

Redacción: CADIME
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio, nº 4
Aptdo. 2070. 18080 Granada. España.
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es
e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

-EN ESTE NÚMERO ...**1 • Utilización de medicamentos****Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina?**

Recientemente se han comercializado unos nuevos medicamentos antidiabéticos que actúan sobre la regulación de las incretinas.

1 Utilización de medicamentos

Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina?

RESUMEN

El efecto fisiológico que ejercen las incretinas naturales (GLP-1 y GIP), hormonas del tracto gastrointestinal que actúan sobre la regulación de la glucemia aumentando la secreción de insulina y reduciendo la de glucagón en respuesta a la ingesta de hidratos de carbono, se conoce desde hace años. No obstante, sólo recientemente ha sido posible el desarrollo y la posterior comercialización de medicamentos hipoglucemiantes basados en la potenciación del efecto de las incretinas. En la actualidad se dispone de exenatida, un incretina mimético análogo de la GLP-1, que se administra por vía subcutánea; y, de sitagliptina y vildagliptina, inhibidores de la actividad del enzima DPP4, que se administran por vía oral.

El efecto hipoglucemiante observado con estos nuevos fármacos sobre la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) parece moderado, ofreciendo como ventaja potencial la ausencia de manifestaciones de hipoglucemia asociadas al tratamiento y su efecto neutro o de disminución de peso. Su uso en monoterapia no está autorizado, estando indicadas como tratamiento asociado a metformina, sulfonilurea o glitazonas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los que no se consiga un adecuado control glucémico.

**INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por una elevación persistente de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) junto a alteraciones en el metabolismo, las grasas y proteínas, como consecuencia de una disfunción en la secreción y/o en la acción de la insulina (1).

La diabetes puede dar lugar a complicaciones graves tanto agudas como crónicas, reduciendo considerablemente la expectativa –y la calidad– de vida de estos pacientes. Las complicaciones crónicas incluyen, las microvasculares (retinopatía, con disminución de la visión y ceguera; nefropatía, que puede progresar a insuficiencia renal; y, neuropatía) y las macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) que, junto a la afección neuropática, puede ocasionar úlceras en los pies y amputaciones (2). Las complicaciones agudas engloban la cetoacidosis, el coma hiperosmolar y la hipoglucemia (1).

Dado su carácter crónico, la gravedad de las complicaciones a las que se asocia y los medios empleados para su control, la DM 2 supone un alto coste, tanto para los pacientes y sus familias, como para los sistemas sanitarios (1).

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DM2

Los objetivos del tratamiento de la DM2 consisten en aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y prevenir la muerte prematura asociada a la enfermedad (1,2).

Se dispone de diversas evidencias clínicas, entre las que destacan el estudio *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* (3) y fundamentalmente el *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* (4,5), que vienen a mostrar que el seguimiento de un control glucémico estricto

Boletín Terapéutico ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

	Sitagliptina	Vildagliptina	Exenatida
Dosis diaria	100 mg	50-100 mg	5-20 µg
Vía de administración	Oral	Oral	Subcutánea
Frecuencia de administración	Cada 24 h	Cada 12 h	Cada 12 h
Eficacia (disminución HbA _{1c})	0,84-0,63%	0,94-0,52%	1,18-0,94%
Uso en insuficiencia renal	A. Cre ≥50 ml/min	A. Cre ≥50 ml/min	A. Cre ≥30ml/min
Uso en insuficiencia hepática	Leve o moderada	Contraindicado	Datos N.D.
Presentación	Comp. 100 mg	Comp. 50 mg	Viales de 5 y 10 µg

HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada. A. Cre: Aclaramiento de creatinina. N.D.: no disponible. Comp.: Comprimidos.

Tabla 1 (Modificada de 18).

permite reducir el riesgo de desarrollar las complicaciones microvasculares asociadas a la DM2. No obstante, su repercusión sobre las complicaciones macrovasculares no está tan clara, debido en parte a la influencia que ejercen otros factores de riesgo (hipertensión, dislipidemia, y actividad plaquetaria) presentes en la mayoría de estos pacientes. De manera que, el control glucémico representaría tan sólo uno de los aspectos a incluir en un abordaje terapéutico multifactorial; por lo que, en la inmensa mayoría de los pacientes con DM2, podría ser más importante el control de los factores de riesgo cardiovascular, como: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemias (2). Si bien, es conocido que el control intensivo de todos los factores de riesgo cardiovascular es la conducta que más beneficia al paciente (6).

