

# Explorando nuevas opciones

## farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus

*Exploring new pharmacological options in the treatment of diabetes mellitus*

Cristóbal Espinoza Díaz, MD<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Silvia Basantes Herrera, MD<sup>1,3,4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9909-8073>, Johanna Toala Guerrero, MD<sup>1,5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6288-5225>, Paola Barrera Quilligana, MD<sup>1,6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2735-6704>, Paulina Chiluisa Vaca, MD<sup>1,7</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8500-7663>, Patricio Sánchez Centeno, MD<sup>1,8</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5872-3541>, Lucía Calapaquí Gutierrez, MD<sup>1,8</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9581-6333>, Diego Arboleda Flores, MD<sup>1,8</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1699-0785>, Robert Heredia Faz, MD<sup>1,8</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5669-7033>

<sup>1</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré".

<sup>2</sup>Maestrante en epidemiología Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

<sup>3</sup>Máster en Anatomía Clínica. Universidad de Murcia. España.

<sup>4</sup>Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. República del Ecuador.

<sup>5</sup>Médico General. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

<sup>6</sup>Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

<sup>7</sup>Médico General. Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

<sup>8</sup>Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. República del Ecuador.

\*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay, República del Ecuador. Teléfono: 0987714626  
Correo electrónico: [cristocristocristobal@hotmail.com](mailto:cristocristocristobal@hotmail.com)

### Resumen

La diabetes mellitus (DM) representa una de las grandes epidemias de nuestra era, y se prevé que este comportamiento epidemiológico se prolongue durante varias décadas más. Este prospecto toma un tinte alarmante al considerar que en general, sólo un tercio de la población diabética logra alcanzar sus metas de control metabólico de manera consistente. Uno de los principales determinantes de esta falla parece ser la falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos; lo cual a la vez se ha vinculado a frustraciones concernientes a la eficacia y tolerabilidad de las opciones actualmente disponibles. Por ende, la introducción de nuevas alternativas para el tratamiento de la DM es un objeto de estudio prioritario en la investigación biomédica básica y aplicada. Es urgente enriquecer el arsenal farmacológico antidiabético para ofrecer mejores resultados clínicos a esta población de pacientes. En este sentido, recientemente han nacido propuestas innovadoras como los inhibidores SGLT2, los agonistas GLP-1 y nuevas formulaciones de insulina. Además, se han resaltado algunos fármacos misceláneos con actividad significativa sobre la homeostasis de la glicemia que podrían representar la ventana a nuevos tratamientos en el futuro, como la ranolazina y los agentes secuestradores de fosfato. En esta revisión se presenta un resumen del cuerpo de evidencia preclínica y clínica actual en relación a nuevas propuestas de tratamiento farmacológico antidiabético.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, farmacoterapia, farmacología clínica, antidiabéticos.

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) represents one of the greatest epidemics of our era, and this epidemiologic behavior has been projected to continue during several more decades. This prospect becomes alarming when considering that in general, only a third of the diabetic population achieves their metabolic control goals consistently. One of the main determinants of this failure may be the lack of adherence to pharmacologic treatments which may in turn be linked to frustrations concerning the efficacy and tolerability of the options currently available. Thus, the introduction of new alternatives for the treatment of DM is a priority study object in basic and applied biomedical research. Enriching the antidiabetic pharmacologic armamentarium is urgent in order to offer improved clinical results for this patient population. In this regard, innovative proposals have been put forward recently such as SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists, and new insulin formulations. Furthermore, miscellaneous drugs with significant activity on glucose homeostasis have been highlighted and may represent the window for new treatments in the future such as ranolazine and phosphate-sequestering agents. This review presents a summary of the current body of preclinical and clinical evidence on new proposals for antidiabetic pharmacologic treatment.

**Keywords:** diabetes mellitus, pharmacotherapy, clinical pharmacology, antidiabetic drugs.

En la actualidad, se estima que un aproximado de 422 millones de personas sufren de diabetes mellitus (DM) a nivel mundial, correspondiendo a una prevalencia general de 8,5% en la población adulta. Además, anualmente se registran 1,6 millones de muertes atribuibles a la DM e innumerables casos de enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, ceguera y amputaciones de miembros inferiores asociadas a la DM, entre otras complicaciones<sup>1</sup>. Se calcula que alrededor del 85% de los pacientes diabéticos presentan DM tipo 2 (DM2), mientras que el resto corresponde a casos de DM tipo 1 (DM1) y otras formas menos frecuentes de este espectro de enfermedades<sup>2</sup>.

