



Antidiabéticos orales

L. Mateos Polo, J. C. Hernández Criado, N. Cubino Bóveda y A. García Mingo

Servicio de Medicina Interna I. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, España.

Introducción

En la diabetes mellitus (DM) los objetivos fundamentales del tratamiento son mantener una vida diaria “normal” y activa, dentro de las posibilidades de cada diabético, y al mismo tiempo prevenir y retrasar las complicaciones microvasculares y la aparición de enfermedad aterosclerótica: isquemia miocárdica, isquemia cerebral y angiopatía periférica. El *National Cholesterol Education Program* (NCEP) en su III informe¹ situó a la DM en el mismo plano de riesgo cardiovascular que ocupa la cardiopatía isquémica establecida, la aterosclerosis carotídea asintomática, el aneurisma aórtico y la vasculopatía periférica, equiparando la intensidad del tratamiento y la forma de prevenir la enfermedad vascular del diabético como si se tratara de la prevención secundaria de las otras enfermedades aterogénicas.

Existen varios metaanálisis que demuestran que en la DM tipo 2 el tratamiento intensivo de los 3 factores de riesgo cardiovascular (hiperglucemia, hipertensión y dislipemia) reduce significativamente la morbimortalidad cardiovascular^{2,3}. Se sabe que para lograr estos objetivos tan ambiciosos para el control metabólico de la DM tipo 2 (y si no de todos los factores de riesgo cardiovascular) se debe mantener una hemoglobina glucada (HbA1c) menor del 7% (lo que equivale a decir que se debe mantener una glucemia media durante las 24 horas alrededor de 130 mg/dl)⁴. Es conveniente recordar en este sentido que para la diabetes tipo 1 el mantenimiento de una HbA1c en torno al 7% redujo en más de un 60% las complicaciones microvasculares⁵ y que ya el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study Group*) demostró que en los diabéticos tipo 2 por cada descenso del 1% en el nivel de la HbA1c se reducía en un 21% cualquier evento relacionado con el proceso de base (fig. 1).

Es probable que muchos años antes de que un paciente sea catalogado definitivamente de diabético tenga una glucemia basal alterada (GBA) ≥ 100 y ≤ 126 mg/dl y/o una intolerancia oral a la glucosa (ITG): glucemia ≥ 140 ≤ 200 mg/dl; en ellos la morbimortalidad está claramente elevada y por tanto es necesario adelantarse en las medidas correctoras⁶.

PUNTOS CLAVE

- Los antidiabéticos orales son un pilar básico de la diabetes tipo 2.
- Se clasifican en cuatro grupos: sensibilizadores de la insulina, secretagogos, inhibidores de la absorción de carbohidratos e incretinas.
- La metformina junto con los cambios de vida son el primer escalón del tratamiento de los diabéticos tipo 2 sean o no obesos.
- En segundo nivel existen dos fármacos: las glitazonas y las sulfonilureas.
- Las glinidas, los inhibidores de la acarbossa están indicados en casos seleccionados y en asociación con los anteriores.
- Los incretinmiméticos, análogos del glucagón y los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo IV se propugnan como un escalón previo a la insulinización o en casos de intolerancia a metformina y sulfonilureas.
- Considerar que los efectos colaterales más importantes son la hipoglucemia y las alteraciones intestinales.

A finales de 2007 contamos con 6 grupos terapéuticos que integran el arsenal de antidiabéticos orales:

1. β secretagogos o insulinosecretores con 2 clases de fármacos: las sulfonilureas (SU) y las metiglinidas (MG).
2. Fármacos insulinosensibilizadores constituidos por las biguanidas y las glitazonas.
3. Inhibidores de las α -glucosidasas intestinales: acarbossa y miglitol.
4. Análogos del glucagón (GLP-1): exenatide y liraglutide.
5. Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo IV (DPP-IV): sitagliptina y vidagliptina.
6. Antagonistas de la interleucina 1: ankinra (aún no comercializada en nuestro país).

Fármacos secretagogos

Sulfonilureas

Las SU derivan del ácido sulfónico. Desde los años cincuenta se vienen usando en el tratamiento de la DM tipo 2, por tanto, es el grupo más antiguo y más ampliamente usado.

Mecanismo de acción

Conocido desde hace solamente 12 años, es la estimulación de la secreción de insulina a través de su unión al receptor SUR-1 de la célula β , induciendo el cierre del canal de K y

la apertura del canal de Ca que a su vez activan proteínas dependientes del calcio y responsables de la secreción de insulina⁷. Por tanto, la eficacia de las mismas depende del grado de “reserva pancreática”; ésta puede estimarse a través de la glucemia basal y del tiempo de duración de la enfermedad.

