

Serie

Hipoglucemiantes en Diabetes

Nuevos Enfoques en el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2

Diabetes Therapy
11:2465-2476, Sep 2020

Mejoras en el Tratamiento Inicial de la Diabetes Tipo 2 de Inicio Juvenil

Diabetes, Obesity and Metabolism
23(1):245-251, Ene 2021

Comentario crítico
Dra. Carla Musso



Nuevos Enfoques en el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2

Los objetivos principales del tratamiento de la diabetes tipo 2 son prevenir todas las complicaciones crónicas que afectan a la calidad de vida del paciente, lo que implica controlar la glucemia y tratar los factores de riesgo cardiovascular presentes.

Intensificación del tratamiento gradual para evitar la inercia clínica

Los objetivos principales del tratamiento de la diabetes tipo 2 (DBT2) son prevenir todas las complicaciones crónicas que afectan a la calidad de vida del paciente, lo que implica controlar la glucemia y tratar los factores de riesgo cardiovascular presentes. Los tratamientos que apuntan a la disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) son fundamentales para lograr el control de la enfermedad y la prevención de las complicaciones antes mencionadas y de la mortalidad prematura.

La estrategia de primera línea para el cuidado de la enfermedad es la monoterapia con metformina y medidas relacionadas con el estilo de vida, como una mejora en la nutrición y el ejercicio con el objetivo clínico de alcanzar niveles de HbA_{1c} menores del 7.0%.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con HbA_{1c} entre 8.0% y 8.5% al momento del diagnóstico no alcanzan los niveles sugeridos. Además, los fracasos terapéuticos posteriores al diagnóstico suelen deberse a una intervención que no llegó a tiempo. Un número significativo de pacientes recién diagnosticados no reciben una intensificación del tratamiento dentro de los 6 meses del fracaso del tratamiento con metformina inicial.

Este fracaso se debe a numerosos factores, y los pacientes con diabetes suelen subestimar la importancia del control glucémico y el pronóstico de la enfermedad.

La falla para iniciar o intensificar el tratamiento a tiempo es conocida como inercia clínica, y expone a los pacientes a una elevación de los valores de HbA_{1c} a largo plazo, con un impacto negativo en el pronóstico.

Estrategia combinada temprana para la DBT2

La paradoja del abordaje de la diabetes consiste en que el tratamiento farmacológico temprano es menos complejo que el abordaje tardío, aunque la falta de síntomas precoces lleva a una complacencia, tanto para los pacientes como para los médicos. La disminución progresiva de la función de las células beta pancreáticas y el aumento de la glucemia son características claves de la DBT2.

Se requiere el empleo de una combinación de fármacos con distintas dianas terapéuticas para lograr niveles óptimos de glucemia, evitar o postergar la falla de las células beta y mantener el control glucémico. Sin embargo, hasta hace relativamente poco tiempo, las guías clínicas sugerían que el tratamiento combinado fuera administrado a pacientes con valores de HbA_{1c} mayores del 8.5%.

Otro aspecto de la terapia combinada es la modificación de la enfermedad, entendida como una alteración del curso clínico progresivo más frecuentemente observado.

Un estudio a gran escala inglés ha demostrado que la monoterapia no logra un control glucémico adecuado a largo plazo y requiere una combinación de otros agentes hipoglucemiantes. Por este motivo, la implementación temprana de la monoterapia provee períodos mayores de valores de HbA_{1c} estables y retrasa la necesidad de un tratamiento intensivo, con la consiguiente disminución de las complicaciones crónicas.

