



Universidad
del Valle



Novo Nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



DR. EDGAR EDUARDO CASTRO OSORIO

- Especialista en Medicina Interna - Geriátría Universidad de Caldas.
- Docente Universidad de Manizales - Universidad de Caldas.
- Coordinador programa de Ortogeriatría (FLS) SES Hospital de Caldas.
- Coordinador programa de Riesgo Cardiovascular IPS Salud P y P Regional Eje cafetero (Ecopetrol).
- Miembro de la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI), Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM) y de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátría (ACGG).

TEMA

Terapéutica en adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2 – segunda parte:

- Terapia Farmacológica II: Inhibidores de DPP4 (iDPP4), análogos del receptor GLP-1 (arGLP-1) e inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2).
- Farmacología y cambios asociados con envejecimiento, seguridad cardiovascular y eventos adversos.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

1. Conocer el mecanismo de acción de los inhibidores de DPP4 (iDPP4), análogos del receptor GLP-1 (arGLP-1) e inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2).
2. Identificar los fármacos incretínicos: iDPP4 y los arGLP-1 como opciones terapéuticas en el adulto mayor con DM tipo 2.
3. 3. Identificar y analizar la evidencia disponible de los tres grupos farmacológicos (iDPP4, arGLP-1 e inhibidores de SLGT-2) con relación a los estudios de seguridad cardiovascular en personas con DM tipo 2.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas dos décadas hemos sido testigos de cambios importantes en el conocimiento sobre la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2. Anteriormente se aceptaba la resistencia a la insulina como un factor presente en casi todos los pacientes con DM2 y la disfunción de célula β como un componente necesario para el desarrollo de esta patología. En la actualidad se han reconocido otros factores etiopatogénicos, probablemente igual de importantes, que se deben tomar en cuenta al planear la estrategia terapéutica. Desde la descripción por DeFronzo del octeto ominoso hasta la reciente modificación al onceno atroz, se entiende que el uso de múltiples medicamentos en combinación se requiere para corregir los diferentes defectos fisiopatológicos en



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



la DM2, direccionando el tratamiento a la reversión de las anomalías establecidas y no simplemente el lograr una reducción de HbA_{1c}. A continuación, revisaremos la fisiopatología de las incretinas y los inhibidores del SGLT2. Para esta revisión, se han incluido los estudios realizados en personas mayores de 70 años, ya que por encima de los 80 años es escasa la evidencia científica proveniente de ensayos clínicos. Las opciones terapéuticas disponibles habrá que adaptarlas e individualizarlas a las características del paciente anciano (1).

FÁRMACOS INCRETÍNICOS

Se denomina efecto "incretina" a la amplificación de la respuesta insulínica que ocurre tras la ingesta oral de glucosa frente a la administración de una cantidad equivalente de glucosa por vía intravenosa. El desarrollo de estos fármacos se ha basado en el conocimiento de los efectos de las hormonas incretinas naturales GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa) y de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) que las degrada rápidamente en la circulación sistémica. Las terapias incretínicas incluyen 2 grupos diferentes de fármacos: los agonistas del receptor del GLP-1 (arGLP-1) y los inhibidores de la enzima DPP4 (iDPP4). Ambas familias actúan estimulando la secreción de insulina por las células beta e inhibiendo la secreción de glucagón por las células alfa, de una manera dependiente de los niveles de glucosa plasmática. Por ello, actúan preferentemente sobre la glucemia postprandial y presentan un riesgo mínimo de hipoglucemias (2).

En este capítulo se abordarán conceptos básicos con miras de responder interrogantes frecuentes como: ¿Son los iDPP4 eficaces y seguros de usar en la población adulta mayor?, ¿Cuáles son las características de los iDPP4 que los hacen atractivos para considerarse como terapia antidiabética oral? ¿Cuáles son los estudios de seguridad cardiovascular con los fármacos iDPP4?

1. INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (IDPP4)

Son agentes orales (Sitagliptina, Vildagliptina, Linagliptina, Saxagliptina, Alogliptina) que ofrecen disminución de la HbA_{1c} con un bajo riesgo de efectos adversos. Los iDPP4 reducen tanto la glucemia basal como la postprandial (algo útil en ancianos). Proporcionan una reducción media en la HbA_{1c} de 0,6 a 1,2% en comparación con placebo, dependiendo de la HbA_{1c} basal del paciente y las terapias antidiabéticas de uso simultáneo, un efecto similar a la Metformina, las sulfonilureas y la Pioglitazona (3). Pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales y con insulina.

