveles, como a nivel gástrico enlenteciendo el vaciado del mismo y a nivel cerebral actuando sobre la modulación del apetito. Estos mecanismos son los responsables de las principales ventajas de este grupo farmacológico en cuanto al bajo riesgo de hipoglucemia que presentan y al favorecer la pérdida de peso del paciente. Otro efecto de este grupo de fármacos que se ha descrito es un leve aumento en la frecuencia cardíaca, con escasa relevancia a nivel clínico¹³.

Dada la vida media corta del GLP-1 nativo por su rápida degradación por la enzima DPP-IV ha sido preciso diseñar moléculas que resistan esta degradación para poder utilizarlas con fines farmacológicos.

Existen diferentes fármacos agonistas del receptor de GLP-1. Estos fármacos difieren entre sí en su origen y síntesis, así como en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Debido a estas diferencias, se pueden dividir en dos grandes grupos: agonistas de acción rápida y agonistas de acción lenta¹⁴.

Los agonistas de acción más corta, como exenatide diario y lixisenatida, presentan una acción importante sobre el enlentecimiento del vaciado gástrico. Este hecho contribuye a una mayor acción sobre la glucemia postprandial al producir una llegada más lenta de los hidratos de carbono al intestino.

Los agonistas de acción más lenta (liraglutide, exenatide semanal, dulaglutide, albiglutide) presentan un efecto menor a nivel gástrico y actúan de forma predominante a nivel de la glucemia en ayunas.

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina	Alogliptina
Dosificación	100 mg/día	50 mg/12 h	5 mg/día	5 mg/día	25 mg/día
% inhibición DPP-IV	± 97	± 95	70-80	> 90	> 90
Selectividad DPP-IV	Alta	Alta	Moderada	Alta	Alta
Reducción HbA1c (%)	0.5-1.0	0.9 (media)	0.5-1.0	0.5-0.7	0.6 (media)
Riesgo hipoglucemia	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Vida media (t _{1/2} ,h)	± 12	1.5-3	± 2.5	> 100	11-22
Biodisponibilidad (%)	± 87	± 85	± 67	± 30	—
Metabolismo/eliminación	Renal casi sin cambios	Renal	Hepática (P450) y renal	Biliar inalterada (> 70%) y renal (< 6%)	Renal casi sin cambios

Tabla 3. Comparación de efectos sobre control glucémico y otros factores de riesgo cardiovascular de los programas de desarrollo clínico de los GLP-1

	Exenatida	Liraglutida	Lixisenatida	Exenatida semanal	Albiglutida	Dulaglutida
Programa	AMIGO	LEAD	GET GOAL	DURATION	HARMONY	AWARD
Descenso HbA1c (%) en monoterapia	0.9	1.1	0.89	1.53	0.84-1.04	0.78
Descenso HbA1c (%) en combinación	1.3	1.5	0.8-1	1.01-1.9	0.75-0.91	1.08-1.51
Descenso en peso (Kg) en monoterapia	3	2.1-2.5	1.3-1.9	2	0.2-0.3	2.2
Descenso en peso (Kg) en combinación	1.6-3.3	1.8-3.2	2-2.7	2.3-3.7	0.3-0.8	1.3-3
Hipoglucemia (%)	11-27	0.2 – 0.6 (sin SU ni insulina)	2.4-15.3	1 – 20 (con SU)	17.5 (con SU)	1.7-12
Náuseas (%)	13-48	13-29	24	11-26	11.1	15-28
Diarrea (%)	7-18	4-9	10.4	9-13	13.1	10-16.6
Reacciones locales (%)	1.6	0	0	10	15	1.9

Como ya se ha comentado, uno de los principales cambios en el tratamiento de la diabetes en los últimos años ha sido el manejo integral de los factores de riesgo cardiovascular. En este sentido, los análogos de GLP-1 han contribuido en buena medida. Estos fármacos no se limitan a controlar la glucemia con reducciones importantes de hemoglobina glicosilada (HbA1c), sino que actúan de forma favorable sobre otros factores como el peso, el perfil lipídico y la hipertensión. Así, los agonistas del receptor de GLP-1 actúan sobre múltiples factores del octeto ominoso de la diabetes mellitus tipo 2⁵.

Las diferentes moléculas pertenecientes a este grupo farmacológico han demostrado su eficacia en el control glucémico y sobre otros factores de riesgo cardiovascular en ambiciosos programas de desarrollo clínico. En la siguiente tabla se resumen los principales beneficios demostrados por cada una de las moléculas tanto en monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos.

Existen diversos factores que influyen sobre la respuesta a estos fármacos. En primer lugar, el punto de partida de hemoglobina glicosilada es un factor importante en la reducción de la misma. Las mayores reducciones de hemoglobina glicosilada observadas en los estudios ocurren en pacientes con hemoglobinas glicosiladas iniciales más elevadas. Otro factor importante es la asociación con otros antidiabéticos. Así, la asociación con fármacos que potencian la ganancia de peso (pioglitazona, insulina, sulfonilureas) enmascara el efecto positivo de estos fármacos sobre el peso.

En cuanto a efectos adversos de este grupo terapéutico merece la pena destacar la intolerancia digestiva a los mismos en forma de náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea, y

las reacciones locales en el punto de inyección. Estos efectos son variables entre cada uno de los miembros de esta familia terapéutica.

Exenatida

Exenatida fue el primer agonista del receptor de GLP-1 comercializado en España. Deriva de un péptido de la saliva del monstruo de Gila y se administra de forma subcutánea en dos dosis de 10µg diarias tras un incremento progresivo inicial para favorecer su tolerancia. Actúa fundamentalmente sobre la glucemia postprandial. Ha demostrado su eficacia mediante el programa de desarrollo AMIGO tanto en monoterapia como asociado a metformina y sulfonilurea. También ha demostrado eficacia como alternativa a insulina rápida en pacientes en tratamiento con metformina y sulfonilurea¹⁵⁻¹⁸.

Actualmente, exenatide es poco utilizado ya que ha sido sustituido en gran medida por otros agonistas del receptor de GLP-1 con posologías más cómodas para el paciente.

Liraglutida

Siguiendo un orden cronológico, tras la comercialización de exenatide, llegó al mercado liraglutida. Presenta una analogía estructural del 97% con respecto al GLP-1 nativo. La resistencia a la degradación por la enzima DPP-IV le es conferida por la sustitución de arginina por lisina en la posición 34 y la unión de una molécula de ácido palmítico a través de ácido glutámico que facilita su unión a la albúmina. Esta gran analogía de la molécula de liraglutida

es la razón por la que se explica la baja tasa de desarrollo de anticuerpos frente a liraglutide, que es menor del 2%¹⁹.

Liraglutida ha demostrado su eficacia mediante el programa de desarrollo clínico LEAD compuesto por diferentes ensayos clínicos en los que se ha evaluado liraglutide tanto en monoterapia como frente a placebo, metformina, glimepirida, combinación de metformina y glimepirida, rosiglitazona, exenatide e insulina glargina.²⁰⁻²⁵

Liraglutida, como otros agonistas del receptor de GLP-1 precisa de un aumento de dosis progresivo al inicio del tratamiento para favorecer la tolerancia al mismo. De esta forma, se recomienda iniciar con una dosis de 0,6mg diarios y aumentar a la dosis de 1,2 mg diarios una semana después. Si fuera necesario para alcanzar los objetivos de control metabólico planteados se podría aumentar a la dosis de 1,8 mg diarios.

En comparación con exenatida de administración diaria, estudio LEAD-6²⁵, liraglutida demostró superioridad en cuanto a reducción de peso corporal y mejor tolerancia desde el punto de vista digestivo.

Actualmente, está pendiente la comercialización en España de la combinación en un mismo dispositivo con liraglutida e insulina degludec (iDegLira) en proporciones fijas para facilitar de este modo la administración diaria de estos dos fármacos en una sola inyección.

Lixisenatida

Lixisenatida tiene un origen similar al de exenatida ya que deriva de la exendina-4. Para aumentar su resistencia a la degradación por la DPP-IV se añaden seis residuos de lisina y se elimina la prolina en la posición 38 de la cadena de aminoácidos. Se incluye dentro del grupo de los agonistas de acción corta y, por tanto, es más potente en el control de la glucemia postprandial.

El programa de desarrollo de lixisenatida se conoce como GETGOAL y está compuesto por diferentes ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia y seguridad de lixisenatida. De forma similar al programa LEAD de liraglutida, se incluyen estudios tanto en monoterapia como en combinación con metformina, sulfonilureas, pioglitazona, exenatida e insulina basal²⁶⁻³³.

Tal y como se demostró en el estudio GETGOAL X²⁸, lixisenatida presentó una eficacia similar a exenatide diario con la ventaja de poderse administrar mediante una única inyección diaria. Además, lixisenatida consiguió demostrar una mejor tolerabilidad en cuando a efectos adversos gastrointestinales.

El papel de lixisenatida sobre la glucosa postprandial quedó demostrado en el estudio GETGOAL DUO²⁴. En este estudio se incluyeron pacientes en tratamiento con insulina glargina, que se optimizó previo a la randomización en tres grupos en los que los pacientes recibieron insulina glargina y lixisenatida e insulina glargina y una o tres dosis de insulina glulisina. En este estudio, como se puede ver en la figura 4 la pauta de insulina glargina y lixisenatida fue no inferior a las pautas con insulina glulisina en cuanto a disminución de hemoglobina glicosilada a las 26 semanas de tratamiento

En este estudio, la pauta de insulina glargina y lixisenatida consiguió este objetivo de no inferioridad en descenso de HbA1c con menor tasa de hipoglucemias y pérdida de peso corporal (figura 5). Gracias a estas ventajas de los agonistas del receptor de GLP 1 de acción corta, hoy en día las guías internacionales consideran la opción de utilizarlos a la hora de intensificar el tratamiento de un paciente con insulina basal en lugar de intensificar con insulina de acción rápida como era lo habitual hasta hace poco.³⁵

En un metanálisis publicado recientemente que incluyó más de 3000 pacientes de los estudios del programa GET-

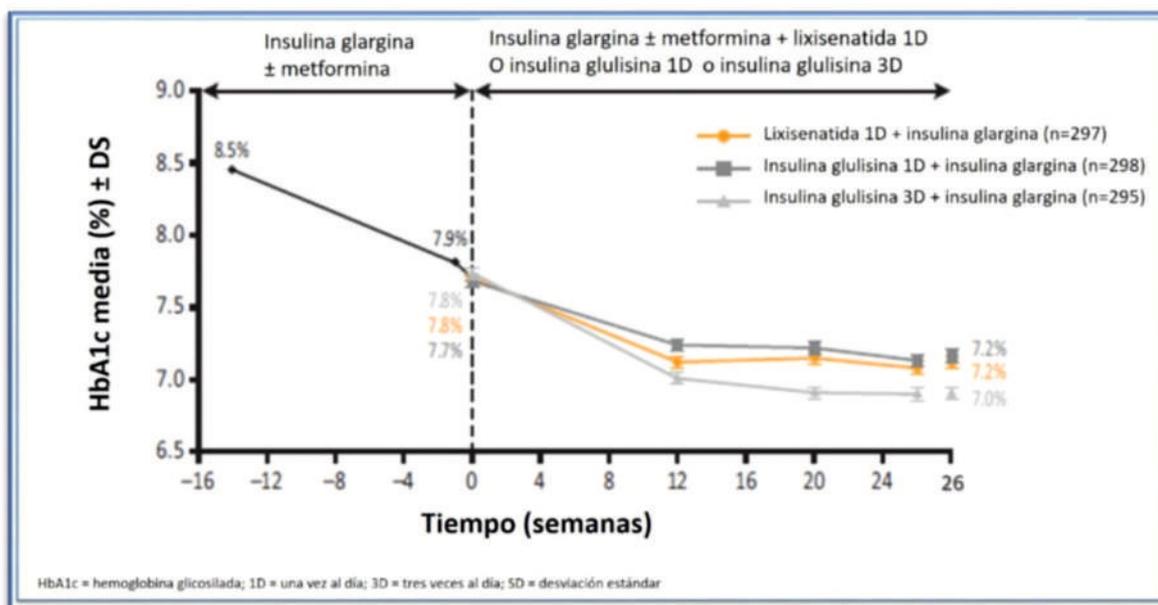


Figura 4. Resultados de descenso de HbA1c en estudio GETGOAL DUO2 comparando lixisenatida e insulina glargina frente a insulina glargina y una

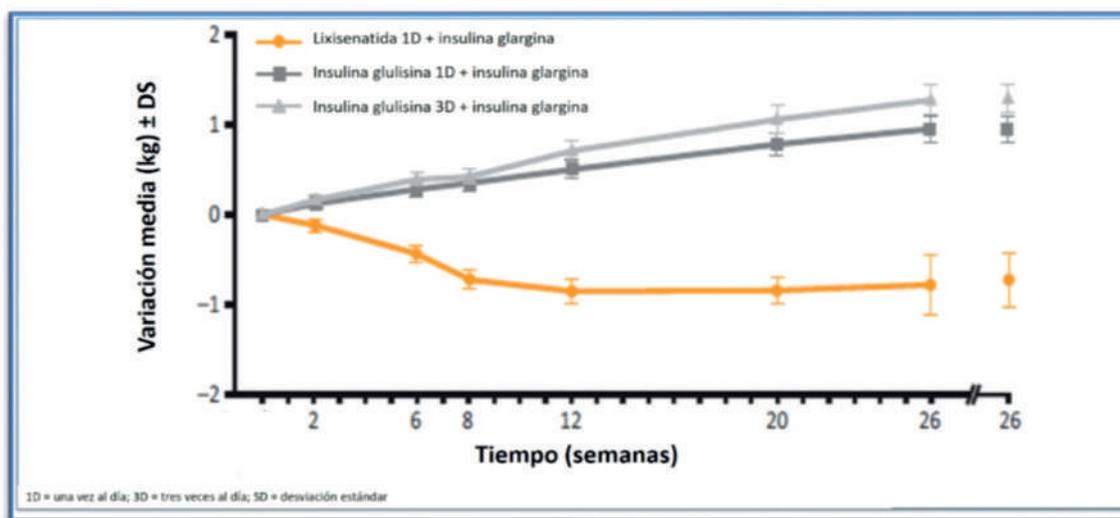


Figura 5. Resultados estudio GET GOAL DUO2 en cuanto a pérdida de peso a las 26 semanas comparando insulina glargina y lixisenatida frente a

GOAL se observaba que, tras 76 semanas de tratamiento, lixisenatida un descenso significativo de hemoglobina glicosilada comparado con placebo (diferencia media -0.41% , IC 95% -0.51 , -0.32 , $p < 0.00001$). Lixisenatida también producía, comparado con placebo, un mayor descenso en la glucosa plasmática en ayunas (diferencia media -8.82mg/dl , IC 95% -12.78 , -4.86 , $p < 0.00001$) y de la glucemia tras un test de comida estándar (diferencia media -59.2mg/dl , IC 95% -75.0 , -43.5 , $p < 0.0001$). Este mejor control se lograba con pérdida de peso del paciente, aunque no significativa (diferencia media -0.40 kg , IC 95% -0.8 , -0.01 , $p = 0.05$). El riesgo de hipoglucemia fue ligeramente mayor al asociar lixisenatida (diferencia de riesgo media $+0.02$, IC 95% 0.0 , 0.04 , $p = 0.04$). Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos, presentes en menos del 4% y 1% en los pacientes con lixisenatida a las 16 y 8 semanas de tratamiento respectivamente.

