

→ Springer Experience
and Drug Evidence

Prediabetes/diabetes temprana.
Papel de los inhibidores de la DPP4

Fernando Gómez-Peralta
Ricardo Gómez-Huelgas

Prediabetes/diabetes temprana. Papel de los inhibidores de la DPP4

Fernando Gómez-Peralta^a y Ricardo Gómez-Huelgas^b

^aUnidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Segovia. Segovia

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

INTRODUCCIÓN

La incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) continúa aumentando, así como sus costes y repercusiones, fundamentalmente por la morbilidad asociada¹. El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la DM2 tiene también consecuencias deletéreas. Los factores de riesgo cardiovascular (RCV) pueden estar presentes hasta 25 años antes del diagnóstico de DM2². Los datos del estudio di@bet.es. llevado a cabo en España mostraron que 5,3 millones de personas (el 13,8% de los españoles mayores de 18 años) tiene DM2, de los cuales, 2,3 millones (el 43% del total) desconocían que padecían la enfermedad³.

Reconocer precozmente la llamada disglucemia, con valores entre la tolerancia normal a la glucosa y la DM2 (“prediabetes”), puede ser un primer paso útil. Sin embargo, evitando una visión puramente glucocéntrica en la DM2, la detección de personas con un RCV elevado asociado a este síndrome complejo en fases más tempranas permitiría reducir la morbilidad asociada⁴. Por otra parte, un tratamiento intensivo, que puede ser combinado y multifactorial, puede reducir las complicaciones a largo plazo y evitar la acumulación de riesgo denominada “legado metabólico”⁵.

La DM2 se desarrolla en sujetos con predisposición genética a la resistencia a la insulina y a la disfunción de las células beta. La presencia de factores externos, pero presentes incluso desde el entorno intrauterino materno (como la sobreingesta y el sedentarismo), hace progresar la alteración metabólica⁶. La resistencia a la insulina provoca hiperinsulinemia, y ambas tienen manifestaciones proateroescleróticas y procoagulantes. Por ello, es evidente la necesidad de que el tratamiento de la DM2 se dirija no solo a conseguir la euglucemia, sino también a cambiar el curso de la enfermedad invirtiendo los procesos de resistencia a la insulina y sus consecuencias.

La prevención y contención de la DM2 dependen fundamentalmente de las medidas para modificar el estilo de vida. En el contexto de ensayos clínicos⁷, los cambios en la dieta y el aumento de la actividad física pueden reducir significativamente la incidencia de DM2 en individuos con prediabetes. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, la baja adherencia a estos programas limita su efectividad⁸.

Los inhibidores selectivos de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4) incrementan el nivel de incretinas (como el polipéptido insulino dependiente de glucosa —o GIP— y el péptido

similar al glucagón tipo 1 [GLP-1]) circulantes activas. Las incretinas favorecen el crecimiento celular beta e inhiben su apoptosis, pudiendo retrasar la progresión de la enfermedad en modelos animales⁹. Adicionalmente, de forma funcional, los inhibidores de la DPP4 (iDPP4) mejoran la respuesta integrada de las células alfa y beta del islote a la glucosa. Por ejemplo, alogliptina mejora la efectividad de la insulina segregada por las células beta en relación con el nivel de glucosa a través de la reducción de glucagón en el periodo posprandial, lo que también supone una protección de la reserva de insulina¹⁰.

TRATAMIENTO COMBINADO PRECOZ. IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO VERIFY

Las guías clínicas recomiendan casi unánimemente iniciar el tratamiento farmacológico al mismo tiempo que se adoptan medidas para cambiar el estilo de vida tras el diagnóstico de DM2¹¹. Sin embargo, la mayor parte de pacientes requieren tratamiento farmacológico combinado. La hipoglucemia y el aumento de peso son los efectos adversos más limitantes en los tratamientos clásicos de la DM2¹². Por ello, la propuesta actualizada de terapia combinada precoz en DM2 se basa en combinaciones de metformina con agentes antidiabéticos no hipoglucemiantes y que no incrementen el peso corporal. Una combinación utilizada en este contexto de forma frecuente es la de metformina e iDPP4. Esta estrategia se ha analizado específicamente en el reciente estudio aleatorizado controlado VERIFY¹³, con una duración de cinco años (divididos en tres periodos). En estos periodos se compara un tratamiento temprano con terapia combinada de vildagliptina y metformina con una terapia estándar inicial con metformina en monoterapia (periodo 1), seguida de la adición escalonada de un segundo agente antidiabético oral (periodo 2) para, finalmente, añadir insulina como terapia de rescate si se deteriora el control glucémico (periodo 3).

