

EFECTO DE LA COMBINACIÓN FIJA DE VILDAGLIPTINA/METFORMINA O SITAGLIPTINA/METFORMINA SOBRE LA LIPEMIA POSTPRANDIAL EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.

María Alejandra Vergel Yaruro¹, Alba Salas Paredes², Lenys Buela², Lenin Valeri¹, Gabriela Arata-Bellabarba³, Elsy M. Velázquez-Maldonado¹

¹ Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Hospital Universitario de Los Andes, ²Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Dpto. Bioanálisis Clínico, ³ Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción. Dpto de Fisiopatología, Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 162-169

RESUMEN

Objetivo: evaluar el efecto de la combinación fija de vildagliptina o sitagliptina con metformina sobre la lipemia postprandial (PP) en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) previamente tratados solo con metformina.

Métodos: cincuenta y siete pacientes con DM2 tratados con metformina y dieta, con valores de HbA1c entre 6,5-8,5% participaron en estudio aleatorizado, doble ciego de 8 semanas. Los participantes recibieron una carga oral de grasa antes y después de 8 semanas de la administración aleatorizada de combinación fija vildagliptina/metformina (grupo 1; n=29) o sitagliptina/metformina (grupo 2; n = 28). Muestras de sangre se tomaron basalmente y a intervalos de 2 horas durante 8 horas después de la ingestión de la carga grasa.

Resultados: la respuesta PP integrada de triglicéridos (AUC-TG) disminuyó en el 76% de los pacientes del grupo 1 y en el 64% del grupo 2. El perfil lipídico en ayunas no mostró cambios significativos post tratamiento. La glucosa en ayunas y 2h PP y la HbA1c disminuyeron significativamente en ambos grupos (p<0,01) acompañado de una disminución del IMC y la presión arterial (p<0,01). No se observaron efectos adversos.

Conclusiones: además de mejorar el control glucémico, el tratamiento con combinación fija de vildagliptina/metformina o sitagliptina/metformina tiene un efecto beneficioso similar sobre la lipemia PP, lo cual es importante para mejorar el riesgo cardiometabólico de los pacientes con DM2.

Palabras clave: lipemia postprandial, vildagliptina, sitagliptina, DM2.

ABSTRACT

Objective: to assess the effect of fixed combination of vildagliptin/metformin and sitagliptina/ metformin on postprandial lipemia (PP) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Methods: fifty-seven patients with DM2 previously treated with metformin and diet and HbA1c between 6,5-8,5% participated in a 8 weeks randomized, double blind study. An oral fat load was performed at baseline and 8 weeks after treatment with fixed combination of vildagliptin/metformin (grupo 1; n=29) or sitagliptin/metformin (group 2; n=28) twice a day. Blood samples were taken at baseline and at 2 hours interval during 8 hours after oral fat load.

Results: integrated postprandial triglyceride response (AUC-TG) decreased in 76% of patients of group 1 and 64% of group 2. Fasting lipoprotein profile did not show significant changes post treatment. Both fasting and 2h postprandial glucose and HbA1c showed a significant decrease in both groups, in association with a decrease of body mass index and blood pressure (p<0,001). No adverse effects were observed.

Conclusions: besides improving glucose control, fixed combination of vildagliptin/metformin or sitagliptina/metformin treatment has a beneficial effect postprandial lipemia which is important to improve the cardiometabolic risk of type 2 patients.

Key words: postprandial lipemia, vildagliptin, sitagliptin, DM2.

Artículo recibido en: Agosto 2012. Aceptado para publicación en: Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Dra. Elsy M. Velázquez-Maldonado, email: elsyvm@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está asociada con un aumento de la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV), con un riesgo 2-4 veces más alto para desarrollar enfermedad coronaria¹ y de 3-8 veces para mortalidad por esta causa². Este riesgo aumentado se ha relacionado a la coexistencia de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, obesidad, hiperglucemia y dislipidemia³.

Estudios epidemiológicos han sugerido que la hipertrigliceridemia, tanto en ayunas como en estado postprandial es un factor de riesgo importante para el desarrollo de ECV tanto en diabéticos como no diabéticos, sin embargo, la concentración postprandial de triglicéridos (TG) se ha considerado como un mejor predictor de eventos cardiovasculares que la concentración en ayunas⁴⁻⁷.