Actualmente en algunos países está disponible la combinación en un mismo dispositivo de lixisenatida y de insulina glargina (iglarlixi). La comercialización en España está prevista en los próximos meses.

Exenatida semanal

Tras la comercialización de agonistas del receptor de GLP-1 de administración diario fueron comercializados los de administración semanal, el primero de los cuales fue exenatida de liberación prolongada. Este cambio en la liberación de exenatida se logra mediante su inclusión en microesferas biodegradables de una matriz polimérica de poliláctico-glicólico de la que las moléculas de exenatida se van liberando de forma progresiva posibilitando su administración semanal. No requiere ajustes de dosis en insuficiencia renal leve ni en insuficiencia hepática. No hay datos de seguridad en grados más avanzados de insuficiencia renal. Un inconveniente de este fármaco son las frecuentes reacciones cutáneas en el punto de inyección en forma de nódulos subcutáneos.

El exenatida semanal, debido a su liberación prolongada, presenta una acción más predominante sobre la glucemia

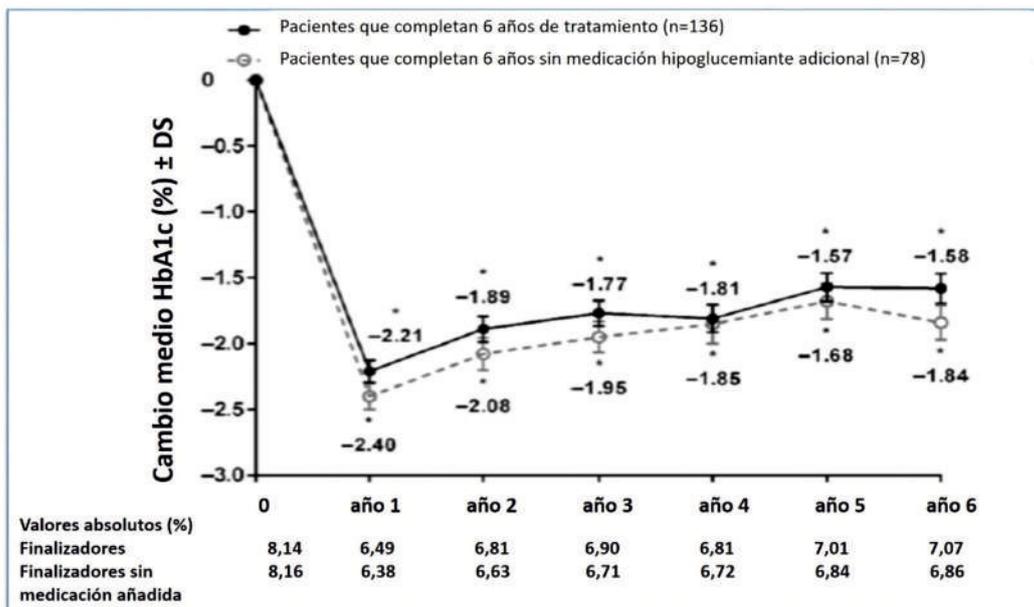
en ayunas, al contrario de lo que ocurre con el exenatida de administración diaria que actúa fundamentalmente sobre la glucemia postprandial.

El programa de desarrollo clínico es el programa DURATION³⁶⁻⁴¹ en el que se ha demostrado la seguridad y eficacia de exenatida semanal en 6 estudios en fase III en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El objetivo principal de estos estudios fue el cambio en HbA1c. En todos los estudios del programa DURATION, salvo en el DURATION-2⁴⁰ y el DURATION-3³⁹ se llevó a cabo un análisis de no inferioridad de exenatida semanal frente a los comparadores activos de cada estudio. En caso de demostrarse esta no inferioridad se valoraba la superioridad de exenatida semanal frente a los comparadores.

En los estudios DURATION-1⁴¹ y DURATION-5³⁷ se comparó la eficacia de exenatide semanal frente a exenatide de administración diaria en pacientes en tratamiento con dieta y ejercicio o antidiabéticos orales (metformina, pioglitazona, sitagliptina o combinación de ellos). En el estudio DURATION-1, tras 30 semanas de tratamiento la reducción de HbA1c fue mayor en el grupo tratado con exenatide semanal (-1.90%) que en el grupo tratado con exenatida diario (-1.50%) (diferencia entre grupos -0.33% , IC 95% -0.54 , -0.12 , $p = 0.0023$). En el estudio DURATION-5, tras 24 semanas de tratamiento, la reducción de HbA1c también fue mayor en el grupo tratado con exenatida semanal (1.60%) que en el grupo tratado con exenatida diario (-0.90%) (diferencia entre grupos -0.70 , IC 95% -0.90 , -0.40 , $p = < 0.0001$). En ambos estudios se obtuvieron pérdidas de peso en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas. La tasa de abandonos también fue similar en ambos grupos.

Del estudio DURATION-1 se ha publicado una extensión tras 6 años de seguimiento⁴² en la que se mantienen los beneficios obtenidos en cuanto a disminución de HbA1c y peso (figura 6).

El estudio DURATION-2⁴⁰ es el único de este programa con diseño doble ciego. Este estudio compara la eficacia de exenatida semanal frente al tratamiento con sitaglipt-



tina 100 mg/día o pioglitazona 45 mg/día en pacientes mal controlados con metformina. Se objetivó una reducción mayor de HbA1c en el grupo tratado con exenatida semanal (-1.55%) que con sitagliptina 100 mg/día (-0.92%, diferencia entre grupos -0.60%, IC95% -0.9, -0.4) y pioglitazona 45 mg/día (-1.23%, diferencia entre grupos -0.30%, IC 95%-0.60, -0.10). En este caso hubo diferencias en cuanto a la pérdida de peso. En el caso de exenatida semanal se consiguió una pérdida de peso de -2.3 kg y -0.8 kg con sitagliptina mientras que con pioglitazona se produjo un aumento de +2.8kg ($p < 0.0001$). La tasa de abandonos fue menor en el grupo de sitagliptina que en los otros dos grupos.

El estudio DURATION-3³⁹ busca la superioridad de exenatida semanal frente a insulina glargina una vez al día durante 26 semanas en pacientes en tratamiento con metformina con o sin sulfonilureas. En cuanto a cambio en HbA1c, exenatida semanal (-1.47%) logró mayor reducción que insulina glargina (-1.31%, diferencia -0.16%, IC 95% -0.29, -0.03, no

significativa) (figura 7). Donde sí se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos fue en cambios en el peso ya que con exenatide semanal se logró una pérdida de -2.6 kg mientras que con insulina glargina se produjo un aumento de +1.4 kg (figura 7).

Exenatida semanal se comparó con liraglutida (dosis 1.8 mg/día) en el estudio DURATION-6³⁶ en pacientes que mal controlados a pesar del tratamiento con metformina, sulfonilurea, la combinación de ambas o metformina y pioglitazona. En este estudio, exenatida semanal demostró ser no inferior a liraglutida en cuanto a reducción de HbA1c. No existen estudios que comparen exenatida semanal con la dosis de 1.2 mg/día de liraglutida, que es la dosis más utilizada en la práctica clínica habitual.

El estudio DURATION-4 evaluó la eficacia de exenatida semanal en pacientes en tratamiento únicamente con dieta y ejercicio mediante la comparación con metformina

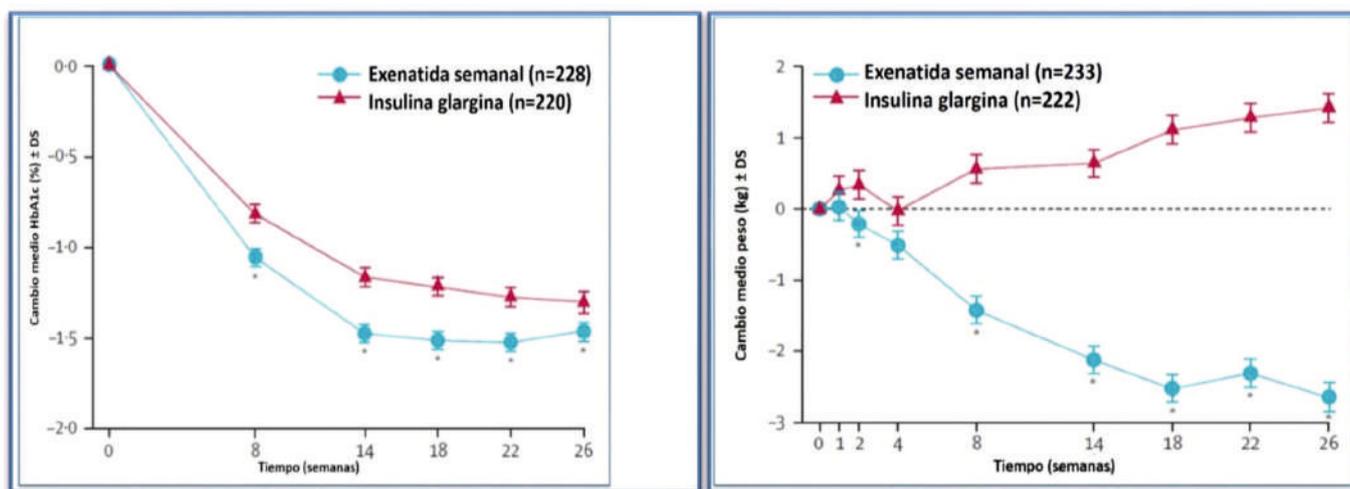


Figura 7. Diferencias en HbA1c (izquierda) y peso (derecha) entre los grupos tratados con exenatida semanal e insulina glargina en estudio DURA-

2000 mg/día, pioglitazona 45 mg/día o sitagliptina 100 mg/día en monoterapia. No hubo diferencias significativas al comparar la reducción de HbA1c con exenatida semanal y con metformina o pioglitazona. Esta diferencia fue favorable a exenatida semanal al compararla con sitagliptina (-1.53 vs -1.15 , $p < 0.001$). En cuanto al peso no hubo diferencias con respecto a metformina y sí frente a pioglitazona (-2.0 vs $+1.5$ kg, $p < 0.001$) y sitagliptina (-2.0 vs -0.8 , $p < 0.001$). Los efectos adversos más frecuentes en el grupo tratado con exenatida semanal fueron náuseas (11.3%) y diarrea (10.9%).

En un estudio similar al DURATION-4, recientemente publicado y conocido como DURATION NEO 2⁴³ se ha evaluado la eficacia de exenatide semanal frente a sitagliptina 100mg y placebo utilizando un nuevo dispositivo autoinyectable para facilitar la administración del fármaco. Se objetivó una mayor disminución de HbA1c con exenatida semanal (-1.13%) que con sitagliptina (-0.75% , $p = 0,02$) y que con placebo (-0.40% , $p = 0.001$).

Un último estudio sobre exenatide semanal es el estudio DURATION-8⁴⁴ en el que se compara la asociación de exenatide semanal y dapagliflozina frente a la administración única de exenatide semanal o dapagliflozina en pacientes no controlados con metformina. La combinación de exenatide semanal y dapagliflozina redujo de forma significativa la HbA1c respecto a la administración única de exenatida semanal (-0.4% , IC 95% -0.6 , -0.1 , $p = 0.004$) o dapagliflozina (-0.6% , IC -0.8 , -0.3 , $p < 0.001$). Además, la administración conjunta de dapagliflozina y exenatide semanal se mostró superior a la administración por separado de las mismas en cuanto a reducción de glucemia plasmática en ayunas, glucosa postprandial, pérdida de peso y reducción de presión arterial sistólica.

Albiglutida

Albiglutida está compuesta por la unión de dos moléculas de GLP-1 mediante la sustitución de alanina por lisina en la posición 8 de la cadena de aminoácidos. Gracias a estos cambios puede unirse a la albúmina humana. El gran tamaño de la molécula resultante impide el paso a través de la barrera hematoencefálica, lo que limita su capacidad para inducir pérdida de peso. No requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ni insuficiencia hepática.

Albiglutide ha demostrado su eficacia y seguridad a través del programa HARMONY formado por estudios en los que la variable principal fue la variación de HbA1c respecto al valor basal. Están diseñados para demostrar superioridad frente a placebo o no inferioridad frente a comparador activo.

En el estudio HARMONY 2⁴⁵, exenatide semanal demostró su eficacia frente a placebo en cuanto a reducción de HbA1c tanto con la dosis de 30 mg (-0.84% , IC 95% -1.11% , -0.58% ; $p < 0.0001$) como con la de 50 mg (-1.04% , IC 95% -1.31% , -0.77% ; $p < 0.0001$) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con dieta y ejercicio. Los principales efectos adversos fueron reacciones locales en el punto de inyección con albiglutide e intolerancia digestiva (náuseas, vómitos y diarrea).

El estudio HARMONY 1⁴⁶ se evaluó la eficacia de albiglutide en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con pioglitazona con o sin metformina añadida. Albiglutida demostró una superioridad frente a placebo en disminución de HbA1c (-0.8% , IC 95% -1.0 , -0.6 ; $p < 0.0001$).

