

Actualización del tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2

Ventajas y desventajas

Artículo de revisión

Zavaleta-Martínez Mariana*, de Luna-Marmolejo Ángela**, Grave-Díaz Miriam**, Padilla-Maldonado Gabriela**, Ortiz-Álvarez Brenda**

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico que no solamente conlleva alteraciones de la glucosa, también se asocia con mayor morbilidad y mortalidad, así como a una mala calidad de vida si no se atiende de manera oportuna dicha enfermedad. Debemos recordar que tanto es prevenible como potencialmente libre de complicaciones si se hace un buen control en el tratamiento en el complejo médico-paciente-familia. Todos los médicos estamos obligados a conocer las adecuadas opciones terapéuticas para los pacientes con diabetes, conocer sus interacciones, efectos adversos, ventajas y desventajas. Es por eso que realizamos un análisis detallado de diversos artículos que hablarán acerca de los beneficios y posibles complicaciones de cada uno de los medicamentos. A pesar de que es uno de los temas de mayor estudio en los últimos años, las actualizaciones en el tratamiento de la diabetes siguen avanzando de manera exponencial, por lo cual las revisiones continuas de estas terapéuticas resultan necesarias. Es importante recalcar que, aunque algunos medicamentos están en el mercado desde hace 50 años (ej. metformina), siguen siendo la base del tratamiento según las guías más actuales, esto debido a que se han encontrado múltiples beneficios y efectos adicionales que los siguen haciendo una excelente opción. **LUXMÉDICA, AÑO 12, NÚMERO 36 MAYO-AGOSTO 2017 PP 27-41**

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder that besides glucose alterations, it is also associated with higher morbidity and mortality, as well as poor quality of life if the disease is not treated in a timely manner. We must remember that it is both preventable and potentially free of complications if it is well-treated in the medical-patient-family complex. All physicians are required to know the appropriate therapeutic options for patients with diabetes, to know their interactions, adverse effects, advantages, and disadvantages. That is why we perform a detailed analysis of various articles which discuss the benefits and possible complications of each of the drugs. It has been one of the topics of greater research in the last years, and the updates in the treatment of diabetes continue advancing in an exponential way, therefore continuous reviews of these therapeutics are necessary. It is important to emphasize that, although some drugs have been on the market for 50 years (ex. metformin), they remain the basis of treatment according to the most current guidelines, since there are multiple benefits and additional effects which make them an excellent choice. **LUXMÉDICA, AÑO 12, NÚMERO 36 MAYO-AGOSTO 2017 PP 27-41**

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, tratamiento

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, treatment

* Médico Internista, profesora investigadora del Departamento de Medicina del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, México.

** Estudiante de séptimo semestre de la carrera de Medicina del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, México.

Fecha de recibido: 14 de febrero 2017

Fecha de aceptación: 15 abril 2017

Correspondencia: Mariana Zavaleta Martínez. Departamento de Medicina. Edificio 107 planta alta. Centro de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Avenida Universidad No 940, Ciudad Universitaria. Código postal 20131. Teléfono (449) 9108443. Aguascalientes, Ags., México. Correo electrónico: zavaletaalfil@gmail.com

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico que no solamente conlleva alteraciones de la glucosa, también se asocia con mayor morbilidad y mortalidad, depresión, amputaciones no traumáticas tanto de pies y manos, ceguera, catarata, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, lo cual reduce la calidad de vida del paciente afectando también sus relaciones sociales y su salud mental. Los medicamentos son uno de los pilares del tratamiento, ya sean hipoglucemiantes orales o insulinas, aunado a la dieta y ejercicio. Todos los médicos estamos obligados a conocer las adecuadas opciones terapéuticas para los pacientes con diabetes, conocer sus interacciones, efectos adversos, ventajas y desventajas.

Hoy en día no solo es importante considerar cuál es el mejor tratamiento para cada paciente según la evolución de su enfermedad, sino que existe la necesidad de adaptar las terapéuticas a las posibilidades económicas de cada uno, tanto como si los recursos de éste son elevados y puede tener fácil acceso a cualquier tratamiento, como si el paciente es de escasos recursos y tenemos que valernos de nuestros conocimientos de los posibles tratamientos para ofrecerle la mejor terapéutica al menor costo.

A pesar de que es uno de los temas de mayor estudio en los últimos años, las actualizaciones en el tratamiento de la diabetes siguen avanzando de manera exponencial, por lo cual las revisiones continuas de estas terapéuticas resultan necesarias. Es importante recalcar que, aunque algunos medicamentos están en el mercado desde hace 50 años (ej. metformina), siguen siendo la base del tratamiento según las guías más actuales, esto debido a que se han encontrado múltiples beneficios y efectos adicionales que los siguen haciendo una excelente opción.

Hipoglucemiantes orales

La terapéutica empleada para el control de los pacientes con DM2 incluye a las insulinas y a los medicamentos orales los cuales se pueden dividir en grupos dependiendo de su mecanismo de acción. Los fármacos hipoglucemiantes incluyen a las sulfonilureas y las metilglinidas. Los fármacos antihiperglucemiantes son las biguanidas, los inhibidores de la glucosidasa, el exenatide, los inhibidores de la DPP-4 y las tiazolidinonas¹. Una complicación común con estos medicamentos es la inducción de una hipoglucemia, debido al mal cálculo de la

dosis, o la pobre adherencia del paciente al no seguir el tratamiento impuesto por el médico. Además de éste, otros efectos secundarios varían desde afecciones gastrointestinales hasta trastornos del equilibrio ácido base que podrían complicar la vida del paciente de manera aguda. No obstante, su metabolismo hepático y excreción renal, limitan su uso en personas que padezcan enfermedad renal o hepática. Sin embargo, mientras el médico tenga en cuenta todas las implicaciones del uso de hipoglucemiantes orales, sus utilidades, ventajas y desventajas, y haga una correcta

prescripción en base a las cifras de glucosa de su paciente, con un monitoreo constante, los antidiabéticos orales siguen siendo una excelente opción. A continuación, se describirán algunos de los principales medicamentos pertenecientes a los grupos de antidiabéticos más utilizados en la consulta del paciente diabético.

