

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**LICENCIATURA EN FARMACIA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y LA  
SEGURIDAD DE LOS ANTIDIABÉTICOS BASADOS EN  
INCRETINAS Y LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES  
TRADICIONALES: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA  
EN FARMACIA**

**MARÍA JOSÉ RAMÍREZ ARROYO**

**Tutor:**

**Dr. Édgar Hernández Mora**

**Lector:**

**Dra. Melissa Martínez Domínguez**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA**

**MARZO, 2018**

## Agradecimientos

En primer lugar y lo más importante de todo, darle gracias a Dios y a la Virgen por tenerme con vida, con salud, por darme sabiduría y permitirme realizar mi sueño desde pequeña: ser la doctora de la farmacia, esa meta tan anhelada en mi vida.

A mis padres Wilberth Ramírez e Ileana Arroyo, que sin ellos no hubiera podido realizar esto, a mi papá que nunca me negó nada, que estaba ahí para lo que fuera y que siempre me ha expresado que siente súper orgulloso de mí. A mi mamá que desde niña me enseñó a estudiar, a ser aplicada y a “abrirme el cerebro, para que me entrara la materia” como decía ella. Fue la que siempre me encomendó a Dios y me acompañó cuando tuve miedo al iniciar esta etapa, a mi hermana Ana Lucía que me ha enseñado muchas cosas, soy yo la que aprendo de ella.

A mis compañeros de universidad que fueron muchos, pero que algunos se convirtieron en mi segunda familia, empezando por mis dos primeras compañeras, Aneth Villegas y María del Mar Alpizar, con las que empecé el año 2013, con miles de cosas divertidas que vivimos. Agradecer a mis compañeros, Fabiola Álvarez, Juliana Fernández, Vinicio Alvarado, Keylin Jiménez, Pablo Wong y Gisela Montero, mis amigos inseparables de los que aprendí demasiadas cosas, con lo que me reí como nunca, los que me ayudaron a estudiar, a darnos apoyo y a los que siempre ocuparon un lugar muy especial en mi corazón.

A mis demás familiares, mis abuelos, mis tías, primos y amigos que siempre me ayudaron con la más mínima cosa, con una palabra o con lo que fuera para salir adelante. A mi tutor, el Doctor Edgar Hernández por tanta paciencia, dedicación y compromiso; por siempre buscar lo mejor de mí para salir adelante con esta investigación y a los profesores en general, que aprendí mucho, y aunque el camino se vio difícil en algún momento, se volvió claro al final.

## **Dedicatoria**

A Dios que la gloria y honra sea para él, que me permitió llegar hasta acá. Y a mis padres que siempre me apoyaron y que son lo más importante para mí.

## **Pensamiento**

“A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara una gota” (Teresa de Calcuta).

## CONTENIDO

Declaración jurada.....	ii
Carta de Aprobación del Tutor.....	iii
Carta de la Filóloga.....	iv
Agradecimientos.....	v
Dedicatoria.....	vi
Pensamiento.....	vii
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
Planteamiento del problema.....	9
Hipótesis.....	11
Objetivos.....	11
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos.....	11
Justificación.....	12
Antecedentes.....	15
Nacionales.....	15
Internacionales.....	16
Proyecciones.....	20
<b>CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA.....</b>	<b>22</b>
Historia de la diabetes.....	22
Renacimiento y siglo XVI.....	22
Siglo XIX.....	23
Prevalencia.....	23
Epidemiología de la diabetes tipo 1.....	25

Epidemiología de la diabetes tipo 2 .....	25
Diabetes .....	26
Prediabetes .....	27
Tipos de diabetes .....	27
Manifestaciones clínicas o síntomas .....	29
Pruebas diagnósticas .....	30
Análisis de sangre .....	30
Glucosa plasmática preprandial (GGP).....	31
Pruebas de glucemia aleatoria .....	31
Prueba de tolerancia oral a la glucosa .....	31
Vigilancia de la glucosa en sangre capilar .....	32
Análisis de orina .....	32
Valores normales de diagnóstico.....	32
Instrumentos de medición .....	33
Causas.....	34
Complicaciones .....	34
Complicaciones agudas.....	34
Complicaciones crónicas .....	35
Complicaciones microvasculares .....	36
Retinopatías .....	36
Nefropatías.....	36
Neuropatías.....	37
Complicaciones macrovasculares .....	37
Enfermedad de la arteria coronaria.....	37
Enfermedad arterial de los miembros inferiores.....	38

Accidentes cerebrovasculares.....	38
Patogenia.....	40
Fisiopatología.....	40
Octeto ominoso.....	42
Aumento de la producción hepática de glucosa.....	43
Secreción de insulina alterada.....	43
Captación de glucosa disminuida (metabolismo anormal de músculo y grasa).....	44
Lipólisis aumentada.....	45
Aumento de la reabsorción de glucosa.....	45
Efecto disminuido de las incretinas.....	45
Disminución de neurotransmisores.....	46
Aumento de la producción de glucagón.....	46
Abordaje de la diabetes.....	46
Tratamiento preventivo.....	47
Tratamiento no farmacológico.....	47
Educación terapéutica continuada.....	48
Nutrición adecuada.....	48
Actividad física.....	50
Autocontrol de la glucosa.....	50
Tratamiento farmacológico.....	51
Sulfonilureas.....	52
Meglitinidas.....	54
Biguanidas.....	56
Tiazolidinedionas.....	58
Inhibidores de alfa glucosidasa.....	60

Inhibidores de SGLT2 .....	62
Inulinas y análogos de insulinas .....	63
Ultrarrápida .....	65
Rápida .....	65
Intermedia .....	65
Prolongada .....	66
Formas de aplicación .....	66
Preparación de una dosis sencilla de insulina .....	67
Preparación de una dosis mixta de insulina .....	68
Prevenición .....	68
Incretinas .....	69
Historia de las incretinas .....	70
Fisiología .....	71
Fisiopatología y mecanismo de acción .....	72
Incretinas y la diabetes .....	74
Fármacos con acción de incretinas .....	75
Análogos de GLP-1 o incretinmiméticos .....	75
Inhibidores de DPP-4 .....	76
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	78
Enfoque .....	78
Diseño .....	78
Fuentes de información .....	79
Criterios de inclusión y exclusión .....	79
Inclusión .....	79
Exclusión .....	80

Categorías de análisis .....	81
Procedimiento de recolección y análisis de datos .....	82
Fase 1.....	82
Fase 2.....	82
Fase 3.....	82
Fase 4.....	82
Fase 5.....	83
Fase 6.....	83
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS.....	84
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	112
Conclusiones .....	112
Recomendaciones.....	114
REFERENCIAS .....	116

## CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Valores para determinar si la glucosa está normal, en prediabetes o diabetes.....	33
Tabla 2. Requisitos nutricionales en personas diabéticas .....	49
Tabla 3. Dosis de las sulfonilureas más utilizadas .....	54
Tabla 4. Dosis de las meglitinidas más utilizadas .....	56
Tabla 5. Dosis de las biguanidas más utilizadas .....	58
Tabla 6. Dosis de las tiazolidinedionas más utilizada .....	60
Tabla 7. Dosis de los inhibidores de la $\alpha$ glucosidasa más utilizados.....	61
Tabla 8. Dosis de los inhibidores de SGLT2 más utilizadas.....	63
Tabla 9. Acción de las insulinas y sus análogos más utilizados .....	65
Tabla 10. Dosis de los análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP-4 más utilizadas .....	77
Tabla 11. Categorías de análisis .....	81
Tabla 12. Eficacia en cuanto a reducción de HbA1c de los inhibidores de DPP-4 y los análogos de GLP-1 vs placebo .....	85
Tabla 13. Eficacia en cuanto a reducción de HbA1c de los inhibidores de DPP-4 y los análogos de GLP-1 en comparación con las sulfonilureas o las biguanidas .....	87
Tabla 14. Eficacia en cuanto a reducción de peso de los inhibidores de DPP4 y los análogos de GLP1 vs placebo .....	89
Tabla 15. Eficacia en cuanto a reducción de peso de los inhibidores de DPP4 y los análogos de GLP1 vs sulfonilureas y biguanidas.....	91
Tabla 16. Presencia de hipoglucemia en los inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1 y antidiabéticos orales versus placebo .....	93
Tabla 17. Presencia de hipoglucemia en los inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 versus antidiabéticos orales .....	96
Tabla 18. Pancreatitis o enfermedades del conducto/ vesícula biliar en los inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 versus antidiabéticos orales/ placebo .....	98
Tabla 19. Eventos cardiovasculares primarios y secundarios en los inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 versus placebo.....	101

Tabla 20. Eventos cardiovasculares secundarios en los inhibidores de DPP-4 versus antidiabéticos orales tradicionales/ placebo .....	104
Tabla 21. Utilización de los antidiabéticos orales e insulinas del año 1992-2012.....	106
Tabla 22. Utilización de los antidiabéticos orales del año 1992-2012.....	110

## CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1. Octeto ominoso, causas de hiperglucemia en diabetes .....	42
Figura 2. Algoritmo de tratamiento en diabetes .....	51
Figura 3. Cantidad de inyecciones dependiendo de la complejidad del caso .....	67
Figura 4. Acción de las incretinas en los tejidos .....	72
Figura 5. Presencia de hipoglucemia en los inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1 y antidiabéticos orales en el estudio 1 .....	94
Figura 6. Presencia de hipoglucemia en los inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1 y antidiabéticos orales en el estudio 2 .....	95
Figura 7. Utilización de los antidiabéticos orales e insulinas en el estudio 1 .....	108
Figura 8. Utilización de los antidiabéticos orales e insulinas en el estudio 2 .....	109

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

La diabetes *mellitus* tipo 2 se ha convertido, con el pasar del tiempo, en una de las enfermedades que más afecta a la población mundial, y que va en crecimiento notable, por lo que es un problema sanitario muy relevante, que requiere de la preocupación de las autoridades en salud para mejorar la atención y la calidad de vida de los adultos, primordialmente mayores, razón por la cual nace la incertidumbre de determinar opciones terapéuticas más confiables y con menos efectos secundarios.

Aqueja a muchas personas normalmente en edad adulta, aunque actualmente se ha notado la aparición en adolescentes, que desde temprana edad comienzan a padecer esta condición. Esto podría deberse a factores como la obesidad, por mala alimentación; el sedentarismo, al no realizar ningún tipo de ejercicio físico; entre otros hábitos cotidianos que actualmente son más comunes en la población joven y que no saben las repercusiones a futuro.

Según Hachiya et al (2014): “El número de diabéticos aumentó a 422 millones, especialmente en los países de ingresos medios y bajos. Fue la causa directa de 1,5 millones de muertes en 2012 y se prevé que sea la séptima causa en 2030” (p. 1). Motivo por el cual realizar acciones tendientes a mejorar la calidad de vida o eliminar factores causantes de esta condición como por ejemplo hábitos alimenticios, sobrepeso, tabaquismo, sedentarismo o enfermedades relacionadas es muy importante.

Se define diabetes como un grupo de trastornos metabólicos que tienen en común la hiperglucemia crónica, existen varios tipos dentro de los fundamentales se encuentran la tipo 1 y la tipo 2, la primera de estas se distingue porque hay deficiencia completa o casi completa de la insulina, mientras que la tipo 2 se caracteriza por ser crónica e incurable. Con esto lo que se quiere decir es que el tratamiento farmacológico se utiliza para sobrellevar los efectos adversos de esta enfermedad, así como disminuir los niveles de azúcar en sangre, las causas más comunes son poca producción y resistencia a la insulina, o ambas.

Otra dificultad que presenta esta enfermedad es la gran cantidad de complicaciones asociadas que se clasifican en microvasculares como: la retinopatía (afectación ocular), nefropatía (daño renal) y neuropatía (problema a nivel nervioso) o macrovasculares como: cardiopatía isquémica, isquemia arterial periférica y accidente cerebrovascular; constituyen niveles muy altos de muertes o deterioro del bienestar del paciente que aparte de sobrellevar la enfermedad podría presentar estas condiciones que por sus características son graves, otra razón por la cual hay una incógnita de cuál tratamiento podría disminuirlas (Erazo, 2011, p. 5).

A lo largo de las décadas están en constante actualización y evolución, en cuanto a los antidiabéticos orales más utilizados de primera línea por los médicos, son básicamente los que aumentan la secreción de insulina como las sulfonilureas, los que disminuyen la insulino-resistencia como las biguanidas o tiazolidinedionas, los que disminuyen las excursiones de glucosa actuando en el tracto digestivo, entre ellos los inhibidores de alfa glucosidasa o secuestradores de ácidos biliares (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez y Jiménez, 2016, pp. 105-106).

Hace algún tiempo surgió la utilización de fármacos basados en el efecto incretina, gracias a los efectos fisiológicos de estos existe un gran interés en su potencial terapéutico y su mecanismo que sería aumentar la secreción dependiente de glucosa y suprimir la de glucagón. Son péptidos liberados en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de nutrientes, que potencian la liberación de insulina y ayudan en el mantenimiento homeostático de la glucemia, el efecto se estima que es responsable de hasta el 70 % de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa oral y es causado por dos hormonas intestinales: péptido similar al glucagón (GLP-1) y péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) (Erazo, 2011, pp. 5-6).

Adicionalmente al abordaje farmacoterapéutico, que se le da a la enfermedad, es fundamental realizar acciones adicionales de prevención o mantenimiento de la salud, como lo son la actividad física, evitar el sedentarismo y tener una nutrición adecuada, pues se relaciona mucho con niveles altos de colesterol y triglicéridos de ahí la obesidad que se puede presentar. La educación al paciente que sería labor del médico, farmacéutico, enfermero, nutricionista y demás

personal en salud; con el objetivo de brindar un buen servicio y mejorar la información con respecto a las opciones de tratamiento (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez y Jiménez, 2016, pp. 102-103).

A raíz de todo lo mencionado anteriormente existe una preocupación por reducir la incidencia de efectos adversos, que van desde hipoglucemia hasta aumento de peso, con el fin de darle alternativas eficaces y un poco más seguras a la gran cantidad de personas que sufren esta enfermedad y que desean mejorar su experiencia terapéutica. Por lo anterior se plantea la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las opciones de grupos farmacológicos con mayores índices de eficacia o seguridad para el tratamiento y mejora terapéutica de los pacientes que presentan la condición de diabetes?

## **Hipótesis**

La eficacia y seguridad de los fármacos que actúan a nivel de las incretinas es mayor que la de los antidiabéticos orales.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar la eficacia y la seguridad de los grupos farmacológicos para el tratamiento y la mejora terapéutica de los pacientes en condición de diabetes tipo 2.

### **Objetivos específicos**

Definir la eficacia de los medicamentos basados en incretinas en cuanto a la reducción de hemoglobina glucosilada comparados con placebo o comparador activo.

Demostrar la eficacia de los medicamentos basados en incretinas en cuanto a la disminución de peso con respecto a otros antidiabéticos o placebo.

Establecer la incidencia de hipoglucemia a causa del uso de los medicamentos basados en incretinas para el control de la diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes tratados con metformina, de primera línea.

Identificar el riesgo de pancreatitis y eventos cardiovasculares asociados a los fármacos que actúan sobre incretinas, tanto a nivel primario como secundario.

Conocer el aumento en la utilización de antidiabéticos orales e insulinas a través de los años en la población española.

### **Justificación**

Formular nuevos fármacos es cada vez más común hoy en día, por lo que conforme pasa el tiempo las opciones terapéuticas para tratar una enfermedad se vuelven más amplias y con la posibilidad de elegir cuál es la más conveniente dependiendo de las necesidades y el estado de la persona.

Como menciona Ochoa (2012): “En los últimos años se ha logrado una mejor comprensión de la etiopatogenia y la fisiopatología de la diabetes *mellitus* y con ello, la aparición de numerosas alternativas medicamentosas” (p. 302). Por lo que con estos avances se podrían resolver problemas como la sensibilidad a la acción de la insulina, preservar la función de las células  $\beta$  y proteger al árbol arterial de los daños por la aterosclerosis.

Por lo anterior, la conveniencia de realizar el proyecto se debe a las nuevas opciones terapéuticas que nacen para tratar esta enfermedad, las cuales, con el pasar del tiempo, son más útiles y van a servir para ayudar a muchas personas, pues buscan mejorar la calidad de vida. Esta

investigación servirá para ayudar al personal científico a conocer un poco más acerca de la eficacia de los antidiabéticos orales, los valores presentados en la reducción de hemoglobina glucosilada, azúcar en sangre postprandial y en ayunas, así como para determinar la seguridad en cuanto a efectos adversos y cuál opción es más conveniente para dejar de padecer algunos síntomas tan comunes como la hipoglucemia.

Determinar la eficacia y la seguridad de las terapias para el tratamiento de la diabetes tiene una relevancia social, ya que tendría la trascendencia de informar y brindar más información del régimen o de las características del medicamento que esta población consume. Asimismo, beneficia a los adultos jóvenes y también a las personas mayores que sufren de diabetes, pues no solo conocerían de la enfermedad, sino de los múltiples efectos adversos propios de los fármacos, de modo que también se disminuirían los efectos más graves como las complicaciones micro o macrovasculares. A veces los pacientes que todos los días toman un fármaco o que se inyectan insulina hacen hipoglucemias graves, tal vez porque no saben tomar adecuadamente su medicamento o porque no es el más idóneo para ellos, pues podrían tener otra alternativa.

La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica con alta prevalencia y con gran impacto individual, social y económico. Muchos pacientes con diabetes tipo 2 no logran alcanzar los objetivos glucémicos establecidos con los tratamientos disponibles, incluso cuando se usan en combinación y desarrollan eventualmente complicaciones micro y macrovasculares (Erazo, 2011, p. 3).

Por lo cual, el alcance sería enfocado a todos estos casos, así como al personal en salud para que conozca más y pueda dar una mejor atención o seguimiento de esta enfermedad. Conforme pasan los años, las terapias se vuelven comunes y menos eficaces para la población que va en aumento y que cada vez más la padece, por lo que requiere de cuidado o de tratamiento óptimo para sobrellevarla y no llegar a extremos por causa de un mal cuidado de la salud, ya sea por múltiples factores como hábitos alimenticios, o incluso en cuanto al régimen terapéutico, porque no es el confiable o no lo realiza como debería de ser.

Según Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC) (2014) se estima que el número de adultos con diabetes tipo 2 es de unos 285 millones a nivel mundial, lo que representa 55 millones en Europa y con estos datos se espera que esta cifra llegue hasta 438 millones, lo cual se traduce a 67 millones en Europa en el año 2030, por lo que la prevalencia aumenta de manera considerable y alarmante debido a la gravedad de la enfermedad si no se mantiene controlada adecuadamente (párr. 1).

Con esta investigación se plantea dar más información en cuanto a otras opciones que actualmente no se usan de primera línea de tratamiento y que algunas de ellas podrían ser la solución a problemas que aquejan a los pacientes en cuanto a efectos adversos o incluso falla terapéutica, muy común en estas personas.

Se podrá conocer e indagar más acerca de cuáles son los fármacos que actúan sobre la incretina, como actúan, qué nivel de seguridad tienen estos y qué estudios existen que aseguran su uso seguro y sin complicaciones, o incluso si son efectivos verdaderamente, pues son fármacos que a pesar de que se utilizan aún hay mucho por investigar sobre ellos.

La información documentada podría llevar a tener más alternativas de abordaje y, a futuro, mejorar los parámetros de seguimiento de la enfermedad; con esto se podría manejar mejor a los pacientes procurando siempre evitar la presencia de complicaciones tan graves, propias de la patología, que afectan y reducen considerablemente la salud y la calidad de vida.

Los nuevos grupos de hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 actúan sobre el sistema hormonal de las incretinas. Son objeto de una fuerte promoción, basada en la supuesta ventaja de que reducirían la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c) sin inducir episodios de hipoglucemia grave ni promover aumento de peso (Aguilera, Agustí, Bosch, Danés y Llop, 2010, p. 9).

La utilidad metodológica del presente proyecto es dejar información principalmente a las personas que padecen de la enfermedad, así como al personal médico y a la población nacional en

general y, también, brindar las opciones terapéuticas que existen en el ámbito de la diabetes y las formas de cómo llevar la enfermedad en cuanto a hábitos por seguir diariamente para evitar complicaciones, además de dar otra perspectiva en cuanto al abordaje y tratamiento para el futuro de este padecimiento.

### **Antecedentes**

Para obtener la información necesaria para la realización de los antecedentes se consultaron bases de datos como EBSCO, BINASSS, Trip Data Base, Pubmed, además se visitaron las universidades nacionales como la Universidad Iberoamericana y la Universidad de Costa Rica y se obtuvieron aproximadamente 35 artículos, de los que se consideraron relevantes para fundamentar esta investigación 16 de ellos.

El origen de la diabetes data del siglo I, en el cual Aretio de Capadocia describe la diabetes como una enfermedad fría y húmeda, en la cual la carne y los músculos se funden para convertirse en orina. Posteriormente, en 1979 Willis hizo una descripción la patología, quedando reconocida a nivel médico. A partir de ahí inició el descubrimiento de esta enfermedad, su estudio y avance con el pasar de los años (Sánchez, 2007, p.74).

### **Nacionales**

En el 2010 se menciona en “Epidemiología de la diabetes en Costa Rica”, por el autor Fernández, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de la diabetes *mellitus* tipo 2 en el país, que se obtuvieron datos sobre la cantidad de personas con síndrome metabólico que fue del 68,6 %, por lo que se concluyó que se deben de utilizar más recursos en el tratamiento de enfermedades crónicas. La importancia de este artículo es la incidencia de esta patología en los costarricenses.

## Internacionales

En el 2017 el artículo: “Prevalence, perception and factors associated with diabetes *mellitus* among the adult population in central Vietnam: a population-based, cross-sectional seroepidemiological survey (Prevalencia, percepción y factores asociados con la diabetes *mellitus* en la población adulta en el centro de Vietnam: una encuesta seroepidemiológica transversal basada en la población)” bajo la autoría de Miyakawa, Shimizu, Van, Thi, Thi, Huu, Matsushita, Kajio, Quang y Hachiya, tuvo como objetivo determinar la incidencia de esta enfermedad, se obtuvieron datos de que un 7 % de las personas presentaban esta patología y, por último, se llegó a la conclusión de que los diabéticos en Vietnam representaban cifras mayores que los de otras áreas. La relevancia de este artículo consiste en señalar la gran cantidad de diabéticos que hay a nivel mundial.

En el artículo “Tratamiento actual de la diabetes *mellitus* tipo 2”, publicado en el año 2016 por Correo Científico Médico de Holguín con los autores Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, Jiménez, mencionan como alcance primordial concretar la necesidad de cambiar estilos de vida en las personas, así como las características farmacológicas del tratamiento que podría llegar a producir un efecto terapéutico deseado. En cuanto a los resultados de este estudio se propuso la utilización de medicamentos hipoglucemiantes, con la finalidad de alcanzar niveles deseados de glucemias y disminuir reacciones adversas, así como las principales cifras en cuanto a efectividad presentadas por cada grupo terapéutico. También, se concluyó que la aparición de nuevas terapias mejora la calidad de vida de los pacientes, por lo que la utilización de estas, ayuda al médico a tener nuevas opciones terapéuticas incluso con menos efectos adversos, tanto individual o en combinación con otros fármacos.

En “Pharmacogenomics in type 2 diabetes: oral antidiabetic drugs (Farmacogenómica en la diabetes tipo 2: medicamentos antidiabéticos orales)”, de Daniels, Kan, Willmes, Ismail, Pistrosch, Hopkins, Mingrone, Bornstein y Birkenfeld, en el 2016, se menciona la importancia de explicar qué es la diabetes, ya que es una enfermedad altamente pandémica, se obtuvieron resultados de que existen múltiples polimorfismos que afectan la farmacocinética y farmacodinamia de las sulfonilureas y biguanidas. Como conclusión se llegó a que se necesitan grandes ensayos para

consolidar la evidencia que aún existe y encontrar esquemas de tratamiento basados en rasgos genéticos de cada persona.

Según “New therapies for type 2 diabetes *mellitus* (Nuevas terapias para la diabetes *mellitus* tipo 2)” la creciente prevalencia de obesidad y de diabetes en la población actual despertó la incertidumbre de investigar e informar a la población acerca de esta patología y su abordaje. Puig-Domingo y Pellitero, en el 2015, destacan como resultado principal que existen muchos tratamientos y que todos tienen maneras de actuar farmacológicamente distintas. Destaca que se han abierto nuevas líneas de investigación con estudios preclínicos que parecen prometedores en este campo.

“Eficacia y seguridad de los activadores de incretinas en el tratamiento para la diabetes *mellitus* tipo 2” es el nombre de un documento escrito por Pulido en el año 2015, lo que menciona y busca principalmente es evaluar la eficacia y la seguridad de los medicamentos activadores de incretinas en el tratamiento de la diabetes *mellitus*, y con esto lograr que sirva como referente para los profesionales de la salud en formación de conocimiento seguro y confiable. Con este estudio se obtiene parámetros de eficacia y seguridad de los inhibidores de DPP-4 todos los que existen, con sus características obteniendo cifras comparadas con los análogos de GLP-1. Se determinó con este análisis que los agentes activadores de incretinas se emplean cada vez más por su bajo riesgo de hipoglucemia, capacidad para hacer frente a hiperglucemia postprandial, y su potencial en la reducción de peso. La importancia de estos tres artículos anteriores es la presencia de nuevos fármacos y de alternativas farmacológicas.

