

## MESA 1: NUEVOS MEDICAMENTOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1

**Experto invitado:** Dr. León E. Litwak

**Coordinadora:** Carolina Gómez Martín

**Secretaria:** Natalia Garrido

**Integrantes:** Carolina Gómez Martín, Natalia Garrido, Karina Koleff, María Estela Canda, Mariana Andrea Burgos, Natalia Bertollo, Gabriela Scality, Mónica Andrea Blanco, María Laura Calvo, Diego Andrés Weidenbach, Santiago Bruzzone, Daniel Dionisi, Santiago de Loredo

### Conflictos de intereses

Dr. León E. Litwak: Consultor y disertante de los laboratorios NovoNordisk, AstraZeneca, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim y Janssen-Cilag.

El resto de los autores no declara conflictos de intereses.

---

### TEMARIO

¿Hacia dónde va la investigación? ¿Cuáles son los puntos débiles de los medicamentos actuales?  
¿Qué características deben tener los nuevos medicamentos?

#### 1. NUEVAS INSULINAS

- Insulina degludec
- Insulina degludec-aspártica
- Insulina glargina U-300
- Insulina PEG-lispro
- Insulina inhalada (Afrezza®)
- Insulinas asociadas a hialuronidasa recombinante
- Insulinas conjugadas con ácido fenilborónico (PBA)
- Otras

#### 2. MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN DM2 Y SU POTENCIAL APLICACIÓN EN DM1

- Metformina
- Análogos del GLP-1
- Inhibidores de la DPP4
- Inhibidores de los SGLT2
- Pramlintide
- Otras

### INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la insulina han sido numerosos los avances en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Dichos avances tienen como objetivo fundamental lograr un estricto control metabólico, pues tal y como lo ha demostrado el DCCT<sup>1</sup>, es el camino para evitar o retardar la aparición de las complicaciones crónicas. En décadas pasadas, el conocimiento de la

patogénesis y la historia natural de la DM1 ha crecido sustancialmente, en particular con respecto a su heterogeneidad y epidemiología. A pesar de las numerosas investigaciones, no es posible hasta la fecha prevenir o curar la DM1, sin embargo el avance en el desarrollo de nuevos tratamientos es constante. Las formulaciones de insulina disponibles en la actualidad ayudan al paciente con DM1 a manejar la enfermedad a lo largo de su vida, aunque el perfil fisiológico continúa siendo distinto del que se obtiene con la insulino terapia, persistiendo como efectos adversos limitantes de la intensificación del tratamiento las hipoglucemias y el aumento de peso.

¿Qué nos depara el futuro? A continuación, se describen las características de los principales tratamientos de reciente aprobación y en consecuencia, poco extendidos como así otros que aún no son de aplicación en la práctica diaria pues se encuentran en período de investigación.

#### 1. NUEVAS INSULINAS

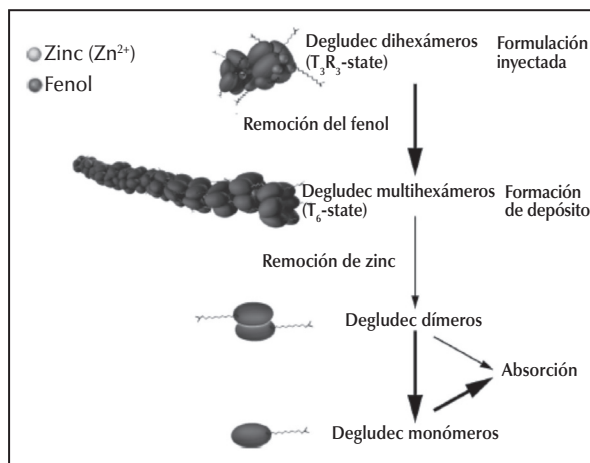
El tratamiento con insulina en DM1 representa un desafío tanto para los pacientes como para los médicos, siendo la hipoglucemia y las fluctuaciones de la glucosa y el impacto sobre el peso sus principales limitantes. Debido a ello, se buscan desarrollar nuevas moléculas que mediante modificaciones en su estructura o la asociación con otros compuestos consigan un perfil de acción estable y predecible, similar al de la insulina endógena, minimizando así sus efectos indeseables.

##### A) INSULINA DEGLUDEC

La insulina degludec (IDeg) es un análogo de

insulina con un perfil de acción ultralento y estable que fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA, Agencia Europea de Medicamentos)<sup>2</sup>, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)<sup>3</sup> y recientemente en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos)<sup>4</sup>. Degludec se comercializa en Argentina desde 2014 con el nombre de Tresiba®.

Su estructura conserva la secuencia de la insulina humana con la excepción de la deleción de treonina en la posición B30 y la adición de un ácido graso de 16 carbonos unido a la lisina en posición B29 por medio de un enlace con el ácido glutámico. En la formulación farmacéutica, se encuentra en forma de dihexámeros solubles y estables gracias a la presencia de fenol y zinc. Tras su administración subcutánea se produce la difusión del fenol, lo que permite generar un depósito soluble de multihexámeros. A partir de la dispersión paulatina del zinc, se produce una liberación gradual de monómeros activos desde los extremos de dichas cadenas, con un pasaje a la circulación de forma lenta y sostenida en el tiempo<sup>5,6</sup>(Figura 1).

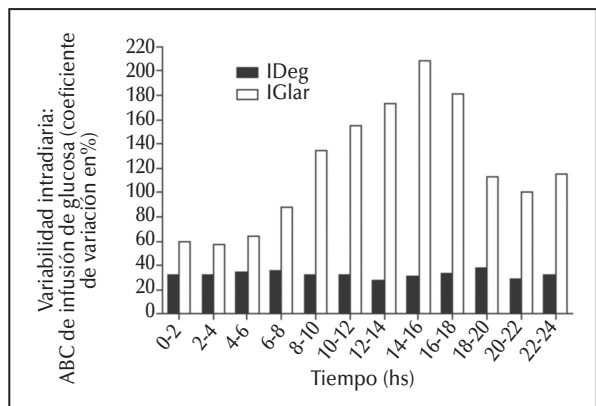


**Figura 1:** Mecanismo de absorción de la insulina degludec. Adaptado de Aye MM, Atkin SL. Patient safety and minimizing risk with insulin administration-role of insulin degludec. Drug, Healthcare and Patient Safety. 2014; 6: 55-67.

### Farmacocinética y farmacodinámica

Estos cambios confieren a la molécula un perfil farmacocinético plano y estable, con una vida media aproximada de 25 hs y una duración de acción superior a las 42 hs<sup>7</sup>. Con una inyección diaria se logra el estado de equilibrio a los tres días de co-

menzado el tratamiento<sup>8</sup>. La aplicación de IDeg en diferentes regiones del cuerpo (brazo, abdomen o muslo) no afecta su absorción ni la duración de su acción<sup>9</sup>. Heise et al. demostraron, utilizando la técnica del clamp euglucémico en 52 pacientes adultos con DM1, que IDeg presenta una variabilidad intradiaria cuatro veces inferior a la de la glargina<sup>10</sup> (Figura 2). Circula unida a proteínas plasmáticas (albúmina) en un 99% y se degrada en el receptor de insulina. Tiene una afinidad por el receptor IGF-1 menor al de la insulina humana y por lo tanto su potencial mitogénico es bajo<sup>11</sup>.



**Figura 2:** Variabilidad intradiaria de IDeg en comparación con IGLar alcanzado el estado estacionario. En: Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2012;14: 859-864.

### Eficacia y seguridad

La serie de estudios BEGIN fue un programa de ensayos clínicos de fase III que incluyó un total de 11.000 pacientes, utilizando insulina glargina (IGlar) como comparador. De los nueve estudios que integraron el programa, dos estuvieron dirigidos a evaluar la eficacia y la seguridad de la IDeg en un número total de 1.122 pacientes con DM1<sup>12,13</sup>.

En el estudio BEGIN Basal-Bolus Type 1<sup>12</sup>, con 629 pacientes y 52 semanas de duración, IDeg alcanzó el criterio de no inferioridad en el control glucémico medido por la concentración de HbA1c cuando se la administró como parte de un régimen basal bolo junto a insulina aspártica. El porcentaje de pacientes que alcanzó un nivel de HbA1c menor a 7% fue similar en ambos grupos de tratamiento (40% con IDeg y 43% con glargina). En cuanto a las hipoglucemias totales no hubo diferencias entre los grupos. En lo que respecta a las hipoglucemias noc-



## **Indicaciones:**

### **¿qué pacientes podrían beneficiarse?**

Dada las propiedades antes mencionadas, podrían beneficiarse:

- Pacientes que requieran un intervalo de dosificación flexible, por ejemplo personas con horarios de trabajo rotativos o que viajen con frecuencia a zonas con husos horarios distintos<sup>19</sup>.
- Adultos mayores y niños que presentan mayor riesgo de hipoglucemia por múltiples factores o que dependen de un tercero para la aplicación.
- Pacientes con gran variabilidad glucémica, hipoglucemias nocturnas o ante hiperglucemias hacia el final del intervalo de dosis con IGLar.

### **Situaciones especiales**

Está autorizada para el uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal, con estrecho monitoreo glucémico. En éstos, no requeriría ajuste de dosis<sup>20</sup>.