Glibenclamida

Las sulfonilureas son fármacos diseñados para unirse a los receptores de la membrana de las células β del páncreas, en donde logra que los canales de potasio sensibles al trifosfato adenosina se cierren y, a partir de esto, se logra la despolarización de la membrana con la consecuente entrada de calcio a la célula, y como consecuencia se logra la secreción de insulina independientemente de la concentración de glucosa.²

La presentación de la glibenclamida es en tabletas de 5 mg, se inicia el tratamiento con media o una tableta diaria (2.5 a 5 mg), realizando ajustes cada 5 a 7 días dependiendo de los niveles de glucosa del paciente, siendo su dosis máxima 3 tabletas al día (15 miligramos al día) en sinergia con la metformina sus resultados son mejores que como monoterapia. El costo de este medicamento en México es de aproximadamente 35.00 pesos MX por una caja de 50 tabletas de 5 mg. Existen presentaciones comerciales combinadas con metformina de 500mg, cuyo costo no es mucho mayor.²

Ventajas

Como es bien sabido existe una relación entre las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus, debido a esto se han desarrollado múltiples estudios dentro de los cuales se logró observar que la glibenclamida utilizada para el tratamiento de la diabetes, logró efectos antiarrítmicos determinados por el bloqueo de los canales de potasio dependientes de ATP.³

Otra ventaja clara es su bajo costo; así mismo, se ha demostrado que ayuda en la recuperación neurológica en aquellos pacientes con evento vascular cerebral, así como a evitar la transformación de un evento vascular cerebral isquémico a hemorrágico.⁴

Desventajas

Algunos de los efectos secundarios debidos a la ingesta de glibenclamida u otras sulfonilureas (glimepirida, gliclazida), son: náuseas, vómitos, rubor facial cuando hay ingesta de alcohol, rash cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia por colestasis.⁵

La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación, y está asociada a episodios frecuentes de hipoglucemia de presentación temprana o tardía, sin embargo, existen factores de riesgo que potencian la aparición de este efecto secundario como lo son: edad avanzada, errores en la dosis prescrita, sobredosis e interacciones medicamentosas.⁶

Metformina

La metformina es un hipoglucemiante oral de la familia de las biguanidas, cuyo mecanismo de acción incluye el retardo en la absorción de glucosa a nivel intestinal, así como la disminución en la producción de glucosa a partir de aminoácidos y glicerol (neoglucogénesis) y la producción de glucosa hepática (glucogenólisis). Su dosis iniciar es de 500 a 850 mg al día con aumento paulatino en la dosis cada 3-7 días hasta la dosis menor efectiva.⁷

Ventajas

Dentro de las ventajas de este medicamento encontramos la disponibilidad hacia personas de bajos recursos, esto por su bajo costo: una caja de 30 tabletas de 850 mg tiene un precio \$65.00 MX. Aunque se in-

trodujo al mercado desde 1950, la metformina es considerada aún en nuestros días el fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. También se tiene evidencia de que el uso de esta biguanida disminuye la progresión a diabetes en pacientes con prediabetes.⁷ Además, se ha observado que en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, los pacientes con obesidad o sobrepeso han logrado la reducción de grasa visceral y corporal total debido al tratamiento con metformina.

Los estudios Modificaciones en el riesgo cardiovascular en sujetos obesos y con sobrepeso (CARMOS)⁸ y el Programa para la Prevención de Diabetes (DPP)⁹ demostraron que el uso de metformina aunado a cambios en el estilo de vida del paciente, puede incrementar los niveles de colesterol HDL y disminuir los niveles de glucosa en ayuno y colesterol, con lo cual, se tiene un efecto cardioprotector y una disminución de 31% de pacientes con una curva de tolerancia a la glucosa anormal.⁸⁻¹⁰

Muchas mujeres que padecen síndrome de ovario poliquístico tienen resistencia a la insulina e hiperglucemia, siendo la metformina el medicamento de elección para este síndrome, no teniendo que suspenderse en caso de embarazo, ya que no está asociada a un incremento en las complicaciones perinatales, en comparación con la insulina.¹⁰

Desventajas

La metformina causa malabsorción de vitamina B 12, secundaria a que el factor intrínseco, necesario para la absorción de la vitamina B 12 es calcio dependiente y la metformina altera la disponibilidad de calcio en el íleon. Las concentraciones de esta vitamina se pueden normalizar administrándola vía oral o intramuscular.¹¹

Al inicio de su consumo los pacientes pueden presentar diarrea, y dolor abdominal, sin embargo, puede modificarse dicho cuadro al disminuir la dosis y los síntomas

se retiran a los 3 a 5 días. En 5% de los pacientes bajo tratamiento con metformina se prefiere cambiar de fármaco debido a que presentan poca tolerancia.¹² Históricamente se ha asociado a la metformina con episodios de acidosis láctica, sin embargo, actualmente se ha demostrado una incidencia de 5 por cada 100,000 pacientes (.005%).¹³

Acarbosa

El mecanismo de acción de la acarbosa se basa en la inhibición de las enzimas presentes en la membrana mucosa del intestino delgado (alfa-glucosidasas) que están implicadas en la degradación de los alimentos, lo cual lleva al retraso de la digestión de los carbohidratos siempre en función de la dosis, de esta forma la acarbosa disminuye o inhibe el aumento de la glicemia y de la insulina endógena después de las comidas. Gracias a la absorción retardada del azúcar disminuyen las fluctuaciones de la glucemia. Su dosis inicial recomendada es de 50mg vía oral cada 8 horas, recordando que no se sugiere como monoterapia.¹⁴

Ventajas

En un estudio prospectivo, realizado en 2003 con pacientes de 65 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, tratados con acarbosa contra placebo en una dosis de tres veces al día, durante 12 meses, demostró que los pacientes tratados con acarbosa tuvieron una reducción de HbA1 de 0.6% en comparación con 0.2% de los pacientes tratados con placebo, además de existir una reducción significativa en la resistencia a la insulina.¹⁵

La hiperglicemia se relaciona con un riesgo de complicaciones cardiovasculares como disfunción micro vascular por lo cual, en 2010 se realizó un estudio en pacientes en un rango de 65 ±11 años con complicaciones cardiovasculares como aumento en el grosor de la capa íntima de la carótida, tras 6 meses de tratamiento demostró

que ninguno de los pacientes del estudio tuvo eventos cardiovasculares recurrentes o insuficiencia cardíaca obvia durante los seis meses de seguimiento. La placa de ateroma se mantuvo estable, así como los niveles de glucosa postprandial y los niveles de PCR fueron significativamente más bajos en el grupo con acarbosa que en el grupo control. Todos contaban con ultrasonido carotídeo antes y después del tratamiento.¹⁵

