

Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

Elena del Olmo González. Médico de familia.

Margarita Carrillo Pérez. Médico de familia.

Susana Aguilera Gumpert. Diplomada en Enfermería.

EAP Castillo de Uclés. Centro de Salud "Gandhi". Área IV Atención Primaria de Madrid.

RESUMEN

La gran prevalencia que presenta en la actualidad la diabetes mellitus tipo 2 y el crecimiento que se espera en el futuro, así como la morbilidad asociada que presenta, le dan a esta enfermedad un gran relieve en nuestra práctica médica actual. Tras muchos años en los que apenas aparecían nuevos fármacos para su control y tratamiento, estamos asistiendo en las últimas décadas a un gran auge en la investigación y desarrollo de nuevas moléculas y de nuevas vías de administración que ejercen su acción en los distintos aspectos fisiopatológicos de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus tipo 2, Antidiabéticos orales, Insulinas, Incretín miméticos.

ABSTRACT:

The high prevalence of diabetes mellitus type 2 and the forecasted growth in the near future associated to the morbidity it presents, gives this illness a great importance in our daily practice. After many years in which rarely appeared new drugs for its treatment and control, in the last few decades we are assisting to a great height in the research and development of new molecules and new ways of administration. Some of these new molecules acts in physiopathological aspects of this disease never reached before.

KEY WORDS: Diabetes Mellitus type 2, Oral antidiabetics, Insulines, Incretin mimetics.

Inf Ter Sist Nac Salud 2008; 32: 1-16.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Diabetes Mellitus (DM) como un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas derivado de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas⁽¹⁾. La DM tipo 2 (DM2) es una enfermedad progresiva en la cual la producción de insulina disminuye según progresa aquella, pero en los estadios iniciales el hecho patológico más significativo es la resistencia a la insulina. Ésta se desarrolla a partir de defectos genéticos desconocidos combinados con factores ambientales, principalmente la obesidad y los hábitos sedentarios. Según progresa la enfermedad la resistencia a la insulina permanece rela-

tivamente estable y la producción de la misma disminuye progresivamente⁽²⁾.

La DM es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, no sólo por su alta prevalencia, sino también por la complicaciones crónicas que produce y por su elevada tasa de mortalidad. Según datos de la OMS del año 2000, al menos 171 millones de personas en el mundo padecen diabetes, y esta cifra será probablemente el doble en 2030⁽³⁾.

En conjunto, la incidencia anual de DM2 en estudios europeos publicados varía entre 1,2 y 4,1 casos/1.000 personas. La edad, la existencia previa de tolerancia anormal a la glucosa (TAG), la glucosa basal, la existencia de antecedentes familiares de diabetes y la obesidad, aumentan la incidencia de la enfermedad. En una revisión de diversos estudios realizados en España en los

años noventa, la prevalencia de DM2 se situaba entre el 5,5 y el 18,7%. Por grupos de edad se estima en un 6,2% para los individuos de 30-65 años y del 10% para los de 30-89 años. La proporción de DM conocida frente a la ignorada oscila entre 1:3 y 2:3 del total⁽⁴⁾.

A causa de su carácter crónico, la severidad de sus complicaciones y los medios necesarios para controlarlas, la diabetes es una enfermedad muy costosa, no sólo para los individuos afectados y para sus familias, sino también para los sistemas sanitarios. En el estudio CODE-2⁽⁵⁾ se analiza el coste directo sanitario de los pacientes con DM2. Este estudio se realizó a partir de datos de 1.004 pacientes, estimándose un coste medio anual por paciente con DM2 de 1.304 euros, lo que venía a significar un coste anual total estimado de 1.959,3 millones de euros. La mayor partida de gastos correspondía a los fármacos (un 42,4%, incluyendo antidiabéticos orales, insulinas y otros fármacos), seguidos de los gastos de hospitalización (32%) y de la atención ambulatoria (25,6%).

Desde la publicación de grandes estudios como el UKPDS⁽⁶⁾, sabemos que gran parte de la morbilidad asociada a las complicaciones crónicas pueden ser reducidas en gran medida con intervenciones que consigan mantener los niveles de glucemia cercanos al rango de normalidad. Por eso, asociaciones como la ADA (American Diabetes Association) y la EASD (European Association for the Study of Diabetes) recomiendan en un reciente documento conjunto⁽⁷⁾ la rápida iniciación de fármacos cuando los objetivos glucémicos no sean conseguidos o mantenidos y la temprana adición de insulina para alcanzarlos. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) constituye el mejor parámetro de control glucémico, ya que se correla-

ciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-3 meses previos⁽⁸⁾.

Por todas estas razones, la DM es un tema en permanente revisión y que nos exige, sobre todo a los profesionales de atención primaria, un constante esfuerzo de actualización.

Actualización del tratamiento farmacológico de la DM 2

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2 van dirigidos a corregir una o más de las alteraciones metabólicas subyacentes. En la actualidad, contamos con cinco tipos de fármacos hipoglucemiantes orales (biguanidas, sulfonilureas (SU), secretagogos de acción rápida (glinidas), tiazolidindionas e inhibidores de las alfa-glucosidasas) y con las insulinas (Tabla I). En Estados Unidos han sido aprobados fármacos de la familia de los incretina miméticos –exenatida¹ y liraglutida- que son de uso parenteral y las gliptinas –sitagliptina y vildagliptina- que son fármacos de administración oral, estos dos últimos ya autorizados en España.

Antidiabéticos Orales

Se encuentran especificados en la tabla II.

Biguanidas (Metformina)

La metformina es la única biguanida autorizada actualmente en España.

Tabla I
Características generales de los fármacos utilizados en monoterapia en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

	Mecanismo de acción	Descenso de la HbA1c	Hipoglucemias	Cambios en el peso	Efecto en los lípidos
Metformina	Reducción de la producción hepática de glucosa	↓ 1,5-2%	No produce	No aumento o ligera reducción	↓ Triglicéridos y LDL
Sulfonilureas	Aumento de la secreción de insulina	↓ 1,5-2%	Frecuentes (menor frecuencia con Gliclazida y Glimepirida)	Aumento	No modifican
Secretagogos de acción rápida (Glinidas)	Aumento de la secreción de insulina posprandial inmediata	Repaglinida: ↓ 1,5-2% Nateglinida: ↓ 0,5-1%	Menos frecuentes que con Glibenclamida	Discreto aumento (menor que con Glibenclamida)	No modifican
Tiazolidindionas (Glitazonas)	Aumento de la captación de glucosa en la célula muscular	↓ 1-1,5%	No produce	Aumento	Pioglitazona: ↑ HDL ↓ Triglicéridos Rosiglitazona: ↑ Colesterol total ↑ LDL ↑ HDL

1. En trámite de registro en España

Tabla I (cont.)

	Mecanismo de acción	Descenso de la HbA1c	Hipoglucemias	Cambios en el peso	Efecto en los lípidos
Inhibidores de las alfa-glucosidasas	Reducción de la absorción de hidratos de carbono complejos	↓ 0,5-1%	No produce	No aumento	↓ Triglicéridos
Insulina	El mismo que insulina endógena	↓ 1,5-2,5%	Frecuentes	Aumento	↓ Triglicéridos y ↑ HDL
Exenatida	Aumento de la secreción de insulina	↓ 0,5-1%	Más frecuentes en asociación con sulfonilureas	Disminución	—
Pramlintida	Aumento de la secreción de insulina	↓ 0,5-1%	Más frecuentes en asociación con sulfonilureas	Disminución	—
Gliptinas	Aumento de la secreción de insulina	↓ 0,5-1%	Menos frecuentes que son sulfonilureas	Disminución	—

Fuente: Modificada de “Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de consenso 2003”