En adultos mayores, IDeg resultaría en una tasa menor de hipoglucemias frente a IGLar, especialmente de aquellas nocturnas y severas. Un metaanálisis, realizado en base a siete ensayos clínicos aleatorizados entre los que se encuentra la serie de estudios BEGIN, evaluó la eficacia y seguridad en individuos con DM1 y DM2 y una edad  $\geq 65$  años. En aquellos con DM1, la proporción de pacientes con hipoglucemias nocturnas fue de 69,8% para IDeg y de 82,4% para IGLar. Sin embargo, el escaso número total de pacientes con DM1 incluidos impide la realización de un análisis estadístico en este subgrupo<sup>21</sup>.

No hay evidencias hasta el momento para su uso en embarazadas.

Una de las barreras a la utilización de IDeg de manera rutinaria es su precio, pues casi duplica el valor de IGLar y quintuplica el valor de la insulina NPH. Sin embargo, en un estudio realizado en el Reino Unido que comparó el costo-efectividad de IDeg con IGLar en DM1, demostró que el tratamiento con IDeg es una opción costo-efectiva, particularmente en pacientes con hipoglucemias nocturnas o hipoglucemias no percibidas<sup>22</sup>.

### **B) INSULINA DEGLUDEC-ASPÁRTICA**

Consiste en la presentación combinando insulina degludec (70%) e insulina aspártica (30%) en una misma formulación farmacéutica. En ella, los componentes individuales no interactúan y conservan su perfil de absorción ultra largo y de acción rápida respectivamente, alcanzando su efec-

to estacionario a los dos-tres días de comenzado el tratamiento<sup>23,24</sup>. Ha sido aprobada por distintas agencias regulatorias (FDA, EMA) pero aún no está disponible en Argentina a la fecha de redacción de esta actualización.

En un ensayo clínico de fase III se comparó el uso de insulina degludec-aspártica (IDegAsp) en la comida principal e insulina aspártica en el resto de las comidas con insulina detemir asociada a insulina aspártica en todas las comidas. IDegAsp alcanzó la no inferioridad en el control glucémico y se objetivó una disminución del requerimiento en la dosis total diaria de insulina y del número de hipoglucemias nocturnas, con el beneficio de una menor cantidad de inyecciones diarias. Sin embargo, el tratamiento con IDet se asoció a una menor ganancia de peso.

Indicada para la aplicación una o dos veces al día con las comidas principales, requiere en las ingestas no cubiertas el uso de análogos de acción rápida<sup>25</sup>.

Para el inicio del tratamiento con esta combinación de insulinas se recomienda una disminución de la dosis total utilizada previamente, tal como se sugiere con IDeg. La titulación de dosis basal podría ser dificultosa debido a las variaciones de las ingestas y la actividad física, lo que podría limitar su uso.

### **C) INSULINA GLARGINA U-300**

La insulina glargina U-300 es un análogo de insulina humana de acción prolongada, diseñada a través de ingeniería genética, aprobada por la FDA<sup>26</sup> y la EMA en el año 2015 para el uso de pacientes con DM tipo 1 y tipo 2, mayores de 18 años. Aún no se encuentra disponible en Argentina.

Se trata de una insulina estructuralmente idéntica a la insulina glargina U-100, pero diluida en un tercio de volumen (300 U=1 ml). Al igual que ésta, la U-300 posee un pH de 4 que al tomar contacto con el pH de 7 a nivel subcutáneo precipita. Por su característica de mayor concentración, se forma un depósito más denso (hexámero) y menos accesible para la degradación por parte de las peptidasas, resultando en una liberación lenta de los monómeros, determinando sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

### **Farmacocinética y farmacodinámica**

Numerosos estudios compararon la insulina glargina U-300 con la U-100 mediante la técnica del *clamp* euglucémico para determinar su farmacocinética y farmacodinámica, y demostraron un

perfil de concentración plasmática de insulina plano y más prolongado que su predecesor, con baja fluctuación a lo largo del día. A su vez se observó menor variabilidad intraindividual, es decir, una alta reproducibilidad del perfil glucémico en días sucesivos en un determinado paciente<sup>27,28,29,30,31</sup>. Su comienzo de acción es a las 6 hs de la aplicación subcutánea, alcanzando la concentración máxima plasmática a las 12 hs y declinando su actividad a las 36 hs. Posee dos metabolitos M1 (21 A-Gly) y M2 (21 A-Gly Des 30 BThr), siendo el primero también responsable de la mayor duración de acción y un perfil más plano de la insulina<sup>32,33,34</sup>.

### Seguridad y eficacia

La seguridad y eficacia de la insulina glargina U-300 fue evaluada a través de seis estudios multicéntricos de fase III (EDITION PROGRAM), que incluyeron más de 3.500 pacientes de diversas poblaciones y zonas geográficas, mayores de 18 años, con DM tipo 1 y tipo 2. De éstos, el EDITION 4<sup>35</sup> y el EDITION JAPAN 1<sup>36</sup> fueron realizados en pacientes con DM1.

Todos los estudios fueron de no inferioridad, abiertos y realizados a seis meses, comparando la insulina glargina U-300 vs la U-100 y tuvieron como objetivo principal la modificación de la A1c. Entre sus objetivos secundarios, se encontraban el número de episodios hipoglucémicos nocturnos y durante todo el día, la dosis basal y total de insulina, la variabilidad glucémica, la modificación de la glucemia en ayunas y la ganancia de peso.

En el EDITION 4 (N=549) la glargina U-300 demostró una acción no inferior a U-100 respecto de la disminución de la A1c y el control glucémico, una menor ganancia de peso (500 grs), iguales efectos adversos y un requerimiento mayor de insulina, independientemente del momento de aplicación (mañana o noche). La glucemia en ayunas fue más baja en la rama de U-300, atribuida a su duración mayor a 24 hs. Se reveló además una reducción de los episodios de hipoglucemia nocturna del 31% (RR 0,69, CI 95%; 0,53-0,91) en las primeras ocho semanas, sin diferencias entre ambas insulinas para el período siguiente y hasta los seis meses<sup>35</sup>.

De forma similar, en el estudio EDITION JAPAN 1 (N=228), Matsushita et al. demostraron que con la U-300 hubo una reducción de los episodios de hipoglucemia nocturna (RR 0,85, CI 95%; 0,73-0,99), siendo esta diferencia mayor durante las primeras ocho semanas del estudio y con un 29% menos

de episodios hipoglucémicos. Ambos estudios no demostraron diferencias significativas en los episodios de hipoglucemia durante todo el día<sup>36</sup>.

En conclusión, la glargina U-300 parece ser una nueva y prometedora alternativa de insulina basal para pacientes con DM1, ya que por su perfil plano y prolongado presenta la misma efectividad que sus pares, con una menor variabilidad glucémica e intraindividual, menos episodios de hipoglucemias nocturnas y menor ganancia de peso, a pesar de requerirse una mayor dosis de insulina. Además permitiría una mayor flexibilidad en el horario de aplicación (diurno o nocturno), lo que podría mejorar la adhesión al tratamiento<sup>37,38,39</sup>.

### D) INSULINA PEG-LISPRO (BIL, LY2605541)

La insulina PEG-lispro, también llamada BIL o LY2605541, es un nuevo análogo de insulina de acción prolongada. Consta de insulina lispro unida de forma covalente en la lisina de posición B28 a un resto de polietilenglicol (PEG) de 20 kDa, lo que le otorga un mayor tamaño hidrodinámico. Esto retarda su absorción subcutánea y reduce su depuración renal prolongando, por lo tanto, la duración de su acción<sup>40</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinámica

La insulina PEG-lispro presenta un perfil de acción con pequeñas fluctuaciones de pico a valle, lo que sugiere la posibilidad de una menor variabilidad glucémica. Presenta una vida media de dos a tres días (36 hs) y tras su inyección subcutánea alcanza el estado de equilibrio en siete a 10 días<sup>41,42,43</sup>. Se ha especulado que el mayor tamaño funcional de la molécula podría influir en la distribución en los tejidos, llevando a un modo de acción hepato-selectivo. En un estudio comparativo con insulina glargina realizado en sujetos sanos se compararon los efectos en la producción endógena de glucosa y las tasas de eliminación de glucosa. En el mismo, se estableció que la insulina PEG-lispro poseería una menor eficacia en los tejidos periféricos insulinosensibles, como el tejido adiposo, y una relativa mayor concentración hepática, pues este último, al poseer sinusoides con endotelio fenestrado, habilitaría el pasaje de la gran molécula con mayor facilidad. Esto permitiría imitar la fisiología normal, donde el hígado se expone a mayores concentraciones de insulina que los tejidos periféricos. Queda determinar si esto se mantiene durante la administración subcutánea

nea a largo plazo. Por otra parte, los efectos sobre la contrarregulación ante la hipoglucemia, el metabolismo de los lípidos y el contenido lipídico hepático deben ser explorados con más detalle<sup>44,45</sup>.

### **Seguridad y eficacia**

Se compararon los efectos de PEG-lispro y glargina en un régimen basal-bolo en 137 pacientes con diabetes tipo 1. Éstos fueron asignados a colocarse antes del desayuno PEG-lispro o glargina más insulina rápida en las comidas durante ocho semanas, cruzando luego los tratamientos por ocho semanas adicionales. La variabilidad glucémica en ayunas y la A1C fueron menores con PEG-lispro. A su vez, la dosis de insulina prandial se redujo con PEG-lispro y aumentó con glargina. A pesar de ello, PEG-lispro se asoció con una disminución del peso corporal (-1,2 kg promedio), mientras que glargina a un aumento del mismo (0,7 kg promedio). Por otro lado, si bien la tasa de hipoglucemia global fue mayor con el nuevo análogo, el número de hipoglucemias nocturnas fue un 25% menor con PEG-lispro en relación a glargina. Como efectos adversos, se han reportado ligeros aumentos en la presión arterial sistólica y diastólica, leve incremento de enzimas hepáticas a predominio de GPT, elevación del colesterol LDL y triglicéridos con descenso del HDL<sup>41</sup>. A la fecha, se aguarda la publicación de los estudios IMAGINE 1, 3 y 7, una serie de ensayos clínicos randomizados y aleatorizados que compara la seguridad y eficacia de este nuevo análogo basal con insulina glargina en pacientes con DM1.

