

Beneficios de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 frente a otros hipoglucemiantes orales

Benefits of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors against other oral hypoglycemic agents

Hernández González, KC; Navarro Aparicio, LD

Katya Cecilia Hernández González

katyglez9@gmail.com

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

Luis Daniel Navarro Aparicio

danielnaap140197@gmail.com

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

Lux Médica

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

ISSN: 2007-1655

Periodicidad: cuatrimestral

vol. 17, núm 51, 2022

luxmedica.editorial@gmail.com

Recepción: 25 mayo 2021

Aprobación: 21 agosto 2022

URL:

<https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/article/view/3196>

DOI:

<https://doi.org/10.33064/51lm20223196>

Autor de correspondencia: danielnaap140197@gmail.com

Resumen. Introducción: en la actualidad la metformina es el hipoglucemiante oral por excelencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), ya sea en monoterapia o en terapias combinadas con otros medicamentos. Sin embargo, existen más familias de drogas que ayudan a regular los niveles de glucosa en sangre, como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, que han mostrado resultados prometedores en el control de los pacientes con dicha enfermedad. **Objetivo:** analizar objetivamente la evidencia disponible acerca de la efectividad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 en comparación con otros hipoglucemiantes orales usados con mayor frecuencia para mejorar y estandarizar el manejo de la población con T2DM. **Material y métodos:** se realizó una revisión bibliográfica actual de artículos cuyo objetivo es determinar qué medicamento resultaba más eficiente para controlar la glucosa en sangre con base en la hemoglobina glicosilada (HbA1c). **Resultados:** la evidencia científica estableció que la eficacia de los iDDP-4 y la metformina frente a la reducción de HbA1c es comparable, mostrando así que los iDDP-4 son mejores con un mínimo de 0.61% frente a un 0.47% de la metformina. **Conclusiones:** en los ensayos analizados se denotan los beneficios de una terapia dual de iDDP-4 con metformina, en comparación con una monoterapia en donde se ve el aumento en la secreción de insulina a nivel pancreático y la disminución de glucosa en sangre, por lo que se alcanzan metas de HbA1c y se encuentran beneficios extra glucémicos.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, hipoglucemiantes, sitagliptina, metformina, hemoglobina glicosilada.

Abstract. Introduction: at present date, metformin is the oral hypoglycemic agent par excellence in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), either in monotherapy or in combined therapies with other drugs. However, there are other families of drugs that help regulate blood glucose levels, such as the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors that have shown promising results in the control of patients with this disease. **Objective:** objectively analyze the available evidence about the effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to other oral hypoglycemics most often used to improve and standardize the management of the population with T2DM. **Material and Methods:** a current bibliographic review of articles was carried out whose objective was to determine which drug was more efficient to control blood glucose based on glycosylated hemoglobin (HbA1c). **Results:** scientific evidence established that the efficacy of metformin and DDP-4 inhibitors versus HbA1c reduction is comparable, thus showing that DDP-4 inhibitors are better at least 0.61% versus 0.47% of metformin. **Conclusions:** the analyzed trials show the benefits of dual iDDP-therapy4 with metformin compared to a monotherapy where you see the increase in insulin secretion at the pancreatic level and the decrease in blood glucose so that HbA1c targets are reached, and extra glycemic benefits are found.

Keywords: type 2 Diabetes mellitus, hypoglycemic agents, sitagliptin, metformin, glycosylated hemoglobin.



Introducción

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT 2018), la prevalencia de T2DM por diagnóstico médico en adultos fue de 10.3%, con un aumento de 1.1% con respecto a la encuesta previa de salud, realizada en 2012. Se observa un incremento en la prevalencia de dicha enfermedad conforme aumenta la edad; asimismo, se destaca una mayor prevalencia en los hombres que en las mujeres. Dentro de las estadísticas de dicho estudio, también se encontró que el 86.9% de los usuarios portadores de T2DM siguen algún tratamiento farmacológico, siendo los hipoglucemiantes orales los más frecuentes (67.1%).¹