Los iDPP4 han demostrado su eficacia y seguridad a mediano y largo plazo tanto en los ensayos clínicos controlados como en la práctica clínica en estudios de vida real (4). No inducen hipoglucemia ni ganancia de peso, ni presentan interacciones medicamentosas significativas, lo que los convierte en una opción terapéutica muy atractiva y segura para el tratamiento de la diabetes en el anciano (5). Los iDPP4 cuando se administran junto a la metformina, tienen un efecto sinérgico (6), por lo que se les considera una opción preferencial para la terapia dual en el anciano con DM tipo 2. En este momento ya disponemos de estudios en adultos mayores que apoyan su eficacia antidiabética y su seguridad (ej. INTERVAL con Vildagliptina Lancet 2013 y TECOS con Sitagliptina NEJM 2015) (7). Tres de estos estudios se realizaron en pacientes con 70 o más años de edad (8). En la tabla 1 se describen las características de los principales de los iDPP4.



Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



Tabla 1. Características de los inhibidores de la Dipeptidil peptidasa 4

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Metabolismo	El 79% se elimina sin modificar	El 69% es metabolizada por hidrolización	Metabolismo por la vía CYP450	El 80% es excretada sin metabolizar por el hígado
Eliminación	87% renal	85% renal	75% renal	80% biliar, 5% renal
Dosis habitual	100 mg/24h	50mg/12h	5mg/24h	5 mg/24h
Dosis en insuficiencia renal*				
Moderada	50 mg/24h	50mg /24h	2.5 mg/24h	5 mg/24h
Grave	25 mg/24h	50mg /24h	2.5 mg/24h	5 mg/24h
Administración	Puede administrarse con o sin alimentos	Puede administrarse con o sin alimentos	Puede administrarse con o sin alimentos	Puede administrarse con o sin alimentos
Estudios en población de edad avanzada	Estudios en >65 años	Estudios en >70 años	Estudios en >65 años	Estudios en >70 años
Aspectos diferenciales		Requiere determinación de pruebas hepáticas	Posibles interacciones farmacológicas	No necesita ajustes en insuficiencia renal

* **Insuficiencia renal moderada (FG 30-60ml/min) y grave (FG <30 ml/min).**

Adaptado (9): Francesc Formiga et al. Características diferenciales de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Papel de los inhibidores de la dipeptidil - peptidasa 4. Rev Esp Geriátria Gerontología. 2016; 51 (1): 44-51.

EVIDENCIA DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

A raíz de las dudas que suscitaron las conclusiones de varios metaanálisis de Rosiglitazona que sugerían un incremento en las tasas de infarto de miocardio, en el año 2008 la FDA (U.S. Food and Drug Administration) emitió una guía para que la industria farmacéutica establezca la seguridad cardiovascular de todos los nuevos medicamentos antidiabéticos con la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados que involucren a pacientes con alto riesgo cardiovascular: enfermedad avanzada con presencia de complicaciones crónicas y población anciana (10). Los requisitos de la FDA ordenan que estos ensayos posteriores a la comercialización tengan al menos 2 años de duración y deben demostrar un intervalo de confianza (IC del 95%) ≤ 1.3 para eventos cardiovasculares adversos mayores versus la comparación con el control (terapia estándar sin la nueva intervención). En otras palabras, para establecer la seguridad cardiovascular, los nuevos medicamentos para la diabetes mellitus tipo 2 no pueden mostrar una tasa de riesgo mayor al 30% en comparación con un control. Si bien los estudios de fase III están diseñados para establecer la eficacia, la mayoría proporciona datos de seguridad incompletos debido al seguimiento limitado, el poder estadístico y la generalización (11).

Bajo este riguroso estándar de la FDA, el estudio SAVOR - TIMI 53 (Evaluación de Saxagliptina en los desenlaces



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



vasculares registrados en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del estudio TIMI 53 (12) y el estudio EXAMINE (Examen de los resultados cardiovasculares con Alogliptina versus el estándar de atención) (13) se realizaron con los inhibidores de la DPP-4 Saxagliptina y Alogliptina, respectivamente, en el año 2013. Además, en 2015 se publicaron los resultados del TECOS (Evaluación experimental de los resultados cardiovasculares con Sitagliptina) (14). De hecho, los tres ensayos se realizaron para mostrar la NO inferioridad de estos medicamentos, pero NO fueron realizados para demostrar la superioridad de estos fármacos. Se resalta que la mayoría de los pacientes que participaron en los estudios también recibieron múltiples tratamientos para la prevención del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En SAVOR-TIMI 53 (16.492 pacientes), EXAMINE (5.380 pacientes) y TECOS (14.671 pacientes), entre el 78% y el 80% de los pacientes recibieron estatinas, ARB (bloqueador del receptor de la angiotensina II) o IECA (inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina) y aspirina. Por lo anterior no es fácil determinar la superioridad demostrada en riesgo cardiovascular (15).