Perfil del grupo

Abarca tres generaciones, siendo la clorpropamida, aún en uso en España, la representante del primer grupo, con vida media larga y escasa potencia sobre el receptor SUR-1. Las de segunda generación son más potentes, de acción más rápida, con vida media intermedia; las de tercera generación alcanzan las 24 horas. Actualmente está comercializada en España la asociación de una SU de tercera generación (glimepiride) con una glitazona (rosiglitazona) y, desde febrero de 2008, con la pioglitazona. Las SU no modifican la presión arterial ni el perfil lipídico. No existe ningún estudio que demuestre la reducción de eventos cardiovasculares en los diabéticos tipo 2 en tratamiento con SU⁸. De hecho, es necesaria su sustitución ante cualquier evento coronario. A pesar de todo, son fármacos bastante eficaces y reducen la HbA1c entre el 1-2% (tabla 1).

Efectos secundarios

La hipoglucemia (aunque sea una manifestación propia del mecanismo de acción) es el efecto adverso más frecuente. En el estudio UKPDS se constató al menos un episodio anual de hipoglucemias en el 20% de los pacientes⁹. La frecuencia está íntimamente relacionada con el nivel de glucosa en sangre y depende además de sus características farmacocinéticas y de la presencia de insuficiencia renal o hepática, especialmente si se trata de personas de edad avanzada. La incidencia de hipoglucemia leve-moderada se estima entre el 2 y el 4% y entre el 0,2-0,4/1.000 pacientes/año para las de grave intensidad. La ganancia de peso, similar en todas las clases de SU, se alcanza a los 6 meses con estabilización posterior y es de alrededor 3 a 4 kg de peso¹⁰. La hiponatremia dilucional y el “efecto antabús”, reacciones cutáneas alérgicas, anemia hemolítica y trombocitopenias inmunes, así como grados diferentes de aplasia medular son más raros y dependen de la SU usada.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones son: DM tipo 1, embarazo, lactancia, alergia a grupos con SH, todas las situaciones de cetosis, an-

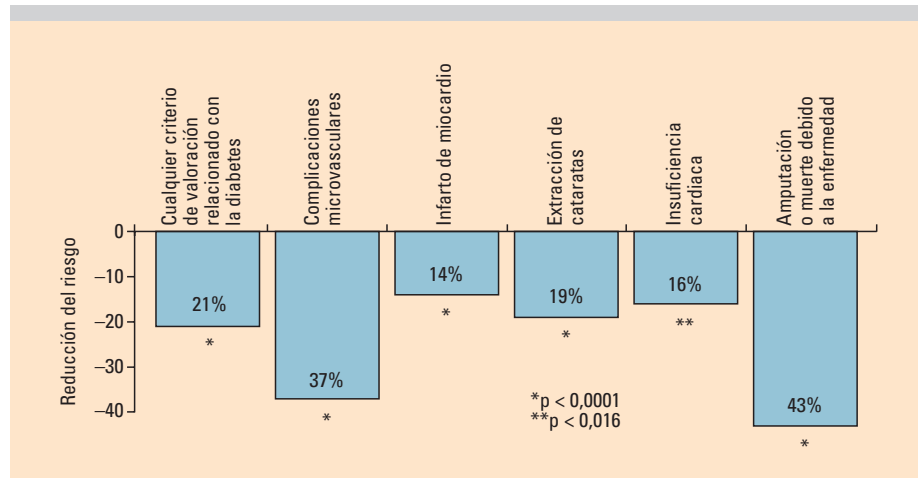


Fig. 1. Beneficios de una disminución de 1 punto en la hemoglobina glucada (HbA1c). Extraída de Stratton IM, et al⁴.