Categorizar las diferencias fisiopatológicas de las poblaciones para así determinar cuál puede ser la terapéutica apropiada para la enfermedad de la diabetes es el objetivo de este documento, así como analizar cuál grupo terapéutico tiene más eficacia o seguridad y podría obtener mejor resultado farmacológico. En cuanto a lo que respecta a los resultados muestra el grado de reducción de hemoglobina glucosilada en asociación con alimentos de los fármacos inhibidores de DPP-4, por otro lado, se determina que 60 % de las personas reciben DPP-4 como terapia de primera elección en Japón. Se llegó a la conclusión que fármacos basados en incretinas podrían tener potencial como terapia de primera elección en pacientes con diabetes tipo 2 del este de Asia. Como se menciona en la publicación “Incretin-based drugs for type 2 diabetes: Focus on East Asian perspectives (Medicamentos basados en incretinas para la diabetes tipo 2: enfoque en

las perspectivas del este de Asia)” del año 2016 por Seino, Kuwata y Yabe en *Journal diabetic investigation*.

Una revisión del año 2015 presenta como objetivo primordial resumir la evidencia o clasificar mediante calidad de las revisiones sistemáticas que evalúan seguridad, eficacia y efectividad de los medicamentos basados en incretinas, titulada “Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews (Medicamentos basados en incretinas para la diabetes tipo 2: una descripción general de las revisiones)” por Gamble, Clarke, Myers, Agnew, Hatch, Snow y Davis a en Canadá. Se obtuvo a través de esta revisión que lo más trascendental fue que los medicamentos basados en incretinas no presentaron un riesgo de hipoglucemia en comparación con placebo. Por lo tanto, se concluyó que los profesionales interesados pueden obtener información de estas revisiones sistemáticas para la toma de decisiones con respecto a la atención clínica de sus pacientes en este caso los que padecen diabetes.

En el año 2015, los autores Reyes, Pérez, Figueredo, Céspedes y Ardevol publicaron en la *Revista Cubana de Medicina* un artículo llamado “Las incretinas como nueva opción terapéutica en la diabetes *mellitus* tipo 2”, que tiene como objetivo explicar el papel de los fármacos con acción sobre las incretinas en la regulación de diabetes tipo 2 y aportar información importante para la gran cantidad de personas que la padecen, así como al personal que se encarga de abordar esta enfermedad tan común a nivel mundial. En los resultados obtenidos se mencionan las drogas más comunes que actúan sobre o que tienen acción de incretina, con buena eficacia, escasas reacciones adversas y un perfil favorable sobre el peso corporal. Como conclusiones se destaca que estas hormonas ofrecen una alternativa con respecto a los antidiabéticos orales o fármacos hipoglucemiantes usados comúnmente en el tratamiento de la diabetes.

En el año 2013, según Michaliszyn et al, en el artículo: “ $\beta$ -cell function, incretin effect, and incretin hormones in obese youth along the span of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes (Función de célula  $\beta$ , efecto incretínico y hormonas incretinas en jóvenes obesos a lo largo del intervalo de tolerancia a la glucosa desde la diabetes normal a la prediabetes a la diabetes tipo 2)”, mencionan la función de la célula  $\beta$  y el efecto incretina en la población adolescente, y se llega a la conclusión de que la sensibilidad a la glucosa se deteriora o disminuye progresivamente a lo largo del tiempo en jóvenes obesos.

Como menciona Spasov y Chepljaeva, en “Potential of pharmacological modulation of level and activity of incretins in diabetes *mellitus* type 2 (Potencial de modulación farmacológica del nivel y la actividad de las incretinas sobre la diabetes *mellitus* tipo 2)”, en el 2013, el objetivo es buscar nuevos fármacos que actúan o funcionen como incretinas. Se detallan parámetros de mecanismos de acción de estas hormonas en el cuerpo humano y, al final, se concluye que conforme se investigue más se puede desarrollar nuevos fármacos o aplicaciones para la mejora de esta enfermedad.

En la publicación INFAC: “Nuevos antidiabéticos: Luces y sombras”, cuyo objetivo fue brindar información necesaria acerca de los fármacos que reducen los niveles de azúcar en sangre, su mecanismo y características más importantes, se evidenciaron las ventajas y los efectos adversos de unos grupos con respecto a otros utilizados como esquema de tratamiento. Como conclusión se destacó la necesidad de conocer mejor estos nuevos antidiabéticos, y poder evacuar las incertidumbres que todavía existen sobre su seguridad o posibles efectos adversos que podrían causar en la salud de los pacientes.

“¿Cómo continuamos el tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2 cuando los objetivos terapéuticos no se alcanzan con los antidiabéticos orales y el estilo de vida?” es el título de una revisión realizada en el 2013 que trata o que tiene como fin dar a conocer que la diabetes es la principal causa de enfermedades renales de manera terminal y diálisis, así como el riesgo de complicaciones vasculares puede reducirse mediante un mejor control metabólico de esta enfermedad. En el estudio se menciona el uso de fármacos que actúan a nivel de GLP-1 en unión al uso de insulina y los niveles de eficacias que estas asociaciones podrían presentar, así como si estos fármacos constituyen opciones terapéuticas eficientes según los autores Gall Witz y Bretzel. Finalmente, se determinó que para alcanzar un control de la enfermedad se deben de reducir los niveles de hemoglobina glucosilada y de glucosa tanto en sangre como postprandial. Son fundamentales estos siete artículos porque hablan sobre eficacia y seguridad de los antidiabéticos orales.

Hace algunos años se empezó a estudiar fármacos que actuaban sobre incretinas en el tratamiento de diabetes, objetivo primordial del documento “Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes *mellitus* (Incretinas: su fisiología y aplicación en el tratamiento de la diabetes *mellitus*)”. Además, según los datos se obtiene que existen dos tipos de

efectos que podrían realizar los medicamentos como sería mimetizadores de GLP-1 e inhibidores de DPP-4. Posteriormente, se destaca según Tasyurek, Altunbas, Balci y Sanlioglu, en el 2013, que estas terapias pueden ser tan efectivas como las basadas en antidiabéticos orales tradicionales.

En el 2012, la Revista Cubana Alimentaria publica “El intestino delgado, las incretinas y el metabolismo glucídico en la diabetes *mellitus*”, por Ochoa. Dentro del objetivo de este artículo está fomentar el conocimiento de la biología y el efecto de las incretinas para lograr nuevas visiones o enfoques en cuanto al tratamiento farmacológico y terapéutico de la enfermedad de la diabetes. Se analizó que en pacientes con esta patología las hormonas están reducidas con respecto a las personas sanas. Por lo cual, se determinó que conociendo la función de estas hormonas a nivel del cuerpo y su relación con el páncreas se han propuestos novedosos agentes farmacológicos como análogos sintéticos del GLP-1 resistentes a la acción de la DPP-4, e inhibidores de la DPP-4, de ahí la importancia de estos grupos para lograr un mejor resultado en cuanto a calidad de vida.

Lazo y Delgado son los autores de “Las incretinas: nueva alternativa terapéutica para el control glucometabólico de la diabetes *mellitus* de tipo 2”, en el año 2012 en Santiago de Cuba. Con esta publicación se pretende analizar elementos relacionados con las incretinas y su uso reciente a nivel clínico, lo que constituye una nueva alternativa terapéutica en la atención a pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2, en cuanto a los parámetros obtenidos durante esta investigación se logra evidenciar un mejor control glucémico durante un periodo más largo, además de la ausencia de efectos hipoglucemiantes con respecto a otros fármacos, y de su efecto positivo en el peso corporal. Como conclusiones se determinó la ventaja del uso de las estas hormonas como nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de los pacientes. La trascendencia de los tres textos anteriores radica en que investigan acerca de todo lo referente a los fármacos basados en incretinas intestinales.

### **Proyecciones**

El propósito de esta investigación es divulgar la información acerca de la diabetes y sus tratamientos, y como esta podría repercutir en la salud y la adherencia al tratamiento de las personas

que padecen esta enfermedad, además de la creación de un resumen académico para la universidad, ya que con este se podría brindar una herramienta de aprendizaje para los interesados en el tema.

## CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA

En este capítulo se exponen conceptos, definiciones, prevalencia, historia, tratamientos y fundamento teórico del trabajo: “Análisis comparativo de la eficacia y la seguridad de los antidiabéticos basados en incretinas y los antidiabéticos orales tradicionales: Revisión Bibliográfica”, en consecuencia se acrecentaría el conocimiento sobre el tema referido, beneficiando de esta manera, a la población en general; así como las personas que padecen esta enfermedad crónica, quienes consumen diariamente sus medicamentos y presentan dudas en cuanto a la eficacia, la seguridad o los efectos adversos que estos provocan en su organismo.

### Historia de la diabetes

En el siglo I, Areteo de Capadocia describe la diabetes como una enfermedad fría y húmeda, en la cual la carne y los músculos se funden para convertirse en orina. Por lo que fue él, quien le dio el nombre de diabetes que en griego significa “sifón”, refiriéndose así por el síntoma más llamativo presente como lo es la exagerada emisión o ganas de orinar (Sánchez, 2007, p. 74).

En 1799, Willis describió la diabetes, quedando reconocida como una enfermedad ya propiamente establecida y común en la población, también él se refirió al sabor a miel de la orina o al menos su olor dulzón por lo que le dio el nombre de diabetes *mellitus* (Sánchez, 2007, p. 74).

### Renacimiento y siglo XVI

Paracelso escribió que en la orina de los diabéticos cuando se evaporaba quedaba un residuo blanco, por lo que pensaba que era como sal o una deposición de esta en los riñones, que provocaba poliuria y sed que es característica de esta condición (Sánchez, 2007, p. 74).

“Mathew Dobson realizo estudios en varios pacientes encontrando que tenían azúcar en sangre, además describió sus síntomas y en el año 1775 identificó la presencia de glucosa en la orina” (Sánchez, 2007, p. 75). Que la diabetes *mellitus* tenía su origen a nivel del páncreas, fue descrito por Thomas Cawley.

## **Siglo XIX**

La importancia de la obesidad y la vida sedentaria en el origen de la diabetes fue descrita por Bouchardat, quien marcó las normas para el control dietético, principalmente basándose en la restricción de los glucósidos y en el valor calórico (Sánchez, 2007, p. 75).

El fisiólogo francés Claude Bernard descubrió que el azúcar que está en la orina de los diabéticos estaba almacenado en el hígado en forma de glucógeno, también que el sistema central estaba implicado en el control de los niveles de glucosa. En 1893 Edouard Laguesse sugirió que los racimos de células que él había nombrado anteriormente, islotes de Langerhans, son la parte exocrina del páncreas (Sánchez, 2007, p. 76).

Por último, es importante resaltar que se descubrió la insulina en 1921 por Frederick Grant Banting, luego de muchos años de experimentación por parte de otros científicos como Sanger, que se encargó de aislar, separar las cadenas y encontrar de dónde se obtenía la insulina (Sánchez, 2007, p. 75).

## **Prevalencia**

La diabetes en general, pero principalmente la tipo 2, es una epidemia global, ya que es una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario, no sólo por su alta prevalencia, sino también por la complicaciones crónicas que produce en las personas, además de su elevada tasa de mortalidad. Por sus características, se ha calificado como una epidemia que presenta consecuencias devastadoras tanto en el ámbito personal, familiar, sanitario como económico, siendo además y,

afortunadamente, susceptible de prevención primaria, secundaria y terciaria, razón por la cual existen formas de evitarla o al menos mitigarla.

Según datos de estudios “el riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 en el transcurso de la vida en los Estados Unidos es de 32, 8 para hombres y de 38,5 para mujeres” (Rosero, 2010, p. 27). Lo que pone en alerta a las personas para mejorar sus hábitos alimenticios y cotidianos, reduciendo el sedentarismo y promoviendo una calidad de vida saludable para evitar o al menos prevenir la aparición temprana de esta enfermedad.

Actualmente existe un aumento en el número de personas con diabetes a nivel internacional. En los inicios del presente siglo XXI, las cifras eran aproximadamente de 150 millones de personas diabéticas, lo que se considera muy elevado; en el 2010 la cifra ascendió a 225 millones; incluso se espera que afecte a 380 millones para el 2025 y alcance la cifra de 438 millones para el 2030, lo que representa una verdadera pandemia (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 99).

Según lo estimado cerca de cuatro millones de muertes al año están relacionadas directamente con esta afección, agregando los cambios en los estilos de vida de la población, asociados al sedentarismo, la obesidad, la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovasculares que aumenta aún más el riesgo de presentar esta patología, por todas esas razones, ocupa la cuarta causa de muerte en todo el universo (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 99).

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. En los Estados Unidos, se hizo este diagnóstico en 1, 5 millones de personas en el año 2007. En otros países como Colombia, se ha estimado una prevalencia de 7 % en la población de 30 a 64 años (Rosero, 2010, p. 27).

“En España, la prevalencia es de 5,5 % a 18,7 %. En Cuba, alrededor del 3 % al 6 % de la población padecen de diabetes *mellitus*, en México la prevalencia es de 5,8 %” (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 99).

### **Epidemiología de la diabetes tipo 1**

La diabetes tipo 1 es una de las enfermedades más comunes en la infancia, su incidencia varía o cambia dependiendo de factores como lo son la etnia, sexo, edad, entre otros. “Un ejemplo de etnia es que un niño de Finlandia tiene 400 veces más posibilidades de tener diabetes tipo 1 que uno de China; en Estados Unidos es 1,5 veces más común en blancos que sean no hispanos que en afroamericanos o hispanos” (Erazo, 2011, p. 16).

Gracias a esto se demuestra la importancia del factor genético en esta enfermedad, aunque también cabe recalcar que es una patología multifactorial, por lo que puede haber aún más factores o causas que la desencadenen e incluso, se podría mencionar como ejemplo, el ambiente en el que se desenvuelve o expone las personas.

### **Epidemiología de la diabetes tipo 2**

La mayoría de estudios muestran que “la incidencia de este tipo de diabetes se sitúa entre el 9,9 y el 15 % para la población mayor de 30 años. Es la tercera causa de mortalidad en mujeres y la séptima en varones” (Erazo, 2011, p. 17). Por lo que es una situación común y que aumenta con el pasar del tiempo y con los cambios en el estilo y hábitos cotidianos de las personas a lo largo del mundo (Erazo, 2011, p.17).

En Europa, la prevalencia es menor del 10 % en los sujetos menores de 60 años y entre el 10 % y el 20 % en personas de 60 a 79 años. En Estados Unidos la incidencia de hispanos y afroamericanos es de 1,9 y 1,6 veces más elevada que en blancos. En Brasil y Colombia la prevalencia va del 7 % al 9 % en varones y mujeres, en Australia es de 2,7 % en los varones y el 2,2 % en mujeres. En Asia la prevalencia

es menor del 10 % en población de 30 a 49 años. En África estas cifras son muy bajas (Erazo, 2011, p. 17).

## **Diabetes**

Se puede definir como un síndrome heterogéneo o un conjunto de enfermedades metabólicas frecuentes con variadas etiopatogenias, originado comúnmente por la interacción genético ambiental y caracterizado principalmente por una condición de hiperglucemia crónica y también por una alteración de la homeostasis de la glucosa, como consecuencia de una carencia relativa o absoluta de la secreción o acción de la insulina, incluso en algunos casos podrían presentarse ambas (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 3).

Desencadena una amplia gama de complicaciones devastadoras a largo plazo, es decir, conforme avanza la enfermedad se van dando algunas de estas agudas como cetoacidosis y coma hiperosmolar, otras consecuencias crónicas a nivel microvascular son las retinopatías, neuropatías o incluso pie diabético; macrovasculares como cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares y también vasculares periféricas e incluso llegar a padecer depresión (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 3).

La OMS define la diabetes como: “Un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, las grasas y las proteínas derivado de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas” (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 3). Además, cabe resaltar que es una patología crónica y progresiva por lo que avanza con el pasar del tiempo y se complica si no se le da la atención farmacológica o el abordaje adecuado.

## **Prediabetes**

También llamada intolerancia a la glucosa, se da cuando la persona ya tiene resistencia a la insulina debido a que consume grandes cantidades de glucosa, por lo que se produce mucha insulina, hasta que llega a un punto donde la célula no responde a esa insulina, posteriormente como no responden las células se secreta más insulina hasta que la célula beta se agota y se establece la diabetes definitiva. Estos dos pasos anteriores son reversibles.

El término prediabetes se aplica a aquellos casos en los que los niveles de glucemia se encuentran por encima de los valores para individuos normales, pero por debajo de los niveles considerados para diabetes. Dada su alta frecuencia resulta conveniente considerar la prediabetes como un estado de riesgo importante para la predicción de diabetes y de complicaciones vasculares (Díaz, Cabrera, Orlandi, Araña, Rosaínz y Díaz, 2011, p. 4).

## **Tipos de diabetes**

Existen diversas formas en las cuales se puede manifestar esta enfermedad, todas con características, manifestaciones, complicaciones o tratamiento distinto dependiendo de cuál sea y debido a una compleja interacción entre genética y factores ambientales. Dividiéndose, por lo tanto, en la diabetes tipo 1, tipo 2 que son las más comunes, aunque también existe la diabetes gestacional y otros tipos un poco más inespecíficos mencionados posteriormente más adelante.

La primera de estas, que cuenta con el 5-10 % de todos los casos de diabetes, es la tipo 1, además es común en pacientes menores de 30 años, pero el proceso de autodestrucción de las células beta podría darse a cualquier edad. También conocida por la mayoría de personas como insulina-dependiente, se caracteriza por la incapacidad de la célula  $\beta$  de producir cantidades mínimamente suficientes de insulina para lograr la correcta utilización de la glucosa que llega a los tejidos al final de cada comida (Ochoa, 2012, p. 302).

Por lo tanto, se observa una destrucción total de los islotes de Langerhans (que son acúmulos de células que se encargan de producir hormonas como la insulina y el glucagón), por consiguiente, las cifras séricas de insulina son nulas, o incluso absolutamente deprimidas, se cree que puede ser una enfermedad autoinmune, lo que quiere decir que el mismo sistema inmune ataca al organismo destruyéndolo (Ochoa, 2012, p. 302).

Por lo que puede ser de origen autoinmune y aqueja principalmente a los jóvenes, además parece depender de dos factores que serían una predisposición genética o un mecanismo desencadenante que podría ser producido por infecciones virales. O también idiopática, que es muy rara de suceder, y que afecta especialmente a personas de origen africano y asiático, por lo que tiene un componente hereditario.

La diabetes tipo 2 reconocida como no insulina-dependiente es de presentación más frecuente en la población, normalmente personas mayores, y se asocia muchas veces al exceso de peso y los hábitos alimentarios, o por defectos genéticos desconocidos aún. Se origina principalmente por una falla secretora de insulina en las células  $\beta$  y aparición de resistencia periférica a la acción de la hormona (Ochoa, 2012, p. 302).

Aunque el páncreas en un paciente de este tipo puede producir una cantidad normal e incluso mayor de insulina en respuesta a una permanencia prolongada de cantidades elevadas de glucosa en la sangre, la no resolución de los eventos que terminan en una situación de hiperglucemia conduce al agotamiento de la célula  $\beta$  y la reducción progresiva de la insulina conforme avanza la patología y, con ello, a la caída de la producción y liberación de insulina, como consecuencia, el establecimiento definitivo de la enfermedad (Ochoa, 2012, p. 302).

Otro tipo de diabetes es la gestacional que como su nombre lo indica se define como el grado de intolerancia a la glucosa presente durante el embarazo, aunque la mayoría de estos casos

se resuelve después del parto, esta enunciación se aplica si la condición persiste o no y no excluye la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa se haya presentado antes del embarazo y que no se haya reconocido o que ya haya empezado con el embarazo (Ochoa, 2012, p. 302).

Además, existen otros tipos de diabetes que se deben principalmente a causa de defectos genéticos en la función de las células beta llamadas MODY 1, 2, 3, 4, 5, 6, y otros, también debido a defectos genéticos en el accionar de la insulina principalmente por resistencia a la insulina tipo A, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica, entre otros. Otros como defectos genéticos de disfunción de la célula beta, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, medicamentosa o inducida por sustancias químicas (Ochoa, 2012, p. 302).

### **Manifestaciones clínicas o síntomas**

La diabetes puede tener un inicio rápido o también insidioso, en la tipo 1 los síntomas se desarrollan en forma súbita, mientras que la diabetes tipo 2 se desarrolla con más lentitud o incluso puede existir durante años sin que haya detección, principalmente por falta de interés en cuanto a la salud de las personas. Su descubrimiento se logra principalmente por una valoración médica de rutina o cuando se busca atención médica por otras razones.

Los signos y los síntomas más frecuentes serían: poliuria, es decir micción excesiva; polidipsia, que es sed excesiva; y polifagia que se caracteriza por apetito excesivo. Otros síntomas un poco menos comunes, pero que sí se presentan son: el cansancio, decaimiento, debilidad, deshidratación, piel seca, acidosis metabólica, glucosuria, cetonuria, enuresis nocturna, la pérdida de peso, curación lenta de las heridas, problemas sexuales, visión borrosa, infecciones vaginales normalmente por candida y sensación de hormigueo (Grossman y Porth, 2014, p. 1314).

Los tres síntomas mencionados anteriormente se deben a mecanismos relacionados con la hiperglucemia y la glucosuria. La glucosa es una molécula pequeña con actividad osmótica, cuando las concentraciones de glucosa se elevan, la cantidad de azúcar que se filtra a través del glomérulo renal excede la que puede reabsorberse

en los túbulos renales, esto trae consigo la glucosuria que se caracteriza por grandes pérdidas de agua en la orina. La sed es consecuencia de la deshidratación que se presenta al tiempo que la concentración de glucosa aumenta y atraen agua hacia fuera de los cuerpos celulares (Grossman y Porth, 2014, p. 1314).

Por otro lado, “la polifagia se debe a la inanición celular y a la disminución de las reservas celulares de carbohidratos, grasas y proteínas” (Grossman y Porth, 2014, p. 1314). Este síntoma se da más que todo en pacientes que padecen la diabetes tipo 1, en la tipo 2 prácticamente no suele existir o no se presenta del todo.

### **Pruebas diagnósticas**

El diagnóstico de la diabetes se realiza por medio de muchas pruebas de laboratorio que miden la cantidad de glucosa en sangre. Dentro de los métodos más utilizados están: análisis de sangre que se subdivide en glucosa plasmática preprandial, prueba de glucemia aleatoria, prueba de tolerancia oral a la glucosa, vigilancia de la glucosa en sangre capilar y en segundo lugar el análisis de orina (Grossman y Porth, 2014, p. 1315).

### **Análisis de sangre**

Se utilizan tanto para el diagnóstico como para el control, entre ellas está la GPP, la cuantificación aleatoria de glucosa en el plasma, la prueba de tolerancia a la glucosa y también la hemoglobina glucosilada. Como resultado positivo de diabetes sería una glucemia superior a 200 mg/dL en cualquier momento del día y una glucemia basal lo que es lo mismo con doce u ocho horas de ayuno superior a 126 mg/dL (Grossman y Porth, 2014, p. 1315).

“La hemoglobina glucosilada (HbA1c) refleja el control metabólico en las 8 -12 semanas previas, cada vez más popular y útil para el control a largo plazo, el valor máximo debe ser menor a 6 % y no sobrepasar el 8 %” (Grossman y Porth, 2014, p. 1315).

### ***Glucosa plasmática preprandial (GGP)***

Ha sido la prueba preferida cuando se dispone de una muestra de sangre en ayunas, las concentraciones de glucosa se cuantifican una vez de haber pasado al menos ocho horas de haber consumido comidas. “Un valor inferior a 100 mg/dL se considera normal, entre 100 mg/dL y 125 mg/dL es un GGP anómala y mayor a 126 mg/dL es diabetes” (Grossman y Porth, 2014, p. 1315).

### ***Pruebas de glucemia aleatoria***

Se realiza de manera independiente al tiempo transcurrido desde el último consumo de alimentos. “Una concentración plasmática mayor o igual a 200 mg/dL en presencia de síntomas clásicos como polidipsia, polifagia, poliuria y visión borrosa es diagnóstico de diabetes a cualquier edad” (Grossman y Porth, 2014, p. 1315).

### ***Prueba de tolerancia oral a la glucosa***

Otra prueba muy eficaz usada principalmente para cuantificar la capacidad del organismo para almacenar la glucosa al retirar la sangre, es la prueba de la tolerancia oral a la glucosa.