El estudio VERIFY (*Vildagliptin Efficacy in Combination with metfoRmin For early treatment of type 2 diabetes*), que evaluó la eficacia de la vildagliptina en combinación con la metformina en el tratamiento de la DBT2, provee la mayor cantidad de evidencia respecto de la optimización del tratamiento de esta enfermedad. La hipótesis de este estudio fue que el inicio del tratamiento combinado mejoraría el control glucémico durante un período de al menos 5 años, en comparación con la monoterapia estándar con metformina. La combinación de vildagliptina y metformina fue considerada debido a su perfil de seguridad y a los modos de acción complementarios de sus dos componentes, que reducen la producción hepática de glucosa. Los pacientes incorporados a este estudio tenían una edad entre 18 y 70 años y un índice de masa corporal (IMC) entre 20 y 40 kg/m², con un estadio de la enfermedad relativamente temprano (diagnóstico dentro de los 24 meses previos). El 40% de los pacientes no eran caucásicos y más de la mitad eran mujeres.

Estrategias para un éxito inicial temprano

El abordaje de la diabetes debería apuntar a lograr un control glucémico temprano y mantenerlo en el tiempo, y solo esperar a perder este control. La posibilidad de controlar la diabetes desde el punto de vista del diagnóstico, introduce la posibilidad de la remisión de la enfermedad. En los pacientes recientemente diagnosticados, la mantención de los niveles de HbA_{1c} en menos del 6.5% al 7.0% y la minimización de la exposición glucémica serían cruciales para la prevención de complicaciones tardías.

El estudio VERIFY provee una oportunidad para evaluar los beneficios del éxito temprano en el abordaje de la diabetes. A lo largo de 5 años se encontró que la terapia combinada temprana redujo de forma significativa el riesgo relativo (RR) de fracaso terapéutico inicial (HbA_{1c} mayor del 7.0%) en un 49% (RR: 0.51, intervalo de confianza [IC] 95%: 0.45 a 0.58, $p < 0.0001$) y aumentó el período de glucemia controlada a más del doble, en comparación con la terapia con metformina inicial (61.9 meses frente a 36.1 meses).

La exposición glucémica fue significativamente menor durante el estudio; los pacientes que recibieron la terapia combinada inicial temprana tuvieron niveles de HbA_{1c} menores del 7.0%, e inclusive menores del 6.5% y 6.0% que en los pacientes que recibieron monoterapia.

Ambos grupos de enfermos tuvieron tolerabilidad y seguridad similar, con tasas similares de eventos hipoglucémicos y cambios en el peso corporal.

Importancia de la mantención del control glucémico

El control glucémico temprano puede aliviar el riesgo de la progresión de la enfermedad y reducir la predisposición a complicaciones cardiovasculares y diabetes, siempre y cuando se mantenga en el tiempo. Los médicos no deberían reducir la intensidad del tratamiento o discontinuarlo luego de una reducción de la HbA_{1c} en pacientes prediabéticos o con niveles de glucemia cercanos a los normales. Para compararlo con la pérdida de peso, los individuos que reducen su peso y alcanzan niveles normales de IMC no deberían abandonar los hábitos adquiridos luego de alcanzar el objetivo.

En el estudio VERIFY, los pacientes que recibieron metformina como monoterapia pasaron a recibir metformina y vildagliptina luego del primer fracaso terapéutico. La terapia combinada temprana también redujo el tiempo hasta el fracaso terapéutico secundario en un 26% (*hazard ratio* [HR]: 0.74, IC 95%: 0.63 a 0.86, $p < 0.0001$). Esto sugiere que la normalización temprana de la

glucemia tendría un efecto posterior en la progresión de la enfermedad. Es necesario también evaluar si esta mejora se traduce en una reducción a largo plazo del riesgo cardiovascular y microvascular, aunque es alentador el retraso en el requerimiento de insulina.

Aplicación de una estrategia temprana en la práctica clínica

Los tratamientos combinados tempranos permiten a los pacientes recientemente diagnosticados con diabetes un nuevo paradigma de tratamiento. Los resultados de este estudio sugieren que una combinación temprana es aceptable, beneficiosa y de fácil administración por el médico. Al poner estos principios en práctica, se debe realizar un cambio de enfoque en todos los aspectos del tratamiento de la diabetes, desde el hallazgo de un caso temprano y su diagnóstico hasta el inicio del tratamiento y su seguimiento continuo.