Este prospecto toma un tinte alarmante al considerar que en general, sólo un tercio de la población diabética logra alcanzar sus metas de control metabólico de manera consistente<sup>3</sup>. Uno de los principales determinantes de esta falla parece ser la falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos; lo cual a la vez se ha vinculado a frustraciones concernientes a la eficacia y tolerabilidad de las opciones actualmente disponibles<sup>4</sup>. Estos factores suman a la carga de la DM como enfermedad, con un impacto severo en la vida cotidiana de los pacientes, el funcionamiento de los sistemas de salud pública e incluso la economía mundial<sup>5</sup>.

Por ende, la introducción de nuevas alternativas para el tratamiento de la DM es un objeto de estudio prioritario en la investigación biomédica básica y aplicada. Es urgente enriquecer el arsenal farmacológico antidiabético para ofrecer mejores resultados clínicos a esta población de pacientes<sup>6</sup>. En esta revisión se presenta un resumen del cuerpo de evidencia preclínica y clínica actual en relación a nuevas propuestas de tratamiento farmacológico antidiabético.

### **Inhibidores del SGLT2: nuevas promesas**

Los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa 2 (SGLT2) constituyen la clase de fármacos más recientemente aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la DM. Las guías formales de tratamiento recomiendan el uso de esta clase farmacológica en los pacientes adultos con DM2, como coadyuvante a las modificaciones en el estilo de vida<sup>7</sup>. El SGLT2 es un complejo transportador que se ubica principalmente en el túbulo contorneado proximal de las nefronas, donde es responsable por la reabsorción de aproximadamente 90% de la glucosa filtrada en los riñones<sup>8</sup>. La inhibición de esta proteína resulta en mayor excreción renal de glucosa, lo cual resulta en disminución de la glicemia. Además, estos agentes pueden atenuar la hiperfiltración glomerular y reducir la presión arterial, confiriendo un efecto nefroprotector agregado<sup>9</sup>.

El canaglifozin fue la primera molécula en esta clase farmacológica en ser aprobada por la FDA. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas de duración, se consiguió una reducción significativa en los niveles de HbA1C en los sujetos tratados con canaglifozin 100 mg y 300 mg en comparación con aquellos en placebo, además de reducciones significativas en la glicemia en ayuno, la glicemia posprandial, el peso corporal y la presión

arterial sistólica<sup>10</sup>. Otros agentes en esta clase, como empaglifozin y dapaglifozin, han obtenido resultados igualmente satisfactorios, con abundante evidencia clínica<sup>11</sup>. Notoriamente, estos fármacos han mostrado beneficios moderados para la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y reducción de la progresión de la enfermedad renal y las hospitalizaciones asociadas a insuficiencia cardíaca<sup>12</sup>.

Los inhibidores del SGLT2 se han asociado con una extensa lista de efectos adversos como mayor incidencia de cetoacidosis diabética, infecciones del tracto genitourinario, cáncer de vejiga, fracturas óseas y amputaciones de los miembros inferiores; no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal severa, y aquellos en diálisis. Debido a la introducción reciente de estos fármacos, la evaluación estrecha de los efectos adversos en la fase post-mercado es aun altamente relevante y merece seguimiento cercano<sup>13</sup>. Otros agentes en esta clase, como ipraglifozin y tologlifozin, muestran mayor afinidad exclusiva por el SGLT2 y podrían mostrar menor incidencia de efectos adversos. No obstante, estos se encuentran aún en fases tempranas de estudio clínico y preclínico<sup>14</sup>.

### **Agonistas GLP-1: refinando opciones pre-existentes**

El péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) es una hormona perteneciente al grupo de las incretinas, cuyos efectos incluyen la potenciación de la liberación de la insulina y la inhibición de la secreción de glucagón, lo cual resulta en mejoramiento del perfil glicémico. Además, ralentizan el vaciado gástrico y el tránsito gastrointestinal, con efectos beneficiosos en el control del apetito y el peso corporal<sup>15</sup>. Los fármacos basados en las incretinas, como los agonistas GLP-1 y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV han sido bien estudiados y tienen un lugar reconocido en los esquemas actuales para el manejo de la DM; en particular el exenatide, que representa el prototipo de los fármacos de la primera de estas categorías<sup>16</sup>. Sin embargo, investigaciones recientes han conllevado a cambios importantes e interesantes en las directrices de uso clínico de este grupo de fármacos<sup>17</sup>.