Se realiza en ciertos casos como la diabetes gestacional, para esto se obtiene una muestra de sangre en ayunas, para medir el valor de la glucosa y luego se suministra una solución especial para beber, la cual contienen una cantidad estándar de glucosa, durante las dos o tres horas siguientes se obtiene varias muestras de sangre (Grossman y Porth, 2014, p.1315).

### ***Vigilancia de la glucosa en sangre capilar***

Este método es muy útil ya que gracias a los avances tecnológicos han provisto medios para determinar la glucemia mediante el empleo de una gota de sangre capilar.

Este procedimiento ha provisto un medio rápido y económico además de una alternativa para mantener los valores de glucemia casi normales. Consiste utilizar la sangre obtenida de una punción digital con una lanceta pequeña, la gota se coloca o se absorbe en una tira reactiva y se determinan las concentraciones de glucosa por medios electrónicos gracias al uso de un glucómetro (Grossman y Porth, 2014, p.1315).

### **Análisis de orina**

La facilidad, la precisión y la conveniencia de las técnicas para automonitoreo de la glucemia han hecho que los estudios en la orina se hayan dejado de utilizar para el diagnóstico de la diabetes. Estas pruebas revelan las concentraciones de glucosa en orina y reciben influencia de factores como lo son el umbral renal de la glucosa, el consumo de líquidos y la concentración de orina (Grossman y Porth, 2014, p. 1316).

### **Valores normales de diagnóstico**

Para definir a un paciente como diabético, prediabético o en condición normal de glucosa en sangre existen valores, los cuales sirven como diagnóstico para los médicos y el personal de salud, y con esto determinar el grado de padecimiento que tiene la persona y cómo puede retrasar el progreso de la enfermedad dependiendo del nivel en el que se encuentre y que tan avanzada esté la patología. En la siguiente tabla 1 se especifican los valores normales de diagnóstico de cada etapa.

Tabla 1. Valores para determinar si la glucosa está normal, en prediabetes o diabetes

<b>Examen</b>	<b>Normal</b>	<b>Prediabetes</b>	<b>Diabetes</b>
Glucemia basal	70- 100 mg/dL	100-125 mg/dL	Mayor a 126 mg/dL
Glucemia postprandial	Menor a 140 mg/dL	140-199 mg/dL	Mayor a 200 mg/dL
Hemoglobina glucosilada	Menor a 5,6%	5,7-6,4%	Mayor a 6,5%

Fuente: Díaz, Cabrera, Orlandi, Araña, Rosaínz y Díaz, 2011, p. 4.

### **Instrumentos de medición**

Según la Asociación Americana de Diabetes para medir la glucosa en sangre debe pincharse el dedo de la mano con una lanceta, para extraer una gota de sangre, también se puede utilizar el antebrazo, el muslo o una parte carnosa de la mano. Existen dispositivos equipados con lancetas con resortes para que este proceso de extracción de sangre resulte menos doloroso (Asociación Americana de Diabetes, 19, noviembre, 2017).

“Los dispositivos utilizados son los llamados glucómetros, que son aparatos computarizados que leen la glucosa a nivel sanguíneo. El nivel de glucemia aparece en forma de números en una pantalla” (Asociación Americana de Diabetes, 19, noviembre, 2017).

Para utilizarlo se deberían de seguir pasos como los son: primero que todo lavarse las manos, posteriormente insertar la tira reactiva en su medidor, se pincha el costado de la punta del dedo para obtener una gota de sangre, se mantiene la punta de la tira reactiva en la gota de sangre y se espera por los resultados, por último, el nivel de glucosa en la sangre aparecerá en el medidor. Después de este proceso se anotan los resultados para ver cómo la alimentación, la actividad física y el estrés afectan los niveles de glucosa en la sangre, y así poner atención en el registro de mediciones para comprobar si el nivel se encuentra demasiado alto o bajo durante varios días seguidos y alrededor de la misma hora (Asociación Americana de Diabetes, 19, noviembre, 2017).

Otro método de medición es determinando la cantidad de cetonas en la orina, ya que son un indicio de que el organismo está utilizando grasas como energía en lugar de utilizar glucosa, debido a que no cuenta con la insulina suficiente. Para esto se coloca una muestra de orina en un recipiente limpio, se pone la tira reactiva en la muestra. Posteriormente se espera hasta que el dispositivo absorbente de la tira cambie de color (Asociación Americana de Diabetes, 19, noviembre, 2017).

## **Causas**

La diabetes tipo 2 posee un alto componente genético, por lo que los individuos con un progenitor con diabetes tienen más riesgo de padecer la patología, si ambos progenitores la tienen el riesgo aumenta más aún. Otra causa podría ser que en familiares de primer grado no diabéticos de sujetos con diabetes tipo 2 existe resistencia a la insulina, esto por una menor utilización de glucosa en el músculo esquelético. Además, la enfermedad es poligénica y multifactorial, porque aparte de la genética, se puede deber a factores ambientales como lo son la obesidad, ejercicio físico o la nutrición (Erazo, 2011, p. 19).

## **Complicaciones**

Dentro de las posibles consecuencias, en cuanto a salud se refiere, de presentar diabetes serían complicaciones que se dan a nivel agudo y crónico que a su vez se subdividen en las microvasculares y las que se presentan a nivel macrovascular, que estas avanzan con el transcurso de la enfermedad, que son muy comunes y algunas de ellas más graves que otras, por lo tanto, hay que conocer su manejo adecuado en caso de presentarlas.

### **Complicaciones agudas**

“En los pacientes diabéticos los niveles de glucosa suben y bajan bruscamente, existiendo un mayor riesgo de sufrir episodios de hipoglucemia e hiperglucemia, el mayor riesgo de todos es que estos episodios desencadenen un coma” (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7). La hipoglucemia se

da cuando existe bajo nivel de azúcar en la sangre, y se da a causa de exceder la dosis de los medicamentos, ya sea orales o de la insulina, enfermedades o stress, omitir comidas o realizar más ejercicio de lo usual. Se dan síntomas como temblor, irritabilidad, mareo, ansiedad, sudor, dolor de cabeza, entre otros.

Mientras que la hiperglucemia se da cuando existe un alto nivel de azúcar en la sangre, a causa de no seguir las indicaciones al pie de la letra, por enfermedad, estrés, no seguir la dieta y no hacer ejercicio normalmente. Los principales síntomas que da son orinar con frecuencia, náuseas, sed, visión borrosa, sueño, piel seca y hambre. Lo más recomendable es medir los niveles de glucosa, si está en más de 250 mg/dL remitir al médico lo antes posible (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7).

### **Complicaciones crónicas**

Una de las repercusiones más graves de la diabetes son las complicaciones microvasculares y macrovasculares que son principalmente a largo plazo y que afectan cualquier parte del organismo.

La hiperglucemia da una alteración en el metabolismo lipídico, así como en la glicosilación no enzimática de proteínas. La acumulación de las proteínas glicosiladas, aumentada produce una alteración en la función de las membranas celulares y cambios en las interacciones intercelulares y entre células o matriz (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7).

Como consecuencia se produce un incremento en el grosor de la pared de los vasos y una formación de placas de ateroma y microtrombos a nivel de los grandes vasos, además de alteraciones en la función de las células endoteliales, y por lo tanto en la permeabilidad vascular a

nivel de la microvasculatura (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7). Se dividen por lo tanto en complicaciones micro y macrovasculares.

### ***Complicaciones microvasculares***

Dentro de estas enfermedades a nivel microvascular se pueden encontrar las retinopatías, nefropatías y las neuropatías.

#### ***Retinopatías***

La diabetes afecta a los capilares retinianos; ubicados a nivel ocular, por lo que se presentan problemas de irrigación que, posteriormente, se vuelven isquemias severas. Cabe resaltar que a menudo estas lesiones, incluso de alto riesgo, son asintomáticas en muchos casos, por lo que muchos pacientes pueden vivir sin saber de ellas hasta que se sometan a un examen de sus ojos o llegan a la disminución visual irreversible (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7).

#### ***Nefropatías***

Esta patología se diagnostica por la presencia de albumina a nivel de orina, se pueden presentar dos fases, la microalbuminuria, que presenta valores que oscilan entre 20 y 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  y la macroalbuminuria o proteinuria con valores mayores a 200  $\mu\text{g}/\text{min}$ , en cuanto a la excreción de albumina esta es variable y debe ser persistente para establecer un diagnóstico certero (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7).

### *Neuropatías*

Esta complicación es común y presenta variadas manifestaciones clínicas, incluso algunas quedan sin diagnosticar. Una de las más severas es el pie diabético, causa más común hospitalización en los pacientes diabéticos e incluso una gran cantidad sufren de amputación en alguno de sus miembros inferiores. Por lo que es importante que los profesionales en salud conozcan e instruyan al paciente sobre el buen cuidado de los pies (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7).

Tomando en cuenta aspectos como que el paciente debe inspeccionar sus pies a diario, escoger con cuidado los zapatos más cómodos, lavarse los pies y secarlos, aplicar cremas neutras, cambiar de calcetines todos los días, no utilizar callicidas, recortar con cuidado las uñas, evitar quemaduras, no caminar descalzo y no permanecer por mucho tiempo de pie, son los cuidados primordiales para evitar y lograr mantener los pies lo más sanos posible (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7).

### *Complicaciones macrovasculares*

Estas son las más graves, ya que muchas de ellas pueden conducir a la muerte o disminuir la calidad de vida del paciente considerablemente, entre ellas se pueden mencionar la enfermedad de la arteria coronaria, la enfermedad arterial de los miembros inferiores y los accidentes cerebrovasculares.

#### *Enfermedad de la arteria coronaria*

No es específica de los pacientes con esta afección, pero los afecta más frecuente y más tempranamente que a las personas no diabéticas. Algunos factores de riesgo que pueden conducir a desarrollarla son el fumado, la hipertensión, las dislipidemias, la coagulación alterada y el sobrepeso (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7).

### *Enfermedad arterial de los miembros inferiores*

Es de aparición más temprana, más frecuente y más severa que en las personas no diabéticas, por lo que el diabético tiene un riesgo 40 veces mayor de sufrir una amputación. La oclusión arterial requiere intervención quirúrgica temprana en este tipo de pacientes (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7).

### *Accidentes cerebrovasculares*

Son de gran morbilidad y mortalidad en estos pacientes, y se dan por un ateroma cerebral o una embolia que afecta a la arteria carótida principalmente (Sánchez y Martínez, 2009, p. 7).

A nivel de los distintos sistemas del organismo se pueden dar afecciones como las siguientes: las complicaciones cardiovasculares como la arteriosclerosis; las complicaciones respiratorias como el paro respiratorio; renales como lo son la nefropatía diabética debido al daño de la microvasculatura renal, incapaz de filtrar adecuadamente la sangre (Sánchez y Martínez, 2009, p. 8).

También complicaciones oculares como la retinopatía diabética, cataratas y glaucoma, se pueden mencionar complicaciones neurológicas como la poli neuropatía periférica, mono neuropatías, neuropatías autonómicas que consisten en desórdenes nervioso caracterizados por dolor, debilidad y pérdida o reducción de la sensación en los pies, y en algunos casos las manos. Puede incrementar la aparición de heridas de las que el paciente no es consciente y que por ello pueden evolucionar a úlceras que se infecten (Sánchez y Martínez, 2009, p. 8).

Complicaciones en la cicatrización, los pacientes diabéticos tienen una cicatrización defectuosa. Existen varias teorías que tratan de explicar este suceso, entre ellas, la peor vascularización existente, la disminución en la actividad plaquetaria o las alteraciones en la síntesis de colágeno. Entre las patologías que se pueden ver relacionadas están la caries, la incidencia debería ser menor por la baja ingesta de azúcares, sin embargo, estos pacientes desarrollan úlceras en la boca con mayor facilidad (Sánchez y Martínez, 2009, p. 8).

También pueden desarrollar candidiasis oral en los pacientes diabéticos mal controlados. Aumenta la incidencia y se asocia a cambios atróficos en la lengua. En casos más graves puede ocurrir una mucormicosis, que cursa con cefalea intensa, exoftalmos, oftalmoplejía y suele ocurrir en pacientes con muy deficiente control metabólico (Sánchez y Martínez, 2009, p. 8).

“La glositis también puede aparecer como alteraciones de las papilas filiformes acompañadas de una sensación de boca ardiente, muchas veces en ausencia de cambios físicos perceptibles. La xerostomía se produce una alteración tanto cualitativa como cuantitativa de la saliva, una neuropatía autonómica o alteraciones en la flora bacteriana” (Sánchez y Martínez, 2009, p. 8).

El liquen plano, leucoplasia y reacciones liquenoides se ha visto que aumenta la incidencia por inmunosupresión y los fármacos que empleamos para el tratamiento de la diabetes. Las alteraciones en el desarrollo dental pueden darse una aceleración o enlentecimiento, dependiendo de la edad de inicio de la diabetes *mellitus*. También se ha descrito una mayor incidencia de paladar hendido en neonatos de madres diabéticas con mal control metabólico. Y, por último, la enfermedad periodontal (Sánchez y Martínez, 2009, p. 8).

## Patogenia

Las hormonas que participan en el control metabólico y que regulan la patogenia de esta enfermedad son el glucagón y la insulina principalmente.

El control y la regulación de la glucosa en el organismo dependen de la interacción entre las hormonas pancreáticas glucagón e insulina secretadas por las células  $\alpha$  y  $\beta$ , sus acciones son antagónicas a nivel del metabolismo energético y son claves para mantener un equilibrio. El glucagón aumenta sus niveles sanguíneos y la insulina los disminuye al ayudar a ingresar esta molécula al interior de las células (Fortich, p. 7).

La insulina tiene como tejidos efectores al músculo estriado, el hígado y el tejido graso, ejerciendo acciones anabolizantes de almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno o utilización de la misma en la fosforilación oxidativa. El glucagón actúa activando principalmente la glucogenólisis y la gluconeogénesis con el cortisol, una alteración en la producción de estas dos hormonas (exceso de glucagón y déficit de insulina) puede generar diabetes *mellitus*. (Fortich, p. 7).

La diabetes *mellitus* tipo 2 se caracteriza por la insuficiencia absoluta o relativa de la secreción de insulina por las células beta del páncreas, más un defecto en la supresión de la secreción de glucagón por la célula alfa y de diversos grados de resistencia a la acción de la insulina (Fortich, p. 7).

## Fisiopatología

El origen de la enfermedad de la diabetes tiene muchas razones o mecanismos por los cuales puede desarrollarse y que forman parte de diversas regiones del organismo.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, describe la diabetes tipo 2 como un desorden progresivo y complejo a nivel metabólico que se caracteriza por la existencia de defectos en muchos lugares, incluyendo entre ellos la resistencia a la insulina en el músculo y el tejido adiposo, también un progresivo decline en la secreción pancreática de la insulina, la producción incontrolada de glucosa hepática y otras deficiencias hormonales (Erazo, 2011, p. 19).

Entre otros defectos involucrados también están el vaciamiento gástrico acelerado. Las deficiencias hormonales tienen que ver con anomalías en la secreción de la insulina por la célula beta, el glucagón por la célula alfa y las hormonas incretinas GLP-1 y el GIP. Otros mecanismos que se pueden relacionar son la lipólisis acelerada, hiperglucagonemia y deficiencia o resistencia de la incretina (Erazo, 2011, p. 20).

“Además de esto la tasa de producción hepática basal de glucosa es marcadamente mayor en pacientes con esta patología, por lo que debe estar estrechamente relacionado con la concentración de la elevación plasmática de glucagón en el ayuno” (Erazo, 2011, p. 20). La progresión de la enfermedad se representa entonces de la siguiente manera al comienzo de la misma la tolerancia a la glucosa sigue siendo casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, debido a que las células beta del páncreas no logran la compensación al incrementar la producción de dicha hormona.

Debido a esta situación se va constituyendo una hiperinsulinemia compensatoria y con el pasar del tiempo los islotes pancreáticos no pueden conservar el estado hiperinsulinémico y en ese momento se da un aumento de la glucemia postprandial. De este modo empieza a decrecer la secreción de la insulina y se da un aumento de la producción de glucosa por el hígado que termina en diabetes establecida con hiperglucemia en el ayuno, para finalmente darse la insuficiencia de las células beta (Erazo, 2011, p. 20).

## Octeto ominoso

Todos estos mecanismos que producen la diabetes, mencionados anteriormente, tienen un origen por el cual avanzan hasta producir u ocasionar la enfermedad. A continuación, se detalla más este proceso en cada uno de ellos, estos procesos se llaman octeto ominoso, como se observa en la figura número 1.

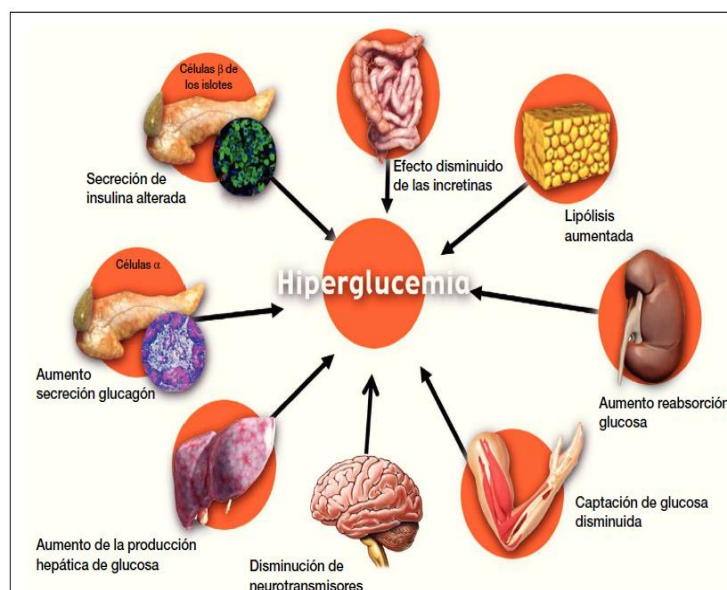


Figura 1. Octeto ominoso, causas de hiperglucemia en diabetes

Fuente: Mediavilla, 2014, p.36.

DeFronzo habló del “octeto ominoso” en el año 2009, en el que se refería a la existencia de distintas vías y órganos relacionados con la fisiopatología de la diabetes, que explica los mecanismos por los cuales se puede dar la enfermedad.

Mecanismos más clásicos, como el aumento de producción hepática de glucosa por el hígado, la disminución de la captación de glucosa por músculo y tejido adiposo, el aumento de la lipólisis y la alteración de la secreción de insulina por la célula

beta, y otros más complejos que producen esta alteración como en el riñón por aumento de la reabsorción de glucosa, el intestino delgado por la disminución del efecto incretina, las células alfa por el aumento de la producción de glucagón y la disfunción de los neurotransmisores cerebrales (Mediavilla, 2014, p. 35).

### ***Aumento de la producción hepática de glucosa***

Esta ocurre en una fase temprana de la diabetes, pero posterior al inicio de episodios como la secreción de insulina y la resistencia a la insulina a nivel de músculo esquelético. La resistencia hepática refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que lleva a una hiperglucemia en ayunas y posterior disminución del almacenamiento de glucosa en el hígado, esto en el periodo postprandial (Erazo, 2011, p. 26).

Todo este mecanismo mencionado puede llevar más tarde a complicaciones como lo son: resistencia a la insulina a nivel del tejido adiposo y la obesidad, porque el flujo de ácidos grasos libres desde los adipocitos aumenta y esto hace que se incremente la síntesis de los lípidos, los de baja densidad y triglicéridos que son los más graves para la salud. Este almacenamiento de lípidos o esteatosis en el hígado podría llevar a hepatopatía grasa no alcohólica, anomalías en la función hepática y dislipidemias (Erazo, 2011, p. 26).

### ***Secreción de insulina alterada***

“Al iniciar esta patología, la secreción de la insulina aumenta en respuesta a la insulino-resistencia, esto con la finalidad de mantener una tolerancia normal a la glucosa, este defecto es leve y afecta de manera selectiva y avanza hasta un estado inadecuado” (Erazo, 2011, p. 22). En el cual el daño es irreversible y la producción de insulina no compensa o no es la adecuada para normalizar los niveles de glucosa.

La razón de esta disminución de la capacidad secretora se puede deber a varias razones entre ellas además del defecto genético, el polipéptido amiloide de los islotes o amilina es cosecretado por la célula beta y forma un depósito de fibrillas amieloides que se encuentra en los islotes de los diabéticos de larga evolución. También el ambiente metabólico puede ejercer también un efecto sobre los islotes, tanto la hiperglucemia, la elevación de los ácidos grasos. Además, la masa de las células beta disminuye en estos pacientes (Erazo, 2011, p. 22).

### ***Captación de glucosa disminuida (metabolismo anormal de músculo y grasa)***

La resistencia a la acción de la insulina es la menor capacidad de la hormona para actuar de una manera eficaz en los tejidos de destino como lo son el músculo, el hígado y la grasa, esta es una de las características de la diabetes y es consecuencia de una combinación de susceptibilidad genética y obesidad. “La resistencia es relativa, porque los niveles supranormales de insulina circularan normalizaran la glucemia plasmática” (Erazo, 2011, p. 22).

La resistencia a la acción de la insulina altera la utilización de la glucosa por los tejidos sensibles a la insulina y aumenta, por lo tanto, la producción hepática de glucosa contribuyendo a la hiperglucemia. El aumento de la producción hepática de glucosa es causa predominante de los niveles elevados de glucosa plasmática en ayunas, mientras que el decremento de la utilización periférica produce hiperglucemia postprandial. La obesidad que acompaña a la diabetes en especial la visceral o central es también parte del proceso patógeno (Erazo, 2011, p. 22).

“Debido a que la mayor masa de adipocitos hace que aumenten los niveles de ácidos grasos circulantes, por lo que secretan productos biológicos como lo son ácidos grasos libres no esterificados, leptina, TNF-alfa y resistina” (Erazo, 2011, p. 22). Las adipocinas tienen como función la regulación del peso corporal, el apetito, el gasto de energía y también modulan la

sensibilidad a la insulina. La gran producción de ácidos grasos libres y de adipocinas puede causar resistencia a la insulina en músculo y en hígado.

### ***Lipólisis aumentada***

El incremento de la lipólisis en el tejido adiposo moviliza ácidos grasos hacia la circulación, y al entrar al músculo se incrementa, por lo tanto, la oxidación de estos, con una disminución en la utilización de glucosa por el músculo simultánea. Al aumentar la movilización de ácidos grasos, afecta el metabolismo hepático, pues al oxidarse en este órgano se aumenta la gluconeogénesis (Maldonado y DeFrozo, s.f, p.4).

### ***Aumento de la reabsorción de glucosa***

El riñón también está implicado en la enfermedad de la diabetes, el 90 % de la glucosa filtrada a nivel renal se reabsorbe por un transportador de alta capacidad llamado SGLT2, que se encuentra en el segmento contorneado del túbulo proximal, el 10 % que resta se reabsorbe por el transportador SGLT1 que está en el asa recta del túbulo. “No aparece glucosa en orina normalmente, en los pacientes con diabetes ya que hay un aumento en la producción de ARNm del transportador SGLT2 por lo que se da un aumento de la reabsorción de glucosa, en lugar de excretarla para disminuir la glucemia” (Maldonado y DeFrozo, s.f, p.5).

### ***Efecto disminuido de las incretinas***

“La incretinas son una serie de hormonas que produce el intestino a respuesta de ingesta de alimentos, elevando por lo tanto la producción de insulina en el páncreas y la disminución de glucosa en el plasma” (Maldonado y DeFrozo, s.f, p.5). Hay de dos tipos, un polipéptido inhibidor gástrico GIP y el péptido-1 similar al glucagón GLP-1. En la diabetes hay un defecto en el GPL-1,

en donde se presenta una deficiencia y resistencia a su efecto estimulador sobre la insulina, además los niveles de GIP están elevados, ya que hay una resistencia por parte de las células beta.

### *Disminución de neurotransmisores*

La insulina es un controlador del apetito, en pacientes con diabetes hay resistencia a la insulina por parte de tejidos periféricos y cerebrales; esto porque las áreas de los núcleos del hipotálamo tienen una inhibición, pero es incompleta por un incremento a la respuesta de resistencia insulínica, bloqueando este sistema controlador del apetito, elevando la glucemia (Maldonado y DeFrozo, s.f, p.5).

### *Aumento de la producción de glucagón*

“La concentración de glucagón en ayunas aumenta, por lo tanto, la producción hepática de glucosa también, partiendo así que una hiperglucagonemia va de la mano con la hiperglucemia en ayunas en los pacientes que padecen esta afección” (Maldonado y DeFrozo, s.f, p.5).

## **Abordaje de la diabetes**

Además del abordaje anteriormente mencionado en cuanto a todo lo referente a medicamentos u otras opciones de farmacoterapia, también se puede tratar la enfermedad desde otro punto de vista, teniendo en cuenta aspectos de la vida diaria, hábitos alimenticios y de mejora de la calidad de vida de la persona que padece esta enfermedad.