En la actualidad, la determinación de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) constituye el mejor parámetro para el seguimiento del control glucémico, al correlacionarse con el desarrollo a largo plazo de las complicaciones micro y macrovasculares, y proporcionar información sobre el grado de control alcanzado en los 2-3 meses previos (7,8).

Recientemente, tras conocerse los resultados de los estudios *ACCORD* (9) y *ADVANCE* (10), se han cuestionado los niveles de HbA_{1c} que se consideraban como objetivo. En estos estudios se comparaba la terapia estándar (objetivos HbA_{1c}: 7,0-7,9%; y 7,3%, respectivamente) frente a la intensiva (objetivos: HbA_{1c} <6,0%; y <6,5%, respectivamente), no siendo posible identificar que el seguimiento de la terapia intensiva originase una mejora significativa sobre el desarrollo de complicaciones macrovasculares (9,10). Adicionalmente, en el estudio *ACCORD*, entre los pacientes sometidos a terapia intensiva se observó un aumento del riesgo de muerte, mientras en el *ADVANCE* (10) y en el estudio *VADT* (11), se observó una reducción del objetivo compuesto de mortalidad macro y microvascular, sin aumento de mortalidad.

Actualmente se recomienda establecer el objetivo de nivel de HbA_{1c} de forma individualizada para cada paciente, dependiendo de su riesgo microvascular y de sus complicaciones macrovasculares, así como del riesgo o antecedentes de hipoglucemias (2). El *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* de Gran Bretaña, en su reciente actualización de la guía para el tratamiento de la DM2, recomienda la implicación de los pacientes en la decisión en cuanto al objetivo de nivel de HbA_{1c}, que, gene-

ralmente, debería situarse alrededor del 6,5% para los pacientes con DM2 (8). Debiendo recibir apoyo para mantener su objetivo individual salvo que aparezcan efectos adversos (hipoglucemia) o que los medios necesarios para alcanzarlo deterioren su calidad de vida. Cualquier reducción en la HbA_{1c} encaminada a conseguir el objetivo acordado debe ser contemplada como beneficiosa para la salud futura, mientras que debería evitarse la terapia intensiva orientada a conseguir niveles de HbA_{1c} ≤6,5% en personas mayores o de muy alto riesgo (8,12,13).

Se dispone de una evidencia consistente de que los objetivos de control en cuanto a nivel de HbA_{1c} ≤7%, reducen el riesgo microvascular. En pacientes jóvenes con DM2 reciente y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, debería considerarse incluso un nivel inferior al 6,5%, siempre que pueda alcanzarse con una baja incidencia de hipoglucemia. No obstante, en pacientes con diabetes prolongada y enfermedad vascular establecida, el objetivo del 7% podría ser adecuado, teniendo siempre en cuenta que el nivel debe ajustarse para cada paciente, manteniendo una supervisión regular de los episodios hipoglucémicos y considerando su edad, circunstancias sociales y esperanza de vida (14,15). Los pacientes que más se beneficiarán del tratamiento intensivo son aquellos menores de 60 años, con antecedentes familiares de nefropatía, retinopatía de desarrollo precoz o con microalbuminuria (16).

EFECTO DE LAS INCRETINAS

Las incretinas son péptidos endógenos secretados por las células intestinales en respuesta a la ingestión de alimentos, siendo las más representativas la GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) y el GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*). Ejercen su acción sobre las células β-pancreáticas en respuesta a la presencia de glucosa o nutrientes en el tracto digestivo, estimulando la liberación de insulina. Adicionalmente, la GLP-1 (pero no el GIP) reduce la secreción de glucagón por parte de las células α-pancreáticas. Tanto la GLP-1 como el GIP tiene una vida media muy corta siendo degradadas en minutos por la acción del enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) presente en diversos tejidos, como riñón, hígado, pulmón e intestino delgado (17).

El efecto de las incretinas depende de las concentraciones de glucosa, de manera que no está activo cuando la glucemia desciende por debajo de 55 mg/dl; esto justifica el hecho de

que los fármacos basados en la regulación del efecto de las incretinas *per se*, no produzcan hipoglucemias (18).