Tabla II
Antidiabéticos orales autorizados en España

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Dosis inicial	Dosis máxima	DDD	€/DDD
BIGUANIDAS						
Metformina	Dianben Metformina EFG	850 mg	500(1700)	2000(3000)	2000	0.13 0.11
SULFONILUREAS						
Clorpropamida	Diabinese	250 mg	250	500	375	0.11
	Daonil					0.09
Glibenclamida	Euglucon Glucolon Norglicem	5 mg	(2.5)-5	15-(20)	10	0.09 0.06 0.05
Gliclazida	Diamcron	80 mg	40-80	320	160	0.16
Gliclazida de liberación modificada	Uni Diamcron	30 mg	30	120	60	0.39
Glimepirida	Amaryl Glimepirida EFG Roname	1,2,3,4 y 6 mg	1	4-6	2	0.15 0.13 0.15
Glipizida	Minodiab	5 mg	2.5-5	20-(40)	10	0.11
Gliquidona	Glurenor	30 mg	15	180	60	0.15
Glisentida	Staticum	5 mg	2.5-5	20	10	0.09
SECRETAGOGOS DE ACCION RÁPIDA (GLINIDAS)						
Nateglinida	Starlix	60,120,180mg	180	540	360	0.87
Repaglinida	Novonorm Prandin	0.5,1 y 2 mg	1.5	16	4	0.44
TIAZOLIDINDIONAS (GLITAZONAS)						
Pioglitazona	Actos	15 y 30 mg	15-30	45	30	1.99
Rosiglitazona	Arandia	4 y 8 mg	4	8	6	1.49
INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS						
Acarbosa	Glucobay Glumida	50 y 100 mg	50(150)	600	300	0.66
Miglitol	Diastabol Plumarol	50 y 100 mg	150	300	300	0.64
POTENCIADORES DE INCRETINAS						
Sitagliptina	Januvia	100 mg	100	100	100	2
Vildagliptina	Galvus	50mg	50	50	50	

Tabla II (cont.)

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Dosis inicial	Dosis máxima	Comp/PVP€
COMBINACIONES					
Rosiglitazona+Metformina	Avandamet	2mg/500mg 2mg/1000mg 4mg/1000mg	(*)	(*)	112 comp/58.68 56 comp/40.18 56 comp/59.88
Rosiglitazona+Glimepirida	Avaglim	4mg/4mg 8mg/4mg	(*)	(*)	28 comp/44.04 28 comp/62.77
Pioglitazona+Metformina	Competact	15mg/850mg	(*)	(*)	56 comp/59.88
Vildagliptina+Metformina	Eucreas	50mg/1000mg 50mg/850mg	(*)	(*)	(**)

(*): Depende de la dosis del fármaco en monoterapia (**): pendiente autorización precio
Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

- **Mecanismo de acción:** Tiene un efecto antihiper-glucemiante por actuar a nivel extrapancreático, aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático y tejidos periféricos. En el hígado, reduce la producción basal de glucosa al disminuir la glucogenólisis (degradación del glucógeno a glucosa) y la gluconeogénesis (síntesis de glucosa). En tejidos periféricos, especialmente a nivel del músculo, aumenta la captación y utilización tisular de la glucosa. También retrasa la absorción intestinal de glucosa⁽⁹⁾.

- **Indicaciones:** Está indicada en el tratamiento de la DM2, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio por sí solos no sean suficientes para un control glucémico adecuado. Puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina⁽¹⁰⁾.

Se recomienda como fármaco de primera elección en pacientes con sobrepeso⁽¹¹⁾, aunque algunas guías recomiendan considerarla de primera línea también en los pacientes sin sobrepeso⁽¹²⁾.

Según el documento de consenso de la ADA y la EASD, el fármaco de primera elección en pacientes con DM2 es la metformina y el inicio del tratamiento farmacológico debería coincidir en el tiempo con las modificaciones en el estilo de vida^(7,13).

- **Eficacia:** Su eficacia es similar a la de las SU, consiguiendo reducciones de la HbA1c entre 1.5 y 2%, pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias, asociándose además a reducciones de presión arterial, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁽¹⁴⁾. En algunos estudios incluso se ha observado una ligera reducción de peso. Además, es el único fármaco que ha demostrado una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso en el estudio UKPDS⁽¹⁵⁾.

Un 85% de los pacientes consiguen la máxima reducción de HbA1c (2%) con dosis de 2000 mg, sin obtenerse reducciones adicionales cuando se llega a los 2500 mg⁽¹⁴⁾.

- **Efectos adversos:** El efecto secundario más frecuente es la diarrea (30%), que es dosis-dependiente, suele remitir al reducir la dosis del fármaco y mejora con el paso del tiempo. Se debe iniciar el tratamiento

con dosis bajas y administrarse con alimentos para evitar los efectos gastrointestinales. Un 5% de los pacientes no toleran ni siquiera la dosis mínima.

El efecto secundario más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica con una incidencia de 0.01-0.067 casos por 1000 pacientes/año y una mortalidad del 50%. La mayoría de casos se han dado en individuos con insuficiencia renal o respiratoria, en los que la metformina estaba claramente contraindicada⁽⁸⁾. En una reciente revisión de ensayos clínicos y estudios prospectivos realizada por la Biblioteca Cochrane no se ha detectado ningún episodio de acidosis láctica⁽¹⁶⁾.

Se ha observado en un 30% de pacientes, un déficit en la absorción intestinal de vitamina B₁₂, aunque raramente provoca anemia perniciosa⁽¹⁷⁾.

Otros posibles efectos secundarios son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración del gusto, cefalea, pérdida de apetito, etc.

En cuanto a las interacciones, la ingesta moderada o aguda de alcohol aumenta los niveles de lactato en sangre y disminuye la glucemia. Su uso conjunto potencia sus efectos y aumenta el riesgo de acidosis láctica e hipoglucemia⁽²⁾.

- **Contraindicaciones:** Está contraindicada en casos de insuficiencia renal (creatinina sérica > 1.4 mg/dl), insuficiencia respiratoria o cardiaca crónicas, en insuficiencia hepática, en el embarazo y durante la lactancia. Tampoco debe usarse en casos de desnutrición importante (déficits de vitamina B₁₂ y ácido fólico).

Su utilización no es muy aconsejable en pacientes ancianos (mayores de 80 años) y sólo debe prescribirse si el aclaramiento de creatinina es superior a 60 ml/min/1.73 m² (la creatinina sérica no es una medida fiable de la función renal en las personas de edad avanzada)⁽⁸⁾.

Debe suspenderse el tratamiento y proceder a la insulínización transitoria en caso de cirugía mayor, infarto agudo de miocardio, infecciones graves y cualquier otra situación que predisponga a insuficiencia renal aguda o acidosis.

En caso de exploraciones radiológicas con contrastes yodados, para evitar el riesgo de insuficiencia renal aguda y acidosis láctica, se recomienda suspender metformina 48 horas antes y después del uso de dichos contrastes⁽¹⁰⁾.

Como conclusión, la metformina es el fármaco de primera elección en todos los pacientes con DM2 (salvo intolerancia o contraindicación) y el inicio del tratamiento farmacológico debería coincidir en el tiempo con las modificaciones en el estilo de vida. Además, es el único fármaco que ha demostrado una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso.

Sulfonilureas (SU)

- **Mecanismo de acción:** Actúan, principalmente, estimulando la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas, siempre que el paciente mantenga un páncreas mínimamente funcionante. Se han descrito otros beneficios a nivel extrapancreático como la reducción de la producción hepática de glucosa o la mejora de la resistencia insulínica en tejidos periféricos, aunque la relevancia clínica de estas acciones no parece evidente^(18,19).

Se administran por vía oral y se eliminan principalmente por metabolismo hepático, aunque algunos metabolitos son parcialmente activos y se eliminan por excreción renal. Los alimentos interfieren en su absorción (excepto en el caso de glibepirida y gliclazida)⁽²⁰⁾, por lo que el fármaco se administrará al menos 30 minutos antes de la ingesta.

- **Indicaciones:** Clásicamente, han sido consideradas de elección para el tratamiento en monoterapia de los pacientes con DM2 sin sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio físico por sí solos no son adecuados, y en los pacientes con sobrepeso cuando haya intolerancia o contraindicación para el uso de metformina^(13,20).

- **Eficacia:** Son fármacos muy eficaces, consiguiendo reducciones de la HbA1c del 1.5 al 2%⁽²¹⁾. Actualmente, no existen diferencias significativas en el control glucémico, a dosis equipotentes, entre las distintas SU que permitan recomendar unas sobre otras.