Albiglutida se ha comparado con insulina lispro administrada tres veces al día en el estudio HARMONY 6⁴⁷ en el que se incluyeron pacientes con insulina glargina y antidiabéticos orales (metformina, glitazonas e inhibidores de la alfa glucosidasa). En este estudio albiglutida demostró ser no inferior (margen 0.4%) en reducción de HbA1c frente a lispro (-0.16 , IC 95% -0.32 , 0.00 ; $p < 0.0001$).

Albiglutida también se ha evaluado frente a insulina glargina (HARMONY 4⁴⁸) en pacientes en tratamiento con metformina con o sin sulfonilureas consiguiendo demostrar la no inferioridad (margen 0.3%) en reducción de HbA1c (diferencia 0.11%, IC 95% -0.04 , 0.27% , $p = 0.0086$). Sí que hubo diferencia en cuanto al peso a favor de albiglutide que consiguió pérdida de peso comparado con glargina con la que aumentó el peso (diferencia -2.61 kg, IC 95% -3.20 , -2.02 ; $p < 0.0001$).

Frente a liraglutide (estudio HARMONY 7⁴⁹) en pacientes en tratamiento con metformina, sulfonilureas, glitazonas tanto en monoterapia como en combinación, albiglutide no pudo demostrar la no inferioridad en reducción de HbA1c.

En el estudio HARMONY 3⁵⁰ albiglutida mostró superioridad en segundo escalón frente a sitagliptina y a glimepirida en pacientes que ya estaban tomando metformina. En tercer escalón, albiglutida mostró reducciones significativas de HbA1c respecto a placebo, pero no consiguió demostrar la no inferioridad (margen 0.3%) respecto a pioglitazona en el estudio HARMONY 5⁵¹ en pacientes en tratamiento con metformina y glimepirida.

Dulaglutida

Dulaglutida ha sido el último agonista del receptor de GLP-1 comercializado en España. Está formado por dos cadenas de GLP-1 nativo unidas a una cadena de inmunoglobulinas. Con una administración semanal a nivel subcutáneo actúa fundamentalmente a nivel de la glucemia en ayunas. Su administración es sencilla gracias a un dispositivo autoinyectable y que no necesita preparación previa. Dado que está formado por cadenas de GLP-1 nativo presenta escasos problemas de inmunogenicidad. No precisa ajustes en pacientes con insuficiencia renal moderada o hepática.

El programa de desarrollo clínico de dulaglutida se conoce como AWARD y analiza la eficacia y seguridad de este fármaco. Está formado por 6 ensayos clínicos en fase 3 en pacientes en monoterapia frente a metformina (AWARD 3) y en doble o triple terapia frente a sitagliptina (AWARD 5), exenatide (AWARD 1) o insulina glargina (AWARD 2) y en combinación con insulina lispro frente a insulina glargina (AWARD 4). En el estudio AWARD 6 se comparó con liraglutide a dosis máxima.

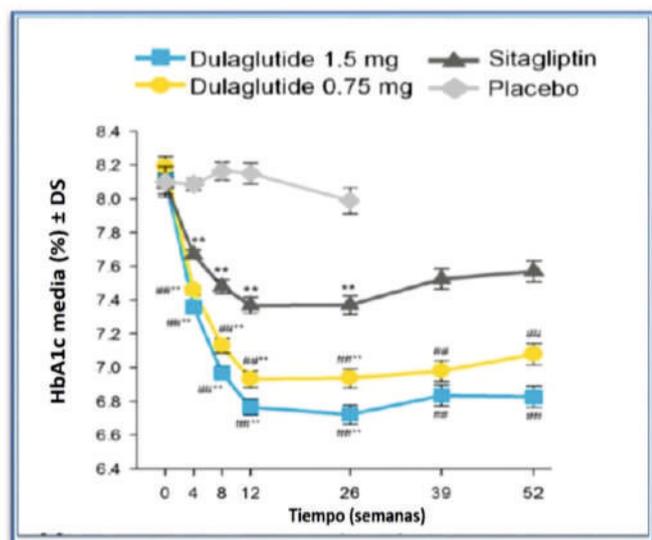


Figura 8. Variación de HbA1c con ambas dosis de dulaglutida frente a

La variable principal de estos estudios fue la variación de la HbA1c al final del estudio y en las variables secundarias se incluyeron cambios en glucemia basal y en el peso corporal. Estos estudios buscaban demostrar la superioridad frente a placebo y la no inferioridad frente a comparador activo.

En el estudio AWARD 3⁵² se comparó dulaglutida (dosis de 1.5 y 0.75 semanales) frente a metformina 1500-2000 mg/día. A las 26 semanas de tratamiento dulaglutida consiguió demostrar superioridad en reducción de HbA1c, a metformina tanto en la dosis de 1.5 mg (diferencia -0,22, IC 95% -0,36, -0,08; $p < 0.001$) como en la dosis de 0.75 mg (diferencia -0,15, IC 95% -0,29, -0,01; $p < 0.001$). En el estudio AWARD 5⁵³ se comparó la eficacia de dulaglutida frente a sitagliptina como segundo escalón terapéutico en pacientes en tratamiento con metformina. En cuanto a disminución de HbA1c dulaglutida demostró superioridad tanto con la dosis de 1.5 mg/sem (diferencia frente sitagliptina -0,71, IC 95% -0,87, -0,55; $p < 0.001$) como con la de 0.75 mg/sem (diferencia frente a sitagliptina -0,47, IC 95% -0,63, -0,31, $p < 0.001$) (figura 8).

Otro estudio que evalúa la eficacia de dulaglutida asociado a metformina es el estudio AWARD 6⁵⁴, en este caso frente a liraglutide a dosis 1.8 mg/día. En este estudio, tras 26 semanas de tratamiento, la dosis de 1.5 mg semanal de dulaglutida demostró la no inferioridad en disminución de HbA1c respecto a liraglutide (diferencia frente a liraglutide -0,06, IC 95% -0,19, 0,07; $p < 0.001$) sin poder demostrar superioridad frente a la misma (figura 9).

En tercer escalón terapéutico encontramos el estudio AWARD-1⁵⁵ que compara la eficacia de dulaglutida frente a exenatida de administración semanal en pacientes en tratamiento combinado de metformina y pioglitazona. En este estudio dulaglutide consiguió demostrar la superioridad con ambas dosis frente a placebo. Además, demostró no inferioridad frente a exenatide tanto con la dosis de 1.5 mg/sem (diferencia con exenatide -0,52, IC 95% -0,66, -0,39; $p < 0.001$) como con la de 0.75 mg/sem (diferencia con exenatide -0,310, IC 95% -0,44, -0,18; $p < 0.001$).

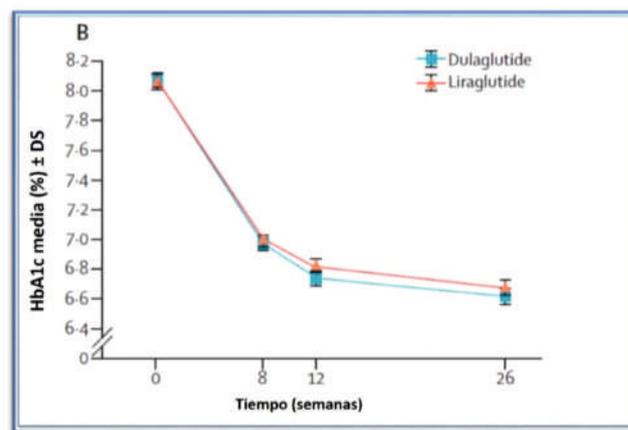


Figura 9. Variación de HbA1c a las 26 semanas de tratamiento con dulaglutida frente a liraglutide asociados a metformina (estudio AWARD

En tercer escalón terapéutico también encontramos el estudio AWARD 2⁵⁶ comparó dulaglutida (ambas dosis) frente a insulina glargina en pacientes en tratamiento con metformina y glimepirida. La dosis de 1.5 mg/sem de dulaglutida consiguió demostrar superioridad frente a insulina glargina en descenso de HbA1c (diferencia con glargina -0,22 IC95% -0,36, -0,08; $p < 0.001$ para superioridad y no inferioridad). La dosis de 0.75 mg/sem únicamente consiguió demostrar la no inferioridad respecto a glargina (diferencia con glargina -0,15 IC95% -0,29, -0,01; $p = 0.05$ para superioridad y $p < 0.001$ para no inferioridad). En este estudio, los pacientes que recibieron tratamiento con dulaglutide consiguieron perder peso y presentaron menos hipoglucemias frente a los que recibieron insulina glargina que aumentaron el peso corporal.

En el estudio AWARD 4 se incluyeron pacientes en tratamiento con insulina lispro con o sin metformina. Se comparó la eficacia de insulina glargina o dulaglutida (ambas dosis) tras añadirlas al tratamiento de base. Tanto la dosis de 1.5 mg/sem (diferencia con glargina -0,22 IC 95% -0,38, -0,07; $p < 0.001$ para no inferioridad y $p = 0.005$ para superioridad) como la de 0.75 mg/sem (diferencia con glargina -0,16 IC 95% -0,33, -0,02; $p < 0.001$ para no inferioridad y $p = 0.015$ para superioridad) consiguieron mayores reducciones de HbA1c que insulina glargina.

2.2.4. Inhibidores de SGLT-2

La última familia farmacológica que se ha incorporado al arsenal terapéutico ha sido la de los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) a nivel del túbulo renal.

El riñón interviene mediante tres mecanismos en el control de la glucosa⁵⁷:

- Gluconeogénesis: los riñones son responsables de la producción de entre 15-55 gramos de glucosa al día
- Consumo de glucosa
- Reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal. En condiciones normales (glucemia por debajo de 180 mg/dl) se reabsorbe más del 99% de la glucosa filtrada, ex-

cretando menos de 60 g al día por la orina. Cuando la glucemia sobrepasa los 180 mg/dl la excreción es superior debido a la saturación de los mecanismos de reabsorción. La reabsorción de glucosa en el túbulo renal se lleva a cabo mediante los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) y los transportadores de glucosa (GLUT). El cotransportador SGLT-1 presenta baja capacidad y alta afinidad y se expresa fundamentalmente a nivel gastrointestinal siendo únicamente responsable del 10% de la reabsorción de glucosa a nivel renal. El SGLT-2 presenta alta capacidad y baja afinidad y se expresa fundamentalmente en la primera porción de túbulo proximal renal siendo responsable del 90% de la reabsorción tubular de glucosa.

En la familia de los inhibidores de SGLT-2 encontramos tres fármacos: dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina. De estos, canagliflozina además de inhibir SGLT-2 inhibe SGLT-1 aunque con menor potencia, lo que a dosis elevadas parece retrasar la absorción de glucosa a nivel intestinal.

Además de los efectos sobre el control glucémico, los inhibidores de SGLT-2 presentan beneficios adicionales para el paciente con diabetes⁵⁸. Debido a la glucosuria que inducen estos fármacos (70-118 g/día) son capaces de producir una pérdida de entre 280 y 472 kcal al día que favorece la pérdida de peso sobre todo a expensas de la masa grasa subcutánea fundamentalmente. También producen un efecto beneficioso sobre la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica debido a la natriuresis que producen y al efecto osmótico de la glucosuria. En cuanto a los lípidos, estos fármacos ofrecen resultados dispares ya que se han descrito discretas elevaciones de LDL no significativas y de HDL a la vez que disminuciones de triglicéridos. En conjunto, el cociente LDL/HDL parece no modificarse⁵⁸.

Dado el mecanismo de acción de estos fármacos, éstos pierden eficacia al descender el filtrado glomerular. Por este motivo no se recomiendan en pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 45 ml/min. Entre 45 y 60 ml/min únicamente están autorizados canagliflozina y empagliflozina. Por debajo de estos filtrados se ha descrito mayor incidencia de efectos adversos¹.

Los principales efectos adversos de este grupo es el aumento de la incidencia de infecciones genitales, especialmente vulvocandidiasis en la mujer⁵⁸ que suelen ser leves o moderadas. Debido a la diuresis osmótica que inducen, se debe vigilar con cuidado la aparición de hipotensión ortostática en pacientes ancianos, con tensión arterial baja o en aquellos que ya estén recibiendo tratamiento diurético, sobre todo de asa o tiazidas.

Un tema de discusión, sobre todo al comienzo de la comercialización de estos fármacos, fue la aparición de casos de cetoacidosis diabética tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como en tipo 2. Actualmente los inhibidores de SGLT-2 no tienen indicación de uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, en los últimos estudios parece que este fenómeno no es relevante aunque se recomienda retirar en pacientes con enfermedades intercurrentes o que vayan a ser sometidos a cirugía¹.

Dapagliflozina

Dapagliflozina ha demostrado su eficacia en monoterapia frente a placebo⁵⁹ en un estudio a 24 semanas en el que se analizó la eficacia de las dosis diarias de 2.5 mg (no comercializada en España), 5 mg y 10 mg. Las reducciones de hemoglobina glicosilada fueron -0,23% con placebo y 0,58% (no significativo), -0,77 ($p < 0.001$ vs placebo) y -0,89% ($p < 0.001$ vs placebo) para las dosis de 2.5 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente. No existieron episodios de hipoglucemia severas. En cuanto a los efectos adversos, los más frecuentes fueron las infecciones de orina y las infecciones genitales, lo que es propio de este grupo farmacológico.

Dapagliflozina también ha demostrado su eficacia frente a otros antidiabéticos tanto en monoterapia como en combinación. Así ha demostrado ser eficaz asociado a metformina frente a placebo en un estudio de 24 semanas de duración⁶⁰.

En otro estudio se comparó la eficacia de administrar dapagliflozina frente a la administración de metformina y frente a la combinación de ambos fármacos⁶¹. En este estudio se objetivó que los pacientes que recibían la combinación de ambos fármacos redujeron de forma significativa la HbA1c comparados con los que recibían los fármacos en monoterapia. El grupo que recibió la dosis de 10mg de dapagliflozina demostró no inferioridad respecto al grupo tratado con metformina. La ventaja de la administración de dapagliflozina resultó en una mayor pérdida de peso que con la administración de metformina. Sin embargo, como es observado de forma constante en todos los estudios, las infecciones genitourinarias fueron más frecuentes en los pacientes tratados con dapagliflozina.

