



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**TEMA: “INSULINOTERAPIA Y ANTIDIABÉTICOS
ORALES UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: GIANELLA ESTHEFANIA QUEZADA LABANDA

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**TEMA: “INSULINOTERAPIA Y ANTIDIABÉTICOS
ORALES UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: GIANELLA ESTHEFANIA QUEZADA LABANDA

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

GIANELLA ESTHEFANIA QUEZADA LABANDA portadora de la cédula de ciudadanía N° **0750584575**. Declaro ser el autor de la obra: **“INSULINOTERAPIA Y ANTIDIABETICOS ORALES”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **5 de Mayo de 2022**



F:

GIANELLA ESTHEFANIA QUEZADA LABANDA

C.I. 0750584575

RESUMEN

Antecedentes: la prevalencia mundial de la Diabetes tipo 2 se ha incrementado rápidamente, debido a factores de riesgo tales como: obesidad, reducción de la actividad física, adopción de un estilo de vida sedentario y cambios en la dieta. Se ha estimado que 415 millones de personas tenían Diabetes tipo 2 en 2015, y se prevé que aumente a 642 millones para 2040.

Objetivo: conocer los nuevos lineamientos para el uso de antidiabéticos orales e Insulina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Materiales y métodos: se realizó una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos científicos en bases de datos como Cochrane; Medline, Pubmed, Elsevier, a partir del año 2015.

Resultados: el antidiabético oral utilizado como de primera línea es la Metformina, en pacientes que no es posible mantener el valor de glucosa en sangre y presentan enfermedades asociadas a la Diabetes se recomiendan los agonistas del receptor del péptido 1 (GLP1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2). La administración de la Insulina depende de las características de los pacientes y otros factores, pero en general se recomienda la Insulina Glargina basal una vez al día más antidiabéticos orales.

Conclusión: el tratamiento debe ser individualizado dependiendo de los requerimientos de cada paciente. En términos generales los parámetros determinantes del tratamiento son la glucemia capilar y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), así como los aspectos sociodemográficos del paciente.

Palabras clave: “Diabetes Mellitus tipo 2”; “Insulina”; y “Antidiabéticos orales”

ABSTRACT

Background: The worldwide prevalence of type 2 diabetes has increased rapidly, due to risk factors such as obesity, reduced physical activity, adoption of a sedentary lifestyle, and dietary changes. It has been estimated that 415 million people had Type 2 Diabetes in 2015, and it is expected to increase to 642 million by 2040.

Objective: To learn about the new guidelines for the use of oral antidiabetics and Insulin for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus.

Materials and methods: A literature review was performed by searching scientific articles in databases such as Cochrane; Medline, PubMed, Elsevier, from 2015.

Results: The oral antidiabetic used as the first line is Metformin, in patients that it is not possible to maintain the blood glucose value and present diseases associated with Diabetes, peptide 1 receptor agonists (GLP1) and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors are recommended. Insulin administration depends on patient characteristics and other factors, but in general, basal Insulin Glargine once daily plus oral antidiabetics are recommended.

Conclusion: Treatment should be individualized depending on the requirements of each patient. In general terms, the determining parameters of treatment are capillary glycemia and glycosylated hemoglobin (HbA1c), as well as the sociodemographic aspects of the patient.

Keywords: "diabetes mellitus type 2"; "insulin"; and "oral antidiabetics"

ÍNDICE

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD	3
CERTIFICACION	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT	6
CAPÍTULO I.....	9
INTRODUCCIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
JUSTIFICACIÓN	10
CAPÍTULO II.....	12
MARCO TEÓRICO.....	12
DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	12
<i>TRATAMIENTO ORAL</i>	15
Biguanidas.....	16
Sulfonilureas.....	18
Tiazolidinedionas.....	20
Inhibidores del alfa-glucosidasa.....	21
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).....	21
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2).....	22
Agonistas del receptor peptídico-1 similar al glucagón (GLP-1).....	24
<i>INSULINA</i>	26
CAPÍTULO III.....	32
OBJETIVOS.....	32
<i>Objetivo general</i>	32
<i>Objetivos específicos</i>	32
CAPÍTULO IV.....	33
METODOLOGÍA.....	33
<i>Tipo de investigación</i>	33
<i>Estrategia de búsqueda</i>	33
<i>Criterios de selección y exclusión</i>	33
<i>Selección de estudios</i>	33
CAPÍTULO V.....	34
RESULTADOS.....	34
<i>Caracterización de artículos seleccionados</i>	34
TABLA 1. ARTÍCULOS INCLUIDOS DE ACUERDO CON LOS OBJETIVOS DE ESTUDIO PARA LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	35
FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 Y SUS INDICACIONES.....	39
LINEAMIENTOS SOBRE EL USO DE ANTIDIABÉTICOS ORALES.....	40
LINEAMIENTOS SOBRE EL USO DE INSULINA.....	42
CAPÍTULO VI.....	44
DISCUSIÓN.....	44
CAPÍTULO VII.....	47
CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFÍA	48

ANEXOS.....	53
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.....	54

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes tipo 2 (DM2) es uno de los mayores problemas de salud, se estima que entre los ecuatorianos de entre 49 y 60 años, 1 de cada 10 padece Diabetes, por lo que elegir un buen método de tratamiento puede mejorar la calidad de vida de los pacientes. La tasa de prevalencia en la población adulta mundial en 2015 fue del 8,3%, y se estima que para el 2030 este porcentaje alcanzará el 9,9% (1,2).

Se estima que durante el año 2016 en Ecuador se trataron 106.000 nuevos casos cada año, mientras que en Colombia hay alrededor de 2,2 millones de personas con esta enfermedad diagnosticadas en el mismo año. En Argentina, la prevalencia de esta enfermedad es de 1 por cada 10 personas, mientras que, en Perú, se diagnosticaron aproximadamente 2 millones de personas en el año 2016 (3).

La efectividad del tratamiento es de gran trascendencia, pues la Diabetes tipo 2 se ha convertido en un problema, principalmente por el gasto público que genera. Se estima que, en un país como Ecuador, un paciente diabético representa un costo anual de 22.000 dólares estadounidenses según las cifras obtenidas en la encuesta realizada en el año 2016 por el INEC (instituto nacional de encuestas y censos), En Colombia el costo anual promedio de un paciente es de 6 mil dólares estadounidenses. En Argentina, el costo anual estimado es de 3.550 dólares mientras que, en Perú, el costo anual está entre US \$ 1.392 y US \$ 19.661. Esto se debe principalmente al tipo de medicamento administrado (3,4).

Cabe señalar que el tratamiento de la Diabetes se basa en 4 ejes fundamentales, lo cuales dicta la *American Diabetes Association*, que son: la educación y conocimiento sobre la enfermedad por parte del paciente, la dieta individualizada para cada paciente, la actividad física y la medicación prescrita (insulinoterapia e hipoglucemiantes orales), los cuales deben de ser aplicados en función de cómo evoluciona la enfermedad, en las enfermedades crónicas el tratamiento llega a ser más especializado (1,5).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica en donde se encuentra alterado el metabolismo, en esta condición el paciente tiene una reducida capacidad de producción o de acción de la hormona denominada Insulina la cual es generada por el páncreas. Esta

enfermedad sistémica-crónica, tiene múltiples consecuencias, debido al daño micro y macro vascular lo que puede provocar diversos inconvenientes en el sujeto (9,10).

A nivel del ocular, puede presentar problemas como la retinopatía diabética, en donde el paciente al no ser atendido a tiempo puede perder la vista. Por otra parte, a raíz de la Diabetes se puede presentar la polineuropatía diabética, donde existe alteración de los nervios periféricos, que puede invalidar al paciente (5,12).

Por otro lado, hay que remarcar, que varios pacientes diabéticos pueden tener mayor predisposición a enfermedades cardiacas. A su vez, se pueden presentar malestares como el pie diabético lo cual compromete a la extremidad llevándole incluso a la amputación y disminuyendo la calidad de vida (13). Además, el paciente diabético se encuentra en un estado inmunodepresor, lo que le hace propenso a adquirir diversas enfermedades de la vía respiratoria, del sistema digestivo o del sistema nervioso (14).

Las complicaciones mencionadas en los párrafos anteriores se pueden prevenir mediante un adecuado manejo de la enfermedad en donde el medico debe estar involucrado para llevar el seguimiento del tratamiento propuesto, el cual debe abordar 4 ejes principales que son dieta saludable, ejercicio físico, abandono de hábitos tóxicos y el tratamiento farmacológico, que según varios autores citados en esta revisión bibliográfica concuerdan que al momento de administrar un fármaco se debe individualizar según la realidad de cada paciente y el grado de enfermedad y del mismo modo cuando un paciente necesita Insulina principalmente por que su enfermedad se ha descompensado.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las recomendaciones actuales sobre la insulino terapia y los antidiabéticos orales para el tratamiento de la Diabetes Mellitus?

JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que debido a su elevada prevalencia y mortalidad constituye un problema de salud pública. Se caracteriza por hiperglucemia preprandial y posprandial, asociada a un déficit de Insulina resultante de una secreción inadecuada de Insulina y una baja sensibilidad a la Insulina (15).

Según los datos publicados por la *International Diabetes Federation*, en 2019 (11), a nivel mundial 463 millones de personas presentaron la enfermedad, de esta cifra se estima que 5 791 mil pertenecieron a Ecuador. Sin embargo, en Latinoamérica los métodos de determinación de la prevalencia varían y subestiman el número real de personas con Diabetes (11).

A pesar de la elevada prevalencia y mortalidad que tiene la Diabetes Mellitus Tipo 2 en nuestra región, no existen estudios actualizados que nos indiquen cuales son las medidas farmacológicas adecuadas para el manejo del paciente diabético (9).

Es preciso mencionar que la persona con Diabetes genera impacto económico y social, en donde adquirir un tratamiento puede provocar un desequilibrio para su mantenimiento, tanto por parte del paciente como dentro del gasto público en salud. Por otra parte, el tener un adecuado tratamiento puede mejorar la adherencia y reducir de una manera oportuna el gasto. Sin embargo, este objetivo se puede lograr únicamente a través de la investigación, en donde se valore los diversos tratamientos y las problemáticas nacionales relacionadas con la enfermedad. En este sentido el propósito de esta investigación es conocer cuáles son los nuevos lineamientos para el uso de antidiabéticos orales e Insulina para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, esta información es de gran relevancia ya que permite un mejor manejo del paciente para tratar esta enfermedad.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Con la creciente importancia de las enfermedades crónicas no transmisibles en el sistema de salud pública a lo largo del tiempo, según la *Organización Mundial de la Salud*, la Diabetes se considera una de las epidemias del siglo XXI, que puede provocar complicaciones que se desarrollan años después de haber sido diagnosticada la enfermedad (18). En pacientes diabéticos, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa pueden provocar daños sistémicos a largo plazo. Según un estudio realizado en México, los cambios sistémicos causados por la Diabetes incluyen cambios microvasculares, afectando al 12.3% de los pacientes diabéticos, de los cuales principalmente son cambios renales, retinales, nerviosos y macrovasculares, que representan el 32% de la población diabética, con eventos cerebrovasculares, enfermedades cardiovasculares, que incluye alteraciones en la vascularización arterial periférica (19,20).

La Diabetes Mellitus es un trastorno metabólico resultante de un defecto en la secreción de Insulina, la acción de la Insulina o ambas. se caracteriza por hiperglucemia crónica y se asocia con alteración microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y complicaciones macrovasculares. No obstante, aproximadamente entre un tercio y la mitad de todas las personas con Diabetes Mellitus tipo 2, la forma más común de la enfermedad, permanecen sin diagnosticar. Esto se debe al largo período preclínico, así como el acceso inadecuado a la atención, particularmente en entornos de países de ingresos medios. Las personas de alto riesgo pueden identificarse en preguntas de cribado asociado con edad avanzada, antecedentes familiares de Diabetes o la presencia de factores de riesgo cardiovascular como la obesidad e hipertensión, entre otras variables. Las pruebas que pueden usarse para la detección de Diabetes son las mismas como los utilizados para hacer un diagnóstico. Estos incluyen la prueba de tolerancia a la glucosa, que es quizás la óptima. Otras pruebas que se utilizan para detectar o diagnosticar la Diabetes incluyen el ayuno con niveles de glucosa aleatorios y la detección de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (21).