FÁRMACOS REGULADORES DEL EFECTO INCRETINA

Hasta la fecha, se han desarrollado dos clases diferentes de medicamentos dirigidas a aumentar el efecto de las incretinas: los incretín miméticos y los inhibidores de la DPP-4. La tabla 1 presenta algunas de las características más importantes de estos medicamentos.

Los incretín miméticos (exenatida, liraglutida) presentan una secuencia semejante al GLP-1 natural, pero con mayor resistencia a la degradación por el enzima DPP-4. Actúan como agonistas sobre los receptores GLP-1, favoreciendo la secreción de insulina de las células β-pancreáticas y suprimiendo la de glucagón (17,19); adicionalmente, produce un ralentamiento del vaciado gástrico, que genera sensación de saciedad en algunos pacientes (19). La exenatida es el único medicamento de este tipo comercializado hasta la fecha (20).

Los inhibidores de la DPP-4 (gliptinas), disminuyen la actividad de esta enzima, aumentando las concentraciones de las incretinas naturales. Sus efectos metabólicos consisten en una estimulación, glucosa-dependiente, de la liberación de insulina pancreática; y, de una supresión de la producción de glucagón (17). En nuestro país se encuentran comercializados **sitagliptina** y **vildagliptina**, así como sus correspondientes asociaciones con metformina a dosis fijas (20).

Exenatida

Se trata de un fármaco incretín mimético autorizado para el tratamiento de la DM2, en combinación con metformina y/o sulfonilureas, en aquellos pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado con el tratamiento a las dosis máximas toleradas de estos antidiabéticos orales. Se administra por vía subcutánea, 2 veces/día, antes de las dos comidas principales; para su dispensación, precisa visado de la inspección (21,22).

En los estudios clínicos realizados, la exenatida (en tratamiento combinado con metformina, pioglitazona o sulfonilureas) produjo una reducción media de la HbA_{1c} de aproximadamente del 0,97%, frente al placebo (23). Adicionalmente, el tratamiento con exenatida ha mostrado una eficacia comparable a insulina

glargina (24,25) e insulina aspártica bifásica, en cuanto a la disminución de la HbA_{1c}, aunque en casos de progresión, la insulina presenta la limitación de las hipoglucemias y con exenatida no se puede aumentar la dosis (26).

El tratamiento con exenatida se asocia a una disminución significativa del peso de 1,4 Kg (0,75-2,13 Kg); siendo ésta mayor (3,49-6,03 Kg) en los estudios comparativos frente a insulina (23).

En cuanto a su seguridad, las náuseas constituyen el efecto adverso más frecuente con exenatida (hasta en un 50% de pacientes), junto a los vómitos (17%); apareciendo con carácter dosis-dependiente y con mayor frecuencia al inicio del tratamiento. La exenatida se asocia a una baja incidencia de hipoglucemias, similar al placebo e inferior a insulinas; y menos hipoglucemias nocturnas que insulina glargina. El porcentaje de abandonos del tratamiento fue significativamente superior con exenatida (8%) que con placebo (3%) e insulina (1%) (22).

Se han notificado 89 casos de pancreatitis aguda, uno mortal, en pacientes tratados con exenatida (27). Se ha descrito la aparición de anticuerpos frente a exenatida en el 67% de los pacientes tratados, sin que este hecho tenga repercusiones clínicas aparentes (18).

Sitagliptina

Es el primer inhibidor de la DPP-4 comercializado. Está indicado en combinación con metformina, sulfonilurea, o glitazona para el tratamiento de aquellos pacientes con DM2 que no alcancen un adecuado control glucémico, tras recibir tratamiento con los anteriores antidiabéticos orales en monoterapia. Adicionalmente, también está indicada como terapia triple, en combinación con sulfonilurea + metformina, cuando tras el tratamiento combinado con éstos no se consiga el control glucémico. Se administra por vía oral una vez al día, siendo la dosis máxima recomendada de 100 mg (28,29).

La sitagliptina ha producido una reducción media de la HbA_{1c} cercana al 0,7% comparada con placebo, mostrando una eficacia similar en monoterapia o combinada con metformina, pioglitazona o sulfonilurea (23). Por otra parte, el tratamiento combinado de sitagliptina con metformina ha mostrado una eficacia similar a glipizida + metformina (30) y a rosiglitazona + metformina (31).