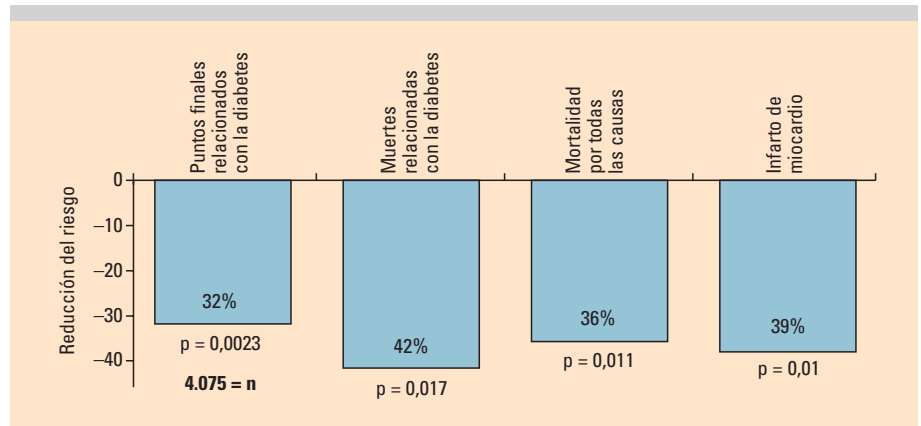


Fig. 2. Beneficios de metformina en los pacientes con diabetes tipo 2 y sobrepeso. *En comparación con grupo de tratamiento convencional. Modificada de Grupo del Estudio Prospectivo sobre Diabetes del Reino Unido (UKPDS 34). Lancet. 1998; 352:854-65.

TABLA 1

Sulfonilureas: clases, presentación, nombre comercial y dosis/diaria

	Nombre comercial	Presentación	Dosis/día
1.ª generación			
Clorpropamida	Diabinese®	250	125-750
2.ª generación			
Glibenclamida	Daonil®, Euglucón®	5	2,5-15
Glicacida	Diamicrón®	80	40-160
Glicacida MR	Uni-Diamicrón®	30	30-120
Glipentida	Staticum®	5	2,5-15
Glipizida	Gliabinese®, Minodiab®	5	2,5-15
Gliquidona	Glurenor®	30	20-90
3.ª generación			
Glimepirida	Amaryl®, Roname®	2-4	1-6

tecedentes de aplasia medular o alteraciones inmunes, insuficiencia renal (se puede usar la gliquidona por su vía de excreción predominante hepática) y/o hepática de grado moderado/grave.

TABLA 2

Metiglinidas: tipos, nombre farmacológico y comercial, y dosis diaria

	Nombre comercial	Presentación	Dosis/día
Repaglinida	Novonorm®, Prandin®	0,5-1-2	1,5-12
Nateglinida	Starlix®	60-120-180	180-540

Metiglinidas

Son al igual que las SU, secretagogos, uniéndose al mismo receptor SUR-1 pero en lugar diferente. La rapidez en el comienzo de su acción implica la estimulación de la secreción precoz de la insulina, pero por su cinética (vida plasmática corta) es más eficaz sobre la glucemia posprandial. La eficacia global reductora del nivel glucémico y de la A1c son similares a las de las SU. La nateglinida es la menos potente y en Europa su uso está restringido al tratamiento combinado con metformina¹¹. Ambas precisan ser administradas en 3 dosis diarias y de forma preprandial.

La *tasa de hipoglucemia* es igual a las SU (16%) pero la incidencia de hipoglucemias interprandiales y graves fue menor⁸, al igual que la ganancia de peso. Este dato junto con su excreción fundamentalmente hepatobiliar las hace candidatas a su uso en casos de insuficiencia renal. De igual forma, ciertos medicamentos que interfieren con el CYP2C8 y con el CYP3A a nivel hepático, como el gemfibrocil e itraconazol, potencian sus efectos¹². Los beneficios de actuar fundamentalmente sobre la glucemia posprandial, considerada como factor de riesgo cardiovascular independiente, están todavía pendientes de confirmar¹³ (tabla 2).

Fármacos insulinosensibilizadores

Biguanidas

La metformina, prácticamente la única superviviente de este grupo (la fenformina y la buformina fueron retiradas por acidosis láctica), es un fármaco en realidad “normoglucemian-te” y no hipoglucemian-te.

Mecanismo de acción

Su *modo de acción* es reducir la producción hepática de glucosa (la neoglucogénesis), sensibilizar al músculo y al hígado a la acción de la insulina para aumentar la captación de glucosa, sin estimular la secreción de insulina pancreática. Recientemente se ha demostrado, tras 5 décadas de uso, que su acción es ejercida por estimulación de las proteínas dependientes de la adenosina (AMPK)¹⁴. Por su *mecanismo de acción*, por tanto, no produce hipoglucemias ni tampoco aumento de peso como las SU (tabla 3). Estos datos, asociados a la posibilidad de usarla en monoterapia y/o en combinación con todos los grupos terapéuticos disponibles en la actualidad, a la mejoría del perfil lipídico (disminuye los triglicéridos [TG], el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [LDL] y aumenta las lipoproteínas de alta densidad [HDL]), y la reducción absoluta de eventos cardiovasculares^{8,9,10,14} ha supuesto que la metformina