### **E) INSULINA INHALADA (AFREZZA®)**

En la actualidad, el principal tratamiento de la DM1 se basa en la administración subcutánea de insulina, ya sea por medio de múltiples inyecciones diarias o a través de sistemas de infusión continua. Esta vía de administración de la hormona, además de ser errática, suele ser dolorosa o al menos molesta para muchos pacientes. Diversos han sido los esfuerzos que históricamente se han hecho al buscar nuevas vías de suministro de insulina, más fisiológicas, prácticas y predecibles. En este sentido, con el objetivo de disminuir el número de inyecciones diarias y mejorar así la calidad de vida del paciente es que se ha desarrollado la insulina inhalada.

La insulina technosphere (IT) aprobada para su comercialización por la FDA<sup>46</sup> en junio de 2014

como insulina ultra-rápida, consiste en un polvo compuesto por micropartículas formadas por insulina recombinante humana y un excipiente inerte, la fumarildicetopiperazina (FDKP). El producto formado por la IT, el dispositivo de administración denominado Gen2inhaler y los cartuchos que contienen la insulina son los componentes del producto comercial registrado bajo el nombre de Afrezza<sup>®47</sup>. Ésta no es la primera insulina disponible por vía inhalatoria. En el año 2006 la FDA<sup>48</sup> aprobó la insulina Exubera<sup>®</sup>, retirada del mercado por el fabricante en 2007 tras ser vinculada con el desarrollo de neoplasias de la vía respiratoria<sup>49</sup>.

### **Farmacocinética y farmacodinámica**

Una vez inhalado el polvo, el 60% de la droga se deposita en los pulmones, dependiendo su biodisponibilidad de la técnica inhalatoria. Ante el pH neutro del ambiente alveolar, las partículas de IT se disuelven rápidamente y la insulina recombinante humana es absorbida hacia los capilares pulmonares alcanzando el pico de concentración a los 10-15 minutos. Esto es importante pues mimetiza el primer pico de secreción de insulina observado en los individuos no diabéticos. Por este motivo, debe ser administrada dentro de los 20 minutos del inicio de la comida. La IT alcanza el máximo efecto a los 35-40 minutos y tiene una duración de acción total de 2 a 3 hs. La FDKP es absorbida por los capilares pulmonares de manera independiente y se elimina sin cambios por vía renal<sup>50,51</sup>.

### **Seguridad y eficacia**

Un metaanálisis de reciente publicación, que incluyó 12 ensayos clínicos multicéntricos, evaluó la seguridad y eficacia de la IT en 5.373 pacientes con DM1 y DM2 y sin enfermedad respiratoria de base. Aquellos que usaron insulina prandial subcutánea como comparador evaluaron la no inferioridad, mientras que los que compararon la IT con placebo inhalatorio o fármacos orales fueron diseñados para establecer criterios de superioridad. En el subgrupo de pacientes con DM1 no se encontraron diferencias significativas en la reducción de la HbA1c con respecto al tratamiento con insulina subcutánea, cumpliéndose así el criterio no inferioridad. Por otro lado, en tres estudios que evaluaron pacientes con DM1 y DM2, IT se asoció a un menor incremento de peso (diferencia neta -1,1 kg) y una menor tasa de hipoglucemias severas respecto a la insulina subcutánea (12 vs 19%). Entre los

usuarios de IT, el síntoma pulmonar más frecuente fue la tos no productiva leve dentro de los 10 minutos de producida la inhalación y predominantemente en los primeros días desde el inicio del tratamiento. En los tres trabajos que compararon a IT con inhalación de polvo placebo, la ocurrencia de tos no difirió entre ambos grupos. Respecto del efecto sobre la función pulmonar, IT se asoció a un pequeño pero consistente descenso no progresivo del  $VEF_{1,}$  comparado con el tratamiento con insulina subcutánea, aunque no difirió respecto de la inhalación del placebo. En cuanto a la ocurrencia de neoplasias pulmonares, se halló un mayor número de casos entre aquellos que recibieron IT con respecto a sus comparadores (19 casos contra 10). Sin embargo, se requiere de un tiempo de vigilancia mayor a dos años para enunciar respecto de la seguridad pulmonar. Tampoco existen datos acerca de su uso en embarazadas o niños. Debido a la falta de datos concluyentes, se sugiere evitar su uso en enfermedad pulmonar crónica, asma y tabaquismo activo. Finalmente, la calidad de vida y la satisfacción personal no difirieron entre ambas vías de administración de insulina<sup>52</sup>.

### Modo de uso

Afrezza® está indicada para el control de la glucemia postprandial, por lo que debe ser administrada al inicio de la comida o dentro de los 20 minutos de comenzada la misma. La IT proviene en cartuchos descartables de cuatro u ocho unidades, que pueden combinarse hasta alcanzar la dosis de insulina deseada. En pacientes sin insulino terapia previa se recomienda iniciar tratamiento con un cartucho de cuatro unidades previo a cada comida. En aquellos tratados previamente con premezclas de insulina se debería iniciar con un 50% de la dosis total de insulina dividida en las tres comidas principales. El 50% restante debe ser administrado como insulina basal<sup>51</sup>.

En conclusión, la IT debería reservarse para aquellos pacientes adultos sin enfermedad pulmonar previa o tabaquismo activo y que de otro modo retrasarían la intensificación de su esquema de insulina al resistirse a incrementar el número de inyecciones diarias. Dichos pacientes deberán ser capaces de tolerar la posible tos transitoria y cumplir con los controles respiratorios necesarios<sup>52</sup>. Se desaconseja su uso en embarazadas.

### F) INSULINAS ASOCIADAS A HIALURONIDASA RECOMBINANTE

Uno de los factores que alteran la biodisponibilidad de las insulinas inyectadas por vía subcutánea es la variabilidad en la cuantía y en la velocidad de absorción tras la inyección. Entre las novedades en el tratamiento de la DM1 se encuentra la coadministración de insulinas rápidas (cristalina, aspártica o lispro) con una preparación inyectable de la enzima hialuronidasa obtenida por recombinación genética (rHuPH20). Esta última es una enzima neutra, soluble, pH dependiente, que actúa a nivel local y cataliza la despolimerización del ácido hialurónico, lo que permite acelerar la absorción de fármacos inyectados por vía subcutánea. La rHuPH20 ha sido aprobada como adyuvante para incrementar la absorción de otras drogas inyectadas, pero no aún con insulina<sup>53</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinámica

Se ha publicado un estudio realizado con el objetivo de comparar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y la seguridad de la insulina lispro y la insulina corriente con y sin el agregado de rHuPH20, administradas antes de una comida estandarizada<sup>54</sup>. Se trata de un estudio simple ciego, que incluyó 22 pacientes con DM1 en el que se comprobó que el agregado de rHuPH20 incrementaba la absorción tanto de lispro como de insulina cristalina generando un primer pico de mayor cuantía y más precoz con respecto a las mismas insulinas administradas sin rHuPH20. Así, el pico de insulinemia se incrementó un 35% para la insulina lispro y un 66% para la corriente, y el tiempo hasta alcanzar el mismo se redujo de 49 a 30 minutos para lispro, y de 117 a 57 minutos para insulina corriente. Si bien los resultados fueron alentadores, la limitación del estudio radica en su condición de simple ciego y en el hecho de que la comida estandarizada administrada a los pacientes fue de consistencia líquida, lo que no representa una condición habitual en la vida cotidiana<sup>54</sup>.

Con el objetivo de evaluar la variabilidad intra-sujeto, se efectuó otro estudio con diseño doble ciego en grupos randomizados de voluntarios sanos. Mediante la realización de *clamps* euglucémicos se evaluó lispro o lispro+rHuPH20 e insulina cristalina o cristalina+rHuPH20. La variabilidad intra-sujeto se redujo significativamente cuando se utilizó lispro+rHuPH20, y la variabilidad individual con insulina cristalina más rHuPH20 fue similar a

la variabilidad con lispro sola. Las limitaciones de este estudio incluyen haber sido realizado en voluntarios sanos y el hecho de que se usaron concentraciones de insulina de 40 unidades/ml<sup>55</sup>.