Para lograr una terapia combinada temprana de la enfermedad se deben implementar procedimientos adecuados que permitan detectar la enfermedad de forma precoz. Son necesarios programas de detección y concientización sobre la enfermedad con un enfoque multidisciplinario.

Los proveedores de salud pueden tener algunos desafíos al momento de justificar la continuación de un régimen de tratamiento cuando el control glucémico fue alcanzado y la remisión de la enfermedad es aparente. Los costos iniciales de la terapia combinada son mayores que los de la terapia gradual,



Figura 1. Los 6 principios más importantes para la implementación exitosa de una estrategia combinada temprana.

aunque las mejoras en el control glucémico alcanzadas con un tratamiento combinado pueden reducir, a largo plazo, los costos asociados con las complicaciones de la enfermedad. Además, los nuevos fármacos contra la diabetes, como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, han demostrado ser eficaces en cuanto a su costo, en comparación con otros agentes como la insulina, las sulfonilureas y las tiazolidindionas. Es necesario concientizar sobre los beneficios del control continuo de la enfermedad y sostenido en el tiempo a los pacientes, médicos y responsables de las políticas sanitarias.

Conclusiones

El tratamiento combinado temprano es el comienzo de una nueva etapa en el abordaje intensivo de la DBT2. Las experiencias recogidas en el estudio VERIFY han llevado a que las asociaciones de diabetes, como la *American Diabetes Association* y la *European for the Study of Diabetes*, más importantes sugieran el empleo de la terapia combinada inicial en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Esta información, junto con los cambios mencionados en las guías clínicas, contribuirá a un mejor tratamiento de la enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Título original: Insights from VERIFY: Early Combination Therapy Provides Better Glycaemic Durability than a Stepwise Approach in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes

Autores: Matthews D, Del Prato S, Paldánus P y colaboradores

Institución: Oxford University, Oxford, Reino Unido; University of Pisa, Pisa, Italia

Fuente: Diabetes Therapy 11:2465-2476, Sep 2020

Mejoras en el Tratamiento Inicial de la Diabetes Tipo 2 de Inicio Juvenil

La mayoría de las personas con diabetes tipo 2 son adultos de edad mediana y mayores de 65 años de edad. Cerca del 16% de estos pacientes tiene diabetes de inicio juvenil diagnosticada antes de los 40 años.

Introducción

La mayoría de las personas con diabetes tipo 2 (DBT2) son adultos de mediana edad y mayores de 65 años. Cerca del 16% de estos pacientes tiene diabetes de inicio en la juventud (DIJ) diagnosticada antes de los 40 años. La prolongada duración de la enfermedad y el control subóptimo de los factores de riesgo cardiometabólico coloca a todos estos pacientes en un subgrupo de alto riesgo de complicaciones prematuras y mortalidad aumentada.

Algunos ensayos clínicos han demostrado el impacto de la medicación hipoglucemiante en los resultados cardiovasculares en pacientes mayores de 60 años.

La falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo puede contribuir a la intensificación de la enfermedad en pacientes con DIJ, lo que provoca no solo complicaciones a largo plazo sino, además, una aceleración en la falla de las células beta pancreáticas, lo que dificulta el tratamiento.

El estudio VERIFY (*Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of type 2 diabetes*) estudió la combinación de metformina y vildagliptina en pacientes diabéticos recientemente diagnosticados. Esta estrategia de incorporación permite evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento combinado temprano en pacientes con DIJ, en comparación con aquellos con diabetes de inicio tardío (DIT).

Metodología

El estudio VERIFY fue de diseño aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que incorporó pacientes diabéticos de etnias múltiples, con el objetivo de explorar los beneficios de la terapia combinada temprana con metformina y vildagliptina (50 mg diarios) en comparación con la monoterapia con metformina. Se incorporaron pacientes con un índice de masa corporal (IMC) de 22 a 40 kg/m² y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 6.5% al 7.5%. Los pacientes que pudieron tolerar una dosis de 1000 mg de metformina diarios fueron aleatorizados, en proporción 1:1, a uno de los dos grupos de tratamiento. Luego, la totalidad de los pacientes recibieron la terapia combinada antes mencionada.