El estudio UKPDS evidenció que mediante el control intensivo de la glucemia con SU se conseguía una reducción significativa de las complicaciones microvasculares⁽⁶⁾, pero no se observaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de complicaciones macrovasculares y mortalidad. Este mismo estudio ha descartado la relación entre mortalidad por infarto de miocardio y tratamiento con SU sugerida en los años 70 por el estudio UGDP, donde se observó un aumento de la mortalidad de origen cardiovascular asociado al uso de una SU, la tolbutamida^(22,23).

Las SU más utilizadas en nuestro país son: glibenclamida, gliclazida y glibepirida. La glibenclamida es la más potente y, por tanto, la que presenta mayor riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemia. Es el patrón habitual en los estudios comparativos con otros fármacos orales.

La gliclazida de liberación prolongada y la glibepirida podrían ser preferibles en pacientes obesos, ya que comportan un menor incremento de peso, así como en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal leve-mo-

derada por el menor riesgo de hipoglucemias graves. Además, en pacientes polimedcados aportan la ventaja de su administración en dosis única diaria⁽¹⁷⁾.

Actualmente, han quedado prácticamente en desuso la clorpropamida y tolbutamida (no comercializada en España) por su mayor frecuencia de interacciones y efectos adversos⁽¹⁷⁾.

En cuanto a la dosificación de las SU, cabe destacar, que diferentes estudios han demostrado que la mayor parte de ellas alcanzan el máximo de su efecto hipoglucemiante con dosis menores a las usadas habitualmente y en contra de lo que cabría esperar, cuando se superan estas dosis, se observa una menor secreción de insulina y un empeoramiento del control glucémico⁽²⁴⁾.

- **Efectos adversos:** El principal efecto secundario es la hipoglucemia, más frecuente con el uso de SU de vida media prolongada (clorpropamida y glibenclamida) y el uso de dosis elevadas. También la favorecen la edad avanzada, la disminución u omisión de la ingesta, la insuficiencia renal o hepática y, en menor grado, el consumo de alcohol y fármacos que interfieren en su metabolismo y eliminación⁽²⁴⁾. La frecuencia de hipoglucemias (graves y no graves) en pacientes tratados con SU en el estudio UKPDS fue la mitad que en los tratados con insulina⁽⁶⁾.

Al principio del tratamiento se suele observar un ligero aumento de peso aunque menor que el observado con la insulinización.

Otros efectos secundarios descritos son: aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, rash, púrpura, prurito, eritema nodoso, fotosensibilidad, náuseas, vómitos, colestasis, hipotiroidismo subclínico transitorio, secreción inadecuada de ADH (hiponatremia), efecto diurético, efecto antabus con la clorpropamida y neumonitis.

- **Contraindicaciones:** Está contraindicado su uso en⁽²⁵⁾: pacientes con antecedentes de reacciones adversas a sulfamidas y diuréticos tiazídicos, diabetes con déficit de insulina: tipo1 o secundaria a enfermedad pancreática, cetoacidosis diabética, embarazo y lactancia, cirugía mayor o enfermedad grave, enfermedad hepática (si es leve puede usarse glibepirida) y en enfermedad renal (si es leve o moderada puede usarse (gliquidona, gliclazida y glibepirida).

Como conclusión, las SU son, en el momento actual, el fármaco de primera elección cuando está contraindicada o existe intolerancia a la metformina, no quedando claro su uso como fármaco de primera elección en pacientes sin sobrepeso.

Secretagogos de acción rápida (Glinidas)

- **Mecanismo de acción:** Similar a las SU, estimulando la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas, pero a través de una zona de unión específica y distinta a la de las SU. La secreción de insulina inducida por las glinidas es sensible a la glucosa, de forma que disminuye

a medida que baja la glucemia y por ello la posibilidad de provocar una hipoglucemia es menor que con las SU.

Por su rápido inicio de acción (30 minutos), corta duración (4 horas) y metabolismo hepático, tienen menos riesgo de hipoglucemia que las SU y podrían ser ventajosas para controlar las hiperglucemias posprandiales y en pacientes con insuficiencia renal o en los ancianos⁽¹⁷⁾.

Otra de sus ventajas es que por sus características farmacocinéticas permiten un horario más flexible de comidas, por lo que están indicadas en pacientes que no siguen patrones de alimentación regulares⁽²⁶⁾. Se recomienda administrar 15 minutos antes de las comidas (entre 0 y 30 minutos) y si el paciente omite o añade una comida debe omitir o añadir de la misma forma la dosis asociada del fármaco, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia o afectar al control glucémico⁽²⁷⁾.

- **Indicaciones:** La repaglinida está indicada en pacientes con DM2 cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. También está indicada en combinación con metformina en pacientes con DM2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola⁽²⁸⁾.

La nateglinida está indicada en la terapia combinada con metformina en pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia⁽²⁹⁾. No está autorizado su uso en monoterapia en la Unión Europea.

Tanto la repaglinida como la nateglinida han sido autorizadas en caso de insuficiencia renal de cualquier grado⁽¹⁷⁾.

- **Eficacia:** La reducción de HbA1c observada con repaglinida es semejante a la descrita para SU y metformina (1.5-2%) pero con unos valores de glucemia posprandial significativamente inferiores⁽¹⁷⁾.

Las reducciones observadas con nateglinida son inferiores (0.5-1%)⁽²¹⁾.

Al ser reciente su introducción, aún no se dispone de estudios a largo plazo que muestren su efectividad en la reducción de complicaciones macro o microvasculares.

- **Efectos adversos:** La hipoglucemia es el principal efecto secundario descrito, aunque en comparación con las SU parece ser menos frecuente y grave.

Se ha descrito aumento de peso en pacientes tratados por primera vez con repaglinida, pero no en aquellos que ya estaban tratados con alguna SU⁽²⁸⁾.

Con menor frecuencia se pueden dar trastornos gastrointestinales, visuales, elevación transitoria de enzimas hepáticas, aumento del riesgo de infecciones y reacciones de hipersensibilidad cutánea. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con SU debido a que son químicamente diferentes.

El efecto hipoglucemiante de las glinidas se puede potenciar con: IMAO, beta-bloqueantes no selectivos, IECA, salicilatos, AINE, alcohol y esteroides anabolizantes. Puen-

den reducir su efecto: anticonceptivos orales, tiazidas, corticoides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos.

Contraindicaciones: Están contraindicadas en: diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática, ceoacidosis diabética, embarazo, lactancia e insuficiencia hepática severa.

La repaglinida no debe asociarse con gemfibrozilo ya que su interacción hepática provoca un aumento del efecto y la duración de la acción de la misma, habiéndose descrito varios casos de hipoglucemia grave⁽³⁰⁾. Tampoco está indicado su uso en tratamiento concomitante con fármacos que inhiben el citocromo P-450 (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina) o lo inducen (rifampicina, fenitoína)⁽²⁸⁾.

Como conclusión, las glinidas constituyen una alternativa cuando las SU están contraindicadas o no se toleran aunque serían especialmente útiles cuando predominan las hiperglucemias posprandiales y con la ventaja de su seguridad en ancianos y en casos de insuficiencia renal, así como en pacientes que no siguen patrones de alimentación regulares. Dado que se trata de fármacos de reciente introducción no disponemos de resultados sobre complicaciones crónicas de la DM2, por lo que el nivel de evidencia científica que soporta su utilización como fármacos de primera elección es menor que el de las SU.

Tiazolidindionas (Glitazonas)

- **Mecanismo de acción:** Actúan activando los receptores nucleares PPAR_γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) que regulan la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos⁽³¹⁾, produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina principalmente a nivel periférico, lo que permite aumentar la captación y utilización de la glucosa en los tejidos muscular y grasa. También disminuyen la síntesis de ácidos grasos y, en menor medida, la gluconeogénesis hepática⁽⁸⁾.

No producen hipoglucemia, su absorción intestinal no se ve afectada por la ingestión de alimentos y se metabolizan en hígado, excretándose por heces y orina.

- **Indicaciones:** En monoterapia, están indicadas en pacientes con DM2 (especialmente aquellos con sobrepeso) en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia^(32,33).

En doble terapia oral están indicadas en combinación con^(32,33):

- metformina: en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con metformina.
- sulfonilurea: sólo en pacientes con intolerancia a metformina o para los que metformina está contraindicada, con control glucémico insuficiente a pesar del tratamiento en monoterapia con una sulfonilurea.

En triple terapia en combinación con metformina y una SU, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral^(32,33).