Dapagliflozina también ha demostrado ser eficaz como segundo escalón terapéutico en pacientes en tratamiento con glimepirida⁶² o con pioglitazona⁶³ frente a placebo. En el estudio añadido a pioglitazona, además de demostrar mejoría en reducción de HbA1c y peso, se consiguió una mejoría de los edemas producidos por la pioglitazona en los pacientes que recibieron dapagliflozina.

Al comparar dapagliflozina frente a glipizida como segundo escalón tras metformina⁶⁴ dapagliflozina conseguía resultados similares en reducción de HbA1c que glipizida pero con reducción de peso y menor tasa de hipoglucemias que esta.

Por último, en un estudio en el que se valoró el efecto de añadir dapagliflozina al tratamiento de pacientes tratados con altas dosis de insulina (más de 30 unidades al día) con o sin otros fármacos antidiabéticos se observó que dapagliflozina mejora el control glucémico y permite reducir la dosis de insulina de estos pacientes. Además, consigue este objetivo reduciendo el peso de los pacientes y sin aumentar el riesgo de hipoglucemias severas⁶⁵.

Canagliflozina

La eficacia de canagliflozina se ha probado en diferentes ensayos clínicos en fase III tanto en monoterapia como en

combinación con uno o más antidiabéticos orales e insulina. La variable principal de todos estos estudios fue el cambio en la HbA1c respecto al inicio del estudio.

En monoterapia ha demostrado eficacia comparado con placebo para las dosis de 100 mg/día y 300 mg/día tras 26 semanas de tratamiento⁶⁶.

En segundo escalón, canagliflozina también ha demostrado su eficacia asociado a metformina comparado con placebo para la dosis de 100 mg (diferencia HbA1c con placebo -0.62, IC 95% -0.76; -0.48, $p < 0.001$) y de 300 mg (-0.77 IC 95% -0.91; -0.64) tras 26 semanas de tratamiento⁶⁷. En este mismo estudio, a las 52 semanas, ambas dosis de canagliflozina mostraron no inferioridad respecto a sitagliptina en reducción de HbA1c e incluso la dosis de 300 mg demostró superioridad a sitagliptina en este sentido. Canagliflozina, ambas dosis, mostró beneficio en cuanto a reducción de peso, reducción de glucemia en ayunas y tensión arterial sistólica de forma significativa tanto frente a placebo como frente a sitagliptina. Como contrapunto, las infecciones micóticas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con canagliflozina.

En segundo escalón, canagliflozina consiguió demostrarse como no inferior a glibepirida en pacientes tratados con metformina para la dosis de 100 mg/día y logró superioridad en reducción de HbA1c con la dosis de 300 mg/día tras 52 semanas de tratamiento⁶⁸.

En tercer escalón, canagliflozina ha demostrado su eficacia frente a placebo en pacientes tratados con metformina y sulfonilureas⁶⁹ y en pacientes en tratamiento con metformina y sitagliptina⁷⁰. En este mismo tipo de pacientes, la dosis de 300 mg diarios de canagliflozina se mostró superior en reducción de HbA1c que sitagliptina 100 mg/día con mayor reducción de glucemia basal, pérdida de peso y mejoría de la tensión arterial sistólica⁷¹.

En un subestudio del estudio CANVAS se ha evaluado el efecto de canagliflozina (100 mg y 300 mg) en pacientes en tratamiento con insulina, en su mayoría con pauta bo-

lo-basal, objetivando que ambas dosis reducen de forma significativa la HbA1c respecto a placebo. También se observaron reducciones en la glucosa plasmática en ayunas, en peso y en tensión arterial. En los pacientes tratados con canagliflozina aumentó la incidencia de hipoglucemias y de micosis genitales⁷².

Empagliflozina

La eficacia de empagliflozina se ha evaluado en estudios de fase III, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo tanto en monoterapia como en combinación con uno o más antidiabéticos orales siendo el objetivo primario el cambio en HbA1c con respecto al valor al inicio del estudio.

En monoterapia, la eficacia de empagliflozina se evaluó en un estudio (EMPA-REG MONO) controlado con placebo que incluyó un brazo de tratamiento con sitagliptina (100 mg/día). Comparado con placebo se obtuvieron reducciones significativas de HbA1c para empagliflozina 10 mg (diferencia placebo -0.74% IC 95% -0.88, -0.59, $p < 0.0001$), empagliflozina 25 mg (diferencia placebo -0.85% IC 95% -0.99, -0.71, $p < 0.0001$) y sitagliptina 100 mg (diferencia placebo -0.73% IC 95% -0.88, -0.59, $p < 0.0001$), sin obtener diferencias significativas entre el descenso con sitagliptina y cualquiera de las dosis de empagliflozina⁷³ (figura 10).

En una extensión hasta las 76 semanas de seguimiento⁷⁴ se mantuvieron diferencias similares a las observadas respecto a placebo. La dosis de 25 mg de empagliflozina consiguió una mayor reducción de HbA1c que sitagliptina 100 mg.

En el estudio EMPA-REG MET⁷⁵ se valoró la eficacia de empagliflozina (ambas dosis) al añadirlas al tratamiento de pacientes mal controlados con metformina. En este estudio, ambas dosis de empagliflozina demostraron mejoras significativas de HbA1c respecto a placebo. Empagliflozina consiguió reducciones significativas de peso corporal y

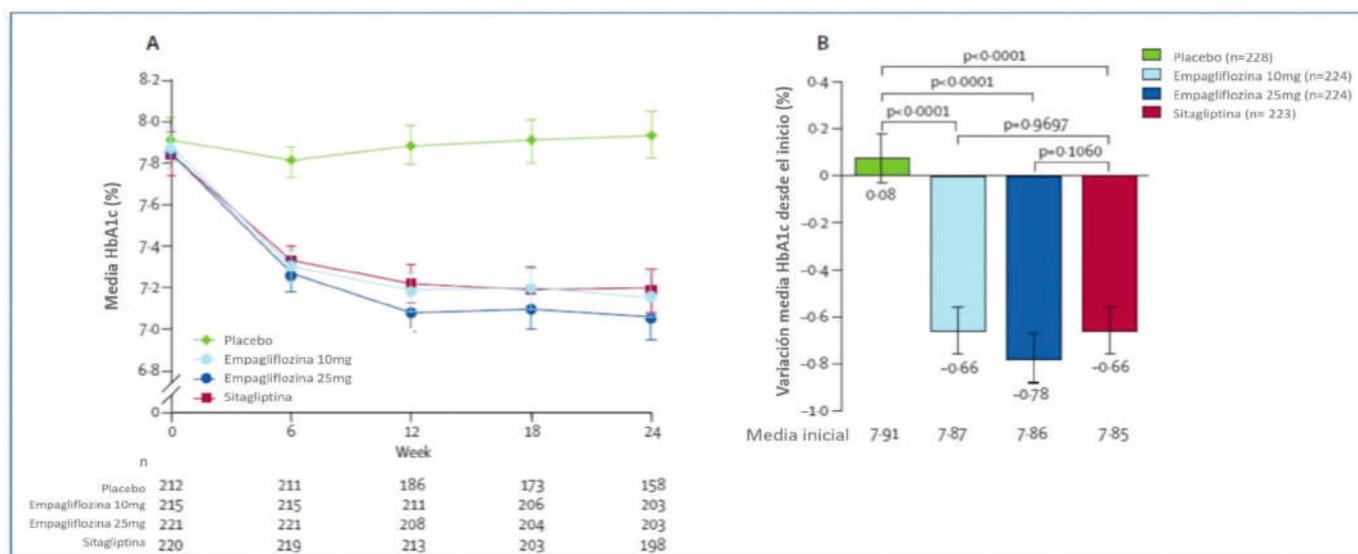


Figura 10. Variación de HbA1c a lo largo del estudio EMPAREG-MONO comparando empagliflozina (dosis de 10 y 25mg) y sitagliptina 100 mg

no hubo diferencias en la incidencia de hipoglucemias confirmadas. Se describió, concordante con otros estudios, un aumento en las infecciones genitales, no así en las infecciones del tracto urinario. Resultados similares se observaron en la extensión de este estudio a 52 semanas⁷⁶. En otro estudio en segundo escalón, empagliflozina se mostró no inferior a glicempirida con menor incidencia de hipoglucemias⁷⁷.

En tercer escalón, el estudio EMPA-REG METSU⁷⁸ demostró la eficacia de añadir empagliflozina a pacientes mal controlados con metformina y sulfonilureas tanto para la dosis de 10 mg (diferencia placebo -0.64 IC 95% -0.79; -0.49, $p < 0.0001$) como para la de 25 mg (diferencia placebo -0.59 IC 95% -0.74; -0.44, $p < 0.0001$) respecto a placebo. Estos resultados son sostenidos en el tiempo según demuestra la extensión de este estudio⁷⁹. El estudio EMPA-REG PIO⁸⁰ mostró resultados superponibles en pacientes ya tratados con pioglitazona con o sin metformina y que se mantienen en la extensión de este estudio⁸¹.

El estudio EMPA-REG MDI⁸² ha evaluado el efecto de la adición de empagliflozina a pacientes obesos en tratamiento con insulina en dosis múltiples con o sin metformina asociada. Al final del estudio, tras 52 semanas de tratamiento, tanto la dosis de empagliflozina de 10mg (diferencia placebo -0.38 IC 95% -0.62; -0.13, $p < 0.0005$) como la de 25 mg (diferencia placebo -0.46 IC 95% -0.70; -0.22, $p < 0.0001$) consiguieron reducciones significativas de HbA1c comparadas

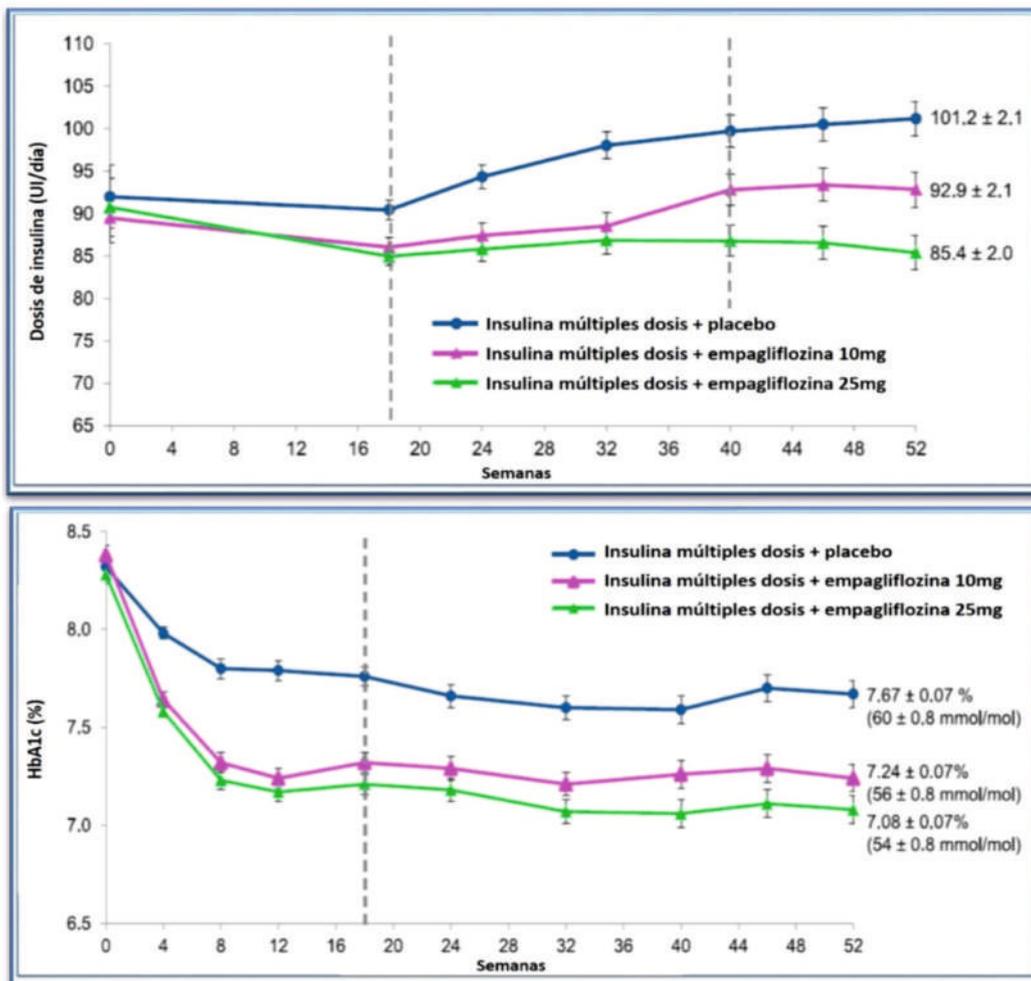
con placebo. Estos resultados se consiguieron reduciendo de forma significativa la dosis total diaria de insulina y el peso de los pacientes (figura 11).

En este mismo sentido, el estudio EMPA-REG BASAL⁸³ encontró resultados similares en los que, en pacientes en tratamiento con insulina basal (glargina, detemir, NPH), tanto la dosis de 10 mg como la de 25 mg de empagliflozina consiguieron reducir de forma significativa la HbA1c, la dosis total de insulina y el peso de los pacientes.

Empagliflozina ha sido testada específicamente en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial en el estudio EMPA-REG BP⁸⁴ mediante el empleo de monitorización continua de presión arterial ambulatoria. Tanto la dosis de 10mg de empagliflozina (diferencia con placebo -21.36 mmHg IC 95% 22.15, 20.56, $p < 0.001$) como la de 25 mg (diferencia con placebo -21.72 mmHg IC 95% 22.51, 20.93, $p < 0.001$) consiguieron mejorar de forma significativa las cifras de presión arterial sistólica.

2.3. Nuevas evidencias sobre seguridad cardiovascular en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

En los últimos años, los nuevos fármacos antidiabéticos han de demostrar su seguridad desde el punto de vista cardiovascular siguiendo los criterios de la FDA para la aprobación de estos fármacos.