El estudio OASIS tomó en cuenta siete bases de datos de pacientes con enfermedades cardiovasculares (aunque también hubo criterios de exclusión como comorbilidades importantes o mal control de hipertensión) y con DM tipo 2, en los cuales los pacientes fueron tratados con acarbosa y placebo, demostrando que más del 80% de los pacientes necesitaron tratamiento concomitante para el control de la glucosa. También se demostró una prolongación significativa del tiempo en la que los pacientes con diabetes tipo 2 permanecieron libres de cualquier evento cardiovascular recientemente diagnosticado, logrando una reducción de riesgo relativo del 64% para infarto agudo al miocardio (IAM). Cuantificando también una disminución de los triglicéridos, glucosa postprandial, pérdida de peso y disminución de presión arterial sistólica en pacientes tratados con acarbosa.¹⁶

En el estudio MARCH (2011), se trataron pacientes con metformina y acarbosa respectivamente para verificar cual tiene mejor manejo de la excreción de albúmina y creatinina evitando el deterioro renal, así como el control de colesterol, triglicéridos, HDL, HbA1 y presión sistólica, demostrando que después del tratamiento no hubo diferencias significativas entre los fármacos, de tal manera que, pueden combinarse para potenciar el efecto y tener mejor control.¹⁷

Desventajas

Por medio del estudio OASIS se demostró que el tratamiento para la DM solamente con acarbosa no es suficiente, ya que necesita combinarse con otros fármacos hipoglucemiantes para obtener un buen control de glucosa.¹⁷

Exenatide

Exenatide es un agonista del GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) que estimula el efecto incretina. También actúa incrementando la secreción de insulina consecutiva a la ingestión de glucosa, reduce la hipersecreción de glucagón, retarda el vaciamiento gástrico. La dosis inicial es de dosis de 5 mcg administrada dos veces al día durante al menos un mes con el objeto de mejorar la tolerabilidad, con posterior elevación a 10mcg al día o hasta dos veces al día según cifras de glucosa en ayuno y postprandiales.

Ventajas

Controla eficazmente la hiperglucemia posprandial y en ayuno.

Se ha demostrado que su uso disminuye las complicaciones macrovasculares, así mismo, se ha demostrado que confiere protección macrovascular.¹⁹

En estudios prospectivos se ha puntualizado que logra disminuir un 1,8% la Hb1Ac después de un tratamiento de 12 semanas. Puede utilizarse con metformina, mejorando los efectos, como también puede combinarse con sulfonilureas sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.²⁰ Otros autores han encontrado que previene hospitalizaciones por complicaciones agudas asociadas a diabetes, disminuyendo así costos hospitalarios, gastos al paciente, lo cual pudiese compensar el costo del medicamento.^{21,22} Se ha demostrado que no produce hipoglucemia, convirtiéndolo en un medicamento seguro.^{22,23} Tiene el beneficio de potenciar la pérdida de peso, lo cual es un adyuvante para las metas de

normopeso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que suelen tener sobrepeso u obesidad.²³

Desventajas

Su alto costo, el precio oscila entre 1,700 a 1,900 pesos MX.

Sitagliptina

La sitagliptina es un inhibidor de la DPP-4 (dipeptidilpeptidasa tipo 4), su mecanismo de acción se basa en evitar la inactivación de la GLP-1 (péptido semejante a glucagón tipo 1) la cual es una incretina cuya acción estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, regula la proliferación y preservación de las células β del páncreas, además de inhibir el vaciamiento gástrico, la secreción de glucagón y la ingestión de alimentos, sin embargo esta hormona es fácilmente inactivada por la DPP-4 por lo cual no es el tratamiento ideal para la DM2. La dosis inicial recomendada es de 50mg vía oral cada 12 horas, pudiendo utilizarse en enfermedad renal crónica, con filtrado incluso menor a 30ml/m²sc, donde sólo se indicará el 50% de la dosis.^{24,25}

Los inhibidores de la DPP-4 o gliptinas potencian y prolongan la gran cantidad de efectos que posee la GLP-1, así como incrementar la exposición a la hormona, protegiendo a las células pancreáticas por los beneficios antes descritos sobre este tejido.²⁶

En contraste con los tratamientos hipoglucemiantes orales tradicionales (sulfonilureas, tiazolidinedionas, biguanidas), los iDPP-4 evitan los efectos secundarios gastrointestinales, el riesgo de hipoglucemias graves, la ganancia de peso corporal y adicionalmente, evitan la progresiva degeneración de la célula β , preservando la capacidad secretora del páncreas, siendo este medicamento una elección ideal para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con DM2.^{27,28}

Ventajas

La dosis recomendada de sitagliptina es de 100 mg diarios en una sola toma, como monoterapia o asociada con otros medicamentos, como metformina, al ser una única toma al día los pacientes tienen mayor apego al tratamiento; no obstante, las interacciones medicamentosas son casi nulas, no existen modificaciones en la absorción de alimentos, ni tampoco reacciones importantes con el sistema CYP450.²⁸ Del grupo de iDPP-4 (inhibidores de la DPP4), la sitagliptina es la que presenta mejor absorción por vía oral.²⁸ Se ha reportado que tiene un efecto protector microvascular y macrovascular.²⁸

Desventajas

Como únicas desventajas, los estudios en humanos han arrojado que el uso de estos agentes, produce mayor riesgo de nasofaringitis, infección urinaria y cefalea. Sin embargo, hasta ahora los estudios no han sido estadísticamente significativos.²⁹ El precio en el mercado mexicano es de aproximadamente \$914.00 por una caja con 28 tabletas de 100 mg vía oral, lo cual nos daría un costo de 32.64 pesos MX por día, si bien el costo es elevado, las ventajas son muchas y valdría la pena considerarlo como una buena opción de tratamiento en el paciente diabético. Hay resultados no concluyentes respecto al riesgo de desarrollar pancreatitis.^{29,30}

Pioglitazona

Es un fármaco hipoglucemiante del grupo de las tiazolidinedionas que aumenta la sensibilidad a la insulina, el fármaco no aumenta la liberación de insulina por las células beta del páncreas por lo tanto no existe riesgo de producir hipoglucemias, así mismo reduce la producción hepática de glucosa. Su dosis inicial es de 15mg al día, con ajuste 30 días posteriores a su inicio, con dosis máxima de 30mg al día.³¹