El tratamiento de la DM2 tradicionalmente se ha enfocado sobre el control glucémico dirigido a reducir las complicaciones microvasculares, sin embargo, el objetivo terapéutico también debe incluir la reducción del riesgo de complicaciones macrovasculares, como la enfermedad coronaria, infarto del miocardio y enfermedad cerebro vascular, las cuales son causas importantes de muerte en pacientes con DM2. El tratamiento farmacológico actual incluye una variedad de medicamentos que actúan a través de diversos mecanismos de acción, sin embargo, la eficacia a largo plazo es limitada dada la naturaleza progresiva de la enfermedad. Los agentes farmacológicos aprobados más recientemente incluyen los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, (DPP4, enzima involucrada en la degradación del GLP-1) los cuales ejercen sus efectos a través de potenciar la señalización del receptor de incretina. La sitagliptina y la vildagliptina, inhibidores selectivos de la DPP4, mejoran el control glucémico por aumentar las concentraciones de GLP-1 y la función del islote pancreático en respuesta a la glucosa oral y en los pacientes con DM2 aumentan la secreción de insulina y suprimen la secreción del glucagón⁸⁻¹⁰. Además del efecto sobre el control glucémico, se ha demostrado que el GLP-1 reduce la absorción de TG a nivel intestinal y la producción de apoproteínas¹¹; el GIP aumenta el aclaramiento de los quilomicrones¹² y reduce la concentración de TG posterior a una carga

grasa¹³. El efecto de los inhibidores de la DPP4 sobre el metabolismo de las lipoproteínas ha sido evaluado recientemente. Matikainen y cols. demostraron que el tratamiento con vildagliptina a pesar de no inducir cambios significativos en los lípidos en ayunas, mejora la respuesta postprandial de TG y el metabolismo de las partículas de lipoproteínas ricas en TG y apo B-48 posterior a la carga de grasa¹⁴; resultados similares han sido observados recientemente con sitagliptina¹⁵ y alogliptina sola o en combinación con pioglitazona¹⁶.

La metformina, biguanida usada ampliamente en el tratamiento de la DM2, también reduce los TG tanto en ayunas como en el estado postprandial¹⁷⁻²⁰. Poco se conoce sobre el efecto del tratamiento con combinación fija de vildagliptina o sitagliptina sobre la lipemia postprandial en diabéticos. El propósito del presente estudio es evaluar el efecto de estas combinaciones fijas de tratamiento sobre la concentración postprandial de TG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los participantes fueron reclutados de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Cincuenta y siete pacientes de ambos sexos en edad comprendida entre 29 y 69 años y con DM2 menor de 10 años de duración y con valores de HbA1c entre 6,5-8,5% bajo tratamiento con dieta y metformina (1500mg/d) en los últimos 3 meses previos al estudio. Los pacientes se comprometieron para no modificar su dieta y ejercicio durante el curso del estudio. Se excluyeron los pacientes con descompensación metabólica (HbA1c > 8,5% o glucosa en ayunas > 250mg/dL), tratamiento con otros hipoglucemiantes orales o insulina, diabetes mellitus tipo 1, dislipidemia severa previa o bajo medicación hipolipemiente en los 3 meses previos al estudio, evidencia clínica y paraclínica de ECV, renal o neoplasias malignas, hepatopatías crónicas, enfermedades sistémicas o endocrinopatías conocidas afectar el metabolismo lipídico e historia de abuso de alcohol o drogas. La muestra inicial fue de 67 pacientes, de los cuales se retiran 7 participantes: 3 por intolerancia gástrica, 2 por incumplimiento del protocolo, uno por diagnóstico de bronquitis y un paciente que falleció por infarto del miocardio. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética local de acuerdo a los principios de la

Declaración de Helsinki. Todos los participantes fueron informados de las características del estudio y dieron su consentimiento escrito antes de iniciar el mismo.