Algunas guías basadas en la evidencia clínica, como la desarrollada por el National Institute for Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido, concluyen que el tratamiento con glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) sólo debería considerarse en combinación junto a metformina o una SU en pacientes que no toleren, o en los que esté contraindicado, el tratamiento con metformina junto a una SU. No recomendándose su uso en doble terapia junto a una SU o metformina antes de comprobar que la asociación de estas ha fracasado, al considerar limitadas las evidencias que apoyarían su utilización en estos pacientes⁽³⁴⁾. Adicionalmente, debería considerarse que el coste del tratamiento con glitazonas resulta superior al de las SU; y, que éstas últimas constituyen el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con DM2.

NICE no recomienda el uso de glitazonas en monoterapia, ni en triple terapia, ni en asociación con insulina.

- *Eficacia:* Las glitazonas reducen la HbA1c entre 1 y 1.5%⁽³¹⁾. Son más efectivas en pacientes con sobrepeso y obesidad⁽⁸⁾. Su efectividad es inferior a la de SU y metformina⁽³¹⁾ pero mayor que la de otros antidiabéticos orales (nateglinida e inhibidores de las alfa-glucosidasas); sin embargo, la rosiglitazona demostró ser superior a glibenclamida y metformina en el mantenimiento a largo plazo del buen control glucémico en monoterapia⁽³⁵⁾.

Estos fármacos sólo son efectivos en presencia de niveles adecuados de insulina. En este sentido, según los datos disponibles, en torno a la cuarta parte de los pacientes con DM2 podrían no responder adecuadamente al tratamiento con estos agentes a consecuencia, entre otras razones, de la deficiencia de insulina resultante del deterioro progresivo de las células beta⁽³⁶⁾. Por otra parte, también se dispone de algunas evidencias que muestran que su uso (en monoterapia o en combinación junto a una SU o metformina) durante períodos de hasta tres años, se asociaría a un más lento deterioro del control glucémico, al mejorar la función secretora de la célula beta^(31,35-37).

No parece que la eficacia hipoglucemiante de pioglitazona difiera de la de rosiglitazona⁽³⁸⁾.

La pioglitazona redujo ligeramente los eventos cardiovasculares en pacientes que ya habían tenido un evento previo, aunque no demostró diferencia significativa respecto a placebo en la prevención primaria de dichos eventos^(7,39). La publicación del estudio PROactive no permite extraer conclusiones firmes sobre el beneficio global, en términos de morbimortalidad, de pioglitazona, por lo que los resultados de este estudio no deberían cambiar la práctica clínica⁽⁴⁰⁾.

La pioglitazona, presentaría un efecto más favorable sobre el perfil lipídico, produciendo un aumento estadís-

ticamente significativo de los niveles de colesterol-HDL, afectando poco o nada a los niveles de colesterol-LDL y asociándose a disminución de los niveles de triglicéridos. Por el contrario, el tratamiento con rosiglitazona se asoció a un incremento estadísticamente significativo de los niveles de colesterol total, colesterol-HDL y LDL; sin que se observaran efectos sobre los niveles de triglicéridos^(36,41-44).

- *Efectos adversos:* Las tiazolidindionas pueden causar retención hidrosalina lo que podría contribuir a la aparición o exacerbación de signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. La rosiglitazona puede causar retención hidrosalina dosis-dependiente. Se desconoce en el momento actual el riesgo real de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva entre los pacientes tratados con glitazonas.

La retención hidrosalina puede causar una anemia dilucional leve por el aumento del volumen plasmático, habitualmente sin trascendencia clínica^(17,38).

Las glitazonas provocan un aumento moderado de peso, atribuible a retención hidrosalina y una redistribución de la grasa corporal con una ligera disminución de la visceral y un mayor aumento de la grasa subcutánea, del mismo orden que las SU^(7,31,45).

Las glitazonas pueden producir daño hepatocelular en un 2% de pacientes, en la mayoría de casos leve. Por ello, se recomienda un control basal de transaminasas hepáticas para descartar una hepatopatía y después cada dos meses durante el primer año de tratamiento. El medicamento debe retirarse inmediatamente si se observa ictericia o un aumento de transaminasas tres veces por encima de los valores normales⁽¹⁷⁾.

Es muy raro que produzcan hipoglucemia porque no aumentan la secreción de insulina, salvo que se utilicen en asociación, especialmente con una SU.

Se han comunicado en informes postcomercialización la aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con tiazolidindionas, incluyendo pioglitazona. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe o no una asociación directa entre pioglitazona y el edema macular, pero se debe estar alerta acerca de esta posibilidad si los pacientes refieren alteraciones de la agudeza visual y debe considerarse la derivación para una revisión oftalmológica apropiada^(32,33).

Al tiempo que se escribía este artículo ha sido emitida una nota informativa sobre la seguridad de las glitazonas. La revisión de los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos controlados (ADOPT y PROactive) indica que existe un riesgo incrementado de fracturas óseas en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona. La mayoría de estas fracturas se presentaron en extremidades, desconociéndose el mecanismo involucrado en este efecto. Debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos no se desarrollaron con objeto de conocer el efecto sobre las fracturas óseas^(46,47).

En un reciente meta-análisis⁽⁴⁸⁾, la rosiglitazona se ha asociado con un incremento significativo en el riesgo de infarto miocárdico y un aumento en el riesgo de muerte de causa cardiovascular de significado incierto. Aunque los autores reconocen ciertos sesgos en su estudio -como pueden ser el no acceso directo a los datos del paciente, corta duración de algunos de los ensayos incluidos y que el diseño inicial de los ensayos no estaba orientado al estudio de eventos cardiovasculares- concluyen que uno de los factores contribuyentes a sus resultados puede ser el efecto del fármaco sobre el perfil lipídico.

- **Contraindicaciones:** Las glitazonas están contraindicadas en: diabetes tipo 1, insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (clases I a IV de NYHA), insuficiencia hepática o enfermedad hepática activa, embarazo y lactancia.

La asociación de glitazonas e insulina aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca y edema pulmonar. Hasta el momento no se ha autorizado su utilización con insulina en la Unión Europea, aunque sí en Estados Unidos.

Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación, existiendo la posibilidad de un embarazo⁽⁴⁹⁾.

Como conclusión, la ausencia de estudios a largo plazo con pioglitazona y rosiglitazona que demuestren reducciones de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, junto con el perfil de efectos adversos característico de estos fármacos, posicionan a pioglitazona y rosiglitazona como alternativas de segunda o tercera línea cuando no es posible utilizar metformina y/o SU por intolerancia o presencia de contraindicaciones.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

- **Mecanismo de acción:** Tienen un efecto antihiper-glucemiante. Inhiben de forma competitiva y reversible las alfa-glucosidasas presentes en las microvellosidades intestinales, responsables de la degradación de los oligosacáridos de la dieta (sacarosa, maltosa, etc.), en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa), retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial.

En monoterapia no causan hipoglucemia.

- **Indicaciones:** Están principalmente indicados en los pacientes con predominio de hiperglucemias posprandiales y con basales aceptables, pero también cuando hay contraindicación a otros fármacos orales y en el tratamiento combinado⁽²⁰⁾.

La acarbosa está indicada en la diabetes del adulto en la que el tratamiento dietético resulta insuficiente o como coadyuvante al tratamiento con SU, metformina o insulina⁽⁵⁰⁾.

El miglitol está recomendado en pacientes en los que el tratamiento dietético solo, o combinado con SU, resulta insuficiente⁽⁵¹⁾.

- **Eficacia:** El efecto de los inhibidores de las alfa-glucosidasas sobre la HbA1c es inferior al observado con SU y metformina (0.5-1%), por lo que la mayoría de autores y guías recomiendan reservarlas para el tratamiento combinado y, especialmente cuando existe contraindicación o intolerancia a otros fármacos^(11,12). Su efectividad es menor en pacientes que hacen dietas pobres en hidratos de carbono.

Con la acarbosa se tiene una mayor experiencia clínica. Además, en un reciente metaanálisis post hoc de 7 ensayos clínicos se ha observado que la acarbosa disminuye de manera significativa la incidencia de episodios cardiovasculares (35%)⁽⁵²⁾. Sin embargo, el peso de esta evidencia no es suficiente como para traducirlo en una recomendación de uso con preferencia sobre otros fármacos⁽⁸⁾.