La prevalencia mundial de la Diabetes tipo 2 está aumentando rápidamente, con relación a la obesidad, la reducción de la actividad física, adopción de un estilo de vida sedentario y cambios en la dieta. Se ha estimado que 415 millones de personas tenían Diabetes tipo 2 en 2015, y se prevé que aumente a 642 millones para 2040. Por lo tanto, la implementación de una prevención eficaz de la Diabetes tipo 2 y estrategias de detección temprana es de gran importancia para reducir la carga sanitaria de la enfermedad (22). Los resultados de un estudio realizado por Sagandira et al., en el año 2021, indican que adoptar un estilo de vida saludable, es decir, mantener un peso corporal saludable, seguir una dieta, ejercicio diario durante al menos 30 min, evitar fumar y evitar el consumo nocivo de alcohol es una opción de prevención y el control de la Diabetes tipo 2. aquellos con el estilo de vida más saludable tienen un 75% menos de riesgo de Diabetes tipo 2, la adopción de un estilo de vida saludable se asoció con menos de riesgo de mortalidad (23).

La Diabetes tipo 2 a menudo está precedida por una fase de regulación de la glucosa o también denominada prediabetes. La prediabetes es un término genérico que incluye alteración de la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa y Hemoglobina Glicosilada en el rango de riesgo. Un individuo puede tener uno, dos o todos estos tipos de prediabetes. Las personas con diferentes tipos de prediabetes responden de manera diferente a la misma intervención. Por ejemplo, los programas de estilo de vida fueron menos efectivos y la Metformina más eficaz en participantes con alteración de la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa y HbA1c en el rango de riesgo. Las pruebas se ofrecen a personas identificadas como de alto riesgo de Diabetes en función de variables demográficas como edad y etnia, además de antecedentes familiares de Diabetes, antecedentes personales de Diabetes gestacional o marcadores como índice de masa corporal y presión arterial. Las personas con prediabetes se le puede ofrecer un estilo de vida programa para fomentar una dieta sana y aumentar actividad física (25).

Sin embargo, los síntomas de la Diabetes tipo 2 no son muy evidentes en las primeras etapas de la enfermedad. Por lo tanto, es particularmente importante identificar un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz de la Diabetes. Los biomarcadores de diagnóstico reconocidos existentes de la Diabetes tipo 2 son niveles de glucosa en sangre (incluida la glucosa en sangre en ayunas) y 2 horas de glucosa en la prueba de tolerancia oral a la glucosa) y hemoglobina A1c. los aminoácidos se han propuestos como biomarcadores diagnósticos útiles en pacientes con prediabetes ya que permiten el seguimiento en la progresión de la enfermedad. En particular, triptófano, valina, leucina

e isoleucina podría representar biomarcadores potencialmente útiles por sus concentraciones séricas más altas en pacientes con Diabetes tipo 2 (26). La ADA recomienda una hemoglobina A1C inferior al 7,0% para las no embarazadas y adultos, pero este número puede ser más estricto <6,5 % o menos estricto <8.0% basado en la edad, comorbilidades, discapacidad, esperanza de vida o riesgo de hipoglucemia (27)

La *Federación Internacional de Diabetes* (28), estima que el costo global de la Diabetes fue de 673 mil millones de dólares en 2015 en Estados Unidos, que se proyecta que aumente a 802 mil millones en 2040. Más recientemente, Bommer et al., en el año 2018 (28), estimaron el costo global del tratamiento de la Diabetes asciende a 1,31 billones de dólares al año, una estimación que tiene en cuenta tanto los costos directos como los de morbilidad o mortalidad prematura. Una de las principales comorbilidades de la Diabetes es la enfermedad cardiovascular, que se estima que afecta aproximadamente a un tercio (32,2%) de todas las personas con Diabetes (28).

En varias investigaciones se ha descrito que el principal tratamiento de un paciente diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo 2 es la Metformina, pues este medicamento a pesar de llevar varios años en el mercado sigue siendo el fármaco de primera línea para el tratamiento de esta patología, debido a su seguridad y eficacia (29). Por otro lado, en aquellos pacientes en quienes es complicado controlar los niveles de glucosa en sangre y mantener la hemoglobina glicosilada dentro de valores aproximados a los normales al momento del diagnóstico la recomendación actual es la administración de un antidiabético oral y de Insulina con el fin de controlar a pacientes en estado hiperglucémico, para luego continuar con un tratamiento únicamente por vía oral (30). En la actualidad existen varios debates sobre cuál debería ser el tratamiento de segunda línea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, y la tendencia internacional es a individualizar cada tratamiento, por lo cual la recomendación es identificar las comorbilidades de cada paciente y de ese modo lograr identificar que fármaco podría resultar más beneficioso en cada paciente. Con esta recomendación existen en el mercado los agonistas del receptor peptídico 1 similar al glucagón o GLP-1, que en investigaciones recientes se ha visto que reducen los accidentes cardiovasculares masivos teniendo un valor de $p < 0,0001$, que reducen la muerte para todas las causas en un 12%, con un valor de $p < 0,0001$, reducen los accidentes cerebrovasculares con un valor de $p = 0,043$, disminuye los ingresos hospitalarios en un 9%, con valor de $p = 0,028$, del mismo modo disminuyen la progresión de la enfermedad renal en un 17%, con valor de $p < 0,0001$, y

también importante de mencionar no aumentan el riesgo de hiperglucemia (31). Otros medicamentos que han mostrado gran eficacia en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 son los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 o SGLT2, estos fármacos han mostrado que reducen los eventos cardiovasculares adversos mayores con valor de $p < 0,0001$, infarto de miocardio con valor de $p = 0,001$, disminuyen la mortalidad cardiovascular con $p < 0,0001$, y disminuyen la mortalidad por todas las causas con valor de $p < 0,0001$, sin embargo no muestran beneficios sobre los accidentes cerebrovasculares (32). Estos fármacos también reducen el riesgo de enfermedad renal y su progresión con un valor de $p < 0,0001$ (33). Con base en los datos descritos anteriormente lo preciso sería seguir las recomendaciones internacionales e individualizar el tratamiento para cada paciente teniendo en cuenta su historia clínica, antecedentes y comorbilidades.

TRATAMIENTO ORAL.

Se considera que un objetivo de tratamiento es mantener la hemoglobina glicosilada (HbA1C) $\leq 7\%$ para la gran mayoría de los individuos con Diabetes tipo 2, pero cada vez se reconoce más que la individualización debe ser una característica central del tratamiento de la Diabetes y esta perspectiva ha sido adoptada en gran medida por la suma de las directrices nacionales e internacionales (34).

Hay varias opciones farmacológicas disponibles para la Diabetes tipo 2. La evidencia acumulada muestra que las clases de fármacos antidiabéticos y los agentes individuales difieren no solo en la eficacia glucémica, sino también en su efecto sobre la mortalidad y los puntos finales vasculares. Por lo tanto, el manejo farmacológico ha cambiado su enfoque del control glucémico a la prevención de los resultados cardiovasculares, y la toma de decisiones terapéuticas se basa en los antecedentes de los pacientes de enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica (35).

La Metformina es uno de los primeros medicamentos recetados que son hipoglucemiantes orales que tiene bajo riesgo de hipoglucemia, pero tiene riesgo de problemas gastrointestinales y están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal. La función renal disminuye con la edad y, por lo tanto, debe ser monitoreado de cerca en adultos mayores a los que se les prescribe Metformina. Al comparar Metformina con Sulfonilureas, los resultados sugieren que la Metformina puede ser mejor que las Sulfonilureas en la reducción de varios resultados, como los trastornos cardiovasculares, mortalidad, hospitalización por hipoglucemia, o riesgo de caídas en personas de 65 años

o más. La Metformina como tratamiento farmacológico de primera línea para adultos no logra controlar los niveles de hemoglobina glucosilada, se debe considerar la terapia dual.. Los beneficios y riesgos de la terapia combinada, considerando la hipoglucemia, edema, náuseas, diarrea, acidosis láctica. Los beneficios de la Metformina sobre la mortalidad personas mayores disminuye significativamente con el uso de Metformina en personas de 65 a 80 años, pero el efecto no es significativo para la población de 80 años y más, pero la evidencia de esto también puede sugerir que los beneficios de Metformina sobre la mortalidad pueden ser inexistentes para personas muy ancianas, especialmente aquellas con una experiencia de vida limitada. El uso de Metformina parece asociado con beneficios para reducir el riesgo de mortalidad de eventos adversos como hipoglucemia y eventos cardiovasculares fatales, que otros medicamentos antidiabéticos, la suspensión de Metformina debe ser considerada, especialmente para aquellos con limitación en su esperanza de vida o deterioro funcional (36).

Hasta la fecha, sólo los miembros de dos clases de fármacos, como los agonistas del receptor del péptido 1 (GLP1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), han demostrado reducir significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. Los GLP1 y SGLT-2 reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en un grado similar en pacientes con aterosclerosis establecido, pero no tienen ningún efecto en pacientes sin aterosclerosis establecido durante un seguimiento a corto plazo de 2 a 4 años. La prevención de la insuficiencia cardíaca y su progresión de enfermedad renal por SGLT2 debe tenerse en cuenta en el proceso de toma de decisiones al tratar pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (33).

Biguanidas.

Son medicamentos sensibilizantes a la Insulina de primera línea se encuentra la Metformina que ha demostrado reducir las complicaciones y la mortalidad diabéticas en un 32% y 42% respectivamente. Se sabe que las biguanidas reducen la producción hepática de glucosa y aumentan la absorción periférica de glucosa en los músculos esqueléticos. Los informes sugieren un efecto favorable de la Metformina sobre el peso corporal, la hiperinsulinemia, el perfil lipídico, la enfermedad vascular arterial, la eliminación de pequeños coágulos sanguíneos y la disfunción endotelial. Efectos positivos sobre la expresión del receptor de Insulina, la actividad de la tirosina quinasa y

la inhibición de la producción de glucosa al interrumpir la gluconeogénesis. Se informa que la Metformina aumenta los niveles plasmáticos de péptido similar al glucagón , e induce la expresión génica del receptor de incretina de los islotes mediante la activación del receptor alfa activado por la proliferación de peroxisomas Algunos informes sugieren que la Metformina reduce la absorción de Vitamina B12 debido al antagonismo de la membrana ileal dependiente de calcio donde la deficiencia de Vitamina B12 está relacionada con la dosis y la duración del tratamiento Se ha informado que la lesión hepática hepatocelular y colestásica, la diarrea, las náuseas, los vómitos, la hinchazón, flatulencia, y la acidosis láctica son efectos adversos raros de la Metformina (25,37).

La Metformina ha sido el agente antidiabético más utilizado durante años, con una seguridad y eficacia bien establecidas, el riesgo del uso de Metformina está relacionado, entre ellos los de edad superior a 80 años, los que tienen una tasa de filtración glomerular estimada ≤ 60 ml/min/1,73m² y los que han sufrido trastornos gastrointestinales. Se ha descrito que reduce el peso corporal hasta 2,23 kg, mejora del perfil lipídico y menor riesgo de eventos coronarios mayores y de mortalidad por todas las causas. Aparte de su acción hipoglucemiante claramente definida, presenta interesantes efectos entre ellos su papel en la prevención de los tumores malignos, aumentado la respuesta a la radioterapia y la quimioterapia y la reducción de la probabilidad de recaída del cáncer (25). Existen parámetros específicos que deben tenerse en cuenta a la hora de prescribir el fármaco como riesgo de deficiencia de B12 especialmente en aquellos que reciben más de 1500 mg/día durante por 2 años, la necesidad de una evaluación frecuente de la función renal y el ajuste de la dosis en la enfermedad renal crónica y la interrupción de la Metformina antes o después de la administración intravenosa de contraste yodado (34).

Dados los cambios generalizados en los hábitos dietéticos y el estilo de vida, la Diabetes Mellitus tipo 2, se está volviendo cada vez más frecuente entre las personas más jóvenes en algunos países. aproximadamente 23 millones de adultos jóvenes de 20 a 39 años tiene Diabetes Mellitus tipo 2 en todo el mundo (13% de 177 millones de personas con Diabetes Mellitus tipo 2), y la prevalencia aumentó a 63 millones de adultos jóvenes en 2019 (16% de 382 millones de personas con Diabetes Mellitus tipo 2). La Diabetes Mellitus tipo 2 en personas de < 40 años se conoce como Diabetes de inicio joven. Las personas jóvenes con Diabetes que tomaban inhibidores adicionales de DPP-4 tienen riesgos significativamente menores de hospitalizaciones por todas las causas y mortalidad, en comparación con los agregados en las Sulfonilurea (38).

Debido a que la Metformina es segura, efectiva y barata, a menos que haya contraindicaciones, se usa como el medicamento de primera línea para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en la mayoría de los países. Sin embargo, si la Metformina falla o es insuficiente en el tratamiento de un paciente, por lo cual se introduce un antidiabético oral de segunda línea para intensificar el manejo glucémico. Si los pacientes no tienen enfermedades renales o cardiovasculares subyacentes, todos los antidiabéticos orales de segunda línea parecen tener un efecto similar. Morgan et al.,2021 (39), informaron que la combinación de Metformina más Pioglitazona se asocia con un menor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cáncer en comparación con la combinación de Metformina más Sulfonilureas. Además, Chang et al.,2021 (39), revelaron que la Glinida más Metformina se asociaron con menores riesgos de infarto agudo de miocardio en comparación con Sulfonilureas más Metformina. Hsu et al., 2021 (39), demostraron que la Acarbosa agregada a la Metformina se asocia con menor riesgo de eventos ateroscleróticos mayores en comparación con la adición de Sulfonilureas a la Metformina. Otros resultados sugieren que la Metformina más los inhibidores de DPP-4 pueden reducir el riesgo de hospitalización en comparación con la Metformina más las Sulfonilureas, que es la combinación prescrita con mayor frecuencia (39).