Cincuenta y siete sujetos que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron instruidos para suspender el tratamiento previo con metformina y mantener su dieta y ejercicio habitual; en forma aleatoria y a doble ciego se inició tratamiento con combinación fija de vildagliptina/metformina (Grupo 1; 50/850mg, Galvus-Met, Novartis, de Venezuela) ó sitagliptina/metformina (Grupo 2; 50/850 mg, Janumet, Merck Sharp & Dohme, Venezuela), una tableta antes del desayuno y de la cena, durante 8 semanas. La adherencia al tratamiento fue de 98%, evaluada cada 2 semanas hasta el final de estudio a través del conteo de tabletas residuales. La evaluación clínica integral y se registraron el índice de masa corporal (IMC; Kg/m²), circunferencia abdominal (CA) y presión arterial por método auscultatorio con manómetro de mercurio y en posición sentada después de 5 minutos de reposo.

Después de un ayuno de 12 horas, se tomaron muestras de sangre venosa de la vena ante cubital los 0, 2, 4, 6 y 8 horas posterior a la ingestión de una sobrecarga oral de grasa de 1363 calorías: 16% proteínas, 66% grasa, 18% carbohidratos y colesterol: 239mg. La ración de alimento fue ingerida dentro de un intervalo de 20 minutos y su contenido incluyó: 190 g de queso blanco, 100 g de crema de leche, 80 g de pan blanco y 240 ml de leche completa líquida. Las muestras se colectaron en tubos con EDTA.

En el plasma fresco se cuantificó la concentración de colesterol total (CT), TG y colesterol de la lipoproteína de alta densidad (cHDL) por método colorimétrico directo en espectrofotómetro automatizado (Biosystems, USA). La concentración plasmática de glucosa y péptido C fue medida en ayunas y 2 horas después de la ingestión de la carga oral de grasa. La glucosa plasmática se cuantificó por método enzimático y el péptido C por quimioluminiscencia (Immulite 1000, USA). Este protocolo se realizó en condiciones basales y después de 8 semanas del tratamiento.

Los datos se presentan como medias \pm error estándar de la media (EEM). La respuesta lipémica postprandial integrada se calculó como el área bajo la curva según el método

trapezoidal. De acuerdo a la variación del AUC-TG posterior al tratamiento se consideraron 2 tipos de respuesta: positiva: descenso de >15%; negativa: < 15% respecto al valor basal. La diferencia entre los promedios de los distintos tiempos de la prueba y entre los grupos se calculó por el análisis de varianza ANOVA y el DSL como análisis post-hoc para evaluar la diferencia entre los grupos. La interrelación entre las variables se evaluó por el análisis de correlación lineal de Pearson. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado para significancia estadística. Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

Como se muestra en la **tabla I**, los dos grupos de estudio fueron similares en todas las variables con excepción de la edad que fue significativamente más alta en el grupo tratado con sitagliptina/metformina ($p < 0,05$).

Posterior al tratamiento, independientemente de la combinación utilizada, se observó un descenso significativo en la concentración plasmática de glucosa en ayunas y 2 horas postprandial; la glucosa en ayunas disminuyó 18mg/dL y 21mg/dL post tratamiento con vildagliptina/metformina y sitagliptina/metformina respectivamente; la glucosa postprandial se redujo en 29mg/dL y 28mg/dL respectivamente. La HbA1c disminuyó significativamente en ambos grupos de tratamiento, sin embargo, el delta de HbA1c fue de $0,84 \pm 0,26$ para el grupo 1 y de $0,74 \pm 0,21$ para el grupo 2, sin diferencias significativas entre los grupos. La concentración plasmática de péptido C aumentó significativamente tanto en ayunas como a las 2 horas postprandial, sin diferencias entre los grupos.

En la población total, el delta de HbA1c se relacionó significativamente con los valores post tratamiento del péptido C en ayunas y 2h PP ($r=0,82$, $p < 0,001$; $r=0,38$, $p < 0,05$ respectivamente). Tanto el IMC como la CA disminuyeron significativamente en ambos grupos, sin diferencias entre ellos. La presión arterial sistólica disminuyó en el 72,4% del grupo tratado con vilgagliptina/metformina (-7mmHg) y en el 57,1% del grupo tratado con sitagliptina/metformina (-3mmHg). La presión arterial diastólica disminuyó en el 72,4% del grupo tratado con vilgagliptina/metformina (-7mmHg) y en el 60,71% del grupo tratado

Tabla I. Efectos del tratamiento de 8 semanas con combinación fija de vildagliptina/metformina (50/850 mg, B.I.D.) y sitagliptina/metformina (50/850 mg, B.I.D) sobre variables demográficas y metabólicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Media \pm EEM).

