

DIABETIS AVUI



ASPECTES CLÍNICS DELS NOUS FÀRMACS NO INSULÍNICS PER A LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2

Jordi Caballero Corchuelo

Servei d'Endocrinologia i Nutrició
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL
Feixa Llarga, sn. L'Hospitalet de Llobregat (08907)

@ jcaballero@bellvitgehospital.cat

DIABETIS AVUI

Introducció

En els darrers anys s'han desenvolupat nous fàrmacs per al tractament de la diabetis mellitus (DM) tipus 2: els inhibidors de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4), els agonistes del receptor de GLP-1 (*glucagon-like-peptide-1*) i els inhibidors del SGLT2 (*sodium-glucose co-transporter 2*). Aquests nous agents augmenten les opcions terapèutiques i faciliten un tractament més individualitzat. En aquesta revisió es descriuran les principals característiques d'aquestes famílies terapèutiques.

Inhibidors de la DPP-4

Actualment disposem de cinc inhibidors de la DPP-4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina i alogliptina. Estan indicats en el tractament de la diabetis tipus 2 com a monoteràpia, en pacients que no toleren o tenen alguna contraindicació per a l'ús de metformina, en doble i triple teràpia oral i en combinació amb insulina, amb petites diferències en les indicacions terapèutiques aprovades entre els diferents inhibidors de la DPP-4.

Mecanisme d'acció i farmacologia

Els inhibidors de la DPP-4 produeixen un augment dels nivells circulants de les anomenades hormones incretíniques, principalment el GLP-1 i el GIP (*gastric inhibitory polypeptide*). Aquestes hormones són secretades per l'intestí en resposta a la ingesta de nutrients i participen en el conegut com "efecte incretina", pel qual la ingesta oral de glucosa provoca una resposta de secreció insulínica més gran que la infusió de glucosa per via endovenosa(1). A banda del seu efecte sobre la secreció d'insulina, aquests factors intestinals també intervenen en l'homeòstasi de la glucosa per diferents mecanismes(2): retard del buidament gàstric, inhibició de la secreció de glucagó per les cèl·lules α -pancreàtiques reduint la producció hepàtica de glucosa i disminució de la ingesta d'aliments actuant sobre els centres de control de la ingesta al sistema nerviós central. El GLP-1 és el responsable principal d'aquests efectes. En pacients diabètics tipus 2 s'ha descrit una alteració de la resposta del GLP-1(3).

El GLP-1 i el GIP són ràpidament degradats per la DPP-4 i la seva vida mitjana és de pocs minuts(4). La inhibició de la DPP-4 produeix un augment de 2-3 vegades en els nivells de GLP-1. A diferència dels agonistes del receptor del GLP-1, que tenen un

DIABETIS AVUI

efecte equivalent a un augment de més de 10 vegades del GLP-1, els inhibidors de la DPP-4 no tenen efectes rellevants sobre el buidament gàstric, d'augment de la sacietat ni sobre el pes.

Els inhibidors de la DPP-4 produeixen una inhibició del 80-97% de l'activitat DPP-4 amb petites diferències entre els diferents agents del grup en la selectivitat d'inhibició respecte altres proteases de la mateixa família(5). S'excreten principalment per l'orina excepte la linagliptina que no requereix d'ajust de dosi en pacients amb funció renal alterada (**Taula 1**). No tenen interaccions significatives amb altres hipoglucemians o fàrmacs d'ús comú en pacients diabètics.

Efectes en el control glucèmic

L'eficàcia dels inhibidors de la DPP-4 en el tractament de la diabetis tipus 2 ha estat avaluada en múltiples assaigs clínics, tant en monoteràpia com en combinació amb d'altres fàrmacs hipoglucemians. S'associen a una reducció mitjana de HbA_{1c} d'aproximadament 0,8%, amb una major reducció en pacients amb una HbA_{1c} inicial més elevada(6). La reducció de la HbA_{1c} és similar entre els diferents inhibidors de la DPP-4 tot i que els estudis de comparació directa entre els diferents agents d'aquest grup són escassos. Pocs estudis han avaluat la durabilitat dels efectes dels inhibidors de la DPP-4 més enllà de 12 mesos. Un metaanàlisi d'assaigs clínics aleatoritzats de més de 18 mesos de durada suggereix que l'eficàcia dels inhibidors DPP-4 es redueix a partir del segon any de tractament(7).

Seguretat i efectes adversos

En termes generals els inhibidors de la DPP-4 són ben tolerats i la incidència d'efectes adversos en els assaigs clínics és similar al placebo(8). Alguns dels efectes secundaris descrits freqüentment són cefalea, nasofaringitis i infeccions de via respiratòria superior. La DPP-4 té altres substrats a banda de les incretines, alguns relacionats amb el sistema immunitari, i la inhibició de la DPP-4 podria tenir efectes relacionats amb aquests altres substrats.

Com hem comentat prèviament no tenen efectes rellevants sobre el buidament gàstric, per la qual cosa els efectes secundaris gastrointestinals són menys freqüents

DIABETIS AVUI

que amb els agonistes del receptor del GLP-1. Les hormones incretíniques estimulen la secreció d'insulina de forma glucosa depenent, és a dir, l'estímul és més marcat en situació d'hiperglucèmia i disminueix amb la normalització de la glucèmia(9). Per aquest motiu els inhibidors de la DPP-4 s'associen a un risc molt baix d' hipoglucèmies excepte si es combinen amb d'altres fàrmacs que sí en poden produir (sulfonilurees, insulina). En aquests casos es pot considerar reduir la dosi d'insulina o del secretagog d'insulina.

