



Medicina U.P.B.  
ISSN: 0120-4874  
ISSN: 2357-6308  
revista.medicina@upb.edu.co  
Universidad Pontificia Bolivariana  
Colombia

Saldarriaga Betancur, Santiago  
Enfoque terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos. Más allá de una meta glucémica  
Medicina U.P.B., vol. 37, núm. 1, 2018, Enero-Junio, pp. 36-46  
Universidad Pontificia Bolivariana  
Colombia

DOI: <https://doi.org/10.18566/medupb.v37n1.a05>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=159054341004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Enfoque terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos. Más allá de una meta glucémica

Therapeutic approach to type 2 diabetes mellitus in adults: Beyond a glycemic goal / Enfoque terapêutico da diabetes mellitus tipo 2 em adultos. Além de uma meta glicêmica

Santiago Saldarriaga Betancur<sup>1</sup>

**Fecha de recibido:**

27 de abril de 2017

**Fecha de aprobación:**

28 de septiembre de 2017

### RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que cada día incrementa su incidencia y prevalencia. Se estima que más de 400 millones de personas tienen esta enfermedad y muchos desconocen su diagnóstico. La diabetes mellitus produce desenlaces microvasculares y macrovasculares desfavorables. A lo largo de los años se ha encontrado que el control intensivo de la glucemia tiene beneficios sobre los desenlaces microvasculares; sin embargo, no se había logrado demostrar desenlaces macrovasculares satisfactorios hasta los últimos años cuando gracias a nuevas moléculas se demostró dicho beneficio. Es por esto que el enfoque terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 ha cambiado, ahora no solo es lograr una meta en hemoglobina glicada (HbA1c), sino también lograr disminuir el riesgo cardiovascular con el objetivo de disminuir eventos micro y especialmente macrovasculares. En los últimos años se han identificado nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de esta entidad, con el desarrollo de moléculas que además de haber demostrado un control glucémico aceptable, también representan seguridad cardiovascular, incluso algunas han confirmado disminuir el riesgo cardiovascular. A lo largo del artículo se discute la importancia del riesgo cardiovascular en la población con diabetes mellitus tipo 2 y los esquemas terapéuticos disponibles para impactar sobre este riesgo.

**Palabras clave:** diabetes mellitus; enfermedades cardiovasculares; terapéutica.

### ABSTRACT

The incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus increase daily. It is estimated that more than 400 million people have this disease and many are unaware of it. Diabetes mellitus produces unfavorable microvascular and macrovascular outcomes. Over the years it has been found that intensive glycemic control has benefits over microvascular outcomes; however, it had not been possible to demonstrate satisfactory macrovascular outcomes until recent years when, thanks to new molecules, this benefit has been demonstrated. This is why the therapeutic approach of type 2 diabetes mellitus has changed, and no longer consists in simply achieving a goal in glycated hemoglobin (HbA1c), but also in reducing cardiovascular risk with the aim of decreasing micro and especially macrovascular events. In recent years, new therapeutic targets have been identified for the treatment of this entity, with the development of molecules that have demonstrated an acceptable glycemic control as well as cardiovascular safety; some have even been shown to decrease cardiovascular risk. This article discusses the importance of cardiovascular risk in people with type 2 diabetes mellitus and therapeutic options that have an impact on this risk.

**Keywords:** diabetes mellitus; cardiovascular diseases; therapeutics.

**Forma de citar este artículo:**  
Saldarriaga S. Enfoque terapéutico de la Diabetes Mellitus tipo 2 en adultos. Más allá de una meta glucémica. *Med U.P.B.* 2018;37(1):36-46.  
DOI:10.18566/medupb.v37n1.a05

1. Médico general, Grupo de investigación IDEAS (Innovación, Desarrollo y Avances en Endocrinología), Clínica Integral de Diabetes (CLID). Medellín, Colombia.

**Dirección de correspondencia:** Santiago Saldarriaga Betancur. Correo electrónico: salda712@hotmail.com

## RESUMO

A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença que cada dia aumenta sua incidência e prevalência. Se estima que mais de 400 milhões de pessoas tem esta doença e muitos desconhecem seu diagnóstico. A diabetes mellitus produz desenlaces microvasculares e macrovasculares desfavoráveis. Ao longo dos anos se há encontrado que o controle intensivo da glicemia tem benefícios sobre os desenlaces microvasculares; embora, não se havia conseguido demostrar desenlaces macrovasculares satisfatórios até os últimos anos quando graças a novas moléculas se demostrou dito benefício. É por isto que o enfoque terapêutico da diabetes mellitus tipo 2 há cambiado, agora não só é conseguir uma meta em hemoglobina glicada (HbA1c), senão também lograr diminuir o risco cardiovascular com o objetivo de diminuir eventos micro e especialmente macrovasculares. Nos últimos anos se há identificado novas dianas terapêuticas para o tratamento desta entidade, com o desenvolvimento de moléculas que ademais de haver demostrado um controle glicêmico aceitável, também representam segurança cardiovascular; inclusive algumas há confirmado diminuir o risco cardiovascular. Ao longo do artigo se discute a importância do risco cardiovascular na população com diabetes mellitus tipo 2 e os esquemas terapêuticos disponíveis para impactar sobre este risco.