Se estratificó la población del estudio entre DIJ y DIT, con un valor de corte de 40 años de edad, y se evaluaron los efectos dependientes del tiempo de las dos estrategias. Se consideró un fracaso terapéutico inicial si los valores de HbA_{1c} eran del 7.0% en dos visitas consecutivas separadas por 13 semanas, y el fracaso secundario si los valores de HbA_{1c} eran del mismo nivel, pero en pacientes con tratamiento combinado.

Se estimó el efecto de las estrategias de tratamiento con el

tiempo para el fracaso terapéutico, mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se incorporaron 2001 pacientes, de los cuales el 9.3% (186) tenía DIJ. Dentro de este subgrupo, 96 recibieron terapia combinada temprana. El resto de los pacientes (1815; 90.7%) tenían DIT, de los cuales 902 recibieron la terapia combinada temprana.

Los pacientes con DIJ tuvieron un peso corporal más bajo que aquellos con DIT (80.6 kg frente a 84.6 kg) y eran predominantemente asiáticos; también fueron menos propensos a completar el estudio (68.8% frente a 81% de aquellos con DIT).

Entre los individuos con DIJ, el 50.5% de los pacientes tratados con la terapia combinada temprana, en comparación con el 73.3% de aquellos que recibieron la monoterapia, alcanzaron el objetivo principal ($p = 0.0006$). En el grupo de DIT, estos valores fueron del 42.9% y 61.0%, respectivamente ($p < 0.001$). El tiempo para el fracaso terapéutico en los pacientes que recibieron la terapia combinada fue de 41.9 meses, frente a 26.9 meses en el grupo tratado con monoterapia.

La reducción del riesgo para fracaso terapéutico inicial con la terapia combinada frente a la monoterapia fue similar entre ambos grupos (*hazard ratio* [HR]: 0.52, intervalo de confianza [IC] 95%: 0.36 a 0.76, y HR: 0.54, IC 95%: 0.48 a 0.62).

Pasados los 5 años, el 35.5% de los pacientes con DIJ que recibieron la terapia combinada temprana tuvieron un fracaso terapéutico secundario; esta proporción fue del 58.9% en el grupo de monoterapia ($p = 0.0035$). En el grupo de pacientes con DIT, estas proporciones fueron del 30.2% y 36.0%, respectivamente ($p = 0.0009$).

A lo largo del seguimiento los pacientes con DIJ tuvieron más probabilidades de mantener niveles de HbA_{1c} por debajo del 7% con el tratamiento combinado que con la monoterapia (54.8% y 33.3%, respectivamente). En el caso de aquellos con DIT se vio una situación similar (63.7% y 59%, en el mismo orden).

No se detectaron cambios en los valores de función renal o en el peso corporal en ninguno de los grupos de pacientes.

No se observaron eventos adversos moderados o graves y ningún evento registrado llegó a una discontinuación del tratamiento.

Discusión

En este subanálisis del estudio VERIFY, se comprobó que el tratamiento con una combinación de metformina y vildagliptina mejoró la duración del control glucémico en pacientes con DIJ y DIT, en comparación con la monoterapia, en un tratamiento gradual.