Ventajas

Es considerada en caso de que el paciente sea intolerante a la metformina o que la combinación de la metformina con una sulfonilurea no sea efectiva.³² Está indicada como monoterapia oral en pacientes con DM tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso que no estén bien controlados con dieta y ejercicio y que sean intolerantes a la metformina.³² Su vida media es de 5-6 horas, y la de sus metabolitos activos es de 16-23 h, lo que permite la administración del fármaco en una sola toma diaria.³² Es mejor para el tratamiento de pacientes que tienen un mal control de glucosa con HbA1 >9% que en pacientes con mejor control, siempre y cuando esté combinada con otros fármacos hipoglucemiantes. Su adición a tratamiento con metformina y sulfonilurea (terapia triple) disminuyó la HbA1 en un 0.9% en siete meses.³³ Este fármaco aumenta la concentración plasmática de colesterol HDL y disminuye las concentraciones de triglicéridos; sin embargo, no hay estudios que demuestren de manera certera la disminución de la morbimortalidad de los pacientes en relación a IAM o EVC.³³ Disminuye la progresión de la nefropatía diabética.³⁴

Desventajas

No es medicamento de primera línea, sino de tercera línea y en todo caso que el tratamiento con metformina y una sulfonilurea falle, primero se debe pensar en utilizar insulina y no pioglitazona.³⁴ Está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada-severa (clase III y IV según la NYHA), ya que por sí sola la diabetes es un factor de riesgo para tener complicaciones cardiovasculares, la pioglitazona se asocia a edema y retención de líquidos por lo cual complica aún más la patología. Está indicada en insuficiencia cardíaca leve a dosis bajas (15 mg/día). Así mismo esta retención de líquidos empeora el edema macular, provocando una progresión del edema macu-

lar diabético por sí solo.³⁴ La pioglitazona por sí sola no causa hipoglucemias, sin embargo, al ser considerado un tratamiento de tercera línea al combinarse con sulfonilureas o insulinas provoca hipoglucemias frecuentes.³⁵ Puede producir aumento de peso dependiente de dosis. Se ha asociado a mayores fracturas de brazo, mano y pierna en mujeres que utilizan pioglitazona.³⁶

Liraglutide

Liraglutide es un análogo del péptido tipo glucagón -1 (GLP-1). Su dosis inicial es de 0.6 mg al día, con aumento semanal hasta dosis máxima de 1.8mg día³⁷

Ventajas

En el estudio LEADER³⁷ donde se estudió 9,340 pacientes con seguimiento a 3.8 años, divididos en un grupo de paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 tratados con liraglutide y otro grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con placebo, encontraron que durante el tiempo del estudio la tasa de muerte por causas cardiovasculares, infarto no fatal, y evento vascular cerebral no fatal, fueron menores en el grupo de pacientes con liraglutide comparados con el grupo tratado con placebo. De tal modo que liraglutide es una buena opción terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que también cuenten con diagnóstico de enfermedad cardiovascular.³⁸ Se ha encontrado que incluso los eventos microvasculares como retinopatía y microalbuminuria disminuyen en pacientes bajo tratamiento con liraglutide.³⁸ En el estudio LEAN³⁹ se demostró que los pacientes que ingirieron liraglutide, y tenían además de diagnóstico de diabetes mellitus, el diagnóstico de esteatosis hepática, redujeron la progresión de la fibrosis y se resolvió la esteatohepatitis, demostrado por biopsia.³⁹

Está disponible en nuestro país, la presentación de una caja con dos plumas precargadas con 3ml (6mg/ml) siendo la dosis

máxima al día de 3mg, suele iniciarse con 0.6mg al día; su administración es inyección subcutánea.⁴⁰

Lairaglutide además ha sido aprobado dentro de los medicamentos para el tratamiento de la obesidad, teniendo una satisfactoria respuesta, ya que los pacientes que la utilizan alcanzan una baja de peso promedio de 10 hasta 13 kilogramos por un año de tratamiento.⁴⁰

Desventajas

Dentro de los efectos adversos de liraglutide están reportados: mayores casos de colecistitis litíásica, además se ha encontrado que en menos del 20% de los pacientes que inician tratamiento con liraglutide presentan náusea, vómito, dolor abdominal, disminución del apetito y evacuaciones diarreas.⁴⁰ Administración subcutánea.

Tiene un alto costo, disponible en caja con dos plumas prellenadas de 3ml (6mg/ml) con un costo aproximado de 2,600 pesos MX.

Insulinas

Daremos paso a las insulinas, para lo cual debemos conocer que existen indicaciones fuertes, e indicaciones potenciales. Entre las indicaciones fuertes están.⁴¹⁻⁴³

- a) Paciente con reciente diagnóstico de diabetes mellitus, sintomático y con glucosa elevada.
- b) Paciente que debute con cetoacidosis, al cual posteriormente, según su evolución se podrá cambiar a hipoglucemiantes orales.
- c) Pacientes con tratamiento previo a base de hipoglucemiantes orales, no tolerados o que estén contraindicados, como los pacientes con enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor de 30ml/min/m² que no pueden recibir todos los hipoglucemiantes como glibenglamida y metformina.
- d) Enfermedad aguda como infarto agudo de miocardio, sepsis o cirugía mayor.

e) Enfermedades concomitantes como pancreatitis aguda, cirrosis, o tratamiento crónico con esteroides:

- a) No haber logrado la meta de tratamiento con ejercicio, dieta y medicamentos no insulínicos.

Dentro de las indicaciones potenciales se encuentran

- b) Mujeres embarazadas, o aquellas con diabetes que planeen embarazo.
- c) Pacientes hospitalizados que no sean capaces de tomar su medicamento vía oral habitual, o que estén alimentados a modo de nutrición parenteral.

El control glucémico adecuado reduce la incidencia de enfermedades micro y macrovasculares. Sin embargo, solo la mitad de los pacientes con DM2 logra un objetivo glucémico de HbA1c menor a 53 mmol/mol (<7,0%).^{41,42,43}

La acción corta de la insulina obtenida a partir de animales supuso un inconveniente hasta la llegada de la insulina de acción intermedia en los años cincuenta; la insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) cristalina. Luego, en los años ochenta empezó a utilizarse insulina humana obtenida mediante tecnología de ADN recombinante. La insulina glargina fue el primer análogo de insulina basal de acción prolongada, y se introdujo en la práctica clínica en el año 2000.⁴² Nuevos análogos de la insulina de acción prolongada son la insulina detemir y la insulina degludec.⁴³

Insulina glargina

Es un análogo de la insulina humana obtenido por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*. Posee una acción prolongada gracias a su solubilidad en formulación ácida y a la formación de microprecipitados a pH neutro después de la inyección subcutánea, lo que conduce a un retardo en su absorción. Tiene un inicio de acción de 4 horas y aproximadamente 24 horas de duración, presenta concentraciones plasmáticas uniformes sin picos de acción.⁴⁴

Ventajas

Su fórmula hidrosoluble y a una liberación gradual a torrente sanguíneo le confiere la característica de que aún en sobredosis no exista muerte accidental, sin embargo, puede llegar a generar daño hepático agudo.⁴⁵