La diabetes tipo 2 abarca más del 90% de todas las diabetes por lo que encontrar el tratamiento adecuado es de suma importancia, pero se requiere de un adecuado diagnóstico, cuyos criterios aparecen en la tabla 1.2

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2

Criterios diagnósticos			
GPA \geq 126 mg/dL (7,0 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de aporte calórico durante al menos 8 h.	GP a las 2 h \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante la SOG. La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.	A1C \geq 6,5 % (48 mmol/mol). La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado y estandarizado	En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, glucosa plasmática aleatoria \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

Nota: GPA: glucemia plasmática en ayunas, GP: glucemia post prandial, SOG: sobrecarga oral de glucosa.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica, por lo que, al momento de diagnosticar la patología, usualmente los pacientes ya tienen altos niveles de glucosa. Puesto que su desarrollo es gradual y en etapas tempranas no se encuentra

la sintomatología habitual, esto no evita que se generen complicaciones macro y microvasculares, siendo estas muy comunes en etapas avanzadas. Esto representa una disminución de la calidad de vida del paciente o, incluso, puede conducirlo a la muerte.²

Estas complicaciones son aspectos muy comunes en la actualidad, por lo que es importante prevenirlas de la forma más acertada posible. La tasa de mortalidad por diabetes para 2020 es de 11.95 personas por cada 10 mil habitantes, la cifra más alta en los últimos 10 años.¹

En la diabetes tipo 2 los pacientes ya no responden a la insulina, por lo que la glucosa permanece en el torrente sanguíneo y no puede ingresar en las células, para contrarrestar la fisiopatología. El tratamiento se basa en el uso de fármacos hipoglucemiantes y cambios a un estilo de vida saludable. Incluso con la existencia de guías clínicas que indiquen los fármacos a utilizar, se deben individualizar los tratamientos.

Los medicamentos hipoglucemiantes son la primera línea de tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2. Por ello, consideramos de vital importancia conocer sus distintos tipos, así como su mecanismo de acción y los beneficios que se obtienen en cuanto al control del paciente con un uso adecuado, principalmente analizando la metformina por su incidencia de uso antes mencionada. Al hablar de un tratamiento integral e individualizado, surge la necesidad de agregar medicamentos al tratamiento de base, cuestión que abordaremos en el presente trabajo. Su objetivo principal es analizar la información relevante disponible en bases de datos acerca de la efectividad del tratamiento de la metformina contra distintos hipoglucemiantes en el adulto con diabetes mellitus tipo 2, a fin de comparar la efectividad y encontrar los beneficios de los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4.

Se somete a un análisis a través de CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para ensayos clínicos aleatorizados, declaración STROBE (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*) para estudios observacionales y PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y metaanálisis, la siguiente pregunta pico: ¿Cuántos mg/dL de glucosa en sangre se disminuyen en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que están en tratamiento con Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 en comparación con los pacientes diabéticos que están en tratamiento con otros hipoglucemiantes orales? (ver tabla 2).

Tabla 2. Pregunta PICO

P	I	C	O
Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2	Hipoglucemiantes orales	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4	Efectividad

Método

Búsqueda bibliográfica

Se realizó la búsqueda de las palabras clave: *Diabetes mellitus type 2, Metformin, Sitagliptin, Reduce blood glucose, Insulin, Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors y Glycemic* en las siguientes bases de datos: PubMed, Journal of Endocrinology y BMC part of Spring Nature, en las que se encontraron 131 artículos, de los cuales solamente siete cumplieron con los criterios de inclusión.

La búsqueda, en su mayoría, fue sobre artículos en inglés. Se realizó una revisión electrónica de artículos que incluían ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, los cuales evaluaban la respuesta de la metformina y la sitagliptina en base a la hemoglobina glicosilada en sangre.

Se utilizó una combinación de palabras claves, marcadores Booleanos y limitadores para obtener la totalidad de artículos usados para la presente revisión. En la tabla 2 se muestra la metodología utilizada según la base de datos.