La incidencia de hipoglucemias observadas con metformina + sitagliptina fue menor que con la combinación metformina + glipizida. No obstante, cuando sitagliptina se utiliza junto a glimepirida, con o sin metformina, aumenta la incidencia de hipoglucemias (28), por lo que se aconseja disminuir la dosis de sulfonilurea (29).

En combinación con metformina, el tratamiento con sitagliptina origina una ligera disminución del peso (0,7 Kg); y un ligero aumento cuando se asocia a pioglitazona. En períodos de hasta 24 semanas, parece tener un efecto neutro sobre el peso y similar al observado en el grupo placebo (32).

Junto a las incretinas, otras hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citoquinas y quimioquinas son sustratos de la DPP-4. Esta enzima desempeña un importante papel en el sistema inmunitario (33).

No existen datos del efecto del tratamiento con sitagliptina sobre las complicaciones micro

y macrovasculares; y la mortalidad, en pacientes con DM2. Su seguridad a largo plazo es desconocida (29).

Vildagliptina

Está indicada en el tratamiento de la DM2, como terapia combinada con: a) metformina, en pacientes con insuficiente control de la glucemia a pesar de recibir metformina a dosis máxima en monoterapia; b) una sulfonilurea, en pacientes con insuficiente control de la glucemia, a pesar de recibir sulfonilurea a dosis máxima tolerada; y para los que la metformina no es adecuada por contraindicación o intolerancia; c) una tiazolidindiona –glitazona– en pacientes para los que es adecuado su uso que no alcanzan un control suficiente de la glucemia. Se administra por vía oral 2 veces al día, siendo la dosis máxima recomendada de 100 mg (34,35).

La adición de vildagliptina a la terapia de base con metformina, pioglitazona o glimepirida produjo una reducción adicional de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) de 0,5-1%, (36-38). Sólo se ha publicado un ensayo frente a un tratamiento activo, en el que vildagliptina + metformina mostró una eficacia similar a pioglitazona + metformina (39). No se dispone de estudios comparativos frente a sitagliptina; si bien los meta-análisis sugieren que no existen diferencias de eficacia (23,40).

Las reacciones adversas más frecuentes de vildagliptina en terapia combinada han sido: temblor, cefalea, mareos y astenia. Se han notificado náuseas cuando se combina con metformina; estreñimiento y nasofaringitis con sulfonilureas; y, en combinación con pioglitazona, aumento de peso y edema periférico (41). Las tasas de abandono fueron de 2,4-4,8% en los grupos tratados con vildagliptina, frente a 1,7-2,5% en los de placebo (36-38).

La incidencia de hipoglucemia de vildagliptina + metformina fue similar a placebo + metformina (36); siendo inferior con vildagliptina + pioglitazona que con placebo + pioglitazona (0,3% vs 1,9%) (37). La combinación vildagliptina (100 mg/d) + glimepirida presentó una incidencia superior de hipoglucemias que placebo + glimepirida (3,6% vs 0,6%) (38), por lo que se ha limitado a 50 mg/d la dosis de vildagliptina en asociación con sulfonilurea (41). La tasa de hipoglucemias fue mayor en el grupo de vildagliptina + metformina (0,3%) que en el de pioglitazona + metformina (0%) (39).

La incidencia de edema periférico con vildagliptina + metformina fue mayor que con pioglitazona + metformina (8,8% vs 6,1%) (39), al igual que ocurrió con vildagliptina + pioglitazona respecto a placebo + pioglitazona (7% vs 2,5%) (37,41).

El tratamiento con vildagliptina se ha asociado con alteraciones hepáticas (incluyendo hepatitis), precisando seguimiento periódico de los enzimas hepáticos. También se ha asociado a angioedema, especialmente en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (35). De acuerdo con los datos preclínicos, es necesario el seguimiento de los efectos de vildagliptina sobre la conducción cardiaca. El perfil de seguridad cardiovascular de vildagliptina en pacientes con insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal moderada/grave no está adecuadamente establecido (34).

Al igual que se ha comentado para sitagliptina, se desconocen los efectos a largo plazo

de la inhibición de la enzima DPP-4, que juega un importante papel en el sistema inmunitario; y, que tiene como sustratos, además de las incretinas, hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citoquinas y quimioquinas (40).

