

# ZERO tolerancia



## Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas

David Arroyo<sup>a</sup>, Marian Goicoechea Diezandino<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Fecha actualización: 03/09/2020

### TEXTO COMPLETO

A lo largo de los años se han desarrollado diferentes grupos de familias de fármacos, cada uno de las cuales tiene diferentes dianas terapéuticas. Ello conlleva que tengan diferente potencia antidiabética, efecto sobre el peso y consecuencias sobre la salud cardiovascular ([Tabla 1](#)).

Las sulfonilureas, las meglitinidas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) promueven la liberación de insulina por parte del páncreas.

La metformina y los inhibidores de la alfa-glucosidasa reducen la absorción de glucosa a nivel intestinal. Además, tanto la metformina como las glitazonas aumentan el uso de glucosa y la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos.

Los análogos de la amilina reducen la cantidad de glucosa ingerida, puesto que aumenta la saciedad a través de una regulación gástrica.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) bloquean la reabsorción de glucosa a

nivel del túbulo renal aumentando su excreción por la orina.

## 1. BIGUANIDAS

La metformina es la biguanida más conocida, más usada y el antidiabético oral recomendado de primera elección en todas las guías clínicas de pacientes diabéticos desde que fue comercializado. Sus principales características que lo avalan: precio barato, seguridad clínica, bajo riesgo de hipoglucemia y buen perfil cardiovascular [1].

### Mecanismo de acción

La metformina suprime la gluconeogénesis al inhibir la enzima glicerol-fosfato-deshidrogenasa, que es la responsable de convertir el glicerol fosfato en dihidroxiacetona fosfato, impidiendo la participación del glicerol a la gluconeogénesis. Por otra parte, la inhibición de esta enzima disminuye la conversión de lactato a piruvato, limitando la contribución de lactato en la gluconeogénesis y produciendo un exceso de lactato y glicerol en el plasma [2]. Además, activa la proteína cinasa dependiente de adenosin monofosfato (AMPK), que inhibe la producción hepática de glucosa. En el hígado, la activación de AMPK suprime la gluconeogénesis y disminuye la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol [3].

A nivel muscular, la metformina mejora la captación de insulina y glucosa mediante la estimulación de los receptores de insulina tirosincinasa y de los transportadores-4 de glucosa [4]. Por último, la metformina tiene un efecto intestinal más limitado, disminuyendo la absorción de glucosa.

### Eficacia clínica

La metformina es uno de los fármacos antidiabéticos metabólicamente más eficaces: en monoterapia, disminuye la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en un 1-2%. Tiene un efecto neutro y en algunos estudios se ha visto que incluso pueden disminuirlo.

A nivel cardiovascular, algunos estudios han demostrado un beneficio de la metformina. En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), los pacientes asignados a metformina tuvieron menos complicaciones cardiovasculares y mortalidad que los asignados a recibir sulfonilurea o insulina [5]. Estos hallazgos fueron confirmados a largo plazo en el periodo posobservacional del ensayo [6]. En otro ensayo clínico, 390 pacientes tratados con insulina fueron aleatorizados a recibir metformina o placebo: el grupo tratado con metformina tuvo una reducción de complicaciones macrovasculares de un 40% (HR 0,6 [IC95% 0,4-0,9]) [7]. En un metaanálisis de 170 ensayos clínicos y 25 estudios observacionales, el tratamiento con metformina redujo la

mortalidad cardiovascular comparada con sulfonilureas [8].

En otros aspectos, también tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos: disminuye los niveles de triglicéridos y discretamente los de LDL-colesterol, y aumenta el HDL-colesterol [9]. Además, un metaanálisis de estudios observacionales mostró que el tratamiento con metformina podría disminuir la incidencia de cáncer, sobre todo colorrectal [10]. Estos datos no fueron confirmados en otro metaanálisis que incluyó ensayos clínicos [11]. La hipótesis sobre el mecanismo por el que la metformina puede tener un efecto beneficioso sobre la incidencia de cáncer es a través de la regulación de AMPK vía LKB1 (Peutz-Jeghers protein), que es un inhibidor de las células tumorales [12].

### Efectos adversos

Los efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) son los más frecuentes que comporta el tratamiento con metformina. Dichos efectos se pueden minimizar iniciando el tratamiento a dosis bajas, incrementándolo lentamente y haciendo coincidir la toma de medicación con las comidas. En los ensayos clínicos, sólo el 5% de los pacientes tuvieron alteraciones gastrointestinales asociadas al tratamiento con metformina.

La acidosis láctica es una complicación potencialmente letal, aunque tiene una baja incidencia (5/100.000 pacientes/año), y se asocia habitualmente a situaciones de hipoxia y procesos concomitantes. En un metaanálisis que incluyó 347 estudios con 70940 pacientes que tomaban metformina, no se registró ningún caso de acidosis láctica, aunque es verdad que probablemente no se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad renal crónica avanzada, población susceptible de desarrollar esta complicación. En un estudio retrospectivo, se ha comprobado que el riesgo de acidosis láctica es similar entre los que toman metformina y los que no cuando el FGe es  $>30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, siendo mayor en pacientes con ERC estadios 4 y 5 [16]. Por todo ello, se recomienda la suspensión temporal en los pacientes que padezcan vómitos, diarrea u otras causas potenciales de deshidratación, hipoxemia, sepsis, y ante procedimientos quirúrgicos o radiológicos con administración de contrastes yodados.

Por último, la metformina se asocia a hipovitaminosis B12, pues reduce la absorción intestinal hasta en un 30% y disminuye la concentración en un 5-10%, pero raramente produce anemia megaloblástica. La dosis y la duración del tratamiento con metformina se asocian con el déficit de vitamina B12 [17].