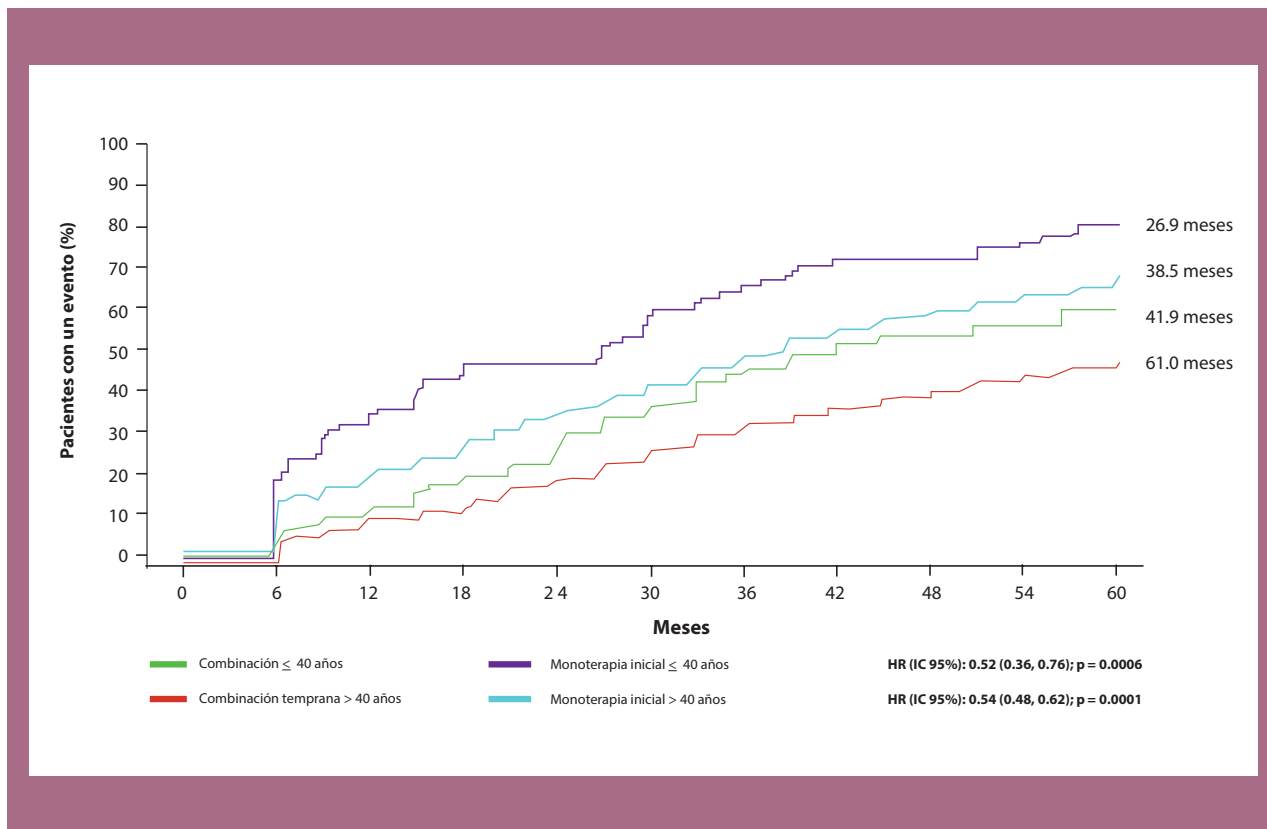


Figura 1. Tiempo para el fracaso terapéutico primario en pacientes con DIT y DIJ aleatorizados a tratamiento combinado con vildagliptina y metformina frente a monoterapia con metformina seguida del tratamiento combinado en caso de deterioro glucémico.

La combinación en pacientes con DIJ redujo el riesgo de fracaso terapéutico primario en un 50%, mientras que en enfermos con DIT la reducción del riesgo de fracaso secundario fue del 48%. El fracaso secundario observado marca el umbral de la necesidad de un tratamiento con agentes hipoglucemiantes adicionales, como la insulina.

El momento de iniciación de una terapia con insulina suele quedar a criterio del médico tratante.

En este ensayo clínico, el objetivo principal fue evitar el deterioro glucémico, aunque no todos los pacientes recibieron insulina luego de un fracaso secundario, a pesar del deterioro. Por este motivo, la cantidad de pacientes que recibieron insulina no tuvo diferencias significativas entre los dos tratamientos.