**Palavras chave:** diabetes mellitus; doenças cardiovasculares; terapêutica.

## INTRODUCCIÓN

Gracias a los avances en la comprensión de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y nuevos estudios de seguridad cardiovascular, es preciso realizar una revisión actualizada de la bibliografía con el fin de hacer claridad en las estrategias terapéuticas disponibles. El abordaje terapéutico tiene que ser individualizado, orientado según el fenotipo (y quizás en un futuro al genotipo), integral e interdisciplinario. No solo se trata de lograr una meta de glucemia, sino también de abordar al paciente desde todas sus esferas, a partir de la educación como pilar del tratamiento y brindando un enfoque terapéutico dirigido a disminuir número de hipoglucemias y riesgo cardiovascular, con medidas hipolipemiantes, antihipertensivas, antiplaquetarias, disminución de peso, nutricionales, psicológicas/psiquiátricas, deporte, cese de tabaco y tamizaje de complicaciones<sup>1</sup>.

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 puede tener un retardo hasta de 12 años, por lo que aproximadamente un 18-30% de las personas con la enfermedad cursan con complicaciones microvasculares al momento del diagnóstico<sup>2</sup>. Gracias a estudios de cohorte prospectiva<sup>3</sup> y del efecto de la intervención de control inten-

sivo de glucosa<sup>4-7</sup> sobre desenlaces vasculares en población con diabetes mellitus tipo 2, se sabe que el manejo intensivo de glucosa disminuye las complicaciones microvasculares, como retinopatía, nefropatía y neuropatía, pero sin impactar de forma positiva en las complicaciones macrovasculares.

## DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La diabetes mellitus tipo 2 implica aumento en el riesgo de complicaciones macrovasculares como enfermedad coronaria (HR 2.0; IC 95% 1.83 – 2.19), enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico (HR 2.27; IC 95% 1.95 – 2.65) y muertes relacionadas a enfermedad vascular (HR 1.73; IC 95% 1.51 – 1.98)<sup>8</sup>; sin embargo, los estudios antes citados no han evidenciado que el control estricto de la glucosa disminuya la mortalidad cardiovascular, solo han confirmado reducción de la incidencia de infartos de miocardio.

En el año 2007 un metaanálisis que valoró los efectos cardiovasculares de la rosiglitazona<sup>9</sup> concluyó que este medicamento incrementa el riesgo de infarto de miocardio (OR 1.43 IC 95% 1.03–1.98;

P: 0.03) y muerte cardiovascular (OR 1.64 IC 95% 0.98–2.74; P: 0.06), por lo que la FDA dictaminó que todos los nuevos medicamentos hipoglucemiantes tienen que tener estudios de seguridad cardiovascular; es así como en el año 2013 se publicó el estudio SAVOR-TIMI 53<sup>10</sup> y EXAMINE<sup>11</sup>, ambos de moléculas pertenecientes al grupo de inhibidores de dipeptidil peptidasa – 4 (DPP-4), saxagliptin y alogliptin respectivamente, donde se evidenció que estos medicamentos cumplen con la condición de no inferioridad con respecto a placebo para un desenlace compuesto de eventos adversos cardiovasculares mayores, que abarca muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular; no obstante, se documentó incremento en el número de hospitalizaciones por falla cardiaca, lo que generó una alerta para este grupo farmacológico; sin embargo, en julio del 2015 el estudio TECOS<sup>12</sup> realizado con sitagliptin, otro inhibidor de DPP-4, demostró seguridad cardiovascular sin incrementar el riesgo de hospitalización por falla cardiaca, pero hasta este momento los estudios realizados no habían demostrado disminución en eventos macrovasculares.

En noviembre del año 2015 se publicó el estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>13</sup> (empagliflozina, inhibidor de SGLT-2) y posteriormente en el año 2016 los estudios LEADER<sup>14</sup> y SUSTAIN-6<sup>15</sup> (liraglutide y semaglutide respectivamente, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, GLP-1RA por sus siglas en inglés) donde se demostró disminución de eventos cardiovasculares mayores.

Aunque los estudios hayan evidenciado un efecto cardiovascular satisfactorio, por ahora la primera opción de tratamiento continúa siendo la metformina<sup>16,17</sup>, esto principalmente por su costo/efectividad y bajo riesgo de hipoglucemia. A continuación, se hace una breve descripción de la terapia farmacológica y su relación con riesgo cardiovascular.

## TERAPIA FARMACOLÓGICA

### Biguanida - metformina

La metformina es absorbida en el intestino delgado superior y se elimina por vía renal. El mecanismo de acción consiste en reducir la gluconeogénesis hepática mas no mejora la sensibilidad periférica a la insulina, retarda la absorción intestinal de glucosa, aumenta la liberación de GLP-1 e inhibe la liberación de glucagón<sup>18</sup>. Los efectos adversos de este medicamento son principalmente gastrointestinales como diarrea e intolerancia gástrica; además, se asocia a deficiencia de vitamina B 12 y se han descrito casos de acidosis láctica pero con una muy baja incidencia (<1/100 000). Se encuentra contraindicada en

pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

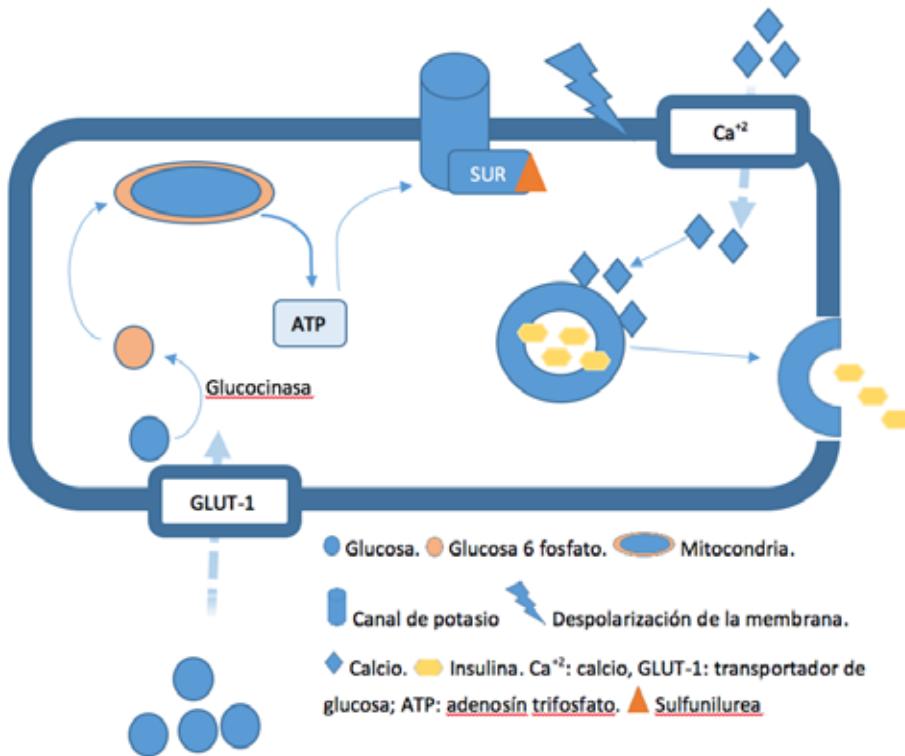
El estudio UKPDS-34<sup>19</sup>, metodológicamente cuestionable por sucurrir en error estadístico tipo 1, no administrar placebo y no ser doble ciego (condición que tiende a sobreestimar la eficacia del tratamiento)<sup>20</sup>, demostró en pacientes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2 una reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa (RR 0.64; IC 95% 0.45 – 0.91; p: 0.011) e infarto de miocardio (RR 0.61; IC 95% 0.41 – 0.89; p: 0.010), comparado con terapia basada solo en dieta<sup>19</sup>; sin embargo, un metaanálisis del 2012 demostró que la metformina no modifica significativamente la mortalidad por cualquier causa (RR 0.99; IC 95% 0.75 – 1.31); mortalidad cardiovascular (RR 1.05; IC 95% 0.67 – 1.64); infarto de miocardio (RR 0.90; IC 95% 0.74 – 1.09); accidente cerebrovascular (RR 0.76; IC 95% 0.51 – 1.14) ni complicaciones microvasculares (RR 0.83; IC 95% 0.59 – 1.17); por lo que se requieren más estudios que soporten la hipótesis de costo/beneficio que sostiene el uso de esta molécula como primera línea<sup>21</sup>.

### Sulfonilureas – glicazida, glimepiride, tolbutamida, gliquidone, glibenclamida

Este grupo de fármacos se absorbe en el intestino delgado, su administración debe ser 30 minutos antes de las comidas ya que la hiperglucemia aumenta la motilidad intestinal disminuyendo su absorción. Se elimina por vía renal principalmente, a excepción de gliquidone cuya excreción en un 95% es por vía biliar<sup>22</sup>. Actúan sobre la subunidad SUR-1 del canal de potasio aumentando la secreción de insulina. Cuando se administra de forma crónica, puede presentarse una menor secreción de insulina, esto debido a un fenómeno de regulación a la baja del receptor SUR en la célula β, efecto que desaparece luego de la suspensión por un período este medicamento<sup>22</sup>. Es de bajo costo y se ha asociado con aumento de peso (en promedio 2 Kg) e hipoglucemia<sup>23</sup>.

Fisiológicamente, la glucosa ingresa a la célula β pancreática donde es fosforilada por la glucocinasa convirtiéndola en glucosa 6-fosfato que luego se transforma en piruvato, el cual ingresa a la mitocondria y sirve como substrato para la formación de adenosín trifosfato (ATP), este cierra los canales de potasio dependientes de ATP lo que produce despolarización de la membrana con apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, esto genera entrada de calcio a la célula y estimula a los gránulos que almacenan la insulina para su liberación (Figura 1)<sup>24</sup>.

Algunos estudios sugieren que las sulfonilureas pueden alterar el preacondicionamiento isquémico en el contexto de infarto de miocardio, al interactuar con los receptores SUR-2A presentes en el miocardiocito, lo que aumenta



**Figura 1.** Mecanismo de acción de las sulfonilureas

la demanda energética por la célula muscular cardíaca e incrementa el tejido isquémico; sin embargo, hay un metaanálisis que no encontró asociación entre el uso de sulfonilureas y la incidencia de infarto de miocardio<sup>25</sup> y hay otro estudio<sup>22</sup> que incluso reporta una menor mortalidad (3.9%) con el uso de sulfonilureas luego de un infarto de miocardio, pero hay que hacer la salvedad que la mayoría de estos pacientes se encontraban en tratamiento con glicazide y glimepiride las cuales son más selectivas para el receptor SUR-1 (pancreático). La sulfonilurea de mayor acceso en Colombia es la glibenclamida la cual no es SUR-1 selectiva<sup>22</sup>. Por lo anterior, se cuenta con un posible efecto cardiovascular negativo en pacientes con infarto de miocardio y uso concomitante de sulfonilureas. Sería ideal contar con ensayos clínicos aleatorizados con una metodología dirigida a valorar desenlaces cardiovasculares con este grupo farmacológico para poder confirmar o descartar este efecto en la práctica clínica.