	Vildagliptina/Metformina		Sitagliptina/Metformina	
	(n= 29)		(n= 28)	
	Media \pm EEM		Media \pm EEM	
	Antes	Después	Antes	Después
Edad (años)	49,90 \pm 1,68		55,43 \pm 1,60**	
IMC (Kg/m²)	30,31 \pm 0,86	29,95 \pm 0,81*	31,40 \pm 1,22	30,91 \pm 1,24*
CA (cm)	99,80 \pm 2,26	98,61 \pm 2,24*	100,63 \pm 2,95	98,61 \pm 2,88*
Glucosa Ayunas (mg/dL)	125 \pm 7,84	107,14 \pm 3,96**	126,64 \pm 7,99	105,64 \pm 3,70*
Péptido C Ayunas (ng/mL)	1,94 \pm 0,30	4,24 \pm 0,54*	2,06 \pm 0,31	5,39 \pm 0,84*
Glucosa 2-h (mg/dL)	160 \pm 12,5	131 \pm 6,3***	159,3 \pm 13,6	131,3 \pm 8,1*
Péptido C 2-h (ng/mL)	4,31 \pm 0,57	6,4 \pm 0,44 ***	5,54 \pm 0,81	7,00 \pm 0,68 ***
TG (mg/dL)	168,5 \pm 16,3	165,2 \pm 12,8	156,4 \pm 13,5	155,9 \pm 11,9
CT (mg/dL)	195,3 \pm 5,3	181,6 \pm 3,9	194,1 \pm 8,1	181,4 \pm 6,5
cHDL (mg/dL)	41,2 \pm 1,6	39,4 \pm 1,9	42,1 \pm 1,9	40,2 \pm 1,7
HbA1c (%)	6,86 \pm 0,31	6,02 \pm 0,14***	6,67 \pm 0,29	5,92 \pm 0,18***
AUC-TG (mg/dL/h)	2206 \pm 197	2013 \pm 160	1924 \pm 56	1723 \pm 137**

CA: circunferencia abdominal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad, AUC-TG: área bajo la curva triglicéridos.

*p< 0,001; ** p< 0,05; *** p < 0,01 antes vs después vildagliptina/metformina vs .sitagliptina/metformina

con sitagliptina/metformina (-3mmHg); no se observó diferencias significativas entre los grupos. El análisis global de ambos grupos mostró que la presión arterial sistólica disminuyó en el 65% de los pacientes y la diastólica en el 67%. El perfil lipídico en ayunas no mostró cambios significativos en ninguno de los grupos de tratamiento. La concentración de TG aumentó significativamente posterior a la carga oral de grasa y no mostró cambios significativos en los grupos estudiados; sin embargo, el AUC-TG disminuyó significativamente en el grupo tratado con sitagliptina/metformina (**Tabla I**).

La evaluación de la respuesta individual en cada grupo de tratamiento demostró que la respuesta postprandial expresada como AUC-TG disminuyó significativamente en el 76% del grupo tratado con vildagliptina/metformina y en el 64% de los tratados con sitagliptina/metformina. En los pacientes con esta respuesta positiva se demostró que tanto la concentración plasmática de TG como el AUC-TG en

respuesta a la carga oral de grasa disminuyeron significativamente en ambos grupos, sin variaciones significativas entre los mismos (Fig. 1 y 2). La disminución de la respuesta

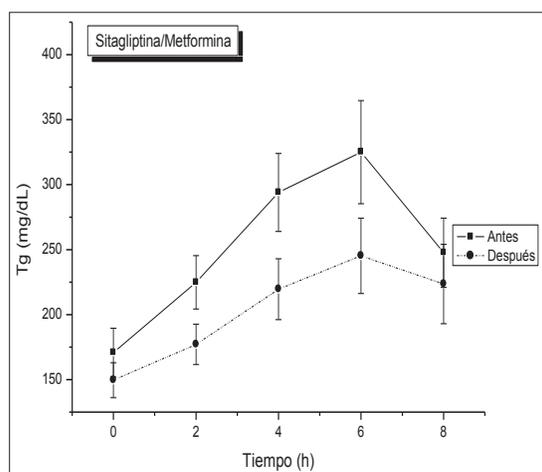


Fig. 1.- Concentración plasmática de triglicéridos (Media \pm EEM) durante la prueba de sobrecarga oral de grasa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con respuesta positiva al tratamiento con Sitagliptina/Metformina (50/850mg BID).

de TG a la carga de grasa no se relacionó con el cambio metabólico de la glucosa y HbA1c.