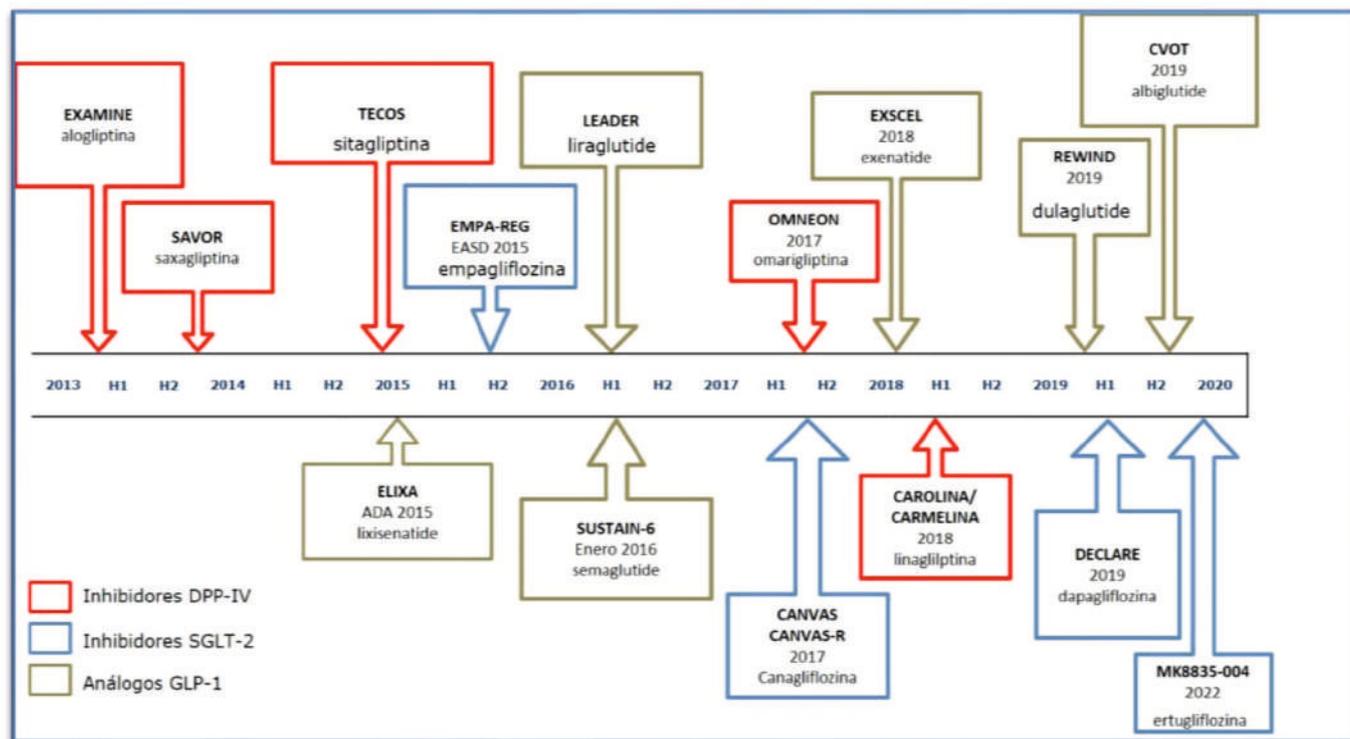


Figura 12. Cronograma con estudios de seguridad cardiovascular de antidiabéticos orales, publicados y previstos en los próximos años.

Todos estos estudios presentan un diseño “*treat to target*” por lo que no buscan demostrar una mayor eficacia en cuanto a control glucémico, sino demostrar el no aumento de riesgo cardiovascular de estos fármacos al conseguir esos objetivos de control.

A continuación, se repasan los principales resultados de estos estudios ordenados por grupos terapéuticos.

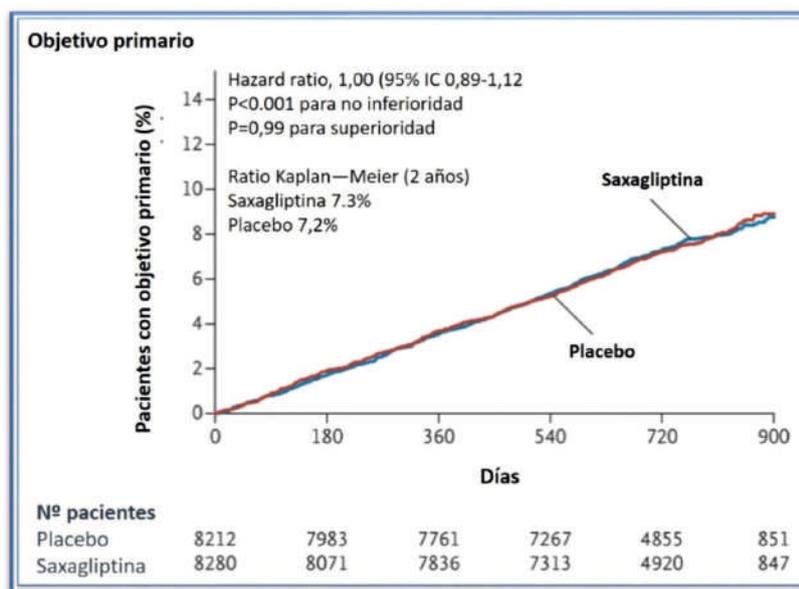
2.3.1. Seguridad cardiovascular de los inhibidores de DPP-IV

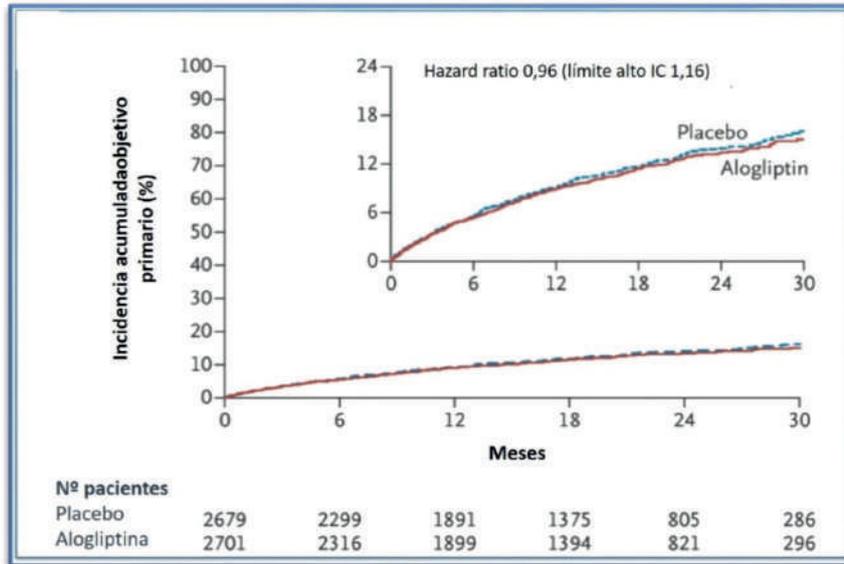
En la actualidad disponemos de estudios de seguridad cardiovascular sobre sitagliptina, saxagliptina y alogliptina.

Está previsto la publicación del estudio de linagliptina en 2018. En 2017 está prevista la publicación del estudio de seguridad cardiovascular de omarigliptina, inhibidor de DPP-IV de administración oral semanal, no comercializado aún en España. No existe ningún estudio en marcha sobre la seguridad cardiovascular de vildagliptina.

Saxagliptina. Estudio SAVOUR-TIMI 53

Saxagliptina demostró su seguridad cardiovascular por medio del estudio SAVOUR-TIMI 53⁸⁵. Este estudio incluyó más de 16000 pacientes y analizaba un objetivo primario compuesto (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico). En





cuanto al cumplimiento de este objetivo el estudio no demostró aumento del riesgo en el grupo tratado con saxagliptina. (RR 1,00, IC 95% 0.89 – 1.12). Sin embargo, en este estudio se observó un discreto aumento de ingresos por insuficiencia cardiaca en el grupo tratado con saxagliptina (RR 1.27, IC 95% 1.07 – 1.51, $p = 0.007$).

Alogliptina. Estudio EXAMINE

En el estudio EXAMINE⁸⁶, de diseño similar al estudio SAVOUR-TIMI, alogliptina mostró unos resultados similares a los ofrecidos por saxagliptina en cuanto a no aumento de riesgo cardiovascular. En este estudio se incluyeron pacientes de alto muy alto riesgo como eran aquellos que habían sufrido un evento coronario agudo reciente.

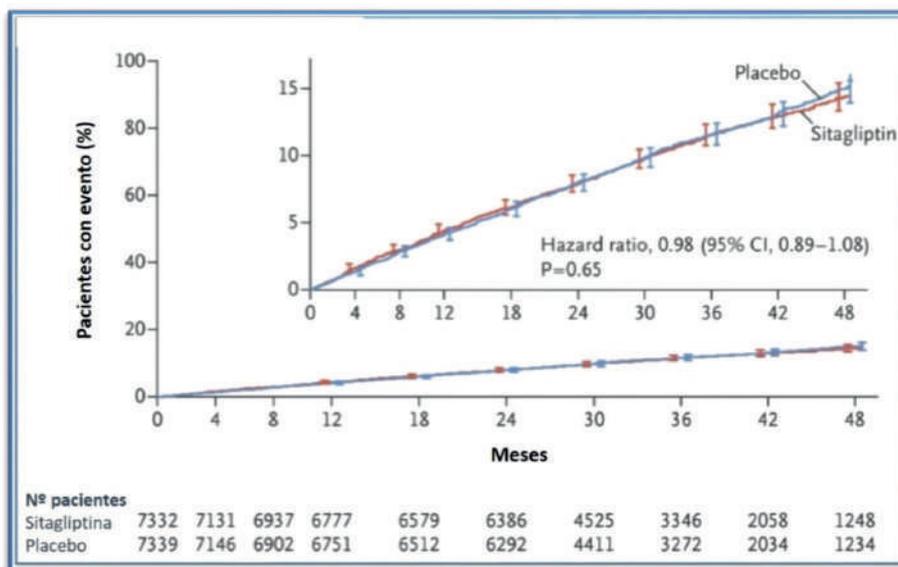
Sitagliptina. Estudio TECOS

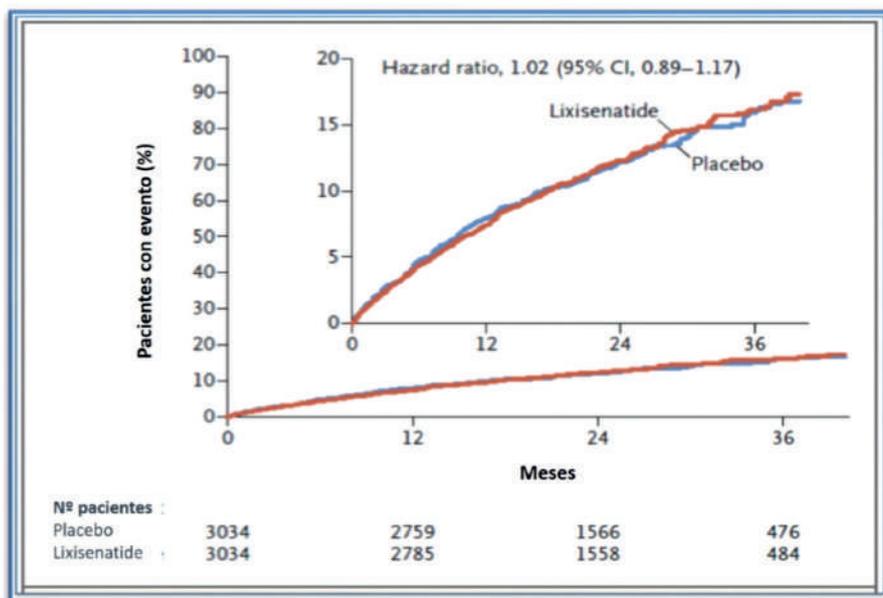
El estudio TECOS⁸⁷, realizado con sitagliptina ha sido el último publicado dentro de este grupo. En este estudio se demuestra la neutralidad de sitagliptina en cuanto a

riesgo cardiovascular (RR 0.98 IC 95% 0.89 – 1.08) y no ofrece dudas en cuanto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. En este estudio el objetivo primario estaba compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal e ingreso por angina inestable.

2.3.2. Seguridad cardiovascular de los agonistas del receptor de GLP-1

Actualmente disponemos de estudios de seguridad cardiovascular de lixisenatida, liraglutide y semaglutida (no comercializado en España). En los próximos años está prevista la publicación de los resultados de los estudios de exenatide, dulaglutide y albiglutide, actualmente en marcha. Los resultados publicados ofrecen resultados dispares. Si bien ninguno de las moléculas aumenta el riesgo cardiovascular, lixisenatida ha demostrado un efecto neutro y liraglutide y semaglutida han demostrado reducción de la mortalidad cardiovascular.





Lixisenatida. Estudio ELIXA

Lixisenatida fue el primer agonista del receptor de GLP-1 en publicar su estudio de seguridad cardiovascular, conocido como estudio ELIXA⁸⁸.

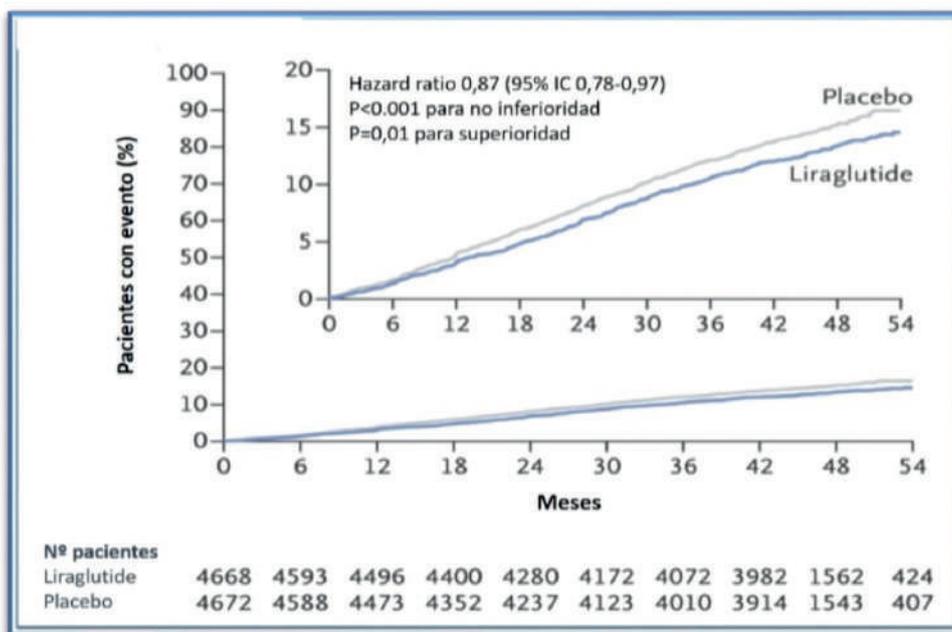
El estudio ELIXA pretende evaluar los resultados cardiovasculares de lixisenatida frente a placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que habían sufrido un síndrome coronario agudo en los 6 meses previos a la inclusión del estudio. El objetivo primario es un objetivo compuesto por muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal e ingreso por angina inestable.