En pacientes con mayor riesgo cardiovascular que recibieron terapia basada en Metformina, la adición de Semaglutida oral, Empagliflozina o Liraglutida reduce la mortalidad por todas las causas como la muerte cardiovascular, mientras que la adición de Dapagliflozina reduce solo la mortalidad por todas las causas. Tanto la Dulaglutida como la Semaglutida subcutánea reducen las probabilidades de accidente cerebrovascular. Canagliflozina, Dapagliflozina y Empagliflozina tienen un efecto favorable sobre la hospitalización por insuficiencia cardíaca y el desarrollo de enfermedad renal. La Semaglutida subcutánea se asocia con aumento de las probabilidades de retinopatía diabética. La incidencia de amputación aumenta con Canagliflozina y se reduce con Liraglutida (35).

Sulfonilureas.

Las Sulfonilureas se desarrollaron inicialmente en la década de 1920 y se han vuelto necesarias en el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2, ya que mejoran la primera como la segunda fase de la secreción de Insulina, estimulan la secreción de Insulina de las células B pancreáticas. El mecanismo de acción implica un efecto secretor directo sobre

las células B de los islotes pancreáticos a través de su unión con los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina, es decir, el receptor de Sulfonilurea. Los canales K⁺ ATP de las células B juegan un papel importante en la liberación de Insulina. Efectos secundarios causan hipoglucemia, aumento de peso, reacciones cutáneas, porfiria aguda, raramente hiponatremia y hepatitis colestásica aguda y también se informa que aumentan la mortalidad cardiovascular entre los pacientes diabéticos (37).

Existe un acuerdo general en la literatura de que el uso de Sulfonilureas en adultos mayores debe ser cauteloso, principalmente debido al alto riesgo de hipoglucemia podría ser perjudicial, especialmente en un entorno de comorbilidades y polifarmacia, como ocurre a menudo entre los ancianos. Cabe señalar, que hay evidencia que sugiere que la Gliclazida es probablemente la opción más segura dentro, al menos con respecto al riesgo de hipoglucemia en mayores de 65 años de edad, mostró un mayor riesgo de fractura de cadera para los usuarios de Sulfonilureas. Se debe tener en cuenta la probabilidad de caídas como resultado de episodios de hipoglucemia. (34).

Los pacientes con Diabetes tipo 2 recién tratada mostró que el riesgo de hipoglucemia grave, definida como la necesidad de hospitalización, con monoterapia inicial con Sulfonilurea es 4,5 veces mayor que en pacientes que fueron tratados inicialmente con monoterapia con Metformina. Las complicaciones potenciales asociadas con la hipoglucemia grave incluyeron muerte, caídas, convulsiones y accidente cerebrovascular. Los factores de riesgo asociados con la hipoglucemia grave incluyen edad, sexo, antecedentes de hipoglucemia que no requieren hospitalización, trastornos relacionados con el alcohol, enfermedad renal y tiroidea, y antecedentes de múltiples hospitalizaciones previas. El riesgo con Sulfonilureas puede ser mayor en pacientes con una HbA1c basal más alta, mujeres y pacientes con antecedentes de enfermedad renal. Aunque las Sulfonilureas disminuyen la glucemia, su mayor riesgo de hipoglucemia grave puede superar sus beneficios. Dependiendo de la gravedad, la hipoglucemia puede provocar convulsiones. Además, se ha demostrado que la hipoglucemia se asocia con resultados clínicos adversos, incluyendo complicaciones microvasculares y macrovasculares, obesidad, demencia, caídas y disfunción psicosocial. Morgan et al., 2021 (39), informaron un aumento de 3 veces en el riesgo de hipoglucemia asociada con el uso de Sulfonilurea en comparación con la Metformina como monoterapia de primera línea entre los pacientes con Diabetes tipo 2. Más recientemente, Van Dalem et al., 2021 (39), realizaron un estudio encontraron un riesgo 2,5 veces mayor de hipoglucemia entre los usuarios de

Sulfonilurea en comparación con los usuarios de Metformina. Los análisis no encontraron que la HbA1c, la edad, el sexo o la enfermedad renal modificaran significativamente el riesgo de hipoglucemia grave con Sulfonilureas. Sorprendentemente, los pacientes con HbA1c elevada (>8%) tenían un riesgo relativo algo mayor de hipoglucemia grave con Sulfonilurea frente a la monoterapia con Metformina (25,40)

Todos los fármacos antihiper glucémicos reducen los niveles sistémicos de glucosa y tienen el potencial de aumentar el riesgo de hipoglucemia. Claramente el mecanismo por el cual reducen los niveles de glucosa es muy importante, las Sulfonilureas están asociadas con el mayor riesgo. Sin embargo, el riesgo probablemente sea una integración de las diferencias farmacológicas entre los fármacos y factores fisiológicos, biológicos y culturales, como, cumplimiento, ejercicio, dieta a nivel de paciente. El riesgo relativo con Gliclazida es más similar a la Metformina que, a otras Sulfonilureas, como la Glipizida. Por lo tanto, aunque la clase es importante, los medicamentos dentro de la misma clase pueden exhibir diferencias reales e importantes en el riesgo de hipoglucemia (41).

Tiazolidinedionas.

Actualmente las disponibles son Rosiglitazona y Pioglitazona que reducen las concentraciones de glucosa en sangre principalmente a través de una mayor utilización periférica de glucosa, mejorando la sensibilidad a la Insulina y, en menor medida, a través de la disminución de la producción hepática de glucosa reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos, las partículas aterogénicas pequeñas, lipoproteínas de baja densidad y los niveles de colesterol y aumentan el colesterol de alta densidad. Se informa que la Pioglitazona disminuye la incidencia de eventos cardíacos en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 que ya han tenido un ataque cardíaco. La Troglitazona se retiró en 2000 tras los informes de hepatotoxicidad mortal. La Rosiglitazona ha demostrado estar asociada con un aumento significativo en el riesgo de infarto de miocardio que condujo a una disminución drástica en el uso, y está prohibida en varios países. Los efectos secundarios de los Tiazolidinedionas incluyen aumento de peso, retención de líquidos, fracturas atípicas y cáncer de vejiga (37). Por las razones mencionadas anteriormente, las Tiazolidinedionas no pueden considerarse como agentes de primera línea para el tratamiento de la Diabetes tipo 2 (34).

Inhibidores del alfa-glucosidasa.

Fue descubierto en Japón en 1981. Retrasa la digestión y absorción de maltosa y sacarosa, Voglibose es un inhibidor de la alfa-glucosidasa, conocido por su capacidad para aumentar y prolongar la secreción de glucagón como el péptido-1 (GLP-1) en sujetos con Diabetes Mellitus tipo 2, que muestra acción inhibitoria sobre la secreción de glucagón y reduce los niveles de glucosa en ayunas. El aumento de la liberación de GLP-1, que es una hormona insulínica, mejora la secreción de Insulina y la sensibilidad a la Insulina. También retrasa la absorción y la digestión de los polisacáridos dietéticos al inhibir reversiblemente las enzimas digestivas de carbohidratos. Los efectos secundarios comunes incluyen flatulencia abdominal y gastrointestinales y también se ha demostrado que aumenta las enzimas hepáticas (37).

El agente hipoglucemiante oral más comúnmente prescrito fueron las Biguanidas (Metformina) seguidas de Sulfonilureas (Glimepirida), Tiazolidinediones (Pioglitazona), inhibidores de la alfa-glucosidasa (Miglitol) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (Vildagliptina). Como la Metformina en monoterapia fue la opción más común, seguida de la Glimepirida y la Voglibosa, la terapia múltiple más frecuente fue una combinación de tres fármacos de Glimepirida más Metformina más Pioglitazona. Pero su cumplimiento es deficiente por diversos factores que involucran al paciente, sociedad y médico (42).

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

Los inhibidores de DPP-4 se caracterizan por excelentes perfiles de seguridad y un riesgo mínimo de causar hipoglucemia. Por otro lado, su potencia para reducir la glucosa en sangre es relativamente baja. Disminuye la HbA1C, el peso corporal y la incidencia de enfermedad del hígado graso, mientras que es completamente segura en términos de hipoglucemia, malestar gastrointestinal y función renal. La Alogliptina y la Glipizida demuestran una eficacia similar en la reducción de la glucosa en sangre. Sin embargo, la Alogliptina, produce menos episodios de hipoglucemia y debe equilibrarse cuidadosamente en pacientes de edad avanzada con enfermedad pancreática o de la vesícula biliar, teniendo en cuenta los resultados de un metanálisis publicado recientemente que estableció un aumento del riesgo del 75% para el desarrollo de pancreatitis aguda (34). La hipoglucemia es mayor con Glipizida y menor con inhibidores de DPP-4, mientras que la pérdida de peso corporal es mayor con Semaglutida y el

aumento de peso más alto con Pioglitazona (41). Cuando se usan como monoterapia, los antidiabéticos son similares a la Metformina en la reducción del nivel de hemoglobina A1c, excepto los inhibidores de DPP-4, que son menos eficaces (35).

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2).

Son una adición farmacológica que cambia el juego en el arsenal terapéutico de la Diabetes Mellitus tipo 2, ya que además de su capacidad para reducir la HbA1C con un riesgo mínimo de hipoglucemia, han demostrado notables propiedades protectoras cardíacas y renales. Pero se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética euglucémica, al menos en circunstancias específicas, como enfermedades agudas, cirugía de emergencia, insulinoopenia y reducción de la ingesta de alimentos. Y se han reportado una tendencia hacia una mayor probabilidad de amputación de extremidades inferiores y fractura ósea con Canagliflozina. Por el contrario, Empagliflozina y Dapagliflozina no se han relacionado con cambios significativos en los marcadores óseos y, por lo tanto, no hay preocupaciones sobre su uso en sujetos con osteoporosis, los efectos protectores Cardiorrenales de Dapagliflozina son consistentes independientemente de la edad. (34).

El tratamiento combinado del inhibidor de SGLT2 y la Metformina es más eficaz en la reducción de la HbA1c y la reducción de peso en comparación con la monoterapia con Metformina sola. Los estudios clínicos recientes sobre inhibidores de SGLT2 como Dapagliflozina y Empagliflozina han sido aprobados para uso clínico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en Estados Unidos y Europa y otros países. Estos medicamentos también ejercen una renoprotección indirecta a través de la reabsorción renal de glucosa para reducir la glucosa en sangre y el peso corporal. Además, muchos estudios concluyeron que los inhibidores de SGLT2, han demostrado ser opciones prometedoras cuando se usan en la terapia combinada (43). Los inhibidores de SGLT-2 en personas con enfermedad cardiovascular existente y enfermedad renal crónica con o sin Diabetes están surgiendo por que disminuye la insuficiencia cardíaca en ausencia de Diabetes tipo 2 y prevención de resultados adversos en la enfermedad renal crónica (44).

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 están aprobados para utilizar en Diabetes Mellitus tipo 2 y actuar bloqueando la glucosa y la recaptación de sodio en el túbulo renal proximal, promoviendo así glucosuria. Además, los inhibidores de SGLT2 aumentan la natriuresis, provocan contracción del volumen intravascular y alteración de

la hemodinámica intrarrenal, que probablemente contribuyan a efectos beneficiosos sobre la presión arterial, peso corporal y albuminuria. Estos efectos pleiotrópicos han mostrado reducir eventos cardiovasculares y preservación de la función renal. En consecuencia, esta clase de medicamentos ahora se recomienda como segunda línea terapéutica después de la Metformina para las personas con Diabetes tipo 2. Debido a su mecanismo de acción de base renal. El efecto hipoglucemiante de los inhibidores de SGLT2 depende del filtrado glomerular y que se atenúa progresivamente a medida que la función renal declina. Por el contrario, otros efectos no glucémicos, como la reducción en la presión arterial y la albuminuria, parecen similares en diferentes niveles de función renal. Aproximadamente el 40% de las personas con Diabetes desarrollan enfermedad renal crónica durante toda su vida, representando uno de los grupos de mayor riesgo para complicaciones cardiovasculares y progresión a enfermedad renal terminal. Debido a esto, es importante entender los beneficios de la inhibición de SGLT2 podrían extenderse a aquellos con Diabetes y enfermedad renal crónica. En general, los inhibidores de SGLT2 reducen la HbA1c, glucosa en ayunas, presión arterial sistólica y diastólica y el peso corporal, sin efecto significativo sobre el potasio sérico. Estos agentes también redujeron la albuminuria. En general, los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca fatal e infarto de miocardio, sin un efecto claro sobre accidentes cerebrovasculares o muerte cardiovascular. Además los inhibidores de SGLT2 desaceleran la disminución anual de filtrado glomerular, pero presentan un mayor riesgo general de infecciones genitales (45).