El estudio incluyó a 2.001 participantes y la hemoglobina glucosilada fue más baja a lo largo del tiempo en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de monoterapia¹⁴. Se observó una reducción significativa del riesgo relativo (49%) en el tiempo hasta el fracaso primario para la combinación temprana, en comparación con el grupo de monoterapia, durante los cinco años de duración del estudio (*hazard ratio* [HR]: 0,51; $p < 0,0001$). El tiempo hasta el fracaso secundario (insulinización) también se redujo significativamente en el grupo de tratamiento combinado inicial (HR: 0,74; $p < 0,0001$).

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA 4 EN COMBINACIÓN CON INSULINA

La intensificación del tratamiento es una necesidad constante para pacientes con DM2. A medida que la función de la célula beta disminuye, la terapia sustitutiva con insulina se convierte en irremplazable. La adición de un iDPP4 con insulina basal es una opción atractiva, porque juntos reducen las concentraciones plasmáticas de glucosa, tanto en el periodo posprandial como en ayunas, y sin incrementar el riesgo de hipoglucemia o de aumento de peso asociados al tratamiento con insulina. Una revisión de la evidencia disponible indica de manera consistente que los pacientes tratados con esta combinación mostraron una reducción en la necesidad de insulina, mejor control glucémico, reducción de la variabilidad glucémica y un menor riesgo de hipoglucemia¹⁵.

Esta combinación puede ser especialmente útil en algunos escenarios clínicos desafiantes, incluyendo pacientes con insuficiencia renal crónica, personas de edad avanzada y pacientes hospitalizados.

La evidencia indica que esta combinación es altamente eficaz y segura en personas de edad avanzada^{16,17}. Debido a la posibilidad de usar ambas clases terapéuticas en esa situación,

también se convierte en una opción interesante y en presencia de fallo renal, mejorando el control glucémico con bajo riesgo de hipoglucemia¹⁸⁻²⁰.

Además, varios ensayos controlados han demostrado que el uso de iDPP4 en combinación con la insulina basal representa una alternativa al régimen de insulina basal-bolo en pacientes hospitalizados con DM2 e hiperglucemia leve-moderada²¹⁻²³.

TRANSICIÓN AL ALTA HOSPITALARIA

El periodo de transición tras el alta hospitalaria presenta un alto riesgo de descompensación metabólica en los pacientes con diabetes, especialmente en aquellos sujetos dados de alta con pautas de insulina complejas, o en las personas de edad avanzada con multimorbilidad y polimedicación. De hecho, el alta hospitalaria reciente es el principal predictor de hipoglucemias graves en ancianos tratados con fármacos secretagogos²⁴. Por tanto, la adecuada planificación del alta hospitalaria forma parte del manejo integral del paciente con diabetes, y debe contemplar aspectos como el reajuste del tratamiento antidiabético y el refuerzo de la educación diabetológica²⁵.

Por su escaso riesgo de hipoglucemia, su baja incidencia de interacciones medicamentosas, su perfil de seguridad cardiovascular y su utilidad en pacientes con insuficiencia renal, los iDPP4 constituyen una buena opción terapéutica en escenarios clínicos complejos, como es el caso del alta hospitalaria en pacientes con DM2²⁶.

DATOS DEL USO DE INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA 4 EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los ensayos clínicos aleatorizados son el “patrón oro” para la confrontación de hipótesis y la generación de evidencias. Los estudios observacionales (incluyendo los grandes estudios basados en *big data* de la práctica clínica

diaria) sirven para complementar la información procedente de los ensayos clínicos y permiten analizar poblaciones más amplias que las habitualmente incluidas en los estudios aleatorizados (que generalmente excluyen a los pacientes de edades muy avanzadas o con elevada comorbilidad), y realizar análisis de farmacovigilancia para detectar efectos adversos poco frecuentes que escapen a las poblaciones reducidas de los ensayos clínicos²⁷.

