








Farmacoterapia de la diabetes: ¿qué hay de nuevo?

Diabetes pharmacotherapy: What's new?

 Evelyn León Quevedo, Inv^{1,2*}  Christian López Santana, MD^{1,2}  Kevin Erazo Carpio, MD^{1,2}  Juan León Vasconez, Od^{1,2}  Carlos Sinchi Chuqui MD^{1,2}  Mayra Asadobay Achance, MD^{1,2}  Alex Morales Carrasco MD, MgSc^{1,2}

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

²Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Housay”. Subregión Andina.

*Autor de correspondencia: Evelyn León Quevedo Inv. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Correo electrónico: eleon2946@uta.edu.ec

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 09/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6053797>

Resumen

Hasta la fecha, el uso de hipoglicemiantes orales acarrea un riesgo importante de hipoglicemia, sobre todo en pacientes con enfermedad renal, o cuando son utilizados en terapias combinadas. Más allá de esto, diversos grupos farmacológicos pueden relacionarse con un esquema posológico incómodo para el paciente, lo cual dificulta la adherencia al tratamiento. En función de lo anterior, se ha investigado la posibilidad de implementar nanotecnología en la administración de las drogas con la finalidad de mitigar tanto el riesgo de hipoglicemia como regímenes de administración inconvenientes. Con los grandes avances científicos y el advenimiento de la nanotecnología, han sido múltiples las propuestas para un nuevo enfoque al manejo del paciente diabético. El tratamiento individualizado en función de necesidades y riesgos particulares permite ofrecer mejores resultados y calidad de vida al paciente. Los problemas actuales en la administración de la medicación antidiabética apuntan a ser resueltos por la industria de la nanotecnología. En líneas generales, todos los métodos nanotecnológicos, a pesar de tener evidencia en su favor, requieren mayor estudio para lograr la estandarización en su uso en esta área y otros campos de la medicina. En un futuro, estos métodos prometen acabar con los esquemas posológicos complicados, dosificación inadecuada, efectos terapéuticos inseguros y altas tasas de efectos adversos. El objetivo de esta revisión es evaluar el panorama actual del tratamiento farmacológico del paciente diabético y evaluar nuevas tecnologías aplicables al abordaje farmacológico de la diabetes mellitus.

Palabras clave: diabetes mellitus, farmacología, farmacoterapia, hipoglicemiantes orales, nanotecnología.

Abstract

To date, the use of oral hypoglycemic drugs entails an important risk of hypoglycemia, especially in patients with kidney disease, or when utilized in combined therapy. Moreover, various pharmacological groups can be associated with uncomfortable medication schemes, hindering treatment adherence. Thus, the possibility of implementing nanotechnology in drug administration has been studied in order to improve the risk of hypoglycemia and the inconvenient schemes. With scientific advances and the advent of nanotechnology, several proposals have arisen to draw a new approach to the management of diabetic patients. Individualized treatment attending particular necessities and risks yields greater results and quality of life. Current problems in the administration of antidiabetic medication may be solved by the industry of nanotechnology. In general, all nanotechnology methods have favorable evidence, yet they require further study to achieve standardization of their use in this area and other fields of medicine. In the future, these methods promise to end complicated treatment schemes, unpredictable therapeutic effects, and high adverse effect rates. The aim of this review is to evaluate the current panorama of the pharmacological treatment of diabetic patients and explore novel technologies applicable to the pharmacological management of diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, pharmacology, pharmacotherapy, oral hypoglycemic drugs, nanotechnology.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica no transmisible de índole metabólica, cuyo origen se fundamenta en la disminución de la actividad de la insulina, su secreción, o ambas. Estos elementos representan los principales elementos fisiopatológicos de la DM tipo 2 (DM2), y la DM tipo 1 (DM1), respectivamente¹. En términos epidemiológicos, la DM2 representa la mayor proporción de individuos diabéticos, con números que escalan al punto de generar un genuino problema de salud pública². Para el 2017 se estimó que 451 millones de adultos padecían DM a nivel mundial, con una tendencia a incrementar a 693 millones para el 2045³.

Mientras que el tratamiento farmacológico de la DM1 se limita generalmente a la terapia de reemplazo insulínico, la DM2 se trata en primera instancia con hipoglicemiantes orales, los cuales están conformados por una vasta gama de grupos farmacológicos⁴. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que el control glicémico por sí solo no disminuye la tasa de hospitalizaciones por comorbilidades de la DM, como los eventos cardiovasculares (ECV) e insuficiencia cardíaca (IC)⁵. Por tal motivo, actualmente las estrategias terapéuticas para el paciente diabético se enfocan en los efectos pleiotrópicos de cada medicamento más allá del control glicémico, específicamente en términos de cardioprotección y renoprotección⁶.