Un metaanàlisi publicat l'any 2007 va mostrar que el tractament amb rosiglitazona s'associava a un augment del risc d'infart de miocardi. Per aquest motiu la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) requereix que els nous hipoglucemiants demostrin que són segurs des del punt de vista cardiovascular. Ens els darrers 3 anys s'han publicat tres assaigs clínics aleatoritzats que han analitzat els efectes cardiovasculars de saxagliptina (SAVOR,)(10), alogliptina (EXAMINE)(11) i sitagliptina (TECOS)(12). Aquests estudis estan dissenyats específicament per avaluar la seguretat cardiovascular d'aquests fàrmacs i els pacients són aleatoritzats a rebre el fàrmac avaluat o placebo, afegits al seu tractament habituals. Els dos grups de tractament tenen el mateix objectiu de control glucèmic i d'altres factors de risc cardiovascular per minimitzar les diferències en aquestes variables de forma que els resultats siguin atribuïbles al fàrmac estudiat. L'estudi SAVOR van incloure pacients amb malaltia cardiovascular prèvia o amb un risc cardiovascular alt (n=16492). L'estudi EXAMINE va incloure pacients amb un infart agut de miocardi o un ingrés per angina de pit inestable els 15-90 dies previs a la inclusió (n=5380). L'estudi TECOS va incloure pacients de més de 50 anys amb antecedents de malaltia cardiovascular(n=14671). El període de seguiment mitjà dels pacients va ser entre 18 i 36 mesos i la variable principal avaluada va ser un compost d'events cardiovasculars majors. Els resultats d'aquests estudis van mostrar que saxagliptina, alogliptina i sitagliptina no s'associaven a un augment del risc d'events cardiovasculars majors.

No obstant, a l'estudi SAVOR el tractament amb saxagliptina es va associar amb una incidència d'ingrés per insuficiència cardíaca del 3,5% respecte al 2,8% en el grup control (*hazard ratio* 1,27, IC 95% 1,07-1,51). Una anàlisi posterior de l'estudi EXAMINE realitzat per la FDA assenyala que 3,9% dels pacients del grup d'allogliptina van ser hospitalitzats per insuficiència cardíaca respecte al 3,3% en el grup control.

DIABETIS AVUI

En el cas de sitagliptina no es van observar diferències en el risc d'hospitalització per insuficiència cardíaca respecte al grup control (3,1% en ambdós grups). Es desconeix la significació clínica d'aquest potencial augment dels risc d'hospitalització per insuficiència cardíaca, els possibles mecanismes subjacents i si és específic d'alguns inhibidors de la DPP-4 i/o del perfil de pacients que es van incloure en aquests estudis (amb malaltia cardiovascular o múltiples factors de risc cardiovascular). La FDA recomana suspendre el tractament amb saxagliptina o alogliptina en pacients a qui es diagnostiqui d'insuficiència cardíaca. Són necessaris assaigs clínics a més llarg termini per establir de forma més definitiva el perfil de seguretat cardiovascular d'aquests fàrmacs.

S'han reportat casos de pancreatitis aguda i càncer en associació amb l'ús d'inhibidors de la DPP-4(13). Amb la informació de la que disposem actualment no s'hi pot establir clarament una relació causal. Per exemple, la FDA i la EMEA (*European Medicine Agencies*) van dur a terme una revisió àmplia de les dades disponibles en animals i humans i van concloure que no hi ha evidència suficient per establir una relació directa entre l'ús d'inhibidors de la DPP-4 i efectes adversos pancreàtics(14). En els estudis de seguretat cardiovascular d'inhibidors de la DPP-4 que hem comentat prèviament tampoc no s'ha constatat un augment del risc de pancreatitis o càncer pancreàtic respecte al grup control. Malgrat tot, si se sospita una pancreatitis en un pacient tractat amb inhibidors de la DPP-4, se n'ha de suspendre la seva administració; si es confirma el diagnòstic de pancreatitis no s'ha de reiniciar el tractament amb inhibidors de la DPP-4.

Molt poc freqüentment s'han notificat casos d'hepatitis en pacients tractats amb vildagliptina. S'aconsella fer una analítica amb paràmetres hepàtics abans d'iniciar un tractament amb vildagliptina. Durant el tractament amb vildagliptina els paràmetres hepàtics s'han de monitoritzar cada tres mesos durant el primer any i després de forma periòdica. Es desaconsella el tractament amb vildagliptina en pacients amb xifres d'AST (aspartat aminotransferasa) o ALT(alanina aminotransferasa) més de tres vegades per sobre la normalitat.

S'han associat els inhibidors de la DPP-4 amb dolor articular i altres símptomes musculoesquelètics com miàlgies i debilitat muscular(15). Aquests símptomes

DIABETIS AVUI

apareixen entre una setmana i mesos després d'iniciar el tractament i habitualment desapareixen el primer més després de la seva interrupció. Alguns pacients tornen a referir els símptomes al reiniciar el tractament amb el mateix o un altre inhibidor de la DPP-4. En casos de molèsties greus i/o persistents es recomana substituir l'inhibidor de la DPP-4 per altres teràpies hipoglucèmiques.

Agonistes del receptor GLP1

En l'actualitat disposem de 6 agonistes del receptor de GLP-1 (agGLP-1) comercialitzats al nostre país: exenatida, liraglutida, lixisenatida, exenatida d'alliberament prolongat (LAR, *long-acting release*) albiglutida i dulaglutida. Estan indicats en el tractament de la diabetis tipus 2 en combinació amb hipoglucèmics orals i/o insulina (excepte en el cas d'exenatida LAR que no té indicació en teràpia combinada amb insulina). Liraglutida, albiglutida i dulaglutida estan indicats en monoteràpia en pacients amb intolerància a la metformina. Els agGLP-1 s'administren per via subcutània.