## Metformina en enfermedad renal diabética

La metformina se elimina fundamentalmente a nivel renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular. Por ello, requiere ajuste de dosis en pacientes afectados de enfermedad renal crónica (ERC) (Tabla 2). Se puede utilizar con seguridad incluso en pacientes con filtrado glomerular estimado (FGe) de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, siempre con ajuste de dosis en FGe de 60-30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> [13]. Se debe aconsejar a los pacientes en tratamiento con metformina y estadio 3 de ERC que suspendan el tratamiento en situaciones con riesgo de sepsis, deshidratación o hipoxemia hasta que la patología desaparezca. En pacientes con riesgo de padecer deterioro de la función renal, por estar bajo tratamiento con diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos o con riesgo de deshidratación, es importante evaluar la función renal de forma periódica. Se recomienda suspender el tratamiento con metformina en pacientes a los que se va a administrar contrastes radiológicos intravenosos independientemente de su función renal basal. Los datos de la literatura muestran que pacientes con inestabilidad vascular, hipotensión arterial, hipoperfusión o FGe

En la actualidad no hay evidencia de que el tratamiento con metformina tenga un efecto específico a nivel de progresión de la ERC, aunque no existen ensayos clínicos recientes realizados en este sentido.

## 2. SULFONILUREAS

La primera generación de sulfonilureas (acetohexamida, clorpropamida, tolazamida y tolbutamida) ha sido reemplazada por la segunda generación, que incluye gliclazida, glimepirida, gliquidona, glipizida y glibenclamida. Las sulfonilureas, en general, tienen una buena tolerancia y su coste es bajo.

### Mecanismo de acción

Las sulfonilureas actúan sobre el canal de potasio sensible a ATP situado en la célula beta pancreática. Este canal regula la liberación de insulina por parte de la célula pancreática, por lo que las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina en respuesta tanto a la glucosa como a otros secretagogos como los aminoácidos. Además, tienen efectos extrapancreáticos, aumentando la sensibilidad tisular a la insulina.

### Eficacia clínica

La potencia metabólica de las sulfonilureas es buena: en monoterapia disminuyen la HbA1c en 1-2%. Uno de sus efectos más negativos, es que se asocian a una ganancia ponderal significativa de 2-2,5

Kg. En un ensayo clínico de 6.033 pacientes con DM tipo 2 y elevado riesgo cardiovascular, el aumento de peso con glimepirida comparado con linagliptina fue de 1,54 Kg en 6 años [18].

Al contrario que las de primera generación, las sulfonilureas de segunda generación no parece que aumenten el riesgo cardiovascular. En algunos ensayos, cuando se comparan con metformina, el pronóstico es peor en relación con el uso de sulfonilureas, pero probablemente sea por el efecto beneficioso de la metformina. En un metaanálisis de 115 ensayos de al menos 6 meses de duración, la comparación de sulfonilureas con otro fármaco antidiabético no mostró diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares, aunque si aumentó la mortalidad (OR 1.22 [IC 95% 1.01-1.49]) [19]. Otro metaanálisis de 47 estudios de al menos un año de duración que comparan sulfonilureas de segunda generación con dieta, placebo u otro antidiabético no demostró un aumento de mortalidad cardiovascular [20].

#### Efectos secundarios

La hipoglucemia es el efecto secundario más frecuente, aunque no suele ser grave. Es menos común cuando utilizamos sulfonilureas de acción corta como gliclazida o glipizida. En un metaanálisis, la gliclazida fue la sulfonilurea asociada a menor riesgo de hipoglucemia [21]. La aparición de hipoglucemias es más frecuente en los siguientes casos: después del ejercicio físico, con dosis elevadas, con sulfonilureas de acción larga, en pacientes malnutridos, con intoxicación alcohólica y en paciente con insuficiencia renal, cardíaca o alteraciones gastrointestinales. Otros efectos adversos poco frecuentes incluyen náuseas, reacciones cutáneas o aumento de transaminasas.

Un aspecto importante de las sulfonilureas es que tienen una fuerte unión a proteínas plasmáticas (particularmente albúmina), por lo que no se pueden eliminar mediante hemodiálisis. Asimismo, es importante conocer que el tratamiento concomitante con otros fármacos (bloqueadores beta, warfarina, salicilatos, gemfibrozilo, sulfamidas y tiazidas) puede desplazar las sulfonilureas de su unión con la albúmina aumentando sus valores plasmáticos, y como consecuencia, aumentando el riesgo de hipoglucemia.

#### Sulfonilureas en enfermedad renal diabética

Entre las sulfonilureas, la glibenclamida y la glimepirida se metabolizan en el hígado a metabolitos activos que conservan la acción hipoglucemiante y se eliminan por la orina, por lo que se acumulan en caso de ERC y pueden producir hipoglucemias graves de duración prolongada. La glimepirida necesita ajuste de dosis hasta ERC estadio 4, sin embargo es recomendable que su uso se limite a

pacientes con FGe >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. El empleo de glibenclamida debe evitarse en pacientes con ERC de cualquier grado, puesto que es su metabolito (el gliburide) es muy activo, y el riesgo de hipoglucemia es muy elevado. La gliclazida y la glipizida, tras su metabolización hepática generan metabolitos inactivos que se eliminan en su mayor parte a través de la orina, de ahí que el riesgo de producir hipoglucemias graves sea menor. Pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (FG >45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ajustando la dosis y monitorizando cuidadosamente la función renal. La gliquidona se metaboliza en el hígado y sus metabolitos inactivos se excretan por la bilis, por lo que no requiere ajuste de dosis ni está contraindicada en pacientes con ERC, pero actualmente no se comercializa en nuestro país. La dosificación de las sulfonilureas en ERC se puede consultar en la (Tabla 2).

No se han demostrado efectos específicos de las sulfonilureas a nivel renal. En resumen, existen pocas evidencias que avalen el empleo de estos antidiabéticos en pacientes con ERC, por lo que la recomendación de las diferentes guías es limitar su uso en pacientes con FG

### 3. MEGLITINIDAS Mecanismo de acción

Las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) estimulan la secreción de insulina en el páncreas mediante el cierre de los canales de KATP en la membrana de las células beta pancreáticas. Dicho mecanismo es similar al de las sulfonilureas, pero en un lugar de unión diferente. Como consecuencia, provocan una reducción en la salida de glucosa.