En la actualidad, cuatro agonistas GLP-1 han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la DM: exenatide, albiglutide, dulaglutide y liraglutide. Recientemente, fue introducida una nueva presentación de exenatide de liberación extendida, de administración semanal y preparación facilitada, que apunta a reducir las quejas relacionadas con las dificultades en la administración para formulaciones previas<sup>18</sup>. Aunque todos los agonistas GLP-1 se asocian con disminuciones comparables de los niveles de HbA1C, exhiben algunas características diferenciales. Por ejemplo, exenatide y liraglutide se han asociados con mayor pérdida de peso, pero también con mayor incidencia de reacciones cutáneas locales; y las presentaciones de vida media corta tienen mayor impacto sobre la glicemia post-prandial que las de duración prolongada<sup>19</sup>.

Adicionalmente, los agonistas GLP-1 podrían ofrecer beneficios agregados en el tratamiento de los pacientes con DM y otros factores de riesgo cardiovascular. Su uso se ha correlacionado con una disminución de hasta 22% en la in-

cidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con DM2<sup>20</sup>. Además de los inconvenientes con su preparación y administración, una de las principales barreras para el uso de los agonistas GLP-1 es la incidencia de efectos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, y menos frecuentemente, pancreatitis<sup>21</sup>. Nuevas formulaciones y moléculas actualmente bajo estudio, como el semaglutide, efpeglenatide y lixisenatide, podrían aliviar esta problemática de forma considerable<sup>22</sup>.

### **Nuevas insulinas: la flexibilidad como prioridad**

La adherencia terapéutica deficiente es un problema severo particularmente notorio en el tratamiento con insulina; típicamente vinculado con quejas relacionadas con la preparación y administración de los productos y su engranaje en la rutina de los pacientes y la ocurrencia de efectos adversos, especialmente la hipoglicemia<sup>23</sup>. Por lo tanto, las propuestas más recientes en insulino terapia tienden a priorizar la flexibilidad práctica de los agentes para su uso diario, como ocurre con la insulina humana tecnoesfera, nombre comercial Afrezza. Esta es una insulina regular recombinante que se presenta como un polvo aerosolizado para inhalación, que requiere administración con cada comida y ejerce efectos comparables a las insulinas de vida media corta<sup>24</sup>.

Esta preparación de insulina ha demostrado ser comparable con las formas inyectables clásicas en relación a niveles de HbA1C en ensayos clínicos de 24 a 52 semanas, tanto en pacientes con DM1 como con DM2, sin mayor incidencia de efectos adversos<sup>25</sup>. Además, en reportes recientes se ha observado que se asocia con menor frecuencia de hipoglicemia y menor aumento de peso. No obstante, parece asociarse con incremento en la incidencia de tos y cambios reversibles en los parámetros de espirometría, específicamente un incremento en el volumen de espiración forzada en 1 segundo<sup>26</sup>. Hasta la fecha, la FDA recomienda restringir su uso en individuos propensos a eventos de broncoespasmo, y en aquellos con diagnósticos pre-establecidos de asma bronquial o enfermedad bronquial obstructiva crónica<sup>27</sup>.

La insulina degludec es otra preparación recientemente propuesta, descrita como una insulina basal de acción ultra-larga, y administración subcutánea. Debido a sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, tiene la ventaja clínica de poder ser administrada a cualquier hora del día, en una dosis única<sup>28</sup>. En un meta-análisis de estudios de fase 3, la insulina degludec ha demostrado efectividad comparable con la de la insulina glargina, con menor incidencia de hipoglicemia nocturna<sup>29</sup>. Además, las dosis necesarias para alcanzar el control metabólico parecen ser menores con esta molécula, tanto en pacientes con DM1 como con DM2<sup>30</sup>.