Mecanisme d'acció i farmacologia

Ja hem comentat prèviament els efectes del GLP-1 en el metabolisme de la glucosa: estimula la secreció d'insulina de forma glucosa dependent; retarda el buidament gàstric; inhibeix la secreció de glucagó i disminueix la ingesta d'aliments actuant al sistema nerviós central. Els efectes del GLP-1 sobre la secreció d'insulina i glucagó contribueixen de forma similar al control de la glucèmia en dejú. La seva acció sobre la glucosa postprandial sembla més relacionada amb l'efecte sobre el buidament gàstric(16).

El GLP-1 té una vida mitjana plasmàtica de pocs minuts perquè és degradat per l'enzim DPP-4 i el seu ús farmacològic en requereix la infusió contínua per aconseguir nivells plasmàtics estables. Per aquest motiu s'han desenvolupat agGLP-1 estructuralment similars al GLP-1 que s'uneixen i activen el seu receptor però que tenen una vida mitjana plasmàtica més perllongada(17). Uns dels mecanismes per prolongar la vida mitjana del GLP-1 és la modificació d'aminoàcids en posició N-terminal de la molècula de GLP-1 que el fan més resistent a la degradació per DPP-4.

DIABETIS AVUI

Aquest mecanisme permet allargar la vida mitjana del GLP-1 de forma limitada perquè aquests pèptids tenen un important aclariment renal degut al seu pes molecular relativament petit. Altres formes de prolongar l'acció del GLP-1 són la unió a molècules transportadores que dificulten la seva eliminació renal o la unió a microesferes biodegradables des de les que s'allibera el fàrmac des del teixit subcutani. Aquests diferents mecanismes de modificació farmacocinètica han donat lloc a diversos agGLP-1 que es poden classificar en dos grans grups: agGLP-1 d'acció curta i d'acció llarga (**Taula 2**). La principal diferència entre els dos grups és que els agGLP-1 d'acció curta tenen una vida mitjana plasmàtica menor i una major fluctuació en les seves concentracions plasmàtiques al llarg del dia mentre que els d'acció llarga actuen de forma més constant sobre el receptor de GLP-1. L'efecte sobre la glucèmia en dejú és menys marcat en el cas dels agGLP-1 d'acció curta(18). Per contra, els agGLP-1 d'acció curta tenen un major efecte de retard del buidament gàstric que redueix les excursions glucèmiques postprandials. Aquest diferent efecte sobre el buidament gàstric es relaciona amb un fenomen de taquifilàxia que es produeix quan l'estimulació del receptor de GLP-1 és més constant, com succeeix amb el agGLP-1 d'acció llarga, però no quan és intermitent(19).

No es recomana l'ús d'agGLP-1 en pacients amb insuficiència renal greu (filtrat glomerular < 30ml/min) perquè l'experiència d'ús d'agGLP-1 en aquest grup de pacients es escassa. No tenen interaccions farmacològiques significatives. Poden alterar la disponibilitat d'altres fàrmacs per l'efecte de retard del buidament gàstric però no sembla que sigui clínicament significatiu.

Eficàcia en el control glucèmic i altres efectes beneficiosos

Els agGLP-1 han estat avaluats en assaigs clínics aleatoritzats en pacients en diferents fases de progressió de la DM2 (en monoteràpia, en combinació amb hipoglucemiant orals i amb insulina). Aquests estudis mostren una reducció mitjana de la HbA_{1c} amb els agGLP-1 en comparació amb placebo d'aproximadament 1%(20), amb una reducció de HbA_{1c} més gran en pacients amb una HbA_{1c} inicial més elevada.

Els agGLP-1 s'associen a reducció de pes deguda als efectes sobre els centres del sistema nerviós de control de la sacietat i al retard del buidament gàstric que produeix

DIABETIS AVUI

sensació de plenitud. La pèrdua de pes se situa com a mitjana als 2-3 kg(21) amb diferències individuals en la resposta ponderal.

Els estudis de comparació entre els diferents agGLP-1 han mostrat una major reducció de HbA_{1c}, glucèmia en dejú i pes amb els agGLP-1 d'acció llarga mentre que la reducció de glucèmia postprandial, especialment a les ingestes posteriors a la seva administració, és major amb els de curta durada(22). Albiglutida té un menor efecte sobre la HbA_{1c} i el pes però s'associa a menys efectes secundaris(23).

Els agGLP-1 també s'associen a una discreta però estadísticament significativa reducció de la tensió arterial de 2-6mmHg de mitjana. Aquest efecte és independent de la tensió arterial inicial i de l'efecte dels agGLP-1 sobre el pes(24). També s'ha descrit una lleu reducció del colesterol LDL i els triglicèrids amb els agGLP-1(25). Pocs estudis han avaluat la durabilitat dels efectes dels agGLP1 més enllà de 6-12 mesos(26).

Seguretat i efectes adversos

Els efectes adversos més freqüents són els digestius, especialment les nàusees, vòmits i diarrees(es reporten en 10-50% dels pacients en assaigs clínics)(20). Acostumen a ser transitoris i desapareixen a les 4-8 setmanes i es poden reduir amb un augment progressiu de dosi a l'inici del tractament. La incidència de nàusees i vòmits és major amb els agGLP-1 d'acció curta. Els efectes secundaris digestius no expliquen per si sols la reducció de pes descrita amb els agGLP-1 ja que aquesta també es veu en pacients que no els presenten. Com ja hem esmentat, la pèrdua ponderal es relaciona amb els efectes del GLP-1 sobre els centres nerviosos de control de la sacietat i el buidament gàstric.