#### Eficacia clínica

Como antidiabético, la repaglinida tiene una eficacia algo superior a la nateglinida. En un metaanálisis de 15 ensayos que midieron la eficacia de meglitinidas comparadas con placebo, metformina o combinación con insulina, la reducción de HbA1c fue mayor con repaglinida (0,1-2,1) que con nateglinida (0,2-0,6) [22].

Aunque la evidencia es escasa, las meglitinidas se asocian a un aumento de peso 1-2,5 Kg. No existen estudios sobre el efecto cardiovascular de las meglitinidas en pacientes diabéticos

#### Efectos secundarios

El efecto más importante es la hipoglucemia. Sin embargo, se acepta que el riesgo es menor que el que se presenta con las sulfonilureas. El metabolismo de las meglitinidas es hepático, con una eliminación renal del 10%, y tienen una semivida corta, por lo que requieren una dosificación más frecuente que las sulfonilureas.

## Meglitinidas en enfermedad renal diabética

La repaglinida se puede usar en cualquier estadio de ERC, incluso en diálisis, aunque se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja (Tabla 3). Aunque se puede utilizar en todos los estadios de ERC, no hay análisis de su eficacia en pacientes con FGe

## 4. TIAZOLINEDIONAS (GLITAZONAS)

En el año 2010, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) desautorizó el uso de rosiglitazona, por lo que la única glitazona comercializada en Europa es la pioglitazona.

### Mecanismo de acción

Las glitazonas se unen y activan los receptores PPAR $\gamma$  (receptores  $\gamma$  activado por proliferador de peroxisoma) que alteran la transcripción de múltiples genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos [23]. También aumentan la sensibilidad a la insulina, ya que reducen la resistencia periférica, aumentan la captación de glucosa en los músculos y en el tejido adiposo, y disminuyen la secreción de glucosa a nivel hepático. Finalmente, preservan la función de las células beta pancreáticas: aumentan la adipogénesis, favorecen la entrada de ácidos grasos y la lipogénesis, y reducen la neoglucogénesis y el valor de ácidos grasos en plasma.

### Eficacia clínica

La potencia antidiabética de las glitazonas es moderada. En monoterapia, disminuye la HbA1c entre 0,5 y 1,4%, por lo que no se prescriben como antidiabéticos de primera o segunda línea. Su indicación está limitada a casos de intolerancia a otros antidiabéticos, pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, resistencia tisular a la insulina, hígado graso o ictus reciente. Además, se asocian a una marcada ganancia de peso, de hasta 2-4 Kg.

En 2010 se suspendió la comercialización de rosiglitazona, siendo contraindicado por la EMA debido a un aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio y mortalidad cardiovascular [24]. La pioglitazona no se ha asociado con un aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular. Así se demostró en el ensayo clínico PROactive (The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events trial), que evaluó el efecto de pioglitazona en 5.228 diabéticos tipo 2. A pesar de no aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, tanto pioglitazona como rosiglitazona aumentan significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca en todos los estudios realizados [25].

El efecto de rosiglitazona y pioglitazona sobre los lípidos es diferentes. La pioglitazona tiene un efecto más beneficioso sobre LDL-colesterol y triglicéridos, aunque ambas moléculas aumentan los niveles de HDL-colesterol en un 10% [26].

#### Efectos secundarios

Sus efectos secundarios sobre la volemia limitan las indicaciones de este grupo de fármacos. La retención hidrosalina y los edemas son los efectos secundarios más importantes. Se deben a un aumento tubular de reabsorción de sodio por la activación de receptores PPAR $\alpha$  en los túbulos colectores. El edema periférico ocurre en un 4-6% de pacientes que toman estos fármacos, y es más frecuente cuando se asocia a insulina [27]. La retención hidrosalina puede precipitar episodios de insuficiencia cardiaca.

En algunos estudios se ha asociado el uso de pioglitazona con menor densidad ósea y mayor riesgo de fracturas óseas, sobre todo en mujeres. Aunque es un efecto raro, se debe limitar su uso en mujeres con osteoporosis [28].

Los resultados de diferentes estudios no son concluyentes, pero se ha descrito una asociación entre cáncer de vejiga y pioglitazona [29]. Se debe limitar su uso en pacientes con antecedentes.

La troglitazona, comercializada en Estados Unidos y Reino Unido, fue retirada del mercado por un grave riesgo de hepatotoxicidad. Aunque pioglitazona no se ha asociado con mayor hepatotoxicidad, se recomienda la monitorización de enzimas hepáticas. Por otro lado, pioglitazona disminuye la grasa hepática, y está indicada en pacientes con hígado graso [30].

Por último, algunos estudios muestran un aumento de riesgo de edema macular asociado al tratamiento con pioglitazona, aunque otros no. Parece que se asocia con la duración y la severidad de la diabetes, y en cualquier caso el riesgo es bajo [31].

#### Pioglitazona en enfermedad renal diabética

La pioglitazona no aumenta el riesgo de padecer hipoglucemia, mejora el perfil lipídico y ha aportado beneficios cardiovasculares y de nefroprotección en ERC. La pioglitazona se puede utilizar en todos los estadios de ERC sin ajuste de dosis, aunque se debe evitar su prescripción con FGe

## 5. INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA Mecanismo de acción

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosa y miglitol) bloquean a una enzima del epitelio



intestinal encargada de la hidrólisis de los oligosacáridos, trisacáridos y disacáridos en la glucosa y otros monosacáridos. Con ello se logra una disminución de la absorción intestinal de glucosa sin inducir riesgo de hipoglucemias.

#### Eficacia clínica

Su potencia metabólica es reducida (disminución de HbA1c entre 0,4-0,9%), con un efecto más marcado sobre la glucemia posprandial. Se asocia a una ligera reducción del peso corporal en torno a 1 Kg.