### **Fármacos reguladores del metabolismo glucídico emergentes: una mirada al futuro**

Además de la expansión de las clases farmacológicas pre-existentes de antidiabéticos, se han resaltado algunos fármacos misceláneos con actividad significativa sobre la homeostasis de la glicemia que podrían representar la ventana a nuevos tratamientos en el futuro. En este sentido, se han señalado los efectos de la ranolazina. Este es un fármaco

recientemente introducido para el tratamiento de la angina de pecho crónica; que actúa inhibiendo las corrientes de sodio tardías en el miocardiocito durante la repolarización, lo cual estabiliza el tráfico de sodio y calcio, y reduce la isquemia miocárdica<sup>31</sup>. Sin embargo, en la clínica, la ranolazina también se ha asociado con un decremento significativo de la HbA1C de manera dosis dependiente en comparación con el placebo, luego de la administración por 36 semanas<sup>32</sup>. El mecanismo mediante el cual la ranolazina modula el metabolismo de la glucosa no se ha dilucidado. Sin embargo, en modelos de ratas con DM inducida por estreptozotocina, se ha observado que el tratamiento con ranolazina se asocia con mayor preservación de la morfología de los islotes de Langerhans, mayor masa de células  $\beta$  pancreáticas con menos apoptosis y picos más elevados de insulina durante las pruebas de tolerancia a la glucosa<sup>33</sup>.

Otra droga que ha recibido atención en este sentido es el sevelamer. Este fármaco actúa como secuestrador de fosfato, y es utilizado en los pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia, en quienes se indica con las comidas para reducir la absorción del fosfato incluido en la dieta. Adicionalmente, el sevelamer también es un agente secuestrado de ácidos biliares<sup>34</sup>. Sin embargo, se ha observado que el tratamiento con sevelamer induce una disminución significativa en los niveles de HbA1C, colesterol total y triglicéridos<sup>35</sup>. Se desconoce el mecanismo de acción mediante el cual el sevelamer modula el metabolismo intermediario; sin embargo, se presume que involucre la menor absorción de colesterol dietario, de manera similar al colesevelam, otro fármaco secuestrador de ácidos biliares que ha sido aprobado recientemente por la FDA como coadyuvante en los pacientes con DM2 que no han alcanzados sus metas de control metabólico con metformina, sulfonilureas, o insulina<sup>36</sup>. Más allá de esto, se ha observado que estas moléculas pueden promover la secreción de GLP-1 en el intestino y reducir los marcadores circulantes de inflamación crónica<sup>37</sup>.

### **Conclusiones**

La DM representa una de las grandes epidemias de nuestra era, y se prevé que este comportamiento epidemiológico se prolongue durante varias décadas más. Por ende, la búsqueda de nuevas estrategias de intervención en esta patología sólo puede intensificarse en el futuro. Este es un prospecto altamente estimulante: con las nuevas tecnologías en biología molecular y la transición a la práctica de una farmacología clínica individualizada—propulsada por el florecimiento de la farmacogenética y farmacogenómica—se avizora el nacimiento de numerosas alternativas farmacoterapéuticas potencialmente revolucionarias.

En el entretiem po, es importante resaltar que las modificaciones en el estilo de vida, con los cambios en la dieta y el incremento de la actividad física, continúan siendo los pilares fundamentales del tratamiento de la DM. La promoción de estos componentes siempre será esencial en paralelo a la implementación de la farmacoterapia clásica y novel, asegurando los mejores resultados a largo plazo.