### **G) INSULINAS CONJUGADAS CON ÁCIDO FENILBORÓNICO (PBA)**

En este grupo de insulinas, la estrategia consiste en la modificación covalente de la insulina agregándole un segmento alifático que se encuentra unido a su vez a una fracción de ácido fenilborónico (PBA). El uso de una fracción alifática, que tiene su antecedente en la insulina detemir, le otorga la capacidad de unirse a la albúmina y, de ese modo, prolonga su vida media. El PBA, en tanto, sería el elemento capaz de detectar el nivel de glucosa en el medio por su capacidad de unirse en forma reversible a este azúcar. En ratones con diabetes insulínopénica (pretratados con estreptozotocina) y sometidos a una prueba de tolerancia a la glucosa por vía intraperitoneal se ensayaron cuatro derivados de la insulina con una fracción alifática y distintos grupos asociados al ácido fenilborónico. Éstos fueron el grupo amido (ins PBA-A), el grupo fluoro (ins PBA-F), el grupo nitro (ins PBA-N) y el grupo sulfo (ins PBA-S). Como control se usó insulina LA-C14, con una estructura química similar a la de la insulina detemir. La insulina PBA-F fue la más potente en retrotraer los valores de glucemia al nivel previo a la carga. Asimismo fue la que obtuvo el menor índice de hipoglucemias al ser administrada durante el período de normoglucemia. Aunque el grado de unión a la albúmina mediado por la glucosa no pudo ser demostrado en este estudio, se cree que es el mecanismo subyacente. La liberación gradual de la insulina de la albúmina se debería a la modificación de la carga eléctrica del ácido fenilborónico inducida por la unión de la glucosa al mismo. Otra hipótesis reside en la posibilidad de que la insulina unida con PBA se ligue de manera reversible a glucoproteínas, proteínas glicosiladas, proteoglicanos o glucosaminoglicanos<sup>56</sup>.

### **H) OTRAS: PARCHES "INTELIGENTES" DE SUMINISTRO DE INSULINA SENSIBLE AL NIVEL DE GLUCOSA**

El parche "inteligente" consiste en un circuito cerrado de administración de insulina. Este sistema simula la función del páncreas y podría ofrecer un gran beneficio en la calidad de vida de los pacientes diabéticos. Se trata de un dispositivo a

modo de parche que contiene un conjunto de microagujas con vesículas cargadas de insulina junto a la enzima glucosa-oxidasa, que le otorga la capacidad de liberar la hormona en respuesta a los niveles de glucosa. Los dispositivos de este tipo previamente elaborados utilizaban matrices de materiales sensibles al pH, liberando la insulina como consecuencia de la generación enzimática de ácido glucónico. La efectividad de los mismos se veía limitada por las respuestas de amortiguación que se disparan en medios fisiológicos como respuesta al descenso del pH. Este nuevo dispositivo no utiliza como gatillo para la liberación de insulina al descenso del pH, sino la presencia de hipoxia en el medio. Así, se aprovecha la hipoxia local generada por el consumo de oxígeno de la reacción enzimática como gatillo para la rápida liberación de insulina. Para obtener esta respuesta a la hipoxia se utilizó el 2-nitroimidazol, un componente hidrófobo que puede convertirse en 2-aminoimidazol en presencia de un ambiente hipóxico mediante una reducción catalizada por nitrorreductasas como la NADPH, coenzima ampliamente distribuida en los tejidos. En resumen, en presencia de niveles de glucosa elevados en el tejido celular subcutáneo, el O<sub>2</sub> es rápidamente consumido debido a la oxidación de la glucosa por la glucosa oxidasa. El ambiente hipóxico convierte al 2-nitroimidazol hidrofóbico en 2-aminoimidazol hidrófilo lo que resulta en la disociación de las vesículas y la subsecuente liberación de insulina. Hasta el momento, este dispositivo fue puesto a prueba en ratones con diabetes insulínopénica inducida por estreptozotocina, con resultados prometedores<sup>57</sup>.

### **REFERENCIAS**

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 1993; 329:683-9.
2. European Medicines Agency. Insulin degludec. In: Summary of product characteristics; 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002498/WC500138940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf) (acceso en Octubre 2015).
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/diciembre\\_2013/Dispo\\_7885-13.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7885-13.pdf).
4. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves two new drug treatments for diabetes mellitus. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm464321.htm> (acceso en noviembre 2015).
5. Thomas D, Jan BO. New insulins and insulin therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics*; 2014 16, S1:34- s43.
6. Simo R. Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec. *Avances en Diabetología*. 2013. 29(1):4-11.



7. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucoselowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14:944-50.
8. Haahr H, Heise, T. Review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53:787-800.
9. Nosek L, Coester HV, Roepstorff C, et al. Glucose-lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection región. *Clin. Drug Investig.* (2014) 34:673-679.
10. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14: 859-864.
11. Nishimura E, Rensen AO, Falckhansen BO, et al. Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin designed to maintain full metabolic effect while minimizing mitogenic potential. American Diabetes Association (ADA) 70<sup>th</sup> Scientific Sessions: abstract 1406-P.
12. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, vs insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012, 379(9825):1489-97.
13. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: FlexT1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extensión. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:1154-62.
14. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2013;15:175-84.
15. Koehler G, Heller S, Korsatko S, et al. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomised crossover study. *Diabetologia* 2014;57:40-9.
16. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/septiembre\\_2015/Dispo\\_7075-15.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_7075-15.pdf).
17. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric. Diabetes* 2015; 16: 164-176.
18. Vora J, Cariou B, Evans M, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 109:19-31.
19. Aye MM, Atkin SL. Patient safety and minimizing risk with insulin administration-role of insulin degludec. *Drug, Healthcare and Patient Safety.* 2014; 6: 55-67.
20. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Gammelgaard Böttcher S, et al. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin. Pharmacokinet* 2014; 53:175-183.
21. Christopher S, Mark WA, David OY, et al. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging* 2013, V 30:1009-1018.
22. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *J. Med. Econ.* 2015 Jan;18(1):56-68.
23. Heise T, Nosek L, Roepstorff C, et al. Distinct prandial and basal glucose-lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2014; 5:255- 265.
24. Keating G. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2013; 73:575-593.
25. Hirsch IB, Bode BR, Courreges JP, et al. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals vs a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial. *Diabetes Care.* 2012; 35:2174-2181.
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA. Home/DrugDatabases/Drugs@FDA/FDA-ApprovedDrugProducts/ToujeoSolostar. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/2065381bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2065381bl.pdf).
27. Joachim T, Bergmann K, Teichert L, et al. Euglycemic clamp profile of new insulin glargine U-300 formulation in patients with type 1 diabetes (T1DM) is different from glargine U-100 (abstract). *Diabetes* 2013, 62 (suppl 1): A234.
28. Becker R, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 units. mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units.mL-1. *Diabetes Care* 2015, 38: 637-643.
29. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within-and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 261-267.
30. Hideaki J, Masayoshi K, Atsushi A, et al. Continuous glucose monitoring during basal-bolus therapy using insulin glargine 300 U mL-1 and glargine 100 U mL-1 in Japanese people with type 1 diabetes mellitus: a crossover pilot study. *Diabetes Ther.* 2015; 6: 143-152.
31. Shiramoto M, Eto T, Irie S, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes. and Metabol.* 2015; 17:254-260.
32. Goldman J, White J. New insulinglargine 300 U/ml for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Annals of Pharm.* 2015, 49: 1153-1161.
33. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, et al. U-300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014; 14: 1849-1860.
34. Steinstraesser A, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes. and Metabol.* 2014; 16: 873-876.
35. Home P, Bergenstal R, Bolli G, et al. New insulin glargine 300 units/mL vs glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3<sup>o</sup>, open-label clinical trial (EDITION 4) (ahead of print). *Diabetes Care* 2015, 1-9.
36. Matsushita M, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with type 1 diabetes mellitus (EDITION JP 1) (abstract 975). *Diabetologia* 2014, 57(suppl 1): S400.
37. Riddle M, Bolli G, Ziemann M, et al. New Insulin glargine 300 units/mL vs glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014, 37: 2755-2762.
38. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemann M, et al. New insulin glargine 300 units/mL vs glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014, 37: 3235-3243.
39. Bolli G, Riddle M, Bergenstal R, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-native people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes. and Metab.* 2015, 17: 386-394.

40. Bergenstal R, Rosenstock J, Bastyr E, et al. Lower glucose variability and hypoglycemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 vs insulin glargine. *Diabetes Care* 2014; 37:659-665.
41. Sinha V, Howey D, Soon D, et al. Single-dose pharmacokinetics (PK) and glucodynamics (GD) of the novel, longacting basal insulin LY2605541 in healthy subjects (abstract). *Diabetes* 2012;61:A273.
42. Heise T, Howey D, Sinha V, et al. Steady-state pharmacokinetics (PK) and glucodynamics (GD) of the novel, longacting basal insulin LY2605541 in patients with type 2 diabetes mellitus (abstract). *Diabetologia* 2012; 55(Suppl. 1):S375.
43. Rosenstock J, Bergenstal R, Blevins T, et al. Better glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 522- 528.
44. Henry R, Mudaliar S, Ciaraldi T, et al. Basal insulin peglispro demonstrates preferential hepatic versus peripheral action relative to insulin glargine in healthy subjects. *Diabetes Care* 2014; 37: 2609- 2615.
45. Moore M, Smith M, Sinha V, et al. Novel PEGylated basal insulin LY2605541 has a preferential hepatic effect on glucose metabolism. *Diabetes* 2014; 63: 494-504.
46. FDA. Aprobación de insulina Afrezza para el tratamiento de la diabetes. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm403122.htm>. (Acceso el 17/11/2015).
47. Klonoff DC. Afrezza inhaled insulin: the fastest-acting FDA-approved insulin on the market has favorable properties. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014;8: 1071-1073.
48. FDA. FDA Approves first ever inhaled insulin combination product for treatment of diabetes. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108585.htm>. (Acceso el 17/11/2015).
49. FDA. Exubera (insulin human [rDNA origin]) Inhalation Powder September 2008. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyRelatedDrugLabelingChanges/ucm122978.htm>. (Acceso el 18/11/15).
50. Brashier DBS, Khadka A, Anantharamu T, et al. Inhaled insulin: a "puff" than a "shot" before meals. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 2015; 6: 126- 129.
51. Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. Technosphere insulin (Afrezza): a new, inhaled prandial insulin. *Annals of Pharmacotherapy* 2015; 49: 99-106.
52. Pittas AG, Westcott GP, Balk EM. Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 886-94.
53. Garg S, Buse J, Skyler J, et al. Subcutaneous injection of hyaluronidase with recombinant human insulin compared with insulin lispro in type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16: 1065- 1069.
54. Hompesch M, Muchmore D, Morrow L, et al. Accelerated insulin pharmacokinetics and improved postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes after coadministration of prandial insulins with hyaluronidase. *Diabetes Care* 2011; 34:666-668.
55. Morrow L, Muchmore D, Ludington E, et al. Reduction in intra-subject variability in the pharmacokinetic response to insulin after subcutaneous co-administration with recombinant human hyaluronidase in healthy volunteers. *Diabetes Tech & Ther* 2011; 13: 1039- 1045.
56. Chou DHC, Webber M, Tang B, et al. Glucose-responsive insulin activity by covalent modification with aliphatic phenylboronic acid conjugates. *PNAS*; 2015 112: 2401-2406.
57. Yu J, Zhang Y, Ye Y, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *PNAS* 2015; 112: 8260- 8265.