La principal meta del tratamiento de la diabetes es lograr y mantener el control de la enfermedad, por lo que existen varios factores que pueden condicionar un mal control, entre ellos una mala adherencia al tratamiento, dieta inadecuada,

infecciones, falta de ejercicios físicos, estrés, entre otros. Por lo tanto, los objetivos son: mantener al paciente libre de síntomas y signos relacionados con la hiperglucemia e impedir las complicaciones agudas; disminuir o evitar las complicaciones crónicas; y que el paciente pueda realizar normalmente sus actividades física, mental, laboral y social, con la mejor calidad de vida posible (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 101).

Hay diversos factores para tomar en cuenta a la hora del abordaje de la diabetes, tanto a nivel preventivo como no farmacológico y farmacológico, para evitar o prevenir la aparición de la enfermedad o bien para sobrellevarla de la manera más saludable y con una calidad de vida óptima.

### **Tratamiento preventivo**

La enfermedad de la diabetes tiene una aparición debida a muchos factores, como lo pueden ser antecedentes en familiares de primer grado, obesidad, hipertensión arterial, personas mayores de 45 años de edad, síndrome de ovario poliquístico, alteración de la glucosa en ayunas, tolerancia a la glucosa alterada, por lo que realizando una serie de modificaciones en el estilo de vida podría llevar a reducir en gran cantidad la incidencia de esta patología (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 101).

### **Tratamiento no farmacológico**

El tratamiento no farmacológico se emplea antes de utilizar el tratamiento farmacológico por unas semanas antes para ver resultados, sin embargo, al empezar a emplear el farmacológico se debe seguir practicando la dieta y el ejercicio.

Consiste en la modificación del estilo de vida y en especial la reducción del peso, es el único tratamiento integral capaz de controlar simultáneamente la mayoría de los problemas metabólicos, incluyendo la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial. Además, comprende el plan de educación terapéutica,

alimentación, ejercicios físicos y hábitos saludables (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 101).

### ***Educación terapéutica continuada***

La educación es una de las partes más importantes del tratamiento y está presente en todos los servicios de atención, ya que busca proporcionar información y conocimientos sobre la diabetes, además de entrenar y adiestrar en la adquisición de habilidades y hábitos; por lo que pretende crear en el enfermo conciencia de su problema y así lograr cambios en su estilo de vida, para una mejor atención en salud (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 101).

Debe ser progresiva, continua y ajustada a las condiciones clínicas del paciente, por lo que es dirigida a lograr la incorporación activa del paciente y sus familiares al tratamiento, la educación debe mantenerse invariablemente, identificando deficiencias, ampliar los conocimientos para influir en los cambios de conducta, lograr un estilo de vida propio de la condición diabética, esto es fundamental para controlar la enfermedad y disminuir las complicaciones (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 102).

### ***Nutrición adecuada***

Está dirigida o tiene como finalidad contribuir con la normalización de los valores de la glucemia durante las 24 horas, además de favorecer los valores lipídicos normales. Estos objetivos se logran por tanto sin afectar la calidad de vida de las personas y deben evitar la hipoglucemia. “Las modificaciones en la alimentación, el ejercicio y las terapias conductuales favorecen la disminución del peso y el control glucémico; su combinación aumenta por lo tanto la eficacia” (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 102). Para las personas diabéticas las necesidades o requerimientos nutricionales se establecen en la tabla 2.

Tabla 2. Requisitos nutricionales en personas diabéticas

<b>Macronutrientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Hidratos de carbono	50-60%
Proteínas	15%
Grasas	Menos del 30%

Fuente: Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 102.

Los carbohidratos deben ser polisacáridos como los granos, el arroz y la papa. Hay tres tipos de grasas, las saturadas son las que elevan el colesterol LDL, por lo que incrementan el riesgo cardiovascular a largo plazo, se encuentran en alimentos de origen animal como la carne de res, cerdo y productos lácteos. También las monoinsaturadas que disminuyen el LDL y los triglicéridos e incrementan el colesterol de HDL; por lo tanto, reducen el riesgo cardiovascular, se encuentran en aceite de oliva, aguacate, maní (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 103).

Las poliinsaturadas como la omega 6 reducen de manera discreta el LDL y tienen un efecto neutro sobre los demás lípidos; se encuentran en aceite de maíz, soya y algodón. La omega 3 reduce triglicéridos y aumenta HDL; disminuyen el riesgo cardiovascular a largo plazo y se encuentran en la grasa de pescados como el atún y salmón (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 103).

También los ácidos grasos trans que son mono o poliinsaturados, que elevan el LDL y hacen descender el HDL, e incrementan el riesgo cardiovascular a largo plazo, se encuentran en margarinas vegetales. En cuanto al colesterol el consumo del mismo no es el principal determinante del colesterol plasmático, ya que puede haber producción, pero influye en él. La alimentación debe aportar menos de 200 mg por día (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 103).

La ingesta de proteínas no tiene ningún efecto sobre la glucemia y en cambio sí incrementa la secreción de insulina. Los pacientes con diabetes deben ingerir al menos 30 gramos por día (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 103).

### *Actividad física*

La actividad física tiene algunas ventajas a nivel fisiológico como lo son la mejoría de la acción sistémica de la insulina de 2 a 72 horas, mejoría de la presión sistólica más que la diastólica y aumento de la captación de glucosa por el músculo y el hígado. Además, a mayor intensidad de la actividad física, se utilizan más los carbohidratos. La actividad física de resistencia disminuye la glucosa en las primeras 24 horas (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 104).

A largo plazo, la actividad física mantiene la acción de la insulina, el control de la glucosa, la oxidación de las grasas y disminuye el colesterol LDL. Si se acompaña de pérdida de peso, es más efectiva para mejorar la dislipidemia, sin embargo, aunque no provoque pérdida de peso, mejora significativamente el control glucémico, reduce el tejido adiposo visceral, los triglicéridos plasmáticos, mejora los niveles de óxido nítrico, la disfunción endotelial y la depresión (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 104).

### *Autocontrol de la glucosa*

Es muy importante estar monitoreando los niveles de glucosa periódicamente para evitar descompensaciones y poder tratar la patología más adecuadamente, los más nuevos aparatos de autoanálisis son los sensores por la capilaridad que hacen la determinación de una manera electroquímica de la glucosa (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 104).

El paciente debe saber bien, y que se le explique, cuáles cuidados se deben tener a la hora de manipular estos aparatos, ya que hay medidores portátiles para que la

persona pueda llevar un control más exhaustivo. Además, la periodicidad con que se determina la glucemia en cada paciente depende del tipo de diabetes y del régimen de tratamiento. (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 104). La figura 2 muestra el orden de prioridad a la hora de utilizar el tratamiento antidiabético.

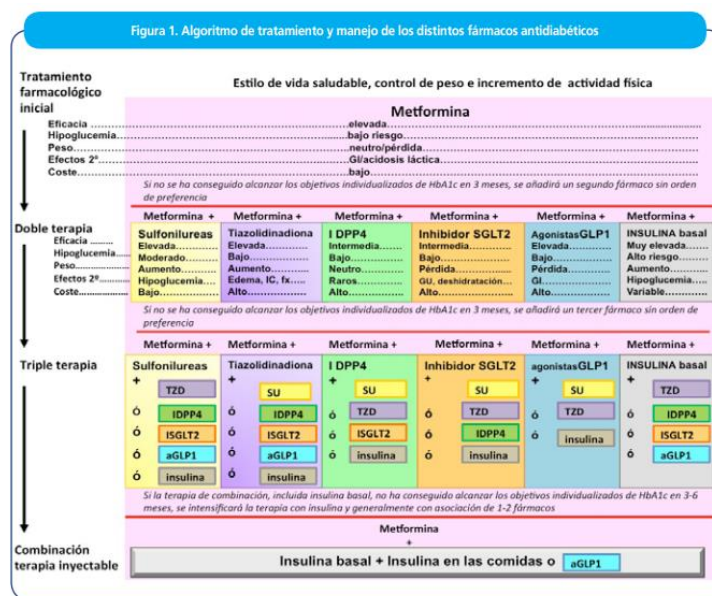


Figura 2. Algoritmo de tratamiento en diabetes

Fuente. American Diabetes Association, 2016, p. 54.

## Tratamiento farmacológico

“El tratamiento medicamentoso se debe emplear en el paciente cuando con la dieta y el ejercicio físico no se consigue un adecuado control de la diabetes *mellitus*, tras un período razonable de aproximadamente 4 a 12 semanas después del diagnóstico” (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 106). Algunos de los medicamentos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad son los mencionados a continuación, con algunos ejemplos de los disponibles en el mercado según su clase farmacológica y su acción a nivel fisiológico o mecanismo de acción.

Los que aumentan la secreción de insulina independiente del nivel de glucosa, como las sulfonilureas de primera generación: la clorpropamida, tolbutamida, tolazamida y acetohexamida y de segunda generación: la glibenclamida, gliclazida, glipizida y glimepirida (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 106).

### *Sulfonilureas*

Indicaciones: de elección para el tratamiento en monoterapia en diabetes tipo 2, sin sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio físico no son adecuados, y en los pacientes con sobrepeso cuando haya intolerancia o contraindicación para el uso de metformina (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 7).

Acción farmacológica: las sulfonilureas realizan diversas acciones, entre ellas el estímulo a la secreción de insulina por las células beta del páncreas siempre que el paciente mantenga un páncreas funcionando mínimamente, también el incremento muy leve en la sensibilidad a la insulina a nivel de tejidos periféricos y pueden tener un efecto antioxidante (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 107).

Las sulfonilureas se unen a los receptores de alta afinidad en las membranas de las células beta pancreática, resultando en cierre los canales de potasio, causando la despolarización de la membrana, por lo tanto, la entrada de calcio a la célula y activación de la maquinaria secretora que es independiente de la concentración de glucosa (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 107).

Se administran por vía oral y se eliminan principalmente por metabolismo hepático, aunque algunos metabolitos se eliminan por excreción renal. Los alimentos interfieren en su absorción, excepto en el caso de glimepirida y gliclazida, por lo que el fármaco se administrará al menos 30 minutos antes de la ingesta de alimento alguno (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 7).

Efectos secundarios: dentro de las más comunes se encuentran: náuseas, vómitos, púrpura, rash, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, anemia hemolítica, ictericia. Además, uno de los más comunes sería la hipoglucemia más frecuente en clorpropamida y glibenclamida, por su vida media larga, asociada principalmente a edad avanzada, o ayuno, también puede producir aumento de peso si no se asocia con metformina en el esquema de tratamiento (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 107).

Contraindicaciones: en diabetes *mellitus* insulino dependiente, diabetes y embarazo, diabetes tipo 2 con tendencia a la cetoacidosis, acidosis y coma diabético, diabetes y cirugía mayor, diabetes y stress intensos, politraumatismos, infecciones graves, enfermedad hepática si es leve puede usarse glipizida y en enfermedad renal si es leve o moderada puede usarse gliclazida y glimepirida, en todos los mencionados anteriormente no se deberían usar esta clase de fármacos (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 107). Como se observa en la tabla 3 los nombres comerciales más comunes.

Tabla 3. Dosis de las sulfonilureas más utilizadas

<b>Sulfonilureas</b>		
Nombre del principio activo	Nombre comercial	Dosis
Tolbutamida	Rastinon®	1 a 2 g por vía oral una vez al día o en dosis divididas durante el día.
Clorpropamida	Diabinase®	100 mg a 250 mg por vía oral una vez al día.
Tolazamida	Tolinase®	100 a 250 mg por vía oral una vez al día.
Acetohexamida	Dymelor®	250 mg por vía oral administrados antes del desayuno.
Glibenclamida	Daonil® Euglucon®	2,5 a 5 mg una vez al día antes de desayuno.
Glipizida	Minodiab®	5 mg por vía oral una vez al día, 30 minutos antes del desayuno.
Gliclazida	Diamicron®	160 mg por día en 1 o 2 tomas.
Glimepirida	Amaryl® Efinex® Amyline®	1 a 2 mg por vía oral una vez al día.

Fuente: Drugs.com, 13 de febrero, 2018.

Las meglitinidas también aumentan la secreción de insulina como la repaglinida y nateglinida (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 106).

### ***Meglitinidas***

Indicaciones: la repaglinida está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no puede ser controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. También está indicada en combinación con metformina en pacientes que no se controlan con metformina sola (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 8).

“La nateglinida está indicada en la terapia combinada con metformina en pacientes con diabetes, no controlados con una dosis máxima tolerada de metformina a nivel de monoterapia.

Ambas están autorizadas en caso de insuficiencia renal de cualquier grado” (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 8).

Acción farmacológica: Estimula la secreción de insulina por las células beta del páncreas, pero a través de una zona de unión específica o distinta y de una forma más rápida de unión en comparación con las sulfonilureas, pero de más breve acción, es dependiente de los niveles de glucosa, se recomienda en el tratamiento de diabético no obeso y estimulan únicamente la secreción prandial de insulina (en presencia de alimento) (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 107).

Por su rápido inicio de acción (30 minutos), corta duración (4 horas) y metabolismo hepático, tienen menos riesgo de hipoglucemia comparado con las sulfonilureas, además de controlar las hiperglucemias postprandiales y en pacientes con insuficiencia renal o en los ancianos. También permiten a los pacientes un horario más flexible de comidas, por lo que están indicadas para aquellos que no siguen patrones de alimentación de manera regular. Administrar 15 minutos antes de las comidas y si el paciente omite o añade una comida debe hacer lo mismo con el fármaco, para evitar el riesgo de hipoglucemia o afectar al control glucémico (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 107).

Efectos secundarios: presenta ganancia de peso; de 1 a 2 kg, hipoglucemia; pero mucho menos frecuente que con sulfonilureas, se pueden dar trastornos gastrointestinales como la diarrea, trastornos visuales, cefalea, artralgias, infecciones respiratorias, dolor torácico y de espalda, elevación transitoria de enzimas hepáticas, aumento de infecciones y reacciones de hipersensibilidad a nivel cutáneo (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 108).

Contraindicaciones: están contraindicadas en diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática, cetoacidosis diabética, embarazo, lactancia. No deben

combinarse con gemfibrozilo, ya que su interacción provoca un aumento del efecto y la duración de la acción provocando hipoglucemia (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 108). Como se observa en la tabla 4 los nombres comerciales más comunes.

Tabla 4. Dosis de las meglitinidas más utilizadas

<b>Meglitinidas</b>		
Nombre del principio activo	Nombre comercial	Dosis
Repaglinida	Novonorm ®	0.5 mg por vía oral con cada comida.
Nateglinida	Starlix ®	120 mg por vía oral 3 veces al día antes de las comidas.

Fuente: Drugs.com, 13 de febrero, 2018.

También los que disminuyen la insulino-resistencia, que son las biguanidas como la metformina (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 106).

### ***Biguanidas***

Indicaciones: para el tratamiento de diabetes tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta prescrita y el ejercicio no son suficientes para un control glucémico adecuado. Puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina, por lo que se recomienda su elección en pacientes con sobrepeso, aunque también en pacientes sin sobrepeso se usa (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 6).

“Según el consenso de la ADA el fármaco de primera elección en diabéticos tipo 2 es la metformina y el inicio del tratamiento farmacológico debería coincidir en el tiempo con las modificaciones en el estilo de vida” (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 6). También se utiliza en casos de ovario poliquístico y tratamiento de la obesidad.

Acción farmacológica: consiste en aumentar el uso de la glucosa a nivel de músculo aumentando la captación y su utilización tisular, lo que es lo mismo a nivel periférico, además de la disminución de la gluconeogénesis hepática y aumenta la sensibilidad a la insulina. Es el único antidiabético oral en el que se ha demostrado una reducción de las complicaciones macrovasculares a largo plazo y no producen hipoglucemia en monoterapia. En el hígado, reduce la producción basal de glucosa al disminuir la glucogenólisis y la gluconeogénesis y retrasa la absorción intestinal de glucosa (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 108).

La eliminación se hace fundamentalmente por vía renal. Se absorbe lenta e incompletamente en el tracto gastrointestinal, especialmente en el intestino delgado a las seis horas (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 108).

Efectos secundarios: su efecto adverso más frecuente e importante es la diarrea, en dosis-dependiente, ya que suele remitir al reducir la dosis del fármaco y mejora con el paso del tiempo, por lo que se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas y administrarse con alimentos para evitar los efectos gastrointestinales, como el sabor metálico, epigastralgia, náuseas, vómitos, retortijones y flatulencia. Otro efecto secundario muy grave, pero que su incidencia es baja, es la acidosis láctica. También interfiere en la absorción de vitamina B12, puede darse cefalea, pérdida de apetito, entre otros (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 108).

Contraindicaciones: no es recomendable utilizarlos en embarazo, lactancia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, alcoholismo, úlcera gastroduodenal e insuficiencia cardíaca (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 108).

Tampoco debe usarse en casos de desnutrición con déficit de ácido fólico y vitamina B12. “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” (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 108). Como se observa en la tabla 5 los nombres comerciales más comunes.

Tabla 5. Dosis de las biguanidas más utilizadas

<b>Biguanidas</b>		
Nombre del principio activo	Nombre comercial	Dosis
Metformina	Glisulin® Diamenil® Macrocyn® Metforal® Glucophage® Dimefor® Estantor®	500 mg por vía oral dos veces al día u 850 mg por vía oral una vez al día.

Fuente: Drugs.com, 13 de febrero, 2018.

Otros que disminuyen la insulino-resistencia, son las tiazolidinedionas como la pioglitazona y rosiglitazona (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 106).

### ***Tiazolidinedionas***

Indicaciones: en monoterapia, en personas con diabetes tipo 2, con sobrepeso comúnmente, en los que no se logra un control con dieta y ejercicio, y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o por intolerancia. En doble terapia oral están indicadas en combinación con metformina en aquellos pacientes con sobrepeso y con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 8).

Acción farmacológica: requieren de una reserva de insulina para actuar, además su efecto hipoglucemiante es menor que con sulfonilureas, pero mayor que con inhibidores de alfa-glucosidasa, también disminuyen los triglicéridos e incrementan

los colesterolos que están asociados con lipoproteínas de alta densidad, esto porque disminuyen la síntesis de ácidos grasos y la gluconeogénesis hepática y, por último, reducen la insulino-resistencia marcada (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 109).

“Actúan activando los receptores PPAR $\gamma$  que regulan la expresión de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y lípidos y produce un aumento de la sensibilidad a la insulina, que permite aumentar la captación y utilización de la glucosa en los tejidos muscular y graso” (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 109).

No producen hipoglucemia y su absorción a nivel intestinal no se ve afectada por la ingestión de alimentos y se metabolizan en el hígado, excretándose a su vez por heces y orina (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 109).

Efectos secundarios: sus efectos indeseables son: edema, lo que se manifiesta con la aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual, además de edema de la mácula, empeoran la insuficiencia cardiaca congestiva por la retención hidrosalina lo que podría contribuir a ganancia de peso, fracturas en las extremidades de las mujeres, entre otros (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 109).

“Las glitazonas pueden producir daño hepatocelular, debe retirarse si se observa ictericia o un aumento de transaminasas tres veces por encima de los valores normales. También es muy raro que produzcan hipoglucemia” (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 109).

Contraindicaciones: En diabetes tipo 1, en insuficiencia cardiaca, hepática, embarazo y lactancia. La asociación de estas con insulina aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca y edema pulmonar (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 109). Como se observa en la tabla 6 los nombres comerciales más comunes.

Tabla 6. Dosis de las tiazolidinedionas más utilizada.

<b>Tiazolidinedionas</b>		
Nombre del principio activo	Nombre comercial	Dosis
Rosiglitazona	Avandia ®	4 mg por vía oral una vez al día.
Pioglitazona	Actos ® Zatium ®	15 mg o 30 mg por vía oral una vez al día.

Fuente: Drugs.com, 13 de febrero, 2018.

Los que disminuyen las excursiones de glucosa actuando en el tracto digestivo son los inhibidores de las alfa glucosidasas, como acarbosa y miglitol (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 106).

### ***Inhibidores de alfa glucosidasa***

Indicaciones: están indicados en los pacientes con predominio de hiperglucemias postprandiales y con basales aceptables, pero también cuando hay contraindicación de otros fármacos orales y en el tratamiento combinado, también en la diabetes del adulto en la que el tratamiento dietético es insuficiente o como coadyuvante (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 10).

Acción farmacológica: tienen un efecto antihiperglucemiante, ya que inhiben de forma competitiva y reversible las alfa-glucosidasas, las cuales están presentes en las microvellosidades intestinales, y son responsables de la degradación de los oligosacáridos de la dieta como la sacarosa y la maltosa, en monosacáridos como la glucosa, fructosa y galactosa, por tanto, retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico postprandial. Además, incrementan la sensibilidad periférica a la insulina, esto especialmente en tejido adiposo (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 109).

Efectos secundarios: un efecto adverso muy importante es la flatulencia, también pueden producir diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal y náuseas. Asimismo, produce ganancia de peso, retención hídrica y edema, anemia dilucional, meteorismo, cólicos abdominales y mareo. No producen hipoglucemias en monoterapia, solo en terapia combinada (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 109).

Contraindicaciones: estos fármacos no deben usarse en monoterapia de la diabetes tipo 1, en la cetoacidosis diabética, embarazo y lactancia, también en enfermedades intestinales crónicas asociadas con trastornos de la digestión y de la absorción, en la cirrosis hepática y en la insuficiencia renal severa, en insuficiencia cardíaca y hepática, elevación previa de transaminasas, anemia o colon irritable (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 109). Como se observa en la tabla 7 los nombres comerciales más comunes.

Tabla 7. Dosis de los inhibidores de la  $\alpha$  glucosidasa más utilizados

<b>Inhibidores de la <math>\alpha</math> glucosidasa</b>		
Nombre del principio activo	Nombre comercial	Dosis
Acarbosa	Glucobay ®	25 mg por vía oral 3 veces al día.
Miglitol	Diastabol ®	25 mg por vía oral 3 veces al día.

Fuente: Drugs.com, 13 de febrero, 2018.

Los inhibidores del cotransportador Na<sup>+</sup>/glucosa 1 y 2 del borde en cepillo intestinal y del túbulo renal con el fin de reducir la absorción de la hexosa en el tubo digestivo y aumentar su excreción urinaria como lo son los inhibidores de SGLT2 como dapaglifozina, canaglifozina y empaglifozina (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 106).

### ***Inhibidores de SGLT2***

Indicaciones: son adecuados para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2, ya sea su uso en monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes, tanto los orales como con la insulina (Mediavilla, 2014, p. 37).

Acción farmacológica: se encargan de la inhibición de manera selectiva de los SGLT2, aumentando la excreción renal de glucosa y reduciendo de forma secundaria los valores plasmáticos de esta, con bajo riesgo de hipoglucemia, por lo que actúan exclusivamente sobre el riñón y, por tanto, hay una mayor excreción renal de glucosa y un balance energético negativo, todo esto sin efectos secundarios gastrointestinales, sus acciones no dependen de la insulina, ni añade sobrecarga a la célula beta (Mediavilla, 2014, p. 37).

Efectos secundarios: “no existe hipoglucemia, ya que la inhibición de SGLT2 es independiente de la secreción de insulina, produce un aumento de volumen de la orina, además se pueden dar las infecciones genitourinarias como vulvovaginitis, balanitis, infecciones genitales y del tracto urinario” (Mediavilla, 2014, p. 37).

Contraindicaciones: los inhibidores de SGLT2 podrían no ser efectivos en personas con insuficiencia renal debido a la reducción de la tasa de filtrado glomerular, por lo que no se recomiendan en personas con insuficiencia renal moderada ni en los que tengan una alteración importante a nivel de la función hepática (Mediavilla, 2014, p. 37). Como se observa en la tabla 8 los nombres comerciales más comunes.

Tabla 8. Dosis de los inhibidores de SGLT2 más utilizadas

<b>Inhibidores de SGLT2</b>		
Nombre del principio activo	Nombre comercial	Dosis
Dapaglifozina	Forxiga ®	5 mg por vía oral una vez al día.
Canaglifozina	Invokana ®	100 mg por vía oral una vez al día.
Empaglifozina	Jardiance ®	10 mg por vía oral una vez al día por la mañana.

Fuente: Drugs.com, 13 de febrero, 2018.

Además de los que aumentan la secreción de insulina dependiente del nivel de glucosa y suprimen la secreción de glucagón, como los inhibidores de DPP-4 como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina o linagliptina y los agonistas del receptor de GLP-1 como exenatida y liraglutida, explicados ampliamente más adelante en el presente escrito (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 106).

Posteriormente, las inulinas y análogos de insulina, como la insulina ultrarrápida que son lispro, aspart y glulisina, la insulina rápida que es la insulina regular o cristalina, la insulina intermedia como la NPH y la insulina prolongada como glargina y detemir (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 105).

### **Inulinas y análogos de insulinas**

“La insulina es una hormona polipéptica, formada por 51 aminoácidos, es segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Fue descubierta por Frederick Grant Banting y colaboradores en 1922” (Sánchez, 2007, p. 78).