Algún estudio ha mostrado un efecto beneficioso de acarbosa sobre el riesgo cardiovascular, que todavía no ha sido confirmado [32]. Su efecto sobre el perfil lipídico es controvertido: algún estudio ha mostrado un efecto beneficioso, aún no confirmado en un metaanálisis [33].

#### Efectos secundarios

El efecto secundario más frecuente es la diarrea y las flatulencias, que aparecen en un 79% de los casos. Además, presentan necesidad de una dosificación frecuente a lo largo del día.

#### Inhibidores de la alfa-glucosidasa en enfermedad renal diabética

En los pacientes con ERC se produce un acúmulo de metabolitos derivados tanto de acarbosa como de miglitol, por lo cual su uso está limitado (Tabla 3). La acarbosa se podría utilizar hasta estadios de ERC con FGe >25 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. El miglitol debería evitarse en cualquier estadio de ERC; no se comercializa actualmente en España.

## 6. ANÁLOGOS DE LA AMILINA

La pramlintida es un análogo de la amilina, una hormona neuroendocrina sintetizada y almacenada en la célula beta pancreática que se secreta junto con insulina. Pramlintida regula los niveles de glucosa posprandial al enlentecer el vaciado gástrico, promover la saciedad y disminuir el aumento de glucagón posprandial en pacientes diabéticos. Sus efectos secundarios son básicamente gastrointestinales, tiene un alto coste y tiene una eficacia moderada para disminuir la HbA1c. Su uso está solo aprobado en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 en tratamiento con insulina, si bien no se comercializa en España. La dosis de pramlintida no hay que modificarla en los estadios de ERC 2 a 4, y no existe una evidencia del uso de este fármaco en pacientes con ERC avanzada.

## 7. INHIBIDORES DE DPP-4 Mecanismo de acción

Las incretinas son hormonas secretadas por el intestino en respuesta a la ingesta, que tienen como

efecto principal un aumento en la secreción insulínica por la célula beta pancreática (además de otros efectos metabólicos) [34]. Las dos incretinas más estudiadas son el péptido similar al glucagón tipo 1 o GLP-1, y el péptido inhibitorio gástrico. La proteína DPP-4 es una enzima que degrada las incretinas. Existen varios grupos de fármacos que actúan en la vía de las incretinas, siendo los que primero aparecieron los inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) o gliptinas. Estos antidiabéticos orales inhiben la enzima catabolizante, con lo que se aumentan los niveles de incretinas, y con ello se aumenta la insulinemia y se reduce la glucemia tanto en ayunas como posprandial. La experiencia de uso con estos fármacos es ya prolongada, desde la aprobación de la sitagliptina en 2006.

#### Eficacia clínica

Entre sus características beneficiosas, destacan una eficacia metabólica razonable (reducción media de HbA1c de 0.7%), y un perfil de seguridad bastante positivo, con un riesgo muy reducido de hipoglucemias [35][36]. Se pueden administrar en monoterapia, o combinados con otros antidiabéticos (incluyendo insulinas) con la excepción de los arGLP-1. Actualmente se suelen utilizar como tercer o cuarto escalón de tratamiento. No modifican sustancialmente el peso.

Tienen un efecto neutro sobre la salud cardiovascular y la mortalidad, con la excepción de saxagliptina (y quizás alogliptina) que parece aumentar el riesgo de reingreso por insuficiencia cardíaca [37].

#### Efectos secundarios

No presentan efectos adversos notables. Ha habido reportes de pancreatitis aguda y artritis, y datos epidemiológicos sugestivos de mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal, que no han podido ser adecuadamente confirmados hasta la fecha.

#### Inhibidores de DPP-4 en enfermedad renal diabética

Todos los iDPP-4 se pueden administrar en pacientes con insuficiencia renal moderada a avanzada. La linagliptina tiene metabolismo fundamentalmente hepático (>90 %), por lo que no requiere ajuste de dosis. Para el resto de iDPP-4 se deben ajustar las dosis en pacientes con reducción del filtrado glomerular (Tabla 4).

Además de su utilidad puramente antidiabética, algunos iDPP4 han demostrado una ligera reducción de la proteinuria en pacientes con enfermedad renal diabética [37][38][39]. Pese a ello, no han conseguido demostrar una reducción de la progresión de enfermedad renal.

## 8. INHIBIDORES DE SGLT-2 Mecanismo de acción

El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) es una de las dos proteínas responsables de la reabsorción en el túbulo proximal de la glucosa filtrada por el glomérulo. Los inhibidores de este transportador (iSGLT-2) generan una pérdida urinaria de 50-100 gramos diarios de glucosa, lo que explica su eficacia antidiabética [40]. Concomitantemente, aumentan la eliminación urinaria de sodio con cierto grado de poliuria asociada.

### Eficacia clínica

Los iSGLT-2 tienen una potencia antidiabética razonable, con una reducción de HbA1c en torno al 1% [41], dependiendo fundamentalmente del control glucémico (más potencia en pacientes con peor control basal) y de la función renal.

El perfil de seguridad es positivo, con un riesgo de hipoglucemias prácticamente inexistente, salvo uso concomitante de sulfonilureas o insulina [40]. Además, se asocian a una reducción ponderal significativa en los primeros meses de tratamiento (2-3 Kg), y su efecto natriurético conlleva una reducción de la presión arterial de unos 5 mmHg.

Los iSGLT-2 han demostrado en varios ensayos con todas las moléculas estudiadas hasta el momento (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) que aportan importantes beneficios cardiovasculares que superan con creces su impacto metabólico. En concreto, se observaron reducciones relativas del riesgo de eventos cardiovasculares del 14-17%, aunque el evento compuesto no fue homogéneo entre estudios [42][43][44]. En el caso de empagliflozina, se demostró una reducción de la mortalidad del 32%. Se ha probado que estos efectos son independientes de la dosis administrada y de la reducción de HbA1c. Cabe destacar que se trata del único grupo de fármacos antidiabéticos que ha demostrado reducir los ingresos por insuficiencia cardiaca (en torno a un 30%). De hecho, el ensayo DAPA-HF ha demostrado la utilidad de dapagliflozina en insuficiencia cardiaca con FEVI reducida incluso en pacientes no diabéticos [45], por lo que se espera que próximamente se apruebe esta indicación en ficha técnica. El mecanismo que explica los beneficios cardiovasculares no está completamente dilucidado, pero parecen influir el aumento en la diuresis y la natriuresis, y un potencial efecto antiinflamatorio y antioxidante directo.