Una alta proporción de los pacientes con DIJ requirieron tratamientos adicionales, en comparación con aquellos con DIT, durante el quinquenio en el que se realizó el seguimiento, aunque los primeros tuvieron una probabilidad mayor de tener valores de HbA_{1c} menores que el 7.0%, con respecto a los segundos. Estos resultados destacan la eficacia del tratamiento temprano combinado en pacientes con diagnóstico reciente, con un beneficio proporcionalmente superior.

Cerca del 10% de los pacientes diagnosticados eran menores de 40 años, y la mayoría era de origen asiático. Esto explicaría el menor IMC en el grupo de DIJ. Además, los pacientes de este grupo tuvieron mayor tasa de discontinuación del tratamiento y

abandono del estudio. Estos enfermos suelen presentar desafíos en la práctica clínica diaria, como falta de adherencia al tratamiento y a las visitas médicas de seguimiento, debido a razones personales o laborales.

La reducción de la secreción de insulina de fase temprana y la falta de supresión del glucagón son características en la DBT2, y pueden ser corregidas con terapias basadas en incretinas. Una vez que se instala la glucotoxicidad, la falla de las células beta puede acelerarse, con lo que es necesaria una intervención temprana para reducir la carga glucémica.

El uso temprano de metformina combinada con otros fármacos demostró un control glucémico mejorado respecto de la monoterapia, en pacientes mayores de 50 años, con valores de HbA_{1c} superiores al 7.5%. El estudio VERIFY es el primero en mostrar los beneficios a largo plazo de este enfoque terapéutico en pacientes recientemente diagnosticados, con un rango amplio de HbA_{1c}.

La mayoría de las guías clínicas hacen referencia a objetivos de tratamiento adecuados para cada paciente, en particular sobre la base de su perfil clínico, las necesidades y las comorbilidades. Se suele indicar una terapia combinada si los valores de HbA_{1c} son superiores en 1.5% por encima del objetivo individualizado.

Los resultados del estudio VERIFY alientan la actualización de estas guías clínicas, que ahora han incorporado la posibilidad de una terapia combinada dentro de los algoritmos de tratamiento inicial.

El análisis de este estudio no demostró heterogeneidad en la respuesta glucémica y la durabilidad entre los subgrupos; en este subanálisis en particular se encontró que la durabilidad fue similar entre los pacientes con DIJ y DIT, con una mejora superior en los pacientes con fracaso secundario del grupo DIJ. Estos resultados se suman a la información que indica que la terapia combinada inicial y temprana es beneficiosa, independientemente de la edad al momento del diagnóstico.

Los eventos hipoglucémicos y la ganancia de peso son los factores de mayor peso al momento de evaluar la adhesión a un tratamiento para el control glucémico. Este subanálisis ha

demostrado que, en los pacientes con DIJ, el deterioro glucémico disminuye su progresión en el grupo que recibió la terapia combinada, en comparación con la monoterapia. Se espera que estos hallazgos reduzcan la carga glucémica y generen beneficios a largo plazo.

En conclusión, los pacientes con DIJ recientemente diagnosticada, con valores de HbA_{1c} entre 6.5% y 7.5% que recibieron una estrategia temprana combinada a base de metformina y vildagliptina, tuvieron un control glucémico sostenido en el tiempo y un retraso en la intensificación del tratamiento hipoglucemiante, en comparación con el abordaje secuencial de metformina seguida por la incorporación de vildagliptina.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Título original: Early Combination Therapy Delayed Treatment Escalation in Newly Diagnosed Young-onset Type 2 Diabetes: A Subanalysis of the VERIFY Study

Autores: Chan J, Paldanius P, Del Prato S y colaboradores

Institución: The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; University of Helsinki, Helsinki, Finlandia; University of Pisa, Pisa, Italia

Fuente: Diabetes, Obesity and Metabolism 23(1):245-251, Ene 2021

Comentario crítico

La importancia de implementar un tratamiento simultáneo y precoz

Dra. Carla Musso

Médica endocrinóloga; Coordinadora de diabetes de la Fundación Favalaro; Miembro del Consejo de la Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La diabetes, enfermedad crónica, progresiva y multifactorial requiere de un control continuo, así como de la toma de decisiones; por ello, para el médico tratante es imperativo evitar la inercia terapéutica, y para el paciente, lograr la adhesión a las medidas implementadas.