Indicaciones: en diabetes insulino dependiente o tipo 1, diabético con cifras de glucemia iguales o mayores a 250 mg/dL, cetoacidosis diabética, estados de hiperosmolaridad, infecciones, cirugía mayor, acidosis láctica, en el descontrol metabólico inducido por medicamentos hiperglucemiantes. “Debe iniciarse el tratamiento con insulina cuando no se llega a la meta de

control glucémico, a pesar del cambio en el estilo de vida y del uso de hipoglucemiantes orales” (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 112).

Acción farmacológica: a nivel del hígado inhibe la producción hepática de glucosa, estimula la utilización de glucosa y la lipogénesis, además inhibe la lipólisis y el catabolismo proteico. A nivel del tejido adiposo estimula la captación de glucosa, la síntesis de glicerol, triglicéridos, ácidos grasos e inhibe la lipólisis, en el músculo estimula la captación de glucosa, la glucólisis y la glucogénesis, también favorece la captación de aminoácidos y la síntesis proteica (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 111).

Efectos secundarios: la reacción adversa más importante es hipoglucemia, principalmente cuando hay errores de medicación o cuando no se ingiere alimento alguno en caso de ser necesario. Además, puede producir aumento de peso, edema insulínico y reacciones a nivel local (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 111).

Se pueden clasificar dependiendo de su origen, ya sea animal (vacas o cerdos), bacteriológico o levaduras y la humana que puede ser semisintética, que es la que convierte la insulina de cerdo en una forma casi idéntica de la insulina humana y la recombinante es elaborada a través de ingeniería genética. También se pueden clasificar según su tiempo de acción en ultrarrápida, rápida, intermedia, lenta, prolongada y las premezcladas, como se muestra en la siguiente tabla 9.

Tabla 9. Acción de las insulinas y sus análogos más utilizados

<b>Acción</b>	<b>Insulina</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Inicio de acción</b>
Ultrarrápida	Lispro	Humalog®	15 min
	Aspart	Novorapid®	10 min
	Glulisina	Apidra®	5- 10 min
Rápida	Regular	Humulin R®	30 min- 1 h
	Cristalina	Novolin R®	
Intermedia	NPH	Humulin N®	2-4 h
Prolongada	Glargina	Lantus®	1-2 h
	Detemir	Levemir®	1-2 h

Fuente: Russell-Jones, p. 11.

### **Ultrarrápida**

Son análogos de la insulina rápida, son soluciones de aspecto transparente, por lo cual no es recomendable agitarlas, se utilizan a nivel postprandial por lo que deben de ser inyectadas al inicio de las comidas (Russell-Jones, p. 10).

### **Rápida**

Es una solución transparente y cristalinas de pH neutro, por lo que no necesitan mezclarse, casi siempre es por vía subcutánea, excepto la rápidas que pueden ser usadas vía endovenosa en caso de crisis, se usa de manera postprandial (Russell-Jones, p.10).

### **Intermedia**

Es una suspensión de protamina, es de aspecto lechoso, se utiliza a nivel basal y se debe de agitar (Russell-Jones, p. 10).

## **Prolongada**

Son análogos y se obtienen modificando la estructura natural de la insulina humana, esto favorece el retardo de absorción, esta es lenta y continua, el perfil de concentración/tiempo es constante en un periodo de 24 horas sin picos pronunciados, por lo cual se puede usar una dosis al día. Se utiliza de manera basal (Russell-Jones, p. 10).

## **Formas de aplicación**

Existen diferentes tipos de administración de la insulina, algunas de una manera más sencilla y cómoda que otras, esto para mayor comodidad del paciente, ya que esto viene siendo una labor diaria y la cual debería de ser lo menos traumante posible. Entre ellas están: las bombas de insulina, dispositivos pen y las inyecciones subcutáneas o intramusculares (Russell-Jones, p. 8).

En el caso de las inyecciones subcutáneas o intramusculares, que es la manera más común de aplicación en la población diabética, se debería aplicar ya sea en la zona abdominal, glúteos, espalda y muslos. Se debe de gastar una zona de 5 a 7 veces en ir cambiando a otra región para evitar traumatismos (Russell-Jones, p. 8). A continuación, en la figura 3 se muestra la frecuencia de colocación de la insulina.

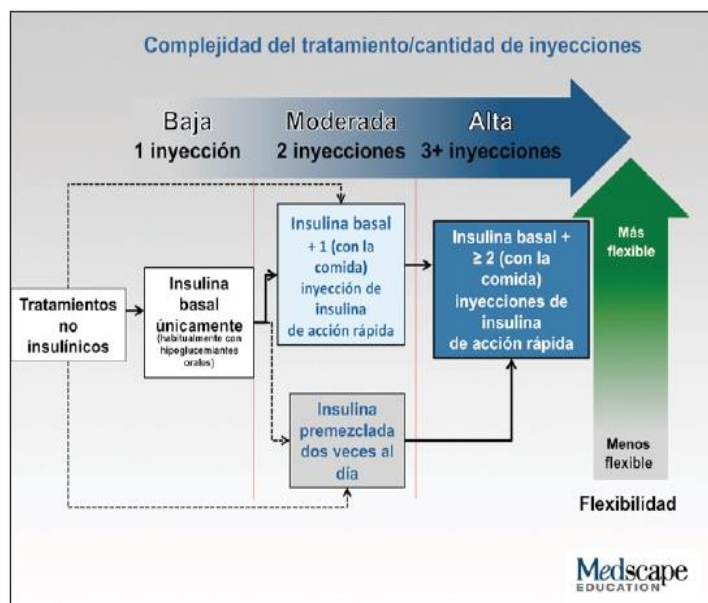


Figura 3. Cantidad de inyecciones dependiendo de la complejidad del caso

Fuente: Russell-Jones, p. 8.

### Preparación de una dosis sencilla de insulina

A la hora de preparar una dosis sencilla de insulina hay que seguir algunos pasos, el primero es lavarse las manos, seguidamente se mezcla suavemente la insulina, se puede hacer rodando el frasco en las palmas de las manos e invirtiéndolo varias veces. Si es un frasco nuevo se le quita la tapa plana de color y no el tapón de goma o la banda metálica, posteriormente se limpia el tapón de goma con un pedazo mojado de algodón, se quita el protector de la aguja y se hace retroceder el émbolo hasta que llegue a la línea de la cantidad de insulina a administrar (Russell-Jones, p. 8).

Se introduce la aguja en el tapón de goma y se oprime el émbolo para empujar el aire dentro del frasco de insulina, se vira el frasco y la jeringa boca abajo y se sostiene el frasco con la mano, utilizando la otra mano se hala el émbolo hacia atrás hasta que esté en la línea de unidades de insulina requerida, esto introducirá la insulina dentro de la jeringa. Si tiene burbujas de agua, debe de introducir de nuevo

la insulina en el frasco y se repite la operación anterior. Compruebe que la dosis es correcta, por último, se saca la aguja del tapón de goma (Russell-Jones, p. 8).

### **Preparación de una dosis mixta de insulina**

Para combinar dos tipos de insulina y prepáralas se debe limpiar la parte superior de ambos frascos con un pedazo de algodón mojado en alcohol, se inyectan la cantidad de unidades que se requieren de aire dentro del frasco de insulina de acción prolongada, se saca aguja, posteriormente se inyecta la otra cantidad de aire dentro del frasco de insulina de acción corta o de acción rápida, se vira el frasco y se saca el émbolo hasta que tenga la cantidad de unidades de la insulina de acción corta (Russell-Jones, p. 8).

Haga rodar entre las palmas o agite suavemente el frasco de acción prolongada. Se introduce la aguja dentro del frasco de insulina de acción prolongada y vire el frasco y la jeringa hacia abajo y saque el émbolo hasta el total de unidades que suma la cantidad de los dos tipos de insulina, revisar en caso de haber burbujas. También se debe revisar que la insulina esté en buen estado no debería de estar sedimentada en el fondo del frasco, ni con formación de grumos y tampoco de escarcha (Russell-Jones, p. 8).

### **Prevención**

En lo que respecta a la diabetes tipo 2 esta se puede prevenir o al menos tratar de reducir al máximo los factores de riesgo, para así poder posponer más aún el inicio de una posible patología. Existen medidas que se pueden tomar en cuenta y que todas las personas deberían de realizar para mejorar su calidad de vida. Entre ellas: consumir alimentos que sean saludables y con bajo contenido de grasas, pero con un alto contenido de otros nutrientes, como cereales y panes integrales, frutas,

verduras, productos lácteos y proteínas magras. Estos alimentos brindan los nutrientes necesarios para crecer, y ayudan a mantener un peso normal y saludable.

Se debe de restringir el consumo de comidas rápidas y refrescos con azúcar, además de mantenerse activo, disminuyendo actividades sedentarias como ver televisión, jugar videojuegos o usar la computadora. No es necesario que sean actividades físicas de tiempo completo, sino con realizar actividades como pasear al perro, correr, entre otras, y tratar de efectuarlas al menos tres veces a la semana.

### **Incretinas**

La diabetes ha sido calificada como la epidemia del siglo XXI y se ha convertido en un importante reto debido a su elevado impacto en el uso de los recursos requeridos para su tratamiento, prevención y el cuidado de las complicaciones propias de esta enfermedad, las cuales son la causa principal de su morbilidad y mortalidad (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 152).

“Por lo que, a fármacos usados anteriormente, se les han añadido nuevos medicamentos con novedosos mecanismos, como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, los análogos del péptido 1 similar al glucagón y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2” (INFAC, 2014, p. 30).

En este caso se mencionará detalladamente los fármacos que actúan sobre las incretinas, por lo que el intestino delgado ha sido reconocido recientemente como otro de los órganos que participan en la regulación de la utilización de la glucosa y el metabolismo energético, por lo que estas hormonas han sido estudiadas últimamente con mayor intensidad (Ochoa, 2012, p. 302).

Las incretinas son hormonas producidas en el tracto gastrointestinal, liberadas al torrente circulatorio en respuesta a la ingesta de alimentos o nutrientes y con efecto sobre las células de los islotes de Langerhans, que aumentan la secreción y la liberación de la insulina y disminuyen la secreción de glucagón, dependiendo de la glucosa circulante.

“La mayor secreción de insulina en respuesta a una carga oral de glucosa, comparada con la administración intravenosa de la misma cantidad de glucosa, se llama “efecto incretina” y es conocida desde hace mucho tiempo” (Quintanilla y Zúñiga, 2010, p. 509). Pero no se sabía cómo era producida ni se había aislado el o los factores responsables.

### **Historia de las incretinas**

En 1902 Bayliss y Starling realizaron la primera observación sobre la existencia de un factor que era producido por el intestino y este mismo podría estimular la secreción del páncreas, además demostraron que ácido clorhídrico en combinación con alimento estimula el duodeno a la producción de una sustancia que pasa a circulación, llega al páncreas y activa la secreción de enzimas digestivas. (Erazo, 2011, p. 32).

La sustancia mencionada se llama secretina y con ella se creó el concepto de mensajero químico y de hormona, por lo que este descubrimiento se refiere a la secreción digestiva del páncreas. “Por tanto, Novoa llega a la conclusión definitiva de que las inyecciones de secretina duodenal activan la secreción insular pancreática, produciendo un efecto análogo a la insulina”. Por lo que la secretina además de actuar activando la secreción externa del páncreas posee una energización activadora sobre la secreción tisular (Erazo, 2011, p. 33).

Alrededor de los años 30, La Barre acuñó el término incretina para describir la actividad hormonal del intestino, ya que era capaz de aumentar la secreción endocrina del páncreas. En 1964 McIntyre y Elrick dieron a conocer su descubrimiento que consistía en que la administración de glucosa por vía oral

inducía una mayor respuesta insulínica que la infusión intravenosa, a esta diferencia la llamaron efecto incretina (Erazo, 2011, p. 34).

“En 1983 Bell y otros proporcionan la estructura química del glucagón y descubren que además de él hay otros péptidos similares, los cuales son el GLP-1 y GLP-2” (Erazo, 2011, p. 34).

## **Fisiología**

El eje entero insular es un sistema endocrino integrado por señales neurohumorales originadas en células neuroendocrinas que se encuentran en el intestino, cuyo blanco de acción es el islote de Langerhans. “La interacción de dichas hormonas intestinales con sus receptores en las células del páncreas endocrino, resulta en cambios significativos en el metabolismo de los hidratos de carbono” (Quintanilla y Zúñiga, 2010, p. 509).

Las dos hormonas incretinas como lo son el GLP-1 es producido por las células L que se encuentran en el intestino delgado distal y colon proximal y el GIP por las células K del intestino delgado proximal del tracto gastrointestinal, por lo cual el término de “incretinas” se debe al efecto principal de ambas hormonas, que es el incremento en la secreción de insulina en una forma dependiente de la concentración de glucosa, que activa receptores específicos llamados 7-transmembrana (Quintanilla y Zúñiga, 2010, p. 510).

Además, existen estos receptores en diversos tejidos del organismo, como en el sistema nervioso central, el estómago, el nervio vago, el pulmón, el corazón, los adipocitos, el riñón, entre otros, donde tienen efectos variados. GIP promueve la secreción de hormonas del adipocito e incrementa la secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas. Mientras que el GLP-1 inhibe la liberación del glucagón, inhibe el vaciamiento gástrico y la ingesta de comida, también tiene efectos a nivel cardiovascular y neurológico, pero a manera de protección (Quintanilla y Zúñiga, 2010, p. 510). Como se muestra en la figura 4.

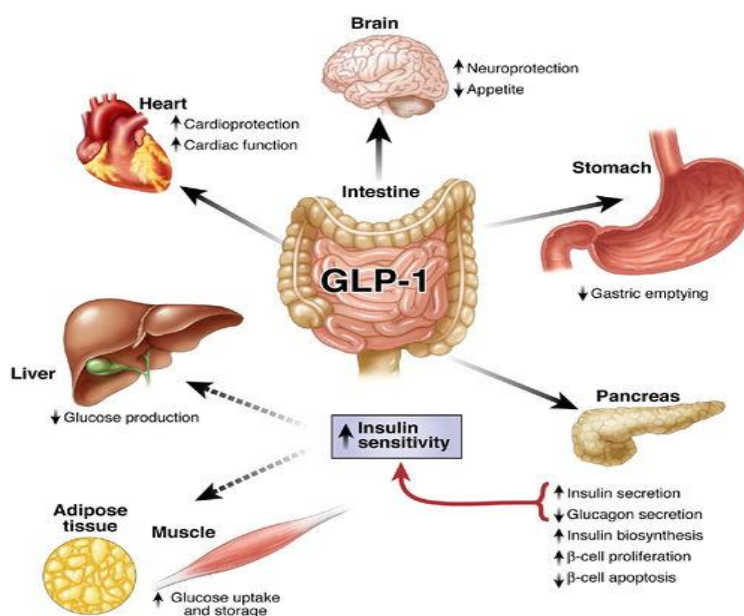


Figura 4. Acción de las incretinas en los tejidos

Fuente: Quintanilla y Zúñiga, 2010, p. 510.

### Fisiopatología y mecanismo de acción

La secreción de insulina después de la ingestión de alimentos depende no sólo de la glucemia, sino del efecto insulínico de las incretinas, ya que la glucosa que está presente en la luz del intestino se encarga de promover la secreción mucosal, la que a su vez, promueve la secreción pancreática de insulina (Ochoa, 2012, p. 305).

Por lo tanto, la secreción de insulina estimulada por la glucosa luminal es más intensa, sin embargo, la secreción intestinal de incretinas no solo depende de este estímulo, sino que de otros factores como los niveles de insulina, entonces, niveles mayores de insulina circulante, generarían una disminución de la respuesta de las incretinas intestinales ante el alimento, lo que hablaría de la existencia de un efecto negativo de la insulina sobre la secreción mucosal de incretinas (Ochoa, 2012, p. 305).

Este efecto insulínico tanto de GIP como de GLP-1 es dependiente de las concentraciones de glucosa en plasma de una forma directamente proporcional; es decir, a mayor glucemia, mayor efecto de las incretinas, lo que implica la existencia de un mecanismo protector contra la hipoglucemia, por lo que es casi imposible que, en presencia de bajas o normales concentraciones de glucosa en plasma, se secreten grandes cantidades de incretinas (Lazo y Delgado, 2012, p. 447).

El GIP, anteriormente llamado péptido inhibidor gástrico, fue la primera incretina en ser aislada, los receptores de esta pertenecen a la familia de receptores heptahélicos de membrana, acoplados a proteína G, la sensibilidad de los receptores de GIP no influye sobre la secreción de glucagón ni en el vaciado gástrico, además en el tejido adiposo se dan procesos lipolíticos, esto gracias a la activación de unidades de lipasa lipoprotéica de esta población celular (Stempa, 2009, p. 85).

“Ambas hormonas tienen una vida media plasmática muy corta, siendo degradadas en pocos minutos por la acción proteolítica de la enzima DPP-4 llamada dipeptidil peptidasa” (Lazo y Delgado, 2012, p. 447), esta enzima se localiza en la membrana de las células del endotelio vascular, así como en una forma soluble en plasma.

El péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) es producto de la transcripción del gen del glucagón, localizado en el cromosoma 2 y tiene como labores el mejoramiento en la sensibilidad a la glucosa, estimulación de la secreción de insulina solo en caso de hiperglucemia, inhibición de la secreción de glucagón y disminución de la hemoglobina glucosilada, además enlentece el vaciado gástrico, también inhibe la secreción de ácido gástrico y actúa sobre el hipotálamo generando una sensación de saciedad, y por último reduce la ingesta alimentaria (Lazo y Delgado, 2012, p. 447).

## **Incretinas y la diabetes**

En el paciente con diabetes tipo 2, recientemente diagnosticado y con un control glucémico adecuado, la secreción de estas dos hormonas en respuesta a una comida está preservada o incluso aumentada cuando se compara con sujetos sanos, pero el efecto sobre las células del islote es el que presenta una disminución, esto debido a una acción incrementada de la enzima encargada de neutralizar estas hormonas gastrointestinales, como lo es la dipeptilpeptidasa 4 o DPP-4 (Quintanilla y Zúñiga, 2010, p. 511).

Pero si el paciente tiene diabetes tipo 2 de larga evolución o con un control inadecuado, la respuesta de GLP-1 está disminuida y la de GIP no muestra cambios, por lo que la respuesta de insulina a GLP-1 exógeno es tres a cuatro veces menor en comparación con un individuo sano. Sin embargo, la administración de GLP-1 es capaz de aumentar la secreción de insulina al menos a niveles normales y disminuir los niveles de glucosa de forma efectiva, por lo que sí es viable la administración (Quintanilla y Zúñiga, 2010, p. 511).

La secreción de GIP es normal en el enfermo diabético dependiente de insulina, pero la influencia que ejerce sobre la secreción pancreática de insulina está afectada. Por lo que la afectación del efecto incretinas contribuye a la desregulación de la secreción de las hormonas pancreáticas, entonces un aumento del efecto incretina pudiera representar una solución terapéutica eficaz en los pacientes diabéticos (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez, y Jiménez, 2016, p. 156).

## **Fármacos con acción de incretinas**

### **Análogos de GLP-1 o incretinmiméticos**

Los incretínmiméticos son péptidos con una secuencia homóloga a los GLP-1, pero con una vida media más larga (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p.14).

Indicaciones: la exenatida, su uso es en el tratamiento de la diabetes tipo 2, se administra dos veces al día por inyección subcutánea. La liraglutida es otro análogo de la GLP-1, sólo precisa una inyección diaria sin aumentar el peso de los pacientes (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 14).

Acción farmacológica: se unen a los receptores GLP-1 de las células beta estimulando la secreción de insulina, multiplicando por tres la potencia del GLP-1 endógeno en la reducción de la concentración de glucosa en plasma, también aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción basal y postprandial de glucagón, asimismo enlentece el vaciamiento gástrico, reduce la ingesta y disminuye el peso, estimula la formación de islotes en el páncreas aumentando la masa del mismo (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 14).

Efectos secundarios: pueden producir náuseas, vómitos y cefaleas. La hipoglucemia asociada a la exenatida depende de su uso en asociación con sulfonilureas o insulina (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 14).

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, diabetes *mellitus* tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

## **Inhibidores de DPP-4**

Los potenciadores de las incretinas o inhibidores de la DPP-4 son un grupo de fármacos cuyos representantes son las gliptinas: la sitagliptina, la vildagliptina, linagliptina y saxagliptina (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 15).

Indicaciones: se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo 2, en asociación con otros fármacos, usados en doble o triple terapia (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 15).

Acción farmacológica: inhiben la DPP-4 y el resultado es que aumentan los niveles postprandiales de GLP-1 y GIP, disminuyen la resistencia a la insulina y los triglicéridos. Además, estimulan la secreción de insulina, suprimen la secreción de glucagón y mejoran la sensibilidad de la insulina, enlentecen el vaciamiento gástrico. También reducen el apetito y a largo plazo mejoran la función y el número de células beta pancreáticas (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 15).

Los efectos secundarios son: cefaleas, irritación de garganta, rinorrea, molestias abdominales y diarrea (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 15).

Contraindicaciones: insuficiencia hepática grave, hipersensibilidad, diabetes tipo 1 o con cetoacidosis diabética, embarazo y lactancia (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 15). Como se muestra en la tabla 10 los nombres comerciales más utilizados.

Tabla 10. Dosis de los análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP-4 más utilizadas

<b>Análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP-4</b>		
Nombre del principio activo	Nombre comercial	Dosis
Sitagliptina	Januvia®	100 mg por vía oral una vez al día.
Saxagliptina	Onglyza®	2.5 o 5 mg por vía oral una vez al día, independientemente de las comidas.
Linagliptina	Trajenta®	5 mg por vía oral una vez al día.
Vildagliptina	Galvus® Jalra®	100 mg, dividida en 50 mg por la mañana y 50 mg por la noche.
Exenatida	Byetta®	5 mcg por vía subcutánea dos veces al día dentro del período de 60 minutos antes de la mañana y la cena.
Liraglutida	Victoza®	0,6 mg por vía subcutánea una vez al día durante 1 semana.

Fuente: Drugs.com, 13 de febrero, 2018.

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se va a explicar la manera en que se va a desarrollar el trabajo, así como cuál es la metodología que se va a utilizar en la investigación para recabar los datos necesarios para realizarla, además del enfoque que se va a seguir. Igualmente, se mencionan las fuentes de información que se van a consultar y qué criterios se van a seguir para incluir los artículos, libros, entre otros. Se detalla su diseño y los procedimientos sobre cómo recolectar los datos y analizarlos, fase por fase.

#### **Enfoque**

El enfoque del siguiente trabajo es cualitativo, según Hernández, Fernández y Baptista (2014) este enfoque: “Se guía por temas significativos de investigación, pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos, la acción indagatoria se mueve dinámica entre los hechos y su interpretación, resulta un proceso circular” (p. 10).

El proyecto es por tanto cualitativo, ya que reúne datos propios de artículos y revistas científicas ya medidos, documentados e investigados en años anteriores, con los que se desarrolla y se clasifica la información necesaria para obtener resultados propios del tema de investigación. Y así poder comparar la eficacia y la seguridad de los antidiabéticos orales con respecto a los fármacos que actúan sobre incretinas.

#### **Diseño**

Se va a realizar una revisión bibliográfica con un diseño fenomenológico, lo que se define según Hernández, Fernández y Baptista (2014) como: “Preguntas sobre la esencia de las

experiencias: lo que varias personas experimentan en común respecto a un fenómeno o proceso, experiencias comunes y distintas. Categorías que se presentan frecuentemente en las experiencias” (p. 471). Ya que se basa en unidades de significado, categorías, descripciones del fenómeno y experiencias compartidas, por lo tanto, se basa en la recopilación de datos a lo largo del tiempo.

Se escogió este diseño porque estudia un fenómeno o un hecho como lo es la enfermedad de la diabetes, aparte de que este se utiliza en investigaciones de ciencias de la salud, entre otras ramas, ya que se recolectan los datos por medio de observación y se analizan por categorías como es el caso de esta investigación.

### **Fuentes de información**

Para obtener la información necesaria para la realización de los antecedentes se consultaron bases de datos como: EBSCO, BINASSS, Trip Data Base, Pubmed, además se visitaron las universidades nacionales como: la Universidad Iberoamericana y la Universidad de Costa Rica y se obtuvieron aproximadamente 35 artículos en total, 16 de ellos se utilizaron para antecedentes, mientras los 19 restantes formaron parte de introducción, marco teórico o incluso resultados junto con tesis y libros de texto.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Inclusión**

Los artículos obtenidos deben de cumplir con las siguientes características o que mencionen alguno de los temas nombrados, a continuación, para que funcionen y sean de provecho para la investigación:

- Diabetes
- Antidiabéticos orales

- Hormonas incretinas
- Prevalencia de diabetes tipo 2

### **Exclusión**

Para la siguiente investigación se excluyen, y no son de interés ni valor teórico, los artículos o fuentes que no hablen de:

- Diabetes
- Antidiabéticos orales
- Hormonas incretinas
- Prevalencia de diabetes tipo 2

## Categorías de análisis

Las siguientes son las categorías de análisis o variables utilizadas en este documento.