TABLA 3

Comparación de los efectos de la metformina y sulfonilureas según los resultados de los 3 estudios del Grupo Británico de Diabetes

	Metformina*	Sulfonilurea
¿Reduce la HbA1c? ^{1,2}	✓	✓
¿Menor riesgo microvascular? ^{1,2}	✓	✓
¿Mejora significativamente los eventos macrovasculares? ^{1,2}	✓	✗
¿No causa un aumento de peso? ^{1,2}	✓	✗
¿Bajo potencial de hipoglucemia? ^{1,3}	✓	✗
¿Mantiene el control glucémico? ³	✗	✗

*Sólo pacientes con sobrepeso

¹Grupo UKPDS. Lancet. 1998;352:854-65.

²Grupo UKPDS. Lancet. 1998;352:837-53.

³Grupo UKPDS. Diabetes. 1995;44:1249-58.

esté recomendada en todas la guías terapéuticas actuales como tratamiento de primera elección en los diabético tipo 2 sean obesos o no. Por tanto, se constituye como protagonista en los tratamientos¹⁵⁻¹⁷.

Efectos secundarios

El gusto metálico, las alteraciones intestinales (hasta en el 20% de los casos especialmente dolor abdominal, meteorismo y diarrea, dosis dependiente) obligan a la suspensión del tratamiento en el 5% de los pacientes. Para evitar parte de estos efectos es necesario titular dosis comenzando con 1 comprimido de 850 mg/día e ir aumentando cada 3 a 5 días hasta alcanzar la dosis total de 2.400 mg/día repartidas en 3 tomas (los comprimidos son de 850 mg/dl). Actualmente está comercializada la asociación de metformina (comprimidos de 500 y 1.000 mg/dl de metformina) con rosiglitazona (dosis de 2 y 4 mg por comprimido) y con pioglitazona (dosis de 15 y 30 mg/dl).

La *acidosis láctica*, complicación grave, pero poco frecuente (1/30.000 enfermos/año) surge en asociación con otras enfermedades que conllevan cualquier tipo de hipoxia: sepsis de cualquier etiología, insuficiencia cardíaca congestiva, etilismo, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal aguda y/o crónica (creatinina plasmática > 1,50 mg/dl en el hombre y de 1,40 mg/dl en la mujer), cirugía, etc. *Está contraindicada* en el embarazo.

Glitazonas

Mecanismo de acción

Son fármacos cuyo *mecanismo de acción* es aumentar la sensibilidad a la insulina (por tanto, disminuyen la resistencia a la insulina) en el tejido adiposo y en menor proporción en el hígado y en músculo. Este efecto es consecuencia de activar los agonistas nucleares: los receptores PPAR γ , cada día con mayor importancia en la patogenia diabética. Aunque el mecanismo íntimo todavía no es bien conocido, aumentan el consumo hepático y muscular de glucosa, mejoran el perfil lipídico (disminuyen las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL, aumentan las HDL) son antiproliferativos y reductores del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y también aumentan las LDL¹⁸.

La pioglitazona ejerce además efectos α PPAR, y por ello, se diferencia de la rosiglitazona (sólo posee efecto γ), aumen-

TABLA 4
Tipos de glitazonas, nombre comercial, dosis y presentaciones

Tipos	Nombre comercial	Presentación	Dosis
Rosiglitazona	Avandia®	2 y 4 mg	2 a 4 mg/ 1 o 2 veces al día
Pioglitazona	Actos®	15 y 30 mg	15 a 45 mg/ una vez al día

ta menos las LDL y disminuye más los más importantes TG (tabla 4).

Indicaciones

Actualmente se pueden usar solas (principalmente en diabéticos con sobrepeso e intolerancia a metformina) o en combinación con SU, glinidas, biguanidas, e insulina¹⁹. *Su eficacia* en monoterapia se observa tras 3 a 4 semanas de tratamiento, y es algo menor con relación a metformina y SU, con descensos de la HbA1c en torno a 0,5-1,5%¹⁹.