Actualmente los iSGLT-2 están considerados el segundo escalón de tratamiento tras metformina, al menos en determinados grupos de pacientes. Sin embargo, a la vista de sus marcados beneficios cardiovasculares y renales (ver más adelante), cada vez más guías clínicas y consensos

internacionales propugnan utilizarlo como primer escalón en combinación con metformina o incluso en monoterapia. Es el caso de la Asociación Americana de Diabetes [1], la Asociación Renal Europea [46] y la más reciente guía KDIGO [47], cuya publicación se espera para septiembre de 2020. Esta indicación está aún más justificada en pacientes con mayor riesgo cardiovascular o lesión establecida de órgano diana.

#### Efectos secundarios

El efecto adverso más destacable es un aumento en el riesgo de infecciones genitales micóticas. Estos episodios suelen ser leves y resolverse con tratamiento habitual, sin necesidad de interrumpir el fármaco en la mayoría de los casos. También se ha visto una tendencia a estados de hipovolemia en pacientes de alto riesgo (ancianos frágiles, tratamiento diurético intensivo), que se pueden evitar con un seguimiento clínico estrecho. Finalmente, aumentan los niveles de LDL-colesterol en un 5-10%. Otros eventos adversos son extremadamente infrecuentes (cetoacidosis euglucémica), o aparecieron en los estudios iniciales y no han sido confirmados en ensayos posteriores (fracturas óseas, amputaciones, gangrena de Fournier).

#### Inhibidores de SGLT-2 en enfermedad renal diabética

La irrupción de los iSGLT-2 ha supuesto un verdadero cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad renal diabética. En cuanto a su eficacia metabólica, hay que tener en cuenta que la pérdida de función renal limita su capacidad glucosúrica, y por ello la disminución de HbA1c puede verse reducida hasta en un 50%. Este hecho provocó que la indicación oficial como tratamiento antidiabético se limitara a pacientes con filtrado glomerular normal o levemente reducido (Tabla 5). Sin embargo, el efecto beneficioso de este grupo farmacológico va mucho más allá del control metabólico. Los resultados que se están publicando han motivado cambios en las indicaciones y menores restricciones por filtrado por parte de los organismos internacionales: en julio de 2020, la EMA aprobó el inicio de canagliflozina en pacientes con nefropatía diabética y FGe >30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, que se puede mantener incluso en estadios más avanzados. Estos cambios aún no se reflejan en las fichas técnicas de los fármacos, pero es de esperar que lleguen próximamente.

Estos efectos renales incluyen una reducción de la proteinuria del 30-50% y un enlentecimiento en la progresión de enfermedad renal. En los diferentes estudios de seguridad cardiovascular se vio una reducción homogénea del riesgo relativo de evento compuesto (reducción de proteinuria, progresión de ERC y muerte) que oscila entre 24-39% [48][49][50]. Estos beneficios se demostraron inicialmente en pacientes con FGe normal, con escasa representación de pacientes con insuficiencia

renal. Igual que los beneficios cardiovasculares, las ventajas renales se obtienen independientemente de la dosis y el control metabólico conseguido. Posteriormente, los resultados del ensayo clínico CREDENCE demostraron con canagliflozina una reducción relativa del evento compuesto renal del 30% en pacientes con insuficiencia renal moderada [51]. Además, obtuvieron un mayor beneficio (tanto renal como cardiovascular) aquellos pacientes con mayor grado de disfunción renal o proteinuria más elevada. Se espera que estos resultados se confirmen en los ensayos en marcha con las otras moléculas del grupo, y que demuestren si los beneficios renales de los iSGLT-2 son extensibles a pacientes con enfermedad renal de otras etiologías (estudios DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY) [52][53].

Los mecanismos por los que se producen los beneficios renales aún están en estudio, entre ellos el aumento de la natriuresis o los efectos antiinflamatorios locales de los fármacos. Asimismo, se piensa que el aumento de sodio que llega al túbulo distal produce una vasoconstricción de la arteriola aferente a través del mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular [54]. Con ello se genera una reducción de la presión intraglomerular que explicaría la reducción de la proteinuria, que además es independiente del tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (cuyo efecto es fundamentalmente a nivel de la arteriola eferente).

Este mecanismo hemodinámico intrarrenal explica que se observe una leve caída inicial del filtrado glomerular con el inicio del fármaco (similar a la que se ve con IECA o ARA-II). Esa disminución del filtrado es funcional y transitoria, y se da justamente en los pacientes que perderán menos función renal a largo plazo [55].

## 9. AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 Mecanismo de acción

Como se mencionó en el apartado relativo a iDPP-4, la proteína GLP-1 es una incretina intestinal que aumenta la secreción pancreática de insulina en respuesta a la ingesta, enlentece el vaciamiento gástrico y reduce el apetito. Como GLP-1 se degrada en minutos, los esfuerzos terapéuticos se han centrado en inhibir su degradación vía DPP-4 y en activar su receptor con agonistas específicos (arGLP-1).

Los arGLP-1 son fármacos de administración subcutánea, con la excepción de semaglutida que tiene también versión oral (aún no comercializada en España). Se clasifican en los de vida media corta y administración diaria (exenatida de liberación inmediata y lixisenatida), y de vida media larga y administración semanal (exenatida de liberación prolongada, liraglutida, dulaglutida y semaglutida).