## 2. MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN DM2 Y SU POTENCIAL APLICACIÓN EN DM1

### A) METFORMINA

Tradicionalmente los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tenían un bajo índice de masa corporal y las complicaciones microangiopáticas eran comunes, mientras que las complicaciones macroangiopáticas asociadas al síndrome metabólico eran excepcionales<sup>1</sup>. Actualmente, como consecuencia de la insulino terapia intensificada y la epidemia de sobrepeso y obesidad, aproximadamente el 50% de los pacientes con DM1 es obeso o tiene sobrepeso, y entre el 8 y el 40% cumple con los criterios de síndrome metabólico dependiendo de la población de estudio y los criterios diagnósticos<sup>2</sup>. Lograr y mantener un control metabólico adecuado en estos pacientes requiere en muchos casos la utilización de dosis diarias de insulina >1 unidad /kg/día<sup>3</sup>. Estas dosis de insulina a menudo se asocian con un mayor riesgo de hipo-

glucemia, aumento de peso y, en algunos casos, el agravamiento de los factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo dislipidemia<sup>4</sup>.

Los componentes del síndrome metabólico y la insulino resistencia se han relacionado con las complicaciones crónicas en DM1, lo que resulta en la llamada "doble diabetes"<sup>5</sup>. Este hecho, junto con la disminución de la incidencia de la microangiopatía, ha dado lugar a que la enfermedad cardiovascular sea la principal causa de muerte en los pacientes DM1 de más de 30 años de edad<sup>6</sup>.

Por lo tanto, son necesarias nuevas estrategias terapéuticas para estos pacientes con DM1, no sólo enfocadas en lograr objetivos glucémicos apropiados, sino abarcativas de todos los componentes del síndrome metabólico.

El uso de metformina en diabetes tipo 2 se asocia con disminución de la producción hepática de glucosa, disminución de la glucosa plasmática de ayuno, reducción en el nivel de HbA1c, reducción de peso, descenso moderado de triglicéridos,

VLDL y LDL, así como disminución de proteica C reactiva, disminución del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, del factor de Von-Willebrand, así como de la adhesión y de la agregabilidad plaquetaria, incremento de la fibrinólisis y la vasodilatación del endotelio vascular<sup>7</sup>.

Por lo tanto, la metformina tiene propiedades que la convierten en una opción atractiva como agente coadyuvante en el tratamiento de diabetes tipo 1.

Entre las publicaciones más recientes, se destacan dos metaanálisis<sup>8,9</sup> que incluyeron nueve y ocho trabajos respectivamente, de los cuales seis son comunes a ambos. Los resultados y las conclusiones son similares.

El metaanálisis publicado por Liu et al.<sup>9</sup> encontró que el tratamiento con metformina se asoció a reducción significativa de la dosis diaria de insulina, peso corporal, niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en comparación con el grupo placebo. También se asoció a reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales. Sin embargo sólo cuatro pacientes abandonaron el tratamiento por síntomas gastrointestinales, por lo que puede considerarse bien tolerada por la mayoría de los pacientes. No encontraron diferencias significativas entre el grupo metformina y el grupo placebo en cuanto a HbA1c, glucosa plasmática en ayuno, nivel de triglicéridos y riesgo de hipoglicemias severas y cetoacidosis.

Dada la asociación encontrada con la reducción del nivel de colesterol total y LDL, los autores especulan con la posibilidad de una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo sólo un trabajo<sup>10</sup> reporta eventos cardiovasculares sin diferencia significativa. Los hallazgos de Vella et al.<sup>9</sup> difieren únicamente en cuanto a los efectos adversos; ellos reportan una tendencia al incremento de episodios de hipoglicemia en el grupo tratado con metformina. Ambos trabajos difieren con los resultados publicados por Pang y Narendran<sup>11</sup>, quienes reportan una reducción significativa en los valores de HbA1c.

En resumen, la información disponible hasta el momento acerca de la utilización de metformina en DM1 es incompleta y en muchos casos contradictoria. Sin embargo el uso de metformina podría considerarse una alternativa terapéutica en los pacientes con DM1 que se encuentran con altas dosis de insulina, alto riesgo de hipoglicemias, sobrepeso u obesidad y mayor riesgo cardiovascular. Son ne-

cesarios estudios prospectivos a largo plazo, aleatorizados y controlados, probablemente de carácter multicéntrico, para confirmar estos hallazgos.

## B) ANÁLOGOS DEL GLP-1

La llegada de los análogos del *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) no sólo proveyó una novedosa manera de tratar a los pacientes con diabetes tipo 2 sino que contribuyó a dilucidar el mecanismo involucrado en la patogénesis de la hiperglucemia postprandial<sup>12</sup>. El GLP-1 es una hormona secretada por el intestino delgado luego de las comidas<sup>13</sup>, estimula la secreción de insulina inducida por glucosa, inhibe la secreción de glucagón y demora el vaciado gástrico<sup>12</sup>, entre otros efectos.

Los agonistas del receptor de GLP-1 inducen una reducción significativa de los niveles de HbA1c y una pérdida de peso relevante en los pacientes con DM2<sup>14,15</sup>, mejoran la función beta celular<sup>16</sup> y en algunos modelos animales han demostrado tener efectos protectores y proliferativos beta-celulares<sup>17</sup>.

Ahora bien, los efectos antihiperglucemiantes resultantes de la inhibición de la secreción de glucagón y del enlentecimiento del vaciado gástrico podrían ser de gran importancia clínica en diabetes tipo 1<sup>18,19,20</sup>. Además, el GLP-1 también reduce el apetito y la ingesta espontánea de alimentos<sup>21,22</sup>. Por otra parte, el potencial beneficio de los efectos de reducción de dosis de insulina, disminución de riesgo de hipoglucemia y mejoría del control glucémico debe ser balanceado con la ocurrencia de efectos adversos (mayormente náuseas) y la pérdida de peso.

Estudios iniciales mostraron una reducción de las excursiones glucémicas en pacientes con DM1 tratados con GLP-1 endovenoso<sup>23</sup>. Posteriormente se realizó un estudio de cuatro semanas de tratamiento con liraglutide en pacientes con DM1 con y sin función residual beta celular en el que se observó una disminución significativa de las dosis de insulina en ambos grupos, siendo mayor la reducción en aquellos pacientes con péptido C positivo (38 y 18% respectivamente). Asimismo se observó una reducción no significativa del tiempo que transcurrían los pacientes en hipoglucemia (durante el monitoreo continuo de glucosa)<sup>24</sup>.

Otro estudio evaluó el tratamiento con liraglutide en 14 pacientes con diabetes tipo 1 sin péptido C residual, con anticuerpos anti-GAD positivos, tratados con microinfusores de insulina y monitoreo continuo de glucosa (CGM) durante 24 semanas<sup>25</sup>.

Todos los pacientes mostraron una disminución significativa de la dosis de insulina tanto basal como preprandial, mejoraron la glucemia en ayunas y los promedios glucémicos semanales, disminuyeron el tiempo en hiper como en hipoglucemia y mejoraron significativamente los coeficientes de variación glucémica<sup>26</sup>. También hubo una disminución significativa del peso corporal<sup>25</sup>.

En 2010 se publicó el primer estudio randomizado doble ciego controlado con placebo en un grupo reducido de pacientes con DM1 adolescentes, con el objetivo de evaluar las excursiones glucémicas postprandiales tras la administración de dos dosis de exenatide (1,25 y 2,5 ug) o placebo. En los pacientes que recibieron exenatide se objetivó una reducción significativa de las excursiones glucémicas postprandiales, y un retraso significativo del vaciamiento gástrico, pero se no pudo demostrar la disminución de la secreción de glucagón<sup>27</sup>.

Estos promisorios hallazgos en pequeños grupos de pacientes sentaron las bases para la realización de un estudio a largo plazo con mayor número de pacientes. Fue entonces cuando se inició el Programa ADJUNCT, que incluyó dos estudios con más de 2.000 pacientes con DM1 donde se estudió el efecto de liraglutide como terapia asociada a la insulina. El ADJUNCT-ONE es un estudio doble ciego que incluyó 1.398 pacientes, utilizando tres dosis diferentes: 0,6, 1,2 y 1,8 mg vs placebo durante 52 semanas. Con las dosis de 1,2 y 1,8 mg el objetivo primario de no inferioridad fue alcanzado, se obtuvo una mejoría de la HbA1c de 0,5% vs 0,3% en grupo placebo y un descenso de peso de 3-4 kg vs 1 kg de aumento en grupo placebo. Sin embargo, se observó un mayor número de hipoglucemias sintomáticas estadísticamente significativo para el grupo liraglutide. Ante estos hallazgos, el laboratorio patrocinante emitió un comunicado donde anunció que no intentará ampliar la indicación de liraglutide para pacientes con DM1<sup>28</sup>. En conclusión, si bien la terapia con GLP-1 podría ser promisoria para pacientes con DM1, a raíz de los resultados del estudio ADJUNCT-ONE, no parecería por el momento tener una relación riesgo-beneficio aceptable.