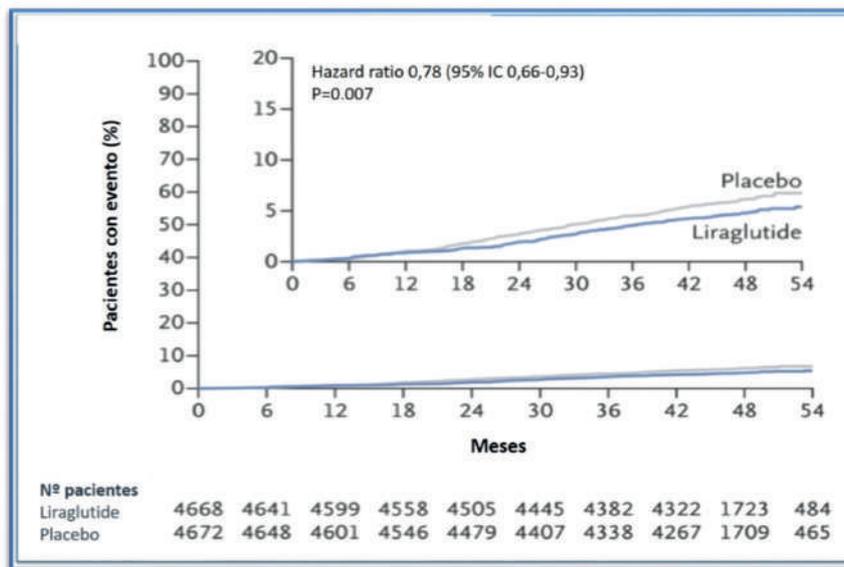
El estudio ELIXA mostró que lixisenatida ofrece un efecto neutro sobre la mortalidad cardiovascular (RR 1.02, IC 95% 0.89 – 1.17).

Liraglutida. Estudio LEADER

El estudio de seguridad cardiovascular de liraglutida, conocido como estudio LEADER, fue publicado en julio de 2016⁸⁹. El objetivo primario del estudio era demostrar la no inferioridad de liraglutida frente a placebo en un objetivo primario compuesto por mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal. A diferencia del estudio ELIXA⁸⁸ de lixisenatida, en el estudio LEADER no se incluyó el ingreso por angina inestable en el objetivo primario compuesto.

En el estudio LEADER se incluyeron 9340 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular y fueron divididos en dos ramas de tratamiento, placebo y liraglutida y fueron seguidos durante una media de 3.8 años.





El objetivo primario ocurrió con menor frecuencia en el grupo de tratamiento con liraglutida (13.0%) que en el de placebo (14.9%), consiguiendo demostrar la no inferioridad e incluso superioridad de este fármaco comparado con placebo (RR 0.87, IC 95% 0.78 – 0.97, $p < 0.001$ para no inferioridad y $p = 0.01$ para superioridad) (figura 17).

Al analizar por separado los componentes del objetivo primario compuesto encontramos que la mortalidad por causa cardiovascular fue inferior en el grupo tratado con liraglutida (4.7%) que en el grupo placebo (6.0%) (RR 0.78, IC 95% 0.66 – 0.93, $p = 0.007$) (figura 18). La tasa de mortalidad por cualquier causa también fue inferior en el grupo de liraglutida (8.2%) que en el grupo de placebo (9.6%) (RR 0.85, IC 95% 0.74 – 0.97, $p = 0.02$). Las tasas de infarto no mortal, ictus no mortal e ingreso por insuficiencia cardiaca fueron también menores en el grupo tratado con liraglutida, aunque no alcanzaron la significación estadística.

En cuanto a datos de seguridad merece la pena destacar la menor incidencia de pancreatitis, aunque no significativa estadísticamente, en el grupo de liraglutide. Este dato parece despejar las dudas surgidas sobre casos de pancreatitis en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP1.

De este modo, liraglutide se convertía en el primer agonista de GLP-1 en demostrar no solo que no aumenta el riesgo cardiovascular, sino que es capaz de disminuir en un 13% el riesgo de morir por causa cardiovascular o de padecer un infarto de miocardio no mortal o un ictus no mortal.

Semaglutida. Estudio SUSTAIN

Semaglutida es un agonista del receptor de GLP-1 de administración semanal no comercializado en España. En 2016 se publicó el estudio SUSTAIN⁹⁰. En este estudio se incluyeron más de tres mil pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de alto riesgo cardiovascular. Fueron asignados a tratamiento con semaglutida o placebo durante 104 semanas. El objetivo primario estaba compuesto por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no fatal. El estudio estaba diseñado para demostrar la no inferioridad de semaglutida frente a placebo para el objetivo primario.

Semaglutida demostró la no inferioridad frente a placebo para el objetivo primario (RR 0.71, IC 95% 0.58 – 0.95, $p < 0.001$). En cuanto al análisis individual de los com-

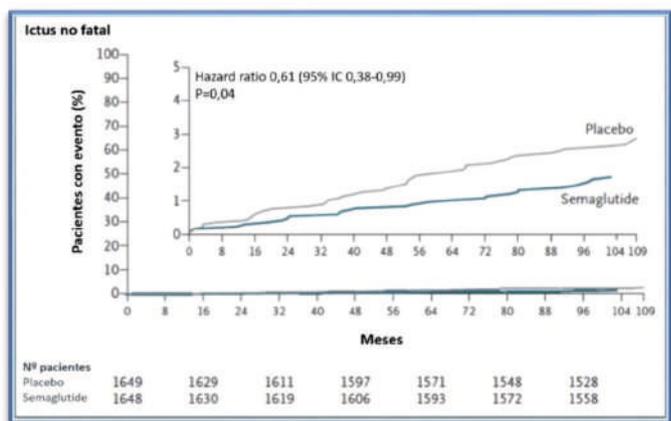
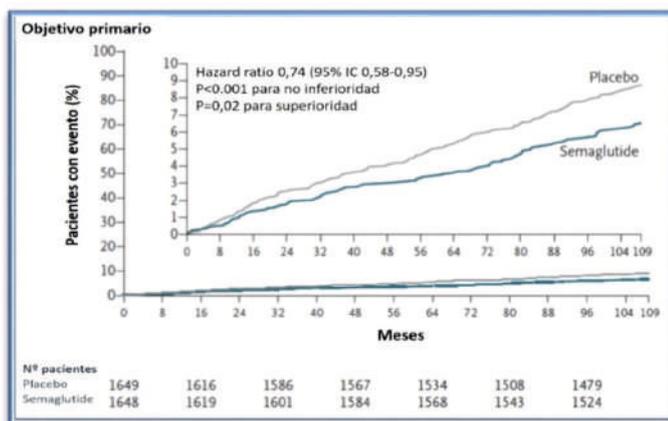


Figura 19. Curvas de Kaplan Meier para objetivo primario (izquierda) e incidencia de ictus no mortal (derecha) en el estudio SUSTAIN. Adaptado de

ponentes del objetivo primario el infarto de miocardio fue menos frecuente en el grupo de semaglutida, aunque sin alcanzar significación estadística (RR 0.74, IC 95% 0.51 – 1.08, $p = 0.12$). Resulta llamativa la disminución del riesgo de ictus no fatal por ser el único antidiabético que, hasta el momento, ha logrado demostrarlo (RR 0.61 IC 95% 0.38 – 0.99, $p = 0.04$). No hubo diferencias en cuanto a las tasas de muerte por causa cardiovascular ni en cuanto a empeoramiento de la función renal. Sin embargo, las tasas de complicación a nivel retiniano fueron mayores en el grupo de semaglutida (RR 1.76 IC 95 % 1.11 – 2.78, $p = 0.02$).

Al final del estudio SUSTAIN, se observaron diferencias en torno a 0.8 – 1.0% en cuanto a reducción de HbA1c entre el grupo placebo y los grupos de tratamiento con semaglutida a pesar del diseño “*treat to target*” del estudio.

2.3.3. Seguridad cardiovascular de los inhibidores de SGLT-2

Actualmente sólo disponemos de los datos publicados de empagliflozina en el estudio EMPAREG OUTCOME en cuanto a estudio diseñado de forma específica para evaluar el riesgo cardiovascular de los inhibidores de SGLT-2. Está prevista la publicación durante el año 2017 de los datos del estudio CANVAS de canagliflozina.

Empagliflozina. Estudio EMPA-REG OUTCOME

El estudio EMPA-REG OUTCOME, publicado en 2015, supuso un hito en la historia del tratamiento antidiabético.

Este estudio, en el que se incluyeron pacientes con alto riesgo cardiovascular. Un total de 7020 pacientes fueron ran-

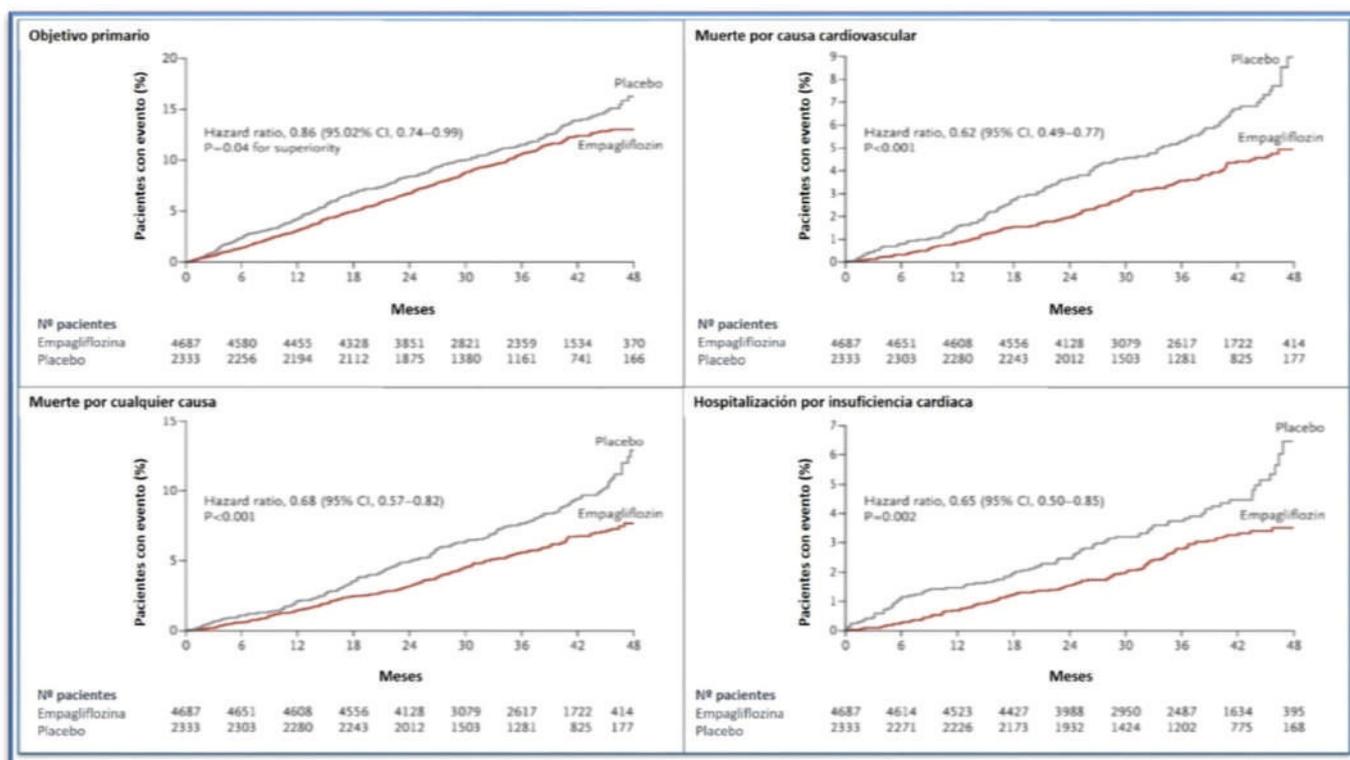
domizados a recibir 10 mg o 25 mg de empagliflozina o placebo. El objetivo primario del estudio era un objetivo compuesto similar al de este tipo de estudios en el que se incluyó mortalidad por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal. El objetivo secundario compuesto añadía a estos elementos el ingreso por angina inestable.

Tras un periodo de seguimiento medio de 3,1 años el riesgo de sufrir un evento incluido en el objetivo primario del estudio fue significativamente menor en el grupo tratado con empagliflozina que en el grupo tratado con placebo (RR 0.86, IC95% 0.74, 0.99, $p = 0.04$ para superioridad). El grupo tratado con empagliflozina mostraba también menor riesgo para mortalidad por causa cardiovascular (reducción de riesgo del 38%), ingreso por insuficiencia cardiaca (reducción del riesgo del 35%) y de mortalidad por cualquier causa (reducción del 32%). Sin embargo, no hubo diferencias en el riesgo de infarto de miocardio o ictus. Tampoco hubo diferencias en cuanto al objetivo secundario.

En cuanto a los efectos adversos, en el grupo tratado con empagliflozina tan sólo se objetivó aumento del riesgo de infecciones genitales.

En el año 2016 se publicaron nuevos datos de este estudio sobre seguridad a nivel renal⁹¹. En el objetivo primario compuesto se incluyó empeoramiento de la nefropatía (progresión a macroalbuminuria, duplicar niveles de creatinina plasmática, inicio de terapia renal sustitutiva o muerte por enfermedad renal) o aparición de albuminuria.