Un modo seguro y fácil de iniciar el tratamiento con glargina, es con bolo inicial de 10 UI, o bien calcularla a 0.1 a 0.2 UI por kilogramo de peso, y valorar su incremento en dosis de un 10% a 15%, o bien de 2 a 4 UI una dos veces a la semana hasta lograr la meta de glucosa en ayuno menor a 130mg/d. En pacientes con sobrepeso se sugiere calcular la dosis a 0.5UI/kg, en pacientes con obesidad 0.6 UI/kg, mientras que en pacientes con enfermedad renal crónica la dosis es menor 0.2-0.3 UI/kg.⁴⁶

En México, la insulina glargina se encuentra dentro del esquema básico de medicamentos en el sector salud. Gracias a su seguridad de acción y costos bajos en comparación con otras insulinas análogas humanas como degludec o detemir. Para lograr un óptimo control glicémico, la insulina glargina ofrece seguridad para utilizarse en combinación con otros hipoglucemiantes orales. Sin embargo, es poco recomendable su uso en conjunto con medicamentos de la familia de las sulfonilureas, pues el riesgo de hipoglucemia es considerablemente aumentado.⁴⁶

Dentro de los principales objetivos en un tratamiento hipoglucemiante, se encuentra el control de la HbA1c. Tanto en el tratamiento de la DM1 y en la DM2, la glargina ha demostrado una efectividad equiparable para reducir la HbA1c a la mostrada por la NPH. Llegando a ser incluso una mejor opción terapéutica al presentar una menor variabilidad glicémica y con ello un menor riesgo de hipoglucemia sintomática y nocturna.

En comparación con insulinas de acción intermedia como la NPH cuya administración es 1 o 2 veces al día, la glargina sólo

se suministra una vez por día, por lo que el paciente puede llegar a las metas de control con menos incomodidades relacionadas con la administración.

El ensayo *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN)*⁴⁷, con un seguimiento medio de 6.2 años, realizó la comparación entre la insulina glargina y el cuidado estándar. La muestra incluía pacientes con factores de riesgo cardiovasculares y DM2, alteración de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa. La conclusión determinó que el uso de galrgina se asocia al incremento ponderal del peso: hasta 50% en un año de tratamiento, sin incrementar el riesgo cardiovascular.⁴⁷

Se ha cuestionado la seguridad de la insulina basal respecto al posible riesgo cancerígeno en pacientes con DM2. Sin embargo, ha de considerarse que tanto la obesidad como la diabetes son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de cáncer. Por lo anterior, la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) revisó los datos de seguridad de la insulina glargina y el riesgo asociado de cáncer a partir de estudios de población y de la literatura científica. Concluyendo que el uso de glargina no se asocia con el desarrollo de cáncer.⁴⁸

En el tratamiento con insulina resulta de suma importancia la consideración del factor psicológico. Particularmente en los niños con diabetes, ya que la ansiedad vinculada con la terapia, el temor a la hipoglucemia, al incremento del peso corporal, el dolor asociado con las inyecciones y la necesidad de aplicar múltiples inyecciones por día, son factores que fácilmente pueden mermar la *psique* del infante. El esquema a seguir con insulina debe ser bien aceptado por los pacientes y sus familias. El uso de la insulina glargina ha demostrado un mayor grado de satisfacción por pacientes pediátricos y sus padres, pues su aplicación una vez al día y la seguridad asociada le vuelven un tratamiento muy eficaz.⁴⁹

Desventajas

La insulina glargina no debe ser administrada en combinación con otra insulina de acción corta en la misma jeringa, debido a su estructura molecular. Lo que implica la necesidad de más inyecciones y más molestias para el paciente que requiera el uso de ambos tipos de insulina.⁵⁰

Un aspecto a considerar es el marco de seguridad de la insulina glargina en su uso durante el embarazo, en donde no se han demostrado efectos directos de glargina sobre el desarrollo embrionario y fetal, sin embargo, la ADA y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia lo clasifican como riesgo C.⁵¹

La insulina es el fármaco antihiper glucemiante que se asocia a una mayor ganancia ponderal. Ésta se debe a los efectos anabolizantes que ejerce sobre el músculo y el tejido adiposo. El 50% de la ganancia ponderal por insulina se produce durante el primer año de tratamiento.⁵²

El efecto secundario más frecuente, observado en un paciente de cada 10, es la hipoglucemia. También puede ocasionar reacciones cutáneas en el lugar de la inyección, irritación, dolor, picor o hinchazón, siendo estas reacciones más frecuentes en niños.⁵³ Las reacciones alérgicas graves son muy poco frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas, los signos pueden incluir reacciones cutáneas a gran escala.⁵³ También se puede presentar en el paciente adulto reacciones oculares: mejoría o empeoramiento, un cambio significativo del control glucémico puede alterar temporalmente la visión.⁵⁴

Insulina NPH

La insulina NPH es una insulina humana de acción intermedia, a la cual se le adicionan cristales de protamina para retardar su acción. La NPH tiene un perfil de acción de pico pronunciado, con inicio de acción después de 1 a 3 horas, un pico de efecto de las 5 a las 7 horas y una duración de 13

a 18 horas. Su dosis de inicio se calcula a 0.2-0.3 por kilogramo de peso, dividido en dos tercios por la mañana y un tercio por la noche, debiendo ajustarse según episodios de hipoglucemia o niveles de glucosa postprandial (dos horas después de desayunar, comer o cenar)⁵⁵

Ventajas

Se encuentra en presentación de suspensión inyectable, cada ml. contiene: insulina humana 100 UI en frascos de 5 ml y 10 ml, con un costo 489.28 MX. Está disponible dentro del esquema básico de medicamentos del Seguro Social, debido a su seguridad, pero sobre todo a su bajo costo. Ha tenido buenos resultados en el manejo óptimo de la diabetes mellitus tipo 1 y 2.⁵⁶ Se ha empleado como buena alternativa de tratamiento en la hiperglicemia neonatal transitoria, donde observó que con insulina NPH se consigue una mejor regulación de glucosa basal con menor riesgo de hipoglucemias.⁵⁷ Estudios han demostrado que en combinación con hipoglucemiantes orales como metformina, se ha obtenido una disminución del peso corporal.⁵⁷ El uso de NPH en combinación con los análogos de acción ultrarrápida en mujeres embarazadas, se considera la mejor alternativa de tratamiento en la actualidad en diabetes gestacional.⁵⁸