Desde la comercialización de los iDPP4, hace casi 15 años, se ha acumulado una amplísima experiencia clínica que ha consolidado la eficacia y seguridad de su uso en una amplia variedad de situaciones clínicas²⁸.

En concreto, los estudios observacionales y de vigilancia poscomercialización han asegurado que los posibles riesgos de pancreatitis²⁹ y de cáncer de páncreas³⁰ observados en ensayos clínicos no son motivo de preocupación en grandes poblaciones de pacientes.

Por otro lado, en la práctica clínica diaria, los iDPP4 han demostrado ser fármacos eficaces y seguros en poblaciones especiales (como los pacientes ancianos)^{31,32} y en pacientes con enfermedad renal crónica³³.

Asimismo, los estudios de práctica clínica con iDPP4 han confirmado su seguridad cardiovascular, incluyendo la ausencia de riesgo de insuficiencia cardiaca en grandes poblaciones de pacientes con DM2³⁴.

El ODYSSEE es un estudio observacional, no aleatorizado, abierto, prospectivo, multicéntrico, que incluyó a casi 3.500 pacientes con DM2 atendidos en Francia en el ámbito de la atención primaria. Su objetivo principal fue comparar la durabilidad del tratamiento de la terapia combinada con metformina-sitagliptina frente a metformina-sulfonilureas en pacientes con DM2. Tras más de tres años de seguimiento se observó que los pacientes tratados con la combinación metformina-sitagliptina presentaron una mayor durabilidad del tratamiento de la terapia combinada sin

necesidad de intensificar el tratamiento anti-diabético (43,2 frente a 20,2 meses), presentando además una tasa de hipoglucemias significativamente menor (el 9,7% frente al 21%) y sin ganancia de peso (-1,7 kg frente a +0,6 kg)³⁵.

POSICIONAMIENTO DE LOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA 4 EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

Las actuales guías continúan posicionando la metformina como el tratamiento inicial de elección en la DM2, recomendando que, salvo contraindicación o intolerancia, su uso se mantenga durante toda la evolución de la enfermedad.

En la última edición de 2020 el consenso de la *American Diabetes Association* (ADA)³⁶ —sobre la base de los resultados del estudio VERIFY¹⁴, que compara la eficacia y seguridad de la combinación de metformina y vildagliptina frente a la monoterapia con metformina en pacientes con DM2 de inicio sin tratamiento farmacológico previo— recomienda considerar la terapia combinada de inicio en algunos pacientes con DM2 con objeto de mantener una mayor durabilidad del tratamiento y una menor tasa de fracasos terapéuticos que con la estrategia clásica de terapia escalonada. Estos resultados no pueden generalizarse a otras combinaciones diferentes a la asociación de metformina y vildagliptina, debido a la ausencia de otros estudios específicos que los avalen³⁶; si bien existen algunos ensayos clínicos³⁷ y metanálisis³⁸ que sugieren que la combinación de metformina con diferentes antidiabéticos orales proporciona un mejor control glucémico que la monoterapia con metformina en pacientes con DM2 de inicio.

Además de los beneficios metabólicos del tratamiento intensivo precoz, es posible que esta estrategia se asocie también a una reducción a largo plazo de eventos cardiovasculares (“efecto legado”), tal como sugiere la extensión

observacional del estudio UKPDS³⁹ y algunos grandes estudios observacionales⁵. En el estudio VERIFY también se observó una tendencia, no significativa, en la reducción de eventos cardiovasculares en los sujetos tratados desde el inicio con metformina y vildagliptina.

En el algoritmo de la ADA de 2020³⁶, los iDPP4 se recomiendan como fármacos de segunda línea, después de la metformina, cuando se requiere minimizar el riesgo de hipoglucemia.

En otras situaciones, como en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo vascular, en pacientes con insuficiencia cardíaca o con enfermedad renal crónica, los iDPP4 se posicionan como fármacos de tercera línea, tras la metformina y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o los antagonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1)³⁶. Estas recomendaciones se basan en los resultados de los diferentes estudios de seguridad cardiovascular que demuestran la no inferioridad frente a placebo de los iDPP4 en pacientes con DM2 de alto RCV⁴⁰⁻⁴⁴. Debe resaltarse la particularidad de la saxagliptina, que se asoció a un incremento de los ingresos por insuficiencia cardíaca en el estudio SAVOR-TIMI 53^{41,45}, por lo que su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Asimismo, en 2020 la ADA posiciona los iDPP4 como fármacos de tercera línea, tras metformina e iSGLT2 o arGLP-1, en pacientes con enfermedad renal crónica³⁶. En esta situación, debemos recordar que los iDPP4 (con excepción de la linagliptina) requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal²⁰.