El miglitol, que ha sido comercializado más recientemente, dispone de menos estudios aunque no parece aportar ninguna ventaja respecto a la acarbosa⁽⁵³⁾.

- **Efectos adversos:** Su efecto secundario más frecuente es la flatulencia (30%) que en muchas ocasiones obliga a abandonar el tratamiento. También pueden producir diarrea, dolor abdominal y náuseas. Los efectos secundarios aumentan al aumentar la dosis y con dietas ricas en hidratos de carbono y disminuyen con el tiempo.

Es necesario controlar la función hepática cuando se usan a dosis máximas.

No producen hipoglucemias en monoterapia, pero sí cuando son usados en terapia combinada. Estas hipoglucemias no deben tratarse con disacáridos, sino con glucosa pura⁽⁵⁴⁾.

- **Contraindicaciones:** Estos fármacos están contraindicados en el tratamiento en monoterapia de la DM tipo 1, en la cetoacidosis diabética, en el embarazo y lactancia. También están contraindicados en enfermedades intestinales crónicas asociadas con trastornos de la digestión y de la absorción o que puedan empeorar por la formación de gas intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, hernias mayores, obstrucción intestinal...), en la cirrosis hepática y en la insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 25 ml/min o creatinina sérica > 2 mg/dl).

Como conclusión, aún no está definitivamente establecido el papel de los inhibidores de las alfa-glucosidasas en el tratamiento de la diabetes, sobre todo en comparación con otros antidiabéticos orales. Pueden ser útiles en pacientes con hiperglucemias posprandiales y glucemias basales no muy elevadas y se recomienda reservarlos para el tratamiento combinado y cuando estén contraindicados otros fármacos orales.

Las nuevas insulinas

En los últimos tiempos los ejes principales del desarrollo terapéutico de las insulinas han sido sobre todo de carácter galénico, con el objetivo de mejorar la farmacocinética de las insulinas (inicio y duración de acción) y su vía de administración, con la finalidad de conseguir un mayor cumplimiento del tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes⁽⁵⁵⁾ (Tabla III).

Tabla III
Insulinas autorizadas en España

INSULINAS MONOFÁSICAS								
	Tipo de insulina		Nombre comercial	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de la acción	Precio €	Coste/DDD €
Rápida	Humana	Insulina regular	Actrapid 100 UI/ml 1 vial 10ml	30 min	1-3 h	6-8 h	14,94	0,60
			Actrapid Innolet 100 UI/ml 5 plumas 3 ml				38,84	1,04
			Humulina regular 100 UI/ml 1 vial 10ml				15,49	0,62
	Análogo	Insulina Lispro	Humalog Pen 100 UI/ml 6 plumas 3 ml	10-20 min	1-3 h	3-5 h	45,63	1,01
			NovoRapid Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml				46,04	1,23
			Humalog 100 UI/ml 1 vial 10ml				21,45	0,86
Intermedia	Humana	Insulina NPH	Humalog Pen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml	15 min	0.5-1 h	2-5 h	41,71	1,11
			Humalog 100 UI/ml 1 vial 10ml				46,97	1,25
			Humulina NPH 100 UI/ml 1 vial 10ml				15,49	0,62
	Análogo	I. Lispro protamina	Humulina NPH Pen 100 UI/ml 6 plumas 3 ml	90 min	4-12 h	16-24 h	45,63	1,01
			Insulatard 100 UI/ml 1 vial 10ml				14,94	0,60
			Insulatard Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml				38,84	1,04
Lenta	Análogo	Insulina Glargina	Humalog NPL Pen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml	60-120 min	1-8 h	24 h	48,80	1,30
			Lantus 100 UI/ml 1 vial 10ml				51,30	2,05
			Lantus 100 UI/ml 5 plumas 3 ml				76,95	2,05
	Análogo	Insulina Detemir	Lantus Optiset 100 UI/ml 5 plumas 3 ml	60-180 min	2-20 h	18-24 h	76,95	2,05
			Lantus 100 UI/ml 5 cartuchos 3 ml				76,95	2,05
			Lantus Opticlick 100 UI/ml 5 cartuchos 3 ml				76,95	2,05
Análogo	Insulina Glargina	Levemir 100 UI/ml 5 plumas 3 ml	60-120 min	3-14 h	24 h	78,52	2,09	
		Levemir Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml				78,52	2,09	
		Humalog Mix 25 Pen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml				48,80	1,30	

INSULINAS BIFÁSICAS											
	Tipo de insulina		Nombre comercial	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de la acción	Precio €	Coste/DDD €			
Humana	I. regular : I. NPH (%)	30:70 (%)	Humulina 30:70 100 UI/ml 1 vial 10ml	30 min	2-8 h	24 h	15,17	0,61			
			Humulina 30:70 Pen 100 UI/ml 6 plumas 3 ml				45,63	1,01			
			Mixtard 30 100 UI/ml 1 vial 10ml				14,94	0,60			
			Mixtard 30 Innolet 100 UI/ml 5 plumas 3 ml				38,84	1,04			
Análogo	I. Aspart : I. Lispro : I. NPL (%)	30:70 (%)	Novomix 30 Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml	10-20 min	1-3 h	24 h	47,82	1,28			
			Humalog Mix 25 Pen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml				15 min	1-8 h	24 h	48,80	1,30
			Humalog Mix 50 Pen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml								

Fuente: Nomenclator Digitalis y F@rmadrid. Abril 2008

Análogos de insulina humana

• *Mecanismo de acción:* Como todas las insulinas, su mecanismo de acción es similar al de la insulina secretada endógenamente pero con variaciones en su farmacocinética. Los análogos de la insulina humana son insulinas modificadas por bioingeniería genética -en las que se ha procedido a sustituir, cambiar de posición o añadir uno o más aminoácidos, o un ácido graso, a su molécula- con el objetivo de mejorar el perfil farmacocinético de las insulinas convencionales y superar las limitaciones que éstas pueden presentar en algunos pacientes para mantener un control glucémico adecuado. Así, la insulina humana regular (también denominada soluble o neutra) puede dar lugar a episodios de hiperglucemia posprandial, debido a su lenta absorción como consecuencia de la asociación de los monómeros de la insu-

lina en dímeros y hexámeros, o de hipoglucemia tardía, por una duración de acción demasiado prolongada. La insulina NPH o isofánica puede originar casos de hipoglucemia nocturna debido a sus picos de acción⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Los análogos de insulina autorizados en la actualidad son de dos tipos: los análogos de acción rápida (insulina aspart, insulina lispro e insulina glulisina) y los de acción lenta (insulina glargina e insulina detemir).

Análogos de acción rápida

Los análogos de acción rápida tienen menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos que la insulina humana y se absorben con más facilidad, por lo que su comienzo de acción es más rápido, el pico más elevado y su duración de acción más corta⁽⁵⁷⁾.

La insulina glulisina es el último análogo de acción rápida que ha sido autorizado por la Agencia Europea del Medicamento para su comercialización en la Unión Europea. Tiene características farmacocinéticas similares a los otros análogos de acción rápida⁽⁵⁸⁾.

- **Eficacia:** Entre las evidencias actuales sobre la idoneidad de los análogos de acción rápida comparados con insulina regular podemos destacar que en DM tipo 2 el control glucémico posprandial fue similar, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en los valores de HbA1c^(58,59). No existen diferencias significativas en eficacia y seguridad entre los análogos de acción rápida⁽⁶⁰⁾.

No está establecido su efecto a largo plazo sobre las complicaciones macro y microvasculares a diferencia de los resultados obtenidos con insulina humana en el estudio UKPDS^(6,59).

Los análogos, por sus características farmacocinéticas, permiten mayor flexibilidad de horarios en su administración (inmediatamente antes de las comidas e incluso posprandial)⁽⁵⁶⁾.

- **Efectos adversos:** Presentan menor incidencia de hipoglucemias graves, aunque la incidencia global de hipoglucemias totales es similar a la presentada por la insulina regular⁽⁵⁹⁾.