Extracción de datos y síntesis

Se revisaron los artículos de forma independiente, siendo evaluados a través de listas de cotejo de publicaciones específicas, dependiendo de la naturaleza de cada artículo.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

- Investigación en humanos
- Artículos con abstract
- Pacientes con edad mayor a 18 años
- Abstract con las tres palabras clave de la búsqueda
- Título que incluya las palabras metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 o diabetes mellitus tipo 2

Exclusión:

- No mayores de cinco años de antigüedad
- Artículos que no sean de revisión
- Artículos que no reporten una comparación de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4
- Estudios publicados en otro idioma que no sea inglés

De la búsqueda de la base de datos se encontraron 131 artículos, de los cuales ninguno se repitió. Posteriormente, se descartaron 44 por tener más de cinco años de antigüedad, restando 87 artículos. Al observar otros criterios de exclusión, se logró eliminar 80 artículos más. Finalmente, se realiza la revisión sistemática con los siete artículos restantes.

Desarrollo

Hipoglucemiantes orales

La ruta patológica de la T2DM se da por tres eventos principales: 1) la aparición de un estado de resistencia a la insulina, generalmente con valores de glicemia normales, 2) una resistencia a la insulina más evidente a nivel de tejidos periféricos como músculo o tejido adiposo, con sobreproducción de insulina (hiperglicemia postprandial) y 3) disminución en la función de las células β -pancreáticas que conlleva a la baja en la síntesis de la insulina, apareciendo hiperglucemia en ayuno.³

Sin embargo, los hipoglucemiantes orales no solo afectan a la fisiopatología de la T2DM, sino que influyen en la absorción, biotransformación y secreción de la glucosa circulante. Cualquier cambio en esta compleja ruta puede llevar a una mejoría en cuanto a los niveles de glucosa detectables en sangre periférica.

Inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa-4. La DPP-4 actúa como enzima pleiotrópica, teniendo la capacidad de inactivar una amplia gama de hormonas peptídicas. Los objetivos más importantes de la inhibición de la DPP-4 incluyen el péptido tipo glucagón-1 (GLP-1), el péptido natriurético cerebral (BNP) y la eritropoyetina (EPO).

La actividad catalítica de la DPP4 ha sido ampliamente revisada, pero la más importante fue la inactivación de hormonas intestinales, conocidas como incretinas, incluyendo GLP-1 y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Estas dos hormonas son agentes reductores de glucosa, que tienen la capacidad de interferir con la hiperglucemia posprandial.

El efecto terapéutico de estos fármacos se logra impidiendo la degradación de las incretinas, prolongando consecuentemente la actividad de GLP-1 y GIP.⁴

Biguanidas. Dentro del grupo de fármacos de las biguanidas, la metformina es el único fármaco que ha demostrado un perfil de bioseguridad aceptable, en contraparte con la fenformina y la buformina, agentes hipoglucémicos cuyo uso fue discontinuado en la década de los 70 por inducir acidosis láctica. La metformina actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa, retrasa la absorción de glucosa y mejora la resistencia de insulina en músculo esquelético.⁵

Análogos de GLP-1. En general, todos los análogos o agonistas del GLP-1 comparten el mismo mecanismo de acción: aumento de la secreción de insulina inducida por hiperglucemia, supresión de la secreción de glucagón en el mismo caso, desaceleración del vaciamiento gástrico que impide grandes incrementos glucémicos después de las comidas y una reducción en la ingesta de calorías y el peso corporal.⁶

Sulfonilureas. El mecanismo de acción de las sulfonilureas es la estimulación directa de los canales de potasio sensibles a ATP en las células β -pancreáticas en aquellos pacientes no dependientes de insulina.⁷

Inhibidores de SGLT-2. Inhiben la reabsorción de glucosa renal que resulta en glucosuria sustancial. Muchos de los compuestos son altamente selectivos para SGLT2, localizado en los túbulos renales proximales, ubicados en riñón e intestino. Por lo tanto, elimina directamente la glucosa de la circulación sistémica y disminuye la glucosa circulante.⁸

Tabla 3. Agentes hipoglucemiantes para el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM)⁹