Además, hasta la fecha, el uso de hipoglicemiantes orales acarrea un riesgo importante de hipoglicemia, sobre todo en pacientes con ERC o cuando son utilizados en terapias combinadas⁷. Más allá de esto, diversos grupos farmacológicos pueden relacionarse con un esquema posológico incómodo para el paciente, lo cual dificulta la adherencia al tratamiento⁸. En función de lo anterior, se ha investigado la posibilidad de implementar nanotecnología en la administración de las drogas con la finalidad de mitigar tanto el riesgo de hipoglicemia como regímenes de administración inconvenientes. El objetivo de esta revisión es evaluar el panorama actual del tratamiento farmacológico del paciente diabético, particularmente el paciente con DM2, y evaluar nuevas tecnologías aplicables al abordaje farmacológico de la DM.

Corrientes actuales en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2

Actualmente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda que el abordaje terapéutico del paciente con DM2 inicie con modificaciones en el estilo de vida, en conjunto con metformina como tratamiento farmacológico de primera línea⁹. Inequívocamente, la metformina posee la mayor cantidad de evidencia a favor de su seguridad y eficacia en el tratamiento de la DM2. Sin embargo, su utilización en el contexto de la DM trasciende del control glicémico ya que se ha demostrado que posee propiedades protectoras en relación al desarrollo de cáncer, ECV y enfermedades neurodegenerativas. Esto la ha posicionado

como primera elección, por mucho, en el tratamiento de la DM2¹⁰.

Adicionalmente, en la actualidad se recomienda el uso de la metformina en pacientes con prediabetes menores de 60 años, con índice de masa corporal (IMC) mayor a 35 kg/m², o que tengan historia de diabetes gestacional. Sin embargo, este uso no está aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA)¹¹. Un metaanálisis reportó evidencia firme de que los cambios en el estilo de vida y el uso de metformina redujeron en un 20% el riesgo relativo de desarrollar DM2 en pacientes prediabéticos, mientras que el uso sistemático de estatinas incrementó el riesgo relativo en un 20%¹².

En otro orden de ideas, cuando la metformina es insuficiente para el control de la DM2, se debe recurrir a la combinación con otros medicamentos. En la actualidad, se recomienda la utilización de los inhibidores del SGLT2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de GLP1 (aGLP1). Estos no sólo participan en el control glicémico, sino que además parecen reducir el riesgo de ECV, IC y ERC^{13,14}. Además, estos grupos han demostrado efectos beneficiosos en relación a la pérdida de peso y a la mejoría del perfil lipídico, factores que presentan un impacto directo en el riesgo cardiovascular del paciente¹⁵.

Debido a que la DM2 es una enfermedad progresiva, es frecuente recurrir al uso de múltiples medicamentos en pacientes de muy larga data, lo cual incrementa significativamente el riesgo de hipoglicemia y compromete la adherencia del paciente al tratamiento¹⁶. En la última década, se ha planteado la posibilidad de una iniciación temprana en la terapia insulínica con la finalidad de evitar la falta de adherencia y el riesgo de hipoglicemia por el uso de múltiples fármacos, entre otros beneficios¹⁷.

En efecto, la implementación temprana de insulina se ha correlacionado con menor pérdida de células β pancreáticas, lo que se traduce en un mejor funcionamiento pancreático y facilita el control a largo plazo de la glicemia en los pacientes con DM2¹⁸. Asimismo, la evidencia clínica muestra que la implementación temprana de insulina maximiza la posibilidad de normalizar los niveles de glucosa, prevenir la progresión a intolerancia a la glucosa y restaurar la función pancreática. También podría ofrecer protección a largo plazo de las complicaciones de la DM y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida del paciente¹⁹.

Nuevas tecnologías en el manejo de la Diabetes Mellitus Tipo 2

Con los grandes avances científicos y el advenimiento de la nanotecnología, han sido múltiples las propuestas establecidas para darle un nuevo enfoque al manejo del paciente diabético, tanto desde la perspectiva diagnóstica como la terapéutica²⁰. Gran número de investigadores han demostrado las ventajas de aplicar, por ejemplo, sistemas de entrega de insulina de circuito cerrado para facilitar el tratamiento de la DM1 y DM2²⁰. De manera similar, ante la

presencia de otras problemáticas, como el monitoreo continuo de la glicemia o la administración de insulina, han surgido soluciones como la utilización de nanofilms biocompatibles o nanopartículas de insulina, respectivamente. Lo anterior abre oportunidades a futuro para solucionar los actuales puntos débiles en el tratamiento de la DM, y probablemente otras enfermedades²¹.