Tabla 11. Categorías de análisis

<b>Categoría</b>	<b>Definición conceptual</b>
Diabetes	Desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica, con alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, las grasas y las proteínas derivado de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas” (Olmo, Carrillo y Aguilera, 2008, p. 3).
Eficacia	Se entiende eficacia como la capacidad de producir el efecto farmacológico deseado en la persona, y para el cual está diseñado el fármaco.
Seguridad	Es la capacidad de los fármacos de no producir efectos indeseados o efectos para los cuales no está diseñado y que no son adecuados para la salud del paciente.
Antidiabéticos orales	Lo constituyen: las sulfonilureas, las biguanidas, las tiazolidinedionas, los inhibidores de alfa glucosidasa y los secuestradores de ácidos biliares.  Sulfonilureas: son fármacos que aumentan la secreción de insulina.  Biguanidas y tiazolidinedionas: disminuyen la insulinoresistencia.  Inhibidores de alfa glucosidasa y secuestradores de ácidos biliares: son los fármacos que disminuyen las excursiones de glucosa, actuando en el tracto digestivo (Reyes, Álvarez, Figueredo, Ramírez y Jiménez, 2016, pp. 105-106).
Hormonas intestinales: incretinas	Las hormonas incretinas son: GLP-1 y GIP.  GIP: se encuentra en las llamadas células K, situadas en todo el intestino, aunque predominante en el duodeno y yeyuno.  GLP-1: presentes en las células L, que están en el íleon terminal y colon proximal (Quintanilla y Zúñiga, 2010, p. 509).
Efectos adversos	Entre estos se encuentran: hipoglucemia, diarrea, náuseas, dolor abdominal, acidosis láctica y distensión abdominal.  Hipoglucemia: reducción del azúcar en sangre.  Diarrea, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal: son síntomas a nivel gastrointestinal.  Acidosis láctica: es el aumento de la producción de ácido láctico como respuesta a la dificultad de utilización del oxígeno.

## **Procedimiento de recolección y análisis de datos**

Para el análisis se va hacer una triangulación de datos y las siguientes son las fases para la realización y recopilación de datos:

### **Fase 1**

Recolectar la información necesaria mediante la visita a diferentes bibliotecas en la Universidad de Iberoamérica y UCR, además de la obtención de tesis, artículos científicos en las diversas bases de datos como lo son Trip Data Base, Pubmed, entre otros.

### **Fase 2**

Separar lo artículos, dependiendo de su año y del subtema específico al que se refieran, para determinar en que se van a utilizar, dependiendo de si sirven para antecedentes, marco teórico o para resultados.

### **Fase 3**

Leer detenidamente los estudios que sirven para los antecedentes y marco teórico, para luego clasificarlos, dependiendo de las categorías de análisis y de los criterios de inclusión que se quieran agregar en el trabajo de investigación.

### **Fase 4**

Analizar los estudios que sirven para resultados y determinar qué tanto provecho tienen, esto gracias a los objetivos propuestos, basados en la eficacia, seguridad y uso de tratamientos para esta patología.

**Fase 5**

Redactar y ordenar los resultados que sean de interés para la investigación, por medio de tablas y gráficos de análisis que puedan recopilar los datos, de forma que sean de fácil comprensión.

**Fase 6**

Entrega del informe final, listo con toda la información necesaria para el fundamento de la investigación.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS

Para la realización de los resultados en la presente investigación se va a basar primordialmente en los objetivos específicos planteados anteriormente, con las categorías propuestas en cada uno de ellos se irán desarrollando y discutiendo los resultados más importantes o relevantes para la explicación y mejor entendimiento de todo lo que abarca la patología abordada, como lo es la diabetes *mellitus* tipo 2.

En cuanto a los cinco objetivos específicos: uno de ellos se refiere principalmente a la eficacia de la terapia utilizada en cuanto a la posible reducción de la hemoglobina glucosilada y el control del peso; además de la seguridad en cuanto a la presencia de eventos cardiovasculares y de pancreatitis o enfermedades del conducto biliar; indicio de hipoglucemia en cada uno de los grupos farmacológicos y, por último, la frecuencia de uso de los antidiabéticos más comunes. A continuación, se detallan estos puntos en orden de aparición de los objetivos mencionados al principio de la investigación.

De los nueve estudios analizados, en cuanto a potencial de reducción de hemoglobina, el 66 % se refería a los fármacos basados en incretinas con respecto a placebo, mientras que el 33 % de ellos los comparaba frente a antidiabéticos orales tradicionales.

De los seis estudios, cinco de ellos comparan el uso de placebo con respecto a los fármacos que actúan sobre incretinas de manera individual, excepto la linagliptina que no se encuentra en ninguno de los estudios, y uno de ellos los compara todos. Como se observa en la tabla 12.

Tabla 12. Eficacia en cuanto a reducción de HbA1c de los inhibidores de DPP-4 y los análogos de GLP-1 vs placebo

<b>Estudio</b>	<b>Fármaco</b>
Estudio 1 (%)	Liraglutida: -0, 98- -1, 45 Placebo: +0, 29
Estudio 2 (%)	Exenatida: -0, 86- -0, 46 Placebo: +0, 12
Estudio 3 (%)	Sitagliptina: -0, 36- -0, 48 Placebo: +0, 12
Estudio 4 (%)	Saxagliptina: -0, 43- -0, 54 Placebo: +0, 19
Estudio 5 (%)	Vildagliptina: -0, 5- -0, 8 Placebo: 0, 0
Estudio 6 (%)	Análogos de GLP- 1: -1, 1- -1, 6 Inhibidores de DPP- 4: -0, 6- -1, 1

Nota: estudio 1 (Vilsbøll, Zdravkovic, Thi, Krarup, Schmitz, Courreges, Verhoeven, Buganova y Madsbad, 2007); estudio 2 (Buse, Henry, Han, Kim, Fineman y Baron, 2004); estudio 3 (Raz, Hanefeld, Xu, Caria, Herman y Khatami, H., 2006); estudio 4 (Rosenstock, Salinas, Klein, Nepald, List y Chen, 2009); estudio 5 (Pi-Sunyer, Schweizer, Mills y Dejager, 2007) y estudio 6 (Aroda, Henry, Han, Huang, DeYoung, Darsow y Hoogwerf, 2012).

\*%: porcentaje en cuanto a reducción o aumento de la hemoglobina glucosilada.

Vilsbøll menciona que este estudio es aleatorizado, controlado, doble ciego y con un comparador que sería el placebo con rango de dosis de todas las aprobadas para el fármaco, se evaluó parámetros de eficacia respecto a cambios en la hemoglobina glucosilada en los pacientes, ya sea reducción o aumento, los mismos presentaban niveles de hemoglobina de 7, 5 % y 10, 0 % con dieta o 7, 0 % y 9, 5 % con tratamiento antidiabético. El autor alude que: “El presente estudio demostró el efecto sostenido de la liraglutida análoga GLP-1 de acción prolongada sobre el control glucémico en pacientes con diabetes sin mayores o menores episodios de hipoglucemia” (Vilsbøll, et al., 2007, p. 1610).

Buse sugiere que un estudio en el que se compara exenatida con placebo en personas que tenían una hemoglobina de 7, 1 %- 11, 0 % es de manera aleatorizada y triple ciego. Asimismo, el autor indica que: “El exenatida redujo significativamente la HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2” (Buse, et al., 2004, p. 2628).

Raz detalla que es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo como comparador frente a sitagliptina en varias dosis para determinar el cambio en los niveles de hemoglobina. Los pacientes presentaban niveles de 7 % a 10 %; sin embargo, menciona que: “Hubo una reducción desde el inicio en HbA1c en comparación con placebo” (Raz, Hanefeld, Xu, Caria, Herman y Khatami, 2006, p. 2566).

Según Rosenstock es un estudio multicéntrico, controlado, doble ciego, aleatorizado, en el que se compara saxagliptina en varias dosis contra placebo, para determinar eficacia en cuanto a hemoglobina glucosilada, en pacientes que tengan niveles alrededor de 7, 0 % cuando realizan ejercicio, y de 7, 0 % y 10, 0 % con tratamiento. Se dice que: “En pacientes con diabetes tipo 2, la saxagliptina una vez al día por vía oral conduce a la mejora en los parámetros glucémicos en comparación con el placebo” (Rosenstock, et al., 2009, p. 2410).

Por otra parte, Pi-Sunyer alude que es un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado que compara vildagliptina con placebo en varias dosis. Con hemoglobinas de 8, 4 % se sugiere que: “En relación con el placebo, la vildagliptina disminuyó significativamente la hemoglobina glucosilada en una manera relacionada con la dosis” (Pi-Sunyer, et al., 2007, p. 133).

Aroda et al en un estudio controlado y aleatorizado compara los inhibidores de DPP-4 y los análogos de GLP-1 con placebo en personas con hemoglobinas de 7,4 %- 10,3 %. El investigador indica que: “Todas las terapias basadas en incretinas en el presente meta análisis se asoció con reducciones significativas desde el inicio en HbA1c” (Aroda, V., Henry, R., Han, J., Huang, W., DeYoung, M., Darsow, T. y Hoogwerf, B., 2012, p. 1247).

Estos resultados se avalan por la teoría en la cual se dice que estos fármacos que actúan sobre incretinas producen un mejoramiento en la sensibilidad a la glucosa de las células alfa y beta, estimulan la secreción de insulina solo en caso de hiperglucemia, disminuyen la glucosa plasmática postprandial y en ayunas, inhiben la secreción de glucagón y disminuye la hemoglobina glucosilada (Lazo y Delgado, 2012, p. 3).

Además, estudios en los inhibidores de DPP-4 han demostrado que “pueden aumentar los niveles generales de GLP-1 de 3 a 4 veces, son eficaces para reducir la HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2; son neutrales en cuanto al peso y no están asociadas con un riesgo significativo de hipoglucemia” (Rosenstock, J., Salinas, C., Klein, E., Nepal, S., List, J. y Chen, R., 2009, p. 2402).

Realizando una comparación en el 100 % de los estudios, la reducción de HbA1c es mayor en los fármacos que actúan sobre incretinas que en el placebo, y en el estudio de Aroda, donde se evalúan todos los fármacos juntos, se denota que los que tienen mayores reducciones de puntos porcentuales comparados con placebo son los análogos de GLP-1 aunque las reducciones son muy similares a las de inhibidores de DPP-4.

De los tres estudios analizados, todos se refieren a los inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 comparados con los antidiabéticos orales tradicionales, solo que no se menciona a la exenatida, ni linagliptina, y tampoco a la saxagliptina. Como se observa en la tabla 13.

Tabla 13. Eficacia en cuanto a reducción de HbA1c de los inhibidores de DPP-4 y los análogos de GLP-1 en comparación con las sulfonilureas o las biguanidas

<b>Estudio</b>	<b>Fármaco</b>
Estudio 7 (%)	Liraglutida: -0,84- -1,14 Glimepirida: -0,51
Estudio 8 (%)	Sitagliptina: -0,67 Glipizida: -0,67
Estudio 9 (%)	Vildagliptina: -1,0 Metformina: -1,4

Nota: estudio 7 (Garber, Henry, Ratner, Hernández, Pattzi, Álvarez, Hale, Zdravkovic y Bode, 2009); estudio 8 (Nauck, Meininger, Sheng, Terranella y Stein, 2007); estudio 9 (Schweizer, Couturier, Foley y Dejager, 2007).

\*%: porcentaje en cuanto a reducción o aumento de hemoglobina glucosilada.

Garber menciona que es un estudio doble ciego, multicéntrico y aleatorio en el que se compara liraglutida con glimepirida para determinar los niveles de hemoglobina glucosilada presentados, los cuales tienen valores de 7-11 % si eran tratados con dieta y ejercicio o 7-10 % con antidiabético oral en monoterapia. “Liraglutida es segura y efectiva como terapia farmacológica inicial para la diabetes *mellitus* tipo 2 y conduce a mayores reducciones en la HbA1c que la glimepirida” (Garber, Henry, Ratner, Hernández, Pattzi, Álvarez, Hale, Zdravkovic y Bode, 2009, p. 473).

Nauk señala que es un estudio que compara sitagliptina con glipizida para determinar la eficacia en los participantes que presentan hemoglobinas de 6,5 %-10 %, por lo que se realiza de manera aleatoria y es doble ciego. Asimismo, se dice que: “Los cambios en la HbA1c desde el inicio fueron del 0,67 % en ambos grupos, confirmando la no inferioridad” (Nauck, Meininger, Sheng, Terranella y Stein, 2007, p. 194).

Schweizer detalla que es un estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico, en que se evalúa el nivel de hemoglobina presentada por los pacientes que tenían HbA1c de 7,5-11,0 % comparando vildagliptina con metformina. El autor menciona que: “Se observaron reducciones significativas de la HbA1c desde el inicio con ambas dosis de vildagliptina y metformina” (Schweizer, Couturier, Foley y Dejager, 2007, p. 955).

Estos resultados se avalan por la teoría en la cual se dice que hay datos considerables de animales que sugieren que las hormonas incretinas, GLP-1 y GIP, o inhibidores de DPP-4, mejoran la supervivencia de las células beta y estimulan su crecimiento, estos múltiples mecanismos pueden explicar la reducción sostenida de la HbA1c (Schweizer, Couturier, Foley y Dejager, 2007, p. 960).

Realizando una comparación, en el 66 % de los estudios se observa que los inhibidores de DPP-4 o análogos de GLP-1 presentan mayores reducciones de hemoglobina, para ser concretos en el caso de la liraglutida y la sitagliptina, solo que sitagliptina presenta proporción igual de disminución con su comparador. Mientras que en el restante 33 % de estudios, el inhibidor de DPP-4, como lo es la vildagliptina, presenta menor porcentaje de disminución de hemoglobina, la reduce en un 1,0 % aunque la diferencia con su comparador es mínima.

De los nueve estudios analizados, en cuanto a potencial de reducción de peso, el 66 % se refería a los fármacos basados en incretinas con respecto a placebo, mientras que el 33 % de ellos los comparaba frente a antidiabéticos orales tradicionales.

De los seis estudios, cinco de ellos comparan el uso de placebo con respecto a los fármacos que actúan sobre incretinas de manera individual, excepto la linagliptina que no se encuentra en ninguno de los estudios, y uno de ellos los compara todos. Como se observa en la tabla 14.

Tabla 14. Eficacia en cuanto a reducción de peso de los inhibidores de DPP4 y los análogos de GLP1 vs placebo

<b>Estudio</b>	<b>Fármaco</b>
Estudio 1 (Kg)	Liraglutida: -2, 99 Placebo: -1, 78
Estudio 2 (Kg)	Exenatida: -1, 6- -0, 9 Placebo: -0, 6
Estudio 3 (Kg)	Sitagliptina: -0, 2- -0, 6 Placebo: -0, 7
Estudio 4 (Kg)	Saxagliptina: -0, 1- -1, 2 Placebo: -1, 4
Estudio 5 (Kg)	Vildagliptina: 0, 0- -0, 4 Placebo: -1, 4
Estudio 6 (Kg)	Análogos de GLP-1: -2, 0 Inhibidores de DPP-4: -0, 2- -0, 6

Nota: estudio 1 (Vilsbøll, Zdravkovic, Thi, Krarup, Schmitz, Courreges, Verhoeven, Buganova y Madsbad, 2007); estudio 2 (Buse, Henry, Han, Kim, Fineman y Baron, 2004); estudio 3 (Raz, Hanefeld, Xu, Caria, Herman y Khatami, H., 2006); estudio 4 (Rosenstock, Salinas, Klein, Nepal, List y Chen, 2009); estudio 5 (Pi-Sunyer, Schweizer, Mills y Dejager, 2007); estudio 6 (Aroda, Henry, Han, Huang, DeYoung, Darsow y Hoogwerf, 2012).

\*Kg: peso expresado en términos de kg, en cuanto a reducción o aumento de peso.

Vilsbøll indica que es un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego y con un comparador que sería el placebo con rango de dosis de todas las aprobadas para el fármaco, se evaluó parámetros de decremento o aumento de peso. Este investigador señala que: “Se observó una disminución dependiente de la dosis en el peso corporal” (Vilsbøll, T., Zdravkovic, M., Thi,

T., Krarup, T., Schmitz, O., Courreges, J., Verhoeven, R., Buganova, I. y Madsbad, S., 2007, p. 1610).

De acuerdo con Buse en el estudio se compara a la exenatida con el placebo para determinar el cambio en el peso corporal, es de manera aleatorizada. Por lo que: “Exenatida fue generalmente bien tolerado y estuvo asociado con la pérdida de peso” (Buse, J., Henry, R., Han, J., Kim, D., Fineman, M. y Baron, A., 2004, p. 2628).

Raz detalla que es aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo como comparador frente a sitagliptina en varias dosis para determinar el cambio en los niveles de peso. Finalmente, “Se observaron pequeñas diferencias en el cambio de peso corporal en los grupos de sitagliptina en relación con el placebo” (Raz, Hanefeld, Xu, Caria, Herman y Khatami, 2006, p. 2570).

Rosenstock dice que es un estudio multicéntrico, controlado, doble ciego, aleatorizado, en el que se compra saxagliptina en varias dosis contra placebo para determinar eficacia en cuanto a peso corporal. Se concluye que: “Pacientes con diabetes tipo 2, saxagliptina una vez al día por vía oral conduce a la mejora de manera neutral con respecto al peso sin aumento del riesgo de hipoglucemia en comparación con el placebo” (Rosenstock, J., Salinas, C., Klein, E., Nepal, S., List, J. y Chen, R., 2009, p. 2410).

El estudio de Pi - Sunyer es un multicéntrico, doble ciego y aleatorizado que compara a la vildagliptina con placebo en varias dosis. El autor menciona que “el peso corporal no cambió significativamente en ninguno de los tres grupos de vildagliptina y disminuyó en el grupo placebo” (Pi-Sunyer, X., Schweizer, A., Mills, D. y Dejager, S., 2007, p. 133).

Aroda en su estudio controlado y aleatorizado compara los inhibidores de DPP-4 y los análogos de GLP-1 con placebo. En el que: “Todas las terapias basadas en incretinas en el presente meta análisis se asoció con reducciones significativas desde el inicio en peso” (Aroda, V., Henry, R., Han, J., Huang, W., DeYoung, M., Darsow, T. y Hoogwerf, B., 2012, p. 1247).

Estos resultados se avalan por la teoría en la cual se dice que los inhibidores de DPP-4 tienen un efecto neutro sobre el peso corporal, lo que se espera es que minimicen el peso corporal (Lazo y Delgado, 2012, p. 3).

Realizando una comparación en cuanto a los análogos de GLP-1, el 100 % de los estudios son superiores en cuanto a reducción de peso con respecto al placebo, mientras que en los estudios de los inhibidores de DDP-4 todos son inferiores al placebo. En el estudio de Aroda se evalúan todos los fármacos juntos, se denota que los que tienen mayores reducciones de puntos porcentuales comparado con placebo son los análogos de GLP- 1.

De los tres estudios analizados, todos se refieren a los inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 comparados con los antidiabéticos orales tradicionales, solo que no se mencionan a exenatida, ni linagliptina, y tampoco a saxagliptina. Como se observa en la tabla 15.

Tabla 15. Eficacia en cuanto a reducción de peso de los inhibidores de DPP4 y los análogos de GLP1 vs sulfonilureas y biguanidas

<b>Estudio</b>	<b>Fármaco</b>
Estudio 7 (Kg)	Liraglutida: - 2- -2, 5 Glimepirida: +1, 0
Estudio 8 (Kg)	Sitagliptina: -1, 5 Glipizida: +1, 1
Estudio 9 (Kg)	Vildagliptina: +0, 3 Metformina: -1, 9

Nota: estudio 7 (Garber, Henry, Ratner, Hernández, Pattzi, Álvarez, Hale, Zdravkovic y Bode, 2009); estudio 8 (Nauck, Meininger, Sheng, Terranella y Stein, 2007); estudio 9 (Schweizer, Couturier, Foley y Dejager, 2007).

\*Kg: peso expresado en términos de kg, en cuanto a reducción o aumento de peso.

El estudio de Garber es un doble ciego, multicéntrico y aleatorio, en el que se compara la liraglutida con la glimepirida, para determinar los niveles de cambio en el peso presentados. Donde se obtiene que: “Liraglutida es segura y efectiva como terapia farmacológica inicial para la diabetes *mellitus* tipo 2 y conduce a mayores reducciones en el peso que la glimepirida” (Garber, Henry, Ratner, Hernández, Pattzi, Álvarez, Hale, Zdravkovic y Bode, 2009, p. 473).

Por otra parte, Nauk compara la sitagliptina con la glipizida para determinar el peso reducido en los participantes, por lo que se realiza de manera aleatoria y es doble ciego. Los

resultados demostraron que: “Sitagliptina condujo a la pérdida de peso en comparación con el aumento de peso con glipizida” (Nauck, Meininger, Sheng, Terranella y Stein, 2007, p. 194).

Schweizer detalla que es un estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico, en que se evalúa el nivel de reducción de peso presentado por los pacientes comparando la vildagliptina con la metformina. En el que: “El peso corporal no cambió durante el tratamiento con vildagliptina y disminuyó en pacientes tratados con metformina” (Schweizer, Couturier, Foley y Dejager, 2007, p. 955).

Estos resultados se avalan por la teoría en la cual se dice que estudios de los inhibidores de DPP-4 han demostrado que pueden aumentar los niveles de GLP-1 de 3 a 4 veces y que son neutrales en cuanto al peso, y no están asociados con un riesgo significativo de hipoglucemia (Rosenstock, J., Salinas, C., Klein, E., Nepal, S., List, J. y Chen, R., 2009, p. 2410).

Realizando una comparación, en el 66 % de los estudios se observa que los inhibidores de DPP-4 o análogos de GLP-1 presentan una reducción en el peso, para ser concretos en el caso de la liraglutida y la sitagliptina, la diferencia es significativa y los resultados demuestran que se da incluso aumento de peso con los antidiabéticos orales tradicionales. Mientras que en el restante 33 % el inhibidor de DPP-4 como lo es la vildagliptina presentó aumento de peso, aunque el valor de incremento fue casi insignificante.

De los cinco estudios analizados el 40 % de ellos se refiere a la probabilidad de hipoglucemia de los inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1 y antidiabéticos orales en comparación con placebo, y el 60 % compara a los fármacos basados en incretinas con antidiabéticos orales.

De los dos estudios, ambos comparan las probabilidades de hipoglucemia de los inhibidores DPP-4, análogos de GLP-1 y antidiabéticos orales con respecto a placebo. Como se observa en la tabla 16.

Tabla 16. Presencia de hipoglucemia en los inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1 y antidiabéticos orales versus placebo

<b>Fármaco</b>	<b>Estudio 1 (HR)</b>	<b>Estudio 2 (HR)</b>
Sulfonilureas	4,57	8,86
Inhibidores de alfa glucosidasas	0,42	0,40
Inhibidores de DPP-4	0,63	1,13
Análogos de GLP-1	0,89	0,92
Tiazolidinedionas	0,56	0,45
Meglitinidas	7,50	10,51

Nota: estudio 1 (Phung, Scholle, Talwar y Coleman, 2010); estudio 2 (Liu, Tu, Chien, y Chien, 2012).

\*HR: áreas de riesgo, es la unidad de medida que indica el riesgo de eventos terminales que se podrían esperar de la droga durante el tiempo de seguimiento (Faillie, Yu, Yin, Hillaire-Buys, Barkun y Azoulay, 2016, p. 2).

En el siguiente estudio, Phung cita que este es aleatorizado y se expresó en riesgo, se evaluó parámetros de riesgo de hipoglucemia de los antidiabéticos orales tradicionales con respecto a placebo. Para este caso: “Las sulfonilureas y metiglinidas fueron los tratamientos asociados con un mayor riesgo de hipoglucemia comparado con placebo” (Phung, Scholle, Talwar y Coleman, 2010, p. 1415).

Liu, en su estudio controlado y aleatorizado, evalúa la hipoglicemia causada con respecto a placebo comparado con todas las clases de antidiabéticos orales tradicionales, mediante el riesgo

de aparición de estos eventos. Se concluye que: “Los tratamientos de glinidas y sulfonilureas se asociaron con un mayor riesgo de hipoglucemia, y tiazolidinedonas, inhibidores de alfa glucosidasas, inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 no, en comparación con el placebo” (Liu, Tu, Chien y Chien, 2012, p. 9).

Estos resultados se avalan por la teoría en la cual se dice que este mayor riesgo probablemente esté relacionado con el aumento en la liberación de insulina, que puede ocurrir independientemente de la presencia de una carga de glucosa como en el caso de sulfonilureas y de meglitinidas, que son secretagogos de insulina (Phung, Scholle, Talwar y Coleman, 2010, p. 1417).

Realizando una comparación en el 100 % de los estudios se observa que las meglitinidas y las sulfonilureas son las dos clases farmacológicas que presentan mayor riesgo de hipoglucemia, en el 100 % de los estudios también se evidencia que los inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1, tiazolidinedonas e inhibidores de alfa glucosidasas no presentan mayor riesgo comparados con el placebo. Como se observa en la figura 5 y 6, realizados con los datos de la tabla 16.