## Referencias

1. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2018 [citado 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Frouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Med Abingdon*. diciembre de 2014;42(12):698-702.
3. Tripathy JP, Thakur JS, Jeet G, Chawla S, Jain S, Pal A, et al. Prevalence and risk factors of diabetes in a large community-based study in North India: results from a STEPS survey in Punjab, India. *Diabetol Metab Syndr*. diciembre de 2017;9(1):8.
4. Miller BR, Nguyen H, Hu CJ-H, Lin C, Nguyen QT. New and emerging drugs and targets for type 2 diabetes: reviewing the evidence. *Am Health Drug Benefits*. noviembre de 2014;7(8):452-63.
5. Cannon A, Handelsman Y, Heile M, Shannon M. Burden of Illness in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Manag Care Spec Pharm*. septiembre de 2018;24(9-a Suppl):S5-13.
6. Reusch JEB, Manson JE. Management of Type 2 Diabetes in 2017: Getting to Goal. *JAMA*. 14 de marzo de 2017;317(10):1015-6.
7. US Food and Drug Administration. FDA approves Invokana to treat type 2 diabetes. Press release. [Internet]. 2013 [citado 30 de octubre de 2014]. Disponible en: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm345848.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm345848.htm)
8. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 7 de febrero de 2012;8(8):495-502.
9. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 2015;66:255-70.
10. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. abril de 2013;15(4):372-82.
11. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. noviembre de 2016;24(1):73-9.
12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. enero de 2019;393(10166):31-9.
13. Singh M, Kumar A. Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Curr Drug Saf*. 12 de junio de 2018;13(2):84-91.
14. Suzuki M, Honda K, Fukazawa M, Ozawa K, Hagita H, Kawai T, et al. Tofogliflozin, a potent and highly specific sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, improves glycemic control in diabetic rats and mice. *J Pharmacol Exp Ther*. junio de 2012;341(3):692-701.
15. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21.
16. Knop FK, Brønden A, Vilsbøll T. Exenatide: pharmacokinetics, clinical use, and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 13 de abril de 2017;18(6):555-71.
17. Drucker DJ. The Ascending GLP-1 Road From Clinical Safety to Reduction of Cardiovascular Complications. *Diabetes*. septiembre de 2018;67(9):1710-9.
18. Syed YY, McCormack PL. Exenatide Extended-Release: An Updated Review of Its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. julio de 2015;75(10):1141-52.
19. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. abril de 2016;18(4):317-32.
20. Zweck E, Roden M. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: drug-specific or class effects? *Lancet Diabetes Endocrinol*. febrero de 2019;7(2):89-90.
21. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasaola F, Gomez-Peralta F, Reviriego J. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. febrero de 2019;10(1):5-19.
22. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother*. diciembre de 2018;108:952-62.
23. Gerada Y, Mengistu Z, Demessie A, Fantahun A, Gebrekirstos K. Adherence to insulin self administration and associated factors among diabetes mellitus patients at Tikur Anbessa specialized hospital. *J Diabetes Metab Disord*. diciembre de 2017;16(1):28.
24. Goldberg T, Wong E. Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A New Inhaled Insulin for the Management Of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus. *P T Peer-Rev J Formul Manag*. noviembre de 2015;40(11):735-41.
25. MannKind Corporation. Afrezza (insulin human [rDNA origin]) inhalation powder. An ultra-rapid acting insulin treatment to improve glycemic control in adult patients with diabetes mellitus: Briefing document. Endocrinologic and metabolic drug advisory committee; 2014.
26. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang P-C, et al. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily biphasic insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 26 de junio de 2010;375(9733):2244-53.
27. Santos Cavaioia T, Edelman S. Inhaled Insulin: A Breath of Fresh Air? A Review of Inhaled Insulin. *Clin Ther*. agosto de 2014;36(8):1275-89.
28. Kalra S, Gupta Y. Clinical use of insulin degludec: Practical experience and pragmatic suggestions. *North Am J Med Sci*. 2015;7(3):81-5.
29. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Endpoints in Phase 3a Trials. *Diabetes Ther*. diciembre de 2014;5(2):435-46.
30. Vora J, Cariou B, Evans M, Gross JL, Harris S, Landstedt-Hallin L, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract*. julio de 2015;109(1):19-31.
31. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. *J Am Heart Assoc*. 9 de marzo de 2016;5(3):e003196.
32. Chisholm JW, Goldfine AB, Dhalla AK, Braunwald E, Morrow DA, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. junio de 2010;33(6):1163-8.
33. Ning Y, Zhen W, Fu Z, Jiang J, Liu D, Belardinelli L, et al. Ranolazine increases  $\beta$ -cell survival and improves glucose homeostasis in low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. abril de 2011;337(1):50-8.
34. Cozzolino M, Rizzo MA, Stucchi A, Cusi D, Gallieni M. Sevelamer for hyperphosphataemia in kidney failure: controversy and perspective. *Ther Adv Chronic Dis*. marzo de 2012;3(2):59-68.
35. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Post J, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. junio de 2012;7(6):934-42.
36. Zema MJ. Colesevelam hydrochloride: evidence for its use in the treatment of hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus with insights into mechanism of action. *Core Evid*. 2012;7:61-75.
37. Brønden A, Hansen M, Sonne DP, Rohde U, Vilsbøll T, Knop FK. Sevelamer in a diabetologist's perspective: a phosphate-binding resin with glucose-lowering potential. *Diabetes Obes Metab*. febrero de 2015;17(2):116-20.