### C) INHIBIDORES DE LA DPP4

La enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), también conocida como CD26, es una glicoproteína de membrana multifuncional perteneciente a la familia de las serina proteasas que se encuentra en la su-

perficie de las células endoteliales, epiteliales y en numerosos tejidos del organismo (incluyendo linfocitos T y B) existiendo también en forma soluble en plasma. La parte extracelular de la DPP-4, además de servir para generar señales intracelulares, ejerce una actividad enzimática que implica la degradación de péptidos, con preferencia por sustratos como son GIP y GLP-1<sup>29</sup>.

Los inhibidores de la DPP4 (I-DPP4) son fármacos que actúan clásicamente incrementando los niveles circulantes de GLP-1 intacto evitando su rápida degradación por esta enzima con lo cual promueven la liberación de insulina y la inhibición de la secreción de glucagón<sup>30,31</sup>. Estudios recientes han mostrado mecanismos no clásicos que contribuirían indirectamente a sus acciones metabólicas<sup>2</sup>. Su uso está ampliamente difundido en pacientes con diabetes tipo 2, y en pacientes con diabetes tipo 1 se plantea su uso potencial en base a sus propiedades como inmunomodulador en la etapa preclínica de la enfermedad (efecto no glucémico) así como agente terapéutico en la fase clínica (ambos efectos)<sup>29,32</sup>.

### Etapa preclínica de la diabetes tipo 1

Estudios *in vitro* y en modelos animales de diabetes no autoinmune han demostrado que la terapia basada en incretinas tendría potencial para expandir la masa de células beta. Los mecanismos propuestos incluyen: aumento de la expresión de factores de transcripción tales como el homeobox 1 pancreático y duodenal, estimulación de neogénesis de los islotes y proliferación, diferenciación de precursores e inhibición de la apoptosis de las células beta<sup>33</sup>. En modelos animales de diabetes autoinmune (ratones NOD) se mostró un efecto beneficioso sobre la masa de células beta cuando se administra sola o bien con intervención inmune concomitante<sup>32</sup>. Los I-DPP4, por sus propiedades antiinflamatorias, podrían suprimir los efectos patogénicos de las células Th1 y Th17, regular los Th2 y las células T reguladoras con lo cual modularían el proceso autoinmune que conduce al paciente a la diabetes<sup>34</sup>. La sitagliptina fue evaluada en el modelo de ratón NOD, mostrando una mejora de la supervivencia del injerto de islotes a través de un mecanismo que incluye, además del efecto incretina, la modulación de células T<sup>35</sup>. En cultivos de islotes humanos expuestos a medios gluco-lipotóxicos, la linagliptina protegería la función y supervivencia de las células beta a través

de la inhibición de la degradación local de GLP-1 y del potencial antiinflamatorio local<sup>36</sup>. Estudios en ratones NOD muestran que una combinación de I-DPP4 e inducción de la tolerancia en los TLR2 (*toll-like receptors*) podría revertir la diabetes, logrando la normoglucemia con un incremento significativo de la masa beta celular<sup>37</sup>.

En pacientes con DM tipo LADA de reciente diagnóstico tratados con sitagliptina e insulina durante 12 meses se observó un efecto favorable significativo de preservación de la función de células beta medida por curva de péptido C, por comparación a aquellos pacientes tratados sólo con insulina<sup>38</sup>. Johansen et al. encontraron que la linagliptina indujo una conservación de la función de las células beta en pacientes con LADA durante un estudio de dos años<sup>39</sup>. En relación a este efecto protector sobre los islotes es importante tener en cuenta que aún si el mismo fuera pequeño, podría valer la pena ponerlo en consideración ya que se ha demostrado que la secreción de péptido C residual protege a los pacientes contra el desarrollo de complicaciones microangiopáticas de la diabetes y reduce el riesgo de hipoglucemia<sup>40</sup>.

### **Etapas clínicas de la diabetes tipo 1**

En los pacientes con diabetes denominada "doble" (diabetes tipo 1 con resistencia a la insulina) los I-DPP-4 mejorarían el control glucémico a través de la supresión de la liberación de glucagón<sup>41</sup>. Sin embargo es conocido que estos efectos sobre el glucagón son más bien débiles y transitorios<sup>42</sup>. Una serie de tres casos mostró potencial para el uso de sitagliptina en combinación con insulina en pacientes con niveles de péptido-C indetectables y con pobre control metabólico. El mecanismo probable se relacionaría con la activación de vías extrapancreáticas independientes del eje enteroinsular y del GLP-1<sup>42</sup>. Otro estudio que comparó sitagliptina frente a placebo no mostró diferencias significativas en cuanto a la producción de glucagón, los niveles de HbA1c, la dosis total diaria de insulina o el peso, a pesar de observarse un aumento en los niveles de GLP-1 tras la ingesta de glucosa. En términos de seguridad, este estudio no mostró diferencias en el tiempo de permanencia en hipoglucemia<sup>43</sup>. Un ensayo realizado en 19 pacientes con diabetes tipo 1 durante ocho semanas comparando placebo y sitagliptina mostró reducción en los valores de HbA1c y en la dosis diaria de insulina por kg sin cambios

en el peso ni en el tiempo de permanencia en hipoglucemia (medido por monitoreo continuo de glucosa)<sup>44</sup>. Otro estudio evaluó el uso de sitagliptina 50 mg más metformina 1.000 mg una o dos veces al día en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 insulino-tratados. En la cohorte de pacientes tipo 1 se observó una reducción significativa en peso, LDL colesterol y el total diario de insulina por kilogramo de peso corporal después de 13 meses de tratamiento. Sin embargo, es difícil evaluar si los cambios se debían al efecto aditivo de la metformina. No se registraron cambios en relación a HbA1c<sup>45</sup>. En términos de seguridad, un estudio realizado con vildagliptina mostró que durante los períodos de hipoglucemia, la capacidad del cuerpo para producir glucagón no fue inhibida en presencia de esta droga. Esto es relevante porque aporta información en relación a las posibles limitaciones para el uso de la terapia basada en la incretinas en pacientes con diabetes tipo 1<sup>46</sup>.

Como conclusiones: en modelos animales se han reportado efectos beneficiosos de los IDPP-4 sobre la función de las células beta tales como proliferación, neogénesis, modulación de células T reguladoras y protección contra las citoquinas proinflamatorias liberadas localmente durante el proceso autoinmune que conduce a la diabetes. Si estos agentes pueden preservar o aumentar de manera efectiva la masa de células beta en los seres humanos es todavía una hipótesis, pero como tal es una teoría extremadamente atractiva. En la fase clínica de la enfermedad los IDPP-4 han mostrado efectos beneficiosos vinculados al descenso de la HbA1c, disminución del uso de insulina y neutralidad en relación al peso sin riesgo incrementado de hipoglucemia. Los estudios nos ofrecen la interesante perspectiva de contar con ellos como agentes orales que podrían mejorar el control metabólico en pacientes con "diabetes doble", posibles candidatos terapéuticos en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo LADA y aquellos con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico. Se requieren a futuro estudios debidamente diseñados a fin de determinar qué tipo de pacientes podría ser candidato a estas terapias.

### **D) INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA 2 (I-SGLT2)**

En distintos estudios realizados en pacientes con DM1 tratados con I-SGLT2 se ha observado menor número de hipoglucemias, mayor pérdida

de peso, mejor control metabólico y menores requerimientos de insulina, por comparación a aquellos tratados únicamente con insulina. También se han observado efectos adicionales tales como nefroprotección y disminución en la rigidez arterial. A continuación se repasa la evidencia disponible al respecto, como así también la evidencia sobre el riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes (tanto diabéticos tipo 1 como 2) tratados con estos fármacos.

En un estudio de fase II comparando dapagliflozina (Dpg) 1, 2,5, 5 y 10 mg contra placebo fueron evaluados 70 pacientes con DM1 e inadecuado control metabólico bajo insulina utilizando un monitoreo continuo de glucosa. A lo largo de siete días se observaron, bajo Dpg, los siguientes efectos: incremento en la excreción urinaria de glucosa en 24 hs con todas las dosis, reducción de la glucemia promedio diaria (GMD), de la amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE), de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) y de la dosis de insulina diaria (a expensas de los bolos) en las ramas 5 y 10 mg. No se observaron diferencias con respecto a placebo en las mediciones del monitoreo capilar de 7 puntos. Con respecto a los eventos adversos, se registró un episodio de hipoglucemia grave en la rama Dpg 10 mg<sup>47</sup>.

Un estudio de fase II usando empagliflozin (Epg, 2,5, 10 y 25 mg/d) o placebo se llevó a cabo durante cuatro semanas en 75 pacientes con DM1 con inadecuado control bajo insulina, demostrando una reducción de la HbA1c, de la dosis de insulina diaria (a expensas de los bolos) y del peso corporal total en todas las ramas (día 28, rama 25 mg: -1,9 kg). No fueron significativas las reducciones en GPA y GMD. No se observaron eventos adversos relevantes<sup>48</sup>.