Desventajas

En el tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica y DM no es tan recomendado el uso de la insulina NPH, debido a los picos de acción que presenta, que aumentan el riesgo a la hipoglucemia.⁵⁹ En la mayoría de pacientes, una sola aplicación de NPH no es suficiente, esto dado porque su pico de acción es temprano en la mañana con disminución del efecto hacia la tarde, lo cual hace necesario la aplicación de una segunda dosis en el día, dificultando la titulación de la dosis. Esto le implica mayor gasto e incomodidad por parte del paciente.⁶⁰

La hipoglucemia nocturna es una de las principales diferencias entre los dos grandes grupos de insulinas: humanas y análogos. La efectividad no estriba en el control glucémico, sino en la frecuencia de aparición y severidad de episodios de hipoglucemia. Con la insulina NPH hay mayor frecuencia de hipoglucemias, especialmente nocturnas.⁶¹

Degludec

Es una insulina basal soluble y de duración ultra, fue desarrollada para que su administración fuera una vez cada 24 horas en todos los pacientes. Esto debido a su conformación molecular, ya que la estructura que posee es muy similar a la insulina humana, con el cambio de la ausencia de una treonina en la posición B30. Esta estructura permite la asociación a dihexámeros en la presencia de fenol evitando que se asocien más de dos de ellos entre sí. El fenol ayudará a la formación de cadenas largas de multihexámeros permitiendo la asociación de los dihexámeros, esto en una administración subcutánea. Además de estas características el contenido de cinc de degludec, como en el resto de las insulinas exógenas, permite, mediante su lenta difusión, que los monómeros de insulina se liberen de forma constante y lenta, lo cual hace que la absorción de degludec sea paulatina y muy similar a la insulina propia. Su dosis inicial diaria es de 10 UI, con ajustes cada siete días hasta la dosis mínima que logre glucosa basal meta^{62,63}

Ventajas

Tiene una vida media de 25 horas y una acción de más de 42 horas. Al estar en la sangre hasta por 120 horas impide la apa-

rición de hipoglucemias, ya que su liberación es lenta por lo que representa una insulina mucho más segura que las insulinas humanas.^{63,64} El uso de insulinas se ha asociado a episodios de hipoglucemias de predominio nocturno, degludec reduce el riesgo de estos eventos, debido a que tiene una acción estable evitando los picos de actividad.⁶⁵

Se sabe que la insulina degludec puede ser combinada con insulinas de acción rápida, además de que su farmacocinética permite un mejor control de la glucosa, evitando así el riesgo de hipoglucemia ya que se tiene una reducción estable de la glucosa. Se ha comprobado que el control glucémico de degludec es similar al de glargina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con menor incidencia de riesgos hipoglucemiantes, con el beneficio de una sola aplicación diaria, lo que permite un mejor apego al tratamiento por parte de los pacientes.⁶⁶ En el control de la diabetes mellitus tipo 2, se ha comparado la efectividad de glargina y degludec en combinación con metformina e insulina aspart, teniendo como resultados los mismos descritos para la diabetes mellitus tipo 1.⁶⁷

Desventajas

Al ser una insulina, requiere de refrigeración, además de que la vía de administración es subcutánea, la cual resulta dolorosa e incómoda para el paciente.⁶⁷ El costo de la insulina degludec en México es de \$520.00 MX en presentación de pluma con 100 UI, lo cual lo hace un medicamento poco accesible para la población de bajos recursos.

Tabla 1

Comparativa de precios ventajas y desventajas de tratamientos antidiabéticos.

Hipoglucemiantes orales			
Fármaco	Ventajas	Desventajas	Costo por día
Glibenclamida	Efecto antiarrítmico. Bajo costo Recuperación de EVC	Hipoglucemia grave temprana o tardía. Náusea, vómito, rubor facial, rash cutáneo.	3 tabletas de 5 mg: 02.1 pesos MX.
Metformina	Disminución de la progresión. Reducción de grasa visceral y corporal. Aumenta el colesterol HDL Efecto cardioprotector. Tratamiento en SOP*	Mala absorción de vitamina B12 Síntomas gastrointestinales: diarrea y dolor abdominal. Acidosis láctica. Tres tomas diarias.	3 tabletas de 850 mg: 06.50 pesos MX.
Acarbosa	Reducción de la resistencia a la insulina. Estabilización de la placa de ateroma. Disminución de triglicéridos y glucosa postprandial. Puede combinarse con metformina.	Necesidad de combinación con otros hipoglucemiantes	2 tabletas de 50 mg: 03.56 pesos MX.
Exenatide	Control eficaz de glucemia posprandial. Disminución de las complicaciones macrovasculares Puede combinarse con metformina. Se aplica una vez a la semana. Prevención de hospitalizaciones.	Alto costo.	1 aplicación diaria por 1 mes: 63.33 pesos MX.
Sitagliptina	Una sola toma al día. Pocas interacciones medicamentosas. Excelente absorción vía oral. Protección micro y macrovascular.	Riesgo de nasofaringitis, infección urinaria y cefalea Desarrollo de pancreatitis**	1 tableta por día: .32. 64 pesos MX.
Pioglitazona	Tratamiento de elección en pacientes con intolerancia a metformina. Una sola toma al día. Aumenta el colesterol HDL.	No está recomendado como primera línea, en caso de fallar metformina es preferible utilizar insulina. Contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada-severa. Provoca aumento de peso dependiente de dosis. Asociado a fracturas de brazo, mano y pierna en mujeres.	1 tableta por día: 09.52 pesos MX
Liraglutide	Disminución de muerte por causas cardiovasculares. Disminución de eventos microvasculares como retinopatía Disminución de fibrosis hepática en pacientes con esteatosis hepática. Disminución del peso corporal.	Mayor incidencia de colecistitis litiasica. Náusea, vómito, dolor abdominal, disminución del apetito y evacuaciones diarreicas. Administración subcutánea.	Dos plumas prellenadas para 30 días: 86.66 pesos MX.
Insulinas			
NPH	Disponibles dentro del esquema básico de medicamentos del seguro social en México. Logra menor regulación de la glucosa basal con menor riesgo de hipoglucemias. Uso en diabetes gestacional en combinación con análogos de acción ultrarrápida.	No recomendado dar altas dosis en pacientes con enfermedad renal crónica. Dos aplicaciones al día (en enfermedad renal crónica puede ser una vez al día) Hipoglucemia nocturna.	50 UI por día: 24.46 pesos MX.
Glargina	Liberación gradual al torrente sanguíneo. Se encuentra dentro del esquema básico de medicamentos en el sector salud en México. Se puede combinar con otros hipoglucemiantes orales. Una aplicación por día.	No puede ser combinada con otra insulina de acción corta en la misma jeringa. El efecto secundario más frecuente es la hipoglucemia no severa. Se asocia a mayor ganancia ponderal.	Aplicación de 25 UI diarias: 27.18 pesos MX.
Degludec	Liberación lenta. Reduce el riesgo de eventos de hipoglucemias nocturnas. Puede combinarse con insulinas de acción rápida. Reducción estable de la glucosa. Acción más de 42 horas.	Requiere de refrigeración. Vía de administración subcutánea.	25 UI por día: 129.87 pesos MX.