Com s'ha comentat prèviament, el GLP-1 té un efecte insulino tròpic glucosa dependent. Per aquest motiu els agGLP-1 no provoquen hipoglucèmies excepte si s'associen a d'altres fàrmacs que sí en poden produir (sulfonilurees, insulina).

Amb els agGLP-1 d'administració setmanal, especialment amb exenatida LAR i albiglutida, es poden produir reaccions locals en l'àrea d'injecció del fàrmac (pruïja, nòduls, eritema).

Es poden produir anticossos contra els agGLP-1. Generalment els títols d'anticossos disminueixen amb el temps i no afecten al control glucèmic, excepte de

DIABETIS AVUI

forma molt ocasional en pacients que desenvolupen títols molt elevats d'anticossos (27).

S'ha descrit un lleu augment de la freqüència cardíaca (2-5 batecs/minut) amb els agGLP-1, especialment amb els d'acció llarga. El mecanisme d'aquest efecte cronotrop positiu podria ser per efecte sobre el receptor GLP-1 al node sinoauricular (28).

De forma similar amb el que hem comentat amb els inhibidors de la dpp-4, un dels efectes adversos que ha rebut més atenció és la possible associació dels agGLP-1 amb pancreatitis i càncer pancreàtic. Amb les dades de les que disposem actualment no podem establir de forma definitiva una relació causal. Malgrat això es recomana tenir precaució en el seu ús en pacients amb antecedents de pancreatitis i s'han de suspendre si es sospita una pancreatitis aguda en un pacient tractat amb agGLP-1; si es confirma el diagnòstic de pancreatitis no s'ha de reiniciar el tractament amb agGLP-1.

Durant el desenvolupament preclínic dels agGLP-1 es va descriure un augment de la incidència de tumors benignes de cèl·lules C tiroïdals i carcinoma medul·lar de tiroïdes en rosegadors. Aquest tipus de carcinoma és més freqüent en rosegadors que no pas en humans (29). No s'ha observat un augment de la incidència d'aquest carcinoma en els estudis en humans però no es recomana l'ús dels agGLP-1 en pacients amb història personal o familiar de carcinoma medul·lar tiroïdal o neoplàsia endocrina múltiple tipus II.

Efectes cardiovasculars

En el darrer any i mig s'han publicat dos assaigs clínics aleatoritzats que han analitzat la seguretat cardiovascular de lixisenatida i liraglutida. L'estudi ELIXA(30) va incloure pacients diabètics tipus 2 amb infart de miocardi o hospitalització per angina inestable en els 180 dies previs(n=6068) i es van aleatoritzar a rebre tractament amb lixisenatida o placebo, combinats amb altres hipoglucemians, principalment metformina, sulfonilurees i insulina. Després d'un seguiment mitjà de 25 mesos, no es van observar diferències entre els dos grups en la variable principal (un compost de mort de causa cardiovascular, ictus no fatal, infart de miocardi no fatal i hospitalització per angina inestable;13,4% i 13,2% dels pacients en el grup de lixisenatida i placebo,

DIABETIS AVUI

respectivament; *hazard ratio* 1,02, IC 95% 0,89-1,17). Tampoc es van observar diferències en els components individuals de la variable principal ni en la freqüència d'ingrés per insuficiència cardíaca (aproximadament un 4% a cada grup).

Al juny de 2016 s'ha publicat l'estudi LEADER(31) que va incloure pacients amb diabetis tipus 2 de més de 50 anys amb malaltia cardiovascular prèvia o de més de 60 anys amb al menys un factor de risc cardiovascular addicional (n=9340). Els pacients van ser aleatoritzats a rebre tractament amb liraglutida 1,8 mg(o la dosi màxima tolerada) o placebo afegits al seu tractament habitual. El seguiment mitjà va ser de 3,8 anys. En el grup de liraglutida es va observar una reducció estadísticament significativa (13 % vs 14,9%; *hazard ratio* 0,87, IC 95% 0,78-0,97) de la variable principal que, de nou, va ser un compost d'events cardiovasculars (mort de causa cardiovascular, ictus no fatal o infart de miocardi no fatal). Separant els components de la variable principal, es va observar una reducció del 22% de la mort de causa cardiovascular (*hazard ratio* 0,78, IC 95% 0,66-0,93). En el cas de l'infart de miocardi i l'ictus la reducció no va ser estadísticament significativa. També es va observar una reducció del 12% d'una variable composta de 6 punts (incloent revascularització coronària i hospitalització per angina de pit o insuficiència cardíaca). Respecte als resultats microvasculars, es va observar una reducció global d'events microvasculars d'un 16%, fonamentalment de l'aparició o persistència de macroalbuminúria. Als 36 mesos, la HbA_{1c} i la tensió sistòlica van ser discretament inferiors en el grup de liraglutida (diferència de 0,4% i 1,2 mmHg, respectivament); la pèrdua de pes va ser superior en el grup de liraglutida (diferència 2,3 kg). En els pacients del grup de liraglutida es van afegir menys fàrmacs addicionals pel control de la diabetis, la hipertensió i la dislipèmia que en el grup control. El risc d'hipoglucèmia va ser menor en el grup de liraglutida.