En un ensayo abierto de ocho semanas, realizado con Epg 25 mg/d como adyuvante de la insulino terapia, se observaron también descensos significativos de la HbA1c, del número de eventos hipoglucémicos, de la dosis de insulina, del peso corporal promedio (de 72,6 a 70 kg) y del perímetro de cintura (de 82,9 a 79,1 cm). Cabe señalar, en relación a la seguridad, que se registraron dos casos de cetoacidosis diabética (CAD) al tercer día de tratamiento. Uno de ellos se asoció a una gastroenteritis intensa y el otro a una falla en la bomba de insulina. Se destacan en estos casos las glucemias relativamente bajas (212 y 306 mg/dl) al momento del diagnóstico de la cetoacidosis y el hecho de que

la reducción de la dosis de insulina alcanzó en estos pacientes al 50 y al 70% mientras que para el resto de los pacientes fue, en promedio, de 30%<sup>49</sup>.

### **Efectos sobre la función renal**

La hiperglucemia contribuye a la hiperfiltración (HF) a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (hipótesis neurohormonal) o del descenso de volumen (hipótesis tubular)<sup>50</sup> con consecuencias a largo plazo sobre la función renal y los eventos cardiovasculares. En pacientes con DM2 la inhibición de los SGLT2 reduce de manera significativa la HF renal (en consonancia a lo observado con la función del SRAA) de manera reversible, dosis dependiente y en un amplio rango de eGFR<sup>50</sup>. En un estudio realizado en 40 pacientes con DM1 se registró una disminución significativa de la HF, tanto en condiciones de euglucemia como de hiperglucemia. Los autores proponen la inhibición del SRAA combinada con el bloqueo del transporte de glucosa a través de los SGLT2 como un factor que contribuiría a la prevención de la nefropatía diabética en pacientes con DM1<sup>51</sup>.

Bajo Epg se detectó también un descenso de la presión arterial y de la rigidez arterial, asociado probablemente a la pérdida de peso, a la contracción de volumen (efecto diurético) y a la reducción de la glucemia<sup>52</sup>.

### **Inhibidores de SGLT2 y riesgo de cetoacidosis**

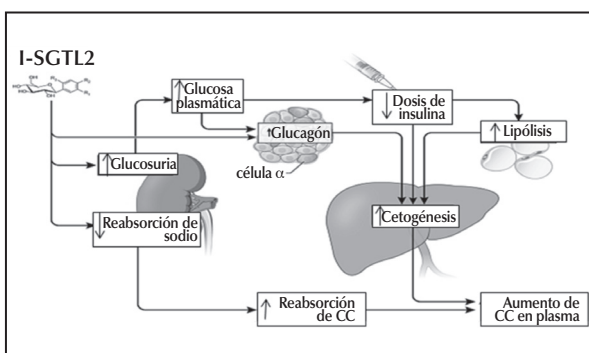
Informes recientes de la FDA (20 casos) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 101 casos) alertaron sobre la presencia de cetoacidosis. Durante los estudios de la fase clínica la frecuencia de este evento fue siempre inferior al 0,1% tanto con canagliflozina, como con empagliflozina y dapagliflozina. En el estudio EMPA-REG la incidencia de este evento fue inferior al 1%. La fisiopatología propuesta es la siguiente (Figura 1)<sup>53</sup>: 1) la disminución en la dosis de insulina (para evitar hipoglucemias por el uso del I-SGLT2) aumentaría la lipólisis y la cetogénesis hepática; 2) disminución del *clearance* renal de cuerpos cetónicos (el -SGLT2 aumenta el Na<sup>+</sup> en el túbulo renal llevando a un aumento de la reabsorción renal de cuerpos cetónicos); 3) elevación de la glucagonemia<sup>54,55</sup>. Cabe señalar que Bonner et al.<sup>56</sup> describen el aumento de la secreción de esta hormona al incubar células  $\alpha$  con Dpg.

En una publicación reciente, Rosenstock y Ferranini plantean que: 1) la frecuencia de CAD en pacientes con DM2 tratados con I-SGLT2 es "acep-

table"; 2) la CAD relacionada al uso de I-SGLT2 es predecible, detectable y prevenible (o mitigable); 3) la relación riesgo-beneficio es también aceptable; 4) en caso de indicar *off-label* un I-SGLT2 a un paciente con DM1 se debe firmar consentimiento informado<sup>53</sup>. Resulta relevante remarcar que los I-SGLT2 no han sido aprobados por ninguna entidad regulatoria para ser usados en DM1.

## Conclusiones

- En pacientes con DM1 los I-SGLT2 mejoran el control metabólico reduciendo el peso corporal, la presión arterial y permitiendo un ahorro de insulina.
- Los efectos de los -SGLT2 sobre nefroprotección y rigidez arterial son promisorios.
- El riesgo de CAD parece ser aceptable si se toman las medidas necesarias para prevenirla.



**Figura 1:** Mecanismo de generación de cuerpos cetónicos (CC) en pacientes tratados con SGLT2. Adaptado de: Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015,100: 2849-2852.

## E) PRAMLINTIDE

Es sabido que la DM1 es causada por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas<sup>57</sup>. Con el advenimiento de la insulina y el tratamiento intensificado se demostró que el buen control glucémico previene y retrasa las complicaciones microvasculares<sup>58</sup>, pero a pesar de los múltiples e importantes avances en la farmacología y la técnica de administración de la insulina muchos pacientes con DM no alcanzan niveles glucémicos aceptables, presentando importantes fluctuaciones de este parámetro, y en algunos casos sobreviene un aumento de peso que complica el tratamiento con insulina<sup>59</sup>.

Estudios más recientes han mostrado que los pacientes con DM1 presentan además deficiencia de otra hormona insular: la amilina. La amilina es

un polipéptido de 37 aminoácidos sintetizado y co-secretado con la insulina en respuesta a los mismos estímulos secretagogos<sup>60</sup>. Su concentración en individuos sanos en ayunas es de 4-8 pmol/l y postprandiales: 15 a 20 pmol/l, presentando un patrón pulsátil de secreción similar al de insulina. En pacientes con DM1 su nivel es muy bajo o indetectable<sup>61</sup>. Su receptor pertenece a la familia del receptor de calcitonina y adrenomedulina<sup>62</sup>, y ha sido detectado en las células beta pancreáticas y además en tubo digestivo, músculo esquelético, riñones, pulmones y cerebro<sup>63,64</sup>. Sus efectos más notables son: enlentecimiento del vaciado gástrico, disminución de la hiperglucagonemia postprandial y reducción de la ingesta; de esta manera la amilina contribuye a reducir la glucemia postprandial y el peso corporal<sup>65,66,67</sup>.

La pramlintida es un análogo soluble de la amilina nativa humana (que es insoluble y tiende a formar fibras amiloides) obtenida por sustitución de tres aminoácidos. Fue aprobada por la FDA en marzo de 2005, es estable, soluble, no tiende a agregarse y presenta los mismos efectos que la amilina. Se recomienda su inyección subcutánea antes de las comidas, aproximadamente el 60% se une a proteínas, su biodisponibilidad es de 30-40% y se metaboliza a nivel renal<sup>68,69</sup>. Su vida media es de 20-45 minutos y se presenta en lapiceras de 15, 30, 40 ó 60 mcg<sup>63</sup>.

Los distintos estudios y ensayos clínicos han demostrado que la adición de pramlintida al régimen de insulina disminuyó significativamente la glucemia, especialmente las excursiones postprandiales. La HbA1c se redujo en forma modesta, evitando la ganancia de peso característica de la terapia con insulina e incluso llegando a lograr disminución de peso: 0,3 y 1,8 kg<sup>70,71,72,73</sup>. Como efectos adversos se describen predominantemente síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos, que son más frecuentes al inicio del tratamiento y de intensidad leve a moderada<sup>66,71</sup>, y además cefaleas, edemas localizados, somnolencia y anorexia<sup>74</sup>. No induce, por sí misma, hipoglucemias, pero cuando se indica debe reducirse a la mitad la dosis de insulina cristalina, análogos de acción rápida o premezclas para evitar la aparición de esta complicación aguda<sup>60,75</sup>.

Está indicada en pacientes con DM1 cuando no se logre un buen control metabólico a pesar de un tratamiento individualizado y óptimo de insulino terapia, siempre apoyado en un programa de educación, iniciando con 15 mcg antes de cada co-

mida principal. La dosis preprandial puede ser aumentada hasta 60 mcg, teniendo en cuenta que el aumento gradual de la misma disminuye riesgo de hipoglucemias<sup>76</sup>. Está contraindicada en pacientes con gastroparesia, hipoglucemias inadvertidas o hipersensibilidad al medicamento<sup>63</sup>.

## F) OTRAS TERAPIAS ALTERNATIVAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1: INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE GLUCOSA

Otros agentes alternativos evaluados en pacientes con DM1 fueron los inhibidores de las alfa glucosidasas, principalmente para mejorar las fluctuaciones glucémicas postprandiales. Los estudios que utilizaron miglitol o acarbose en distintas dosis pre-comidas demostraron una disminución leve pero significativa de la HbA1c, reducción de las glucemias postprandiales y mejor perfil glucémico post-ejercicio. La aparición de efectos adversos, principalmente gastrointestinales<sup>76,77,78</sup>, ha restringido su uso.