- **Contraindicaciones:** Las insulinas aspart y lispro, al igual que la insulina regular, pueden utilizarse durante el embarazo. Los datos procedentes de dos ensayos clínicos controlados randomizados (157 y 14 embarazadas expuestas a insulina aspart, respectivamente) no mostraron ningún efecto adverso de la insulina aspart sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos cuando se compararon a la insulina humana⁽⁶¹⁾.

Tampoco existen restricciones en cuanto al tratamiento con ambos análogos en mujeres en período de lactancia⁽⁶¹⁾.

No existen datos suficientes sobre la utilización de insulina glulisina en mujeres embarazadas ni se conoce si se excreta en leche humana⁽⁶¹⁾.

Análogos de acción lenta

Los análogos de acción lenta, a diferencia de la insulina NPH, producen una liberación de insulina más lenta y sin picos. Las modificaciones realizadas en la molécula estabilizan los hexámeros de insulina permitiendo retrasar el comienzo y prolongar su duración de acción⁽⁵⁵⁾.

- **Eficacia:** Entre las evidencias actuales sobre la idoneidad de los análogos de acción lenta comparados con insulina NPH podemos destacar que en DM2 no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HbA1c⁽⁶²⁾; no existiendo estudios de eficacia comparativos entre ambos análogos.

En el caso de los análogos de acción lenta, tampoco está establecido su efecto a largo plazo sobre las complicaciones macro y microvasculares a diferencia de los resultados obtenidos con insulina humana en el estudio UKPDS⁽⁶⁾.

Estos análogos, por sus características farmacocinéticas, presentan menor variabilidad en su absorción y menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que la insulina NPH^(58,62). Su acción prolongada posibilita una pauta de administración en dosis única diaria en un alto porcentaje de pacientes, principalmente en el caso de insulina glargina.

- **Efectos adversos:** Las reacciones en el punto de inyección son más frecuentes con ambos análogos.

El empleo de insulina detemir parece asociarse a un menor incremento de peso en los pacientes con DM2 con respecto al observado con NPH⁽⁶³⁾.

- **Contraindicaciones:** No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a insulina glargina durante el embarazo en ensayos clínicos controlados y tampoco existe experiencia clínica con insulina detemir durante el embarazo ni durante la lactancia⁽⁶⁴⁾.

Como conclusión, ante la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo de los nuevos análogos, no se recomienda su utilización en pacientes en los que se consigue un adecuado control de la glucemia con las insulinas tradicionales, ni en aquellos que inician el tratamiento con insulina.

Insulina inhalada (IH)

Su comercialización fue aprobada en nuestro país para el tratamiento de la DM2⁽⁶⁵⁾ con unas condiciones especiales de uso a principios del pasado año; sin embargo el laboratorio comercializador decidió de forma unilateral retirarla del mercado a finales del pasado año por motivos comerciales. Su importancia e innovación radica en que es la primera forma de insulina no inyectada, desde que se introdujo por primera vez en el mercado este principio activo hace ya más de 80 años.

- **Mecanismo de acción:** Se trata de una insulina humana producida con tecnología DNA recombinante, de acción rápida y presentada en polvo para su administración -en forma de aerosol con cámara de inhalación- justo antes de la ingesta.

- **Indicaciones:** El NICE no recomienda la IH como tratamiento de rutina en diabéticos tipo 2, sino en aquellos que presenten un pobre control glucémico y en los que sea imposible iniciar o intensificar el tratamiento insulínico preprandial por presentar un intenso y persistente miedo a las inyecciones. Otras fuentes⁽⁶⁶⁾ apuntan a que la falta de alternativas reales a la insulina inyectada ha sido a menudo la causa del retraso en el inicio o en la intensificación del tratamiento insulínico conduciendo esta actitud a un peor control de la enfermedad.

- **Eficacia:** Todas las fuentes consultadas^(65,67-69) concluyen que existe evidencia de que la IH es tan eficaz como la insulina humana subcutánea de acción rápida.

- **Efectos adversos:** Los efectos secundarios más frecuentemente detectados son la hipoglucemia -similar que con la subcutánea regular, pero los episodios más graves son ligeramente más frecuentes con la IH- y la tos que se presenta casi en el 25% de los pacientes, de carácter irrita-

tivo y que tiende a desaparecer a lo largo del tratamiento. Respecto a la función pulmonar, algunos pacientes presentan una disminución progresiva de los parámetros de la función pulmonar –FEV1 y DLCo- en los 6 primeros meses, que se estabilizó en los estudios de dos años de duración⁽⁶⁹⁾.

En nota de prensa de 9 de Abril de 2008, la FDA advierte a los fumadores que la insulina inhalada presenta un potencial riesgo de cáncer de pulmón. Según un ensayo de la compañía farmacéutica que lo fabrica, 6 de 4740 pacientes que fueron tratados con este fármaco desarrollaron cáncer de pulmón en comparación de 1 de cada 4292 que tomaron placebo (incidencia 0.13 vs 0.02) ,aunque estos datos son insuficientes para establecer un papel causal del producto. Dicha compañía ya había comunicado previamente su cese de comercialización en los EEUU dado que el producto no cumplía ni las expectativas de los consumidores ni las propiamente financieras del laboratorio⁽⁷⁰⁾.

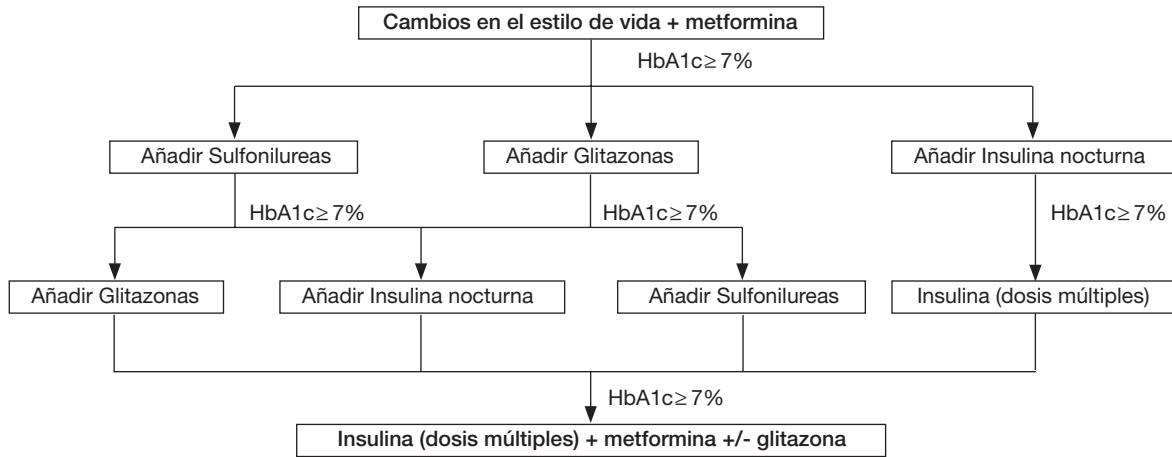
Como conclusión, parece ser que la satisfacción y la calidad de vida de los pacientes mejoraban de forma signifi-

cativa, (según datos preliminares) y esto no puede obviarse en el manejo de un proceso crónico como la diabetes. Dada la situación actual de la suspensión de la comercialización del fármaco tanto en Europa como en EEUU, el futuro de esta vía de administración de insulina es bastante incierto. En el momento actual no sabemos si los laboratorios que han invertido en ella la retomarán con las modificaciones necesarias para ser una opción válida en el tratamiento de los pacientes que precisen insulina para su tratamiento.

Terapia combinada (Figura 1)

La diabetes es una enfermedad progresiva, por lo que con el tiempo la monoterapia con fármacos se muestra insuficiente y el número de pacientes que no responden a ella aumenta. Tal y como se observó en el estudio UKPDS⁽⁷¹⁾ cada agente terapéutico (insulina y SU) en monoterapia, aumentaba en dos o tres veces la proporción de pacientes que conseguía una HbA1c por debajo de 7% en compara-

Figura 1. Algoritmo de Manejo Terapéutico



Fuente: Modificada de “Consenso ADA / EASD 2006”

ción con la dieta sola. Sin embargo, el progresivo deterioro del control de la diabetes fue tal, que a los tres años aproximadamente solo el 50% de los pacientes podía mantener este objetivo en monoterapia y a los 9 años solo el 25%. En esta situación todas las guías proponen añadir un segundo fármaco oral no solo por el fracaso de la monoterapia sino porque existen estudios que avalan el hecho de que la terapia combinada aprovecha el efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos permitiendo así utilizar dosis más bajas que a su vez disminuyen los efectos adversos dosis-dependientes⁽⁹⁾.