Los nanodispositivos médicos involucran una microcápsula que posee poros, facilitando la entrega del componente activo al lugar donde es necesitado. Los poros del dispositivo permiten la libre circulación de oxígeno, glucosa, y otras moléculas pequeñas, pero son lo suficientemente diminutos para evitar la entrada de componentes más grandes como las proteínas, lo cual hace posible el resguardo de los componentes internos de la cápsula²². Entre los numerosos beneficios del uso de nanodispositivos, resalta la distribución de los componentes bioactivos hasta regiones del cuerpo de difícil acceso, como el cerebro. Esto permite alcanzar concentraciones terapéuticas con dosis más bajas, lo que disminuye la tasa de efectos adversos, al tiempo que asegura el efecto terapéutico²³.

Los sistemas convencionales de administración de drogas tienen ciertas limitantes que recaen básicamente en la falta de especificidad del componente activo. Lo anterior deriva en una eficiencia disminuida por baja biodisponibilidad del fármaco en el sitio donde actúa²⁰. El estudio de los nuevos sistemas de administración de drogas (NSAD) es un campo que se ha popularizado recientemente, y que busca disminuir la frecuencia de la toma de dosis, mejorar la biodisponibilidad y prevenir la degradación del componente activo por el ácido gástrico y el metabolismo hepático. Los NSAD buscan asegurar la eficacia del medicamento por medio de la resolución de problemas de dosificación, adherencia y biodisponibilidad²⁴.

Entre los NSAD más prometedores están los sistemas vesiculares (SV) por la similitud que existe entre la cápsula transportadora y la membrana celular²⁵. Múltiples estudios se han llevado a cabo demostrando clara superioridad de los SV en comparación con la administración convencional²⁶. En efecto, un estudio demostró que la administración de metformina, a través de liposomas, resultó en una vida media sanguínea 2,5 veces mayor, con una biodisponibilidad 40% mayor en comparación con la administración convencional²⁷. Además, la administración de agonistas GLP1 por esta vía mostró una concentración sanguínea casi 4 veces mayor; e incrementó 1,7 veces la secreción de insulina, en contraste con la vía tradicional²⁸.

Por otro lado, estudios llevados a cabo con niosomas (un subtipo de SV) han arrojado resultados similares. En el caso de la metformina, la administración por medio de niosomas confiere liberación prolongada, incrementando significativamente la vida media del medicamento²⁹, y mayor capacidad antihiper glucémica por esta vía³⁰. De manera similar, otros grupos farmacológicos como las sulfonilureas³¹, los secretagogos de insulina³² y las tiazolidinedionas³³ muestra-

ron mayor biodisponibilidad por vía oral, prolongación significativa de la vida media y mejor efecto terapéutico que al compararlos con la administración convencional.

Alternativamente, los sistemas de partículas (SP) poseen la mayor cantidad de evidencia en su favor en relación a la administración de drogas antidiabéticas. El uso de nanopartículas en la administración de metformina mostró una eficacia y potencia 3 veces mayor en la reducción de glucosa en ayuno en comparación con la metformina pura³⁴. Ciertamente, dependiendo del polímero utilizado, los resultados tienden a variar, principalmente en relación a la vida media del medicamento. La utilización de Chitosan-PLGA resultó en una liberación del 98% de la carga de metformina en un período de 144 horas³⁵. En contraste, la utilización de Eudragit alcanzó una liberación de casi 100% del medicamento en las primeras 24 horas³⁶. Esta variabilidad podría ser idónea para individualizar tratamientos en pacientes con requerimientos diferentes, facilitando el manejo de casos particulares.

Adicionalmente, se ha reportado que la administración de liraglutida por medio de nanopartículas resulta en menor degradación a través de las enzimas intestinales, obteniéndose una mayor biodisponibilidad y eficacia de la liraglutida administrada por vía oral³⁷. Igualmente, la utilización de exenatida subcutánea por SP mostró un efecto hipoglucemiante mayor durante las primeras 12 horas en comparación con la administración convencional de exenatida³⁸.

En otro grupo de tecnología se encuentran los sistemas de administración transdérmicos (SAT), que difieren ampliamente de los estándares en administración enteral y parenteral³⁹. Los SAT son de bajo costo, no invasivos, autoadministrables y de fácil utilización por el paciente. Este sistema en particular representa una buena alternativa para drogas hidrofílicas⁴⁰. En específico, la administración de metformina por SAT demostró tener un efecto hipoglucemiante sostenido por un período de 48 horas con la utilización de potenciadores de permeación⁴¹.