Efectos secundarios

Por su mecanismo de acción no producen hipoglucemias solas, ni asociadas a metformina. *Los efectos secundarios* más importantes son *edemas periféricos* (por aumento de la permeabilidad vascular), *ganancia de peso* (0,7 kg por año, por aumento en la grasa subcutánea abdominal)^{19,20}. Recientemente y a la espera de otros estudios (estudio RECORD), se han añadido a la lista el incremento del riesgo en 2 procesos: fracturas vertebrales en ancianas diabéticas y aumento de infarto de miocardio mortal¹⁹⁻²¹.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas son insuficiencia cardíaca grados III y IV de la *New York Heart Administration* (NYHA), aunque se valora incluir también los grados I y II.

Inhibidores de las α-glucosidasas

Mecanismo de acción

Este grupo de fármacos inhiben, de forma competitiva, las enzimas con capacidad α-glucosidasa situadas en las vellosidades intestinales (maltasa, sucrasa y glucosamilasa), *retrasando la absorción* al torrente circulatorio de oligo- y polisacáridos a monosacáridos. Por ello necesitan ser administradas con la comidas (3 veces al menos al día) y precisan de una dieta rica en carbohidratos complejos. *Su eficacia global* es

TABLA 5
Tipos de inhibidores de las α-glucosidasas: nombre farmacológico y comercial, dosis diaria y presentación

Tipos	Nombre comercial	Presentación	Dosis
Acarbosa	Glucobay®, Glumida®	50, 100	25-300
Miglitol	Diastabol®, Plumarol®	50, 100	25-300

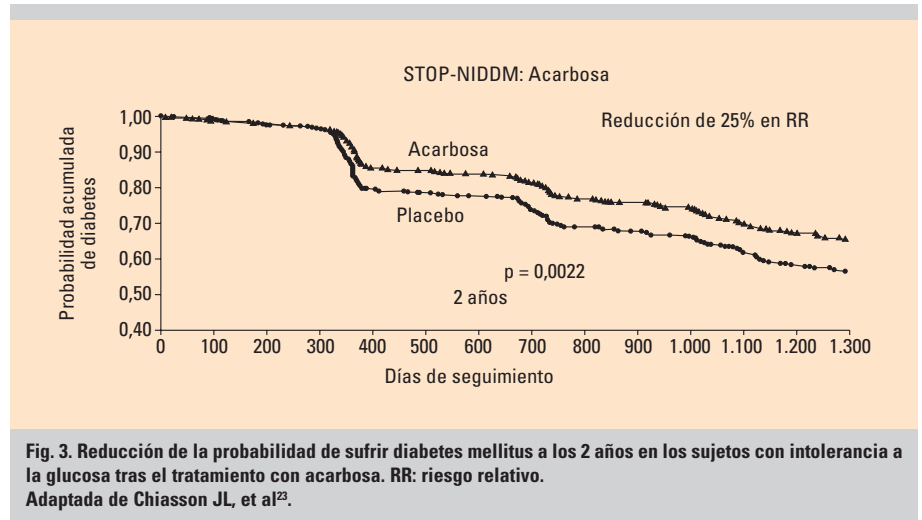


Fig. 3. Reducción de la probabilidad de sufrir diabetes mellitus a los 2 años en los sujetos con intolerancia a la glucosa tras el tratamiento con acarbosa. RR: riesgo relativo. Adaptada de Chiasson JL, et al²³.

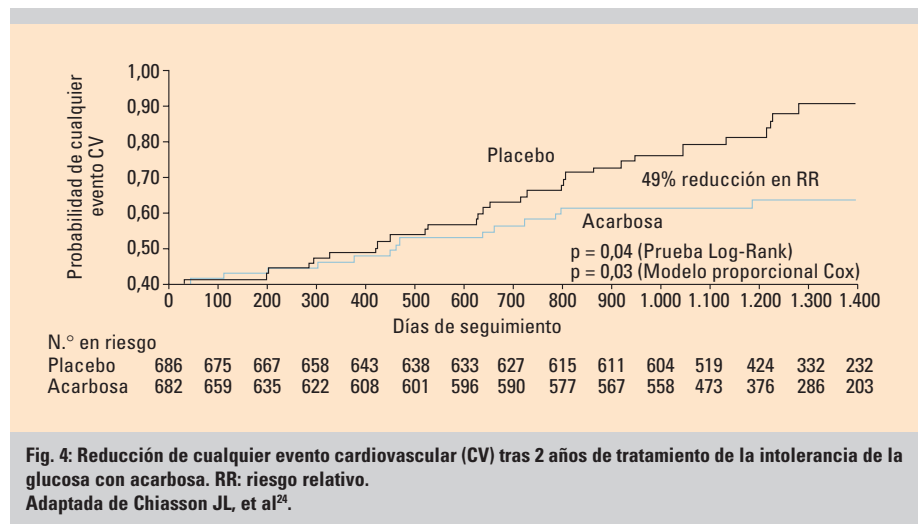


Fig. 4. Reducción de cualquier evento cardiovascular (CV) tras 2 años de tratamiento de la intolerancia de la glucosa con acarbosa. RR: riesgo relativo. Adaptada de Chiasson JL, et al²⁴.

menor que la de los otros fármacos, con descensos del 0,5 al 1% de la HbA1c a expensas fundamentalmente de la glucemia posprandial. No modifican apenas la basal²²⁻²⁴ (tabla 5).