Tabla 1.0 Comparativa de precios ventajas y desventajas de tratamientos antidiabéticos. *Síndrome de Ovario Poliquístico.
**Estudios no concluyentes. Los precios pueden variar el sitio donde se compre, el país donde se este y alzas o bajas en su valor.

Conclusiones

Aunque algunos medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 están en el mercado desde hace 50 años, por ejemplo la metformina, siguen siendo la base del tratamiento según las guías clínicas recientes, debido a que se han encontrado múltiples beneficios y efectos adiciones que los siguen haciendo una excelente opción.

Bibliografía

- Escorcía Salvador. Hipoglucemia por fármacos anti-diabéticos. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2009;17(3):122-123
- Abd A Tahrani, Clifford J Bailey, Stefano Del Prato, Anthony H Barnett/Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. 2011;387 No 9786,p182-197
- Reyes Sanamé Félix A. Pérez Álvarez María L. Figueredo Ernesto A. Ramírez Estupiñan Martha. Jiménez Rizo Yaritza. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2016; 20 (1); 107.
- Raee MR, Nargesi AA, Heidari B, Mansournia MA, Larry M, Rabizadeh S, Zarifkar M, Esteghamati A, Nakhjavani M. All-Cause and Cardiovascular Mortality following Treatment with Metformin or Glyburide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Iran Med*. 2017 Mar;20(3):141-146.
- Simó R. Avances en diabetología. *Av Diabetol*. 2013;29(1):4-11
- Carmona Puerta Raimundo. Castro Torres Yaniel. Armada Esmore Zoila. La glibencamida en la prevención de la muerte súbita cardiaca. *Rev Argent Cardiol*. 2012; 80:316-23.
- McInnes N, Smith A, Otto R, Vandermeij J, Punthakee Z, Sherifali D, Balasubramanian K, Hall S, Gerstein HC. Piloting a Remission Strategy in Type 2 Diabetes: Results of a Randomized Controlled Trial *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 15. doi: 10.1210/jc.2016-3373.
- Adreadis E, Katsanou D, Georgiopoulos G, Tsouros G, et al. The effect of metformin on the incidence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese subjects-the Carmos study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:175-180
- Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, Hamn R, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Crespo Herrera S. Metformina, a 50 años de su uso: eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. *Rev Cient Cienc Med* 2009; 12(2):23-5
- Calvo Romero J. Ramiro Lozano J. Vitamina B 12 en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con metformina. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59(8):487-490.
- Castro Martínez M. Castillo Anaya V. Ochoa Aguilera A. Godínez Gutiérrez S. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Med Int Méx* 2014;30:562-574.
- Rüegg T, Caduff B. Accumulation of Metformin-associated Lactic Acidosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017 Mar;142(6):428-431.
- R.G. Josse. J.L. Chiasson. E.A. Rya. et all. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 59 (2003) 37/42.
- Qingrong Pan. Yuan Xu. Ning Yang. et all. Comparison of acarbose and metformin on albumin excretion in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. (*Medicine* 95(14):e3247).
- Mitsumasa Hirano. Takamitsu Nakamura. Jyun-ei Obata. et all. Early improvement in carotid plaque echogenicity by acarbose in patients with acute coronary syndromes. *Circ J* 2012; 76: 1452-1460.
- M. Hanefeld. M. Cagatayb. T. Petrowitschb. D. Neuserb. D. Petzinnab, M. Ruppcc. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal* (2004) 25, 10-16.
- Alberto Carlo Frati Munari, Everardo Martínez Valdés. La exenatida: un nuevo antidiabético. *Med Int Méx* 2006; 22:450-4
- Abdul-Ghani M, Mujahid O, Mujahid A, DeFronzo RA, Zirie M, Jayyousi A Efficacy of Exenatide Plus Pioglitazone Versus Basal/Bolus Insulin in T2DM Patients With Very High HbA1c. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Feb 1.
- Bremholm L, Andersen UB, Hornum M, Hilsted L, Veedfald S, Hartmann B, Holst Acute effects of glucagon-like peptide-1, GLP-19-36 amide, and exenatide on mesenteric blood flow, cardiovascular parameters, and biomarkers in healthy volunteers. *Physiol Rep*. 2017 Feb;5(4)
- Miguel Galindo-Campos, Lizett Carrillo-Ocampo, Fernando Cortázar-Benítez, et al. Inhibidores del transportador de sodio-glucoasa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. *Med Int Méx* 2013;29:399-403
- Marlene Busko, GLP-1 Agonist Alters Brain Response to Seeing, Eating *Medscape Medical News* 2015