El efecto que cabe esperar de la terapia combinada en cuanto a la reducción de HbA1c es prácticamente el mismo que el que produce el fármaco en monoterapia. Aun-

que todos los fármacos podrían asociarse no se recomienda en general la utilización de una SU con una glinida ya que el modo de inicio y fin rápido de estas sobre el receptor de la célula beta es anulado por la acción mantenida de la SU. Tampoco se dispone de experiencias publicadas con la asociación de glinidas e inhibidores de las alfa-glucosidasas; dado que ambos fármacos actúan sobre la fase posprandial, no parece recomendable su uso⁽⁸⁾.

Según el documento de consenso americano y europeo⁽⁷⁾, tras iniciar con la metformina como primera opción -y a la vez que se implantan los cambios en estilo de vida-, una SU, una glitazona o la insulina serían las primeras opciones para asociar con aquella. Si las cifras de HbA1c están 1.5% por encima del objetivo utilizar insulina o SU,

aunque la insulina será la indicada si la HbA1c > 8.5%. Hay que tener en cuenta en cada momento las circunstancias personales de cada paciente, su comorbilidad, intolerancias medicamentosas y capacidad para seguir el tratamiento.

En un siguiente paso de tratamiento para aquellos pacientes que estén con metformina y SU y que estén con un mal control glucémico hay estudios que concluyen que el riesgo añadido de efectos adversos de un tercer fármaco oral (glitazona) y el elevado coste de estos no justifican su uso frente a insulina⁽⁷²⁾.

El NICE recomienda el uso de una glitazona en combinación con metformina o una SU sólo para aquellos diabéticos tipo 2 en los que la monoterapia con uno de esos fármacos no ha funcionado y que tiene contraindicada o presenta intolerancia para el segundo. Así mismo el NICE no recomienda el uso de glitazonas en monoterapia ni formando para de un triple terapia combinada ni en asociación con insulina⁽³⁴⁾.

Fármacos reguladores de las incretinas

Estos nuevos fármacos están basados en las acciones gluco-regularas de las "incretinas". Las incretinas son un grupo de hormonas endógenas secretadas tras la ingesta por las células L del intestino delgado y que actúan sobre las células beta del páncreas estimulando la secreción de la insulina. Son responsables de entre el 50 y el 70% de la secreción posprandial de insulina. Las incretinas más representativas son el Glucagón-Like Peptide-1 (GLP-1) y el Glucose dependent Inhibitory Peptide (GIP) que son degradadas rápidamente (en 1-2 minutos) por la enzima DPP-4⁽⁷³⁾.

Actualmente hay 2 tipos de fármacos de reciente aparición: los *incretín miméticos* o *GLP-1 agonistas* y los *potenciadores de las incretinas* o *inhibidores de la DPP-4*.

1.- Los incretín miméticos son péptidos con una secuencia homóloga a los GLP-1, pero con una vida media más larga.

- *Mecanismo de acción:* Se unen a los receptores GLP-1 de las células beta del páncreas estimulando la secreción de insulina⁽⁷³⁾. Los dos representantes de este grupo son: exenatida y liraglutida.

La *exenatida* (Byetta®), que ya en la actualidad está aprobado en nuestro país (pendiente de autorización del precio) para su uso en el tratamiento de la DM2, se administra dos veces al día por inyección subcutánea.

Multiplica por tres la potencia del GLP-1 endógeno en la reducción de la concentración de glucosa en plasma.

Aumenta la secreción de insulina en condiciones de euglucemia o hiperglucemia. Esta acción está disminuida o ausente en caso de hipoglucemia. Suprime la secreción basal y posprandial de glucagón^(74,75) y mejora la sensibilidad a la insulina.

Enlentece el vaciamiento gástrico (el GLP-1 reduce la secreción exocrina del páncreas disminuyendo el vaciamiento y la secreción gástrica), reduce la ingesta

(por la producción de saciedad temprana) y disminuye el peso (entre 2 y 3 Kg en 6 meses), probablemente en relación con la presencia de efectos secundarios⁽⁷⁾.

Estimula la neogénesis o formación de islotes en el páncreas aumentando la masa del mismo⁽⁷⁶⁾.

- *Eficacia:* Ha demostrado una reducción en los niveles de HbA1c entre 0.5-1%, principalmente a expensas de los niveles de glucemias posprandiales⁽⁷⁴⁾.

En un estudio comparativo de exenatida frente a insulina, el cambio en la HbA1c en el grupo tratado con exenatida no fue estadísticamente inferior al tratado con insulina glargina o insulina bifásica aspart, observando en el grupo del exenatida disminución de peso⁽⁷⁵⁾.

Está aprobado su uso en combinación con SU y/o metformina.

- *Efectos adversos:* El principal efecto adverso son las náuseas (entre el 30-45% de los pacientes tratados), seguido de vómitos y cefaleas^(74,76).

La incidencia de hipoglucemias asociadas a la exenatida, depende principalmente de su uso en asociación con SU, en general similar a la de los sujetos tratados con insulina⁽⁷⁶⁾.

La *liraglutida* es otro análogo de la GLP-1 que se encuentra en la fase III de su desarrollo. Presenta las mismas acciones y efectos adversos que la exenatida pero sólo precisa una inyección diaria sin aumentar el peso de los pacientes.

2.- Los potenciadores de las incretinas o inhibidores de la DPP-4 son otro grupo de fármacos cuyos representantes son las gliptinas: la sitagliptina (Januvia®) y la vildagliptina (Galvus®) que han sido recientemente autorizadas en nuestro país para su uso en terapia combinada con metformina o tiazolidindiona (o sulfonilurea, en el caso de la vildagliptina) en el tratamiento de la DM2, en los casos en que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina o tiazolidindiona o sulfonilurea no hayan logrado un control glucémico adecuado. La sitagliptina también está autorizada en monoterapia.

Las enzimas DPP-4 convierten el GLP-1 y GIP secretados por las células L del yeyuno e íleon en GLP-1 y GIP inactivos, de modo que entre el 70 y el 80% del GLP-1 secretado tras la ingesta es degradado antes de alcanzar las células beta pancreáticas⁽⁷⁶⁾.

- *Mecanismo de acción:* Las gliptinas inhiben la DPP-4 y el resultado es que aumentan los niveles posprandiales de GLP-1 y GIP, disminuye la resistencia a la insulina y disminuyen los triglicéridos posprandiales⁽⁷⁷⁾. Estimulan la secreción de insulina, suprimen la secreción de glucagón (inhibe la producción hepática de glucosa), mejora la sensibilidad de insulina, enlentece el vaciamiento gástrico, reduce el apetito y a largo plazo mejora la función y el número de células beta pancreáticas (aumenta la proliferación y disminuye la apoptosis de las mismas)^(76,77).

- *Efectos adversos:* Los efectos adversos más frecuentes son cefaleas, irritación de garganta, rinorrea, molestias abdominales y diarrea⁽⁷⁷⁾.

La **sitagliptina** en monoterapia ha demostrado una eficacia similar a las SU (entre 0.5-1%) pero en estudios realizados a corto plazo demostró pérdidas de peso significativas y una incidencia mucho más baja de hipoglucemias que aquellas^(78,79).

En terapia combinada de 100 mg de sitagliptina y 2 g de metformina al día en pacientes con un mal control metabólico ha demostrado una reducción de la HbA1c de hasta 2.9%⁽⁸⁰⁾.

No está aprobado su uso con insulina y/o SU.

La **vildagliptina** es un fármaco que actúa sobre las células alfa y beta pancreáticas produciendo una reducción en la secreción hepática de glucosa junto con un aumento en la síntesis de insulina. Se administra vía oral una vez al día en monoterapia o en asociación con otros antidiabéticos orales.

Al igual que la sitagliptina, reduce la HbA1c entre un 0.5-1%, con pocos efectos adversos y sin ganancia de peso⁽⁸¹⁾.