Grupo	Fármacos	Mecanismo de acción	Eficacia glucémica relativa	Efectos beneficiosos	Efectos adversos
Inhibidores de DPP-4	Sitagliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	↑ GLP-1 ↑ GIP ↑ Secreción de insulina ↓ Secreción de glucagón	++	Sin hipoglucemias ↓HbA1c en ~0,75%	Angioedema /urticaria ↑ Retención de líquidos /insuficiencia cardiaca
Biguanidas	Metformina	Activa AMP cinasa ↓ producción hepática de glucosa	+++	↓ eventos ateroscleróticos cardiovasculares ↓ HbA1c en ~1-1.5%	Diarrea ↓ B12 ↑ ácido láctico Hipoglicemia en combinación con IECA
Sulfonilureas	Gliburida Glipizida Glimepirida	Cierra canales K-ATP en las membranas de las células □ ↑ Secreción de insulina	+++	↓ fluctuaciones de glucosa postprandial ↓ HbA1c en ~1.5 - 2%	Hipoglucemia ↑ Peso Vida media prolongada en ER ↑ Potencial de eventos cardiovasculares con la generación drogas
Inhibidores de la SGLT2	Empagliflozina Canagliflozina	Inhibe SGLT2 en la nefrona proximal ↑ Glucosuria	++	↓ Presión arterial ↓ Peso ↑ HDL ↓ HbA1c por ~0.5 - 0.8%	↑ C-LDL Depleción de volumen / Hipotensión Cetoacidosis Infecciones genitourinarias Se necesitan estudios a largo plazo
Agonistas del receptor GLP-1	Exenatida Liraglutida Albiglutida	Activa los receptores GLP-1 ↑ Secreción de insulina ↓ Secreción de glucagón	+++	↓ Peso ↓ Presión arterial Puede ↑ función endotelial y miocárdica ↓HbA1c por ~0.5-1%	Inyectable ↑ Frecuencia cardiaca Náuseas/vómitos Diarrea ↑ Pancreatitis aguda Se necesitan más estudios a largo plazo

Nota: AMP: monofosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; DPP-4: Dipeptidil peptidasa-4; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido-1 similar al glucagón; HbA1c: Hemoglobina Glucosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; K-ATP: canal de potasio dependiente de ATP; LDL: lipoproteína de baja densidad; SGLT2: Cotransportador de sodio-glucosa-2.

Efectos favorecedores de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

En la tabla 3 se enlistan algunos de los efectos sistémicos que provoca este grupo de hipoglucemiantes orales.

Las IDPP-4 aumentan el umbral de fibrilación ventricular durante el periodo isquémico y estabilizan la electrofisiología cardiaca protegiendo la función mitocondrial al inhibir la degradación de GLP-1 (que también se expresa en los cardiomiocitos) (3), se demostró que puede tener efecto protector de FA en pacientes T2DM que no presentaban la patología cardiaca antes del uso de este medicamento.

Más resultados secundarios que se pudieron obtener de los mismos incluyeron los cambios en la glucemia postprandial, y glucemia en ayuno. También se

midieron los cambios en lipemia, incluyendo el colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos. Los estudios de laboratorio de seguridad incluyeron química sanguínea (ALT, AST, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, creatina-fosfocinasa), estudio hematológico, uro análisis y examen de embarazo en orina.

Más específicamente, se encontró que el uso de vildagliptina tuvo una disminución de 0.80% de Hb1Ac sobre el grupo al cual solamente se le aumentó la dosis de metformina con una disminución de 0.40 (4). En cuanto a efectos cardioprotectores, no se encontraron resultados favorecedores en relación con el uso de vildagliptina. La posibilidad de sesgo, en este caso, está en que la metformina aumenta la producción de óxido nítrico, mejorando la disfunción endotelial, por lo que alguna ventaja dada por los iDPP4 se vería enmascarada.¹⁰