Más del 70% de los diabéticos tipo 2 mueren por causas cardiovasculares. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), reducen la glucosa a través de un modo de acción independiente de la Insulina al reducir la reabsorción renal de glucosa en el riñón. Florizina, el primer inhibidor de SGLT2 derivado de la corteza de los manzanos, puede causar graves síntomas gastrointestinales debido a su propiedad no selectiva inhibiendo SGLT1 y SGLT2. En los últimos años, se han desarrollado nuevos SGLT2 específicos (principalmente Canagliflozina, Dapagliflozina y Empagliflozina) que podrían evitar los efectos gastrointestinales. Los inhibidores de SGLT2 han sido recomendados por guías clínicas como enfoques farmacológicos potenciales para terapia de segunda línea después de la insuficiencia o intolerancia a la Metformina. Se ha demostrado que los inhibidores de SGLT2 son efectivos en la glucemia y reducción de HbA1c y de pérdida de peso, reducción de la presión arterial e intracraneal. Con efecto

protector en el miocardio y reducción de la secreción de quimiocinas proinflamatorias y sobrecarga de sodio intracelular, restaurando posteriormente la función mitocondrial y el estado redox en el corazón que falla. Empagliflozina demostró disminución en eventos cardiovasculares masivos hasta en 14 %, mortalidad cardiovascular 38 % y mortalidad por todas las causas 32%, después de 52 y 104 semanas de uso (32).

Agonistas del receptor peptídico-1 similar al glucagón (GLP-1).

Estos fármacos presentan fuertes acciones hipoglucémicas por un lado y bajo riesgo de causar hipoglucemia por otro lado, debido a su mecanismo de acción dependiente de la glucosa. También ejercen efectos favorables sobre los resultados cardiovasculares y renales, así como sobre las comorbilidades comunes de la Diabetes, como el hígado graso y el sobrepeso. Reducen la HbA1C y el peso corporal. Aunque los pacientes que experimentan eventos adversos predominantemente están relacionados con el tracto gastrointestinal. Estos fármacos cruzan la barrera hematoencefálica y ejercen sus acciones sobre el tejido cerebral, a través de los receptores de GLP-1 ubicados en el sistema nervioso central. En este contexto, estudios recientes han reportado una mejoría significativa después del tratamiento en la gravedad de los sistemas motores en personas con enfermedad de Parkinson, en la puntuación cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer y en la disfunción cognitiva en individuos con trastornos del estado de ánimo. Además, se ha demostrado que la Liraglutida manifiesta propiedades protectoras de los huesos, teniendo el potencial de reducir significativamente el riesgo de fractura ósea en personas con Diabetes tipo 2 (34).

La prevención de eventos cardiovasculares mortales y no mortales es un objetivo clave del tratamiento de pacientes con Diabetes tipo 2. Además de reducir la presión arterial y el colesterol, dos de las más nuevas clases de fármacos antihiperoglucemiantes: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa2 (SGLT2) y los agonistas del péptido similar al glucagón (GLP-1), reducen el riesgo cardiovascular. Los agonistas del receptor de GLP-1 disminuyen la HbA1c por estimular la secreción de Insulina dependiente de la glucosa y al reducir la secreción de glucagón, el vaciado gástrico y apetito. El tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 también conduce a mejora el nivel de lípidos y reducir la presión arterial y el peso corporal, con un bajo riesgo de hipoglucemia. Los agonistas del receptor de GLP-1 reducen el riesgo de accidentes cardiacos masivos y sus componentes individuales, así como mortalidad por todas las causas, ingreso hospitalario

por insuficiencia renal y desarrollo de microalbuminuria de nueva aparición, disminución de la estimación glomerular, tasa de filtración, progresión al final enfermedad renal en estadio avanzado, o muerte atribuible a causas renales. La incidencia de hipoglucemia grave, pancreatitis y el cáncer de páncreas no difiere entre los receptores de GLP-1 (31).

Los GLP-1 se asocia con mayor reducción en la glucosa en ayunas y HbA1c, que los otros tratamientos. La superioridad significativa de GLP-1 a DPP-4 como tratamiento complementario a la Metformina. Por ejemplo, la exenatida mejora significativamente la HbA1c que la Sitagliptina. En las comparaciones entre GLP-1 de acción prolongada y corta, los tratamientos con GLP-1 de acción prolongada, es decir, Dulaglutida y Liraglutida, se han asociado con mayores reducciones en glucosa en ayunas y HbA1c. GLP-1 de acción prolongada proporciona perfiles de concentración de fármacos relativamente estables a largo plazo, lo que lleva a un control glucémico estable (46).

Recientemente, el aumento de la insuficiencia cardíaca observado en pacientes con Diabetes tipo 2 se ha convertido en un problema, y la prevención y el manejo son ejes importantes del tratamiento. Puesto que estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada tienen un peor pronóstico debido a que está asociado con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo por la microangiopatía causada por la hipertensión crónica hiperglucemia, inflamación y aumento del estrés oxidativo, con aumento de la resistencia a la Insulina y fibrosis miocárdica del ventrículo izquierdo. Medicamentos antidiabéticos orales tienen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, efectos vasculares protectores e inhibidores sobre la fibrosis miocárdica. Además, el receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP1) según se informa mejoran la función endotelial, actividad antioxidante y acción antiinflamatoria. La Liraglutida mejora significativamente la función diastólica del ventrículo izquierdo. Por el contrario, la exenatida, que es también un GLP-1, no mejoró la función diastólica del ventrículo izquierdo (47).

Los agonistas del receptor peptídico-1 similar al glucagón reducen la muerte cardiovascular y el accidente cerebrovascular, mientras que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) reducen la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal en etapa terminal. Ambas clases de fármacos reducen el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (35).

INSULINA

El primer paso en el tratamiento de los pacientes con Diabetes tipo 2 es establecer objetivos glucémicos. El estándar de atención actual implica individualizar estos objetivos sobre la base de las características del paciente. Los objetivos individualizados deben tener en cuenta no solo las condiciones clínicas, como las afecciones comórbidas relevantes, la edad, la duración de la Diabetes y los antecedentes de hipoglucemia grave, sino también el contexto psico socioeconómico específico del paciente. Esto incluye los aspectos psicológicos, las consideraciones económicas, los sistemas de apoyo disponibles y el funcionamiento social del paciente. En última instancia, el objetivo de cualquier tratamiento debe ser proporcionar al paciente la mayor mejora posible en la calidad de vida a corto y largo plazo (48).

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad progresiva, caracterizada por resistencia a la Insulina y destrucción progresiva de las células B pancreáticas. La creciente prevalencia de la enfermedad, especialmente en personas más jóvenes que vivirán más tiempo con la enfermedad, afectará a más pacientes, que presentarán una grave falta de Insulina y necesitarán la administración exógena de Insulina. En cuanto a la administración de Insulina, el primer paso es la combinación de Insulina junto con un hipoglucemiante oral. Un estudio mostró que el 30% de las personas con Diabetes Mellitus necesitan Insulina dentro de los primeros tres años del diagnóstico. El 70% restante muestra debilidad en su regulación de la glucosa con tabletas hipoglucémicas a una tasa del 4-5% anual. Por lo tanto, el resultado que indica que la mayoría de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 necesitarán Insulina es razonable (49).

Debido al deterioro progresivo de la función de las células beta pancreáticas en la Diabetes tipo 2, varios pacientes eventualmente necesitarán tratamiento con Insulina para que sus niveles de glucosa en sangre y síntomas se controlen adecuadamente. La principal restricción de la insulino terapia es que implica un alto riesgo de hipoglucemia (50).

El primer paso en el tratamiento de los pacientes con Diabetes tipo 2 es establecer objetivos glucémicos. El estándar de atención actual implica individualizar estos objetivos sobre la base de las características del paciente. Los objetivos individualizados deben tener en cuenta no solo las condiciones clínicas, como las afecciones comórbidas relevantes, la edad, la duración de la Diabetes y los antecedentes de hipoglucemia grave, sino también el contexto psico socioeconómico específico del paciente. Esto incluye los

aspectos psicológicos, las consideraciones económicas, los sistemas de apoyo disponibles y el funcionamiento social del paciente. En última instancia, el objetivo de cualquier tratamiento debe ser proporcionar al paciente la mayor mejora posible en la calidad de vida a corto y largo plazo (48).

La *American Diabetes Association*, 2019 (50), fomenta el uso temprano de Insulina, mientras que los agentes de uso común como las Gliptinas y los inhibidores del cotransportador de sodioglucosa-2 (SGLT2) se consideran de segundo nivel. Sin embargo, estas pautas enfrentaron críticas como que el tratamiento con Insulina se asocia con hipoglucemia, aumento de peso. Aunque la mayoría de los pacientes prefieren los antidiabéticos orales sobre la Insulina, la adición de Insulina a los regímenes orales es un enfoque bien establecido que es efectivo para muchos pacientes (50).

Las modalidades de tratamiento, como la dependencia prolongada de los antidiabéticos orales, dan lugar a hiperglucemia durante largos períodos, lo que contribuye a las complicaciones microvasculares y la destrucción de las células beta que a su vez acelera el fracaso del tratamiento. Los regímenes basados en Insulina son efectivos y seguros como una opción de tratamiento a corto plazo para obtener un control glucémico rápido. El régimen bifásico de Insulina y Metformina es una mejor opción para controlar los parámetros glucémicos a costa de un aumento de los eventos adversos es decir, una mayor reducción de la HbA1c con un aumento de la hipoglucemia (51).

Entre las Insulinas basales, se ha demostrado que los análogos más nuevos, como el Degludec, están relacionados con tasas más bajas de hipoglucemia nocturna en comparación con la Insulina Glargina. Cabe señalar, que la individualización es crucial cuando se aborda la terapia con Insulina, los regímenes de Insulina deben adaptarse a los patrones de alimentación y estilo de vida de cada paciente. Se podría decir que en individuos que comen irregularmente, múltiples inyecciones diarias permitirán un mejor mantenimiento de un estado estacionario, en lugar de Insulina basal sola, cuya dosis ocasionalmente podría ser más de lo necesario e insuficiente para compensar los patrones de alimentación irregulares. Alternativamente, las premezclas de Insulina podrían ser apropiadas para las personas que requieren Insulina basal y en bolo (34).

En pacientes que no pueden ser regulados con la combinación de agentes hipoglucemiantes orales, se debe administrar Insulina. Según la Asociación Americana de Diabetes, 2017 (49), la regulación correcta significa HbA1c <7%, glucosa en ayunas

90-130 mg/dl y glucosa después de las comidas <180 mg/dl. La mejor forma de terapia con Insulina es la forma de inyección múltiple con la administración de un análogo de Insulina de acción rápida con cada comida y un análogo de Insulina de acción prolongada una o dos veces al día para las necesidades del organismo (49).

Existen varios regímenes para administrar Insulina entre los cuales uno es la administración de Insulina Glargina basal una vez al día más antidiabéticos orales como: Glimpirida más Metformina o Insulina premezclada (30% regular - 70% protamina neutra humana) dos veces al día. Entre estos pacientes se ha observado valores de HbA1C $\leq 7\%$ en comparación con el grupo de Insulina premezclada en los cuales también se observa episodios significativos de hipoglucemia, en comparación a los que utilizan Insulina basal con antidiabéticos orales (50).

Otro régimen de Insulina que ha mostrado reducción de la HbA1c y mayor proporción de sujetos que alcanzaron la HbA1c $\leq 7\%$ es la una mezcla de Insulina Lispro Protamina al 75 % e Insulina Lispro al 25 % (mezcla 75/25) dos veces al día más Metformina, en comparación con los que recibieron Insulina basal Glargina más Metformina. Sin embargo, en el grupo 75/25, se observa aumento de la hipoglucemia general. Sobre la base de estos hallazgos, se podría argumentar que cuando se requiere terapia con Insulina, la Insulina basal combinada con agentes orales podría ser más apropiada que los regímenes premezclados o basalbolus (50).