PAPEL EN TERAPÉUTICA

Establecer el papel en terapéutica de los nuevos antidiabéticos con efecto sobre las incretinas es difícil, dada su reciente incorporación al arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la DM2, y por disponerse de evidencias comparativas limitadas frente a otros fármacos mejor conocidos.

Así, y a pesar de su eficacia no inferior a insulina en el control de glucemias moderadas, se desconoce el efecto del tratamiento con exenatida sobre la morbi-mortalidad asociada a la DM2; no disponiéndose de estudios comparativos frente a otros antidiabéticos orales. Adicionalmente, la tolerabilidad del tratamiento es moderada, provocando abandonos del tratamiento con mayor frecuencia que las insulinas (22).

Tampoco se dispone de estudios sobre el impacto del tratamiento con las gliptinas sobre las complicaciones y mortalidad asociadas a la DM2. A corto plazo, presentan una moderada eficacia en cuanto a la reducción de los niveles de HbA_{1c}. Para algunos autores, la práctica ausencia de hipoglucemias asociadas a las gliptinas, podría justificar su uso como alternativa a las sulfonilureas en aquellos pacientes que reciben tratamiento combinado con éstas, y en los que las manifestaciones de hipoglucemia constituyan un problema (18).

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

Cuando las medidas no farmacológicas –dieta y ejercicio físico– son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, la mayoría de las guías de práctica clínica de tratamiento de la DM2 recomiendan la metformina en monoterapia. Cuando ésta resulta insuficiente, proponen utilizar como alternativa el tratamiento con sulfonilurea + metformina, reservando glitazona + metformina para los casos de contraindicación o intolerancia a sulfonilurea (8,42-45).

Algunas guías recientes, proponen la utilización en determinadas circunstancias de los incretín miméticos (exenatida) (13) y los inhibidores de DPP-4 (sitagliptina y vildagliptina), entre los antidiabéticos orales que podrían añadirse al tratamiento con metformina, insulina, su combinación, o la combinación de dos antidiabéticos orales, cuando estos tratamientos resulten insuficientes (46). En España, el Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (GEDAPS) recomienda la adición de sitagliptina al tratamiento con metformina como una alternativa a las sulfonilureas o glitazonas, cuando exista contraindicación o intolerancia a alguno de ellos, especialmente cuando aparecen hipoglucemias con las sulfonilureas (47).

CONCLUSIONES

- El tratamiento de la DM2 precisa un abordaje multifactorial, en el que el control glucémico es sólo uno de los factores a considerar.