Més recentment s'han publicat l'estudi de seguretat cardiovascular d'un agonista GLP-1 d'administració setmanal encara no comercialitzat (semaglutida)(32). Aquest estudi va tenir un disseny similar a l'estudi LEADER. Es van incloure 3297 pacients amb diabetis tipus 2 de més de 50 anys amb malaltia cardiovascular prèvia o de més de 60 anys amb al menys un factor de risc cardiovascular addicional que es van aleatoritzar a rebre tractament amb semaglutida (0,5-1 mg/setmana) o placebo afegits al seu tractament habitual. El seguiment mitjà va ser de 2,1 anys. En relació al control

DIABETIS AVUI

glucèmic, la reducció de HbA_{1c} de semaglutida respecte al placebo va ser de -0,6% (amb la dosi de 0,5mg) i -1,05% (amb la dosi de 1mg). La reducció de pes amb semaglutida 0,5 mg va ser de -2,87 kg respecte placebo i l'associada a semaglutida 1 mg va ser -4,35 kg.

Respecte als resultats cardiovasculars, en el grup de semaglutida es va observar una reducció estadísticament significativa (*hazard ratio* 0,74, IC 95% 0,58-0,95) de la variable principal (compost de mort de causa cardiovascular, ictus no fatal o infart de miocardi no fatal). Separant els components de la variable principal, es va observar una reducció del 39% per a l'ictus no fatal (*hazard ratio* 0,61, IC 95% 0,38-0,99). En el cas de la mort cardiovascular i l'infart de miocardi no fatal la reducció no va ser estadísticament significativa. Dins dels objectius secundaris destaca una reducció estadísticament significativa de la revascularització, tant coronària com perifèrica, en pacients tractats amb semaglutida, amb un descens del 35%. Respecte als resultats microvasculars, es va observar una reducció d'un 36% d'empitjorament o aparició de nefropatia, fonamentalment per descens de la macroalbuminúria. Per contra, en pacients tractats amb semaglutida es va constatar un empitjorament en la retinopatia avaluada com necessitat de fotocoagulació o tractament intravítri, hemorràgia vítria o ceguesa secundària a diabetis (*hazard ratio* 1,76, IC 95% 1,11-2,78). Un 83,5% dels pacients que van presentar complicacions de oftalmològiques ja tenien retinopatia de base.

Aquests dos estudis, per tant, han mostrat una reducció d'events cardiovasculars amb liraglutida i semaglutida. Hem de tenir en compte que aquests assaigs han inclòs pacients d'alt risc cardiovascular per augmentar la probabilitat d'events cardiovasculars i que desconexim si aquests resultats es poden extrapolar a pacients diabètics amb un menor risc cardiovascular.

Inhibidors del transportador renal SGLT2.

Al nostre país en l'actualitat disposem de 3 inhibidors del SGLT2: dapaglifozina, canaglifozina i empaglifozina. Estan indicats en el tractament de la diabetis tipus 2 com a monoteràpia en pacients amb intolerància a la metformina i en combinació amb altres hipoglucemians, inclosa la insulina.

DIABETIS AVUI

Mecanisme d'acció i farmacologia

El ronyó participa en la homeòstasi de la glucosa mitjançant la gluconeogènesi i la reabsorció de la glucosa filtrada al glomèrul. En persones sanes els ronyons filtren un 180 grams de glucosa al dia i en reabsorbeixen gairebé el 100%(33). EL 90% de la glucosa filtrada es reabsorbeix al túbul proximal per SGLT2 i el 10% restant per SGLT1(SGLT1 està més implicat en l'absorció intestinal de glucosa). La reabsorció renal de glucosa està augmentada en pacients amb DM2(34), contribuint d'aquesta forma a la hiperglucèmia. Per tant, la inhibició de l'activitat de SGLT2 pot augmentar l'excreció renal de glucosa i reduir la hiperglucèmia. La seguretat a llarg termini de la inducció de glucosúria ha estat avaluada en un model d'inhibició de SGLT2 de causa genètica en pacients amb glucosúria renal(35). Aquests individus no tenen alteracions histològiques ni de funció renal.

La inhibició de SGLT2 produeix l'eliminació renal de 60-90 gr de glucosa al dia, tot i que aquesta quantitat varia en funció del grau d'hiperglucèmia i de funció renal. Degut a que la seva eficàcia depèn de la funció renal, no es recomana iniciar tractament amb aquests fàrmacs en pacients amb insuficiència renal (filtrat glomerular < 60 ml/min). En pacients tractats amb empaglifozina o canaglifozina que presentin un descens de filtrat glomerular aquests fàrmacs es poden mantenir però a dosi baixa (10 i 100 mg respectivament) i s'haurien de suspendre quan el filtrat sigui inferior a 45 ml/min (**Taula 3**).

Eficàcia en el control glucèmic i altres efectes beneficiosos

Els inhibidors del SGLT2 han estat avaluats en assaigs clínics en pacients en diferents fases de progressió de la DM comparant el seu efecte amb un altre fàrmac hipoglucemiant o placebo. Aquests estudis mostren una reducció mitjana de la HbA_{1c} amb els inhibidors de SGLT2 en comparació amb placebo de 0,5-0,7%(36). La reducció de HbA_{1c} és superior en subgrups de pacients amb pitjor control glucèmic. Tant la reducció de la glucèmia en dejú com de la glucèmia postprandial contribueixen a la reducció de HbA_{1c}(37). El mecanisme d'acció dels inhibidors del SGLT2 és independent de la insulina i, per tant, el seu efecte hipoglucemiant no està relacionat amb la funció pancreàtica o el temps d'evolució de la DM(38). De fet, s'ha avaluat el

DIABETIS AVUI

seu ús en pacients diabètics tipus 1 però aquesta indicació no està aprovada. Un assaig clínic aleatoritzat amb diferents dosis de canaglifozina (150 i 300 mg) administrades abans d'un test de menjar mixte va mostrar que la dosi de 300 mg respecte a la de 150 mg reduïa la glucèmia postprandial sense augmentar més l'excreció urinària de glucosa, la qual cosa suggereix que un mecanisme no renal (per exemple la inhibició de SGLT1 a nivell intestinal) contribueix a l'efecte hipoglucemiant de canaglifozina 300 mg(39).