El uso de Insulina en el manejo de la Diabetes tipo 2 ha evolucionado a través de ensayos de regímenes de tratamiento, facilitados por la introducción y evolución de nuevos análogos de Insulina. En particular, los análogos de Insulina basal de acción prolongada, la Insulina Glargina y la Insulina Detemir, se han convertido en una piedra angular de la terapia con Insulina en la Diabetes tipo 2. Estos análogos introdujeron la posibilidad de regímenes simples con una sola inyección diaria y la perspectiva de introducir la terapia con Insulina con un bajo riesgo de hipoglucemia. Se pueden lograr buenos resultados de HbA1c con bajas tasas de hipoglucemia utilizando Insulina Detemir en regímenes de fármacos antidiabéticos orales de Insulina basal (48).

Las Insulinas basales no son la única opción para iniciar la terapia con Insulina en pacientes con Diabetes tipo 2. Se puede considerar la Insulina en bolo a la hora de la comida y los productos de Insulina premezclados, estos productos se dirigen directamente a los niveles de Insulina postprandial (48).

- Basal: Fácil de usar, baja frecuencia de inyección, bien tolerado. Establece la confianza del paciente en la Insulina. Riesgo relativamente bajo de hipoglucemia. La suplementación continua de Insulina basal puede facilitar el descanso de las células beta, lo que lleva a recuperación de la respuesta de Insulina prandial (48).
- Prandial en bolo: El enfoque más exigente para el inicio de la Insulina, con la necesidad de conteo de carbohidratos y múltiples inyecciones. Complementa los niveles de Insulina en las comidas cuando el déficit es mayor. Las dosis inadecuadas aumentan el riesgo de hipoglucemia (48).
- Premezclada: Una forma sencilla de complementar la Insulina basal y prandial. La relación de dosis fija no es ideal para pacientes insulino pénicos, pero puede ser suficiente en muchos pacientes cuando existe la necesidad de complementar la Insulina prandial (48).

Cabe destacar que existen algunas pruebas para cuestionar si es beneficioso iniciar la Insulina en grandes dosis (0,3-0,4 U/kg). Un estudio reciente encontró que las grandes dosis iniciales, se asocian con una mayor resistencia a la Insulina inducida por la Insulina. Estas dosis tampoco lograron alcanzar el objetivo glucémico significativamente más rápido que el inicio con una dosis más baja (0.1-0.2 U / kg) (48).

La HbA1c diana debe determinarse en función del paciente, con una recomendación del 6,5% para pacientes sanos sin enfermedad concurrente y con bajo riesgo hipoglucémico. Se recomienda una HbA1c objetivo de >6,5% para pacientes con enfermedad concurrente en riesgo de hipoglucemia en cuyo caso los objetivos de HbA1c deben ser individualizados. La Insulina basal se recomienda como una opción en la terapia de segunda y tercera línea, o como parte de las múltiples opciones de terapia dual para pacientes recién diagnosticados con una HbA1c de entrada del 7,5%. Para los pacientes sintomáticos con una HbA1c de entrada >9,0%, se recomienda Insulina con o sin otros agentes desde el inicio del tratamiento. En cuanto al inicio de la Insulina, se recomienda iniciar la Insulina basal con una dosis de 0,1 a 0,2 U/kg en pacientes con una HbA1c <8% y de 0,2 a 0,3 U/kg en pacientes con una HbA1c >8% (48).

La importancia de individualizar el tratamiento en pacientes diabéticos tipo 2. Los beneficios de la terapia con Insulina, sola o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos orales, en las primeras etapas de la enfermedad ha demostrado que el control glucémico estricto tiene un efecto positivo la microvascularización, y cuando la

hiperglucemia se ataca temprano, se observan mejoras significativas en los resultados macrovasculares a largo plazo. La terapia con Insulina puede hacer que los objetivos glucémicos sean más fácilmente alcanzables, y la terapia temprana puede restaurar parcialmente la función de las células beta. Sin embargo, este tratamiento agresivo no es apropiado en todos los pacientes, particularmente en aquellos con enfermedades concurrentes. La terapia con Insulina juega un papel crucial en el manejo de la Diabetes tipo 2 y ya no debe verse como un tratamiento de último recurso (48).

El tratamiento con Insulina es necesario para todos los pacientes con Diabetes tipo 1 y muchos con Diabetes tipo 2 para alcanzar su objetivo de glucemia. Los objetivos del tratamiento de la Diabetes son reducir y prevenir el desarrollo de complicaciones microvasculares y riesgos macrovasculares. Los riesgos de eventos macrovasculares se reducen significativamente con hemoglobina glucosilada del 7 %, y los riesgos de eventos microvasculares con hemoglobina glucosilada del 6,5%. La Insulina humana se inicia convencionalmente en combinación con medicamentos antidiabéticos orales en pacientes con hiperglucemia sintomática con descompensación metabólica o en aquellos que no alcanzan el objetivo de HbA1c con una dosis máxima de antidiabéticos orales. Los análogos de Insulina mantienen el nivel basal de Insulina, sin pico en comparación con la Insulina humana de acción intermedia y, por lo tanto, se asocian con un menor riesgo de hipoglucemia. Un meta-análisis encontró los riesgos de hipoglucemia grave e hipoglucemia nocturna grave para reducirse en un 46 y un 59 %, respectivamente, en comparación con Insulina *Neutra Protamina Hagedorn* (NPH). La Insulina humana es la opción principal para una Insulina de régimen basal iniciado con antidiabéticos orales. El Instituto Nacional del Reino *Unidote for Health and Care Excellence* (NICE), 2017 (30), recomienda los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sean tratados con un análogo de Insulina en lugar de Insulina humana. Del mismo modo, la Asociación Estadounidense de Diabetes sugiere prescribir un análogo de Insulina para pacientes con Diabetes tipo 1, para evitar el riesgo de hipoglucemia y para los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con alto riesgo de hipoglucemia. La Insulina humana se convirtió en una opción económica cuando el efecto sobre la HbA1c no es diferente con la Insulina Aspart (30).

Menos del 20% de los pacientes con Diabetes tipo 2 que recibieron terapia con Insulina durante ≥ 3 meses alcanzaron sus objetivos de HbA1c después de dos años. El hecho de que la mayoría de las personas con DM2 en tratamiento con Insulina no tuvieran los niveles deseados de HbA1c al final del seguimiento es profundamente preocupante pero

no sorprendente. Debido a que múltiples personas con Diabetes, proveedores de atención médica y factores del sistema de atención médica deben abordarse adecuadamente para tener un impacto favorable en los comportamientos de autocuidado de la Diabetes (52).

Las personas con Diabetes tipo 2 tienen menos probabilidades de adherirse a sus regímenes de medicamentos de Insulina debido al miedo a la hipoglucemia y al aumento de peso. Del mismo modo, los sentimientos de fracaso o culpa pueden interferir con la motivación para intensificar la terapia. El miedo a las agujas o inyecciones dolorosas, también puede conducir a una baja adherencia a la terapia con Insulina y efectos psicológicos adversos, y afectar su calidad de vida. La complejidad asociada con el manejo de la enfermedad; por ejemplo, la frecuencia de dosificación, la incomodidad al inyectarse en público o la falta de disponibilidad de un lugar privado para inyectarse, es otro factor que puede tener implicaciones en el objetivo glucémico óptimo. Debido a los regímenes de tratamiento inconvenientes, las personas con Diabetes tipo 2 pueden ser olvidadizas o preocupadas por la terapia con Insulina, lo que puede conducir a dosis incorrectas, retrasadas o incluso olvidadas. La falta de educación efectiva sobre la enfermedad también puede resultar en un autocontrol ineficaz de la enfermedad (52).

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer los nuevos lineamientos para el uso de antidiabéticos orales e Insulina para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Objetivos específicos

- Describir los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus indicaciones.
- Identificar los nuevos lineamientos sobre el uso de antidiabéticos orales e insulino terapia.

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA.

Tipo de investigación.

Se realizó una revisión bibliográfica

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica para la elaboración de este documento incluyó la revisión de bases de datos como, Scencedirect, Web of Science, PubMed y Cochrane a partir de diciembre del 2014 hasta enero de 2022. Se utilizaron palabras clave en lenguaje libre como: Diabetes Mellitus tipo 2, tratamiento, antidiabéticos orales, terapia, protocolos de manejo, Insulina. Se incluyeron artículos científicos con diseños cuantitativos, con diseños analíticos y experimentales publicados en revistas indexadas. Dada la multiplicidad de tratamientos, y fármacos que fueron utilizados para el tratamiento de esta enfermedad con poca o ninguna evidencia científica, en esta revisión solo mencionaremos algunos de estos fármacos.

Criterios de selección y exclusión

La búsqueda de estudios incluyó artículos publicados en revistas indexadas en idioma español e inglés. Los meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, debían ser controlados y aleatorizados con muestras representativas, con una clara explicación de la metodología empleadas sobre todo con relación a la administración de los fármacos y la evaluación de los efectos. Se excluyeron los estudios que tienen metodologías cuantitativas, cartas al editor, casos clínicos, y estudios que no reporten con claridad la eficacia de los tratamientos.

Selección de estudios.

Aplicando los criterios de selección descritos anteriormente, se identificó el año de publicación, calidad científica entre Q1 a Q4 e idioma de los artículos afines a cumplir con los objetivos de la investigación, de la información recopilada se excluyeron casos clínicos, capítulos de libros, cartas al editor, resúmenes de artículos e información que se encuentre duplicada.

CAPÍTULO V

RESULTADOS.

Caracterización de artículos seleccionados.

Luego de la aplicación de los criterios de elegibilidad y el cribado de los artículos, se incluyeron 18 estudios en el análisis de la información para dar cumplimiento a los objetivos, la mayoría fueron extraídos de Pubmed en el idioma inglés (flujograma 1).

Flujograma 1: Recolección de datos y análisis de resultados

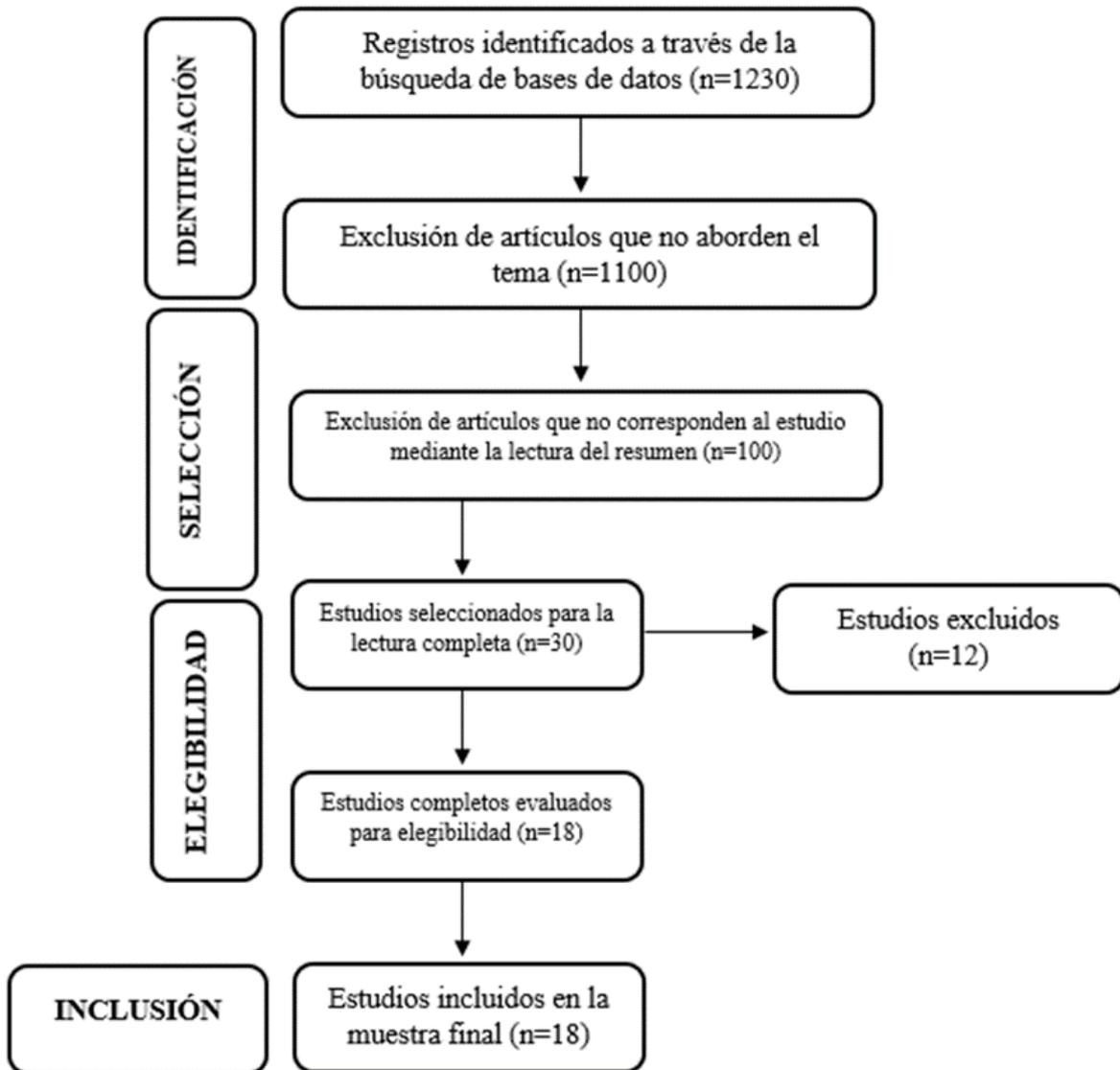


Tabla 1. Artículos incluidos de acuerdo con los objetivos de estudio para la revisión bibliográfica.