Si pensamos en la fisiopatología de la diabetes, debemos indicar medicación que, al actuar por diferentes mecanismos, tenga impacto tanto en la insulinoresistencia que caracteriza al paciente con diabetes tipo 2 como en la insulino secreción, para lograr los objetivos de buen control. Dado que la diabetes se asocia con enfermedad cardiovascular como primera causa de

muerte y con complicaciones microvasculares, como retinopatía, nefropatía y neuropatía, la forma de evitar dichas complicaciones implica una mirada más allá de la glucemia, controlando objetivos de lípidos, presión arterial y peso corporal (Figura 1). Cuando nos planteamos el abordaje del paciente con diabetes, la metformina ha demostrado ser el agente de elección para el inicio de la farmacoterapia, en forma conjunta con el cambio de hábitos, que implica un plan de alimentación saludable y actividad física. La metformina actúa a nivel molecular disminuyendo la insulinoresistencia a nivel hepático y muscular, de manera que preserva la función mitocondrial, disminuye la pro-

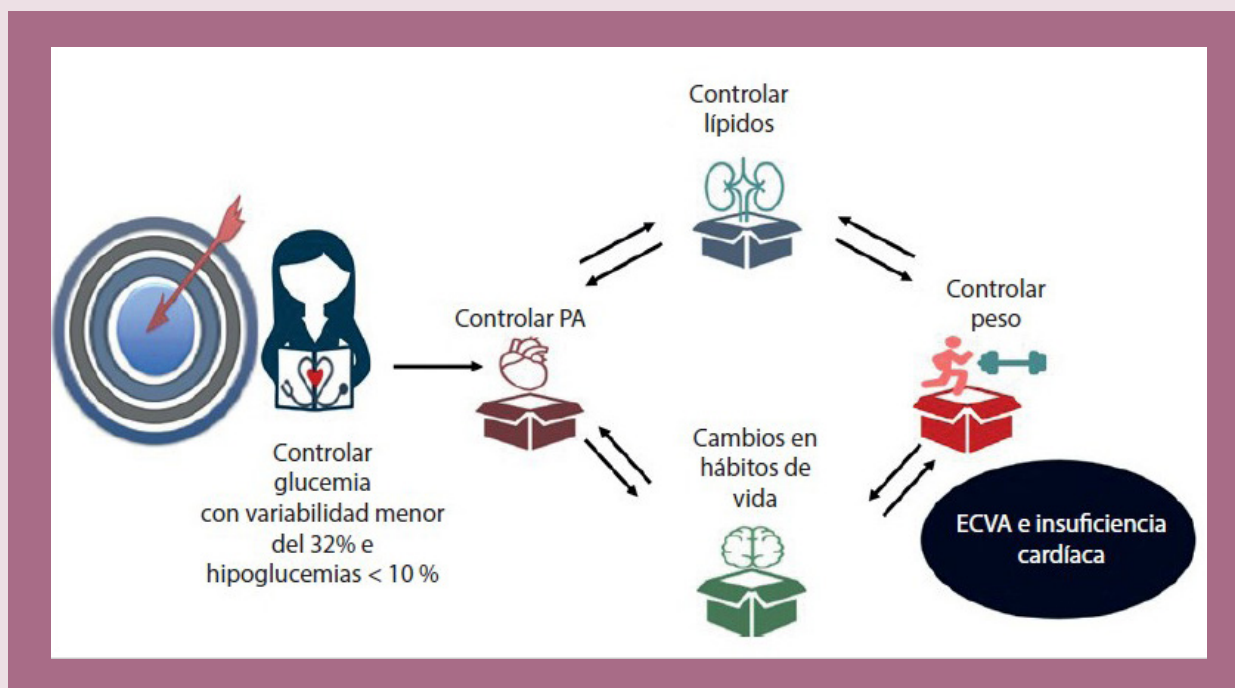


Figura 1. Control de factores de riesgo en pacientes con diabetes.