Els inhibidors del SGLT2 s'associen a una baixa incidència d'hipoglucèmia excepte si s'administren de forma conjunta amb insulina o sulfonilurees. Això és degut a que els transportadors SGLT2 i SGLT1 no inhibits pel fàrmac reabsorbeixen la glucosa filtrada pel glomèrul a mida que la glucèmia va disminuint(40).

La glucosúria associada a la inhibició de SGLT2 dóna lloc a diüresi osmòtica i pèrdua calòrica que produeixen una discreta disminució de tensió arterial i de pes (2-6 mmHg i 2-3 kg respecte a placebo, respectivament)(41).

Seguretat i efectes adversos

En els assaigs clínics amb inhibidors del SGLT2 s'ha observat un augment de la incidència d'infeccions genitals, més freqüents en dones (10-15%). L'augment de risc d'infecció de tracte urinari no s'ha reportat de forma tan consistent. La majoria d'episodis d'infecció genitourinària són únics, d'intensitat lleu o moderada i responen al tractament habitual(42).

El volum urinari augmenta de forma discreta (200-400 ml/dia). S'ha de tenir precaució amb el seu ús en pacients amb risc de depleció de volum (ancians, ús concomitant de diürètics)(43).

S'han reportat casos de càncer de bufeta en pacients que han participat en assaigs clínics amb dapaglifozina. Un metaanàlisi de 21 estudis(44) mostra que es van diagnosticar 9 casos de càncer vesical en 5936 pacients tractats amb dapaglifozina respecte 1 cas en 3403 individus dels grups control. Tots els casos es van produir en persones de més de 60 anys, un 80% eren fumadors i en 8 dels 9 casos les manifestacions clíniques van començar abans dels sis mesos de l'inici del tractament amb dapaglifozina, suggerint que possiblement aquests pacients tenien càncer preexistent.

DIABETIS AVUI

S'han notificat casos de cetoacidosis en pacients diabètics tipus 1 (indicació no aprovada) i 2 tractats amb inhibidors del SGLT2(45). La incidència de cetoacidosis en els assaigs clínics en pacients diabètics tipus 2 amb els diferents inhibidors del SGLT2 és baixa (< 0,1% de pacients). En molts dels pacients la presentació va ser atípica, amb un ascens moderat de la glucèmia, la qual cosa pot retardar el diagnòstic. El mecanisme subjacent no està ben establert però s'han descrit diversos factors que poden contribuir-hi com la possible reducció de la dosi d'insulina en pacients tractats amb insulina secundària al descens de glucèmia induït pels inhibidors del SGLT2. La reducció dels nivells d'insulina circulants resultant podria augmentar la lipòlisi i la cetogènesi. Els pacients que podrien ser més susceptibles de presentar aquest efecte secundari serien aquells amb menor reserva d'insulina endògena com els diabètics tipus 1 i els diabètics tipus 2 de més llarga evolució. Un altre potencial mecanisme implicat és l'augment dels nivells de glucagó que s'ha descrit amb aquests fàrmacs i que pot estimular la cetogènesi hepàtica.

S'ha descrit un possible augment de risc de fractures, especialment amb canaglifozina(46). En alguns estudis, canaglifozina s'ha associat a canvis en els nivells de calci urinari, fosfat sèric i de calcidiol. En un assaig clínic aleatoritzat de 26 setmanes amb una extensió de 78 setmanes que va incloure pacients diabètics tipus 2 entre 55 i 80 anys (n=716) es va observar un descens de densitat mineral òssia al fèmur, però no en d'altres localitzacions(47). També s'ha plantejat que la hipotensió ortostàtica que poden produir els inhibidors del SGLT2 pot provocar mareig i caigudes que podrien augmentar el risc de fractures. Es desconeix si altres iSGLT2 s'associen a un augment del risc de fractures. Un assaig clínic aleatoritzat de 50 setmanes amb dapaglifozina en homes i dones postmenopàusiques amb mal control glucèmic amb tractament amb metformina no va mostrar canvis en els marcadors de formació o resorció òssia ni en la densitat mineral òssia(48).

Efectes cardiovasculars

L'any 2015 es va publicar l'estudi EMPA-REG OUTCOME que va avaluar la seguretat cardiovascular d'empaglifozina(49). Es van incloure pacients diabètics tipus 2 amb malaltia cardiovascular(n=7028) que es van aleatoritzar a tractament amb empaglifozina(10 o 25 mg/dia) o placebo. Després d'un seguiment mitjà de 3 anys, empaglifozina es va associar amb una reducció estadísticament significativa de la