Finalmente, el consenso de la ADA de 2020 también considera que los iDPP4 (por su efecto ponderal neutro) son fármacos útiles en pacientes con DM2 y obesidad, en asociación con metformina y otros fármacos anti-diabéticos, como los arGLP-1 y los iSGLT2, que provocan reducción del peso corporal³⁶.

En cuanto a los pacientes que requieren tratamiento con insulina basal, en 2020 la ADA recomienda mantener el tratamiento con metformina y, en general, suspender las sulfonilureas y los iDPP4. En caso de pacientes que requieran altas dosis de insulina basal, la asociación de iSGLT2 o de pioglitazona podría ayudar a reducir los requerimientos diarios de insulina³⁶.

Recientemente, el Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha publicado sus recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la DM2⁴⁶. La selección de fármacos antidiabéticos, en función de la comorbilidad predominante del paciente, coincide básicamente con las recomendaciones establecidas en el consenso de la ADA de 2020 (Figura 1)⁴⁷. Además, el algoritmo de la SEMI posiciona a los iDPP4

como los fármacos de elección en ancianos con fragilidad.

El uso preferente de iDPP4 en los pacientes de edad avanzada con un estado de salud complejo también se recoge en el documento de consenso sobre el tratamiento de la DM2 en el anciano¹⁷ (Figura 2). En este perfil de pacientes (incluyendo los ancianos con fragilidad, dependencia, polimedicación, demencia, enfermedad renal avanzada o alto RCV), el objetivo del tratamiento de la DM2 es priorizar la seguridad y la calidad de vida y, muy especialmente, evitar episodios de hipoglucemia que son más frecuentes en los ancianos y se asocian a consecuencias más graves (caídas, fracturas, deterioro cognitivo, delirio, eventos cardiovasculares). Por todo ello, los iDPP4 son los fármacos de elección en estas situaciones; en asociación con metformina o sustituyéndola en caso de contraindicación o intolerancia a esta.

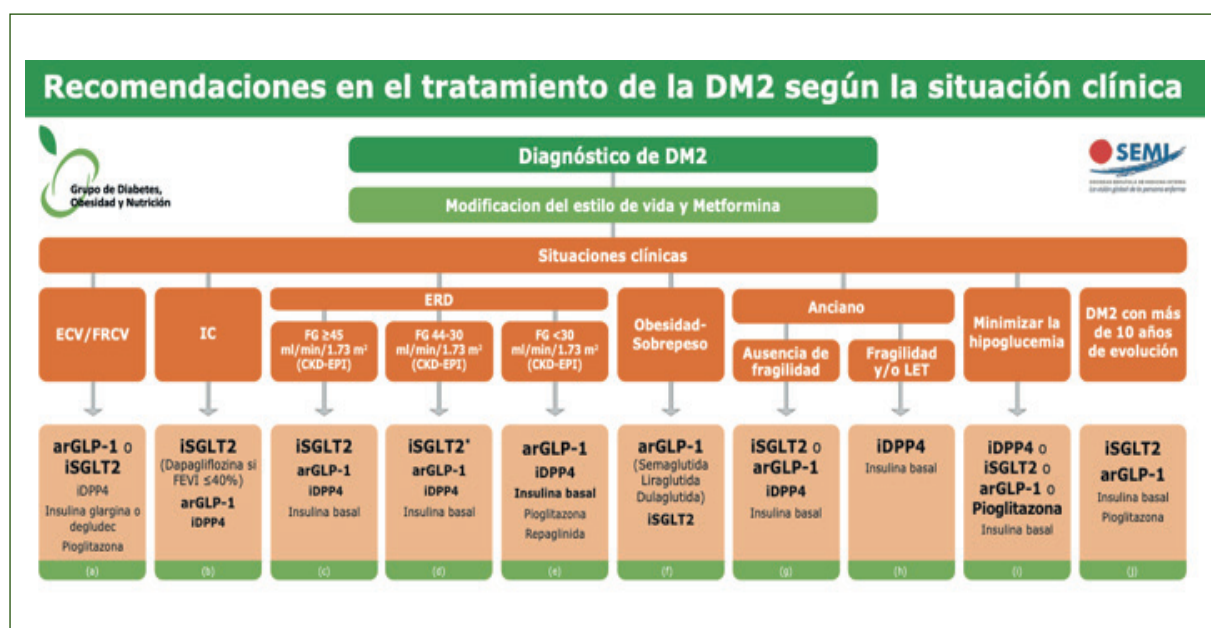


Figura 1. Recomendaciones en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 según la situación clínica.