El grupo tratado con empagliflozina demostró reducir el riesgo de aparición o empeoramiento de nefropatía (RR



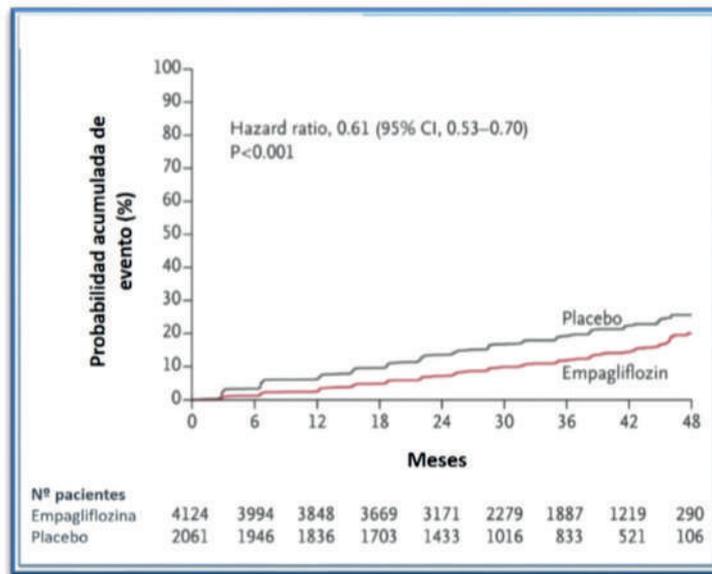


Figura 21. Curva de Kaplan Meier para el objetivo primario compuesto del estudio EMPA-REG OUTCOME para resultados de seguridad renal.

0.61, IC 95% 0.53, 0.70, $p < 0.001$. Se objetivó un 44% menos de riesgo de duplicar los niveles de creatinina plasmática y un 55% menos de riesgo de iniciar tratamiento renal sustitutivo en el grupo tratado con empagliflozina. No hubo diferencias en cuanto a las tasas de aparición de albuminuria. Tampoco hubo diferencias en el perfil de efectos adversos respecto a lo descrito en población general.

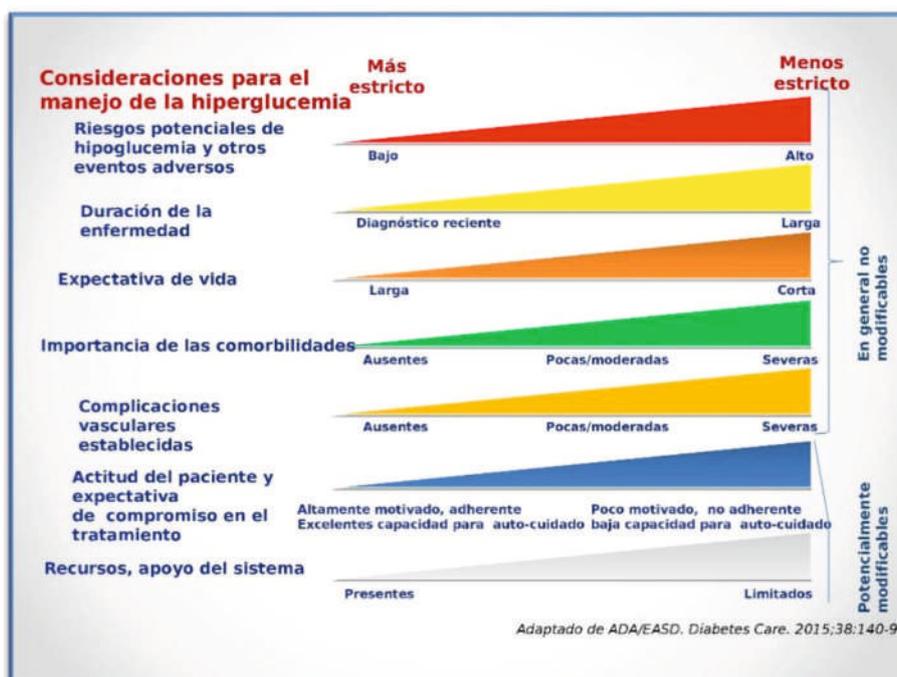
bargo, estos protocolos no deben ser muy estrictos para poder permitir la individualización del tratamiento para cada paciente. En este sentido, las diferentes sociedades científicas implicadas en el cuidado de la diabetes emiten con regularidad protocolos de manejo y algoritmos de tratamiento. Se revisarán brevemente a continuación los más recientes y de mayor impacto.

2.4. Actualización principales algoritmos terapéuticos en diabetes mellitus tipo 2

2.4.1. Algoritmo Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2017

Ante el gran desarrollo de nuevas terapias en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 cada vez son más necesarios protocolos y algoritmos de tratamiento que unifiquen la forma de actuar de los profesionales sanitarios. Sin em-

Como todos los años, en el mes de enero la ADA publica los estándares de cuidado de la diabetes. En esta extensa publicación se recogen diferentes aspectos sobre el manejo de la diabetes, tanto tipo 1 como tipo 2.



En el algoritmo de manejo farmacológico de la ADA de este año no existen cambios sustanciales con el publicado en los últimos años. La principal novedad en estos años ha sido un cambio de paradigma que se vio reflejado en un consenso con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) publicado en 2012⁹² y que se ha ido actualizando en los años posteriores. Este cambio de paradigma ha consistido en colocar al paciente, sus circunstancias y sus preferencias en el centro de la decisión terapéutica adaptando el tratamiento a cada paciente de forma individualizada.

Basándose en el principio mencionado anteriormente, las guías publicadas por la ADA⁹³ indican que la elección del fármaco debe buscar un objetivo de HbA1c individualizado para cada paciente según el tiempo de evolución de la diabetes, las comorbilidades asociadas, el riesgo de hipoglucemia, la expectativa de vida y los costes y recursos disponibles tal y como se aprecia en el gráfico 22.

Teniendo en cuenta este objetivo individualizado la ADA establece un algoritmo de tratamiento escalonado comenzando por medidas dietéticas y de actividad física. El criterio para avanzar en este algoritmo añadiendo nuevas terapias es no haber conseguido el objetivo de HbA1c planteado para el paciente en un periodo máximo de tres meses. Tras el fracaso de las medidas dietéticas y de actividad física, recomiendan iniciar metformina en monoterapia a la que, en caso de no lograr conseguir el objetivo planteado se podrán añadir nuevos fármacos en segundo o tercer escalón.

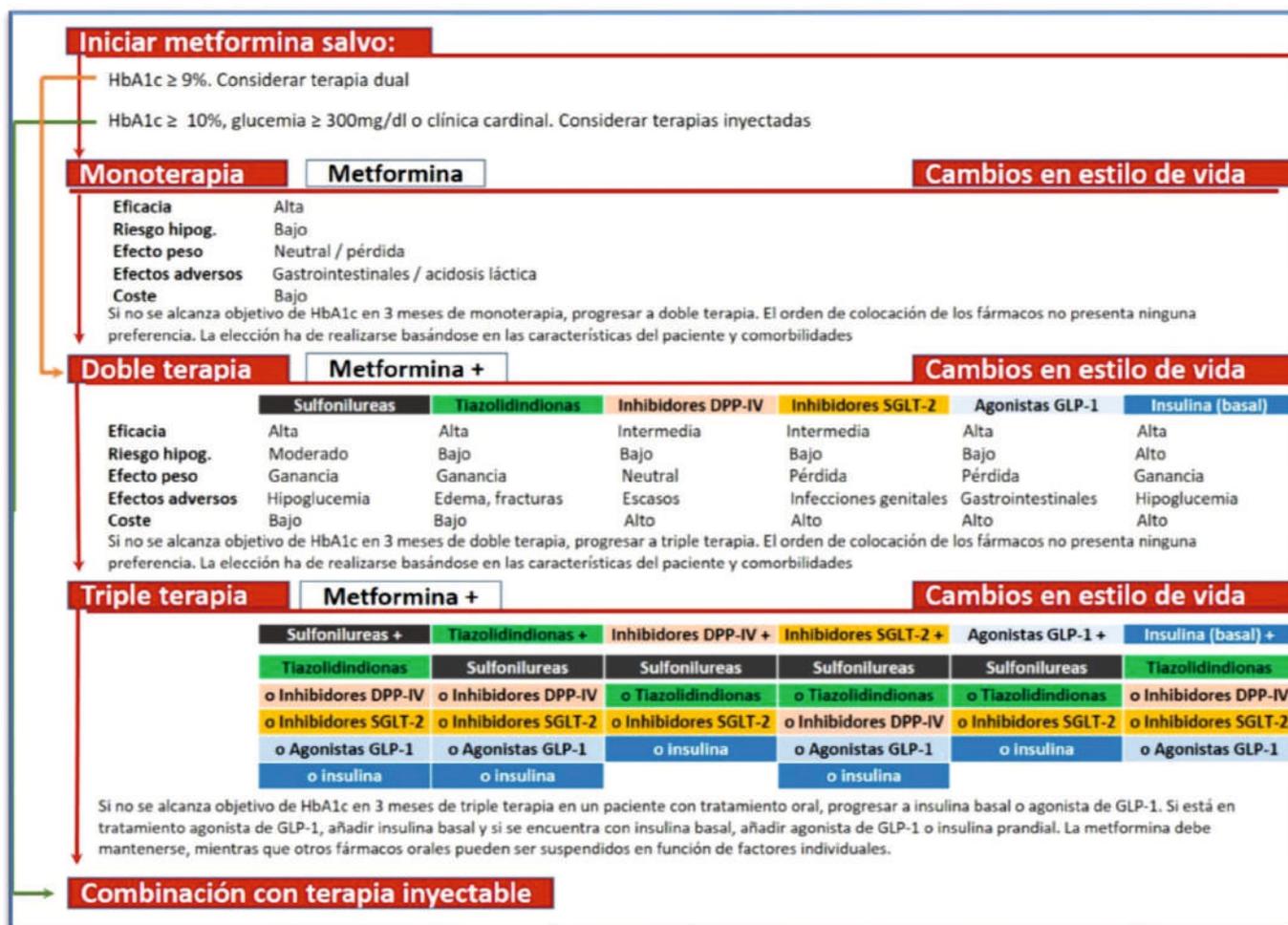
El algoritmo plantea la posibilidad de iniciar de forma simultánea doble o triple terapia en pacientes con muy mal control metabólico inicial. Los factores para elegir un grupo farmacológico u otro se recogen en el mismo algoritmo y son su eficacia, el riesgo de hipoglucemia, el efecto sobre el peso del paciente, los efectos adversos y el coste. El modo en el que aparecen los fármacos colocados no indica prioridad alguna sino un orden cronológico dejando los fármacos inyectables en las columnas de la derecha.

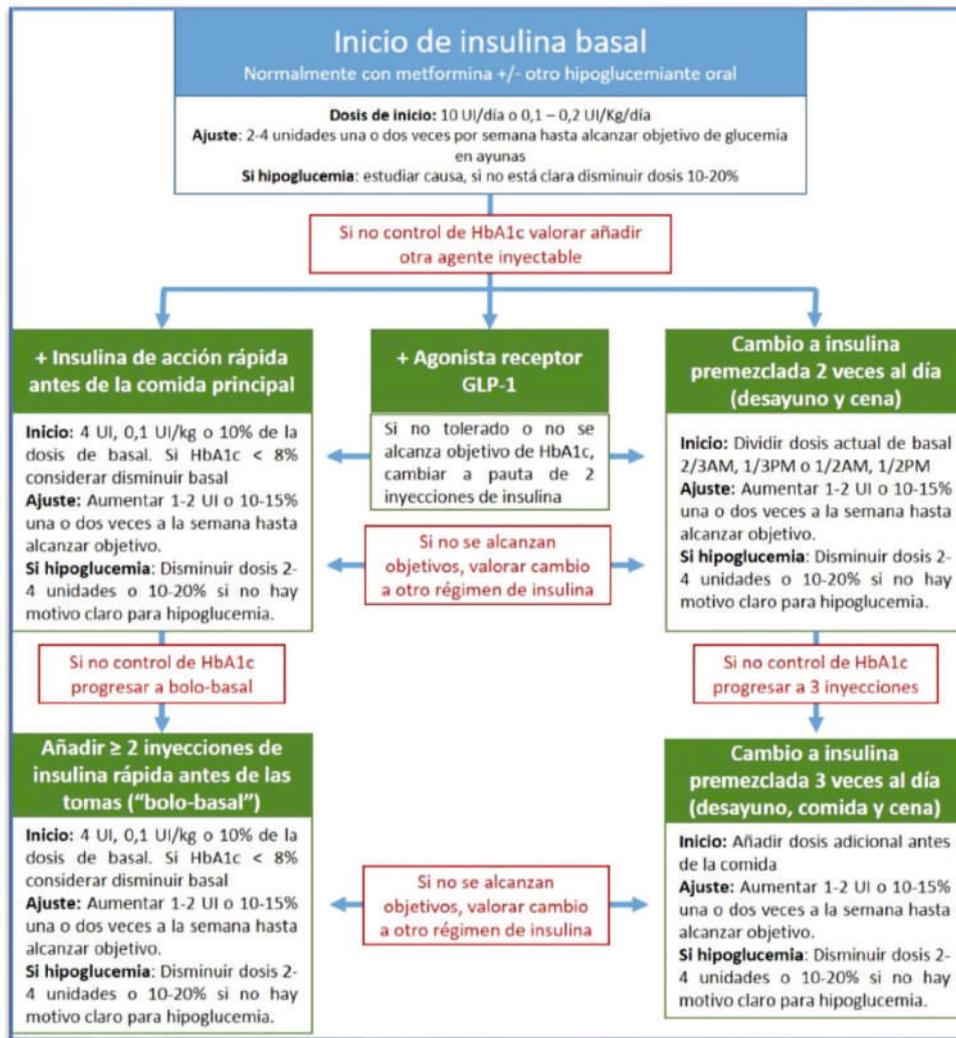
En cuanto al tratamiento con fármacos inyectables, el algoritmo de la ADA tras iniciar insulina basal en el paciente permite iniciar insulina rápida en forma de pauta basal plus (una inyección diaria de insulina prandial añadida a insulina basal) o una pauta basal-bolo clásica con tres inyecciones diarias de insulina rápida. Como alternativa al inicio de insulina de acción prandial permite iniciar en su lugar un agonista del receptor de GLP-1 de acción corta.

2.4.2. Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE)

La AACE también publica de forma anual la guía de manejo de pacientes diabéticos⁹⁴ en la que aborda el seguimiento de estos pacientes de forma integral.

En cuanto a control glucémico, la AACE plantea un objetivo más estricto de HbA1c recomendando niveles por debajo de 6.5% de forma general en pacientes sin comorbilida-





des importantes y con bajo riesgo de hipoglucemia. En el resto de pacientes se podrían considerar objetivos menos estrictos.