DIABETIS AVUI

variable principal (compost de mort cardiovascular, ictus o infart no fatal) respecte al placebo (10,5% vs 12,1%; *hazard ratio* 0,86, IC 95% 0,74-0,99). Aquest efecte era dependent principalment d'una reducció de mort cardiovascular(3,7% vs 5,9%, *hazard ratio* 0,62, IC 95% 0,49-0,77). No hi havia diferències significatives en l'infart o ictus no fatals. Els resultats van ser similars amb 10 i 25 mg d'empaglifozina. La taxa d'hospitalització per insuficiència cardíaca va ser inferior en el grup d'empaglifozina (2,7% vs 4,1%; *hazard ratio* 0,65, IC 95% 0,5-0,85). Comparat amb el grup placebo, els pacients del grup d'empaglifozina tenien una HbA_{1c} inferior(7,8% vs 8,2%) i també van presentar reduccions del pes, tensió arterial i àcid úric. A banda de la significativa reducció de mortalitat cardiovascular en el grup d'empaglifozina, una de les dades que més crida l'atenció d'aquest estudi és que les corbes de supervivència entre els dos grups de tractament es començaven a separar ja als 3 mesos de l'inici de l'estudi i les diferències es van mantenir durant els 3 anys de seguiment. Aquest fet indica que és poc probable que l'efecte d'empaglifozina en el control glucèmic, lípids i/o tensió arterial hagi contribuït de forma significativa als beneficis cardiovasculars (a més, les diferències entre els dos grups es aquests paràmetres van ser discretes). S'han proposat diversos mecanismes que podrien contribuir als resultats de l'estudi: reducció del volum plasmàtic i la precàrrega cardíaca, hemoconcentració i augment d'hematòcrit que milloraria l'oxigenació miocàrdica o canvis en el metabolisme cel·lular(50). Com hem comentat prèviament aquests estudis de seguretat cardiovascular s'han dut a terme en població d'alt risc cardiovascular i no sabem si els resultats es poden extrapolar a la població diabètica en general. Tampoc es coneix si altres inhibidors del SGLT2 tenen efectes similars. S'estan duent a terme que avaluaran els efectes cardiovasculars dels altres agents del grup.

Recentment s'han publicat els resultats de l'estudi EMPA-REG relatius a complicacions microvasculars(51). Comparat amb el grup placebo, en el grup d'empaglifozina es va produir una reducció del risc de complicacions microvasculars (avaluades com un compost de tractament de fotocoagulació retiniana, hemorràgia vítria, ceguesa secundària a diabetis i empitjorament o aparició de nefropatia). Aquesta reducció de risc era secundària a una reducció del risc de nefropatia(definit com progressió a macroalbuminúria, augment del doble o més de la creatinina, inici de tractament substitutiu renal o mort de causa renal; 12,7% vs 18,8%, *hazard ratio* 0,61,

DIABETIS AVUI

IC 95% 0,53-0,7). Hi havia una reducció de risc de cada component individual de la variable composta excepte per la mort de causa renal, possiblement perquè les morts de causa renal van ser molt poc freqüents. Tal i com hem comentat en relació a les dades cardiovasculars, és poc probable que l'efecte d'empaglifozina en el control glucèmic, lípids i/o tensió arterial hagi contribuït de forma significativa a aquest efecte renoprotector, ja que la diferència de risc va ser precoç i, a més, les diferències entre els dos grups es aquests paràmetres van ser discretes), suggerint un possible efecte renoprotector directe d'empaglifozina(52).

Les agències reguladores (EMA i FDA) han alertat d'un augment de la incidència d'amputacions d'extremitats inferiors en pacients tractats amb canaglifozina a l'estudi CANVAS(53). L'estudi CANVAS és un estudi aleatoritzat, controlat amb placebo, dissenyat per avaluar la seguretat cardiovascular de canaglifozina en pacients diabètics amb control glucèmic subòptim i elevat risc cardiovascular. En aquest estudi es van aleatoritzar un total de 4330 pacients a tres branques de tractament: canaglifozina 100 mg, canaglifozina 300 mgr o placebo. A la monitorització d'efectes adversos greus s'ha observat un augment de la incidència d'amputacions no traumàtiques a membres inferiors amb canaglifozina 100 i 300 mgr (3,3% i 2.4%) respecte al grup placebo (1,3%). La incidència anual d'amputacions de membres inferiors va ser de 7,3, 5,4 i 3 per 1000 pacients-any amb canaglifozina 100 mg, canaglifozina 300 mg i placebo, respectivament. La localització de les amputacions va ser similar en els tres grups i van ser concordants amb les que es produeixen en pacients diabètics, sent els dits dels peus els més afectats. Es desconeix el mecanisme causal tot i que es considera que la depleció de volum podria jugar-hi un paper. El fet que la major freqüència d'amputacions s'observi amb la dosi més baixa de canaglifozina suggereix que aquest potencial efecte no seria dosi-depenent. En estudis previs amb canaglifozina no s'havia observat una major incidència d'amputacions respecte als pacients tractats amb un comparador. Hem de tenir en compte que l'estudi CANVAS es realitza amb pacients d'elevat risc cardiovascular. L'avaluació de risc continua en curs i les agències reguladores han sol·licitat informació sobre aquest efecte advers amb la resta de fàrmacs del grup (dapaglifozina i empaglifozina). Es recomana vigilar que l'estat d'hidratació sigui l'adequat, particularment en pacients amb factors de risc d'amputació (amputacions prèvies,

DIABETIS AVUI

vasculopatia perifèrica o neuropatia). Com a mesura de precaució es pot considerar la interrupció del tractament amb canaglifozina en cas d'aparició de complicacions als membres inferiors fins que es resolguin.

Conclusions

Hem revisat tres nous grups de fàrmacs pel tractament de la DM2 que poden millorar el control glucèmic amb beneficis respecte altres opcions terapèutiques en el control de pes i el risc d'hipoglucèmia, facilitant la individualització del tractament de la diabetis tipus 2. Alguns d'aquests fàrmacs han mostrat beneficis en aspectes amb molta rellevància clínica com són la reducció de mortalitat, del risc de malaltia cardiovascular o de nefropatia. Per contra, tenen la limitació del seu cost econòmic i que són d'introducció relativament recent de manera que la relació risc/benefici a llarg termini no és del tot ben coneguda.