En conclusión, los iDPP-4 han demostrado tener un efecto neutro sobre el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE: mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y ACV no fatal) en los pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. De otra parte, la mayoría de los estudios mostraron un efecto neutral del fármaco en la hospitalización por insuficiencia cardíaca; sin embargo para Saxagliptina en el ensayo SAVOR-TIMI 53 se encontró un aumento de ingresos por hospitalización por insuficiencia cardíaca del 27% (3,5% vs 2,8% para Saxagliptina vs placebo: HR 1.27, IC 1.07 – 1.51), efecto que fue evidente desde el sexto mes del tratamiento, aunque este hallazgo no se asoció con aumento de la mortalidad. En 2016, la FDA advirtió que Alogliptina y Saxagliptina pueden aumentar el riesgo de hospitalizaciones por Insuficiencia Cardíaca, así que antes de su formulación debe evaluarse la relación riesgo / beneficio en determinados pacientes. Las diferencias en las características basales de los pacientes, así como el diseño de los estudios, dificultan la comparación de los resultados. Por otra parte, la estructura molecular difiere entre los inhibidores DPP-4 y también lo hace su perfil de seguridad (15). De forma reciente (EASD Berlín Octubre de 2018) el estudio CARMELINA evaluó 6980 pacientes con alto riesgo cardiovascular (73% con ERC y 57% con enfermedad cardiovascular establecida) con HbA_{1c} entre 6.5 – 10%, que fueron aleatorizados a recibir 5 mg de linagliptina o placebo a su tratamiento habitual, donde el desenlace primario (MACE) fue similar en ambos grupos (HR 1.02 con IC al 95% de 0.89-1.17), con la conclusión que Linagliptina es segura a nivel cardiovascular en la población con alto riesgo cardiovascular, sin aumentar el riesgo de hospitalización por falla cardíaca.

Para recordar

- Los inhibidores de la DPP-4 son fármacos efectivos, bien tolerados y seguros en la población adulta mayor por cuanto no inducen hipoglucemia, ganancia de peso o presentan interacciones medicamentosas significativas
- Han confirmado su eficacia y seguridad a mediano y largo plazo tanto en los ensayos clínicos controlados como en la práctica clínica en estudios de vida real.



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



2. ANÁLOGOS DEL RECEPTOR GLP - 1

Los análogos del receptor del GLP-1 (péptido 1 endógeno similar al glucagón) son secretados en las células L del intestino ubicadas en el íleon y el colon proximal como un producto terminal del gen de proglucagón en respuesta a la ingestión de nutrientes. Inhiben la secreción anormal de glucagón y mejoran la función de las células β pancreática aumentando la secreción de insulina dependiente de glucosa con disminución de la glucemia tanto en ayuno como postprandial en los pacientes con DM tipo 2 (16). En el sistema nervioso central también se produce GLP1; las neuronas productoras de GLP1 se encuentran en el núcleo del tracto solitario y se extienden a regiones del hipotálamo que son importantes en la regulación de la ingesta de alimentos (17).

Durante la siguiente revisión se debe establecer con claridad las respuestas a los interrogantes que surgen de forma frecuente cuando consideramos prescribir este grupo terapéutico en la población adulta mayor. ¿Son los arGLP-1 eficaces y seguros de usar en la población anciana con DM tipo 2?, ¿Cuál es el perfil del paciente anciano que se beneficia de esta terapia cuando requerimos intensificar el tratamiento?

Los análogos del GLP-1 constituyen una herramienta terapéutica disponible en nuestro medio para mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos (18,19). Las guías de la ADA (American Diabetes Association) recomiendan el uso de arGLP-1 como terapia dual con metformina o terapia triple con metformina más SU (sulfonilureas), TZD (tiazolidinedionas) o iSGLT2. Si no se logra control adecuado, se recomienda el uso de insulina en esquema basal con metformina, y cuando se necesita control adicional, los arGLP-1 pueden usarse como parte de la combinación de terapia inyectable con insulina.

Los estudios han demostrado que este grupo de medicamentos pueden llevar a una mayor reducción de la HbA_{1c} asociado a pérdida de peso, mejoría en el perfil lipídico, además de un efecto cardioprotector contra el daño isquémico y la insuficiencia cardíaca (20, 21,22). Los análogos de GLP-1 han demostrado una reducción de HbA_{1c} entre 0,8-1,9%, efecto que parece depender de la molécula usada (23).