### Meglitinidas – repaglinida, nateglinida

El mecanismo de acción de este grupo es similar al de las sulfonilureas, pero con una efectividad menor y duración más corta. Se puede usar en pacientes que requieren

un hipoglucemiantes de corta acción como en aquellos que tienen un patrón de hiperglucemia postprandial<sup>23</sup>.

### Tiazolidinedionas – rosiglitazona, troglitazona, pioglitazona

Actúan incrementando la sensibilidad a la insulina al regular la síntesis de adiponectinas<sup>26</sup> por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, por sus siglas en inglés)  $\alpha$  y  $\gamma$ . La rosiglitazona y troglitazona agonizan el PPAR- $\gamma$ , ubicado en el tejido adiposo, células  $\beta$  pancreáticas (donde preservan su función), endotelio vascular, macrófagos y sistema nervioso central (donde estimula el apetito, mecanismo que favorece el aumento de peso sumado a retención de líquidos)<sup>23,27</sup>. La pioglitazona, además de activar el PPAR- $\gamma$ , agoniza el PPAR- $\alpha$  que se encuentra principalmente en el hígado (donde posiblemente ejerce un efecto benéfico sobre los lípidos)<sup>28</sup>, corazón, músculo esquelético y pared vascular.

A lo largo de la historia, este grupo farmacológico ha sido tema de discusión, inicialmente con la troglitazona al generar toxicidad hepática<sup>29</sup>; luego en el año 2005 con el estudio PROactive se confirmó que la pioglitazona tenía algunos desenlaces cardiovasculares favorables

(disminución del desenlace secundario: mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, excluyendo infarto silente o accidente cerebrovascular, (HR 0.84, IC 95% 0.72-0.98)<sup>30</sup>). Posteriormente, en el año 2007 se publicó un metaanálisis<sup>9</sup> de 42 estudios donde se comparó la incidencia de infarto de miocardio con el uso de rosiglitazona en comparación con metformina, insulina o placebo, encontrando para rosiglitazona un OR de 1.43 (IC 95% 1.03-1.98; p=0.03), pero este metaanálisis incurrió en el error de valorar desenlaces para los cuales no se habían diseñado los estudios (valoraron estudios fase 2 y fase 3 que son para evaluar la eficacia de la molécula en disminuir HbA1c, y no incluyen pacientes con riesgo cardiovascular elevado). Dos años después se encontró en el estudio RECORD con esta misma molécula que no se aumenta el riesgo cardiovascular, pero sí mostró un mayor riesgo de falla cardiaca al ser comparado con metformina y sulfonilureas (HR 2.10; IC 95% 1.35-3.27) y mayor riesgo de fracturas<sup>31</sup>. A pesar de que la rosiglitazona ha tenido desenlaces desfavorables, la pioglitazona ha demostrado ser eficaz y segura. En el momento se encuentra en desarrollo el estudio TOSCA-IT (Clinical Trials NCT00700856) el cual pretende valorar la incidencia de eventos cardiovasculares con el uso de pioglitazona frente a sulfonilureas; y se están estudiando otras moléculas agonistas dual de PPAR (Y y α) que buscan tener efecto hipoglucemiante e hipolipemiante.

## Incretinas

Este grupo hace referencia a los inhibidores de dipeptidil peptidasa – 4 (DPP-4) y a los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA por sus siglas en inglés), pero si se quiere ser “purista”, el grupo farmacológico que verdaderamente tiene un efecto incretina son los agonistas del receptor GLP-1.

Las incretinas son el péptido similar al glucagón tipo 1 secretado por la células L en el íleon distal y colon y el polipéptido insulinotrópico glucosa dependiente (GIP por sus siglas en inglés) secretado por las células K en el estómago, duodeno y yeyuno proximal<sup>32,33</sup>. Las incretinas tienen una vida media muy corta (1-2 minutos) ya que son degradadas por la DPP-4. Tienen acción biológica en varios órganos al unirse a sus receptores los cuales están acoplados a proteína G<sub>s</sub><sup>32,33</sup>:

- Páncreas: efecto en las células α, β y δ:
  - Célula α: el GIP estimula la liberación de glucagón y el GLP-1 inhibe la liberación de glucagón, siempre y cuando esté la glucemia  $\geq 70$  mg/dL<sup>34</sup> sin alterar la respuesta de esta como hormona contrarreguladora frente a la hipoglucemia.
  - Célula β: incrementa la síntesis de insulina y su liberación al aumentar la concentración de adenosín

monofosfato cíclico (AMPc) y calcio, de hecho, se encargan del 70% de la liberación postprandial de insulina<sup>34</sup>. Además, en animales, aumenta la proliferación de estas células y disminuye su apoptosis.

- Célula δ: el GLP-1 promueve la liberación de somatostatina. Aunque aún no se conoce con claridad, se ha relacionado el efecto inhibidor de la liberación de glucagón por parte del GLP-1 a un posible efecto “somatostatina dependiente”.