DIABETIS AVUI

BIBLIOGRAFIA

1. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2011; 2:101-121.
2. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 728-742.
3. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001;50:609-613.
4. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins:GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132: 2131-2157.
5. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18.
6. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open* 2015;5:e005892.
7. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014;4:e005442.
8. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e1369.
9. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239-1246
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
11. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
12. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232–242.
13. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-156.
14. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Eng J Med* 2014;370:794-797.
15. Chaicha-Brom T, Yasmeen T. DPP-IV inhibitor-associated arthralgias. *Endocr Pract* 2013;19:377-381.
16. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying

- after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2719-2725.
17. Jódar E. Características y tipos de agonistas del receptor de GLP-1. Una oportunidad más para la individualización terapéutica. *Med Clin* 2014; 144(Supl 2): 12-17.
 18. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-1250.
 19. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*, 2011;60:1561-1565.
 20. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD006423.
 21. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.
 22. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374:39-47.
 23. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:289-297.
 24. Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook RD, Zhong J, et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. *Am J Hypertens*. 2014;27:130-139
 25. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37:225-241.
 26. Klein E, Henry RR, Malloy J, Griffin P, Zhou M, Iqbal N. DURATION-1 extension: efficacy and tolerability of exenatide once weekly over 6 years in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014;57:S39.
 27. Harris KB, McCarty DJ. Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6:3-18.
 28. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle Ret al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014 ;64:731-737.
 29. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151:1473-1486
 30. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
 31. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.

32. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
33. Escalada FJ, Salvador FJ. Inhibidores de la reabsorción renal de glucosa: una nueva opción terapéutica para el tratamiento de la diabetes. *Av Diabetol* 2010; 26: 448-450.
34. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12:230-238
35. Pérez G, González O, Cano M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus 2. *Nefrología* 2010; 30:618-625
36. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy. *BMJ Open* 2012;2:e001007.
37. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-657.
38. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:510-516
39. Stein P, Berg JK, Morrow L, Polidori D, Artis E, Rusch S, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism.* 2014; 63:1296–1303.
40. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:140-151
41. Makewski C, Bakris GL. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 429-430.
42. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-136
43. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, et al.) Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens* 2014 ;16:875-882.
44. Ptaszynska A, Cohen SM, Messing EM, Reilly TP, Johnsson E, Johnsson K. Assessing Bladder Cancer Risk in Type 2 Diabetes Clinical Trials: the Dapagliflozin Drug Development Program as a 'Case Study'. *Diabetes Ther.* 2015 ;6:357-375.
45. Taylor SI, Blau ej, Rother KI. Perspective: SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2849-2852
46. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 ;101:157-166.
47. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:44-51.
48. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:990-999.
49. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 ;373:2117-2128.
50. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1108-1114.

51. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 ;375:323-334.
52. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care.* 2016 ;39 Suppl 2:S165-171.
53. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Maig de 2016. (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_10-canaglifozina.htm).

DIABETIS AVUI

Fàrmac	Posologia	Eliminació	Ajust dosi en insuficiència renal		Selectivitat DPP-4 vs altres enzims	Inhibició DPP-4
			FG30-50ml/min	FG <30		
Sitagliptina	100mg cada 24h vo	Renal 87%	1/2 dosi	1/4 dosi	Elevada	97%
Vildagliptina	50 mg cada 12h vo	Renal 85%	1/2 dosi	1/2 dosi	Moderada	95%
Saxagliptina	5 mg cada 24h vo	Renal 75%	1/2 dosi	1/2 dosi	Moderada	80%
Linagliptina	5 mg cada 24h vo	Biliar 80%	No requereix ajust	No requereix ajust	Moderada	80%
Alogliptina	25 mg cada 24h vo	Renal 76%	1/2 dosi	1/4 dosi	Elevada	90%

Taula 1. Característiques del inhibidors dpp-4

DIABETIS AVUI

	AgGLP-1 Acció curta		AgGLP-1 Acció llarga			
Fàrmac	Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Exenatida-LAR	Albiglutida	Dulaglutida
Modificació farmacocinètica	Modificació aminoàcids		Unió no covalent albúmina plasmàtica	Microesferes biodegradables	Unió covalent albúmina plasmàtica	Unió fragment FC de IgG
Vida mitjana plasmàtica	2-4h		12h-dies			
Posologia	Subcutània 5-10 mcg cada 12 hores	Subcutània 10-20 mcg cada 24 hores	Subcutània 0,6-1,2-1,8 mg cada 24 hores	Subcutània 2mg cada setmana	Subcutània 30-50 mg cada setmana	Subcutània 0,75-1,5 mg cada setmana

Taula 2. Característiques dels agonistes del GLP1

DIABETIS AVUI

Fàrmac	Posologia	Ús en insuficiència renal		
		Inici	Manteniment	Interrupció
Dapaglifozina	10 mgr cada 24 vo	FG≥60 ml/min	FG≥60 ml/min	FG<60 ml/min
Empaglifozina	10/25 mg cada 24h vo	FG≥60 ml/min	FG≥45 ml/min (dosi 10 mg)	FG<45 ml/min
Canaglifozina	100/300 mg cada 24h vo	FG≥60 ml/min	FG≥45 ml/min (dosi 100 mg)	FG<45 ml/min

Taula 3. Característiques dels isglT2.