arGLP-1: antagonistas del receptor de GLP-1; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ERD: enfermedad renal diabética; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; iDPP4: inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; LET: limitación del esfuerzo terapéutico.

Reproducido con permiso de Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

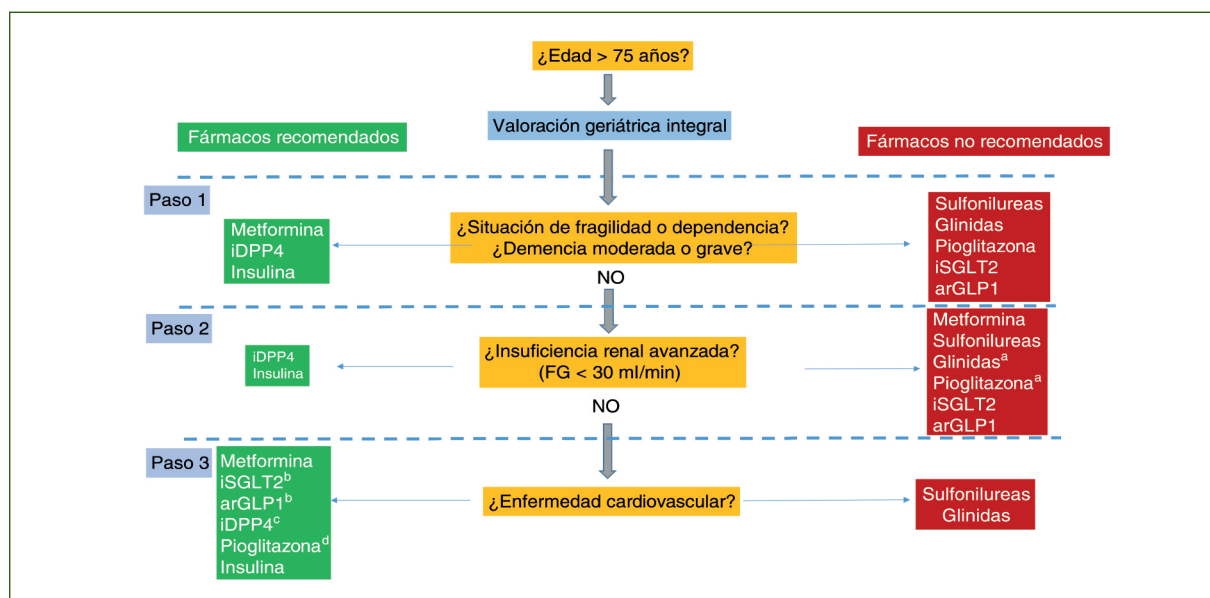


Figura 2. Recomendaciones de tratamiento en el anciano.

^aRepaglinida y pioglitazona pueden emplearse en pacientes con FG < 30 mL/min, pero su uso no es recomendable por el riesgo de efectos adversos: hipoglucemias (repaglinida); retención hidrosalina, insuficiencia cardíaca y fracturas (pioglitazona); ^bEmpagliflozina, canagliflozina y liraglutida han demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 de alto riesgo vascular; ^cSaxagliptina deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca; ^dPioglitazona está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca o en riesgo de fracturas.

arGLP-1: antagonistas del receptor de GLP-1; FG: filtrado glomerular; iDPP4: inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Tomada de: Gómez-Huelgas et al.¹⁷. Con permiso de ©Elsevier.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>. Consultado 5 Mar 2020.
2. Malmstrom H, Walldius G, Carlsson S, Grill V, Jungner I, Gudbjörnsdottir S, et al. Elevations of metabolic risk factors 20 years or more before diagnosis of type 2 diabetes: Experience from the AMORIS study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1419-26.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
4. Gómez-Peralta F, Abreu C, Cos X, Gómez-Huelgas R. ¿Cuándo empieza la diabetes? Detección e intervención tempranas en diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2020. doi:10.1016/j.rce.2019.12.003.
5. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42:416-26.
6. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB, et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016;39:179-86.
7. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:299.

8. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014;37:922-33.
9. Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA. Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocrine Reviews*. 2008;29:367-79.
10. Ghatak SB, Patel DS, Shanker N, Srivastava A, Deshpande SS, Panchal SJ. Alogliptin: a novel molecule for improving glycaemic control in type II diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6:410-21.
11. Gomez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:611-24.
12. Gomez-Peralta F, Abreu Padín C. ¿Necesitamos nuevos tratamientos para la diabetes tipo 2? *Endocrinol Nutr*. 2014;61:323-8.
13. Del Prato S, Foley JE, Kothny W, Kozlovski P, Stumvoll M, Paldánus PM, et al. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med*. 2014;31:1178-84.
14. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang YT, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394:1519-29.
15. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Barranco RJ, Umpierrez GE. Safety and Efficacy of DPP4 Inhibitor and Basal Insulin in Type 2 Diabetes: An Updated Review and Challenging Clinical Scenarios. *Diabetes Ther*. 2018;9:1775-89.
16. Umpierrez GE, Cardona S, Chachkhiani D, Fayfman M, Saiyed S, Wang H, et al. A randomized controlled study comparing a DPP4 inhibitor (linagliptin) and basal insulin (glargine) in patients with type 2 diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: linagliptin-LTC trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19:399-404.e3.
17. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2018;218:74-88.
18. McGill JB, Yki-Järvinen H, Crowe S, Woerle HJ, Von Eynatten M. Combination of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin with insulin-based regimens in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2015;12:249-57.
19. Lukashevich V, Schweizer A, Foley JE, Dickinson S, Groop PH, Kothny W. Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:21-8.
20. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con enfermedad renal crónica. Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:85.e1-10.
21. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36:3430-5.
22. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:125-33.
23. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycaemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000394.
24. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997;157:1681-6.
25. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S193-S202.
26. Pérez Pérez A, Gómez Huelgas R, Alvarez Guisasaola F, García Alegría J, Mediavilla Bravo JJ, Menéndez Torre E. Documento de consenso sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:666.e1-666.e10.

27. Gerstein HC, McMurray J, Holman RR. Real-world studies no substitute for RCTs in establishing efficacy. *Lancet*. 2019;293:210-1.
28. Chatterjee S, Davies MJ, Khunti K. What have we learnt from “real world” data, observational studies and meta-analyses. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:47-58.
29. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1464-73.
30. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ*. 2016;352:i581.
31. Gokhale M, Buse JB, Jonsson Funk M, Lund J, Simpson RJ, et al. No increased risk of cardiovascular events in older adults initiating dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs therapeutic alternatives. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:970-8.
32. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, Renom-Guiteras A, Vögele A, Reeves D, et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2017;17(Suppl 1):226.
33. Howse PM, Chibrikova LN, Twells LK, Barrett BJ, Gamble JM. Safety and Efficacy of Incretin-Based Therapies in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:733-42.
34. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al; CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;374:1145-54.
35. Valensi P, De Pouvourville G, Benard N, Chanut-Vogel C, Kempf C, Eymard E, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. *Diabetes Metab*. 2015;41:231-8.
36. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S98-110.
37. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:268-75.
38. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:410-7.
39. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
40. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.
41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
42. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
43. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1085-92.
44. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019. doi: 10.1001/jama.2019.13772.
45. Singh AK, Singh R. Heart Failure Hospitalization with DPP-4 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23:128-33.
46. Carrasco-Sánchez FJ, Fernández-Rodríguez JM, Ena J, Gómez-Huelgas R, Carretero-Gómez J; Grupo de Trabajo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna. Tratamiento médico de la diabetes tipo 2: un documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp*. 2020. En prensa.
47. Sociedad Española de Medicina Interna. www.fesemi.org (último acceso: 27 de marzo de 2020).

Esta publicación ha sido patrocinada por Menarini.

© 2020 Los Autores
© 2020 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de los Autores o las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.
Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España
Tel: +34 91 555 40 62
www.springerhealthcare.com
www.springernature.com

Part of the Springer Nature group



GRUPO
MENARINI

www.menarini.es