Adicionalmente, la administración por SAT de repaglinida mostró concentraciones sostenidas por un periodo de 48 horas, donde no se observaron efectos adversos como la hipoglucemia⁴². Existen muchos otros métodos nanotecnológicos de transporte que actualmente están en estudio y casi todos muestran resultados prometedores, pero son necesarios más estudios para lograr la estandarización de su uso en la práctica clínica⁴³.

Conclusión

Los avances en la industria farmacéutica han facilitado pasos agigantados para favorecer el control metabólico del paciente diabético. El tratamiento individualizado en función de necesidades y riesgos particulares permite ofrecer mejores resultados y mejor calidad de vida al paciente. Los problemas actuales en la administración de la medicación antidiabética apuntan a ser resueltos por la industria de la nanotecnología. En líneas generales, todos los métodos nanotecnológicos, a pesar de tener evidencia en su favor, requieren mayor estudio para lograr la estandarización en su uso en esta área y otros campos de la medicina. En un futuro, estos métodos prometen acabar con los esquemas posológicos complicados, dosificación inadecuada, efectos terapéuticos inseguros y altas tasas de efectos adversos.

Referencias

1. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. febrero de 2017;66(2):241-55.
2. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):14790.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. abril de 2018;138:271-81.
4. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Dia Care*. enero de 2021;44(Supplement 1):S111-24.
5. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: Evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *American Heart Journal*. noviembre de 2011;162(5):938-948.e2.
6. García-Arias MR, Gonzaga-López TI, González-Fernández N del C, Guzmán-Ramírez PM, Acuña AÁ, Enríquez-Peregrino KG, et al. Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). *Med Int Mex*. 2018;34(6):924-32.
7. Kalra S, Mukherjee J, Ramachandran A, Saboo B, Shaikh S, Venkataraman S, et al. Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian J Endocr Metab*. 2013;17(5):819-34.
8. Polonsky W, Henry R. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *PPA*. julio de 2016;Volume 10:1299-307.
9. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Dia Care*. enero de 2020;43(Supplement 1):S98-110.
10. Yan Y, Kover K, Moore W. New Insight into Metformin Mechanism of Action and Clinical Application. En: *Metformin [Working Title] [Internet]*. IntechOpen; 2020 [citado 11 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/new-insight-into-metformin-mechanism-of-action-and-clinical-application>
11. Metformin for Prediabetes. *JAMA*. 21 de marzo de 2017;317(11):1171-1171.
12. Sheng Z, Cao J-Y, Pang Y-C, Xu H-C, Chen J-W, Yuan J-H, et al. Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 12 de julio de 2019;10:455.
13. van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney—From Mechanisms to Clinical Outcome. *CJASN*. 3 de abril de 2017;12(4):700-10.
14. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. octubre de 2018;61(10):2108-17.
15. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. febrero de 2019;79(3):219-30.
16. Dobrică E-C, Găman M-A, Cozma M-A, Bratu O, Pantea Stoian A, Diaconu C. Polypharmacy in Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from an Internal Medicine Department. *Medicina*. 3 de agosto de 2019;55(8):436.
17. Mashitisho M, Mashitisho B. Early insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 15 de marzo de 2016;21(1):13-5.
18. Chon S, Oh S, Kim SW, Kim J-W, Kim YS, Woo J. The Effect of Early Insulin Therapy on Pancreatic β -Cell Function and Long-Term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Korean J Intern Med*. 2010;25(3):273-81.
19. Owens DR. Clinical Evidence for the Earlier Initiation of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. septiembre de 2013;15(9):776-85.
20. DiSanto RM, Subramanian V, Gu Z. Recent advances in nanotechnology for diabetes treatment: Nanotechnology for Diabetes Treatment. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. julio de 2015;7(4):548-64.
21. Tiwari P. Recent Trends in Therapeutic Approaches for Diabetes Management: A Comprehensive Update. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:340838.
22. Suri S, Fenniri H, Singh B. Nanotechnology-based drug delivery systems. *J Occup Med Toxicol*. 2007;2(1):16.
23. Mudshinge SR, Deore AB, Patil S, Bhalgat CM. Nanoparticles: Emerging carriers for drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*. julio de 2011;19(3):129-41.
24. Bandawane A, Saudagar R. A Review on Novel Drug Delivery System: A Recent Trend. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(3):517-21.
25. de Jong OG, Kooijmans SAA, Murphy DE, Jiang L, Evers MJW, Sluijter JPG, et al. Drug Delivery with Extracellular Vesicles: From Imagination to Innovation. *Acc Chem Res*. 16 de julio de 2019;52(7):1761-70.
26. Elsharkasy OM, Nordin JZ, Hagey DW, de Jong OG, Schifflers RM, Andaloussi SE, et al. Extracellular vesicles as drug delivery systems: Why and how? *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020;159:332-43.
27. Manconi M, Nacher A, Merino V, Merino-Sanjuan M, Manca ML, Mura C, et al. Improving Oral Bioavailability and Pharmacokinetics of Liposomal Metformin by Glycerolphosphate-Chitosan Microcomplexation. *AAPS PharmSciTech*. junio de 2013;14(2):485-96.
28. Hanato J, Kuriyama K, Mizumoto T, Debari K, Hatanaka J, Onoue S, et al. Liposomal formulations of glucagon-like peptide-1: Im-