Siguiendo el algoritmo de tratamiento propuesto por la AACE en 2017 debemos iniciar monoterapia, terapia dual o insulinización en función de la HbA1c de partida. En monoterapia el fármaco de primera elección, es la metformina. Debemos añadir fármacos sucesivamente si el objetivo de control planteado no se alcanza en los siguientes tres meses.

En el caso del algoritmo de tratamiento de la guía de la AACE, el orden en el que aparecen los fármacos sí indica un orden de prioridad, representando gráficamente mediante barras de color el grado de evidencia científica disponible.

3. CONCLUSIONES

La diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica de gran prevalencia y con previsiones de incremento de la misma en los próximos años y décadas. En España, la prevalencia de diabetes es alta y cerca de la mitad de las personas con diabetes desconocen el diagnóstico.

En los últimos años hemos asistido a un cambio de paradigma en la fisiopatología de la diabetes hasta llegar al conocido como "octeto ominoso" según el cual múltiples órganos y sistemas corporales intervienen en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2.

Fruto de este mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 se han desarrollado y comercializado nuevas familias farmacológicas que se han añadido al clásico tratamiento con metformina, secretagogos (sulfonilureas y glinidas) y glitazonas. En este sentido cabe destacar la gran repercusión que ha tenido la aparición de fármacos con efecto incretínico como son los inhibidores de la DPP-IV y los agonistas del receptor de GLP-1.

También es muy destacable la aparición de una nueva diana terapéutica a nivel renal como es la inhibición del transportador SGLT-2.

Estos fármacos han permitido buscar no sólo el objetivo de control glucémico, sino que han hecho posible lograr este objetivo con beneficios adicionales como la disminución de peso y mejoría de otros factores de riesgo cardiovascular como la tensión arterial y el perfil lipídico. Además, es posible lograr un mejor control glucémico con bajo riesgo de hipoglucemia utilizando estas nuevas familias terapéuticas.

Otra gran novedad de los últimos años en el tratamiento de la diabetes mellitus ha sido la aparición de evidencias científicas sólidas sobre beneficio a nivel cardiovascular con incluso disminución de la mortalidad o eventos cardiovasculares. Tal es el caso de fármacos como empagliflozina en el estudio EMPA-REG OUTCOME⁹⁵, liraglutida en el estudio LEADER⁸⁹ o semaglutida (no comercializado en España) en el estudio SUSTAIN⁹⁰. Previsiblemente a estos estudios se unirán estudios con resultados similares en los próximos meses y años. Por otro lado, todos los inhibidores de la DPP-IV y el resto de agonistas del receptor de GLP-1 de los que disponemos estudios de seguridad cardiovascular muestran un efecto neutro sobre el riesgo cardiovascular.

Debido a estos grandes cambios en el paradigma de la diabetes y a los avances con nuevos grupos farmacológicos seguros desde el punto de vista cardiovascular, con ventajas sobre el peso y bajo riesgo de hipoglucemia, las principales sociedades científicas han desarrollado algoritmos de tratamiento del paciente diabético. Cabe destacar la estructura escalonada de estos algoritmos con intensificaciones precoces en el tratamiento si no se alcanza el objetivo de HbA1c individualizado para cada paciente según sus circunstancias y comorbilidades. En esta estructura escalonada destaca la metformina como primer escalón terapéutico tras el fracaso de las medidas en dieta y actividad física. Otro aspecto novedoso en los últimos años es la recomendación de agonistas del receptor de GLP-1 de acción corta como terapia añadida a insulina basal y alternativa a insulina de acción rápida.

Por todo ello, se puede concluir que actualmente la diabetes tipo 2 se ha convertido en una enfermedad compleja que requiere un abordaje integral mediante diversas dianas terapéuticas y de forma individualizada en cada paciente. Esto es posible gracias a la aparición de nuevos grupos terapéuticos eficaces y seguros.

BIBLIOGRAFÍA

1. PSociedad Española de Diabetes. Tratado de Diabetes Mellitus. 2.a ed. Sociedad Española de Diabetes, editor. Editorial Médica Panamericana; 2016. 716 p.
2. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de Diabetes de la FID. 7ª ed. 2015. 144 p.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 11 de enero de 2012; 55(1): 88-93.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 20 de junio de 2012; 55(6): 1577-96.
5. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 1 de abril de 2009; 58(4): 773-95.
6. World Health Organization. Expert Committee on Diabetes Education. Second Report. Technical report series 646. Génova; 1980.
7. Lebovitz H, Melander A. Sulfonylureas: basic aspects and clinical uses. En: Defronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editores. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3ª ed. Nueva York; 2004. p. 801-32.
8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352(9131): 837-53.

9. Neumiller JJ. Incretin-Based Therapies. *Med Clin North Am.* enero de 2015; 99(1): 107-29.
10. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Action of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Endocr Rev.* diciembre de 2014; 35(6): 992-1019.
11. Godinho R, Mega C, Teixeira-de-Lemos E, Carvalho E, Teixeira F, Fernandes R, et al. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A «Me Too» or «the Special One» Antidiabetic Class? *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 806979.
12. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 4 de junio de 2013; 17(6): 819-37.
13. Salvador J, Andrada P. Efectos extrapancreáticos de los agonistas del receptor de GLP-1: una ventana hacia nuevos objetivos del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc).* septiembre de 2014; 143: 28-34.
14. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 4 de diciembre de 2012; 8(12): 728-42.
15. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia.* 5 de enero de 2007; 50(2): 259-67.
16. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. 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.* mayo de 2005; 28(5): 1083-91.
17. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* noviembre de 2004; 27(11): 2628-35.
18. DeFronzo 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.* mayo de 2005; 28(5): 1092-100.
19. Buse JB, Garber A, Rosenstock J, Schmidt WE, Brett JH, Videbæk N, et al. Liraglutide Treatment Is Associated with a Low Frequency and Magnitude of Antibody Formation with No Apparent Impact on Glycemic Response or Increased Frequency of Adverse Events: Results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2011; 96(6): 1695-702.
20. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and Safety of the Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide in Combination With Metformin and Thiazolidinedione in Patients With Type 2 Diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 1 de julio de 2009; 32(7): 1224-30.
21. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med.* marzo de 2009; 26(3): 268-78.
22. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes: The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 1 de enero de 2009; 32(1): 84-90.
23. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 7 de febrero de 2009; 373(9662): 473-81.
24. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 14 de octubre de 2009; 52(10): 2046-55.
25. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 4 de julio de 2009; 374(9683): 39-47.
26. Onishi Y, Niemoeller E, Ikeda Y, Takagi H, Yabe D, Seino Y. Efficacy and safety of lixisenatide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea with or without metformin: Subanalysis of GetGoal-S. *J Diabetes Investig.* marzo de 2015; 6(2): 201-9.
27. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabet Med.* febrero de 2014; 31(2): 176-84.
28. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care.* 1 de octubre de 2013; 36(10): 2945-51.
29. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin. *Diabetes Care.* septiembre de 2013; 36(9): 2489-96.
30. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With

- Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine. *Diabetes Care*. septiembre de 2013; 36(9): 2497-503.
31. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes, Obes Metab*. noviembre de 2013; 15(11): 1000-7.
 32. Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Morning or Evening Injections in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care*. septiembre de 2013; 36(9): 2543-50.
 33. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE, et al. Efficacy and Safety of the Once-Daily GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Monotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 1 de junio de 2012; 35(6): 1225-31.
 34. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, et al. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care*. agosto de 2016; 39(8): 1318-28.
 35. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 15 de enero de 2017; 40(Supplement 1): S64-74.
 36. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH-H, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 12 de enero de 2013; 381(9861): 117-24.
 37. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater Improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. mayo de 2011; 96(5): 1301-10.
 38. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4): A 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 1 de febrero de 2012; 35(2): 252-8.
 39. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 26 de junio de 2010; 375(9733): 2234-43.
 40. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 7 de agosto de 2010; 376(9739): 431-9.
 41. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 4 de octubre de 2008; 372(9645): 1240-50.
 42. Henry RR, Klein EJ, Han J, Iqbal N. Efficacy and Tolerability of Exenatide Once Weekly Over 6 Years in Patients with Type 2 Diabetes: An Uncontrolled Open-Label Extension of the DURATION-1 Study. *Diabetes Technol Ther*. noviembre de 2016; 18(11): 677-86.
 43. Gadde KM, Vetter ML, Iqbal N, Hardy E, Öhman P, DURATION-NEO-2 study investigators. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: the DURATION-NEO-2 randomized clinical study. *Diabetes, Obes Metab*. 16 de febrero de 2017.
 44. Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised control. *lancet Diabetes Endocrinol*. diciembre de 2016; 4(12): 1004-16.
 45. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia*. 17 de febrero de 2016; 59(2): 266-74.
 46. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled. *Diabetes, Obes Metab*. diciembre de 2014; 16(12): 1257-64.
 47. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahrén B, Chow FCC, et al. Advancing Basal Insulin Replacement in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Insulin Glargine Plus Oral Agents: A Comparison of Adding Albiglutide, a Weekly GLP-1 Receptor Agonist, Versus Thrice-Daily Prandial Insulin Lispro. *Diabetes Care*. agosto de 2014; 37(8): 2317-25.
 48. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia*. 11 de diciembre de 2014; 57(12): 2475-84.

49. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* abril de 2014; 2(4): 289-97.
50. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-Week Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Albiglutide Compared With Placebo, Sitagliptin, and Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Taking Metformin. *Diabetes Care.* agosto de 2014; 37(8): 2141-8.
51. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes, Obes Metab.* febrero de 2015; 17(2): 179-87.
52. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy Versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3). *Diabetes Care.* agosto de 2014; 37(8): 2168-76.
53. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and Safety of Dulaglutide Versus Sitagliptin After 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5). *Diabetes Care.* agosto de 2014; 37(8): 2149-58.
54. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 11 de octubre de 2014; 384(9951): 1349-57.
55. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide Added Onto Pioglitazone and Metformin Versus Exenatide in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* agosto de 2014; 37(8): 2159-67.
56. Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care.* diciembre de 2015; 38(12): 2241-9.
57. Segura J, Miguel Ruilope L. Contribución del riñón en la homeostasis de la glucosa. *Med Clin (Barc).* 2013; 141(2): 26-30.
58. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs.* 9 de enero de 2015; 75(1): 33-59.
59. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 1 de octubre de 2010; 33(10): 2217-24.
60. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 26 de junio de 2010; 375(9733): 2223-33.
61. Henry RR, Murray A V., Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* mayo de 2012; 66(5): 446-56.
62. Strojek K, Yoon KH, Hruha 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.* octubre de 2011; 13(10): 928-38.
63. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care.* 1 de julio de 2012; 35(7): 1473-8.
64. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care.* 1 de septiembre de 2011; 34(9): 2015-22.
65. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin. *Ann Intern Med.* 20 de marzo de 2012; 156(6): 405.
66. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Jodar E, Alba M, Edwards R, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin.* 28 de febrero de 2014; 30(2): 163-75.
67. Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia.* 13 de diciembre de 2013; 56(12): 2582-92.
68. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase

- 3 non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 14 de septiembre de 2013;382(9896):941-50.
69. Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. diciembre de 2013; 67(12): 1267-82.
 70. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, Cao A, Fung A, Pfeiffer M, et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes Obes Metab*. agosto de 2016; 18(8): 812-9.
 71. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylurea. *Diabetes Care*. septiembre de 2013; 36(9): 2508-15.
 72. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2, When Used in Conjunction With Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. marzo de 2015; 38(3): 403-11.
 73. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. noviembre de 2013; 1(3): 208-19.
 74. Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 23 de diciembre de 2015; 14(1): 154.
 75. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*. junio de 2014; 37(6): 1650-9.
 76. Merker L, Häring H-U, Christiansen A V., Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. diciembre de 2015; 32(12): 1555-67.
 77. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and gliclazide as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. septiembre de 2014; 2(9): 691-700.
 78. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 1 de noviembre de 2013; 36(11): 3396-404.
 79. Häring H-U, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. octubre de 2015; 110(1): 82-90.
 80. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab*. febrero de 2014; 16(2): 147-58.
 81. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. agosto de 2015; 37(8): 1773-1788.e1.
 82. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. julio de 2014; 37(7): 1815-23.
 83. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab*. octubre de 2015; 17(10): 936-48.
 84. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin Reduces Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertension. *Diabetes Care*. marzo de 2015; 38(3): 420-8.
 85. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 3 de octubre de 2013; 369(14): 1317-26.
 86. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 3 de octubre de 2013; 369(14): 1327-35.
 87. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 16 de julio de 2015; 373(3): 232-42.
 88. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 3 de diciembre de 2015; 373(23): 2247-57.
 89. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 de julio de 2016; 375(4): 311-22.
 90. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Out-

comes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 10 de noviembre de 2016; 375(19): 1834-44.

- 91. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthaus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 28 de julio de 2016; 375(4): 323-34.
- 92. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 1 de junio de 2012; 35(6): 1364-79.

- 93. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care. 15 de enero de 2017; 40(Supplement 1): S64-74.
- 94. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary. Endocr Pract. febrero de 2017; 23(2): 207-38.
- 95. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 26 de noviembre de 2015; 373(22): 2117-28.

+ Publicación Tesina
(Incluido en el precio)



1.550 €
ONLINE

750
HORAS

30
ECTS

Experto universitario en urgencias en salud mental

Edición: 11ª. TÍTULO PROPIO.
Evaluación. 100 Preguntas tipo test, 20 Supuestos y Tesina de investigación



+ Publicación Tesina
(Incluido en el precio)



2.495 €
PDF

1500
HORAS

60
ECTS

Máster en Salud Laboral en el Medio Sanitario

Edición: 13ª. TÍTULO PROPIO.
Evaluación. 505 Preguntas tipo test, 23 Supuestos y Tesina de investigación



+ Publicación Tesina
(Incluido en el precio)



2.495 €
ON-LINE

1500
HORAS

60
ECTS

Máster en Organización, Gestión y Administración Socio-Sanitaria

Edición: 12ª. TÍTULO PROPIO.
Evaluación. 353 Preguntas tipo test, 49 Supuestos y Tesina de investigación



Solicita información y consulta todas nuestras categorías profesionales
formacionalcala.es