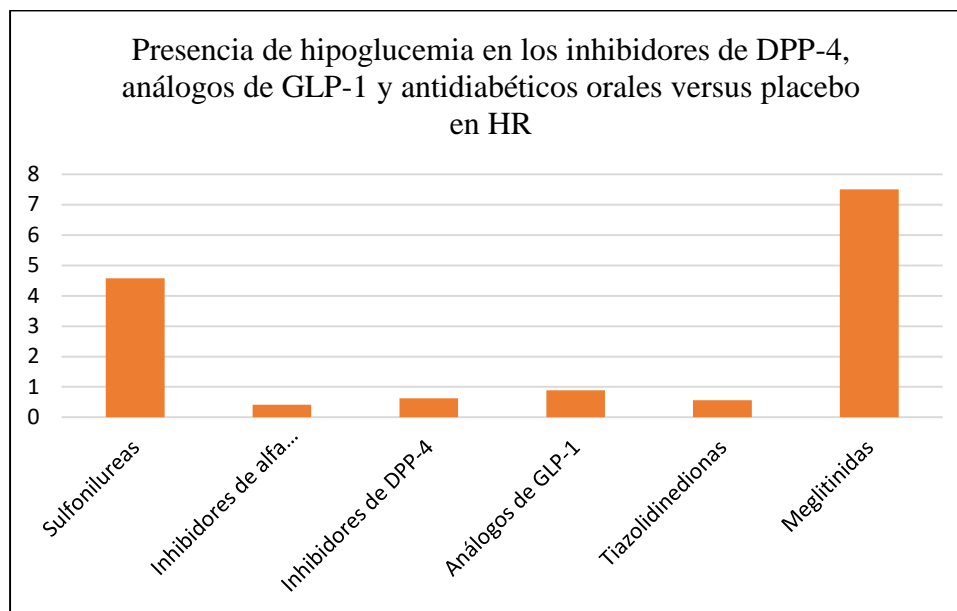


Figura 5. Presencia de hipoglucemia en los inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1 y antidiabéticos orales en el estudio 1

Nota: estudio 1 (Phung, Scholle, Talwar y Coleman, 2010).

Como se observa en el gráfico anterior las sulfonilureas y las meglitinidas son las que presentan riesgo, con un valor de 4, 57 y de 7, 50 respectivamente. Lo que quiere decir es que hay más probabilidad de algún tipo de evento de hipoglucemia (4, 57 veces para sulfonilureas y 7, 50 veces para meglitinidas) con respecto al comparador.

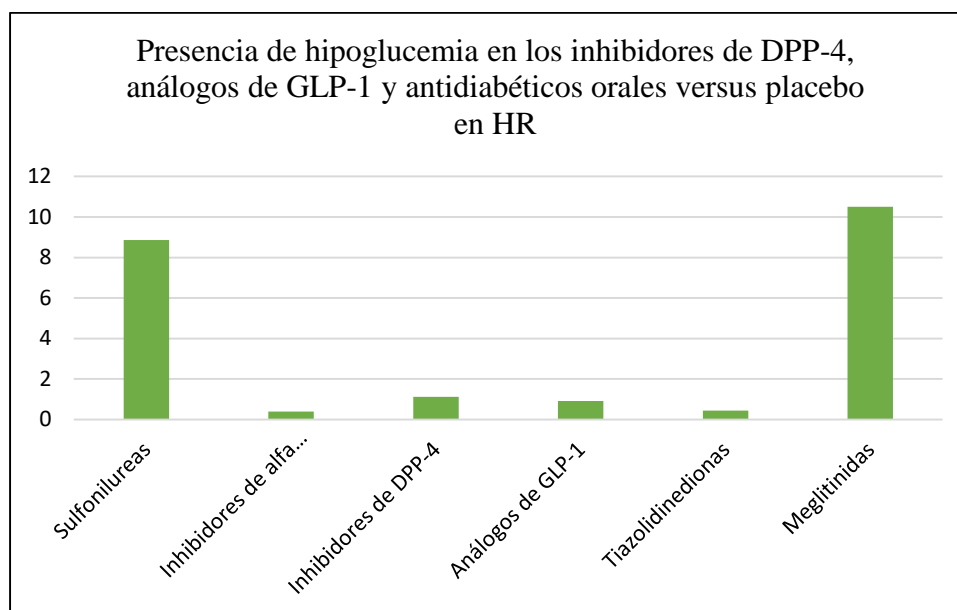


Figura 6. Presencia de hipoglucemia en los inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1 y antidiabéticos orales en el estudio 2

Nota: estudio 2 (Liu, Tu, Chien, y Chien, 2012).

Como se observa en la gráfica 6, las sulfonilureas y las meglitinidas son las que presentan riesgo, con un valor de 8, 86 y 10, 51 respectivamente. Lo anterior se traduce en que hay más probabilidad de algún tipo de suceso de hipoglucemia (en 8, 86 veces para sulfonilureas y 10, 51 veces para meglitinidas) con respecto al comparador.

De los tres estudios, uno compara la probabilidad de hipoglucemia de liraglutida con respecto a los antidiabéticos orales, otro a sitagliptina y el otro a vildagliptina de la misma manera que el primero, no se presentan ni exenatida, ni linagliptina o saxagliptina. Como se observa en la tabla 17.

Tabla 17. Presencia de hipoglucemia en los inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 versus antidiabéticos orales

<b>Estudio</b>	<b>Fármaco</b>
Estudio 3 (%)	Liraglutida: 8 – 12 Glimepirida: 24
Estudio 4 (%)	Sitagliptina: 5 Glipizida: 32
Estudio 5 (%)	Vildagliptina: 0,6 Metformina: 0,4

Nota: estudio 3 (Garber, Henry, Ratner, Hernández, Pattzi, Álvarez, Hale, Zdravkovic y Bode, 2009); estudio 4 (Nauck, Meininger, Sheng, Terranella y Stein, 2007); estudio 5 (Schweizer, Couturier, Foley y Dejager, 2007).

\*%: porcentaje de participantes en los que ocurrió hipoglucemia.

Al igual que en otras investigaciones, Garber señala que su estudio es doble ciego, multicéntrico y aleatorio. En este se compara a la liraglutida con la glimepirida para determinar si existe riesgo de hipoglucemia en los pacientes. El autor menciona que: “Liraglutida es segura y efectiva como terapia farmacológica inicial para la diabetes *mellitus* tipo 2 y conduce a mayores reducciones en la hipoglucemia que la glimepirida” (Garber, Henry, Ratner, Hernández, Pattzi, Álvarez, Hale, Zdravkovic y Bode, 2009, p. 473).

En el siguiente estudio Nauk, et al, compara a la sitagliptina con la glipizida para determinar eventos o porcentaje de hipoglucemia en los participantes, por lo que se realiza de manera aleatoria y es doble ciego. Donde se descubre que: “La proporción de pacientes que experimentaron episodios de hipoglucemia fue significativamente mayor con glipizida que con sitagliptina” (Nauck, Meininger, Sheng, Terranella y Stein, 2007, p. 194).

Schweizer detalla que es un estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico, en que se evalúa el nivel de hipoglucemia presentada por los pacientes comparando la vildagliptina con la metformina. Se llega a la conclusión de que: “La incidencia de hipoglucemia fue similarmente baja en ambos grupos” (Schweizer, Couturier, Foley y Dejager, 2007, p. 955).

Estos resultados se avalan por la teoría en la cual se dice que este mayor riesgo probablemente esté relacionado con el aumento en la liberación de insulina, que puede ocurrir independientemente de la presencia de una carga de glucosa como en el caso de las sulfonilureas y de las meglitinidas (Phung, Scholle, Talwar y Coleman, 2010, p.1417).

Realizando una comparación en el 66 % de los estudios se observa que los inhibidores de DPP-4 o análogos de GLP-1 presentan menor cantidad de episodios de hipoglucemia, para ser concretos en el caso de la liraglutida y la sitagliptina, la diferencia es significativa y los resultados demuestran que se dan más eventos de este tipo con los antidiabéticos orales tradicionales, específicamente el 24 % y el 32 % de la población estudiada presentó este efecto. Mientras que en el restante 33 % de estudios, el inhibidor de DPP-4 como lo es la vildagliptina presenta más episodios de hipoglucemia, aunque la diferencia con la metformina que es su comparador fue mínima.

De los ocho estudios analizados en cuanto a presencia de pancreatitis o enfermedades del conducto/vesícula biliar el 25 % se referían a esto, mientras que el 75 % mencionaba el riesgo cardiovascular.

De los dos estudios, ambos abarcan el uso de antidiabéticos orales tradicionales con respecto a los fármacos que actúan sobre incretinas, solo que uno también los compara con placebo frente a la sitagliptina, la vildagliptina, la linagliptina, la exenatida y la liraglutida. Como se observa en la tabla 18.

Tabla 18. Pancreatitis o enfermedades del conducto/ vesícula biliar en los inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 versus antidiabéticos orales/ placebo

<b>Fármaco</b>	<b>Estudio 1 (HR)</b>	<b>Estudio 2 (HR)</b>	<b>Estudio 2 (HR)</b>
Inhibidores de DPP- 4	Antidiabéticos orales: 1 Inhibidores de DPP-4: 0, 99	Antidiabéticos orales: 1 Inhibidores de DPP-4: 1, 06	Placebo: 1 Sitagliptina:0, 98 Vildagliptina:0, 98 Linagliptina:0, 98 Saxagliptina:0, 98
Análogos de GLP-1	Antidiabéticos orales: 1 Análogos de GLP- 1: 1, 79	Antidiabéticos orales:1 Análogos de GLP-1: 1, 05	Placebo: 1 Exenatide: 0, 98 Liraglutida: 0, 98

Nota: estudio 1 (Faillie, Yu, Yin, Hillaire-Buys, Barkun y Azoulay, 2016); estudio 2 (Li, Shen, Bala, Busse, Ebrahim, Vandvik, Ríos, Malaga, Wong, Sohani, Guvatt y Sun, 2014).

\*HR: áreas de riesgo, es la unidad de medida que indica el riesgo de eventos terminales que se podrían esperar de la droga durante el tiempo de seguimiento (Faillie, Yu, Yin, Hillaire-Buys, Barkun y Azoulay, 2016, p. 2).

Faillie et al, en un estudio de cohortes en una población definida, se expresó en razón de riesgo o HR y se evaluó parámetros de riesgo de enfermedades del conducto/ vesícula biliar en los pacientes que usaban el fármaco basado en incretinas junto con dos antidiabéticos orales comunes como las sulfonilureas o las biguanidas, entre otros. Asimismo, se comprueba que: “El uso actual de inhibidores de DPP-4 no se asoció con un mayor riesgo de enfermedad del conducto biliar y la

vesícula biliar en comparación con el uso actual de al menos dos antidiabéticos orales” (Faillie, Yu, Yin, Hillaire-Buys, Barkun y Azoulay, 2016, p. 4). Y también que el uso de análogos de GLP-1 se asoció con un mayor riesgo de estas enfermedades en comparación con el uso actual de dos medicamentos orales.

En un estudio controlado, y en el que se comparó los medicamentos que actúan sobre estas hormonas frente a un antidiabético oral, se menciona que: “Los estudios no sugirieron un aumento en el riesgo de pancreatitis con incretinas versus control” (Li, Shen, Bala, Busse, Ebrahim, Vandvik, Rios, Malaga, Wong, Sohani, Guvatt y Sun, 2014, p. 2).

También señala que en un estudio de casos y controles en el que se compara los fármacos como la sitagliptina, la saxagliptina, la vildagliptina, la linagliptina, la exenatida y la liraglutida, pero contra placebo midiendo el riesgo de pancreatitis en HR, “los análisis ajustados no muestran una asociación significativa entre la exposición a incretinas y el riesgo de ingreso por pancreatitis aguda” (Li, Shen, Bala, Busse, Ebrahim, Vandvik, Rios, Malaga, Wong, Sohani, Guvatt y Sun, 2014, p. 7).

Estos resultados se avalan por la teoría en la cual se dice que la evidencia disponible sugiere que la incidencia de pancreatitis en pacientes que toman incretinas es baja, y que estos fármacos no aumentan el riesgo de pancreatitis (Pulido, 2015, p. 8). Igualmente, en el año 2014 la FDA y la EMA manifiestan que los datos actualmente disponibles son inconsistentes para afirmar que existe una relación causal entre pancreatitis y el uso de fármacos con efecto incretina.

Aunque la teoría se refiere a que los colangiocitos, que son las células del revestimiento biliar son susceptibles a GLP-1, por lo que GLP-1 mejora la proliferación y actividad funcional de estos, y que podría aumentar el riesgo de obstrucción del conducto biliar. El hecho de que este riesgo se dé solo en análogos de GLP-1 podría deberse a que, aunque los inhibidores de DPP-4 aumentan la vida media de GLP-1 endógeno, los análogos de GLP-1 actúan como agonistas exógenos directos, por lo que se da una acción incretina más fuerte (Faillie, Yu, Yin, Hillaire-Buys, Barkun y Azoulay, 2016, p. 6).

Realizando una comparación se observa que en el 50 % de los estudios, con análogos de GLP-1, el riesgo aumentó en un 79 % o, lo que es lo mismo, hay 1,79 más veces de probabilidad

de algún tipo de evento con respecto al comparador; en el otro 50 % no presentan riesgo de pancreatitis o enfermedad conducto/ vesícula biliar con respecto a algún fármaco activo ni con placebo. Mientras que en los inhibidores de DPP-4 no existe riesgo o el riesgo es insignificante, en el 100 % de los estudios ni con placebo ni con fármaco comparador.

De los seis estudios, en cuatro de ellos se habla de cada uno de los fármacos que actúan sobre incretinas excepto la vildagliptina, comparados con placebo a nivel de eventos primarios como secundarios. Como se observa en la tabla 19.

Tabla 19. Eventos cardiovasculares primarios y secundarios en los inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 versus placebo

Fármaco	Estudio 3 (HR)	Estudio 4 (H R)	Estudio 5 (HR)	Estudio 6 (HR)
Inhibidores de DPP-4			Primarios Sitagliptina:0, 98 Placebo: 1	Primarios Saxagliptina: 1, 0 Placebo 1
			Secundarios MC:1, 03 IM: 0, 95 ACV: 0, 97 Hospitalización por IC:1, 00	Secundarios MC:1, 03 IM: 0, 95 ACV: 1, 11 Hospitalización por IC:1, 27
Análogos de GLP-1	Primarios Exenatida: 0, 91 Placebo: 1	Primarios Liraglutida:0, 87 Placebo: 1		
	Secundarios MC: 0, 88 IM: 0, 97 ACV: 0, 85 Hospitalización por IC: 0, 94	Secundarios MC: 0, 78 IM: 0, 86 ACV :0, 86 Hospitalización por IC: 0, 87		

Nota: estudio 1 (Holman, Bethel, Mentz, Thompson, Lokhnygina, Buse, Chan, Choi, Gustavson, Iqbal, Maggioni, Marso, Ohman, Pagidipati, Poulter, Ramachandran, Zinman y Hernandez, 2017); estudio 2 (Marso, Daniels, Brown-Frandsen, Kristensen, Mann, Nauck, Nissen, Pocock, Poulter, Ravn, Steinberg, Stockner, Zinman, Bergenstal, Bus, 2016); estudio 3 (Green, Bethel, Armstrong, Buse, Engel, Garg, Josse, Kaufman, Koglin, Korn, Lachin, McGuire, Pencina, Standl, Stein, Suryawanshi, Van de Werf, Peterson y Holman, 2015); estudio 4 (Scirica, Bhatt, Braunwald, Steg, Davidson, Hirshberg, Ohman, Frederich, Wiviott, Hoffman, Cavender, Udell, Desai, Mozenson, McGuire y Ray, 2013).

\*HR: áreas de riesgo, es la unidad de medida que indica el riesgo de eventos terminales que se podrían esperar de la droga durante el tiempo de seguimiento (Faillie, Yu, Yin, Hillaire-Buys, Barkun y Azoulay, 2016, p. 2).

\*MC: muertes cardiovasculares; IM: infarto al miocardio fatal o no fatal; ACV: accidente cerebrovascular fatal o no fatal; IC: insuficiencia cardiaca.

En otro estudio (aleatorizado, doble ciego y controlado) se compara al placebo contra el exenatida, midiendo términos de seguridad cardiovascular, y se evalúa en términos de riesgo, en el que: “La incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron el exenatida y los que recibieron el placebo” (Holman, Bethel, Mentz, Thompson, Lokhnygina, Buse, Chan, Choi, Gustavson, Iqbal, Maggioni, Marso, Ohman, Pagidipati, Poulter, Ramachandran, Zinman y Hernandez, 2017, p. 1).

Marso (en otro estudio doble ciego y aleatorio) compara a la liraglutida con respecto al placebo se obtiene que: “En el análisis de tiempo hasta el evento, la tasa de la primera aparición de muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fueron más bajos con liraglutida que con placebo” (Marso, Daniels, Brown-Frandsen, Kristensen, Mann, Nauck, Nissen, Pocock, Poulter, Ravn, Steinberg, Stockner, Zinman, Bergenstal y Bus, 2016. p. 1).

Green compara a la sitagliptina con el placebo, determinando riesgo de eventos a nivel cardiaco, el estudio es aleatorizado y doble ciego. “Entre los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, agregar sitagliptina a la atención habitual no parece aumentar el riesgo de cardiopatía adversa” (Green, Bethel, Armstrong, Buse, Engel, Garg, Josse, Kaufman, Koglin, Korn, Lachin, McGuire, Pencina, Standl, Stein, Suryawanshi, Van de Werf, Peterson y Holman, 2015, p. 1).

Al compararse a la saxagliptina con el placebo en términos de riesgo, en un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, se concluye que: “La inhibición de DPP-4 con saxagliptina no aumentó ni disminuyó la tasa de eventos primarios, aunque la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca se incrementó” (Scirica, Bhatt, Braunwald, Steg, Davidson, Hirshberg, Ohman, Frederich, Wiviott, Hoffman, Cavender, Udell, Desai, Mozenson, McGuire y Ray, 2013, p. 1).

Como menciona la teoría, los pacientes con diabetes tienen un riesgo incrementado de muerte por cualquier causa, el motivo principal es de origen cardiovascular, por lo que se estima que los pacientes con esta enfermedad tienen un riesgo de presentar un evento cardiovascular unos 15 años antes que los no diabéticos. Además, la FDA ha establecido como objetivo para los nuevos fármacos antidiabéticos, que no solo disminuyan la hemoglobina glucosilada, sino que también

realicen estudios acerca de la seguridad cardiovascular (Prieto, Samper, Cervantes y Molinera, 2014, p. 271).

Por otro parte, la teoría afirma que hay estudios que sugieren un efecto cardioprotector de la exenatida en pacientes con insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio, de ahí podría explicarse el no aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares en los análogos de GLP-1 (Prieto, Samper, Cervantes y Molinera, 2014, p. 266).

Realizando una comparación en el 100 % de los estudios se observa que tanto la saxagliptina, como la sitagliptina, la exenatida y la liraglutida no aumentan el riesgo de padecer o presentar un evento a nivel cardiovascular primario con respecto a placebo. Ya que el riesgo en todos los casos se menor a 1. Además, en cuanto a eventos secundarios en el caso de la exenatida no pareció causar un aumento en su riesgo cardiovascular general, en todos los parámetros medidos no superó al placebo.

Con la liraglutida se observa el mismo comportamiento, ya que tenían menor tasa de eventos cardiovasculares a nivel secundario que el placebo; por su parte, la sitagliptina tampoco aumentó el riesgo con respecto a placebo. En el caso de la saxagliptina, en hospitalizados por insuficiencia cardíaca, específicamente presentaban un 27 % de más de riesgo comparado con el placebo o lo que es igual 1, 27 veces más probabilidades de presentar hospitalización por IC, y en el parámetro de ACV el riesgo fue de 11 %, en los demás parámetros no se da riesgo alguno.

De los seis estudios, dos de ellos se refieren al riesgo cardiovascular que presentan los fármacos que actúan sobre incretinas comprándolos con un antidiabético oral, con resultados a nivel secundario, principalmente en cuanto a insuficiencia cardiaca. Como se observa en la tabla 20.

Tabla 20. Eventos cardiovasculares secundarios en los inhibidores de DPP-4 versus antidiabéticos orales tradicionales/ placebo

<b>Fármaco</b>	<b>Estudio 7 (HR)</b>	<b>Estudio 8 (HR)</b>
Inhibidores de DPP-4	Mortalidad por cualquier causa: 1, 01 MC: 0, 97 SCA: 0, 97 ACV: 0, 98 IC: 1, 16	IC: 1, 19

Nota: estudio 7 (Wu, Hopper, Skiba y Krum, 2014); estudio 8 (Monami, Dicembrini y Mannucci, 2014).

\*HR: áreas de riesgo, es la unidad de medida que indica el riesgo de eventos terminales que se podrían esperar de la droga durante el tiempo de seguimiento (Faillie, Yu, Yin, Hillaire-Buys, Barkun y Azoulay, 2016, p. 2).

\*MC: muertes cardiovasculares; SCA: síndrome coronario agudo; ACV: accidente cerebrovascular fatal o no fatal; IC: insuficiencia cardíaca.

Wu (en su estudio aleatorizado, controlado y prospectivo) compara los inhibidores de DPP-4 frente a las sulfonilureas, la metformina, las tiazolidinedionas o placebo, y con el fin de determinar el riesgo de mortalidad, mortalidad cardiovascular, síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular y resultados de insuficiencia cardíaca. En esta investigación, se menciona que: “No hay ninguna diferencia en la mortalidad por todas las causas, mortalidad CV, síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular y un aumento estadísticamente significativo en la insuficiencia cardíaca” (Wu, Hopper, Skiba y Krum, 2014, p. 147).

En otro ensayo clínico aleatorizado se compara a los inhibidores de DPP-4, ya sea con placebo o un comparador activo para determinar el riesgo de insuficiencia cardíaca específicamente. En este: “El riesgo general de insuficiencia cardíaca aguda fue mayor en pacientes tratados con DPP4i en comparación con aquellos tratados con placebo u otros comparadores activos” (Monami, Dicembrini y Mannucci, 2014, p. 1).

Estos resultados se avalan por la teoría en la cual se dice que la asociación de inhibidores de DPP-4 con insuficiencia cardíaca se detectó en un ensayo con la saxagliptina; sin embargo, los datos disponibles no apoyan la hipótesis de un efecto específico del medicamento, más bien que de un efecto de clase farmacológica (Monami, Dicembrini y Mannucci, 2014, p. 3).

También se menciona que estudios han demostrado que activos GLP-1, que aumenta durante el tratamiento con DPP-4, mejoran la función cardíaca en modelos en animales y en humanos, sin embargo, es posible que el tratamiento prolongado tenga un efecto diferente de una administración aguda. (Monami, Dicembrini y Mannucci, 2014, p. 6).

Realizando una comparación se observa que en el 100 % de los estudios la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, síndrome coronario agudo y accidente cerebrovascular no se presenta riesgo alguno con estos fármacos, mientras que en cuanto a insuficiencia cardíaca en el 100 % de los estudios se presenta riesgo de un 16 % y 19 % respectivamente, o sea que hay 1, 16 y 1, 19 más probabilidades de presentar este evento.

De los dos estudios analizados el 100 % de ellos se refiere al aumento en cuanto a la utilización de los antidiabéticos orales con el paso del tiempo, comparándolos con la insulina, solo que en años distintos. El 100 % también se refiere a los grupos de antidiabéticos orales más usados en la población en un intervalo de años distinto.

De los dos estudios, uno de ellos abarca del año 1992 al 2008 y, el otro, del 2008 al 2012, ambos casos en la población española, midiendo aumento de consumo de los antidiabéticos orales en relación con las insulinas. Como se observa en la tabla 21.

Tabla 21. Utilización de los antidiabéticos orales e insulinas del año 1992-2012

Fármaco	Estudio 1(DDD/1.000 hab. y día)					Estudio 2(DDD/1.000 hab. y día)				
	1992	1996	2000	2004	2008	2008	2009	2010	2011	2012
Insulinas	6,5	9	11	14	15,5	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5
Antidiabéticos orales	13,5	19	28	38	45,5	8,4	9,0	9,2	9,4	9,5

Nota: estudio 1 (García del Pozo, 2009); estudio 2 (Mancera, Hormigo, Fernández, Baca, Aparicio y Muñoz, 2013).

\* DDD/1. 000 hab. y día: es la unidad de medida y de comparación que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad de principio activo al día, dividida entre 1.000 habitantes (Mancera, Hormigo, Fernández, Baca, Aparicio y Muñoz, 2013, p. 6).

Según García del Pozo los resultados se obtuvieron de una base de datos, y el consumo se expresó en dosis diarias definidas (DDD) por 1. 000 habitantes y día; se evaluó parámetros de consumo de antidiabéticos orales y de insulinas en un periodo. El autor menciona que: “Desde el año 1992 el consumo expresado en DDD/ 1. 000 habitantes y día se han multiplicado por más de 3” (García del Pozo, 2009, p. 12). Y también que el consumo de estos fármacos en España se ha incrementado de un modo notable en los últimos 17 años, como se observa con ambos comparadores.