Efectos secundarios

Sus efectos secundarios (que aparecen en un tercio de los pacientes) son: *flatulencia, distensión abdominal y diarrea* (resultado de la fermentación de carbohidratos no absorbidos). No ocasiona hipoglucemia en ausencia de coadministración con otros antidiabéticos y/o insulina. Estos fármacos han demostrado reducir el riesgo de progresión a la diabetes en sujetos con intolerancia a la glucosa y, además, disminuir en un 49% los eventos cardiovasculares²⁴⁻²⁶ (figs. 3 y 4). A pesar de ello,

la necesidad de una estricta disciplina en la dieta los hace poco útiles como reductores de la glucemia.

Las incretinas: análogos del glucagón

Las incretinas son sustancias liberadas a la circulación por células intestinales en respuesta a la ingesta de alimentos; tienen múltiples acciones glucorreguladoras. Estas hormonas son el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1). El efecto incretina es responsable del 50-70% de la respuesta insulínica total tras la ingesta en individuos sanos. Las características farmacológicas están expresadas en la tabla 6^{6,27,29}.

Acciones fisiológicas del GLP-1

Efectos sobre la secreción de insulina

La secreción del GLP-1 durante el día se correlaciona estrechamente con la liberación de insulina. El efecto del GLP-1 sobre la secreción insulínica depende estrictamente de la glucosa, y el GLP-1 no tiene ningún efecto sobre la secreción insulínica si la glucemia es inferior a un cierto umbral (4,5 mmol/l, aproximadamente); es decir, los efectos insulínicos se reducen conforme las concentraciones plasmáticas de glucosa se acercan a valores normales.

Además se ha observado que el GLP-1 mejora la primera fase de secreción de insulina en pacientes con DM tipo 2, normalmente disminuida en este tipo de pacientes.

Efecto sobre la secreción de glucagón

El GLP-1 puede suprimir la secreción de glucagón en los islotes pancreáticos únicamente ante concentraciones elevadas de glucosa. Este efecto conlleva una reducción en la producción hepática de glucosa.

Efectos tróficos sobre el páncreas

El GLP-1 se ha implicado en el mantenimiento de la salud de las células β pancreáticas. El GLP-1 fomenta la formación de células β funcionantes a partir de células pancreáticas precursoras no diferenciadas.

Efectos sobre el aparato digestivo y la ingestión de alimentos

El GLP-1 reduce la ingesta calórica y por consiguiente incrementa la reducción ponderal.

Otros efectos

Están siendo estudiados sus efectos cardioprotectores, neuroprotectores y preventivos sobre la esteatosis hepática.

TABLA 6

Características farmacológicas de los dos incretinomiméticos presentes en la actualidad

Características	GIP	GLP-1
Péptido	42	30/31
Secretado por	Célula K duodeno y yeyuno proximal	Célula L íleon terminal y colon
Estimulado por	Ingesta de nutrientes	Ingesta de nutrientes
Metabolizado por	DPP-IV	DPP-IV
Vida media (min) sanos-diabéticos	7,3 – 5,2 min	2 – 2 min
Efectos sobre la secreción de insulina	Estimulación	Estimulación
Efectos sobre la secreción de glucagón	Ninguno	Supresión
Efectos sobre el vaciamiento gástrico	Aceleración (?)	Ralentización
Efectos sobre la proliferación de célula β	Estimulación	Estimulación
Efectos sobre la ingesta de alimentos	Ninguno	Reducción
Secreción en la DM tipo 2	Preservada	Disminuida
Respuesta insulínica a la administración exógena en la DM tipo 2	Reducida	Incrementada

Adaptada de Vilsboll T, et al²⁸ y Nauck MA, et al²⁹.
DM: diabetes mellitus; DPP-IV: enzima dipeptidilpeptidasa tipo IV; GIP: polipéptido insulínico dependiente de la glucosa; GLP-1: péptido 1 análogo al glucagón.

Perspectivas terapéuticas

El GLP-1 es un fármaco candidato que posiblemente cumpla estos requisitos. Las acciones glucorreguladoras del GLP-1 consisten en potenciar la secreción insulínica dependiente de glucosa, inhibir la secreción de glucagón, retrasar el vaciamiento gástrico y reducir la ingesta alimentaria. Sus efectos insulínicos y anorexígenos lo convierten en un elemento atractivo para el tratamiento de pacientes con DM tipo 2. No induce hipoglucemias graves y puede evitar la progresión de la enfermedad por sus efectos tróficos sobre el páncreas.

No puede administrarse por vía oral porque sufre una inactivación por el ácido gástrico. Debe administrarse por vía intravenosa o subcutánea. Es rápidamente degradado por la DPP-IV; por lo que se están desarrollando varias estrategias farmacológicas para la administración continua de GLP-1 y para evitar su degradación.

Inhibidores de la enzima DPP-IV

Son agentes orales que inhiben la actividad de la enzima DPP-IV, permitiendo mantener los niveles de GLP-1 endógeno.

Análogos de GLP-1: los análogos del GLP-1 son agentes que no son hidrolizados por DPP-IV tan rápidamente, por lo que muestran una semivida más prolongada.

Vildagliptina (LAF-237) Galvus®

Mejóro las concentraciones de la glucosa e incrementó los niveles de GLP-1. Redujo significativamente los valores de HbA1c, glucemia basal y posprandial, aumentando las concentraciones de péptido C y de insulina a las 4 horas de la ingesta, tanto en monoterapia como asociado a metformina.

Sitagliptina (MK- 0431) Januvia®

Este fármaco ha reducido significativamente los niveles de HbA1c, glucemia basal y glucemia posprandial, sin incremento del peso, tanto en monoterapia como asociado a metformina con menos riesgo de hipoglucemias.

Las reacciones adversas fueron digestivas (dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos). La incidencia de hipoglucemia fue similar a la del placebo. Sitagliptina (según la EMEA) está indicado: en los pacientes con DM tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando, a pesar de hacer dieta y ejercicio, no se logra un control glucémico adecuado. En combinación con metformina, con un agonista PPAR γ , con SU o con SU y metformina.

La dosis recomendada de sitagliptina es de 100 mg una vez al día, con o sin alimentos.

En pacientes con insuficiencia renal leve no se requiere ajuste de la dosis y en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, no se recomienda. Aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), aún no se ha comercializado en España.

Saxagliptina (BMS-477118)

Se halla en fases iniciales de desarrollo.

Exenatida, Byetta®

Es un análogo sintético de la exendina 4, con una similitud del 53% con el GLP-1 de los mamíferos. Actúa como agonista total en los receptores de GLP-1, con acciones glucorreguladoras en estudios preclínicos similares a las descritas para el GLP-1.

Fue aprobada por la FDA norteamericana en el 2005 y aprobada en Europa en el 2006, para el tratamiento junto a metformina, SU o tiazolidindionas en la DM tipo 2, en pacientes que no hayan alcanzado un adecuado control glucémico con dosis máximas de estos fármacos.

No precisa ajuste en insuficiencia renal leve, no se aconseja en insuficiencia renal grave y no hay suficientes datos en insuficiencia hepática. Como efectos secundarios se han descrito náuseas de intensidad leve, moderada. Actualmente está en desarrollo una preparación de liberación retardada y administración semanal subcutánea.

Los inhibidores del receptor de la interleucina 1 (fig. 5)

La demostración de que la interleucina 1 β , una citoquina proinflamatoria, está implicada en la destrucción de la célula β pancreática en la DM tipo 1, condujo al primer estudio en diabéticos tipo 2 con un inhibidor, por el que se demuestra la disminución en el nivel de HbA1c, proteína C reactiva y resistencia a la insulina. En EE. UU. ya está comercializado como Kineret® en forma de ampollas subcutáneas una vez al día³⁰.

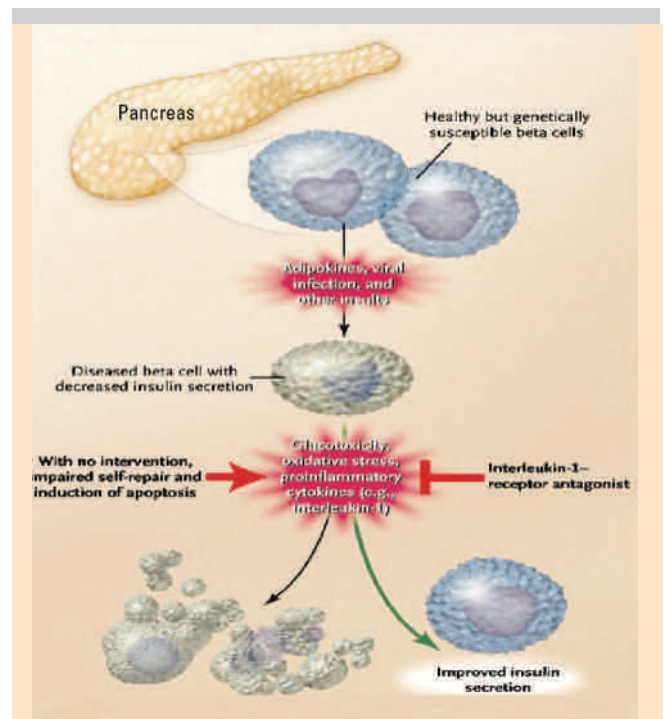


Fig. 5. Mecanismo de acción del inhibidor del receptor de la interleucina 1 a nivel de la célula β pancreática. DPP-IV: enzima dipeptidilpeptidasa tipo IV; GLP-1: péptido 1 análogo al glucagón. Recogida de Holst JJ, Deacon CF. Role of GLP-1 analogues and DPP-IV inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Av Diabetol.* 2006;22:115-25.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. ●● Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent Clinical Trials for the National cholesterol Education Program adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
2. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of intervention to prevent cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2001;111:633-42.
3. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen Gv, Parving HH, Pedersen OO, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J.* 2000;321:405-12.
5. ●● The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
6. The DECODE STUDY Group (The European diabetes Epidemiology Group): Glucose tolerance and cardiovascular mortality comparison of fasting and 2 hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161:397-405.
7. ● DeFronzo R. Pharmacologic therapy for diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1999;131:281-303.
8. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Mathewa DR, Rury R, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care.* 2004;27:201-7.
9. UK Prospective diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
10. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 17: a nine-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on

- complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1996;124:136-45.
11. ● **Dornhorst A. Insulotropic meglitinide analogues.** *Lancet.* 2001;358:1709-15.
 12. Niemi M, Backman JT, Neuvonem P. Effects of gemfibrozil, itraconazol and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia.* 2003;46:347-51.
 13. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22:789-94.
 14. ●● **Virally M, Blicklé JF, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives.** *Diabetes Metab.* 2007;33:231-44.
 15. ●● **Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).** *Eur Heart J.* 2007;9 Suppl:s1-73.
 16. ●● **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Rury R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.** *Diabetes Care.* 2006;29:1963-72.
 17. ●● **American Diabetes Association. Summary of revisions for the 2008 Clinical Practice Recommendations in Diabetes.** *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 1:s1-60.
 18. ● **Yki-Jarvinen H. Thiazolidinedions.** *N Engl J Med.* 2004;351:1106-18.
 19. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Hermam WH, Holman RR, Jones NP, et al; for the ADOPT Study Group: glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.
 20. DREAM (Diabetes REduction Assesment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1096-105.
 21. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;357:100.
 22. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomised double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective diabetes study 44). *Diabetes Care.* 1999;22:960-4.
 23. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for the prevention of diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. STOP-NIDDM Trial Research Group. *Lancet.* 2002;359:2072-7.
 24. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486-94.
 25. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuse D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 2004;25:10-6.
 26. Zeymer U. Cardiovascular benefits of acarbose in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes (RI). *Int J Cardiol.* 2006;107:11-20.
 27. ● **De la Higuera M, Valdés Hernández S, Soriguer Escofet F. GLP-1. Generalidades e interacción incretinas-nutrientes.** *Rev Clin Esp.* 2007;207:501-4.
 28. ● **Viltsboll T, Zdrakovic M, Le-thi T, Krarup T, Scmitz O, Courreges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagons-like peptide 1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk if hypoglycaemia in patients without risk if hypoglycaemia in patients with 2 diabetes.** *Diabetes Care.* 2007;30.
 29. Nauck MA, Meininger D, Sheng L, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:194-205.
 30. ● **Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Hecce JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist type 2 diabetes mellitus.** *N Engl J Med.* 2007;356:1517-26.

Páginas web

- www.care_diabetesjournals.org
- www.circ.ahajournals.org
- www.content.nejm.org
- www.jama-ama_assn.org
- www.thelancet.com