Son fármacos de administración subcutánea que no inducen hipoglucemias, pero se asocian a frecuentes molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos) y disminución del apetito, lo cual puede ser un inconveniente en pacientes adultos mayores con hiporexia de base o con perfil de fragilidad. Existe poca experiencia de uso en personas mayores de 75 años (24), resaltando que en los análisis por subgrupos del estudio Leader, las personas ≥ 75 años ($N = 418$ para ambos brazos de tratamiento) en comparación con placebo, Liraglutida redujo significativamente el riesgo del resultado compuesto primario: muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal y ECV no fatal (44). Dado que inducen pérdida de peso, la indicación de los arGLP-1 en ancianos estaría centrada sobre todo en pacientes no frágiles con DM tipo 2 y obesidad ($IMC >30$ kg/m²) cuando la pérdida ponderal es un objetivo prioritario, como ocurre en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño o con gonartrosis muy avanzada (25).

Actualmente, siete agonistas del receptor del GLP-1 están aprobados para tratar la diabetes tipo 2. Estos se dividen en dos clases según su activación con el receptor: 1) De acción corta: Exenatida de uso dos veces al día (primer arGLP-1 aprobado desde 2005) y Lixisenatida una vez al día; 2) De acción más prolongada: Liraglutida de uso una vez al día, Exenatida de aplicación semanal, Albiglutida (no se comercializa en Colombia), Dulaglutida y Semaglutida para utilizar una vez a la semana; siendo este último el arGLP-1 de



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



más reciente aprobación por FDA (Diciembre 2017) pero que aún no cuenta con aprobación en Colombia para su comercialización. Todos los estudios se asociaron con reducciones notables en la HbA_{1c}, aunque Liraglutida condujo a mayores disminuciones al compararse con Exenatida y Albiglutida, pero siendo muy similar con Dulaglutida; con evidencia reciente de mayor descenso con el uso de Semaglutida (SUSTAIN 7 Lancet Diabetes Endocrinology 2018). Como los análogos del GLP-1 de acción corta retrasan con mayor efecto el vaciamiento gástrico, tienen un mayor impacto sobre los niveles de glucosa postprandial que los agentes de acción más prolongada; mientras que los compuestos de acción más prolongada reducen la glucosa plasmática durante el período de las 24 horas analizadas. Liraglutida se asoció con reducciones de peso mayores que aquellas con Exenatida (LEAD 6), Albiglutida y Dulaglutida. Los eventos adversos más frecuentemente observados con los arGLP-1 fueron trastornos gastrointestinales, particularmente náuseas, vómitos y diarrea, transitorios en la mayoría de los casos. Sin embargo, las náuseas ocurrieron con menos frecuencia con el uso de Exenatida de administración semanal y Albiglutida al compararse con el uso de Exenatida diario y Liraglutida. Ambas presentaciones de Exenatida y Albiglutida pueden estar asociadas con una mayor incidencia de reacciones en el sitio de inyección al compararse con Liraglutida y Dulaglutida. El uso de arGLP-1 en la práctica clínica debe individualizarse para cada paciente, según el perfil clínico y la preferencia del paciente (23).

Además de los efectos expuestos anteriormente, los análogos del GLP-1 mejoran la hiperglucemia al aumentar la secreción de insulina mediante incremento del AMPc citoplásmico de las células beta pancreática, que activa la proteína cinasa A (PKA) y aumenta el calcio intracelular desencadenando la exocitosis de la insulina de manera dependiente de la glucosa (27). Estudios más recientes muestran que la activación del receptor de GLP1 refuerza la replicación de células beta y disminuye la apoptosis de éstas llevando a un incremento de la masa de células β . También existe evidencia de que el GLP1 incrementa la neogénesis de células β desde células precursoras en el páncreas, aunque el significado de esto como un mecanismo adaptativo es menos claro (17).

EVIDENCIA DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

A la fecha se han publicado cuatro estudios de seguridad cardiovascular con agonistas del receptor GLP-1: el estudio ELIXA con Lixisenatida, LEADER con Liraglutida, SUSTAIN-6 con Semaglutida y EXSCEL con Exenatida. Los resultados completos de los ensayos difieren mucho entre ellos. El estudio ELIXA incluyó 6068 pacientes con DM tipo 2 que habían tenido un síndrome coronario agudo u hospitalización por angina inestable en los 180 días previos. Fueron aleatorizados a recibir Lixisenatida o placebo. El desenlace primario compuesto fue un MACE de cuatro partes: muerte de causa cardiovascular, infarto cardiaco no fatal, ACV no fatal y hospitalización por angina inestable. El desenlace primario no fue diferente entre los dos grupos (13.4% en el brazo de Lixisenatida vs 13.2% en el brazo placebo). Tampoco hubo diferencias en los componentes individuales del desenlace primario ni en la frecuencia de hospitalización por falla cardíaca. En conclusión, la adición de Lixisenatida a la terapia convencional en pacientes con DM tipo 2 con un evento coronario reciente fue segura y tuvo un efecto neutro desde el punto de vista cardiovascular.

El estudio LEADER incluyó 9.340 pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular (81% con ECV ya establecida y el resto mayores de 60 años con factores de riesgo adicionales incluyendo albuminuria, HTA e hipertrofia del



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



ventrículo izquierdo, disfunción del ventrículo izquierdo o índice tobillo/brazo $< 0,9$) con HbA_{1c} promedio de 8,7%. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Liraglutida 1.8 mg SC al día vs. Placebo (tratamiento estándar de cuidado para DM y riesgo CV). El desenlace primario compuesto incluyó tres variables: muerte de causa cardiovascular, infarto cardiaco no fatal y ACV no fatal, con un seguimiento promedio de 3.8 años (Entre 3.5 y 5 años). El desenlace primario ocurrió en el 13% del brazo de Liraglutida y en el 14,9% del brazo placebo (reducción estadísticamente significativa del 13% en el desenlace primario); incluso cuando se expandió el desenlace primario sumando hospitalizaciones por angina inestable o por falla cardiaca, el beneficio persistía con Liraglutida (12% menos en el brazo Liraglutida vs. placebo). Además, los pacientes que recibieron Liraglutida tuvieron 22% menos muertes de causa cardiovascular y 15% menos muertes por cualquier causa. No hubo diferencia en la tasa de infarto cardiaco no fatal, ACV no fatal ni hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (45).

Otro agonista de los receptores de GLP1 aún no disponible en Colombia es Semaglutida. El estudio de no inferioridad SUSTAIN-6 evaluó el efecto del Semaglutida vs. Placebo en 3.297 pacientes diabéticos con características muy similares a las del estudio LEADER. El desenlace primario de tres componentes se redujo en 26% en el brazo Semaglutida. Este fue un estudio relativamente corto que fue diseñado para poder lograr la aprobación como medicamento antidiabético (45).

Finalmente, en septiembre de 2017 fue publicado el estudio EXSCEL con Exenatida de aplicación semanal. Este fue un estudio pragmático que incluyó 14.752 pacientes diabéticos de alto riesgo (73.1% con ECV establecida). Los pacientes se aleatorizaron a dos brazos para recibir Exenatida 2 mg subcutáneos una vez por semana vs. Placebo. En el estudio hubo una alta tasa de abandono del tratamiento original (43% de abandono en el brazo de Exenatida y 45,2% en el placebo) y tras una media de seguimiento de 3.2 años, el desenlace primario cardiovascular compuesto de tres partes no mostró diferencias entre los dos brazos; tampoco hubo diferencias en los componentes individuales ni en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. La administración semanal demostró ser un medicamento seguro desde el punto de vista cardiovascular (45). En noviembre de 2018 se publica un comunicado de prensa preliminar de los resultados del estudio REWIND (Dulaglutida semanal 1.5 mg, seguimiento promedio de 5 años) que redujo significativamente los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE de 3 partes) en una población donde la mayoría de los participantes no había sufrido un evento CV con anterioridad, resultados finales proyectados a presentarse en el congreso de ADA 2019 en San Francisco.

Sin embargo, la heterogeneidad de los resultados CV plantea la pregunta: ¿Si los beneficios CV del tratamiento con arGLP-1 se pueden interpretar como efectos de clase o como resultado individual de las propiedades de cada molécula? Una serie de factores que pueden contribuir a dicha heterogeneidad han sido propuestos. Por ejemplo Lixisenatida, arGLP-1 de acción corta, tiene exposición del fármaco durante 6-10 horas después de una inyección única diaria, dejando 14-18 horas / día sin suficiente exposición, mientras que con el uso de Liraglutida y Semaglutida que son fármacos de acción prolongada con poca variación en concentraciones del fármaco durante un período de 24 horas, la exposición a mayores concentraciones del medicamento en términos generales, o en los niveles compartimentales específicos del cuerpo que son relevantes para mediar los efectos CV benéficos pueden diferir. Sin embargo, no todos los arGLP-1 de acción prolongada son parecidos; ya que en el estudio EXSCEL (Exenatida de liberación prolongada de aplicación semanal) no demostró resultados CV significativamente mejores en comparación con el grupo placebo. Cabe resaltar que Exenatida de acción prolongada presentó una reducción menor en HbA_{1c} y en el peso corporal al ser comparada con Liraglutida en



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



una comparación directa en el estudio DURATION-6 (30), como variables que pueden influir en los resultados.

En conclusión, los agonistas de GLP1 han demostrado seguridad cardiovascular en los pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo cardiovascular. Hasta la fecha, solo Liraglutida y Dulaglutida han demostrado superioridad en cuanto a reducción del desenlace primario, así como de la mortalidad de causa cardiovascular.

Para recordar

- Los arGLP-1 logran una excelente reducción de la HbA_{1c} (entre 0,8-1,9%), asociado a pérdida de peso, mejoría en el perfil lipídico, además de reducción del riesgo cardiovascular para Liraglutida y Dulaglutida (20-23).
- Los arGLP-1 podrían indicarse en adultos mayores no frágiles con DM2 y obesidad (IMC >30 kg/m²) cuando la pérdida ponderal es un objetivo prioritario, como ocurre en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño, con hipoventilación o con gonartrosis muy limitante (25).
- Existe poca experiencia de uso en personas mayores de 75 años, por lo tanto, la recomendación primordial es individualizar la terapia farmacológica basándose en IMC, capacidad funcional y la presencia de síndromes geriátricos, en especial fragilidad (Opinión de autores).

3. INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 DE SODIO-GLUCOSA (SGLT-2)

Son los fármacos orales (Dapagliflozina, Empagliflozina y Canagliflozina) de la clase más nueva de medicamentos antihiperlicemiantes, que actúan inhibiendo la reabsorción renal de glucosa en el túbulo contorneado proximal, provocando el aumento de la excreción urinaria de glucosa y la disminución de la glucemia plasmática. Su acción es independiente de la insulina, por lo que resultan eficaces durante toda la evolución de la DM tipo 2. Mediante este efecto han demostrado reducción de HbA_{1c} de 0.5% a 1% en comparación con el placebo (31).

Los iSGLT-2 tienen efectos no glucémicos importantes (figura 1) como son la reducción en cifras de PAS de aproximadamente 5 mmHg y en PAD de 2 mmHg, mediado por la natriuresis y reducción en rigidez arterial, la modulación hemodinámica renal y reducción de albuminuria. El efecto inicial de los iSGLT-2 en pacientes con DM tipo 2, con o sin enfermedad renal es el descenso inicial en la TFG de 5 ml/min x 1,73 m² de SC, para retornar a su nivel basal normal a la 3 - 4 semana. Este efecto está probablemente relacionado con la vasoconstricción de la arteriola aferente a través de un mecanismo de feedback tubuloglomerular. En condiciones no diabéticas los iSGLT-2 son responsables de la reabsorción renal total del 5% de NaCl, pero en el contexto de la hiperglucemia, esta actividad aumenta a más del 14%, lo cual produce una reducción en la entrega distal de NaCl a la mácula densa, proceso que es censado incorrectamente como reducción en el volumen plasmático efectivo circulante por el aparato yuxtglomerular, produciendo una respuesta mal adaptativa de vasodilatación de la arteriola aferente, proceso denominado feedback tubuloglomerular. Los iSGLT-2 aumentan la entrega distal de NaCl, incrementando el tono de la arteriola aferente y, por tanto, suprimiendo la hiperfiltración y la proteinuria.

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor

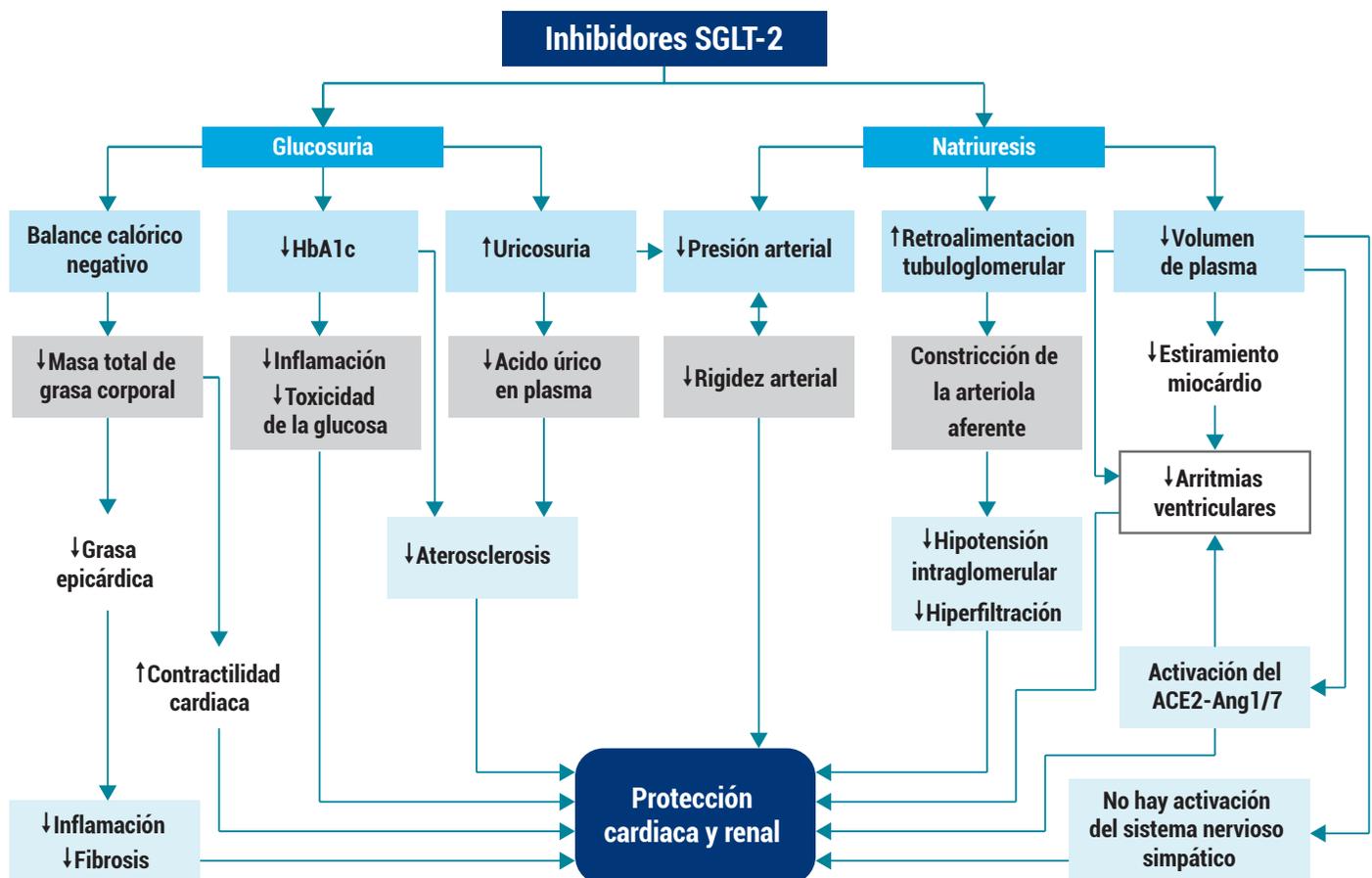


Por otra parte, se ha reportado reducción de peso de 2 a 3 kg, con predominio de pérdida de masa grasa con el uso de las tres moléculas. Por su mecanismo de acción, el cual se atenúa cuando los niveles plasmáticos de glucosa disminuyen, el riesgo de hipoglucemia es bajo, comparativo al placebo.

Los iSGLT-2 han sido asociados con reducción del 10%-15% en niveles plasmáticos de ácido úrico, como resultado de la glucosuria, llevando a la secreción de ácido úrico en intercambio por la reabsorción de glucosa vía de transporte GLUT9 (32).

El inconveniente con estos agentes, basado en su mecanismo de acción, es un mayor riesgo de infecciones micóticas genitales con aumento de 2 a 4 veces en la incidencia de candidiasis vulvovaginal y balanitis. Se presentan con mayor frecuencia en las mujeres (10%-15%), siendo el factor de riesgo predisponente más importante el antecedente de infección previa y en el caso de los hombres la no circuncisión. Se han documentado casos de infección urinaria baja, pero no se han observado episodios de pielonefritis o urosepsis (31).

Figura 1. Efectos protección cardiovascular y renal de los iSGLT-2



Tomado (33): Katherine Restrepo Erazo. Lo bueno, lo malo y lo feo de los iSGLT-2. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo Volumen 4, número 2, mayo de 2017.