Título	Autor	Lugar y año	Objetivo	Muestra de estudio	Tipo de estudio	Conclusión
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	Kristensen et al.	Reino Unido 2019	Determinar los efectos cardiovasculares y renales de los agonistas GLP-1 en pacientes con Diabetes tipo 2.	56 004 pacientes	Revisión sistemática y meta-análisis	En pacientes con Diabetes tipo 2, los agonistas del receptor GLP-1 redujeron los eventos cardiovasculares masivos, así como la mortalidad por todas las causas y el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca. también redujo el riesgo de empeoramiento de la función renal, debido principalmente a una disminución en el desarrollo de microalbuminuria.
Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis	Toyama et al.	Australia 2019	Evaluar la eficacia y la seguridad de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con Diabetes tipo 2 e insuficiencia renal.	7363 pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	Los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de resultados cardiovasculares y renales en pacientes con Diabetes tipo 2 e insuficiencia renal.
Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes	Zou et al.	China. 2019	Evaluar los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre los eventos cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con Diabetes tipo 2.	61076 pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	Disminución del riesgo de daño con el inhibidor de SGLT2 con respecto a los eventos cardiovasculares y la mortalidad.
Systematic Review of the Cost Effectiveness of Insulin Analogues in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus	Shafie et al.	Suiza. 2017	Revisar sistemáticamente los estudios de costo efectividad de análogos de Insulina para el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2.	1181 pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	Los análogos de Insulina son rentables para la DMT1; sin embargo, la evidencia de su uso en la DMT2 no es convincente.
Effects of oral antidiabetic drugs and	Ida et al.	Japón. 2021	Comparar los efectos de los fármacos	592 pacientes	Metaanálisis de ensayos	La Liraglutida mejoró significativamente la función diastólica del

glucagon like peptide 1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis			antidiabéticos orales y los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP1) sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2		controlados aleatorios	ventrículo izquierdo. Desde la perspectiva de la prevención de la insuficiencia cardíaca y la progresión, la administración de Liraglutida en pacientes con Diabetes tipo 2 parece ser beneficiosa.
Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for prediabetes	Roberts et al.	Reino unido. 2017	Explorara la relación costo-efectividad de las intervenciones en el estilo de vida y la Metformina para reducir la incidencia posterior de Diabetes tipo 2.	3030 pacientes	Revisión sistemática	Los programas de prevención de la Diabetes son rentables, pero la base de evidencia hasta la fecha proporciona pocas respuestas claras con respecto al diseño de los programas de prevención debido a las diferencias en las poblaciones
Meta-Analysis of GLP1-RA and SGLT2i in T2DM	Zelniker et al.	Reino unido 2019	Determinar la Eficacia de los GLP-1 y SGLT-2 en los diabéticos tipo 2.	77 242 pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	GLP1 y SGLT2 reducen los eventos cardiovasculares aterosclerótico mientras que SGLT2 tiene un efecto más marcado en la prevención de enfermedad cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal.
Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing	Schlender et al.	Alemania. 2017	Eficacia y seguridad de la Metformina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en adultos mayores	426 546 pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	Los perfiles de seguridad y eficacia de la Metformina parecen ser mejores, y ciertamente no peores, que otros tratamientos para el tratamiento de la DM2 en adultos mayores.
Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes	Tsapas et al.	Reino unido 2021	Comparar efectos beneficiosos y perjudiciales de fármacos hipoglucemiantes en adultos con Diabetes tipo 2.	4057 pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	En pacientes diabéticos con bajo riesgo cardiovascular, ningún tratamiento difiere del placebo. En pacientes con mayor riesgo cardiovascular que reciben terapia de fondo basada en Metformina, los GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2 tienen un efecto favorable

						sobre ciertos resultados cardiovasculares
Therapeutic adherence: A prospective drug utilization study of oral hypoglycemic in patients with type 2 diabetes mellitus	Khan et al.	India. 2014	Determinar los patrones de utilización de fármacos y los resultados del tratamiento en términos de control metabólico en los pacientes diabéticos tipo 2 con agentes hipoglucemiantes orales	184 pacientes	Estudio prospectivo	Este estudio prospectó la necesidad de educación del paciente y aconsejó para mejorar el cumplimiento del paciente con los agentes hipoglucemiantes orales prescritos y los medicamentos concomitantes.
Comparative evaluation of biphasic insulin with metformin and triple oral hypoglycemic agents (OHA) in type 2 diabetes patients	Alavuddeen et al.	India. 2020	Comparar el control glucémico logrado con Insulina bifásica más Metformina y triple tratamiento oral en pacientes con Diabetes tipo 2	129 pacientes	Estudio de cohorte prospectivo	El régimen bifásico de Insulina y Metformina podría ser una opción terapéutica adecuada para lograr un buen control glucémico en comparación con el triple oral
Individualized HbA1c target selection and achievement in the Multinational Observational Study Assessing Insulin Use (MOSA1c) type 2 diabetes study	Caballero et al.	Estados Unidos. 2021	Identificar qué factores individuales, médicos y relacionados con el sistema de salud pueden predecir los objetivos individualizados de hemoglobina A1c (HbA1c) y la probabilidad de alcanzar esos objetivos después de la terapia inicial con Insulina	1194 pacientes	Análisis secundario de los datos existentes del estudio	Varios factores se asociaron significativamente con el establecimiento de objetivos individualizados de HbA1c y el logro de estos objetivos. Una pequeña proporción de pacientes con DM2 en tratamiento con Insulina alcanzó su objetivo de HbA1c. El manejo personalizado de los objetivos glucémicos requiere la adopción de estrategias multifactoriales, ya que varios factores podrían influir en el resultado glucémico de un individuo.
Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia	Yu et al.	Canadá. 2018	Evaluar el riesgo de hipoglucemia grave asociado con el inicio de la monoterapia con Sulfonilurea en comparación con Metformina en Diabetes tipo 2	14012 pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	Las Sulfonilureas, cuando se prescriben como la monoterapia iniciadora para el tratamiento de la Diabetes tipo 2, se asocia con un aumento de 4,5 veces en el riesgo de hipoglucemia grave
A Model Based Meta	Maloney et al	Suecia. 2019	Analizar los diferentes	121914 pacientes	Revisión sistemática	Recomienda un enfoque centrado en el paciente para

Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses			antidiabéticos orales disponible sen el mercado.		y metaanálisis	guiar la elección del fármaco antihiper glucémico, considerando la eficacia, hipoglucemia, el impacto en el peso, los posibles efectos secundarios, el costo y las preferencias del paciente.
Outcomes of second-line oral antidiabetic drugs in persons with young-onset type 2 diabetes	Yen et al.	Taiwan. 2021	Se compararon los riesgos de hospitalización y mortalidad entre los pacientes que se administraron fármacos antidiabéticos orales de segunda línea.	7257 pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	Tomar inhibidores adicionales de DPP-4 se asoció con menores riesgos de hospitalización por todas las causas y mortalidad que tomar Sulfonilureas adicionales. Por lo tanto, los inhibidores de DPP-4 parecen ser una opción de segunda línea adecuada para tales pacientes.
Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus 2	Molugulu et al.	India. 2017	Comparar la efectividad clínica del tratamiento combinado con el inhibidor de SGLT2 y la Metformina con la monoterapia con Metformina sola en la HbA1c y la reducción del peso corporal.	3897 pacientes	Revisión sistemática de los ensayos controlados aleatorios	El tratamiento combinado del inhibidor de SGLT2 junto con Metformina es más eficaz en la reducción de la HbA1c y la reducción de peso en comparación con la monoterapia con Metformina sola.
Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: A model-based meta-analysis	Inoue et al.	Japón. 2019	Cuantificar los efectos hipoglucémicos de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón y los inhibidores del cotransportador de glucosa sódica 2 como tratamientos complementarios a la monoterapia con Metformina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2	2749 pacientes	Revisión sistemática y metaanálisis	Una vez a la semana, la exenatida, la Liraglutida y la Dulaglutida proporcionaron mejores efectos hipoglucémicos entre los fármacos antidiabéticos analizados. El GLP-1 de acción prolongada parece ser más útil para los pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con monoterapia con Metformina.
Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and	Palmer et al.	Estados Unidos, 2021	Evaluar los inhibidores del cotransportador-	421349 pacientes	Revisión sistemática	En pacientes con Diabetes tipo 2, los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas del

glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials			2 de sodio-glucosa (SGLT2) y los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) en pacientes con Diabetes tipo 2 con riesgo cardiovascular y renal.		y metaanálisis	receptor de GLP-1 redujeron los efectos cardiovasculares y renales.
--	--	--	---	--	----------------	---

Fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus indicaciones.

El primer paso en el tratamiento de los pacientes con Diabetes tipo 2 es establecer objetivos glucémicos. El estándar de atención actual implica individualizar estos objetivos sobre la base de las características del paciente. Los objetivos individualizados deben tener en cuenta no solo las condiciones clínicas, como las afecciones comórbidas relevantes, la edad, la duración de la Diabetes y los antecedentes de hipoglucemia grave, sino también el contexto psico-socioeconómico específico del paciente. Esto incluye los aspectos psicológicos, las consideraciones económicas, los sistemas de apoyo disponibles y el funcionamiento social del paciente.

Como se describió anteriormente el fármaco de primera línea sigue siendo la Metformina, pero en el caso del individuo que tenga contraindicaciones para que se le administre este medicamento o presente tolerancia, existen alternativas entre las cuales están los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. El tratamiento combinado del inhibidor sodio-glucosa tipo 2 y la Metformina es más eficaz en la reducción de la HbA1c y la reducción de peso en comparación con la monoterapia. En consecuencia, esta clase de medicamentos ahora se recomienda como segunda línea terapéutica después de la Metformina para las personas con Diabetes tipo 2.

Mientras que lo correspondiente al uso de Insulina mediante el análisis de la literatura seleccionada se identificó a varios esquemas de Insulina que se pueden utilizar en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pero más que mencionar un consenso general entre los diferentes tipos de regímenes. Toda la literatura recomienda individualizar el uso de Insulina y de antidiabéticos orales en general, enfocados en cumplir las metas de glucemia, peso y hemoglobina glicosilada, teniendo en cuenta las siguientes recomendaciones: una HbA1c objetivo >6,5% para pacientes con enfermedad

concurrente en riesgo de hipoglucemia en cuyo caso los objetivos de HbA1c deben ser individualizados. La Insulina basal se recomienda como una opción en la terapia de segunda y tercera línea, o como parte de las múltiples opciones de terapia dual para pacientes recién diagnosticados con una HbA1c de entrada del 7,5%. Para los pacientes sintomáticos con una HbA1c de entrada $>9,0\%$, se recomienda Insulina con o sin otros agentes desde el inicio del tratamiento. En cuanto al inicio de la Insulina, se recomienda iniciar la Insulina basal con una dosis de 0,1 a 0,2 U/kg en pacientes con una HbA1c $<8\%$ y de 0,2 a 0,3 U/kg en pacientes con una HbA1c $>8\%$.

Lineamientos sobre el uso de antidiabéticos orales.

En varias investigaciones se ha descrito que el principal tratamiento recomendado para comenzar el tratamiento de un paciente diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo 2 es la Metformina, pues este medicamento a pesar de llevar varios años en el mercado sigue siendo el fármaco de primera línea para el tratamiento de esta patología, debido a su seguridad y eficacia, así lo describe Roberts et al., (29). Hay varias opciones farmacológicas disponibles para la Diabetes tipo 2. La evidencia acumulada muestra que las clases de fármacos antidiabéticos y los agentes individuales difieren no solo en la eficacia glucémica, sino también en su efecto sobre la mortalidad y los puntos finales vasculares. Por lo tanto, el manejo farmacológico ha cambiado su enfoque del control glucémico a la prevención de los resultados cardiovasculares, y la toma de decisiones terapéuticas se basa en los antecedentes de los pacientes de enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, así lo describe Tsapas et al., (35).