## Eficacia clínica

Su potencia antidiabética es variable entre los diferentes agentes y en función de varias características del paciente, con una reducción de HbA1c que oscila de 0.6 a 1.2% [56]. El riesgo de hipoglucemia es mínimo, salvo en combinaciones con insulina o sulfonilureas. Otra de sus ventajas es una marcada reducción de peso, que puede alcanzar hasta los 3 Kg [57], hasta el punto de que liraglutida está aprobado como tratamiento de la obesidad en pacientes no diabéticos.

Los efectos cardiovasculares de los arGLP-1 son variables: lixisenatida y exenatida mostraron resultados neutros, mientras que liraglutida, semaglutida y dulaglutida tuvieron un efecto positivo [58][59][60]. La reducción relativa del riesgo de evento cardiovascular compuesto en estos últimos se situó en torno al 12% (siendo el efecto principal sobre ictus isquémico en los casos de semaglutida y dulaglutida), con una reducción más controvertida en la mortalidad global [61].

## Efectos secundarios

Los efectos adversos más frecuentes son reacciones cutáneas en el punto de inyección, y síntomas gastrointestinales, que afectan al 10-50% de los pacientes. Se han reportado casos de pancreatitis aguda y crónica y de tumores neuroendocrinos, sin haberse establecido por el momento una relación causal.

## Agonistas del receptor de GLP-1 en enfermedad renal diabética

Al tratarse de proteínas grandes que no tienen metabolismo renal predominante, no es de esperar que la disminución del filtrado afecte a la farmacocinética o a la potencia del efecto de los arGLP-2. Sin embargo, dada la escasa evidencia de uso en población con enfermedad renal avanzada, existen ciertas restricciones de dosificación y uso según ficha técnica (Tabla 6).

Los potenciales beneficios renales de los arGLP-1 se han explorado únicamente como objetivos secundarios en los ensayos de seguridad cardiovascular de algunos de los fármacos. En concreto, liraglutida, dulaglutida y semaglutida subcutánea han demostrado una reducción significativa en el evento compuesto renal, si bien guiada fundamentalmente por un menor número de pacientes con aparición de macroalbuminuria [62]. No se han publicado por el momento ensayos robustos que exploren el impacto renal de estos fármacos, por lo que su indicación en pacientes renales vendrá guiada por sus efectos específicos a nivel antidiabético, ponderal y cardiovascular.

## 10. INSULINAS Tipos de insulinas basales

Estas formulaciones intentan simular el patrón basal endógeno de insulina, para mantener al paciente cerca de la normoglucemia en ayunas. La elección de la insulina basal de inicio se basará en el riesgo de hipoglucemia, el perfil del paciente y el balance coste-eficacia del tratamiento. Todas las insulinas basales son iguales en eficacia, pero tienen diferentes riesgos de hipoglucemia.

**1) Insulina NPH:** presenta un pico de acción máxima entre las 4 y 6 horas, y su duración efectiva es de 12 horas. Se puede administrar en una o dos dosis, y es posible la combinación con fármacos orales.

**2) Insulina detemir:** es un análogo soluble de insulina. La duración de acción depende de la dosis: 12 horas para dosis de 0,2 UI/Kg y 20 horas para dosis de 0,4 UI/Kg. En un tercio de los pacientes será preciso administrar dos dosis para cubrir las 24 horas.

**3) Insulina glargina U-100:** es un análogo con inicio de acción más lento que la NPH, con un perfil de acción más suave, sin picos y una duración de acción de hasta 18-24 horas. Debe administrarse una vez al día, todos los días a la misma hora.

**4) Insulina glargina biosimilar:** equivalente a insulina glargina U-100

**5) Insulina glargina U-300:** es una formulación de glargina con concentración de 300 UI/mL. Tiene un perfil farmacodinámico y farmacocinético más plano y prolongado que glargina U-100, y por ello, menor riesgo de hipoglucemias con similar reducción de HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2. En los ensayos clínicos se necesitó de media una dosis basal de glargina U-300 un 10-18% más alta que con glargina U-100.

**6) Insulina degludec:** es un análogo con una duración de acción superior a las 42 horas, con una variabilidad intrapaciente 4 veces menor que glargina U-100, y con la misma eficacia pero menos hipoglucemias nocturnas. Se aconseja su administración diaria, y permite una alta flexibilidad en su administración, con períodos entre dosis de 8 a 40 horas. En España, su uso financiado se limita a pacientes con hipoglucemias de repetición tras ajuste adecuado con otras insulinas basales.

Pautas de insulinización

Existen varias opciones de inicio de insulinización:

- 1) Insulina basal: una o dos dosis de insulina NPH, o una dosis de análogo basal (glargina, detemir o degludec).

2) Insulina prandial: se realiza con tres dosis de insulina rápida o análogo ultrarrápido antes de las comidas.

3) Mezclas de insulinas: dos o más dosis de mezclas fijas de insulina rápida o ultrarrápida con insulina intermedia.

En la actualidad, la primera opción es la de elección. En pacientes asintomáticos, se puede optar por una dosis de insulina basal antes de acostarse de 10 UI (o 0,2 UI/Kg en caso de obesidad). El ajuste de dosis se realiza cada 3 días en función de las glucemias basales.

Insulinización en el paciente con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica

Los requerimientos de insulina muestran un curso bifásico en los pacientes diabéticos con ERC. En etapas iniciales, el control glucémico se deteriora por un aumento a la resistencia a la insulina, requiriendo mayores dosis de insulina, mientras que en etapas finales de ERC avanzada la disminución de aclaramiento de insulina conduce a una mejoría en la tolerancia a la glucosa, pudiendo disminuir los requerimientos de insulina e incluso suspenderla. La disminución de la ingesta calórica por la anorexia asociada a la uremia también puede contribuir a disminuir las necesidades de insulina.

En la ERC el riesgo de hipoglucemia grave es del doble que en población con función renal normal. El objetivo de HbA1c en pacientes sin diálisis será igual al de la población general (entre 7-7,5%), teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia y de comorbilidades, y siendo en estos casos un objetivo menos estricto (7,5-8%). En general se recomienda un control glucémico menos intensivo salvo que se usen fármacos sin riesgo de hipoglucemia. En pacientes en diálisis con importantes comorbilidades asociadas se recomienda un objetivo de HbA1C de 7-8%.

La dosis inicial de insulina de acción intermedia o larga en pacientes sin ERC es aproximadamente 10 U o 0,2 U/kg. No se recomienda ajuste de dosis si el FGe es  $>50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. En pacientes con FGe entre 10-50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, la dosis inicial recomendada es de un 75% (7 UI), y si el FGe es

## 10. PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS EN EL PACIENTE RENAL

En el momento actual, las diversas guías clínicas han enfocado la elección del tratamiento antidiabético en función de las comorbilidades asociadas y circunstancias clínicas del paciente (Figura 1). Actualmente no existe suficiente evidencia ni ensayos comparativos directos entre



iSGLT-2 y metformina para poder diferir el uso de esta última, que además cuenta con demostrados beneficios a largo plazo. En cualquier caso, e independientemente del control glucémico, parece razonable en el paciente renal iniciar con doble terapia que combine ambos grupos de fármacos, especialmente en aquellos que presenten proteinuria, alto riesgo cardiovascular o insuficiencia cardiaca. En pacientes diabéticos con enfermedad renal no diabética, habrá que esperar a los resultados de los ensayos DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY para valorar esta indicación.

En caso de pacientes de alto riesgo cardiovascular, especialmente si se benefician de pérdida ponderal, se recomienda añadir como siguiente escalón un arGLP-1. En pacientes con mayor fragilidad o una esperanza de vida más limitada con un control glucémico insuficiente, se preferiría un iDPP-4. En caso de requerir un fármaco adicional, las meglitinidas son fármacos eficaces y seguros, si bien con una posología más incómoda. Otros antidiabéticos, como las glitazonas o las sulfonilureas, presentan mayor riesgo de hipoglucemia con menores beneficios clínicos, por lo que quedan relegadas para casos puntuales.

Con el tiempo, a menudo es necesario plantear el uso de insulinas. La elección del tipo o la combinación de las mismas se hará de forma individualizada según cada paciente. Conviene valorar la combinación de la insulina con otros antidiabéticos, que por ejemplo puedan aportar beneficios cardiovasculares a medio plazo (iSGLT-2) o contrarrestar algunos efectos adversos de la insulina (como la ganancia ponderal con los arGLP-1). En este grupo de pacientes complejos con diabetes de difícil control metabólico, es imprescindible el trabajo multidisciplinar con enfermería, Endocrinología, Nefrología, Atención Primaria, etc.

## TABLAS

**Tabla 1: Características de los diferentes grupos antidiabéticos.**

Grupo farmacológico	Reducción de HbA1c	Riesgo de hipoglucemias	Efecto sobre el peso	Efecto cardiovascular
Metformina	1-2%	Bajo	Neutro / reducción	Positivo
Sulfonilureas	1-2%	Alto	+2-2,5 Kg	Neutro / negativo
Meglitinidas	0,5-1,5%	Medio	+1-2,5 Kg	Neutro
Tiazolidindionas	0,5-1,5%	Bajo	+2-4 Kg	Negativo
Inhibidores de alfa-glucosidasa	0,4-0,9%	Bajo	-1 Kg	Neutro / positivo
iDPP-4	0,7%	Muy bajo	Neutro	Neutro
iSGLT-2	1%	Muy bajo	-2-3 Kg	Muy positivo
arGLP-1	0,6-1,2%	Bajo	-3 Kg	Neutro / positivo

Abreviaturas: arGLP-1, agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c, hemoglobina glicosilada; iDPP-4, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2.

Tabla 1.

**Tabla 2: Dosis de mantenimiento de biguanidas y sulfonilureas de segunda generación en insuficiencia renal.**

Fármaco	FGe >60	FGe 45-60	FGe 30-45	FGe <30	Diálisis
Metformina	500-1000 mg/8-12h	Máx. 2000 mg/24h	Máx. 1000 mg/24h	Contraindicado	
Glibenclamida	2,5-15 mg/24h	Contraindicado			
Gliclazida	30-120 mg/24h	Precaución	Contraindicado		
Glimepirida	1-4 mg/24h	Precaución		Contraindicado	
Glipizida	5-15 mg/12-24h	Precaución	Contraindicado		

Abreviaturas: FGe, filtrado glomerular estimado.

Tabla 2.

**Tabla 3: Dosis de mantenimiento de meglitinidas, pioglitazona y acarbosa en insuficiencia renal.**

Fármaco	FGe >60	FGe 30-60	FGe <30	Diálisis
Repaglinida	0.5-2 mg/6-8h		Precaución	
Nateglinida	60-180 mg/8h	Precaución		
Pioglitazona	15-45 mg/24h	Precaución	Contraindicado	
Acarbosa	50-200 mg/8h	Precaución	Contraindicado	

Abreviaturas: FGe, filtrado glomerular estimado.

Tabla 3.

**Tabla 4: Dosis de mantenimiento de fármacos iDPP-4 en insuficiencia renal.**

Fármaco	FGe >60	FGe 45-60	FGe 30-45	FGe <30	Diálisis
Alogliptina	25 mg/24h	12,5 mg/24h	6,25 mg/24h		
Linagliptina	5 mg/24h				
Saxagliptina	5 mg/24h	2,5 mg/24h		No recomendado	
Sitagliptina	100 mg/24h	50 mg/24h	2,5 mg/24h		
Vildagliptina	50 mg/12h	50 mg/día			

Abreviaturas: FGe, filtrado glomerular estimado; iDPP-4, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4.

Tabla 4.

**Tabla 5: Dosis de mantenimiento de fármacos iSGLT-2 en insuficiencia renal.**

Fármaco	FGe >60	FGe 45-60	FGe <45
Canagliflozina	100-300 mg/24h	No iniciar, mantener 100 mg/24h si prescrito	Contraindicado
Dapagliflozina	10 mg/24h	No iniciar, mantener si prescrito	Contraindicado
Empagliflozina	10-25 mg/24h	No iniciar, mantener 10 mg/24h si prescrito	Contraindicado
Ertugliflozina	5-15 mg/24h	No iniciar, mantener si prescrito	Contraindicado

Abreviaturas: FGe, filtrado glomerular estimado; iSGLT-2, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2.

Nota del autor: es esperable que las fichas técnicas de estos fármacos se actualicen en los próximos meses.

Tabla 5.

**Tabla 6: Dosis de mantenimiento de fármacos arGLP-1 en insuficiencia renal.**

Fármaco	FGe >60	FGe 45-60	FGe 30-45	FGe 15-30	FGe <15	Diálisis
Dulaglutida	0,75-1,5 mg/semana				No se recomienda	
Exenatida LI	5-10 µg/12h			No se recomienda		
Exenatida LP	2 mg/semana			No se recomienda		
Liraglutida	1,2-1,8 mg/24h				No se recomienda	
Lixisenatida	20 µg/24h			No se recomienda		
Semaglutida	0,5-1 mg/semana				No se recomienda	

Abreviaturas: arGLP-1, agonistas del receptor GLP-1; FGe, filtrado glomerular estimado; LI, liberación inmediata; LP, liberación prolongada.

Tabla 6.

**Figura 1: Tratamiento antidiabético en el paciente renal**

FGe: Filtrado glomerular estimado. arGLP-1, agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1  
 iSGLT-2, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2. iDPP-4, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4

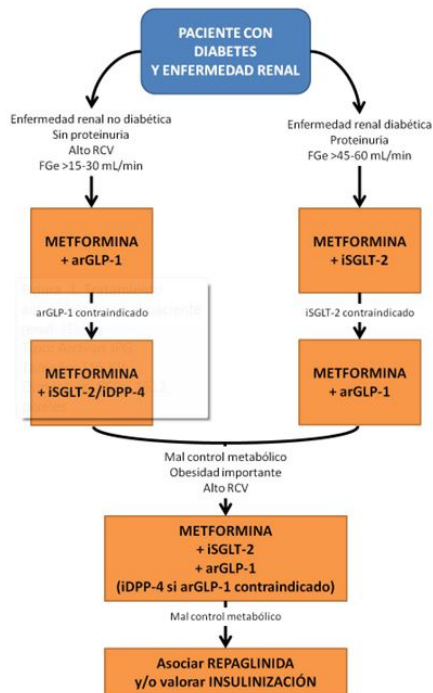


Figura 1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1):S98. [Pubmed]
2. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Nature 2014; 510:542. [Pubmed]
3. Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. Diabetes 2002;51:2420. [Pubmed]
4. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:550. [Pubmed]
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ 1995; 310:83. [Pubmed]
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1577. [Pubmed]
7. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009; 169:616.

[Pubmed]

8. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164:740. [Pubmed]
9. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574. [Pubmed]
10. Soranna D, Scotti L, Zambon A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012; 17:813. [Pubmed]
11. Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2012; 55:2593. [Pubmed]
12. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310:1642. [Pubmed]
13. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017; 166:191. [Pubmed]
14. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012; 2:e001076. [Pubmed]
15. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010:CD002967. [Pubmed]
16. Lazarus B, Wu A, Shin JI, et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: A community-based cohort study. *JAMA Intern Med* 2018; 178:903. [Pubmed]
17. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1754 [Pubmed]
18. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322:1155. [Pubmed]
19. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:938. [Pubmed]
20. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 2016; 13:e1001992. [Pubmed]
21. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30:11. [Pubmed]
22. Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2007:CD004654. [Pubmed]
23. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl 2):S10. [Pubmed]

24. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373:2125. [Pubmed]
25. Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168:2368. [Pubmed]
26. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1547. [Pubmed]
27. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106. [Pubmed]
28. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168:820. [Pubmed]
29. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone and the risk of bladder cancer: A meta-analysis. *Diabetes Ther* 2017; 8:705. [Pubmed]
30. Tolman KG, Freston JW, Kupfer S, Perez A. Liver safety in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone: results from a 3-year, randomized, comparator-controlled study in the US. *Drug Saf* 2009; 32:787. [Pubmed]
31. Fong DS, Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:583. [Pubmed]
32. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486. [Pubmed]
33. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28:154. [Pubmed]
34. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [Pubmed]
35. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012; 46:1453. [Pubmed]
36. Seguí Díaz M. Uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en pacientes con diabetes en situaciones especiales. *Semergen* 2018; 44(Suppl 1):18. [Pubmed]
37. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317. [Pubmed]
38. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:69. [Pubmed]
39. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Outcomes from TECOS. *Diabetes Care* 2016; 39:2304. [Pubmed]
40. Esteban Fernández A (Coord.). Manejo práctico del paciente en tratamiento con iSGLT2. 1ª Ed.

Madrid: CMC; 2020. [Pubmed]

41. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0166125. [Pubmed]
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117. [Pubmed]
43. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644. [Pubmed]
44. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347. [Pubmed]
45. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019; 21:665. [Pubmed]
46. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY Working Groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:208. [Pubmed]
47. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: Evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020; S0085-2538(20)30798-5. [Pubmed]
48. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323. [Pubmed]
49. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: Results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:691. [Pubmed]
50. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:606. [Pubmed]
51. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:306. [Pubmed]
52. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the DAPAgliflozin and prevention of adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35:274. [Pubmed]
53. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: A rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018; 11:749. [Pubmed]
54. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, et al. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016; 39:S165. [Pubmed]
55. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: A slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:2755. [Pubmed]

56. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:524. [Pubmed]
57. Sun F, Chai S, Li L, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res* 2015;2015:157201. [Pubmed]
58. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311. [Pubmed]
59. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834. [Pubmed]
60. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121. [Pubmed]
61. Jia X, Alam M, Ye Y, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: A meta-analysis of recent cardiac outcome trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32:65. [Pubmed]
62. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:776. [Pubmed]
-