proved bioavailability and anti-diabetic effect. *International Journal of Pharmaceutics*. diciembre de 2009;382(1-2):111-6.

29. Sankhyan A, Pawar PK. Metformin loaded non-ionic surfactant vesicles: optimization of formulation, effect of process variables and characterization. *DARU J Pharm Sci*. diciembre de 2013;21(1):7.
30. Hasan AA, Madkor H, Wageh S. Formulation and evaluation of metformin hydrochloride-loaded niosomes as controlled release drug delivery system. *Drug Delivery*. abril de 2013;20(3-4):120-6.
31. Rathi J, Tamizharasi S, Dubey A, Rathi V. Development and characterization of niosomal drug delivery of gliclazide. *J Young Pharmacists*. 2009;1(3):205.
32. Namdev S, Gujar K, Mandlik S, Jamkar P. Preparation and In Vivo Characterization of Niosomal Carriers of the Antidiabetic Drug Repaglinide. *PCI- Approved-IJPSN*. 28 de febrero de 2015;8(1):2756-67.
33. Haider MdF, Kanoujia J, Tripathi CB, Arya M, Kaithwas G, Saraf SA. Pioglitazone Loaded Vesicular Carriers for Anti-Diabetic Activity: Development and Optimization as Per Central Composite Design. *j pharmaceut sci pharmacol*. 1 de marzo de 2015;2(1):11-20.
34. Kumar S, Bhanjana G, Verma RK, Dhingra D, Dillbaghi N, Kim K-H. Metformin-loaded alginate nanoparticles as an effective antidiabetic agent for controlled drug release. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 19 de enero de 2017;69(2):143-50.
35. Gundogdu N, Cetin M. Chitosan-poly (lactide-co-glycolide) (CS-PLGA) nanoparticles containing metformin HCl: preparation and in vitro evaluation. *Pak J Pharm Sci*. 2014;27(6):1923-9.
36. Cetin M, Atila A, Sahin S, Vural I. Preparation and characterization of metformin hydrochloride loaded-Eudragit® RSPO and Eudragit® RSPO/PLGA nanoparticles. *Pharmaceutical Development and Technology*. junio de 2013;18(3):570-6.
37. Ismail R, Bocsik A, Katona G, Gróf I, Deli MA, Csóka I. Encapsulation in Polymeric Nanoparticles Enhances the Enzymatic Stability and the Permeability of the GLP-1 Analog, Liraglutide, Across a Culture Model of Intestinal Permeability. *Pharmaceutics*. 12 de noviembre de 2019;11(11):599.
38. Shi Y, Sun X, Zhang L, Sun K, Li K, Li Y, et al. Fc-modified exenatide-loaded nanoparticles for oral delivery to improve hypoglycemic effects in mice. *Sci Rep*. diciembre de 2018;8(1):726.
39. Hirakawa Y, Ueda H, Miyano T, Kamiya N, Goto M. New insight into transdermal drug delivery with supersaturated formulation based on co-amorphous system. *International Journal of Pharmaceutics*. octubre de 2019;569:118582.
40. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*. noviembre de 2008;26(11):1261-8.
41. Sharma N, Rana S, Shivkumar HG, Sharma RK. Solid lipid nanoparticles as a carrier of metformin for transdermal delivery. *Int J Drug Deliv*. 2013;5(2):137-45.
42. Vijayan V, Jayachandran E, Anburaj J, Rao D, Kumar K. Transdermal Delivery of Repaglinide from Solid Lipid Nanoparticles in Diabetic Rats: In Vitro and In Vivo Studies. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;1:1077-81.
43. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131:110708.