En la actualidad existen varios debates sobre cuál debería ser el tratamiento de segunda línea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, y la tendencia internacional es a individualizar cada tratamiento, por lo cual la recomendación es identificar las comorbilidades de cada paciente y de ese modo lograr identificar que fármaco podría resultar más beneficioso en cada paciente. Con esta recomendación existen en el mercado los agonistas del receptor peptídico 1 similar al glucagón o GLP1, que en investigaciones recientes se ha visto que reducen los accidentes cardiovasculares masivos teniendo un valor de $p<0,0001$, que reducen la muerte para todas las causas en un 12%, con un valor de $p<0,0001$, reducen los accidentes cerebrovasculares con un valor de $p=0,043$, disminuye los ingresos hospitalarios en un 9%, con valor de $p=0,028$, del mismo modo disminuyen la progresión de la enfermedad renal en un 17%, con valor de $p<0,0001$, y

también importante de mencionar no aumentan el riesgo de hiperglucemia, como lo describe Kristensen et al., (31). Otros medicamentos que han mostrado gran eficacia en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 son los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 o SGLT2, estos fármacos han mostrado que reducen los eventos cardiovasculares adversos mayores con valor de $p < 0,0001$, infarto de miocardio con valor de $p = 0,001$, disminuyen la mortalidad cardiovascular con $p < 0,0001$, y disminuyen la mortalidad por todas las causas con valor de $p < 0,0001$, sin embargo no muestran beneficios sobre los accidentes cerebrovasculares, así lo describió Zou et al., (32).

La Metformina es uno de los primeros medicamentos recetados que son hipoglucemiantes orales que tiene bajo riesgo de hipoglucemia, pero tiene riesgo de problemas gastrointestinales y están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal. La función renal disminuye con la edad y, por lo tanto, debe ser monitoreado de cerca en adultos mayores a los que se les prescribe Metformina. Al comparar Metformina con Sulfonilureas, los resultados sugieren que la Metformina puede ser mejor que las Sulfonilureas en la reducción de varios resultados, como los trastornos cardiovasculares, mortalidad, hospitalización por hipoglucemia, o riesgo de caídas en personas de 65 años o más. Al comparar Metformina con antidiabéticos sensibilizadores de Insulina, se encontraron resultados variables dependiendo de la población de estudio. La Metformina como tratamiento farmacológico de primera línea para adultos no logra controlar los niveles de hemoglobina glucosilada, se debe considerar la terapia dual. Con la combinación de Metformina, Sulfonilurea e Insulina Glargina en caso de ser necesario, como lo describe Schlender et al., (36). Hasta la fecha, sólo los miembros de dos clases de fármacos, como los agonistas del receptor del péptido 1 (GLP1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), han demostrado reducir significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. Los GLP1 y SGLT-2 reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en un grado similar en pacientes con aterosclerosis establecido, pero no tienen ningún efecto en pacientes sin aterosclerosis establecido durante un seguimiento a corto plazo de 2 a 4 años. La prevención de la insuficiencia cardíaca y su progresión de enfermedad renal por SGLT2 debe tenerse en cuenta en el proceso de toma de decisiones al tratar pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, así lo describe Zelniker et al., (33).

Lineamientos sobre el uso de Insulina.

En cuanto a la administración de Insulina, el primer paso es la combinación de Insulina junto con un hipoglucemiante oral. Un estudio mostró que el 30% de las personas con Diabetes Mellitus necesitan Insulina dentro de los primeros tres años del diagnóstico. El 70% restante muestra debilidad en su regulación de la glucosa con tabletas hipoglucémicas a una tasa del 4-5% anual. Por lo tanto, el resultado que indica que la mayoría de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 necesitarán Insulina es razonable, como lo describe Pagkalos et al., (49). Debido al deterioro progresivo de la función de las células beta pancreáticas en la Diabetes tipo 2, varios pacientes eventualmente necesitarán tratamiento con Insulina para que sus niveles de glucosa en sangre y síntomas se controlen adecuadamente. La principal restricción de la insulino terapia es que implica un alto riesgo de hipoglucemia, así lo determina Moghissi et al., (50).

Entre las Insulinas basales, se ha demostrado que los análogos más nuevos, como el Degludec, están relacionados con tasas más bajas de hipoglucemia nocturna en comparación con la Insulina Glargina. Cabe señalar, que la individualización es crucial cuando se aborda la terapia con Insulina, los regímenes de Insulina deben adaptarse a los patrones de alimentación y estilo de vida de cada paciente. Se podría decir que en individuos que comen irregularmente, múltiples inyecciones diarias permitirán un mejor mantenimiento de un estado estacionario, en lugar de Insulina basal sola, cuya dosis ocasionalmente podría ser más de lo necesario e insuficiente para compensar los patrones de alimentación irregulares. Alternativamente, las premezclas de Insulina podrían ser apropiadas para las personas que requieren Insulina basal y en bolo (34). En pacientes que no pueden ser regulados con la combinación de agentes hipoglucemiantes orales, se debe administrar Insulina. Según la Asociación Americana de Diabetes, 2017 (49), la regulación correcta significa HbA1c <7%, glucosa en ayunas 90-130 mg/dl y glucosa después de las comidas <180 mg/dl. La mejor forma de terapia con Insulina es la forma de inyección múltiple con la administración de un análogo de Insulina de acción rápida con cada comida y un análogo de Insulina de acción prolongada una o dos veces al día para las necesidades del organismo, como lo describa Pagkalos et al., (49).

Existen varios regímenes para administrar Insulina entre los cuales uno es la administración de Insulina Glargina basal una vez al día más antidiabéticos orales como: Glimepirida más Metformina o Insulina premezclada (30% regular - 70% protamina neutra humana) dos veces al día. Entre estos pacientes se ha observado valores de HbA1C

$\leq 7\%$ en comparación con el grupo de Insulina premezclada en los cuales también se observa episodios significativos de hipoglucemia, en comparación a los que utilizan Insulina basal con antidiabéticos orales (50). Otro régimen de Insulina que ha mostrado reducción de la HbA1c y mayor proporción de sujetos que alcanzaron la HbA1c $\leq 7\%$ es la una mezcla de Insulina Lispro Protamina al 75 % e Insulina Lispro al 25 % (mezcla 75/25) dos veces al día más Metformina, en comparación con los que recibieron Insulina basal Glargina más Metformina. Sin embargo, en el grupo 75/25, se observa aumento de la hipoglucemia general. Sobre la base de estos hallazgos, se podría argumentar que cuando se requiere terapia con Insulina, la Insulina basal combinada con agentes orales podría ser más apropiada que los regímenes premezclados o basalbolus, como lo describe Moghissi et al., en su investigación (50).

El uso de Insulina en el manejo de la Diabetes tipo 2 ha evolucionado a través de ensayos de regímenes de tratamiento, facilitados por la introducción y evolución de nuevos análogos de Insulina. En particular, los análogos de Insulina basal de acción prolongada, la Insulina Glargina y la Insulina Detemir, se han convertido en una piedra angular de la terapia con Insulina en la Diabetes tipo 2. Estos análogos introdujeron la posibilidad de regímenes simples con una sola inyección diaria y la perspectiva de introducir la terapia con Insulina con un bajo riesgo de hipoglucemia. Se pueden lograr buenos resultados de HbA1c con bajas tasas de hipoglucemia utilizando Insulina Detemir en regímenes de fármacos antidiabéticos orales de Insulina basal. Así lo describe Moghissi et al., (48).

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN.

Las enfermedades crónicas no transmisibles entre las que se encuentra principalmente las Diabetes Mellitus tipo 2, provoca complicaciones crónicas derivadas de la hiperglucemia, que globalmente provoca el 88% de las muertes en los pacientes afectados (53). La manera de prevenir las muertes en los pacientes diabéticos es identificar de manera oportuna la enfermedad y definir las intervenciones necesarias desde los diferentes niveles de atención de salud, con el fin de brindar atención integral para mejorar su calidad y estilo de vida, pero entendiendo que en las intervenciones se incluye al propio paciente, el núcleo familiar y el médico. De manera que se busca individualizar la atención a cada paciente (54).

El tratamiento de la Diabetes consta de diferentes pilares comenzando con cambios en el estilo de vida del paciente, en donde se debe incorporar una dieta más saludable, actividad física al menos de 30 minutos al día, abandono de hábitos tóxicos como el consumo de tabaco y alcohol. De este modo lo describe, Khan et al., 2014 (42), realiza un estudio prospectivo describiendo que la necesidad de educación del paciente y aconsejó para mejorar el cumplimiento del paciente con los agentes hipoglucemiantes orales prescritos y los medicamentos concomitantes (42).

En cuanto al tratamiento farmacológico. Roberts et al., 2017 (29), en su estudio de 3030 pacientes señala que la Metformina sigue siendo el antidiabético oral por excelencia con seguridad y eficacia comprobados (29). Así lo corroboran Schlender et al., 2017 (36), en su meta-análisis donde se estudian a 426 546 pacientes donde la Metformina sigue siendo el fármaco oral de primera línea (36). Por otro lado la combinación de Metformina con otros antidiabéticos mejora su efecto así lo muestra Ida et al., 2021 (47), en su meta-análisis donde se incluyen a 592 pacientes en donde se prueba los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón describe que mejoran la función cardíaca administrada junto con la Metformina en pacientes con insuficiencia cardíaca (47). Del mismo modo lo describe, Tsapas et al., 2020 (35), en su meta-análisis describe que en pacientes con mayor riesgo cardiovascular que reciben terapia de fondo basada en Metformina, los GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2 tienen un efecto favorable sobre ciertos resultados cardiovasculares (35). Molugulu et al., 2017 (43), en su análisis de 3897 pacientes

concluyen que el tratamiento combinado del inhibidor de SGLT2 junto con Metformina es más eficaz en la reducción de la HbA1c y la reducción de peso en comparación con la monoterapia con Metformina sola (43). Inoue et al., 2019 (46), en su meta-análisis describe que la administración de una vez a la semana, la Exenatida, la Liraglutida y la Dulaglutida proporcionaron mejores efectos hipoglucémicos entre los fármacos antidiabéticos analizados. El GLP-1 de acción prolongada parece ser más útil para los pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con monoterapia con Metformina (46).

Por otro lado, el uso de otros fármacos como las Sulfonilureas también ha mostrado efecto beneficioso en pacientes diabéticos así lo demuestran Yen et al., 2021 (39), en su meta-análisis donde describen que tomar inhibidores adicionales de DPP-4 se asoció con menores riesgos de hospitalización por todas las causas y mortalidad que tomar Sulfonilureas adicionales. Por lo tanto, los inhibidores de DPP-4 parecen ser una opción de segunda línea adecuada para tales pacientes (39). Por el contrario, estos fármacos presentan riesgo de hipoglucemia así lo describe Yu et al., 2018 (40), describen que las Sulfonilureas, cuando se prescriben como la monoterapia iniciadora para el tratamiento de la Diabetes tipo 2, se asocia con un aumento de 4,5 veces en el riesgo de hipoglucemia grave (40).

Existen fármacos que en los diabéticos protegen corazón y riñones como los describe, Kristensen et al., 2019 (31), en su revisión en donde se incluyen 56 004 pacientes describe que en pacientes con Diabetes tipo 2, los agonistas del receptor GLP-1 redujeron los eventos cardiovasculares masivos, así como la mortalidad por todas las causas y el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (31). Del mismo modo concluye, Toyama et al., 2019 (45), en su meta-análisis que incluye a 7363 pacientes describe que los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de resultados cardiovasculares y renales en pacientes con Diabetes tipo 2 e insuficiencia renal (45). Igual lo menciona, Zou et al., 2019 (32), en su meta-análisis donde incluyen a 61076 pacientes se describe la Disminución del riesgo de daño con el inhibidor de SGLT2 con respecto a los eventos cardiovasculares y la mortalidad (32). Al igual que Zelniker et al., 2019 (33), en su meta-análisis describe que los GLP1 y SGLT2 reducen los eventos cardiovasculares aterosclerótico mientras que SGLT2 tiene un efecto más marcado en la prevención de enfermedad cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal (33). Y así mismo lo describe; Caballero et al., 2021 (52), describe que varios factores se asociaron

significativamente con el establecimiento de objetivos individualizados de HbA1c y el logro de estos objetivos y el manejo personalizado de los objetivos glucémicos requiere la adopción de estrategias multifactoriales, ya que varios factores podrían influir en el resultado glucémico de un individuo (52). Por otro lado según los sistemas de salud un estudio realizado por; Shafie et al., 2017 (30), donde incluyen a 1181 pacientes describe que los análogos de Insulina son rentables para la DMT1; sin embargo, la evidencia de su uso en la DMT2 no es convincente a nivel económico (30). Con la tendencia a individualizar el tratamiento, Maloney et al., 2019 (41), en su meta-análisis recomienda un enfoque centrado en el paciente para guiar la elección del fármaco antihiper glucémico, considerando la eficacia, hipoglucemia, el impacto en el peso, los posibles efectos secundarios, el costo y las preferencias del paciente (41). Finalmente, la estrategia terapéutica para Insulina la describe; Alavudeen et al., 2020 (51), realizan una investigación de cohorte prospectivo cualitativo en el que se utiliza el régimen bifásico de Insulina y Metformina podría ser una opción terapéutica adecuada para lograr un buen control glucémico en comparación con el triple oral (51).