Tabla 4. Inhibidores de DPP4

Páncreas	<ul style="list-style-type: none"> · Aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa aumentando GLP-1 · Mejora función beta y alfa pancreática en T2DM · Disminuye la secreción de glucagón
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> · Disminuye la protección hepática de glucosa · Disminuye concentraciones sanguíneas de glucosa
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> · Disminuye eventos de riesgo cardiovascular con su uso prolongado · Ejerce cambios en el perfil de lípidos disminuyendo los triglicéridos · Reducción de HbA1c 0.5%-0.8%
Efecto extragluccémico	<ul style="list-style-type: none"> · Efecto antioxidante y antiinflamatorio · Potencia vasodilatadora directa · Sin aumento de peso y bajo riesgo hipoglucemiante

Nota: GLP-1: El péptido similar al glucagón-1, HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

Discusión

En los estudios analizados en este trabajo, la población estudiada son pacientes mayores de edad de diferentes etnias con DMT2 con un control inadecuado en su glucemia; sin importar si su tratamiento de base era monoterapia o terapia dual, mientras fueran de la familia de hipoglucemiantes que se revisaron en estos artículos, pero debía estar establecido por un mínimo de 10 semanas.¹¹

La exclusión de pacientes se basó en DMT1 e intolerancia a los medicamentos con los que se realizaron las pruebas, así como patologías hepáticas, renales y vasculares preestablecidas u otras situaciones de gravedad como embarazos riesgosos, neoplasias o deterioro progresivo del estado general del paciente.¹²

Los resultados fueron valorados a partir de 24 semanas de pruebas, vigilando a los sujetos de estudio durante todo el proceso para así poder excluir a los pacientes que generaran hipoglucemias, bradicardia y otros efectos cardiovasculares como IAM, EVC, etc.¹³

A lo largo del análisis acerca de los hipoglucemiantes orales destaca que, en comparación con las sulfonilureas, incluso en combinación con otras farmacoterapias como las guanidas, los iDPP4, en especial la sitagliptina, han

resultado ser más eficaces en monoterapia, principalmente en pacientes con T2DM descontrolada y en tratamiento con terapias combinadas de biguanidas y sulfonilureas. Se demostró una disminución de la HbA1c en 0.61%, cuyo parámetro es el más específico para evaluar el control en pacientes diabéticos, en comparación con placebo durante 24 semanas. Asimismo, se valora la glucosa posprandial con un decremento en 32.9 mg/dL y glicemia en ayuno de 16.8 mg/dL. Sin embargo, habían demostrado ser más ineficaces en monoterapia contra los análogos del GLP-1 con una disminución de HbA1c menor a 7.0% (53.0 mmol / mol) de tan solo 27% en comparación con el 63% con dosis estándar de semaglutida (0.5 mg) y 74% con dosis incrementada (1.0 mg) de dicho fármaco.^{11, 12}

A su vez, el fármaco Vildagliptina, demostró su eficacia en pacientes que previamente tomaban metformina ante un grupo al cual se le aumentó la dosis de metformina. Los resultados arrojaron que mientras el grupo que tomaba Vildagliptina tuvo una disminución de 0.80% (\pm 0.38%), el grupo al cual solamente se le aumentó la dosis de metformina solo tuvo una disminución de 0.40 (\pm 47%).¹⁴

Por último, comparado con los inhibidores del SGLT-2, en especial con la canagliflozina a dosis entre 100 mg y 300 mg, demostró variabilidad para reducir la HbA1c en comparación con sitagliptina o glimepirida en la población general durante 52 semanas; siendo menor la disminución de la HbA1c a dosis bajas de canagliflozina, pero mayor a dosis altas en comparación con los iDPP-4. Hubo una reducción numérica similar o mayor en HbA1c con canagliflozina en comparación con sitagliptina o glimepirida.¹⁵

El principal efecto benéfico del uso de los iDPP4 es la disminución de HbA1c, adicionando los cambios de glucosa plasmática en ayunas. Pero se encontró una variedad de efectos extra glucémicos, como lo es la disminución del IMC y en cierta medida la baja en el metabolismo lipídico (triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL).