ECVA, enfermedad cardiovascular; PA, presión arterial.

Fuente: Dra. Carla Musso.

ducción hepática de glucosa y aumenta la lipólisis, lo cual se suma a los efectos pleiotrópicos a nivel endotelial, los efectos protectores del envejecimiento y del deterioro cognitivo, con lo que demuestra un amplio espectro de acción.

Si bien el concepto de tratamiento secuencial en función del valor de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) es el que predomina, estudios recientes han demostrado que la asociación de metformina con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) en forma temprana y simultánea, tiene un papel importante para preservar la funcionalidad de la célula beta. El estudio VERIFY (sobre la eficacia de la vildagliptina en combinación con metformina para el tratamiento precoz de la diabetes tipo 2), como también el subestudio de este, han puesto en evidencia lo antes mencionado. Estos resultados se deben a que, a los efectos de la metformina, se suman los de los iDPP-4.

Entre los efectos beneficiosos de los iDPP-4, además del control de la glucemia con descenso de los valores de HbA_{1c} , han sido descritos los efectos antiinflamatorios, tanto a nivel del endotelio como del tejido adiposo, con la modulación del sistema inmunitario innato, el clivaje y la desactivación de péptidos inmunorreguladores que estimulan la secreción de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como la fagocitosis. Por este mecanismo, que lo ejercen en forma dual (dependiente e independientemente del receptor de GPL-1), generan beneficios cardiovasculares y de renoprotección.

Los iDPP-4 pueden implementarse como monoterapia inicial, como segundo fármaco después de la metformina, asociados con metformina como terapia inicial, como tercer agente asociados con dos antidiabéticos orales (ADO) con mecanismos de acción complementarios o junto con insulina. Pueden administrarse a cualquier edad e independientemente del tiempo de evolución de la diabetes, aportando un perfil pleiotrópico atractivo sin aumentar el riesgo de pancreatitis ni de cáncer de páncreas. Cabe agregar que existen iDPP-4 que pueden indicarse en pacientes que cursan cualquier estadio de insuficiencia renal o hepática (linagliptina y teneligliptina).

La elección de la medicación añadida a la metformina se basa en la clínica, las características del paciente y el objetivo glucémico a alcanzar, conociendo la eficacia de cada grupo de antidiabéticos con respecto a la HbA_{1c} .

Al evaluar la asociación de metformina con iDPP-4 se destacan las ventajas de dicha combinación en cuanto a seguridad, tolerabilidad, bajo riesgo de hipoglucemia y neutralidad con respecto al peso corporal.

No se debe retrasar la intensificación del tratamiento para pacientes que no cumplen los objetivos propuestos, por lo que nos debemos replantear, en función de los resultados del estudio mencionado, la implementación de tratamientos simultáneos y tempranos con el fin de lograr objetivos de buen control.

Bibliografía

Ahrén B. DPP-4 inhibition and the path to clinical proof. *Frontiers in Endocrinology* 10(376), 2019.
 Bae E.J. DPP-4 inhibitors in diabetic complications: role of DPP-4 beyond glucose control. *Arch Pharm Res* 39(8):1114-1128, 2016.
 Giaccari A, Solini A, Frontoni S, Del Prato S. Metformin

benefits: another example for alternative energy substrate mechanism? *Diabetes Care* 44:647-654, 2021.

Kawanami D, Takashi Y, Takahashi H, Motonaga R, Tanabe M. Renoprotective effects of DPP-4 inhibitors. *Antioxidants* 10(2):246, 2021.

Nangaku M, Wanner C. Not only incretins for diabetic kidney disease—beneficial effects by DPP-4 inhibitors. *Kidney International* 99:318-322, 2021.

Yazbeck R, Jaenisch SE, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: applications in innate immunity? *Biochemical Pharmacology* 188(2021):114517, 2021.