- WebMD, LLC FoodJune 12, 2015 .
23. Becky McCall, Some Differences Between Once-Weekly GLP-1 Agonists, Medscape Medical News, December 09, 2015
 24. Di Girolamo Guillermo. Tamez Peña Alejandra L. Tamez Pérez Héctor. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Med Int Méx.* 2008; 24(2);145.
 25. Zúñiga Guajardo Sergio. Rodríguez Gutiérrez. Yamamoto Cuevas Jorge. Juárez Comboni Sonia C. Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiper glucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2. *Med Int Méx* 2015;31;443,444.
 26. Somesh Nigam, Naunihal S. Viridi, Mehmet Daskiran, et al. Association between Sitagliptin Adherence and Self-Monitoring of Blood Glucose. *Journal of Diabetes Science and Technology* Volume 6, Issue 3, May 2012
 27. Jennifer B. Green, M. Angelyn Bethel, Paul W. Armstrong. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42
 28. Kristian B. Filion, Laurent Azoulay, Robert W. Platt. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145-54.
 29. Franca S Angeli and Richard P Shannon. Incretin-based therapies: can we achieve glycemic control and cardioprotection?. *Journal of Endocrinology* (2014) 221, T17–T30
 30. Benjamin J Lamont and Sofianos Andrikopoulos. Hope and fear for new classes of type 2 diabetes drugs: is there preclinical evidence that incretin-based therapies alter pancreatic morphology?. *Journal of Endocrinology* (2014) 221, T43–T61
 31. Rational Assessment of Drugs and Research. Pioglitazone (Actos) for type 2 diabetes mellitus.
 32. Marián Carretero Colomer. Pioglitazona. Monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Vocal del cof de Barcelona* 2005; 24 Num 2: 112-114.
 33. Wendy L. Bennett, Nisa M. Maruthur, Sonal Singh. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Ann Intern Med.* 2011;154:602-613.
 34. J Chilcott J Wight M Lloyd Jones. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone for type 2 diabetes mellitus: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2001; Vol. 5: No. 19
 35. Bajpeyi S, Pasarica M, Conley KE, Newcomer BR. Pioglitazone-induced improvements in insulin sensitivity occur without concomitant changes in muscle mitochondrial function. *Metabolism.* 2017 Apr;69:24-32.
 36. Víctor Olmedo Canchola, Rosa del Ángel Cruz, Lourdes Rosas Heredia, Efecto de la pioglitazona en diabéticos mexicanos de difícil control, a pesar de control dietético y farmacológico adecuado. *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 12, No. 2 Abril-Junio 2004 pp 73-79
 37. Aaron Dale, Philip Hartley, Carl Henegan. Liraglutide for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet* 2016.Vol 387:2378
 38. Steven P. Marso, Gilbert H. Daniels, Kirstine Brown-Frandsen et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N ENGL J MED.* 2016;37:311-22
 39. Zúñiga-Guajardo, Aldrete Velasco, Alexanderson Rosas. Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. *Med Int Mex* 2011;27(2):141-15
 40. Feher M, Vega-Hernandez G, Mocevic E, Buysse B. Effectiveness of Liraglutide and Lixisenatide in the Treatment of Type 2 Diabetes: Real-World Evidence from The Health Improvement Network (THIN) Database in the United Kingdom. *Diabetes Ther.* 2017 Mar 9.
 41. Alexanderson Rosas E. Llamas Moreno J. Castro Martínez M. Frenk Barón P. Romo Pérez O. Mena Madrazo J. Degludec: insulina de larga duración. *Med Int Méx* 2015;31:709-718.
 42. Wendy L. Bennett, Nisa M. Maruthur, Sonal Singh, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update Including new drugs and 2-drug combinations 2011 *Annals of Internal Medicine* Volume 154 Number 9: -602-613.
 43. Avivit Cahn, Roberto Miccoli, Angela Dardano, Stefano Del Prato. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015.S2213-8587(15)00097-2
 44. Carroll D.G. Meade L. Tratamiento con mezclas de insulina glargina e insulinas de acción rápida en los niños con diabetes tipo 1. 2013; 26(2):112-117.
 45. Ellis Lader, Glargine did not reduce CV events more than standard care in patients with dysglycemia. *Ann Intern Med.* 2012;157(6):JC3-10.
 46. James J. Chamberlain, William H. Herman, MPH; Sandra Leal, Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Annals.org* on 14 March 2017.
 47. The ORIGIN Trial Investigators Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia, *n engl j med* 367;4 nejm.org July 26, 2012.
 48. Argemiro Fragozo, María Fernanda Puerta, Juan Diego Misas. Análisis comparativo de insulina glargina frente a la insulina detemir: un modelo de minimización de costos aplicable en Colombia. *Revista del Instituto Nacional de Salud. Biomedica.* ISSN 0120-4157 VOL.25 Num 2(2015)
 49. Lerman G. Israel. ¿Son los nuevos análogos de insulina superiores a las viejas insulinas rápida y NPH?. *Rev. Endocrinología y Nutrición* 2009;17: 62-65
 50. División institucional de cuadros básicos de insumos para la salud. Cuadro básico de medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social. 2017. 3-19.
 51. Aleida M. Rivas Blasco Uso de los análogos de la insulina durante el embarazo. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10(3): 135-141
 52. Tirado R., Caixàs A. Comparativa entre los diversos tratamientos de la hiperglucemia: estrategias para

- minimizar la ganancia ponderal en la diabetes tipo 2. *Avances en diabetología*. 2010;26:156-60
53. Rivera T. A., Álvarez V. T., Ochoa J. F.. Comportamiento de hemoglobina glicosilada y frecuencia de hipoglucemias en diabéticos tipo 2 tratados con insulina glargina o NPH. *Revista médica Risaralda* 2015; 21 (2):93-10.
 54. Lantus. European medicines agency science medicines health. 2016.
 55. Jiten P. V., Joachim T. Insulinas basales: un salto en la evolución del tratamiento de la diabetes. *Medscape education*.
 56. Alex Rivera Toquica, Tatiana Álvarez Vera , Francisco Ochoa Jaramillo. Comportamiento de hemoglobina glicosilada y frecuencia de hipoglucemias en diabéticos tipo 2 tratados con insulina glargina o NPH. *Rev. Méd. Risaralda* 2015; 21 (2):3-10.
 57. Amir Farshchi , Rokhsareh Aghili , Maryam Oskuee. Amir Farshchi¹ , Rokhsareh Aghili² , Maryam Oskuee. Farshchi et al. *BMC Endocrine Disorders* (2016) 16:35
 58. O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 3;2
 59. Cristobal Morales . Daniel de Luis . Antonio Ramírez de. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedorn (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain. *Diabetes Ther* (2015) 6:593–610
 60. Ji L, Zhang P, Zhu D, Lu J. Comparative Effectiveness and Safety of Different Basal Insulins in a Real World Setting. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb 2
 61. Arto Y. Strandberg, Fabian J. Hoti, Timo E. Strandberg. All-Cause and Cause-Specific Mortality among Users of Basal Insulins NPH, Detemir, and Glargine. *PLOS ONE journal.pone.0151910* March 31, 2016.
 62. Jhon Jairo Bejarano-Roncancio , Johan Carlos Almarza-Labarca , Angélica Lucía Veloza-Naranjos. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. *Rev. Fac. Med.* 2012 Vol. 60 No. 4: 333-341
 63. Alexanderson-Rosas, Llamas-Moreno, Castro-Martínez. Degludec, insulina de larga duración. *Med Int Méx* 2015;31:709-718
 64. Ildiko Lingvay, MD, Pérez Manghi, García-Hernández. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(9):898-907
 65. Bernard Zinman, Philis-Tsimikas, Bertrand Cariou et al. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes. *DIABETES CARE, VOLUME 35, DECEMBER 2012*. 2464-2471.
 66. Lajara R, Cengiz E, Tanenberg RJ. The role of the new basal insulin analogs in addressing unmet clinical needs in people with type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2017 Feb 22:1-23.
 67. Evans M, Chubb B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2017 Feb 16.