El uso frecuente de iDPP4 genera en los pacientes menor frecuencia de eventos hipoglucémicos, así como la duración y letalidad de estos, al tiempo que se aumenta la tasa de adherencia a los medicamentos.¹⁶

La terapia dual de iDPP4 y metformina genera un efecto benéfico en cuanto a prevención de EVC, por medio del aumento del HDL, más específicamente, aunque no es el principal hipoglucemiante en pacientes con HDL bajo en comparación con un iSGLT2. Sin embargo, las ventajas extra glucémicas antes mencionadas sugieren el uso de iDPP4 en mayor medida.¹³

Una contraindicación demostrada para el uso de este hipoglucemiante son pacientes con un antecedente de presentar hipoglucemias en repetidas ocasiones siendo o no severas y sintomáticas; esto a pesar de ser un medicamento con bajo riesgo, según lo encontrado en los artículos previamente revisados.¹¹

Conclusión

La revisión bibliográfica con base en la evidencia científica disponible ha permitido establecer que la eficacia de los iDPP-4 (Sitagliptina 0.61%, Vildagliptina $0.80 \pm 0.38\%$) es mayor en la reducción de la HbA1c en adultos con T2DM frente al uso de metformina ($0.40 \pm 0.47\%$).

Hay que resaltar que la eficacia como monoterapia es significativamente menor que la terapia dual con metformina e iDPP-4, habitualmente sitagliptina. Por ello, la recomendación es que se tome como tratamiento de base por su alta tolerancia, seguridad y prevención en otros cambios sistémicos, como ECV, fibrilación auricular, infecciones micóticas, hipercolesterolemia, entre otras.

Se hace la sugerencia de realizar estudios de diferentes poblaciones con un diagnóstico inicial de Diabetes Mellitus tipo 2 sin tratamiento previo para comparar la eficacia de estos dos grupos de fármacos sobre la reducción a la HbA1c para resolver los posibles sesgos que resultaron en la presente revisión sistemática.

Bibliografía

1. Shamah Levy T, Vielma Orozco E, Heredia Hernández, O Romero Martínez M, Mojica Cuevas J, Cuevas Nasu L, Santaella Castell J, et al. Encuesta nutricional de salud y nutrición 2018-19. Resultados Nacionales. [Internet]. Primera ed. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020. p. 149-151. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021. 44(Suppl 1). p.15-33.
3. Pérez F. Epidemiología y Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Rev Med Clin Condes*. 2009; 20(5):565-71.
4. Rankovic M, Jeremic N, Srejovic I, Radonjic K, Stojanovic A, Glisic M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as new tools for cardioprotection. *Heart Fail Rev*. 2021; 26(2):437-50.
5. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60; p. 1566-76.
6. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. State of the art. *Mol Metab*. 2021; 46:101-102.
7. Lv W, Wang X, Xu Q, Lu W. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Curr Top Med Chem*. 2020; 20(1):37-56.
8. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*. 2021; 398(10296):262-76.
9. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018; 14(6):491-509.

10. Perel C, Luis G. Metformina y sus efectos cardiovasculares. *Insuf card* [Internet]. 2021;16(2):60-70. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000200004&lng=es
11. Ba J, Han P, Yuan G, Mo Z, Pan C, Wu F, *et al.* Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. *J Diabetes*. 2017; 9(7):667-76.
12. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(5):341-54.
13. Shigiyama F, Kumashiro N, Fuchigami A, Hirose T. Rationale and design of study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on prevention of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes patients: The DIVERSITY-CVR study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018; 17(1):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0730-z>
14. Kitao N, Miyoshi H, Furumoto T, Ono K, Nomoto H, Miya A, *et al.* The effects of vildagliptin compared with metformin on vascular endothelial function and metabolic parameters: A randomized, controlled trial (Sapporo Athero-Incretin Study 3). *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1):1-10.
15. Lavallo-González FJ, Eliaschewitz FG, Cerdas S, Chacón MP, Tong C, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(3):427-39.
16. Cha SA, Park YM, Yun JS, Lim TS, Song KH, Yoo KD, *et al.* A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1):1-8.