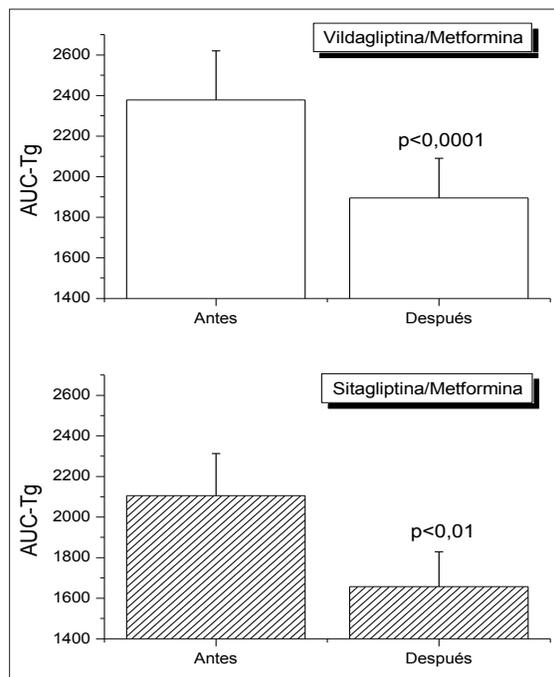


Fig. 2.- AUC-Tg durante la prueba de sobrecarga oral de grasa (Media \pm E) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con respuesta positiva al tratamiento con Vildagliptina/Metformina (50/850mg BID) o Sitagliptina/Metformina (50/850mg BID).

DISCUSIÓN

Estudios previos han demostrado que el tratamiento con vildagliptina¹⁴ sitagliptina¹⁵ y alogliptina¹⁶ como monoterapia mejoran el metabolismo postprandial de las lipoproteínas en pacientes con DM2. En este estudio longitudinal, prospectivo y doble ciego, el tratamiento con combinación fija vildagliptina/metformina (50/850mg) o sitagliptina/metformina (50/850mg) demostró que la combinación sitagliptina/metformina durante 8 semanas resultó en una disminución significativa del AUC-TG sobre la respuesta lipémica PP.

Estudios previos con monoterapia con vildagliptina¹⁴, sitagliptina¹⁵ y alogliptina¹⁶ han demostrado un descenso del AUC-TG y quilomicrones, asociado con un aumento en la concentración de GLP-1, supresión de la secreción inapropiada de glucagón y disminución tanto de la concentración de la glucosa en ayunas y postprandial, como de la Hb glucosilada. En el estudio de 6 semanas con sitagliptina (100mg/d), Tremblay y cols¹⁵ también demostraron un descenso en la respuesta postprandial en las lipoproteínas ricas

en TG tanto de origen hepático, sin cambios significativos en los lípidos en ayunas²⁴. En nuestro estudio, al igual que lo observado con vildagliptina y sitagliptina, no se observaron cambios significativos en la concentración plasmática de TG y cHDL en ayunas, lo cual si fue observado posterior al tratamiento con alogliptina.¹⁶

Es importante señalar que el análisis de cada grupo de estudio mostró que el AUC-TG disminuyó en el 79,3% de los pacientes tratados con vildagliptina/metformina y en el 63,3% de los tratados con sitagliptina/metformina, lo que sugiere que ambas combinaciones terapéuticas reducen la respuesta postprandial de TG, con variaciones individuales de cada paciente. Estudio reciente de Eliasson y cols. demostró que la administración de alogliptina sola o combinada con pioglitazona produjo reducciones significativas similares en la respuesta lipémica PP total, con una mejoría en la concentración de TG en ayunas¹⁶.

Este cambio favorable en ayunas fue también observado por Rosenstock y cols. posterior al tratamiento combinado de sitagliptina y pioglitazona durante 24 semanas²¹. En nuestro estudio de 8 semanas de tratamiento con combinación fija sitagliptina/metformina, a pesar de que la concentración de TG en ayunas no se modificó, el AUC-TG disminuyó significativamente, no sabemos si la metformina tiene un efecto más beneficioso sobre la lipemia postprandial que la pioglitazona.