## REFERENCIAS

1. Chillarón JJ, Goday A, Pedro-Botet J. Metabolic syndrome, type 1 diabetes mellitus and insulin resistance. *Med. Clin. (Barc.)* 2008; 130 :466-71.
2. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Botet JP. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism Clinical and Experimental* 2014; 63: 181-187.
3. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, et al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26:138-143.
4. Timar R, Timar B, Degeratu D, et al. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Int. Med. Res.* 2014; 42:1131-1138.
5. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet* 1991; 337:361-2.
6. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. The British Diabetic Association Cohort Study II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:466-71.
7. Bailey CJ. Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2008; 22: 215-224.
8. Vella S, Buetow L, Royle P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010; 53:809-820.
9. Cong Liu, Dan Wu, Xuan Zheng, Ping Li, Ling Li. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2015;17:142-148
10. Sanblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomized placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149:323-329.
11. Pang TT, Narendran P. Addressing insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2008; 25:1015-1024.
12. Cervera A, Wajsborg E, Sriwijitkamol A, Fernandez M, Zuo P, Triplitt C, Musi N, DeFronzo RA & Cersosimo E. Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2008, 294 E846-E852.
13. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev.* 2007; 87:1409-1439.
14. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008 Jul; 11(4):491-9.
15. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagonlike peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel. *Lancet.* 2002 Mar 9; 359(9309):824-30.
16. Vilsbøll T, Toft-Nielsen MB, Krarup T, Madsbad S, Dinesen B, Holst JJ. Evaluation of b-cell secretory capacity using glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2000; 23:807-812
17. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Treatment of type 1 diabetic patients with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1R agonists. *Curr. Diabetes Rev.* 2009; 5:266-275.
18. Behme MT, Dupré J, McDonald TJ. Glucagon-like peptide 1 improved glycemic control in type 1 diabetes. *BMC Endocr. Disord.* 2003; 3:3.
19. Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagonlike peptide I(7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19:580-586.
20. Raman VS, Mason KJ, Rodriguez LM, et al. The role of adjunctive exenatide therapy in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1294-1296.
21. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J. Clin. Invest.* 1998; 101:515-520.
22. Gutzwiller JP, Göke B, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44:81-86.
23. Dupré J, Behme MT, McDonald TJ. Exendin-4 normalized postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89:3469-3473.
24. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks of treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycemic control in type 1 diabetic patients with and without residual  $\beta$ -cell function. *Diabetes care*, 2011, 34 (7), 1463-1468.
25. Varanasi A, Bellini N, Rawal D, Vora M, Makdissi A, Dhindsa S, Dandona P. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology.* 2011, 165(1), 77-84.
26. Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*, 19(9), 644-655, 1970.
27. Raman VS, Mason KJ, Rodriguez ML, Hassan K, Yu X, Bomgaars L, Heptulla RA. The role of adjunctive exenatide therapy in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 33:1294-1296, 2010.
28. Novo Nordisk completes second and final phase 3° trial with liraglutide as adjunct therapy to insulin for people with type 1 diabetes (NN9211). In: <http://globenewswire.com/news-release/2015/08/24/762981/0/en/Novo-Nordisk-completes-second-and-final-phase-3a-trial-with-liraglutide-as-adjunct-therapy-to-insulin-for-people-with-type-1-diabetes-NN9211.html>. Acceso: septiembre 2015.
29. Na-Hyung K, Taeyang Y, Dae HL. The nonglycemic actions of DPP-4. *Bio Med Research International.* 2014. 1-2.



30. Bilal O, Bo A. Pleiotropic mechanism for the glucose lowering action Of DPP-4 Inhibitors. *Diabetes*. 2014. 63,1-2.
31. Zazueta A. Polipéptido insulínico dependiente de glucosa y péptido semejante al glucagón tipo 1: acciones fisiológicas e implicaciones en la diabetes tipo 2 y la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2007. 15, 3: 156-164.
32. Bosi E. Time for testing incretin therapies in early type 1 diabetes? *Journal Clinical Endocrinol. Metab*. 2010. 95(6):2607-2609.
33. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. 2006. *Cell Metab*. 3:153-165.
34. Zhao Y, Yang L, Wang X, et al. The new insights from DPP-4 inhibitors: their potential immune modulatory function in autoimmune diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014;30:646-53.
35. Juang J, Kuo CH, Liu Y, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition with MK-0431 on syngeneic mouse islet transplantation. *International Journal of Endocrinology* 2014. 1-6.
36. Shah P, Amin Ardestani A, Dharmadhikari G, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin restores. Cell function and survival in human isolated islets through GLP-1 stabilization *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(7):1163-1172.
37. Lee M. Treatment of autoimmune diabetes by inhibiting the initial event. *Immune Network* 2013. 13, 5: 194-198.
38. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014, 99(5):876-880.
39. Johansen O, Boehm B, Gril V, et al. C-Peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin vs glimepiride. Exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2014. 37:11-12.
40. Kuhlreiber W, Washer S, Zhao H. Low levels of C-peptide have clinical significance for established type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2015, 1346-1353.
41. DeGeeter M, Williamson B. Alternative agents in type 1 diabetes in addition to insulin therapy: metformin, alpha-glucosidase inhibitors, pioglitazone, GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors, and SGLT-2 inhibitors. *Journal of Pharmacy Practice* 2014.1-16.
42. Kutoh E. Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:11.
43. Garg SK, Moser EG, Bode BW, et al. Effect of sitagliptin on postprandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Endocrinología Práctica*. 2013 19(1):19-28.
44. Ellis S, Moser E, Snell-Bergeon J. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetic Medicine*. 2011. 1176-1181.
45. Giampietro O, Giampietro C, Bartola LD, et al. Sitagliptin as add on therapy in insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy and respond differently in type 1 and type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy* 2013; 7:99-104.
46. Fargren J, Persson M, Schwizer A, et al. Vidagliptin reduces glucagon during hyperglycemia and sustains glucagon counterregulation during hypoglycemia in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012; 97(10):3799-3806.
47. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015; 38:412-419.
48. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015, Oct.; 17(10):928-35.
49. Perkins BA, Cherney DZI, Partridge H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2014; 37:1480-1483.
50. Cherney DZI, Perkins BA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 1 diabetes: simultaneous glucose lowering and renal protection?. *Can. J. Diabetes* 38, 2014, 356-363.
51. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4; 129(5):587-97.
52. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2014,13:28.
53. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38:1638-1642.
54. Hattersley AT, Thorens B. Type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, and glucose secretion. *N. Engl. J. Med*. 373; 10. September 3, 2015.
55. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 100: 2849-2852, 2015.
56. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015 May; 21(5):512-7.
57. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 1994; 331: 1428-1436.
58. The Diabetes control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 1993; 329: 997-986.
59. Weyer C, Gottlieb A, Kim DD, Lutz K, et al. Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to regular insulin or insulin lispro in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 N° 11: 3074-3079.
60. Heptula RA, Rodriguez LM, Bomgaars L, Haymond MW. The role of amylin and glucagon in the dampening of glycemic excursions in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 1100-1107.
61. Vella A, Lee JS, Camilleri M, Szarka LA, et al. Effects of pramlintide, and amylin analogue, on gastric emptying in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Neurogastroenterol. Mot*. 2002; 14: 123-131.
62. Alfonso JE, Sierra Ariza ID. Nuevas terapias en diabetes: más allá de la insulina inyectable y de los anti-diabéticos orales. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2008; 54 (5): 447-454.
63. Bailey RJ, Walker CS, Ferner AH, et al. Pharmacological characterization of rat amylin receptors: implications for the identification of amylin receptor subtypes. *British Journal of Pharmacology* 2012; 166: 151-167.
64. Riddle MC, Drucker D. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 435-449.
65. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonist: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (3): S233- S238.
66. Fixed ratio dosing of pramlintide with regular insulin before a standard meal in patients with type 1 diabetes. *Research letter. Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 904-907.

67. Jansson JO, Palsdottir V. Brain. II-6. Where amylin and GLP-1 anti-obesity signaling congregate. *Diabetes* 2015; 64: 1498-1499.
68. Research letter: safety of pramlintide added to mealtime insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes: a large observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12: 548-551.
69. Akkati S, Sam KG, Tungha G. Emergence of promising therapies in diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51: 796-804.
70. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2189-2195.
71. Whitehouse F, Kruger AF, Fineman M, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 724-730.
72. Thompson RG, Peterson J, Gottlieb A, Mullane J. Effects of pramlintide, an analog of human amylin, on plasma glucose profiles in patients with IDDM. *Diabetes* 1997;46: 632-637.
73. Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, et al. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1994-1999.
74. Marrero DG, Crean J, Zhang B, Kellmeyer T, et al. Effect of adjunctive pramlintide treatment on treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 210-216.
75. Lee N, Norris SL, Thakurta S. Efficacy and harms of the hypoglycemic agent pramlintide in diabetes mellitus. *Annals of Family Medicine* 2010; 8 N° 6: 542-549.
76. DeGeeter M, Williamson B. Alternative agents in type 1 diabetes in addition to insulin therapy: metformin, alpha-glucosidase inhibitors, pioglitazone, GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors, and SGLT-2 inhibitors. *Journal of Pharmacy Practise* 2014; 1-16.
77. Dash S, Crisp S, Hartnell S, et al. Successful use of acarbose to manage post-prandial glycaemia in two patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012; 95: e49-e51.
78. Rabasa-Lhoret R, Burelle Y, Ducros F, et al. Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homeostasis during post-prandial exercise in intensively treated type 1 diabetic subjects. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 739-744.