Mancera señala que es un estudio que tomó en cuenta un número de habitantes de la población de Málaga y es descriptivo transversal. El autor indica que tanto los: “Antidiabéticos orales como las insulinas tuvieron un aumento en cuanto a porcentaje a través de los años” (Mancera, Hormigo, Fernández, Baca, Aparicio y Muñoz, 2013, p. 6). Además de que la proporción de antidiabéticos orales con respecto a las insulinas se ha mantenido estable.

Estos resultados se avalan por la teoría en la cual se dice que con el pasar de los años ha habido un aumento en el uso de estas terapias pudiendo deberse a un incremento en la prevalencia de esta patología, junto con un mejor diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad (García del Pozo, 2009, p. 10).

Realizando una comparación en el 100 % de los estudios se observa que la cifra de antidiabéticos orales e insulinas aumenta con el pasar de los años, aunque en una proporción mínima en ambos fármacos, esto en el estudio Mancera que casi se mantienen estables, aunque los resultados difieren ampliamente comparando el año 2008 en ambos estudios, pudiéndose deber a que en cada uno de ellos se tomaron datos de partes distintas, con número de personas diferentes. Se evidencia que los antidiabéticos tienen una proporción mayor de utilización en todos los años con respecto a las insulinas según el 100 % de los autores.

Además, tomando en cuenta el último dato del año 2008, García del Pozo resalta que 61 de cada 1000 habitantes están recibiendo insulinas y antidiabéticos orales juntos; mientras que, para el segundo estudio, en el año 2012, 14 de 1000 habitantes están recibiendo estos fármacos. Como se observa en la figura 7 y 8, realizados con los datos de la tabla 21.

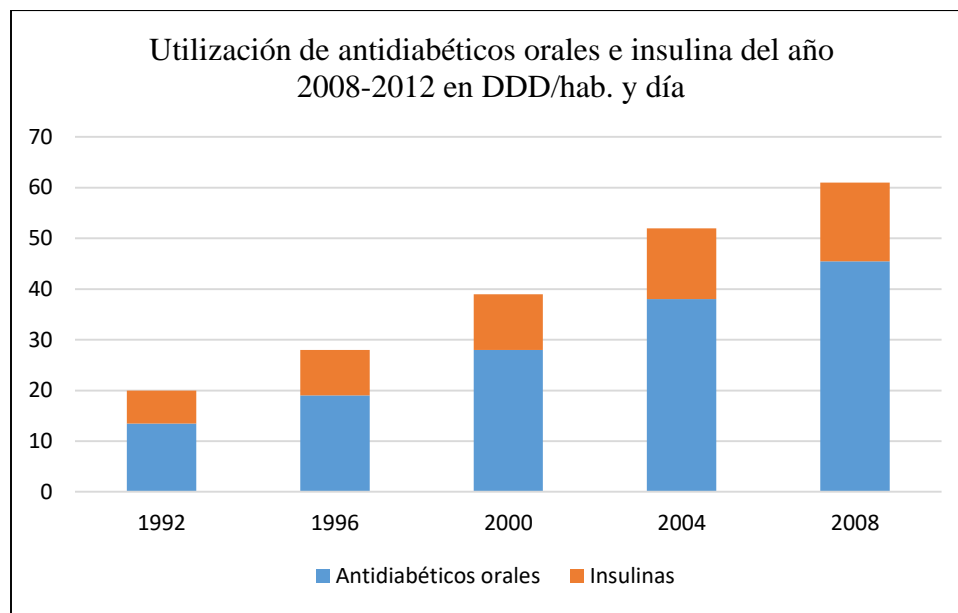


Figura 7. Utilización de los antidiabéticos orales e insulinas en el estudio 1

Nota: estudio 1 (García del Pozo, 2009).

Como se observa en el gráfico anterior el consumo total de antidiabéticos e insulinas juntos aumento más de tres veces su valor, pasando de 20 DDD/1. 000 hab. y día a 61 DDD/1. 000 hab. y día. Comparando del año 1992 al 2008 el incremento en consumo de insulinas y de antidiabéticos orales fue de un 138, 5 % y un 237, 0 % respectivamente, denotando que ha aumentado más el uso de antidiabéticos con el pasar del tiempo.

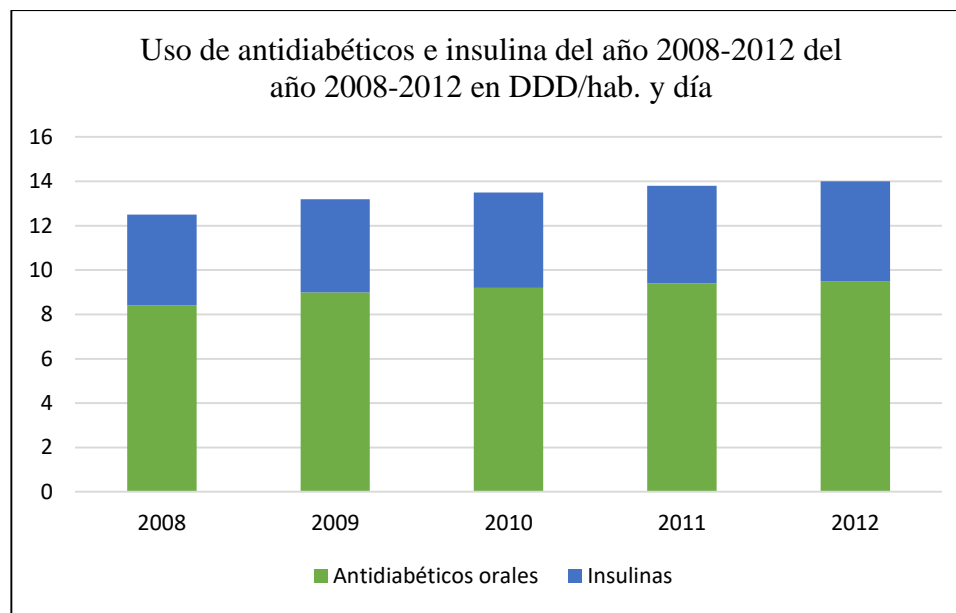


Figura 8. Utilización de los antidiabéticos orales e insulinas en el estudio 2

Nota: estudio 2 (Mancera, Hormigo, Fernández, Baca, Aparicio y Muñoz, 2013). (En el gráfico tildar antidiabéticos).

En el gráfico anterior el consumo total de antidiabéticos e insulinas juntos paso de 13 DDD/hab. y día a 14 DDD/ hab. y día. Comparando del año 2008 al 2012 el incremento en consumo de insulinas y de antidiabéticos orales fue de un 9,7 % y un 13,1 % respectivamente, revelando que ha aumentado más el uso de antidiabéticos orales con el pasar del tiempo.

De los dos estudios, uno de ellos abarca del año 1992 al 2008 y el otro del 2008 al 2012, ambos casos en la población española, midiendo aumento de consumo de antidiabéticos orales clasificados conforme su familia farmacológica. Como se observa en la tabla 22.

Tabla 22. Utilización de los antidiabéticos orales del año 1992-2012

Fármaco	Estudio 1(DDD/1.000 hab. y día)					Estudio 2(DDD/1.000 hab. y día)				
	1992	1996	2000	2004	2008	2008	2009	2010	2011	2012
Sulfonilureas	11	13	19	22	18	3, 0	2, 9	2, 5	2, 3	2, 2
Biguanidas	0, 5	1	4	9	20	4, 5	5, 5	6, 0	6, 5	6, 7
Inhibidores de DPP-4	0	0	0	0	1	0, 1	0, 5	1, 0	1, 3	1, 5

Nota: estudio 1 (García del Pozo, 2009); estudio 2 (Mancera, Hormigo, Fernández, Baca, Aparicio y Muñoz, 2013).

\* DDD/1. 000 hab. y día: es la unidad de medida y de comparación que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad de principio activo al día, dividida entre 1. 000 habitantes (Mancera, Hormigo, Fernández, Baca, Aparicio y Muñoz, 2013, p. 6).

Los resultados se obtuvieron de una base de datos y el consumo de antidiabéticos se expresó en DDD por 1. 000 habitantes y día, se evaluó parámetros de consumo de antidiabéticos orales más comunes en un periodo. “En cuanto a la utilización de antidiabéticos orales, es destacable sobre todo el incremento en el uso de biguanidas” (García del Pozo, 2009, p. 12).

Mancera indica que en el estudio tomó en cuenta un número de habitantes de la población de Málaga, y es descriptivo transversal. Se observó que: “Las biguanidas y los inhibidores de DPP-4 son los antidiabéticos orales con mayor crecimiento” (Mancera, Hormigo, Fernández, Baca, Aparicio y Muñoz, 2013, p. 4).

Estos resultados se ratifican por la teoría en la cual se dice que: entre los factores que podrían contribuir a explicar este incremento de la utilización de medicamentos se encuentra el aumento de la prevalencia de la diabetes, además del envejecimiento de la población, y los cambios en los estilos de vida (García del Pozo, 2009, p. 13).

Al comparar todos los estudios de las biguanidas, estos van en aumento con el pasar de los años, por lo que son los que en mayor proporción sufren este incremento con respecto a los demás, de un 48, 8 % en el 2012 según Mancera. Los inhibidores DPP-4 también van aumentando en su uso, sin embargo, se empieza a ver su existencia a partir del año 2008. Por último, las sulfonilureas,

con un 36,6 % en el año 2012, que presentan un descenso en ambos estudios con el paso del tiempo.

La eficacia es mayor en los fármacos que actúan sobre las incretinas contra placebo y también es mayor contra antidiabéticos orales en casos muy específicos, en otros similar o en ocasiones no los supera, por medio de asociaciones como comúnmente se utilizan estas terapias basadas en incretinas en doble o triple terapia la eficacia aumenta aún más, razón por lo cual son eficaces o muy similares a los antidiabéticos tradicionales y tienen ventajas como pocos o muy bajos eventos de hipoglucemia y presentan seguridad, sin embargo no se usan de primera línea tan comúnmente por no actuar en factores como resistencia a insulina, que la metformina es el adecuado además de ser cardioprotector.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se expondrán las conclusiones y las recomendaciones obtenidas de los resultados, más importantes, recabados en la investigación sobre el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2. Por lo que se abordarán las implicaciones de cada objetivo evaluado, respondiendo cada uno de ellos y proporcionando un mayor conocimiento a los lectores o incluso futuras investigaciones, asimismo se brindarán recomendaciones tanto al lector, como a los profesionales de salud y las instituciones relacionadas con el tema indagado.

### Conclusiones

Las opciones de grupos farmacológicos con mayores índices de eficacia o seguridad para el tratamiento y la mejora terapéutica de los pacientes que presentan la condición de diabetes, comparando los antidiabéticos orales en general o placebo con los fármacos que actúan sobre incretinas, son: en cuanto a eficacia tanto en hemoglobina glucosilada y como en peso los análogos de GLP-1 son los más eficaces y en seguridad a nivel cardiovascular los análogos de GLP-1 y respecto a pancreatitis los inhibidores de DPP-4 son los más seguros, en riesgo de hipoglucemia ambos son seguros.

Los fármacos que redujeron más los niveles de hemoglobina glucosilada con respecto al placebo fueron las incretinas y los análogos de GLP-1 fueron los que presentaron mayores reducciones, esto se puede explicar porque estos fármacos mejoran la supervivencia de las células beta. Comparando con los antidiabéticos orales, los fármacos basados en incretinas presentan mayores reducciones, con excepción de la vildagliptina.

Los análogos de GLP-1 son los que presentan disminución del peso corporal con respecto al placebo; los inhibidores de DPP-4 lo reducen en menor proporción, esto se puede explicar porque tienen un efecto neutro sobre el peso corporal. Comparados con los antidiabéticos orales, en todos los casos, los fármacos que actúan sobre incretinas presenta reducción de peso, excepto con la vildagliptina.

En cuanto al riesgo de hipoglucemia comparado con placebo, los grupos farmacológicos que presentaban riesgo significativo fueron las meglitinidas y las sulfonilureas, esto podría deberse a un aumento en la liberación de insulina en estas clases de fármacos, mientras que los medicamentos que actúan sobre incretinas, y los demás antidiabéticos, no presentan riesgo de estos eventos. Confrontando a los inhibidores de DPP-4 y a los análogos de GLP-1 con antidiabéticos orales, el riesgo es mayor en estos últimos.

No hubo riesgo de pancreatitis o enfermedades del conducto biliar asociado al uso de fármacos inhibidores de DPP-4, esto con respecto al placebo o un comparador activo como un antidiabético oral, mientras que los análogos de GLP-1 sí presentan cierto riesgo; pero solo contrastado con el fármaco activo. Con placebo no existe riesgo considerable, lo que podría deberse a que GLP-1 actúa como un agonista directo que produce una acción incretina más fuerte que los inhibidores de DPP-4.

En el caso de los eventos cardiovasculares, los fármacos que actúan sobre las incretinas no presentan ningún riesgo confrontado con el placebo, excepto en el inhibidor de DPP-4 (saxagliptina) que tiene riesgo por insuficiencia cardíaca, mismo comportamiento que se da al analizar todos los inhibidores de DPP-4 comparados con antidiabéticos orales, los cuales presentan riesgo de insuficiencia cardíaca; esto podría deberse a que los análogos de GLP-1 tienen efecto cardioprotector en cuanto a IC e infarto al miocardio.

La utilización tanto de los antidiabéticos orales como de las insulinas ha aumentado conforme pasan los años, de manera considerable, en mayor proporción los antidiabéticos orales. Esto podría deberse a la incidencia de diabetes tipo 2 que aqueja a la población, además de los avances en los tratamientos. Se conoció que el grupo farmacológico de antidiabéticos orales que más ha aumentado su uso fueron las biguanidas por excelencia; los inhibidores de DPP-4 han ido en incremento, aunque son relativamente nuevos. Por su parte, las sulfonilureas son las que más bien sufrieron un descenso en su uso, razón que podría deberse a la serie de eventos secundarios que presentan.

## Recomendaciones

Con el objetivo de mejorar la terapéutica de la población diabética, esta investigación puede servir de base para que investigadores determinen y amplíen la información acerca de estos fármacos que actúan sobre las incretinas.

Debido a que algunos fármacos basados en incretinas no tienen estudios de seguridad, con el presente escrito, se sugiere a las industrias farmacéuticas ampliar y desarrollar estudios principalmente en cuanto al riesgo cardiovascular.

Con el fin de aumentar la divulgación del conocimiento obtenido, en torno a la diabetes, esta investigación puede funcionar como herramienta para la Universidad Internacional de las Américas, ya sea por medio de simposios, charlas, entre otros, logre transmitir este aprendizaje, acerca de esta enfermedad crónica, a la población estudiantil en general, y de esta manera realizar un mejor abordaje de la diabetes o incluso disminuir su incidencia en la población joven.

Debido a la preocupación en cuanto a las reacciones adversas, la eficacia y la seguridad, el presente escrito puede servir a la población farmacéutica para informarse más acerca de estos fármacos que actúan sobre hormonas incretinas, para mejorar en cuanto a la atención farmacéutica realizada al paciente diabético.

Por ser esta afección un problema diario de visita y consulta al médico, esta investigación podría servir a estos profesionales en salud para indagar e informarse, ya que estos medicamentos pueden ser una opción de prescripción terapéutica muy beneficiosa para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2.

Con el propósito de una mejora en la salud de la población diabética, esta investigación puede brindar conocimiento de las formas de sobrellevar la enfermedad de una manera más saludable y, así, preguntar al personal de salud acerca de todas las implicaciones del tratamiento antidiabético.

Ya que esta patología crece con el pasar de los años, la presente investigación puede servirle al país para incentivar y crear más campañas o charlas de información al público en general para aumentar los hábitos saludables y la prevención de esta enfermedad desde la niñez.

## REFERENCIAS

- Aguilera, C., Agustí, A., Bosch, M., Danés, R., y Llop, I. (2010). Nuevos fármacos para la diabetes: entre la necesidad y el mercado. *Fundació Institut Català de Farmacologia*, 23 (3).
- Aroda, V., Henry, R., Han, J., Huang, W., DeYoung, M., Darsow., y Hoogwerf, B. (2012). Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: Meta-analysis and systematic review. *Division of endocrinology and metabolism. University of California, San Diego, California. Clinical therapeutics*, 34 (6).
- Asociación Americana de Diabetes. (19, noviembre, 2017). Cómo medir la glucosa en sangre. Recuperado de <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/cmo-medir-la-glucosa-en-la.html?referrer=https://www.google.com/>
- American Diabetes Association. (2016). Standards of medical care in diabetes. *The journal of clinical and applied research and education*, 39 (1).
- Daniels, M., Kan, C., Willmes, D., Ismail, K., Pistrosch, F., Hopkins, G., Mingrone, G., Bornstein, S., y Birkenfeld. (2016). Pharmacogenomics in type 2 diabetes: oral antidiabetic drugs. *The Pharmacogenomics Journal*. Doi:10.1038/tpj.2016.54.
- Díaz, O., Cabrera, E., Orlandi, N., Rosaínz, M., y Díaz, O. (2011). Aspectos epidemiológicos de la prediabetes, diagnóstico y clasificación. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22 (1).
- Drugs. com. (13, febrero, 2018). Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Recuperado de <https://www.drugs.com/>

- Erazo, D. (2011). *Fármacos con el efecto incretina en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2*. Universidad autónoma de Barcelona. Barcelona, España.
- Faillie, J., Yu, O., Yin, H., Hillaire-Buys, D., Barkun, A. y Azoulay, L. (2016). Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Internal Medicine*. Doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1531.
- Fortich, A. (s.f). *Fisiología de la secreción de insulina y glucagón*. Asociación colombiana de endocrinología. Cartagena. Cartagena: Colombia.
- Fundació Institut Català de Farmacología. (2010). Nuevos fármacos para la diabetes: entre la necesidad y el mercado, 23 (3).
- Gall Witz, B., y Bretzel, R. (2013). How dowe continue treatment in patientswith type 2 diabetes when therapeuticgoals arenot reachedwith oral antidiabetes agents and lifestyle? *Diabetes care*, 36 (2). Doi: 10.2337/dcs13-2012.
- Gamble, J., Clarke, A., Myers, K., Agnew, M., Hatch, K., Snow, M., y Davis, E. (2015). Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews. Doi: 10.1111/dom.12465.
- García del Pozo, J. (2009). Estudio de utilización de antidiabéticos en España. *Sistema Nacional de Salud*. Madrid, España, 33 (1).
- Green, J., Bethel, A., Armstrong, P., Buse, J., Engel, S., Garg, J., Josse, R., Kaufman. K., Koglin, J., Korn, S., Lachin, J., Mcguire, D., Pencina, M., Standl, E., Stein, P., Suryawanshi, S., Van de Werf, F., Peterson, E. y Holman, R. (2015). Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicin*. Doi: 10.1056/nejmoa1501352.

Grossman, S. y Porth, C. (2014). Fisiopatología, alteraciones de la salud. Conceptos básicos. Wolters Kluwer. Pensilvania, Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN/ISSN. 9788416004164.

Fernández, B. (2010). Epidemiología de la diabetes en Costa Rica. Avances en diabetología. Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica.

Hernández, R., Fernández, C., y Baptista, P. (2014). Metodología de la investigación. México: McGrawHill. ISBN: 978-1-4562-2396-0.

Holman, R., Bethel, A., Mentz, R., Thompson, V., Lokhnygina, Y., Buse, J., Chan, J., Choi, J., Gustavson, S., Iqbal, N., Maggioni, A., Marso, S., Ohman, P., Pagidipati, N., Poulter, N., Ramachandran, A., Zinman, B. y Hernández, A. (2017). Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine. Doi: 10.1056/NEJMoa1612917.

Información fármaco terapéutica de la comarca (INFAC). (2014). Nuevos antidiabéticos: Luces y sombras, 22 (6).

Lazo, Y., y Delgado, D. (2012). Las incretinas: nueva alternativa terapéutica para el control glucometabólico de la diabetes mellitus de tipo 2. Cuba: MEDISAN.

Li, L., Shen, J., Bala, M., Busse, J., Ebrahim, S., Vandvik, P., Rios, L., Malaga, G., Wong, E., Sohani, Z., Guvatt, G. y Sun, X. (2014). Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. Doi: 10.1136.

- Mancera, J., Hormigo, A., Fernández, J., Baca, A., Aparicio, M. y Muñoz, L. (2013). Utilización de fármacos hipoglucemiantes en el ámbito de la atención primaria de Málaga durante los años 2008-2012. *Medicina de familia Semergen*. Málaga, España: Elsevier.
- Marso, S., Daniels, G., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J., Nauck, M., Nissen, S., Pocock, S., Poulter, N., Ravn, L., Steinberg, W., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R., y BusE, J. (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. Doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Mediavilla, J. (2014). Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. Actualización del tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Medicina de familia, Centro de Salud Burgos Rural Sur*. Burgos, España. 40 (2).
- Michaliszyn, S., Mari, A., Lee, S., Bacha, F., Tfayli, H., Farchoukh, L., Ferrannini, E., y Arslanian, S. (2014).  $\beta$ -cell function, incretin effect, and incretin hormones in obese youth along the span of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes. Doi: 10.2337/db13-1951.
- Miyakawa, M., Shimizu, T., Van, N., Thanh, P., Thi, P., Thi, T., Huu, N., Matsushita, Y., Kajio, H., Quang, V., y Hachiya, M. (2017). Prevalence, perception and factors associated with diabetes mellitus among the adult population in central Vietnam: a population-based, cross-sectional seroepidemiological survey. *BMC public health*. Doi: 10.1186/s12889-017-4208-9.
- Monami, M., Dicembrini, I. y Mannucci, E. (2014). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism y cardiovascular diseases*. Elsevier. Doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.017.

- Ochoa, C. (2012). El intestino delgado, las incretinas y el metabolismo glucídico en la diabetes mellitus. *Revista Cubana Alimentaria de Nutrición*. California, Estados Unidos. ISSN: 1561-2929.
- Olmo, E., Carrillo, M., y Aguilera, S. (2008). Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Sistema Nacional de Salud*. Madrid, 32 (1).
- Puig-Domingo, M., y Pellitero, S. (2015). *New therapies for type 2 diabetes mellitus*. Medicina Clínica. España: Elsevier.
- Pulido, H. (2015). Eficacia y seguridad de los activadores de incretinas en el tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). *Facultad de Ciencias para la Salud Farmacoterapia*. Universidad de Caldas.
- Quintanilla, C., y Zúñiga, S. (2010). El efecto de la incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Instituto Mexicano de Seguro Social*. Nuevo León, México.
- Reyes, F., Pérez, M., Figueredo, E., Ramírez, M., y Jiménez, Y. (2016). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo científico médico de Holguin*. Cuba. ISSN 1560-4381.
- Reyes, F., Pérez, M., Figueredo, E., Céspedes, Y., y Ardevol, E. (2015). Las incretinas como nueva opción terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Medicina*, 54 (2).
- Rosero, G. (2010). ¿Es la diabetes mellitus tipo 2 una enfermedad de tratamiento quirúrgico? *Revista Colombiana*, 25 (27).
- Russell-Jones, D. (s.f). *Mejora en el tratamiento de la diabetes con insulinas de última generación*. Guildford: Reino Unido. Medscape education.
- Sanchez, G. (2007). Historia de la diabetes. *Historia de la Medicina*. Gaceta médica boliviana.

- Sánchez, I., Martínez, A. (2009). Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal. *Avances en odontoestomatología*, 25 (5).
- Seino, Y., Kuwata, H., y Yabe, D. (2016). Incretin-based drugs for type 2 diabetes: Focus on East Asian perspectives. *Journal of Diabetes Investigation*. Doi:10.1111/jdi.12490.
- Scirica, B., Bhatt, D., Braunwald, E., Steg, G., Davidson, J., Hirshberg, B., Ohman, P., Frederich, R., Wiviott, S., Hoffman, E., Cavender, M., M.D., Udell, J., Desai, N., Mozenson, O., McGuire, D., Ray, K., Leiter, L. y Raz, I. (2013). Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. Doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
- Stempa, O. (2009). Incretinas: Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Revisión monográfica. *Revista de endocrinología y nutrición*, 17 (2).
- Maldonado, F. y DeFrozo, R. (s.f). *Semiología endocrina*. Facultad de Medicina Universidad de Bogotá.
- Spasov, A., y Chepljaeva, N. (2013). Potential of pharmacological modulation of level and activity of incretins in diabetes mellitus type 2. Department of pharmacology, volgograd state medical university. Doi: 10.1134/S199075081404009X.
- Tasyurek, H., Altunbas, H., Balci, M., y Sanlioglu, S. (2013). Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. Doi: 10.1002/dmrr.2501.
- Wu, S., Hopper, I., Skiba, M. y Krum, H. (2014). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: Meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. Doi: 10.1111/1755-5922.12075.