- Hígado: disminuye la producción de glucosa.
- Tejido adiposo: aumenta la lipogénesis.
- Músculo: aumenta la captación y almacenamiento de glucosa.
- Cerebro: disminuye el apetito y la muerte neuronal.
- Estómago: disminuye el vaciamiento gástrico.
- Corazón: mejora la función cardiaca.
- Endotelio: mejora la función endotelial confiriendo un efecto protector renal y cardiaco.

Los inhibidores de DPP-4 potencian el efecto fisiológico de las incretinas. En nuestro medio se cuenta con sitagliptina, linagliptina, saxagliptina y vildagliptina<sup>35</sup>. Estos medicamentos tienen un efecto neutro sobre el peso con un riesgo mínimo de hipoglucemia y se pueden administrar en pacientes con enfermedad renal crónica (teniendo presente la tasa de filtración glomerular, ya que a excepción de linagliptin, los demás requieren ajuste renal)<sup>36</sup> e insuficiencia hepática (linagliptina-sitagliptina).

Este grupo farmacológico cuenta con perfil de seguridad cardiovascular demostrado en los estudios SAVOR-TIMI 53<sup>10</sup>, EXAMINE<sup>11</sup>, TECOS<sup>12</sup> como se mencionó al inicio de la revisión; haciendo la salvedad que en el SAVOR-TIMI 53<sup>10</sup> se presentó un incremento de la hospitalización por falla cardiaca (HR 1.27; IC 95%, 1.07 – 1.51; p=0.007). Pueden ser usados como tratamiento de segunda o tercera línea dependiendo del perfil del paciente y sus comorbilidades, o incluso como primera línea en caso de que no tolere la metformina<sup>35</sup>. En el momento se están desarrollando otros estudios que valoran eventos cardiovasculares mayores como desenlace primario, entre ellos el CAROLINA (Clinical Trials NCT01243424) y CARMELINA (Clinical Trials NCT01897532).

Los agonistas del receptor de GLP-1 no son degradados por la DPP-4<sup>32</sup> y se clasifican según la duración de su acción: corta acción (exenatide y lixisenatide) y larga acción (dulaglutide, albiglutide, liraglutide, semaglutide). Disminuyen el peso y HbA<sub>1c</sub> con bajo riesgo de hipoglucemia demostrado en los estudios LEADER<sup>14</sup>, SUSTAIN-6<sup>15</sup>, SCALE<sup>37</sup>, entre otros. Los principales efectos adversos son gastrointestinales como diarrea, náusea y emesis<sup>23</sup>, que tienden a desaparecer en un corto período de tiempo.

Los estudios LEADER<sup>14</sup> y SUSTAIN-6<sup>15</sup> compararon el uso de liraglutide frente a placebo y de semaglutide

contra placebo, respectivamente, más tratamiento estándar según protocolos locales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida. La población de los estudios tenía múltiples comorbilidades pero con un esquema terapéutico óptimo; y a pesar de que estaban siendo bien tratados, se lograron desenlaces cardiovasculares favorables impactando sobre riesgo cardiovascular residual.

En el estudio LEADER<sup>14</sup> se logró una disminución del desenlace primario (eventos adversos cardiovasculares mayores) de 13% (HR 0.87; IC 95% 0.78–0.97;  $p<0.001$  para el propósito de no inferioridad y  $p=0.01$  para superioridad; Número Necesario a Tratar (NNT): 55 por 3.8 años, IC 95% 30.9 – 235.2) y disminución de la mortalidad cardiovascular en un 22% (HR 0.78; IC 95% 0.66–0.93;  $p=0.007$ ; NNT: 80 por 3.8 años, IC 95% 46.1 – 286.7); y para el SUSTAIN-6 [15] una disminución en el desenlace primario (eventos adversos cardiovasculares mayores) de 26% (HR 0.74; IC 95% 0.58–0.95;  $p<0.001$  para el propósito de no inferioridad; NNT: 44 por 2 años, IC 95% 24.3 – 207.5) y baja en accidente cerebrovascular en un 39% (HR 0.61; IC 95% 0.38–0.99;  $p=0.04$ ; NNT: 98 por 2 años, IC 95% 49.5 – 2521.7); sin embargo, no tuvo impacto favorable sobre mortalidad cardiovascular. Cabe mencionar que el LEADER<sup>14</sup> tuvo una tendencia estadísticamente no significativa de empeorar la retinopatía; mientras que el SUSTAIN-6<sup>15</sup> se confirmó mayor incidencia de complicaciones de retinopatía (HR 1.76; IC 95% 1.11–2.78;  $p=0.02$ ; número necesario para un evento adverso (NNH por sus siglas en inglés): 79 por 2 años, IC 95% 43.1 – 430.8), esto, posiblemente relacionado a la gran potencia que tienen estos medicamentos en disminuir la  $\text{HbA}_{1c}$ .

En el estudio ELIXA<sup>38</sup> con lixisenatide se cumplió el propósito de no inferioridad pero no de superioridad en comparación con placebo con respecto al desenlace primario (eventos adversos cardiovasculares mayores), muy probablemente porque la población era de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que habían tenido un evento coronario en los últimos 180 días, y además esta molécula es menos potente que los agonistas de larga acción.