Dentro de otra línea de investigación se ha desarrollado otro nuevo fármaco, el **acetato de pramlintida** (Symlin[®]), análogo sintético de la hormona amilina secretada por las células beta pancreáticas cuya función es regular el tiempo de liberación de glucosa a sangre por disminución del vaciado gástrico después de las comidas (inhibe la producción de glucagón)⁽⁸²⁾. Solo está aprobado su uso en EEUU como tratamiento de apoyo en los pacientes con DM2 tratados con insulina y mal control metabólico⁽⁸³⁾.

Se administra en inyección subcutánea antes de las comidas.

Como *efectos adversos* hay que destacar el riesgo elevado de hipoglucemia en las primeras tres horas de su administración y las náuseas que aparecieron en el 30% de los pacientes en los ensayos clínicos^(82,83).

La reducción en los niveles de HbA1c es de entre 0.5 y 0.7% con disminuciones de peso de entre 1 y 1.5 Kg en 6 meses (probablemente en relación con las náuseas)⁽⁸²⁾.

Bibliografía

- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999.
- Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004; 8(45): 1-57.
- King H, Rewers M: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults: WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-177.
- Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 657-670.
- Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. *Gacet Sanit* 2002; 16(6): 511-520.
- Anon 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; 12 :837-853.
- Nathan DM et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of

therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711-1721 y *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972.

8. Gomis de Barbara R y col. Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol* 2005; 21(Supl.1): 194-238.

9. Guía Farmacoterapéutica Fisterra.com: Ficha de Metformina. Disponible en: <http://www.fisterra.com/medicamentos/>

10. Ficha Técnica Metformina (medicamento genérico).Disponible en <http://www.agedmed.es>

11. Inzucchi, SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360-372.

12. McIntosh A et al. Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes: Management of blood glucose. Sheffield: ScHARR, University of Sheffield. Disponible en <http://www.shef.ac.uk/guidelines/>

13. Heine RJ, Diamant M, Mbanja JC, Nathan DM. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: the end of recurrent failure?. *BMJ* 2006; 9: 1200-1204.

14. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22: 33-37.

15. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-864.

16. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database. Syst Rev.* 2002; 2: CD002967

17. Franch J, Goday A, Mata M. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de consenso 2003. Disponible: http://www.sediabetes.org/publicaciones/combo_2003.pdf

18. Winocour PH. Effective diabetes care: a need for realistic targets. *BMJ* 2002; 324: 1577-1580.

19. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.

20. Roura Olmeda P, Mata Cases, M, Cano Pérez JF. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Aten Primaria* 2005; 35: 229-232.

21. COMBO. Actualización 2004. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento revisado por la SED y por el Grupo de Diabetes de la SEMFYC. *Av Diabetol* 2004; 20(2):77-112.

22. Cornfield J. The University Group Diabetes Program. A further statistical analysis of the mortality findings. *JAMA* 1971; 20(12): 1676-1687.

23. Gangji AS et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 389-394.

24. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 139-153.

25. García Soidán FJ y col. Grupo de Diabetes de la Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria (semFYC). Fisterra, Guías Clínicas 2007; 7 (6). En: http://www.fisterra.com/guias2/diabetes_mellitus.asp

26. Valero González MA, Blanco Samper B. Tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha 2005; 6 (5).

27. Rosentock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly. Special considerations. *Drugs Aging* 2001; 18: 31-44.

28. Ficha Técnica de Novonorm[®]. Laboratorios Novo Nordisk. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>

29. Ficha Técnica de Starlix[®]. Laboratorios Novartis. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>

30. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Contraindicación del uso concomitante de Repaglinida y Gemfibrozilo. Nota informativa. Madrid. 21 mayo 2003.

31. Yki Jarvinen, H. Thiazolidinediones. *N Engl Med* 2004; 351: 1106-1118.

32. Ficha Técnica Avandia[®]. Laboratorios GlaxoSmithKline. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>

33. Ficha Técnica Actos[®]. Laboratorios Lilly. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>

34. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 63. Guidance on the use of glitazones for the treatment of type 2 diabetes. Aug. 2003. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/pdf/TA63>.
35. Kahn SE et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-2443.
36. Diamant M et al. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus. Current clinical evidence. *Drugs* 2003; 63(13): 1373-1406.
37. Abrahamson MJ. Clinical use of thiazolidinediones: recommendations. *Am J Med* 2003; 115(S8A): 116S-120S.
38. Boletín Terapéutico andaluz. Papel de las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) en el tratamiento de la DM2: puesta al día. *Bol Ter Andal* 2004; 20(4).
39. Charbonnel B et al. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1647-1653.
40. INFAC. Glitazonas en Diabetes Mellitus tipo 2. 2006; 14: 3.
41. van Wijk JP, de Koning EJ, Martens EP, Rabelink TJ. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(10): 1744-1749.
42. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Actos® - statistical review 021073. 17 June 1999.
43. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25(4): 708-711.
44. Goldberg RB et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1547-1554.
45. Martens FMAC et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62: 1463-1480.
46. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres. Nota informativa. Madrid 19 de Abril de 2007.
47. Schwartz AV et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3349-3354.
48. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356
49. Guía Farmacoterapéutica Fisterra.com: Ficha de Glitazonas. Disponible en: <http://www.fisterra.com/medicamentos/>
50. Ficha Técnica Glucobay®. Laboratorios Bayer. Disponible en: <http://www.agemed.es>
51. Ficha Técnica de Diastabol®. Laboratorios Sanofi Winthrop. Disponible en: <https://www.agemed.es>
52. Hanefeld M et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-16.
53. Novedades en Diabetes y nuevos antidiabéticos orales. Información farmacoterapéutica de la comarca 2000; 8:1. Disponible en: <http://www.eukadi.net/sanidad>
54. Fernández I. Actualización en antidiabéticos orales. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001; 25: 33-45.
55. Boletín Terapéutico Andaluz. Nuevas insulinas. *Bol Ter Andal* 2006; 22 (5).
56. Mata M, Muñoz M. Nuevas insulinas. *Aten Primaria* 2005; 36 (3): 126-128.
57. Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2003; 28 (2): 41-49.
58. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352 (2): 174-183.
59. Siebenhofer A et al. Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
60. Bode B et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2002; 25 (3): 439-444.
61. Fichas Técnicas de NovoRapid®, Humalog® y Apidra®. Disponibles en: <http://www.emea.europa.eu/>
62. Duckworth W, Davis SN. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *J Diabetes Complications* 2007; 21(3): 196-204.
63. Haak T et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56-64.
64. Fichas Técnicas de Lantus® y Levemir®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>
65. European Medicines Agency EA/H/C/588 Informe público europeo de evaluación (EPAR) Exubera. Resumen del EPAR para el público general.
66. Bellary S, Barnett A. Inhaled insulin: overcoming barriers to insulin therapy? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006; 6: 103-108.
67. NICE technology appraisal guidance 113. Inhaled insulin for the treatment of diabetes (type 1 and 2)
68. Ceglia LLJ, Pittas G. A. Meta-analysis: Efficacy and safety of inhaled Insulin Therapy in Adults with Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2006; 145: 665-667
69. Royle P et al. Insulina inhalada para la diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
70. Wankine Y. Exubera gets lung cancer warning. <http://www.medscape.com/viewarticle/572779>
71. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281(21): 2005-2012.
72. Rosenstock J et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 554-559.
73. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1: 22-31.
74. Kendall DM et al. Effects of exenatida (exedin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-1091.
75. Heine RJ et al. Exenatida versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-569.
76. Drucker DJ. Enhancing Incretin Action for the treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-2940.
77. Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A, Kushner P. Incretin Mimetics and DPP-IV Inhibitors: New Paradigms for the treatment of Type 2 Diabetes. *J Am Board Fam Med* 2006; 19(6): 612-620.
78. Aschner P et al. Sitagliptin monotherapy improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Presented at the 42nd annual meeting of the European Association for the Study of diabetes (EASD), September 2006.
79. Raz I et al. Efficacy and safety of sitagliptin over 18 weeks in patients with type 2 Diabetes. Presented at the 42nd annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), September 2006.
80. Charbonnel B et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes who were inadequately controlled on metformin therapy. Presented at the 42nd annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), September 2006.
81. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 11: 1696-1705.
82. Scmitz O, Brock B, Rungby. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 53 (Suppl 3): S233-S238.
83. Hollander PA et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 784-790.