Por otra parte, es interesante señalar que cuando ambos grupos de tratamiento fueron analizados en conjunto, se observó que el 70% de los pacientes, independientemente del tratamiento, mostraron una reducción significativa del AUC-TG, lo cual fue observado en el 76% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 64% de los tratados con sitagliptina. Estas variaciones en la respuesta también han sido observadas en relación al control glucémico; un estudio previo reportó que solo un 45,4% de los pacientes tratados con sitagliptina logran el objetivo terapéutico de Hb glucosilada²¹.

Es difícil determinar cuál sería la posible razón por lo cual existen estos tipos de respuesta en relación a la lipemia postprandial. Este efecto beneficioso de las gliptinas sobre la lipemia PP fortalece su rol en el tratamiento del paciente con DM2 ya que bajo condiciones de resistencia

a la insulina el estado de hiperlipemia postprandial es exagerado y prolongado y contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica^{22,23}.

Además de los efectos metabólicos sobre la glucosa y metabolismo lipídico, las incretinas tienen efectos sobre la presión arterial, los cuales han sido catalogados como neutrales o beneficiosos^{24,25}. La sitagliptina ha sido asociada con descensos mínimos en la presión arterial en sujetos no diabéticos hipertensos²⁵.

En nuestro estudio ambos tratamientos mejoraron la presión arterial hasta un 70% de los pacientes. Respecto al control metabólico de la DM2, en nuestro estudio, independientemente del grupo de tratamiento, la concentración plasmática de glucosa en ayunas y postprandial así como la HbA1c disminuyeron significativamente²⁶. El descenso porcentual de HbA1c posterior al tratamiento con inhibidores de DPP4 varía entre 0,5 - 1%^{21, 26,27-30}; en nuestro trabajo el descenso obtenido esta dentro del rango observado en estudios previos (0,84% vs 0,74% para vildagliptina y sitagliptina respectivamente). Ha sido previamente descrito que los inhibidores de DPP4 además de disminuir la glucosa postprandial, también pueden disminuir los valores de glucosa en ayunas, en un grado incluso más alto que otros agentes utilizados para mejorar el estado glucémico postprandial, lo cual fue observado en este estudio con variaciones de 18 y 21 mg/dL en ayunas y 29 y 28 mg/dL a las 2h postprandial respectivamente.

El estudio de D'Alessio y cols, demostró que el tratamiento con vildagliptina, mejora significativamente la sensibilidad y la respuesta de la insulina a la glucosa, y la secreción máxima de la célula β estimulada por la arginina.²⁶ En el estudio de Tremblay y cols.¹⁵, tanto la glucosa en ayunas como la HbA1c disminuyeron significativamente, lo cual se relacionó con un aumento en la sensibilidad a la insulina y respuesta de la célula β , a través del cambio significativo en el HOMA_{IR} como índice de resistencia a la insulina. En nuestro estudio, el delta de HbA1c se relacionó significativamente con la concentración de péptido C tanto en ayunas como a las 2h en la población total,

lo que indica que el mejor control metabólico conlleva a una mejoría funcional de la célula β . Respecto al efecto del tratamiento con combinación fija vildagliptina/metformina o sitagliptina/metformina sobre las variables antropométricas, ambos tratamientos indujeron una disminución significativa en el IMC y PA. Este efecto es importante porque nuestros pacientes fueron instruidos para no modificar su dieta y/o actividad física previa. Se ha demostrado que los agonistas del GLP-1 favorecen la pérdida de peso por disminuir el consumo de alimento al aumentar la saciedad y además, disminuir el vaciamiento gástrico^{31, 32}. El efecto de los inhibidores de la DPP4 sobre el peso y/o composición corporal ha sido demostrado ser neutral²⁷, aunque en el estudio de Nauck y cols. se demuestra que el tratamiento con sitagliptina reduce significativamente tanto el peso corporal como el PA, lo cual sugiere que al menos, parte del efecto reductor de peso podría atribuirse a una reducción de la grasa visceral²⁸.

En conclusión, este estudio muestra que el tratamiento con combinación fija de vildagliptina o sitagliptina con metformina en pacientes con DM2 induce una disminución de la respuesta postprandial de TG en un 70% de los pacientes, acompañada de un mejor control de la glucosa y apoya el concepto que las incretinas no solo mejoran el metabolismo glucídico sino también, el estado lipémico postprandial.

El tratamiento con gliptinas debe ser considerado como una buena opción terapéutica para pacientes DM2, particularmente aquellos tratados con metformina y diagnóstico reciente de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTO

Este estudio recibió soporte financiero y administrativo por parte del Proyecto ADG M-10, CDCHT, Universidad de Los Andes, Mérida,

Conflicto de intereses

Durante la realización de este artículo, ninguno de los autores tuvo vinculación con alguna actividad que pudiera generar conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
3. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Micht W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-1146.
4. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Björkegren J, Bond MG, de Faire U, Karpe F, Hamsten A. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* 1999;100:723-728.
5. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Rosselin GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-304.
6. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-316.
7. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299-308.
8. Panina G. The DPP-4 inhibitor vildagliptin: robust glycaemic control in type 2 diabetes and beyond. *Diabetes ObesMetab* 2007; 9(Suppl)1: 32-39.
9. Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P, Dietrich B, Golor G, Schrodter A, Keymeulen B, Lasseter KC, Kipnes MS, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Cilissen C, De Smet M, de Lepeleire I, Van Dyck K, Wang AQ, Zeng W, Davies MJ, Tanaka W, Holst JJ, Deacon CF, Gottesdiener KM, Wagner JA. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J ClinEndocrinolMetab* 2006; 91: 4612-4619.
10. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Tanaka W, Wang AQ, Zeng W, Musson D, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Gottesdiener KM, Wagner JA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo controlled studies with single oral doses. *ClinPharmacolTher* 2005; 78:675-688.
11. Qin X, Shen H, Liu M, Yang Q, Zheng S, Sabo M, D'Alessio DA, Tso P. GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol* 2005;288:G943-G949.
12. Wasada T, McCorkle K, Harris V, Kawai K, Howard B, Unger RH. Effect of gastric inhibitory polypeptide on plasma levels of chylomicron triglycerides in dogs. *J Clin Invest* 1981;68:1106-1107.
13. Ebert R, Nauck M, Creutzfeldt W. Effect of exogenous or endogenous gastric inhibitory polypeptide (GIP) on plasma triglyceride responses in rats. *HormMetab Res* 1991;23:517-521.
14. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2049-2057.
15. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *ObesMetab* 2011;13: 366-373.
16. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Diamant M, Taskinen MR, Smith U. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia* 2012;55:915-925.
17. Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1093-1099.
18. Weintraub MS, Charach G, Grosskopf I. Effects of fibric acid derivatives and metformin on postprandial lipemia. *Atherosclerosis* 1998; 141(Suppl 1): S71-75.

19. Emral R, Köseoğlulari O, Tonyukuk V, Uysal AR, Kamel N, Corapçioğlu D. The effect of shortterm glycemic regulation with gliclazide and metformin on postprandial lipemia. *ExpClinEndocrinol Diabetes* 2005; 113: 80-84.
20. James AP, Watts GF, Mamo JC. The effect of metformin and rosiglitazone on postprandial lipid metabolism in obese insulinresistant subjects. *Diabetes ObesMetab* 2005; 7: 381-389.
21. Rosenstock J, Brazg R, AndrywkPJ, Lu K, Stein P; for the Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study. *ClinTher*2006;28:1556-1568.
22. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 229-236.
23. Mero N, Malmström R, Steiner G, Taskinen MR, Syväne M. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48- and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 150: 167-177.
24. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: Effects beyond glycemic control. *Am J Med* 2009; 122: S23-36.
25. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, Davies MJ, Gottesdiener km, Wagner JA, Herman GA. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *JClinPharmacol* 2008; 48: 592-598.
26. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG, Saylan ML, He Y, Dunning BE, Foley JE, Pratley RE. Treatment with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J ClinEndocrinolMetab* 2009; 94: 81-88.
27. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with Type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *DiabetObesMetab* 2005; 7: 692-698.
28. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind non-inferiority trial. *Diabetes ObesMetab* 2007; 9: 194-205.
29. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptinmonotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res ClinPract* 2007; 76: 132-138.
30. Aschner P, Kipnes MS, LuncefordJK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632-2637.
31. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2943-2952.
32. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273:E981-988.