### Inhibidores de SGLT-2 – dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin

El cotransportador Sodio Glucosa Tipo 2 (SGLT-2) ubicado en la porción S1 del túbulo contorneado proximal se encarga de reabsorber la glucosa en un 90%, al inhibir este receptor se incrementa la excreción renal de glucosa con pérdida urinaria de calorías que lleva a disminución de peso<sup>23,39</sup>. Estos medicamentos tienen un riesgo muy bajo de producir hipoglucemias, pero incrementan el riesgo de infecciones urinarias y genitales y en

menor medida de cetoacidosis diabética euglucémica<sup>40</sup>.

En consideración a los inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) y compromiso cardiovascular se destaca el estudio EMPA-REG OUTCOME [13], que comparó empagliflozin con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular y  $\text{HbA}_{1c}$  entre 7–10%, donde el 99% de los pacientes tenía enfermedad cardiovascular establecida, para un desenlace primario compuesto consistente en eventos adversos cardiovasculares mayores, el cual se redujo en un 14% (HR 0.86; IC 95% 0.74–0.99;  $p=0.04$  para superioridad; NNT 62 por 3.1 años, IC 95% 31.1 – 2150.9), secundario a disminución de muerte cardiovascular en un 38% (HR 0.62 IC 95% 0.49–0.77;  $p < 0.001$ ; NNT 46 por 3.1 años IC 95% 30.3 – 90.3); además demostró disminución de hospitalización por falla cardíaca en un 35% (HR 0.65; IC 95% 0.50–0.85;  $p = 0.002$ ; NNT 73 por 3.1 años, IC 95% 43.3 – 218.5). Al igual que el LEADER<sup>14</sup> y SUSTAIN-6<sup>15</sup>, la población tenía un tratamiento óptimo de las comorbilidades y aun con lípidos y cifras tensionales en metas, uso de estatinas, antiagregante plaquetario, entre otros tratamientos, se logró disminuir el número de eventos adversos cardiovasculares mayores con impacto en riesgo cardiovascular residual.

El estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>13</sup> excluyó pacientes con enfermedad renal estadio 4 y 5, es probable que con esta tasa de filtración glomerular el medicamento pierda efectividad. Cabe resaltar que un análisis post hoc<sup>41</sup> de los desenlaces renales del EMPA-REG OUTCOME documentó que la empagliflozina logró estabilizar la caída de la TFG, con una disminución de la progresión de nefropatía en un 39% (HR 0.61; IC 95% 0.53–0.70;  $p < 0.001$ ; NNT: 16).

Con respecto a dapagliflozin se publicó el estudio DURATION-8<sup>42</sup> el cual es un ensayo clínico de eficacia y seguridad, pero para efectividad en cuanto a incidencia de eventos macrovasculares mayores, se encuentra en proceso el estudio DECLARE-TIMI58 (NCT01730534).

En cuanto a canagliflozin se publicó el estudio CANVAS<sup>43</sup> cuya población fue de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular y la intervención fue canagliflozin en comparación con placebo. Se logró una disminución del desenlace primario compuesto de eventos adversos cardiovasculares mayores en un 14% (HR 0.86; IC 95% 0.75–0.97;  $p<0.001$  para el propósito de no inferioridad y  $p=0.02$  para superioridad; NNT: 218 por año, IC 90% 117.4 – 1462.3); sin embargo, se debe hacer énfasis en que los componentes del desenlace primario no son estadísticamente significativos. Es importante hacer mención a los efectos adversos presentados en este estudio, especialmente de amputaciones 6.3 frente a 3.4 por cada 1000 pacientes ( $p < 0.001$ ; NNT: 345 por año, IC 95% 207.2 – 1025.9), fracturas 15.4 frente a 11.9 por cada 1000 pacientes ( $p=0.02$ ; NNT: 286 por año,

IC 95% 148.9 – 3519.3) e infección genital en hombres de 34.9 frente a 10.8 por cada 1000 hombres (p <0.001 NNT 42 por año, IC 95% 35.4 – 50.1) y en mujeres de 68.8 frente a 17.5 por cada 1000 mujeres (p<0.001; NNT: 20 por año, IC 95% 17.6 – 21.9).

## Insulinas

Son el grupo farmacológico que más disminuyen la HbA<sub>1c</sub>; reducen la glucotoxicidad y preservan la función de la célula  $\beta$  cuando son usados de forma temprana en diabetes mellitus tipo 2<sup>44</sup>; sin embargo, producen aumento de peso y tienen un riesgo incrementado de generar hipoglucemia<sup>23</sup>. Se dividen en insulinas humanas y análogas de insulina y se clasifican según la duración de su acción (Tabla 1)<sup>16,45,46</sup>.

En cuanto a la eficacia de la insulina humana de acción intermedia (NPH) contra los análogos de insulina de larga acción (glargina y detemir), una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis publicada en Cochrane<sup>47</sup>, encontró que no hay diferencias en la eficacia de la una o la otra en cuanto a reducción de HbA<sub>1c</sub>, pero sí hay una disminución estadísticamente significativa de las hipoglucemias nocturnas con el uso de análogos de la insulina.

En cuanto a insulinas y eventos macrovasculares, en el estudio DEVOTE<sup>48</sup> que se realizó en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal crónica, comparó la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores de la insulina degludec frente a insulina glargina U100, sin lograr significancia estadística para el desenlace primario compuesto a favor de algún tipo de intervención frente a la otra (HR: 0.91; IC 95% 0.78 – 1.06; p<0.001 para no inferioridad).

También se cuenta con el estudio ORIGIN<sup>49</sup> que comparó la insulina glargina con terapia estándar en pacientes con prediabetes, diabetes mellitus tipo 2 o

prediabetes y factores de riesgo cardiovascular, para un desenlace primario compuesto de eventos adversos cardiovasculares mayores. En el análisis por subgrupos, la población con diabetes mellitus tipo 2 tuvo un efecto neutro para el desenlace primario (HR 1.03, IC 95% 0.94 – 1.14; p=0.82). Un metaanálisis publicado en el año 2016 que incluyó 18 599 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, comparó la incidencia de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio entre insulina en comparación con otro medicamento hipoglucemante sin encontrar un efecto benéfico sobre los eventos adversos descritos<sup>50</sup>.

## ¿Metformina, GLP-1RA o iSLGT-2?

Es indiscutible que la evidencia avala el uso de GLP-1RA o iSLGT-2 sobre el de la metformina, incluso el raciocinio fisiopatológico es favorable a los nuevos medicamentos, un claro ejemplo de esto es que los agonistas del receptor de GLP-1 actúan en 6 componentes del octeto ominoso mientras que la metformina solo en 1 (inhibir la producción hepática de glucosa)<sup>51</sup>. Además, la metformina tiene un efecto neutro sobre el peso, mientras que los GLP-1RA e iSLGT-2 disminuyen el peso, condición que contribuye al riesgo cardiovascular.

Sin lugar a dudas los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2 son más costosos que la metformina; sin embargo, un análisis de costos realizado por la Asociación Americana de Diabetes del año 2012 demostró que solo el 12% del costo de la diabetes mellitus tipo 2 parte de los medicamentos hipoglucemiantes, la gran mayoría del costo de la atención de la diabetes se relaciona con el desarrollo de complicaciones vasculares diabéticas, y la enfermedad cardiovascular contribuye con el 50% de ese costo; además, el costo del tratamiento de las complicaciones de diabetes excede en un 50% el de los medicamentos hipoglucemiantes<sup>51,52</sup>.

**Tabla 1.** Insulinas disponibles en Colombia

<b>Tipo</b>	<b>Acción</b>		<b>Presentación</b>	<b>Inicio (h)</b>	<b>Pico (h)</b>	<b>Duración (h)</b>
Humana	Corta	Regular	U-100	0.5-1	2-4	6-8
	Intermedia	NPH	U-100	1-3	6-8	12-16
		Glulisina	U-100			
	Corta	Lispro	U-100	0.25	~1	3-4
Análogo		Aspart	U-100			
		Glargina	U-100		no tiene	29
	Larga		U-300		12-16	32-34
		Detemir	U-100	1	3-9	6-24
		Deludec	U-100		9	~25

**Tabla 2.** Medicamentos disponibles en Colombia para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Grupo	Molécula	Presentación (mg)	Forma farmacéutica	↓HbA <sub>1c</sub>	Dosis (mg/día)	Riesgo de Hipoglucemia	Peso	RCV
							MACE	HF
Biguanida	Metformina	500, 750, 850, 1000	Tabletas	1-2%	850 – 2000	Bajo	-/†	-
Sulfonilureas	Glibenclamida	5	Tabletas	>1%	5 – 20	Moderado	†	-
	Glicazida	30, 60, 80	Tabletas		30 – 120			-
	Glimepiride	2, 4			2 – 8			-
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	30	Tabletas	1%	15 – 30	Bajo	†	-
	Sitagliptina	50, 100			100			-
iDPP-4	Saxagliptina	25, 5	Tabletas	0.7%	5	Bajo	-	†
	Vildagliptina	50			50 – 100			-
	Linagliptina	5			5			-
	Exenatide	2	Vial, pen	~1%	2/semana			
GLP-1RA	Lixisenatide	0.05/mL 0.1/mL	Pen		0.01 – 0.02	Bajo	↓	-
	Liraglutide	6/mL	Pen	>1%	1.2 – 1.8			-
	Dulaglutide	0.75/0.5 mL 1.5/0.5 mL	Pen		0.75 – 1.5			-
iSGLT2	Canagliflozina	100, 300	Tabletas	>1%	100 – 300			
	Dapagliflozina	5, 10			5 – 10	Bajo	↓	↓
	Empagliflozina	10, 25			10 – 25			
	Regular	U-100/mL	Vial					
	NPH	U-100/mL						
	Glulisina	U-100/mL						
	Lispro	U-100/mL						
	Aspart	U-100/mL	Vial, pen	1.5-2%	4 U/día*	Alto	†	-
Insulinas	Glargina	U-100/mL, U-300/mL				No meta:		
	Detemir	U-100/mL				3. Basal-bolo: 50-50%		
	Deglucelc	U-100/mL	Pen			*Titular 10-15%		

iDPP-4: inhibidores de dipeptidil peptidasa 4; GLP-1RA: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; U: unidades; RCV: riesgo cardiovascular; MACE: evento adverso cardiovascular mayor; HF: hospitalización falla cardíaca. Tabla elaborada por el autor según la revisión de las referencias 16, 23, 53-55 del texto.

La población de los estudios LEADER, SUSTAIN-6, EMPA-REG OUTCOME y CANVAS, es una población con alto riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecido, por lo que quizás en esta población justifique, desde el punto de vista costo/beneficio, el uso de GLP-1RA o iSGLT2 sobre el uso de metformina; no obstante, queda la gran pregunta de si se tiene igual relación costo/beneficio en los pacientes sin riesgo cardiovascular que justifique el uso de estas moléculas o si la metformina continúa siendo la primera línea en ellos.

Aunque a grandes rasgos se cree que los GLP-1RA e iSGLT-2 disminuyen los costos del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, al reducir las complicaciones vasculares, se debe realizar un nuevo análisis de costos dado que el estudio realizado data del 2012, época anterior a los GLP-1RA e iSGLT-2, para poder concluir con certeza que el uso de estos medicamentos disminuye los costos del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En la Tabla 2 se hace un breve recuento de los grupos farmacológicos disponibles en Colombia y sus características principales<sup>16,23,53-55</sup>.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 debe ser individualizado teniendo como principio la educación. Se

debe cambiar el pensamiento “glucocéntrico” y modificar el algoritmo terapéutico del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; ahora, toda conducta tomada debe ser desde un fundamento integral de la condición basal de cada paciente, teniendo presente sus comorbilidades para dirigir el esquema terapéutico.

A pesar de que la mayoría de las guías recomiendan el uso de metformina como primera línea, en ciertos pacientes puede que sea costo/efectivo el uso de GLP-1RA o iSGLT2 al disminuir las complicaciones vasculares de la diabetes.

## DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero dar un agradecimiento muy especial al doctor Alex Ramírez y al Dr. Andrés Palacio por la revisión de este manuscrito y a todo el grupo de la Clínica Integral de Diabetes (CLID) por su gran aporte a mi formación tanto personal como académica.

## REFERENCIAS

1. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau, J, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2252–2261.
2. Bansal D, Gudala K, Esam HP, Nayakallu R, Vyamusani RV, Bhansali A. Microvascular complications and their associated risk factors in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Chronic Dis* 2014;4:1-7.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven P, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
6. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
7. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617–622.
8. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–2471.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
11. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenfelz RM, Bakris GL. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335.

12. Green JB, Bethel A, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;74:1094.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann J, Nauck M, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
16. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Sec. 8. In *Standards of Medical Care in Diabetes* 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1):S64-S74.
17. Inzucchi SE. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? No! Metformin should remain the foundation therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:1128-1132.
18. Ferrannini E. The target of metformin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1547-1548.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
20. Boussageon R. Metformin in type 2 diabetes: Where is the evidence? *Ann Clin Exp Metabol* 2016;1:1002.
21. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
22. Sola D, Rossi L, Piero G, Maffioli P, Bigioccia M, Mella R, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2015;11,4:840-848.
23. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017;389:2239-2251.
24. West H, Prosk P. Molecular action of sulphonylureas on KATP channels: A real partnership between drugs and nucleotides. *Biochem. Soc. Trans* 2015;43:901-907.
25. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;15:938-953.
26. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue--understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:386-395.
27. Lu M, Sarruf DA, Talukdar S, Sharma S, Li P, Bandyopadhyay G, et al. Brain PPAR-γ promotes obesity and is required for the insulin-sensitizing effect of thiazolidinediones. *Nat Med* 2011;17:618-622.
28. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse J, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547. DOI: 10.2337/diacare.28.7.1547-1554.
29. Smith M. Mechanisms of troglitazone hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2003;16:6.
30. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
31. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-2135.
32. Kawanami D, Matoba K, Sango K, Utsunomiya K. Incretin-based therapies for diabetic complications: Basic mechanisms and clinical evidence. *Int J Mol Sci* 2016;17:E1223.
33. Joao AL, Reis F, Fernandes R. The incretin system ABCs in obesity and diabetes—novel therapeutic strategies for weight loss and beyond. *Obes Rev* 2016;17:553-572.
34. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-1439.
35. Agudelo Y, Burgos AJ, Díaz AJ, Pinilla AE. Inhibidores de dipeptidil dipeptididasa-IV: de la teoría a la práctica. *Rev Fac Med* 2015;63:259-270.
36. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: Focus on vildagliptin. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2013;6:161-170.
37. Sunyer XP, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257.
39. De Fronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews Nephrology* 2017;13:11-26.
40. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:140-151.
41. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334.

42. Frías JP, Guja C, Hardy E, Azazuddin A, Dong F, Ôhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapaglifl ozin once daily versus exenatide or dapaglifl ozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): A 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;4:1004–1016.
43. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
44. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753–1760.
45. Atkinson MA. Type 1 diabetes mellitus. *Williams textbook of Endocrinology*. 13th edition, Elsevier 2016, pp. 1451-1483.
46. Tresiba (insulin degludec) [prescribing information]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; December 2016. Disponible en <https://www.tresibapro.com/>
47. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, et al. A Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;2:CD005613.
48. Marso SP, McGuire DR, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-732.
49. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
50. Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, Pigache C, Zerbib Y, Regnault F, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocrine Disorders* 2016;16:39.
51. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? Yes! GLP-1 RAs should replace metformin in the type 2 diabetes algorithm. *Diabetes Care* 2017;40:1121–1127.
52. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013;36:1033–1046.
53. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. 2016.
54. Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. *Williams textbook of Endocrinology*, Elsevier 2016, 13th edition, pp. 1386–1450.
55. Reusch JEB, Manson JE. Management of type 2 diabetes in 2017 getting to goal. *JAMA* 2017;317:1015-1016.