- El nivel de HbA_{1c} objetivo de tratamiento debe establecerse de forma individualizada y negociada con el paciente, en función de su riesgo cardiovascular y considerando su expectativa y calidad de vida.
- El papel en terapéutica de los fármacos reguladores de las incretinas aún no está establecido. No se conoce su seguridad a largo plazo, ni la repercusión que pueden tener en términos de morbi-mortalidad, por lo que no puede identificarse la aportación frente a otras alternativas disponibles respaldadas por mayor evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Diabetes mellitus tipo 2: tratamiento. Bol Ter Andal Monogr 1999. nº 15).
- 2- The role of newer insulins in diabetes. MeRec Bull 2007; 17(4): 1-13. Disponible en http://www.npc.co.uk/ebt/merec/cardio/diabetes1/resources/merec_bulletin_vol17_no4_main.pdf
- 3- Turner RC et al. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: diabetes control and complications trial. J Pediatr 1994; 125(2): 177-88.
- 4- Turner RC et al. 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.
- 5- Turner RC et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131): 854-65.
- 6- Gaede P et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348(5): 383-93.
- 7- del Olmo E et al. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Inf Ter Sist Nac Salud 2008; 32(1): 3-16.
- 8- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. Disponible en URL: www.nice.org.uk
- 9- Gerstein HC et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-59.
- 10- Pastel A et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72.
- 11- Abaira C et al. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. Diabetes Obes Metab 2009; 11(2): 150-6.
- 12- Controlling blood glucose and reducing the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes. MeRec Extra 2008; nº 35. Disponible en: http://www.npc.co.uk/MeRec_Extra/
- 13- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update). Clinical guideline 66. May 2008. Disponible en <http://www.nice.org.uk>
- 14- Fernández Fernández I, coordinadora. Diabetes mellitus tipo 2: Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2002. Disponible en: http://www.csalud.junta-andalucia.es/contenidos/procesos/docs/Mellitus_2%25B1%255D.pdf
- 15- Park KE. How long to go with glucose control (editorial). Aust Prescr 2009; 32(2): 30-1. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/1008.pdf>
- 16- Gaster B et al. The effects of improved glycaemic control on complications in type 2 diabetes. Arch Intern Med 1998; 158(2): 134-40.
- 17- Inzucchi SE et al. New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. Circulation 2008; 117(4): 574-84.
- 18- Giménez Pérez G. Fàrmacs amb efecte incretina en el tractament de la diabetes de tipus 2. Butll Inf Ter 2008; 20(4): 19-24. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/bit408.pdf>
- 19- Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies. Lancet 2009; 7; 373(9662): 438-9.
- 20- BOT Plus - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2008 diciembre.
- 21- Ficha Técnica de Byetta®. Laboratorio Eli Lilly Nederland B.V. (nov 2006); Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-es.pdf>
- 22- Exenatida. Ficha Noved Ter 2009; nº2.
- 23- Amori RE et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 298(2): 194-206.
- 24- Heine RJ et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 143(8): 559-69.
- 25- Barnett AH et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulphonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. Clin Ther 2007; 29(11): 2333-48.
- 26- Nauck MA et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologia 2007; 50(2): 259-67.
- 27- Exenatide (Byetta): risk of acute pancreatitis. Drug Saf Update 2008; 1(10): 5.
- 28- Ficha técnica de Januvia®. Laboratorio Merck Sharp & Dohme. Fecha de revisión 19 de diciembre de 2007.
- 29- Sitagliptina. Ficha Noved Ter 2008; nº1.
- 30- Nauck MA et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled in metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2007; 9(2): 194-205.
- 31- Scott R et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2007; doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00839.x
- 32- Sitagliptin in type 2 diabetes. On The Horizon Post Launch Update 2007; (1).
- 33- Drucker DJ et al. The incretin system: glucagons-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368(9547): 1696-705.
- 34- Vildagliptina. Ficha Noved Ter 2008; nº5.
- 35- Ficha Técnica de Galvus®. Laboratorio Novartis. (sep 2007). Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-PI-es.pdf>
- 36- Bosi E et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007; 30(4): 890-5.
- 37- Garber AJ et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mailing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2007; 9(2): 166-74.
- 38- Garber AJ et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 2008; 10(11): 1047-56.
- 39- Bolli G et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double blind study. Diabetes Obes Metab 2008; 10(1): 82-90.
- 40- Richter B et al. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 41- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Galvus® DCI: VG. EMEA/H/771; 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf>
- 42- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). Draft for consultation, October 2008. Disponible en URL: www.nice.org.uk
- 43- Nathan DM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2008; 31(12): 1-11.
- 44- Nathan DM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (update regarding the thiazolidinediones). Diabetologia 2008; 51: 8-11.
- 45- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía rápida. Disponible en URL: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/e_06_06_Diabetes_tipo_2.pdf
- 46- Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian J Diab 2008; 32(Suppl 1): S53-66.
- 47- Mata Cases M. Tratamiento combinado de la diabetes mellitus tipo 2. FMC Form Med Contin Aten Prim 2008; 15(3): 159-70.

En la revisión de este artículo ha participado como consultor externo D. Luis Ávila Lachica. Doctor en Medicina. Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes de la SAMFyC. Consultorio de Almachar. Distrito Sanitario Axarquía. Málaga.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCIÓN

REDACTOR JEFE: José María Recalde Manrique.
SECRET. REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.
REDACCIÓN CADIME: Diego Barbero Barbero, Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCIÓN: Joaquín Alanís López, Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, Rafael Gálvez Mateos, Fernando Gamboa Antónolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.ª Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Teresa Molina López, M.ª Dolores Murillo Fernández, José María Navarro Marí, Pablo Panero Hidalgo, Julio Romero González, Mónica Saldaña Valderas, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre y Juan Tormo Molina.
DISEÑO GRÁFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOPOSICIÓN: Portada, S. L. Granada.
IMPRESIÓN: Gráficas Alhambra. Granada.



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD