

Medicamentos que favorecen la pérdida de peso y el control metabólico en las personas obesas con diabetes mellitus tipo 2

Drugs for loss of weight and metabolic control in obese persons with type 2 diabetes mellitus

Dr. José Hernández Rodríguez, Dr. Manuel Emiliano Licea Puig, Dra. Lizet Castelo Elías-Calles

Centro de Atención al Diabético. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial, frecuente, creciente, que afecta a casi todos los países, independientemente de su desarrollo económico, a ambos sexos, a todas las edades y grupos sociales. Genera importantes costos al sistema de salud, en particular cuando se vincula con la diabetes mellitus tipo 2. En tal sentido se hace necesario optimizar el tratamiento en estos pacientes.

Objetivos: describir los medicamentos que deben ser usados en personas con diabetes mellitus tipo 2 que presentan sobrepeso u obesidad, con el objetivo de obtener un buen control metabólico y favorecer la pérdida de peso, o al menos, evitar su aumento.

Desarrollo: la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el exceso de peso está bien establecida. El tratamiento con hipoglucemiantes como sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas, e incluso insulina, pueden ocasionar un aumento de peso como efecto secundario potencial; por tanto, es necesario el empleo en estas personas de fármacos que atenúen la ganancia de peso.

Conclusiones: el uso de metformina y el análogo de insulina detemir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso corporal, se asocia a un efecto neutral o a una modesta pérdida de peso corporal. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4,

sitagliptina y vildagliptina tienen un efecto neutro sobre el peso, mientras que los agonistas del receptor de *glucagon-like peptide 1*, exenatide y liraglutide, así como el análogo de amilina, pramlintide, promueven la pérdida de peso.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, obesidad, farmacoterapia, pérdida de peso.

ABSTRACT

Introduction: obesity is a growing complex and multifactorial disease that frequently affects people from sexes, age groups and social segments in almost all the countries regardless of their economic development. It brings about substantial costs for the health care system, particularly when it is linked to type 2 diabetes mellitus. In this regard, it is necessary to optimize the medical treatment for these patients.

Objectives: to describe the drugs that should be used in persons with type 2 diabetes mellitus, who present with overweight or obesity, in order to keep good metabolic control and encourage loss of weight or at least to avoid weight gain.

Development: the association of type 2 diabetes mellitus and excessive weight is well-established. The treatment with hypoglycemic such as sulphonylureas, meglitinides, thiazolidinediones and even insulin, may cause weight gain as a potential secondary effect and therefore, it is necessary to use drugs diminishing the weight gain in these persons.

Conclusions: the use of metformine and insulin analogue called detemir in patients with type 2 diabetes mellitus and body overweight is associated to neutral effect or to modest loss of body weight. The dipeptidyl peptidase-4, sitagliptin and vildagliptin inhibitors have neutral effect on weight whereas the glucagon-like peptide 1 receptor agonists called exenatide and liraglutide as well as amilina analogue called pramlintide encourage loss of weight.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obesity, pharmacotherapy, loss of weight.

INTRODUCCIÓN

La obesidad (OB) es una enfermedad frecuente a nivel global, creciente, que afecta a países desarrollados y en vías de desarrollo, a ambos sexos y a todas las edades y grupos sociales,¹⁻¹⁶ y que genera importantes costos al sistema de salud.¹⁷⁻²¹

Evoluciona de forma crónica, es compleja, su etiología es multifactorial, y se desarrolla por un desequilibrio entre la energía ingerida y la energía gastada, y como consecuencia, se produce una acumulación anormal o excesiva de energía en forma de grasa en el tejido adiposo.²²⁻²⁴

La presencia de OB facilita que aparezcan comorbilidades con consecuencias negativas para la salud, calidad y esperanza de vida, con un aporte particular en este sentido del aumento del índice de masa corporal (IMC), pero sobre todo, el de la grasa visceral, cuyo parámetro clínico más evidente es la circunferencia de cintura (Cci), de importancia para predecir el futuro de las personas con OB.²⁵⁻³⁶

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia crónica secundaria a un doble mecanismo patogénico: resistencia a la acción de la insulina asociada a un fallo progresivo en la secreción pancreática de insulina.³⁷⁻³⁹ Su elevada prevalencia a nivel global se incrementa aún más con el paso del tiempo, y nuestro país no es la excepción.⁴⁰⁻⁴⁵

Se estima que 82-87 % de personas con DM 2 presentan sobrepeso u OB. Existen numerosos mecanismos fisiopatológicos que explican la conexión entre ambas entidades, lo que ha llevado a acuñar el término: *diabesidad*, por *Sims* y otros,^{46,47} en 1970. La OB visceral se asocia a la producción exagerada de ácidos grasos libres (AGL) y adipocinas pro-inflamatorias, alteraciones que constituyen el mecanismo inicial que conduce a resistencia a la insulina (RI) y a la disfunción de la célula beta. Por tanto, el control de la evolución ponderal, se presenta como un objetivo terapéutico ineludible en el tratamiento integral de la DM 2.⁴⁶⁻⁴⁹

DESARROLLO

Algunas observaciones evidencian que existe un número importante de personas con DM 2 considerados en sobrepeso, y por tanto, aparentemente sanos (IMC entre 25,0 y 29,9 kg/m²), que realmente deben ser evaluados como obesos cuando los criterios de composición corporal (aumento de la grasa visceral) son aplicados.⁵⁰

La relación evidente entre la DM 2 y el exceso de peso, necesita el empleo de fármacos que mitiguen la ganancia de peso.⁵¹ Es conocido que el tratamiento con ciertos hipoglucemiantes, entre ellos: sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas (glitazonas) e insulina, pueden ocasionar un aumento de peso como efecto secundario (potencial) de su uso,⁵²⁻⁵⁵ y contribuir así a la frustración del paciente, con lo cual disminuye su motivación y apego al tratamiento.⁵⁶ Ello explica la importancia de conocer cuáles son los productos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la DM 2, que producen un efecto protector o benéfico, al evitar la ganancia de peso o facilitar su pérdida. A continuación nos proponemos tratar de forma práctica este tema.

Medicamentos de uso en personas con DM 2 que pueden ayudar a mantener, o inclusive, favorecer la pérdida de peso (figura):

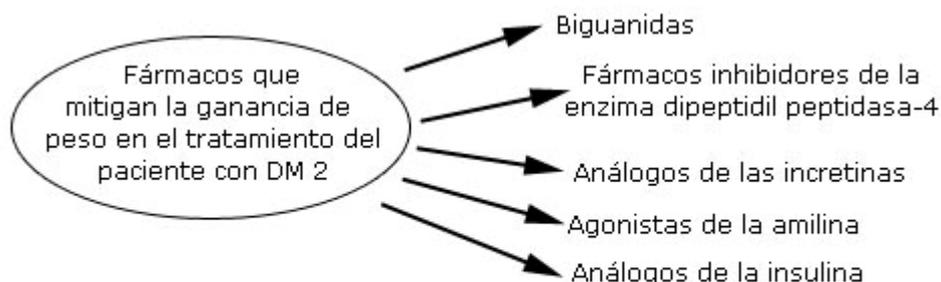


Fig. Medicamentos de uso en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) que pueden ayudar a mantener, o inclusive, favorecer la pérdida de peso.

Biguanidas:

La metformina es una biguanida eficaz en el control metabólico de la DM 2, cuando fallan las medidas higiénico-dietéticas,⁵⁷ así como en la prediabetes. Tiene acciones antihiper glucemiantes a través de sus efectos extrapancreáticos, y es considerada como un medicamento normogluceante, al no causar hipoglucemia por sí misma, aunque puede agravar la producida por los hipogluceantes orales o la insulina.⁵⁸⁻⁶⁰ Su acción se produce a través de los mecanismos siguientes:⁶⁰⁻⁶²

- Disminución de la producción hepática de glucosa.
- Mejorar la sensibilidad periférica a la acción de la insulina (sobre todo en el músculo) de forma directa, e indirectamente por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia.
- Retrasa la absorción intestinal de la glucosa.

Los mecanismos íntimos a través de los cuales actúa y la eficacia de la metformina en personas con DM 2 y OB, se muestran en los cuadros 1 y 2.⁶²⁻⁶⁹

Cuadro 1. Mecanismos íntimos de acción de la metformina

- A nivel molecular, la metformina activa la AMP-quinasa, enzima presente en el hepatocito, la célula muscular esquelética, el adipocito, la célula-β pancreática y el cardiomiocito.
- Aumenta la captación periférica de glucosa a nivel del tejido muscular esquelético en aproximadamente el 15 %, como consecuencia de la translocación del *glucosa transporter-4* (GLUT-4) desde el citosol a la membrana plasmática, y también mejora la fosforilación del complejo del receptor de insulina (IRS) del receptor de insulina.
- Aumenta el metabolismo no oxidativo de la glucosa (síntesis de glucógeno).
- Aumenta el metabolismo oxidativo de la glucosa (glucólisis).
- Aumenta la expresión del gen de GLP-1.
- Reduce los ácidos grasos libres y la oxidación de la glucosa vía ciclo de Randle.

GLP-1: *glucagon-like peptide 1*

Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49:2063-9.

Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Santucci C, Ferrannini E, et al. Acute antihyper-glycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes*. 1994;43:920-8.

Abbasi F, Carantoni M, Kamath V, Rizvi A, Chen YD, Reaven G. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effect of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care*. 1997;20:1863-9.

Cuadro 2. Eficacia de la metformina en el tratamiento de personas con DM 2 y obesidad

Disminuye los niveles circulantes de insulina.

Reduce la HbA1c entre el 1,5 y el 2 %.

No genera aumento de peso.

Reduce los niveles circulantes de ácidos grasos libres y de triglicéridos.

- Disminuye la lipo y glucotoxicidad sobre el islote pancreático, y mejora, secundariamente, la función de las células-- pancreáticas.
- Logra cambios significativos a largo plazo sobre factores de riesgo cardiovascular, pues mejora la función diastólica, endotelial y de los marcadores de inflamación, la fibrinólisis y disminuye la hipercoagulabilidad por descenso del activador tisular de plasminógeno-1 (PAI-1) y de la agregación y adhesión plaquetaria, así como una modesta disminución de la presión arterial, entre otros efectos beneficiosos.
- Mejora el perfil lipídico con descenso de la concentración de triglicéridos, de ácidos grasos libres, de c-LDL, c-VLDL, colesterol total y elevación del c-HDL.
- Reduce el apetito, que puede ser uno de los mecanismos involucrados en la pérdida de peso.

Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Santucci C, Ferrannini E, et al. Acute antihyper-glycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes*. 1994;43:920-8.

Abbasi F, Carantoni M, Kamath V, Rizvi A, Chen Y-D, Reaven G. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effect of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care*. 1997;20:1863-9.

Expertos de la Sociedad Argentina de Diabetes. Sociedad Argentina de Diabetes A.C. Guía del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2010;44(5):359-84.

Herman W, Hoerger T, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P. The Cost Effectiveness of Lifestyle Modification or Metformin in Preventing Type 2 Diabetes in Adults with Impaired Glucose Tolerance. *Ann Intern Med*. 2005;142:323-32.

Hundal R, Inzucchi SE. Metformin: New Concepts, New Uses. *Drugs*. 2003;63:1879- 894.

Iki-Jarvinen H. Metformin Prevents Weight Gain By Reducing Dietary Intake During Insulin Therapy In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 1999;Suppl 1:53-4.

Johanssen K. Efficacy of Metformin in the Treatment of NIDDM. Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 1999;22:33-7.

Se recomienda el uso de la metformina,^{60,70,71} desde dosis bajas en la prediabetes (entre 250-500 mg 2 veces al día), acompañadas de dietoterapia y ejercicio físico, hasta dosis mayores, según las necesidades individuales. Deberá iniciarse el tratamiento en personas con DM 2 con dosis pequeñas, y se incrementarán paulatinamente, para disminuir o atenuar las manifestaciones digestivas (flatulencia, malestar abdominal, náuseas, sabor metálico y especialmente diarreas), que, en ocasiones, motivan su rechazo, y la necesidad de la suspensión del tratamiento. La acidosis láctica es una complicación potencialmente fatal y extremadamente rara cuando se usa la metformina correctamente (menos de 8,4 casos por cada 100 000 pacientes tratados). En general, se recomienda no administrar dosis superiores a 2 500 mg por día.

Si aparecen efectos secundarios gastrointestinales, se regresa a la dosis anterior que no provoque síntomas adversos, y posteriormente se aumenta nuevamente pasados unos días, o se cambia a la forma de liberación prolongada (XR), que se presenta en concentraciones de 500, 750 y 1 000 mg. La dosis máxima efectiva es de 2 000 mg. Existe solo un aumento ligero de la eficacia con una dosis de 2 500 mg diarios.

Posibles indicaciones actuales y futuras de la metformina:⁷²

- DM 2 obesos (que requieran o no insulina).
- Estados prediabéticos.
- Síndrome de ovario poliquístico (SOP).
- Esteatosis hepática no alcohólica.
- Lipodistrofia asociada al VIH/Sida.
- Tratamiento de la enfermedad neoplásica (posible acción antineoplásica).

En el cuadro 3 se muestran las contraindicaciones de la metformina.^{70,73} No obstante sus bondades, en un estudio de *Martin* y otros,⁷⁴ que evaluó el uso de los diferentes hipoglucemiantes, se constató que a pesar de que el tratamiento inicial indicado en la DM 2 es la metformina, esta se utilizó en una proporción similar a las sulfonilureas en personas con DM 2 que presentaban sobrepeso u OB.

Prado y otros⁷⁵ realizaron un estudio randomizado, a doble ciegas, en el que evaluaron el comportamiento de un grupo de 19 adolescentes obesas con riesgo de DM 2 distribuidas aleatoriamente en 2 grupos. Ambos fueron sometidos a un período de tratamiento (3 meses) con cambios en estilo de vida y farmacoterapia (dosis diaria de metformina 500 mg de liberación prolongada o placebo, respectivamente), continuado por un período de seguimiento (3 meses). Se compararon las variaciones en antropometría (peso, IMC, Cci y presión arterial) y perfil metabólico (glucemia, índice de resistencia a la insulina calculado a partir de los valores iniciales de glucosa e insulina siguiendo el modelo homeostático [HOMA], perfil lipídico, transaminasa glutámico oxalacética [TGO] y transaminasa glutámico pirúvica [TGP]) entre ellos al finalizar ambos períodos, y se observó que el grupo tratado con metformina mostró reducción significativa del peso e IMC, y que la disminución de IMC fue significativamente mayor que la del grupo que recibió placebo. Por ello se infiere que la terapia con metformina, combinada con intervención en el estilo de vida, reduce el peso e IMC en adolescentes obesas con riesgo de DM 2, en comparación con pacientes que reciben intervención en estilo de vida y placebo.

Cuadro 3. Contraindicaciones absolutas y transitorias de la metformina

Contraindicaciones absolutas:

- Cualquier condición clínica en la cual exista hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria y sepsis).
- Diabetes con tendencia a la cetosis.
- Embarazo y lactancia.
- Antecedentes de acidosis láctica.
- Etapa previa a cirugías mayores.
- Complicaciones agudas graves.
- Estados de deshidratación.
- Insuficiencia renal, filtrado glomerular valores limítrofes o creatinina plasmática >1,5 mg/dL en hombres o >1,4 mg/dL en mujeres.
- Insuficiencia hepática (puede aumentar la concentración plasmática de ácido láctico).
- Alcoholismo (puede provocar toxicidad hepática aguda).
- Deficiencias de vitamina B12, ácido fólico o hierro.

Contraindicaciones transitorias:

- Administración intravenosa de agentes de contraste radiográficos.
- Cirugía programada de mediana/alta complejidad.

Hernández A, Torres O, Carrasco B, Nasiff A, Castelo L, Pérez L, et al. Tratamiento farmacológico de la prediabetes. Rev Cubana Endocrinol. 2011;22(1):36-45.

Bloomgarden ZT. Approaches to Treatment of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2008;31:1697-703.

Knowler y otros⁷⁶ describen en *Diabetes Prevention Program Research Group* (DPP) que el tratamiento con metformina se asoció a una pérdida de peso promedio de 2,1 kg, y una reducción de la incidencia de DM en un 31 %, comparado con los que usaban placebo en un período de seguimiento 2,8 años. Por tanto, se consideró que la metformina es un fármaco apropiado como terapia adjunta, en individuos en riesgo de progresar a la DM 2.

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) muestra que en personas obesas con DM 2, la elección de este medicamento, como parte del tratamiento y fármaco de primera línea ante el fracaso del tratamiento dietético, conlleva mayores beneficios que riesgos, cuando se compara con el tratamiento con otros fármacos (sulfonilureas o insulina). Además, es capaz de disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares, macrovasculares y la mortalidad. Este estudio es la primera prueba que demuestra una reducción del riesgo de la enfermedad cardiovascular en el tratamiento farmacológico de las personas con DM 2, y es el único medicamento para tratarla que ha demostrado una reducción de la mortalidad. Además, se evidenció que su uso puede asociarse a un efecto neutral, o a una modesta pérdida de peso, particularmente en personas con OB.⁷⁷

Sin embargo, *The Indian Diabetes Prevention Programme* (IDPP-1), realizado en población de la India, demostró que aunque los cambios en el estilo de vida y el uso de la metformina previenen el desarrollo de la DM 2, resultó sorprendente observar que al comparar los efectos de la modificación de los estilos de vida con la modificación de los estilos de vida más el uso de la metformina aplicados a las personas estudiadas, los resultados no fueron diferentes en cuanto a prevenir la DM 2, así que ese estudio afirma que no hubo beneficio adicional en el uso de esta combinación.⁷⁸

Otros medicamentos de reciente incorporación en el arsenal terapéutico en personas con DM 2 con sobrepeso y obesidad

El conocimiento del mecanismo de acción de nuevos fármacos, se hace necesario para poder realizar una correcta prescripción,⁷⁹ sobre todo, si se trata de personas que padecen DM 2 con sobrepeso y obesidad.

Fármacos que utilizan el efecto incretina:

Como se ha comentado anteriormente, la resistencia insulínica y un déficit relativo en la secreción de insulina son los elementos claves de la patogénesis de la DM 2, y constituyen la deficiencia del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), otro componente clave en su fisiopatología, lo que contribuye a un déficit en la secreción de insulina, a un exceso en los niveles de glucagón y a la hiperglucemia posprandial.⁸⁰

Las hormonas incretinas son péptidos liberados en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de nutrientes, que potencian la liberación de insulina y ayudan en el mantenimiento homeostático de la glucemia (acción incretina). El efecto incretina se estima que es responsable de hasta el 70 % de la secreción de insulina posterior a la ingestión de glucosa oral, y es causado principalmente por 2 hormonas intestinales: GLP-1 y *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP).⁸⁰

Tanto el GLP-1 como el GIP, tienen una vida media plasmática sumamente corta, que hace poco práctico su uso terapéutico. En efecto, ambos péptidos se inactivan en pocos minutos, por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), de manera que no es posible que su administración produzca un efecto sostenido, a menos que se utilicen en infusión continua.⁸¹

En general existe un mayor interés en la utilización de GLP-1 como tratamiento de la DM 2, ya que la respuesta a la administración de GIP en pacientes con este proceso nosológico, parece estar muy disminuida o ausente, lo que incluye el no retraso del vaciamiento gástrico, ni el incremento de la sensación de saciedad, por lo que GIP es actualmente una diana terapéutica menos atractiva.⁸⁰ Existe evidencia de que el GLP-1 puede preservar,⁸²⁻⁸⁴ o inclusive mejorar, la masa de células- β , promover la proliferación de esas células, así como disminuir la apoptosis celular. Por tanto, en estos momentos las alternativas terapéuticas incluyen el desarrollo de:⁸⁰

1. Fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV (lo que evita la rápida inactivación de las incretinas).
2. Fármacos agonistas de GLP-1 (con mayor resistencia a la acción enzimática de las DPP-4 y con una acción más prolongada).

La utilidad de esos productos estriba en su capacidad para descender los niveles de la glucemia de una forma dependiente de glucosa, presentando una baja incidencia de hipoglucemia.⁸⁵⁻⁸⁸ Mientras que los agonistas del receptor de GLP-1 promueven la saciedad y la pérdida de peso (1-4 kg), los inhibidores de DPP-4 no interfieren con el peso (no promueven su ganancia). El hecho de evitar la ganancia ponderal, fundamentalmente o quizás en algunos contribuir a su disminución,^{83,89-103} hace deseable el uso de estos productos en los pacientes con DM 2 que presentan sobrepeso u OB.

Currie y otros⁹³ realizaron un ensayo clínico a corto plazo que sugiere que los agonistas del receptor de GLP-1 (fundamentalmente) y los inhibidores de DPP-4, pueden mejorar los resultados cardiovasculares en personas con DM 2. Aroda y Ratner,¹⁰⁴ más cautelosos, plantean aguardar por resultados de próximos estudios, aunque por ahora no existe ninguna señal de daño, y los datos disponibles de riesgo sugieren un potencial benéfico.

Actualmente varios estudios a largo plazo, entre ellos: *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)*, *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR TIMI-53)*, *Exenatide study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL)*, *Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment with Lixisenatide (ELIXA)*, *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)*, entre otros, y que terminan entre 2014 y 2018, se encuentran evaluando los beneficios potenciales sobre el aparato cardiovascular de los productos siguientes:

- a) Inhibidores de DPP-4: alogliptin, linagliptina, saxagliptina y esitagliptina.
- b) Agonistas del receptor del GLP-1: exenatide, liraglutide y lixisenatide.

Recientemente Verge y López¹⁰¹ sugirieron la importancia del tratamiento con agonistas de los receptores de GLP-1 en la cardiopatía isquémica y en la insuficiencia cardíaca, todo lo cual aumenta su utilidad cuando se compara con otros medicamentos empleados en el tratamiento del paciente con DM 2 y OB.

Fármacos inhibidores de la enzima DPP-4:

La existencia de medicamentos conocidos como inhibidores de enzimas proteolíticas del tipo de las serinoproteasas, conocidas como DPP-4 da por resultado un incremento considerable de las incretinas y de sus efectos benéficos en el control glucémico a través de efectos pancreáticos (estimulando la secreción de insulina), y extrapancreáticos, con un impacto significativo en el tratamiento de la DM 2.^{61,81,105} De forma práctica podemos clasificar a los inhibidores de enzimas DPP-4 de la manera siguiente:¹⁰⁶

- Agentes péptido-miméticos, que mimetizan el dipéptido N-terminal de los sustratos de la enzima (vildagliptina y saxagliptina).
- Agentes inhibidores no péptido miméticos (sitagliptina).

La importancia del desarrollo de medicamentos inhibidores de la DPP-4 se basa en obtener un aumento del efecto incretina a través de su uso. Su utilidad se pone de manifiesto en el cuadro 4.^{81, 107-110}

Cuadro 4. Utilidad de los medicamentos inhibidores de *dipeptidyl peptidasa-4* (DPP-4)

- Incrementan la secreción insulínica de manera glucosa-dependiente.
- Inhiben la secreción de glucagón, por lo que se reduce la producción hepática de glucosa de forma glucosa-dependiente.
- Disminuyen la velocidad de vaciamiento gástrico, el apetito y la ingestión calórica.
- Mejora la sensibilidad a la insulina.
- Promueve la proliferación, neogénesis e inhibición de la apoptosis en las células-β (observado en estudios preclínicos).

Di Girolamo G, Tamez A L, Tamez HE. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Med Int Mex.* 2008;24(2):142-7.

Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev.* 2007;28(2):187-218.

Choy M, Lam S. Sitagliptin: a novel drug for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiol Rev.* 2007;15(5):264-71.

Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology.* 2003;144:5145-8.

Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2929-40.

De los elementos antes expuestos se puede deducir que los medicamentos inhibidores de la DPP-4, son útiles en el tratamiento de personas con DM 2 en general, y en particular, en los obesos, pues actúan mejorando parte de los defectos fisiopatológicos que existen en estas personas, tienen la ventaja de ser administrados por vía oral, y casi no causar hipoglucemia por sí mismos (la incidencia de hipoglucemia es similar al grupo placebo), y aportan, en este sentido, tranquilidad al binomio médico-paciente.^{80,111,112} Para su uso se recomienda:

- Januvia (sitagliptina): 100 mg diarios en una sola dosis, como monoterapia, o asociada con otros medicamentos, como metformina o tiazolidinedionas. En personas con insuficiencia renal moderada (depuración renal de creatinina entre 30 y 50 mL/min) se recomiendan 50 mg diarios; cuando el valor es menor de 30 mL/min, pueden administrarse 25 mg una vez al día. Ello implica que en sujetos con insuficiencia renal pueden obtenerse niveles plasmáticos similares a los que se logran en personas sanas, pero con menores dosis, sin causar daño.⁸¹

- Galvus (vildagliptina): 50 o 100 mg por día en monoterapia, o en combinación con metformina o con una tiazolidinediona. Cuando se asocia a una sulfonilurea, se recomienda una dosis de 50 mg diarios. Cuando se asocia a insulina, en personas con DM mal controlada, se sugiere una dosis de 100 mg diarios, como dosis única por la mañana, o en 2 diarias de 50 mg (por la mañana y por la noche). Cuando solo se administran 50 mg diarios, la dosis debe ser matutina.⁸¹

- La combinación de saxagliptina y metformina también se ha recomendado, aprovechando que el mecanismo de acción de ambos principios activos es complementario para mejorar el control glucémico en adultos mayores de 18 años con DM 2, inadecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina sola, o en aquellos que ya se encuentren tratados con la combinación de saxagliptina y metformina en comprimidos separados. Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el uso clínico de este producto son: infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis, cefalea, vómitos, náuseas y erupciones cutáneas.^{113,114}

En general, con el uso de estos medicamentos, se han descrito algunas reacciones secundarias, como son: el riesgo de nasofaringitis, la infección urinaria y la cefalea (los incrementos de riesgo relativo fueron modestos, cuando se compararon con el grupo control, y en la mayor parte de los casos no fueron estadísticamente significativos).¹¹² Igualmente, se vio que la tasa de hipoglucemia con sitagliptina o con vildagliptina es baja, cuando se indican como monoterapia.⁸¹ Los pacientes que reciben vildagliptina pueden mostrar elevación de las enzimas hepáticas, lo que podría considerarse un efecto específico del fármaco.^{115,116} Se dio exantema ocasional en pacientes que recibieron vildagliptina.¹¹⁵ Por el momento, no se han descrito efectos adversos graves con el uso de los inhibidores de DPP-4 en varios de los estudios clínicos realizados.^{116,117}

Nauck y otros,¹¹⁸ en un estudio a doble ciegas, aleatorizado, en el que participaron 743 pacientes con DM 2, utilizando sitagliptina (a diferentes dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg), o glipizida durante 12 semanas de duración, observaron una reducción de la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) de aproximadamente 0,38 a 0,7 % en los grupos tratados con sitagliptina frente a placebo, y fue aproximadamente del 1 % en el grupo de glipizida frente a placebo, de lo que se deduce que este producto es discretamente más efectivo; en cambio, no se observó un cambio de peso significativo en el grupo de sitagliptina frente a placebo, mientras que en el grupo tratado con glipizida, hubo un ligero aumento de peso.

En un estudio a doble ciegas de 12 semanas de duración, *Ahren* y otros¹¹⁶ administraron 50 mg/día de vildagliptina a 107 sujetos con DM 2 en tratamiento con metformina. Se constató una mejoría del perfil glucémico y la HbA1c disminuyó \pm 0,6 % frente a placebo. A las 40 semanas no se observó un nuevo descenso de la HbA1c en el grupo tratado con vildagliptina, aunque sí aumentó en el grupo placebo. No hubo ninguna diferencia en la pérdida de peso corporal. Los efectos secundarios fueron leves, y no se describieron hipoglucemias.

Fonseca y otros¹¹⁷ realizaron un estudio, de 24 semanas de duración, en el cual se comparó la administración de 50 mg de vildagliptina asociada a insulina, frente a insulina sola. La reducción de la HbA1c fue más marcada en el grupo de vildagliptina e insulina, y este grupo también presentó una menor incidencia de hipoglucemias. Su efecto sobre el peso fue neutro.

Un ejemplo del efecto combinado del uso de inhibidores de DPP-4 se pudo observar en un estudio realizado por *Goldstein* y otros,¹¹⁹ en el cual analizaron a pacientes que no estaban recibiendo fármacos por vía oral, o que estaban con monoterapia en dosis bajas. Seleccionaron a aquellos con HbA1c entre 7,5 y 11 % y, después de un período de placebo simple ciego, los asignaron en forma aleatoria a 1 de 6 grupos: placebo; sitagliptina, un inhibidor de DPP-4 en dosis de 100 mg/día; metformina 500 mg 2 veces al día; metformina en dosis mayor (1 000 mg) 2 veces al día; combinación de sitagliptina 50 mg y metformina 500 mg 2 veces al día; y finalmente, sitagliptina 50 mg más metformina 1 000 mg 2 veces al día. Los mejores resultados sobre el control metabólico y el no aumento de peso o su

pérdida se obtuvieron con las terapias combinadas, especialmente con metformina más inhibidor de DPP-4 en dosis elevadas.

Una búsqueda bibliográfica realizada por Ross y otros,¹²⁰ utilizando artículos publicados entre 1990 a 2009 en el *Library Nacional of Medicine* (PubMed) acerca de los tratamientos de la DM 2 y dirigida a determinar entre otros aspectos, la relación entre este y la ganancia de peso, apoya el criterio de que el uso de inhibidores de DPP-4 tiene un efecto neutral sobre el peso (al menos no lo incrementa).

Fármacos agonistas de GLP-1:

Entre los medicamentos de utilidad en los pacientes obesos con DM 2 se encuentran los análogos de incretinas (agonistas de GLP-1), que presentan mayor resistencia a la acción enzimática de las DPP-4 y una vida media superior a las formas nativas, ya sea a través de modificaciones del lugar de anclaje de las DPP-4, o mediante la conjugación a proteínas plasmáticas de elevado peso molecular (por ejemplo, albúmina),^{80,121,122} lo que ha mejorado el arsenal terapéutico disponible.

Entre los análogos pueden mencionarse a la exenatida (e) o byetta y el liraglutida (l). Ellos tienen acción prolongada y similar a GLP-1, y su administración es subcutánea. Los análogos del GLP-1 no deben ser considerados como un sustituto de la insulina,⁷⁹ en aquellos casos que la necesiten.

- Exenatida (e): fue aprobada para su uso en humanos por la *US Food Drug Administration* (FDA) en 2005, y por la *European Medicines Agency* (EMA) en 2006. Es un incretinomimético sintético derivado del exendin-4, su estructura la forman 39 aminoácidos, y tiene una similitud estructural de un 53 % respecto al GLP-1 humano, por lo que es capaz de activar su receptor con la misma potencia, con mayor resistencia a la degradación por las DPP-4, y una vida media aproximada de 12 horas.¹²³

El exenatide ha sido el primero en ser comercializado dentro del grupo de los fármacos agonistas de GLP-1. Es un péptido sintético inyectable que ha demostrado una reducción de la glucemia (sobre todo, la concentración posprandial de glucosa), además de retrasar el vaciado gástrico y disminuir el peso corporal.^{124,125} Está indicado en pacientes que no alcanzan un buen control glucémico, a pesar de ser tratados con monoterapia o con las combinaciones habituales de hipo y/o normo glucemiantes. Se contraindica su uso en pacientes con DM 1, así como aquellos que presenten complicaciones agudas de la DM, enfermedad gastrointestinal severa, e insuficiencia renal estadio IV. Se debe considerar disminuir la dosis de medicamentos insulinosectores, y de esta forma alejar la posibilidad de hipoglucemias.^{126,127} Puede utilizarse potencialmente para tratar la OB en sujetos con DM 2,¹²⁸ o al menos con el propósito de evitar el aumento de peso asociado al tratamiento con hipoglucemiantes orales o con las insulinas convencionales.

Algunos autores hacen referencia al hecho de que el exenatide es capaz de reducir el colesterol total y mejorar el perfil lipídico con una duración prolongada del efecto.^{129,130} Varios investigadores señalan que el exenatide disminuye el peso corporal, y también puede bajar la presión sistólica.^{131,132} Además, puede mejorar la función endotelial y cardíaca.¹³³ El exenatide debe ser aplicado por vía subcutánea. Al inicio del tratamiento se indica una dosis de 5 mcg 2 veces al día de 0 a 60 min antes del desayuno y comida, ya que tiene una vida media corta (1 hora, a hora y media). En dependencia a la respuesta obtenida después del primer mes de tratamiento, puede aumentarse a 10 mcg 2 veces al día de considerarse necesario. Este producto se presenta en lápices dispensadores rellenos que

poseen 5 mcg y 10 mcg con 60 dosis del medicamento para cubrir el mes de tratamiento.^{126,134,135}

Como algo curioso, se señala que el exenatide de liberación prolongada, conocida como exenatide *Long Acting Release* (LAR) permite que este sea liberado lentamente en forma controlada, lo que facilita el tratamiento al administrarlo parenteralmente una vez a la semana. El exenatide LAR (2,0 mg 1 vez a la semana) ha demostrado disminuir la HbA1c en 2,1 %, comparado con placebo en personas con DM 2 con mal control, a pesar de la terapia con metformina y/o dieta + ejercicio.^{136,137}

Entre los eventos adversos más frecuentes se describen náuseas, vómitos y diarrea. La hipoglucemia es infrecuente (ocurre principalmente cuando se combina con sulfonilureas). Aunque no parecen revestir importancia clínica, se ha descrito la existencia de anticuerpos contra exenatide en un número importante de pacientes.^{83,138-140}

Algunos reportes asociaron el tratamiento con exenatide a episodios de pancreatitis aguda. *Dore* y otros¹⁴¹ estudiaron la posible asociación entre pancreatitis aguda y el uso de exenatide y el uso de otros anti-hiperglucemiantes. Esos autores concluyeron que exenatide no se asocia con un riesgo aumentado de pancreatitis aguda. El tratamiento con exenatide se asocia con pérdida de peso de aproximadamente 3 kg en 24 semanas, cuando es administrado como monoterapia, con reducciones de los valores de HbA1c de 0,7 a 0,9 %.⁹⁹

En un estudio en el que se aplicó exenatide más modificaciones del estilo de vida en obesos no diabéticos con prediabetes, se observó una disminución de la entrada calórica con pérdida de peso y mejoría de la tolerancia a la glucosa.¹⁴² *Tzefos* y *Olin*¹⁴³ opinan que la combinación de exenatide con terapia de insulina parece ser una opción segura en el tratamiento de la DM 2. Puede facilitar la reducción del peso y de las dosis de insulina. Adicionalmente, consideran necesario continuar realizando investigaciones prospectivas bien diseñadas para determinar la seguridad y efectividad a largo plazo de esta combinación, así como también su lugar en el tratamiento de este tipo de paciente.

En un interesante meta-análisis, *Fakhoury* y otros¹⁴⁴ compararon el uso de liraglutide, exenatide, sitagliptina y vildagliptina, y observaron la efectividad de ellos para reducir la HbA1c, con un comportamiento de mayor a menor en ese orden (1,03 %-0,75 %-0,79 %-0,67 %), y confirmaron una relación positiva entre el uso de exenatide y la pérdida de peso, observación que es apoyada por los resultados de otros autores.¹²⁰

Heine y otros¹⁴⁵ estudiaron a un grupo de personas con DM 2, que no tenían buen control metabólico y que usaban como tratamiento sulfonilurea + metformina, compararon el efecto de la adición de exenatide contra insulina glargina, y se evidenció que a las 26 semanas de seguimiento, se lograba una reducción de HbA1c similar en ambos grupos, mientras que el exenatide producía una reducción de peso corporal de 2,3 kg, y la terapia insulínica producía un aumento de 1,8 kg.¹⁴⁵ *Nauck* y otros¹⁴⁶ obtuvieron resultados similares después de un año de estudio, al comparar la adición de exenatide contra insulina aspartato bifásica. Otros estudios comparando exenatide con insulina, apoyan los resultados anteriormente expuestos en cuanto a pérdida de peso y a reducciones comparables de los valores de HbA1c.^{97,147} *Goodall* y otros¹⁴⁸ observaron que en sujetos obesos con DM 2, el uso de exenatide se asoció con mayores beneficios clínicos y mayores costos que insulina glargina.

- Liraglutide: es un análogo del GLP-1, con una alta homología para GLP-1 humano nativo (97 vs. 53 % para exenatide), con una larga vida media (hasta 13 horas vs. 2 a 4 horas para exenatide),¹⁴⁹ que presenta una baja inmunogenicidad.^{150,151}

Entre los efectos adversos descritos con este fármaco se pueden señalar trastornos digestivos, fundamentalmente náuseas y diarrea. Las hipoglucemias son poco probables, y no se han detectado anticuerpos contra liraglutide.^{152,153} Por tener una vida media de aproximadamente 10 horas, este medicamento se recomienda ser aplicado por vía subcutánea una vez al día.¹⁵⁴ Habitualmente se administra a través de jeringuillas plumas de 3 mL (6 mg por mL), se usa en cualquier horario del día, aunque sí en el mismo horario todos los días. Iniciar el tratamiento con 0,6 mg diariamente, y aumentar a 1,2 mg al día, después de una semana de tratamiento. De considerarse necesario, puede administrarse hasta 1,8 mg diarios.

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, se observó el comportamiento de liraglutide usado en diferentes dosis. El grupo de estudio estuvo conformado por personas con DM 2 que no tenían un buen control metabólico, se comparó el efecto de este medicamento contra placebo, y se constató una reducción del peso y de los niveles de HbA1c mayor para el grupo de mayor dosis de liraglutide (1,8 mg), al compararla con el placebo a las 14 semanas de estudio, sin riesgo de hipoglucemia.¹⁵²

En 2 estudios^{150,155} en los que se evaluó el efecto del liraglutide en monoterapia, a dosis de 1,2 y 1,8 mg respectivamente, se demostró pérdida de peso, y su utilidad en este sentido, cuando se le compara con la ganancia de peso observada con el uso de glibenclamida y glibemipiride de aproximadamente 1,0 kg. Su uso fue asociado con reducciones de peso dependientes de la dosis (1,9 y 2,3 kg), según el caso.¹⁵⁶

Buse y otros⁹⁵ adicionaron análogos de GLP-1 (liraglutide o exenatide) durante 26 semanas a pacientes que llevaban tratamiento previo con metformina y/o sulfonilurea. El liraglutide logró una mayor reducción de los valores de HbA1c (1,12 vs. 0,79 %, respectivamente), y también lograba una discreta pérdida de peso superior (3,2 vs. 2,9 kg) relativo a exenatide.⁹⁵

Agonistas de la amilina:

La amilina (polipéptido amiloide del islote pancreático), se puede encontrar junto con la insulina en las células-β pancreáticas. Se libera junto con ella al ser estimulada por la ingestión de alimentos, así como por el glucagón, GLP-1 y los agonistas colinérgicos. Sin embargo, su inhibición se produce secundariamente a la liberación de somatostatina y de la propia insulina.¹⁵⁷

- El pramlintide (Symlin®) es el primer análogo sintético de la amilina. En marzo de 2005, fue aprobado para su uso en humanos por la FDA después de más 20 años de investigaciones.^{158,159} Sus acciones son similares a las del GLP-1 (con la diferencia que no potencia la secreción de insulina, por lo que por sí mismo no debe causar hipoglucemia),⁷⁹ y entre ellas se describen que:^{79,159} inhibe la secreción de glucagón posprandial, por lo que evita la producción hepática de glucosa; favorece la síntesis hepática del glucógeno; promueve la saciedad, por lo que reduce la ingesta de alimentos; así como que retarda el vaciamiento gástrico.

El pramlintide se presenta en viales de 5 mL que contienen 0,6 mg/mL de pramlintide, y requiere jeringas de insulina (preferiblemente de 0,3 mL), y, preferentemente, debe ser inyectado en el tejido celular subcutáneo del abdomen o

de los muslos. Su uso al inicio del tratamiento en sujetos con DM 2 es de 10 U (60 mcg), inmediatamente antes de cada comida principal, aunque pudiera aumentarse la dosis hasta 20 U (120 mcg), si fuera necesario. En aquellos pacientes con DM 1 se inicia con una dosis menor de 2,5 U (15 mcg) antes de cada comida principal. Si se considera de utilidad, puede ser aumentada a 5 U (30 mcg), 7,5 U (45 mcg) o 10 U (60 mcg). Puede ser indicado en personas con DM 1 o DM 2 que estén utilizando insulina cuando no se llegue a un buen control glucémico, a pesar de un tratamiento óptimo con la insulino terapia. Se indica junto con esta, debe reducirse a la mitad las dosis de insulina cristalina o de análogos de acción ultrarrápida, y se contraindica en casos de gastroparesia, hipoglucemia sin aviso y en hipersensibilidad al medicamento.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

En la actualidad, su uso es aprobado solamente en aquellos que ya vienen recibiendo tratamiento con insulina,⁵¹ aunque se han desarrollado estudios en pos de su empleo en personas obesas no diabéticos,¹⁶² así como en combinación con la metreleptina.^{163,164} Los efectos adversos más frecuentemente encontrados con el uso de pramlintide son las náuseas (intensidad leve a moderada, fundamentalmente al inicio del tratamiento), los vómitos y la cefalea.¹⁶⁰

Riddle y otros,¹⁶⁵ en un estudio donde agregó pramlintide a sujetos que usaban análogos de insulina del tipo de glargina o detemir, constataron que estos no ganaban peso. Adicionalmente, el pramlintide se comportó de modo semejante cuando se asoció a análogos de insulina de acción rápida, mejoró el control metabólico y redujo el peso, sin incremento en los cuadros de hipoglucemia en personas con DM 2 que no lograban glucemias adecuadas con insulina basal, con o sin el uso de otros medicamentos.¹⁶⁶

La información disponible de varios ensayos clínicos controlados aleatorizados en personas con DM 1, ha demostrado que la adición de diferentes dosis de pramlintide al régimen de insulina puede reducir la HbA1c de forma discreta (alrededor de 0,4 %), evita la ganancia de peso que frecuentemente se observa en sujetos tratados con insulina, y se obtienen pérdidas de peso variables entre 0,3 y 1,8 kg.¹⁶⁰

A *Aronne* y otros¹⁶² les corresponde el mérito de ser los primeros en reportar una progresiva reducción de peso contra placebo de 3,6 kg, al aplicar pramlintide en 240 personas obesas no diabéticos, con 240 µg 3 veces al día durante 16 semanas. También, lograron una reducción de la Cci de 3,6 cm.

- Análogos de insulina:

Los análogos basales de insulina fueron creados para mejorar los defectos de la insulina *neutral protamine hagedorn* (NPH) (como su pico de acción, corta duración de su efecto y variables rangos de absorción), e imitar mejor la respuesta basal fisiológica y normal de la insulina.¹⁶⁷

- Insulin detemir (Levemir®) (d-INS): es sintetizada por tecnología del ADN recombinante, usando la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Es una solución de aspecto claro, lo que la diferencia de la insulina NPH, y difiere de la insulina humana en que el aminoácido treonina es omitido en la posición 30 de la cadena β (B30), y un carbono 14 de la cadena de ácido graso está unido a la lisina en B29; d-INS tiene un pH de 7,4, por consiguiente, es soluble a un pH fisiológico, y puede ligarse de manera reversible a la albúmina.¹⁶⁸

La duración de la acción del d-INS es aproximadamente de 23 a 24 horas (15,4-24) en dosis de 0,35-0,8 U/kg.^{169,170} Los efectos de d-INS sobre la ganancia de peso han sido observados a través de una gran variedad estudios que comprenden personas con DM 2, obesos o con sobrepeso corporal. Es típicamente asociado con un incremento más pequeño de peso al comparar su uso con insulina humana y preparaciones de análogos de insulina del tipo de la glargina (Lantus®).^{120,171,172} Sin embargo, los mecanismos que producen ese efecto permanecen casi desconocidos. Se opina que la preferencia selectiva de los tejidos finos intestinales por la d-INS, permite ejercer un aumento en la expresión del proglucagon y la expresión y producción GLP-1, teniendo ambos, efectos de pérdida de peso y disminución de la glucemia.^{173,174}

Otra de las características del uso del d-INS es su más rápido transporte a través de la barrera hemato-encefálica, al compararla con otras insulinas, por lo que puede inducir mayor sensación de saciedad en el cerebro y la inhibición preferencial de la producción hepática de glucosa.¹⁷⁵ Un estudio realizado con 15 voluntarios saludables, mostró que la aplicación en un bolo de d-INS durante un clamp hiperinsulinémico-euglucémico produce la disminución en la ingesta en aproximadamente 300 kcal en la subsiguiente comida vs. insulina humana regular.¹⁷⁶ Al comparar los efectos de d-INS vs. insulina humana pre adipocitos 3T3-L1 (tipo o línea celular específica que precede la formación de los adipositos), se puso de manifiesto que la insulina humana se asoció con expansión clonal, lo que no sucedió con d-INS, el que presentó efectos más pequeños sobre la adipogénesis.¹⁷⁷ En el estudio observacional *Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: an International Variability Evaluation* (PREDICTIVE), se le dio seguimiento a 1 298 personas durante 26 semanas, y el d-INS mejoró el control glucémico, no indujo ganancia de peso (reducción pequeña, pero significativa), con bajo riesgo de hipoglucemia y un perfil excelente de seguridad.¹⁷⁸

Swinnen y otros¹⁷⁹ encontraron como resultados, al comparar el efecto de glargina contra d-INS, que la mejoría en los valores de HbA1c no fueron significativamente diferentes entre sujetos tratados con insulina glargina (-1,54 %±1,11 %) o d-INS (-1,46 %±1,09 %). Sin embargo, con d-INS se obtuvo una menor ganancia de peso, que fue estadísticamente significativa (0,77 kg, p< 0,001). Similar diferencia en ganancia de peso fue encontrada anteriormente por *Rosenstock* y otros.¹⁸⁰ En un reciente estudio, *Keating*¹⁸¹ encontró menos ganancia de peso que la que se observa generalmente en personas con DM 1 y DM 2 tratados con insulina NPH, glargina, mezclas de lispro/NPH y aspart.

Lo antes expuesto permite afirmar que el uso de metformina y el análogo de insulina detemir, en pacientes con DM 2 y sobrepeso corporal, se asocia a un efecto neutral o a una modesta pérdida de peso corporal. Los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina y vildagliptina) tienen un efecto neutro sobre el peso, mientras que los agonistas del receptor de GLP-1, exenatide y liraglutide, y el análogo de amilina, pramlintide, promueven la pérdida de peso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N° 311 [homepage en internet]; mayo 2012 [citado 5 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
2. Rodríguez E, López B, López AM, Ortega RM. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutr Hosp*. 2011;26:355-63.
3. González E, Aguilar MJ, García CJ, García PA, Álvarez J, Padilla CA. Prevalencia de sobrepeso y obesidad nutricional e hipertensión arterial y su relación con indicadores antropométricos en una población de escolares de Granada y su provincia. *Nutr Hosp*. 2011;26:1004-10.
4. Guedes Pinto D, Rocha Divino G, Silva Rocha Martins AJ, Carvalhal Mourão I, Coelho Maria E. Effects of social and environmental determinants on overweight and obesity among Brazilian schoolchildren from a developing region. *Rev Panam Salud Pública*. 2011 Oct;30(4):295-302.
5. Vaidya A, Shakya S, Krettek A. Obesity Prevalence in Nepal: Public Health Challenges in a Low-Income Nation during an Alarming Worldwide Trend. *Internat J Environmental Res Public Health*. 2010;7:2726-44.
6. Laux TS, Bert PJ, González M, Unruh M, Aragon A, Torres C. Prevalence of obesity, tobacco use, and alcohol consumption by socioeconomic status among six communities in Nicaragua. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;32:217-25.
7. Catarina E, Moreira R. Estimates of obesity trends in Brazil, 2006-2009. *Internat J Public Health*. 2012;57:127-33.
8. Yang ZJ, Liu J, Ge JP, Chen L, Zhao ZG, Yang WY, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *Eur Heart J*. 2012;33:213-20.
9. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:200.
10. Kolcic I, Polašek O, Vuletiæ S. Scale and dynamics of overweight and obesity epidemic in Croatia. *Obes Facts*. 2010;3:333.
11. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303:235-41.
12. Pigeot I, Barba G, Chadjigeorgiou C, de Henauw S, Kourides Y, Lissner L, et al. Prevalence and determinants of childhood overweight and obesity in European countries: pooled analysis of the existing surveys within the IDEFICS Consortium. *Internat J Obesity*. 2009;33:1103-10.
13. Jiménez S, Díaz ME, Barroso I, Bonet M, Cabrera A, Wong I. Estado nutricional de la población cubana Adulta. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2005;11:18-26.

14. González Sánchez R, Llapur Milián R, Rubio Olivares D. Caracterización de la obesidad en los adolescentes. Rev Cubana Pediatr [serie en Internet]. 2009 Jun [citado 20 de marzo de 2013];81(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034 - 75312009000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312009000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
15. Quirantes AJ, López M, Hernández E, Pérez A. Estilo de vida, desarrollo científico-técnico y obesidad. Rev Cubana Salud Pública [serie en Internet]. 2009 [citado 18 de enero de 2013]; 35(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864 - 34662009000300014&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662009000300014&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
16. Fernández SB, Montoya YA, Viguri R. Sobrepeso y obesidad en menores de 20 años de edad en México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2011 Feb;68(1):79-81.
17. Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. Health Aff (Millwood). 2009;28:w822-w831.
18. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. Obesity. 2008;16:2323-30.
19. Müller-Riemenschneider F, Reinhold T, Berghöfer A, Willich SN. Health-economic burden of obesity in Europe. Eur J Epidemiol. 2008;23:499-509.
20. Ferraris F, Beratarrechea A, Llera J, Marchetti M, Perman G. Utilización de recursos y costos médicos directos de las enfermedades crónicas en una población pediátrica argentina. Arch Argent Pediatr. 2011;109:213-8.
21. García JF, García A, Rodríguez GA, Gálvez AM. Dimensión económica del sobrepeso y la obesidad como problemas de salud pública. Salud en Tabasco. 2010;16:891-5.
22. Mendivil ACO, Sierra AID. Avances en obesidad. Rev Fac Med Univ Nac Colombia. 2004;52:270-86.
23. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. Lancet. 2010;375 (9727):1737-48.
24. Thaler JP, Schwartz MW. Min review: Inflammation and Obesity Pathogenesis: The Hypothalamus Heats Up. Endocrinology. 2010;151:4109-15.
25. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc). 2007;128:184-96.
26. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. J Atherosclerosis Thrombosis. 2011;18:629-39.

27. Frazier-Wood AC, Glasser S, Garvey WT, Kabagambe EK, Borecki IB, Tiwari HK, et al. A clustering analysis of lipoprotein diameters in the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2011;10:237.
28. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respiratory Care.* 2010;55:1347-62.
29. Hou L, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Weiss JM, Yang G, et al. Anthropometric measurements, physical activity, and the risk of symptomatic gallstone disease in Chinese women. *Ann Epidemiol.* 2009;19:344-50.
30. Schattenberg JM, Schuppan D. Nonalcoholic steatohepatitis: the therapeutic challenge of a global epidemic. *Curr Opin Lipidology.* 2011;22:479-88.
31. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
32. Qiao Q, Nyamdorj R. Is the association of type II diabetes with waist circumference or waist-to-hip ratio stronger than that with body mass index. *Eur J Clin Nutrition.* 2010;64:30-4.
33. Pausova Z, Mahboubi A, Abrahamowicz M, Leonard GT, Perron M, Richer L, et al. Sex differences in the contributions of visceral and total body fat to blood pressure in adolescence. *Hypertension.* 2012;59:572-9.
34. Toss F, Wiklund P, Franks PW, Eriksson M, Gustafson Y, Hallmans G, et al. Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke. *Internat J Obesity.* 2011;35:1427-32.
35. Leinum CJ, Dopp JM, Morgan BJ. Sleep-disordered breathing and obesity: pathophysiology, complications, and treatment. *Nutrition Clin Practice.* 2009;24:675-87.
36. Tajer Carlos D. La obesidad y sus paradojas: tratando de elaborar un mensaje coherente para la prevención secundaria. *Rev argent cardiol.* 2012 Abr;80(2):195-204.
37. Menéndez E, Lafita J, Artola S, Millán J, Alonso Á, Puig M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol.* 2010;26:331-8.
38. Yang W, Lu J, Weng J, Weng J, Jia W, Ji L, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med.* 2010;362:1090-101.
39. Farag YMK, Gaballa MR. Diabetes: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:28-35.
40. IDF. IDF Diabetes Atlas (fifth edition) [homepage en Internet]; update 2012 [citado 13 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Practice*. 2010;87:4-14.
42. Arnold Y, Castelo L, Licea M, Medina I. Comportamiento de indicadores epidemiológicos de morbilidad por diabetes mellitus en Cuba, 1998-2009. *Rev Perú Epidemiol*. 2012;16:1-6.
43. Arnold Y, Licea M, Aldana D. Algunos aspectos relevantes de la epidemiología de la diabetes mellitus en Cuba. *Rev Perú Epidemiol*. 2011;15(3):7.
44. Ministerio de Salud Pública. Registro Nacional de Dispensarización en Diabetes Mellitus. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2009.
45. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de 2010. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2010.
46. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract*. 2007;6:737-47.
47. Sims EA, Danforth E Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res*. 1973;29:457-96.
48. Salvador J, Escalada J. Importancia del control del peso en el deterioro metabólico de la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2010;26:151-5.
49. Blancas G, Almanza JC, López RI, Alarcón FJ, García R, Cruz M. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2010;67(2):88-97.
50. Laguna S, Principe RM, Botella S, Santos S, Pizarro M, Fruhbeck G, et al. La diabetes existe. El índice de masa corporal y la circunferencia abdominal infraestiman el diagnóstico de obesidad en pacientes con diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2009;25(Suppl. 1):85-6.
51. Meneghini L F, Orozco-Beltran D, Khunti K, Caputo S, Damçi T, Liebl A, Ross SA. Weight Beneficial Treatments for Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3337-53.
52. Bajaj M, Baig R, Suraamornkul S, Hardies LJ, Coletta D, Cline G. Effects of Pioglitazone on Intramyocellular Fat Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1916-23.
53. Rivas E, Zerquera G, Hernández C, Vicente B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud. *Rev Finlay*. 2011;1:48-64.
54. Peters AL. Patient and treatment perspectives: revisiting the link between type 2 diabetes, weight gain, and cardiovascular risk. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(Suppl 5):S20-S27.

55. Campbell IW. Comparing the actions of older and newer therapies on body weight: to what extent should these effects guide the selection of antidiabetic therapy? *Int J Clin Pract.* 2010;64:791-801.
56. Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2009;121:94-107.
57. Salazar Y. Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II. *Rev Cubana de Farmacia.* 2011;45:157-66.
58. Medizinische KI, Vinzentius KL. Sequential treatment with insulin glargine and metformin, and exenatide in a patient with newly diagnosed type-2 diabetes. *Dutch Med Wochenschr.* 2010 May;135:907-10.
59. Sharma MD, Garber AJ. What is the best treatment for Prediabetes? *Curr Diab Rep.* 2009;9:335-41.
60. Crespo S. Metformina, a 50 años de su uso: eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. *Rev Cient Cienc Med.* 2009;12:23-5.
61. Almaguer A, Miguel PE, Será CR, Mariño AL, Oliveros Guerra RC. Actualización sobre diabetes mellitus. *Correo Científico Médico.* 2012;16:1560-4381.
62. Expertos de la Sociedad Argentina de Diabetes. Sociedad Argentina de Diabetes A.C. Guía del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Soc Arg de Diabetes.* 2010;44:359-84.
63. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000;49:2063-9.
64. Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Santucci C, Ferrannini E, et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes.* 1994;43:920-8.
65. Abbasi F, Carantoni M, Kamath V, Rizvi A, Chen Y-D, Reaven G. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effect of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care.* 1997;20:1863-9.
66. Herman W, Hoerger T, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P. The Cost-Effectiveness of Lifestyle Modification or Metformin in Preventing Type 2 Diabetes in Adults with Impaired Glucose Tolerance. *Ann Intern Med.* 2005;142:323-32.
67. Hundal R, Inzucchi SE. Metformin: New Concepts, New Uses. *Drugs.* 2003;63:1879-94.
68. Iki-Jarvinen H. Metformin Prevents Weight Gain By Reducing Dietary Intake During Insulin Therapy In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs.* 1999;(Suppl 1):53-4.

69. Johanssen K. Efficacy of Metformin in the Treatment of NIDDM. Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 1999;22:33-7.
70. Hernández A, Torres O, Carrasco B, Nasiff A, Castelo L, Pérez L, et al. Tratamiento farmacológico de la prediabetes. *Rev Cubana Endocrinol*. 2011;22:36-45.
71. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA*. 2002;287:360-72.
72. Crespo S. Metformina, a 50 años de su uso: eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. *Rev Cient Cienc Med*. 2009;12:23-5.
73. Bloomgarden ZT. Approaches to Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1697-703.
74. Martin MC, Díaz JM, Muros JM, González A, Costa P. Metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad. *Ann Med Intern*. 2005;22:579-85.
75. Prado AB, Gaete PV, Corona HF, Peralta VE, Donoso AP, Raimann TX. Efecto metabólico de la metformina en adolescentes obesas con riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Rev chil pediatr*. 2012 Feb;83(1):48-57.
76. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group 2002 Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
77. UK Prospective Diabetes Study Group: effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
78. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49:289-97.
79. Feliciano JE, Sierra ID. Nuevas terapias en Diabetes: más allá de la insulina inyectable y de los antidiabéticos orales. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54:447-54.
80. González M, Pereg V, Burgera YB. Novedades en terapia hipoglucemiante. Fármacos con acción incretina. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(Supl 2):73-7.
81. Di Girolamo G, Tamez AL, Tamez HE. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Med Int Mex*. 2008;24:142-7.
82. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon C. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;297:127-36.
83. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*. 2008;158:773-84.

84. Vilsbøll T, Garber AJ. Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14 Suppl 2:41-249.
85. Davidson JA. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: difference between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase inhibitors. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:S27-S37.
86. Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2011;33:511-27.
87. Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1207-17.
88. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, and for the LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009;32:84-90.
89. Campbell RK, Cobble ME, Reid TS, Shomali ME. Safety, tolerability and non-glycemic effects of incretin-based therapies. *J Fam Pract.* 2010;59:S1:S5-S9.
90. Blonde L, Montanya E. Comparison of liraglutide versus other incretin related anti-hyperglycemic agents. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(Suppl 2):20-32.
91. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:275-86.
92. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;154:554-9.
93. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA (1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;375(9713):481-9.
94. Plutzky J. The Incretin Axis in Cardiovascular Disease *Circulation.* 2011;124:2285-9.
95. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day *versus* exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374:39-47.
96. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia PA, Rodriguez H, Olvera H, et al. Liraglutide *versus* glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2009;373:473-81.
97. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomized controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52:2046-55.

98. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz SH, Raskin PH, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide 1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
99. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, MacConell LA, Okerson T, Wolka AM, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2008;30:1448-60.
100. Davidson JA, Parente EB, Gross JL. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: innovative treatment therapies for type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1039-49.
101. Verge D, López X. Impact of GLP-1 and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6:191-200.
102. Mafong DD, Henry RR. The role of incretins in cardiovascular control. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11:18-22.
103. Ross SA, Ekoé JM. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician*. 2010;56:639-48.
104. Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Reviews*. 2011;27:528-42.
105. Kim D, Kowalchick JE, Edmondson SD, Mastracchio A, Xu J, Eiermann GJ, et al. Triazolopiperazine-amides as dipeptidyl peptidase IV inhibitors: close analogues of JANUVIA (sitagliptin phosphate). *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17:3373-7.
106. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Invest Drugs*. 2007;16:533-45.
107. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007;28:187-218.
108. Choy M, Lam S. Sitagliptin: a novel drug for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiol Rev*. 2007;15:264-71.
109. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology*. 2003;144:5145-8.
110. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-40.
111. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1711-21.

112. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and a meta-analysis. *JAMA*. 2007;29:194-206.
113. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios [homepage en Internet]; Septiembre 2011 [citado 10 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/septiembre/informe-medicamentos.htm#p1>
114. Committee for medical products for human use (CHMP). Komboglyze EMA/CHMP/755839/2011 [homepage en Internet]; Septiembre 2011 [citado 10 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002059/WC500112846.pdf
115. Di Girolamo G, Tamez AL, Tamez HE. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Medicina Mex*. 2008;24:142-7.
116. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve-and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2874-80.
117. Fonseca V, Dejager S, Albrecht D, Shirt L, Schweizer A. Vidagliptin as add on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM):467-P (article). *Diabetes*. 2006;55(Suppl 1):A111.
118. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, on-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194-205.
119. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1979-87.
120. Ross SA, Dzida G, Vora J, Khunti K, Kaiser M, Ligthelm RJ. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1431-8.
121. Green BD, Gault VA, O'Harte FP, Flatt PR. Structurally modified analogues of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulin tropic polypeptide (GIP) as future antidiabetic agents. *Curr Pharm Des*. 2004;10:3651-62.
122. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regul Pept*. 2005;128:135-48.
123. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synteticexendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept*. 2004;117:77-88.
124. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, GWAA Study Group. Exenatide *versus* insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:559-9.

125. Linnebjerg H, Park S, Kothare PA, Trautmann ME, Mace K, Fineman M, et al. Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Regul Pept.* 2008;151:123-9.
126. Keating GM. Exenatide. *Drugs.* 2005;65:1681-92.
127. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly *versus* sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomized trial. *Lancet.* 2010;376(9739):431-9.
128. Folli F, Guardado R. Potential use of exenatide for the treatment of obesity Expert Opinion on Investigational. *Drugs.* 2011;20:1717-22.
129. Plutzky J. The Incretin Axis in Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2011;124:2285-9.
130. Blonde L, Montanya E. Comparison of liraglutide *versus* other incretin related anti-hyperglycemic agents. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(Suppl 2):20-32.
131. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz SH, Raskin PH; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide 1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009;32:1224-30.
132. Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1207-17.
133. Davidson JA, Parente EB, Gross JL. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: innovative treatment therapies for type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:1039-49.
134. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Health Syst Pharm.* 2005;62:173-81.
135. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 2):S279-S284.
136. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-705.
137. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effect of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1487-93.
138. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2628-35.

139. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformine-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.
140. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks inpatients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005;28:1083-91.
141. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2011;13:559-66.
142. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz Sh, Northrup J, Holcombe JH, Wilhelm K, et al. Effects of Exenatide and Lifestyle Modification on Body Weight and Glucose Tolerance in Obese Subjects With and Without Pre-Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1173-5.
143. Tzefos M, Olin JL. Glucagon-Like Peptide-1 Analog and Insulin Combination Therapy in the Management of Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1294-300.
144. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo- controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*. 2010;86:44-57.
145. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:559-69.
146. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice daily exenatide and biphasic insulin aspartat in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non inferiority study. *Diabetologia*. 2007;50:259-67.
147. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, Trautmann ME. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover non inferiority trial. *Clin Ther*. 2007;29:2333-48.
148. Goodall G, Costi M, Timlin L, Reviriego J, Sacristán JA, Smith-Palmer J, et al. Coste-efectividad de exenatida en comparación con insulina glargina en pacientes con obesidad y diabetes mellitas tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:331-40.
149. Pratley RE, GilbertM. Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Rev Diabet Stud*. 2008;5:73-594.
150. Buse JB, Garber A, Rosenstock J, Schmidt WE, Brett JH, Videbæk N, et al. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1695-702.

151. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med.* 2009;26:268-78.
152. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycaemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1608-10.
153. Deacon CF. Therapeutic strategies based upon glucagon-like peptide 1. *Diabetes.* 2004;53:2181-9.
154. Johl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agerso H, Veldhuis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(2):424-9.
155. Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, Kaku K. Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs. glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1013-22.
156. Pratley RE, Gilbert M. Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Rev Diabet Stud.* 2008;5:73-94.
157. Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care.* 2006;29:435-49.
158. Kruger DF, Aronoff SL, Edelman SV. Through the Looking Glass: Current and Future Perspectives on the Role of Hormonal Interplay in Glucose Homeostasis. *Diabetes Educ.* 2007;33(Suppl. 2):32S-46S.
159. Weyer CH, Fineman MS, Strobel S, Shen L, Data J, Kolterman OG, et al. Properties of pramlintide and insulin upon mixing. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62:816-22.
160. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Therapeutics.* 2007;29:535-62.
161. Lee NJ, Norris SL, Thakurta S. Efficacy and Harms of the Hypoglycemic Agent Pramlintide in Diabetes Mellitus. *Ann Fam Med.* 2010;8:542-9.
162. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, Chen K, Halseth A, Kesty NC, et al. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2977-83.
163. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, Shringarpure R, Shan K, Maier H, et al. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:1736-43.

164. Jones D. Suspense builds on anti-obesity rollercoaster ride. *News & analysis*. 2011;10:5-6.
165. Riddle M, Pencek R, Charenkavanich S, Lutz K, Wilhelm K, Porter L. Randomized comparison of pramlintide or mealtime insulin added to basal insulin treatment for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1577-82.
166. Riddle M, Frias J, Zhang , Maier H, Brown C, Lutz K, et al. Pramlintide Improved Glycemic Control and Reduced Weight in Patients With Type 2 Diabetes Using Basal Insulin. *Diabetes Care*. 2007;30:2794-9.
167. Poon K, King AB. Glargine and detemir: safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogs. *Drug Health Patient Saf*. 2010;2:213-23.
168. Poon K, King AB. Glargine and detemir: safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogs. *Drug Health Patient Saf*. 2010;2:213-23.
169. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza Ch, et al. Lower within-subject variability of insulin Detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:1614-20.
170. Heise T, Pieber TR. Towards peak less, reproducible and long-acting insulin. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamps studies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:648-59.
171. Raslova K, Tamer SC, Clauson P, Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Invest*. 2007;27:279-85.
172. Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kolendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin Detemir than with neutral protamine Hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1735-40.
173. Liu Sh, Liu R, Chiang YT, Song L, Li X, Jin T, et al. Insulin detemir enhances proglucagon gene expression in the intestinal L cells via stimulating β -catenin and CREB activities. *AJP-Endo*. 2012;303:E740-E751.
174. Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW, Aagren M, Lereun C. Indirect comparison of once daily insulin Detemir and Glargine in reducing weight gain and hypoglycemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*. 2008;82:156-63.
175. Hollander PA. Insulin Detemir for the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:11-9.
176. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, Matthias M, Björn R, Jan B, et al. Euglycemic infusion of insulin Detemir compared to human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes*. 2010;59:1101-7.
177. Bohm A, Staiger H, Hennige AM, Haas C, Machicao F, Haring HU. Effect of insulin Detemir, compared to human insulin, on 3T3-L1 adipogenesis. *Regul Pept*. 2008;151:160-3.

178. Perriello G, Caputo S, De Pergola G, Di Carlo A, Grassi G, Lapolla A, et al. Improved glycemic control with weight loss and a low risk of hypoglycemia with insulin detemir: insights from the Italian cohort of the PREDICTIVE study after 6-month observation in type 2 diabetic subjects. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011;12:2449-55.

179. Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Andreas F, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin Glargine once-daily with insulin Detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care*. 2010;33:1176-8.

180. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin Detemir with insulin Glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:408-16.

181. Keating. GM. Insulin Detemir. *Drugs*. 2012;72:2255-87.

Recibido: 5 de julio de 2013.

Aprobado: 26 de octubre de 2013.

José Hernández Rodríguez. Centro de Atención al Diabético. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Calle 17, esquina a D, Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: pepehdez@infomed.sld.cu