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES.

- Para el tratamiento de la diabetes mellitus se deben establecer objetivos individualizados en base a las condiciones clínicas del paciente cuyos principales aspectos son el estado nutricional, antecedentes de enfermedades sistémicas y valores de laboratorio como hemoglobina glicosilada y glucemia tanto en ayunas como postprandial, para alcanzar los objetivos planteados se debe comenzar con cambios en el estilo de vida principalmente enfocados en la alimentación y la actividad física, y en aquellos pacientes que no se logre alcanzar los objetivos con los cambios de estilo de vida de debe optar por medicamentos ya sean estos antidiabéticos orales o en casos más especiales la administración de insulina.
- El tratamiento con antidiabéticos orales comienza con el análisis individualizado de cada paciente, donde se busca evaluar las funciones orgánicas tales como función renal y hepática, debido a que la mayor parte de antidiabéticos orales se metabolizan y excretan por estas vías, la primera línea del tratamiento oral es la Metformina, que es el fármaco con mejor tolerancia seguido de los inhibidores del cotransportador tipo 2 de sodio-glucosa que han demostrado mejorar las complicaciones cardiovasculares y renales provocadas por la diabetes, al igual que los agonistas del receptor peptídico-1 similar al glucagón.
- La administración de insulina tiene pautas estandarizadas, aunque la recomendación internacional es evaluar a cada paciente de manera individual, pero generalmente se administra insulina en pacientes que son captados con hemoglobina glicosilada mayor al 9%, en aquellos pacientes que los antidiabéticos orales no tiene efecto sobre el nivel de glucosa. Se recomienda el uso de Insulina basal con una dosis de 0,1 a 0,2 U/kg en pacientes con una HbA1c <8% y de 0,2 a 0,3 U/kg en pacientes con una HbA1c >8%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Casals C, Sánchez JLC, Suárez-Cadenas E, Aguilar Trujillo MP, Estébanez Carvajal FM, Vázquez Sánchez MÁ. Frailty in older adults with type 2 diabetes mellitus and its relation with glucemic control, lipid profile, blood pressure, balance, disability grade and nutritional status. *Nutr Hosp.* 2018;35(4):820–6.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium [Internet]. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1–169 p. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf
3. de la Rubia JM, Alejandra Cerda MT. Predictores psicosociales de adherencia a la medicación en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Iberoam Psicol y Salud.* 2015;6(1):19–27.
4. Bello Escamilla N, Montoya Caceres PA. Adherencia al tratamiento farmacológico en adultos mayores diabéticos tipo 2 y sus factores asociados. *Gerokomos.* 2016;28(8):73–7.
5. González G, García T, Margarita A, González B, Laura E. Salud mental y emociones en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas. Un acercamiento a la diabetes mellitus tipo 2. *Espac Públicos.* 2011;14(32):258–79.
6. Ramírez-Hinojosa JP, Zacarías-Castillo R, Torres-Tamayo M, Tenorio-Aguirre EK, Torres-Viloria A. Costos económicos en el tratamiento farmacológico del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Estudio de pacientes en consulta externa de medicina interna de un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex.* 2017;59(1):6.
7. Torrades Oliva S. Diabetes mellitus tipo 2: una nueva epidemia. *Offarm Farm y Soc.* 2006;25(5):96–101.
8. Flor LS, Campos MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: Evidências de um inquérito de base populacional. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(1):16–29.
9. Yaneth-Giovanetti MC, Morales Parra GI, Herrera C N, Prasca A J. Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con tratamiento para tuberculosis en Colombia. *Rev habanera cienc méd [Internet].* 2019;18(3):477–86. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&%0Apid=S1729-519X2019000300477
10. Pérez Sánchez L. La Bibliofam: Programa Psicoeducativo Familiar Para El Tratamiento Del Adulto Mayor Con Diabetes Tipo 2 the Bibliofam: Family Psychoeducational Program for the Treatment of Older Adults With Type 2 Diabetes. *Nº.* 2018;29:211–39.
11. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalence of previously diagnosed diabetes mellitus in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2018;60(3):224–32.
12. Arteaga A, Cogollo R, Muñoz D. Apoyo social y control metabólico en la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Rev Cuid [Internet].* 2017;8(2):1668–76. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3595/359550872011.pdf>

13. Kanadli KA, Ovayolu N, Ovayolu Ö. Does telephone follow-up and education affect self-care and metabolic control in diabetic patients? *Holist Nurs Pract*. 2016;30(2):70–7.
14. Pajuelo Ramírez J, Bernui Leo I, Sánchez González J, Arbañil Huamán H, Miranda Cuadros M, Cochachin Henostroza O, et al. Obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes TT - Obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in adolescents. *An la Fac Med [Internet]*. 2018;79(3):200–5. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832018000300002&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v79n3/a02v79n3.pdf
15. Mendoza Romo MÁ, Padrón Salas A, Cossío Torres PE, Soria Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Pública*. 2017;1–6.
16. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]*. 2020;14(3):247–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
17. Guerrero-Núñez S, Valenzuela-Suazo S, Cid-Henríquez P. Cobertura universal efetiva da diabetes mellitus tipo 2 em Chile. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017;25.
18. Matas-Garcia È. Analysis of the prevalence and major risk factors associated with diabetic retinopathy. *Aten Primaria [Internet]*. 2020;52(9):666–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.04.006>
19. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. 2018;14(2):88–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
20. Ovalle-Luna OD, Jiménez-Martínez IA, Rascón-Pacheco RA, Gómez-Díaz RA, Valdez-González AL, Gamiochipi-Cano M, et al. Prevalencia de complicaciones de la diabetes y comorbilidades asociadas en medicina familiar del instituto Mexicano del seguro social. *Gac Med Mex*. 2019;155(1):30–8.
21. Barkoudah E, Weinrauch LA. Screening for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2015;163(9):726.
22. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(5):363–75.
23. Zhang Y, Pan XF, Chen J, Xia L, Cao A, Zhang Y, et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2020;63(1):21–33.
24. Buss VH, Varnfield M, Harris M, Barr M. Validation of a lifestyle-based risk score for type 2 diabetes mellitus in Australian adults. *Prev Med Reports [Internet]*. 2021;24(November):101647. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101647>
25. Sagandira CR, Khasipo AZ, Sagandira MB, Watts P. An overview of the synthetic

- routes to essential oral anti-diabetes drugs. *Tetrahedron* [Internet]. 2021;96:132378. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132378>
26. Long J, Yang Z, Wang L, Han Y, Peng C, Yan C, et al. Metabolite biomarkers of type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):1–17.
 27. Hildebrand JA, Billimek J, Lee JA, Sorkin DH, Olshansky EF, Clancy SL, et al. Effect of diabetes self-management education on glycemic control in Latino adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* [Internet]. 2020;103(2):266–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.09.009>
 28. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Heal* [Internet]. 2018;21(7):881–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.019>
 29. Roberts S, Barry E, Craig D, Airoidi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: Systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open*. 2017;7(11).
 30. Shafie AA, Ng CH, Tan YP, Chaiyakunapruk N. Systematic Review of the Cost Effectiveness of Insulin Analogues in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(2):141–62.
 31. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, 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(10):776–85.
 32. Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang B, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(49).
 33. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of cardio. *Circulation*. 2019;139(17):2022–31.
 34. Koufakis T, Grammatiki M, Kotsa K. Type 2 diabetes management in people aged over seventy-five years: targets and treatment strategies. *Maturitas* [Internet]. 2021;143:118–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.005>
 35. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):278–87.
 36. Schlender L, Martinez Y V., Adeniji C, Reeves D, Faller B, Sommerauer C, et al. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: A systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2017;17(Suppl 1).

37. Ghadge AA, Kuvalekar AA. Controversy of oral hypoglycemic agents in type 2 diabetes mellitus: Novel move towards combination therapies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2017;11:S5–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.009>
38. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S15–33.
39. Yen FS, Cheng-Chung Wei J, Liu JS, Hsu CC, Hwu CM. Outcomes of second-line oral antidiabetic drugs in persons with young-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021;177:108928. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108928>
40. Yu O, Azoulay L, Yin H, Filion KB, Suissa S. Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. *Am J Med* [Internet]. 2018;131(3):317.e11-317.e22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.044>
41. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1213–23.
42. Khan GH, Aqil M, Pillai KK, Ahmad MA, Kapur P, Ain MR, et al. Therapeutic adherence: A prospective drug utilization study of oral hypoglycemic in patients with type 2 diabetes mellitus. *Asian Pacific J Trop Dis*. 2014;4(S1).
43. Molugulu N, Yee LS, Ye YT, Khee TC, Nie LZ, Yee NJ, et al. Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017;132:157–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.025>
44. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):1–15.
45. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(5):1237–50.
46. Inoue H, Tamaki Y, Kashihara Y, Muraki S, Kakara M, Hirota T, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(2):393–402.
47. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Okubo K, Shirakura Y, Azuma K, et al. Effects of oral antidiabetic drugs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1151–8.
48. Moghissi E, King AB. Individualizing insulin therapy in the management of type 2 diabetes. *Am J Med* [Internet]. 2014;127(10):S3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.002>

49. Pagkalos EM. Combinations of insulin and oral hypoglycemic agents in diabetes mellitus type 2. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011;93(SUPPL. 1):S100–1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70022-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70022-5)
50. Moghissi E. Insulin therapy in type 2 diabetes. *US Endocrinol*. 2013;9(1):6–12.
51. Alavudeen SS, Khobrani M, Dhanapal CK, Mir JI, Alshahrani SM, Khan NA, et al. Comparative evaluation of biphasic insulin with metformin and triple oral hypoglycemic agents (OHA) in type 2 diabetes patients. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2020;28(2):210–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.11.023>
52. Caballero AE, Nordstrom BL, Liao B, Fan L, Zhang N, Fraeman KH, et al. Individualized HbA1c target selection and achievement in the Multinational Observational Study Assessing Insulin Use (MOSA1c) type 2 diabetes study. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2021;35(11):108011. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108011>
53. Afaya RA, Bam V, Azongo TB, Afaya A, Kusi-Amponsah A, Ajustiyine JM, et al. Medication adherence and self-care behaviours among patients with type 2 diabetes mellitus in Ghana. Vol. 15, *PLoS ONE*. 2020;12(6):154-168
54. Hatah E, Rahim N, Makmor-Bakry M, Mohamed Shah N, Mohamad N, Ahmad M, et al. Development and validation of Malaysia Medication Adherence Assessment Tool (MyMAAT) for diabetic patients. Vol. 15, *PLoS ONE*. 2020;21(9):321-331.

ANEXOS

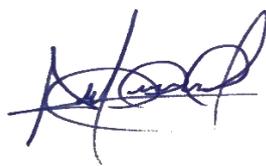
Matriz de artículos seleccionados para la revisión bibliográfica.

TÍTULO	REVISTA	JOURNAL RANKING
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 and Endocrinology	Q1
Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis	Angewandte Chemie - International Edition	Q1
Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes	Diabetic Medicine	Q1
Systematic Review of the Cost Effectiveness of Insulin Analogues in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus	PharmacoEconomics	Q1
Effects of oral antidiabetic drugs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis	Heart Failure Reviews	Q1
Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for prediabetes	BMJ	Q1
Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials	Circulation	Q1
Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing	BMC Geriatrics	Q1
Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes	Annals of Internal Medicine	Q1
Therapeutic adherence: A prospective drug utilization study of oral hypoglycemic in patients with type 2 diabetes mellitus	Asian Pacific Journal of Tropical Disease	Q4
Comparative evaluation of biphasic insulin with metformin and triple oral hypoglycemic agents (OHA) in type 2 diabetes patients	Saudi Pharmaceutical Journal	Q2
Individualized HbA1c target selection and achievement in the Multinational Observational Study Assessing Insulin Use (MOSA1c) type 2 diabetes study	Journal of Diabetes and Its Complications	Q2
Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia	American Journal of Medicine	Q1
A Model - Based Meta - Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses	Clinical Pharmacology and Therapeutics	Q1
Outcomes of second-line oral antidiabetic drugs in persons with young-onset type 2 diabetes	Diabetes Research and Clinical Practice	Q1
Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus	Diabetes Research and Clinical Practice	Q1
Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials	BMJ	Q1

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

GIANELLA ESTHEFANIA QUEZADA LABANDA portadora de la cédula de ciudadanía N° **0750584575**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**INSULINOTERAPIA Y ANTIDIABETICOS ORALES**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **5 de Mayo de 2022**



F:

GIANELLA ESTHEFANIA QUEZADA LABANDA

C.I. 0750584575