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



EVIDENCIA DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

En el estudio EMPAREG OUTCOME (7.020 pacientes con DM2 y Enfermedad CV previa) fueron aleatorizados a recibir empaglifozina (dosis de 10 - 25 mg/día) o placebo (tratamiento habitual), con seguimiento promedio durante 3.1 años. Se observó una reducción significativa de la mortalidad por causa cardiovascular (3,7% vs 5,9%, RRR: 38%), hospitalización por insuficiencia cardíaca (2,7% vs 4,1%, RRR: 35%) y mortalidad por todas las causas (5,7% vs 8,3%, RRR: 32%). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las tasas de infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal. Los resultados de este estudio han tenido un gran impacto por la consistencia sobre la mortalidad a largo plazo de los pacientes con DM tipo 2 que han sufrido un evento cardiovascular previo (34).

Con relación a Canagliflozina en el estudio CANVAS que incluyó dos ensayos de pacientes con diabetes tipo 2 y un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, se demostró que los tratados con canagliflozina tenían un menor riesgo de nuevos eventos cardiovasculares, pero con un mayor riesgo de amputación, principalmente a nivel de los dedos del pie o del metatarso (35). El estudio DECLARE - TIMI 58 que evaluó el efecto de Dapagliflozina 10 mg/día frente a placebo, en 17.160 pacientes con DM tipo 2 con múltiples factores de riesgo cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida seguidos con una media de 4.2 años. Dapagliflozina alcanzó el criterio de no inferioridad frente a placebo en la reducción del objetivo MACE, pero no el de superioridad. Analizando los criterios de eficacia, no hubo una reducción significativa del objetivo MACE de 3 puntos (8,8% en el grupo de Dapagliflozina y 9,4% en el de placebo; HR 0,93; intervalo de confianza (IC) 95%: 0,84-1,03; $p = 0,17$), pero sí se redujo el objetivo combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (4,9% frente al 5,8%; HR 0,83; IC 95%: 0,73-0,95; $p = 0,005$), principalmente a expensas de la reducción de ingresos por insuficiencia cardíaca (HR 0,73; IC 95%: 0,61-0,88). No hubo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular (HR 0,98; IC 95%: 0,82-1,17). En este estudio, la proporción de pacientes incluidos con enfermedad cardiovascular establecida fue de 41%, menor que en el estudio EMPA-REG OUTCOME (99%), y que en el estudio CANVAS (más del 60%). Se trataron de pacientes con menor carga de enfermedad cardiovascular y con menor carga de enfermedad renal, debido a que se excluyeron los pacientes con aclaramiento renal < 60 ml/min. Reflejo de estas diferencias, la mortalidad CV en el grupo placebo del estudio DECLARE-TIMI 58 fue menor que la del grupo placebo del estudio EMPA-REG OUTCOME. Aunque los estudios no sean del todo comparables, el estudio DECLARE-TIMI 58 revalida los beneficios en reducción de ingresos por insuficiencia cardíaca y en nefro protección en una población de pacientes más amplia y con menor carga de enfermedad. Al margen de que no se alcance el criterio de superioridad frente a placebo en la reducción de eventos CV, el estudio DECLARE-TIMI 58 debe considerarse un estudio positivo, pues refuerza el papel de este tipo de medicamentos en la mejoría del pronóstico de pacientes con DM tipo 2. El estudio despeja además ciertas dudas de seguridad como el aumento de amputaciones reflejado en el estudio CANVAS.



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



RECOMENDACIONES DE USO DE iSGLT2 EN LA POBLACION ADULTA MAYOR

Los iSGLT-2 no son recomendados para usar cuando la TFG (tasa de filtración glomerular) es menor de 60 ml/min para Dapagliflozina y menor de 45 ml/min para Canagliflozina y Empagliflozina (31). Su uso en adultos mayores debe ser prudente, por el incremento en el riesgo de deshidratación, trastornos electrolíticos, hipotensión e insuficiencia renal, secundarias a la diuresis osmótica (36,37). Por esta condición se recomienda precaución con el uso simultáneo con diuréticos de asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA). Se recomienda adecuada hidratación y monitorizar al inicio de la terapia signos y síntomas de hipotensión y, en caso de cifras de presión arterial normales, considerar suspender el diurético, ya que la depleción de volumen es mayor en los pacientes ≥ 65 años al compararse con la población más joven (38).

Existen otros aspectos adicionales para utilizar los iSGLT2 en la población adulta mayor con DM tipo 2:

Riesgo de Fracturas: La tasa de todas las fracturas fueron más altas en el grupo con Canagliflozina que con placebo (15.4 vs. 11.9 participantes con fractura por 1000 paciente/año; HR 1.26 (IC 95%, 1.04 - 1.52) (35). Fracturas de bajo impacto han sido reportadas tan temprano como a las 12 semanas de iniciado el medicamento (en extremidades, no de cadera). Un posible mecanismo, descrito en pacientes que llevan solo 12 semanas de manejo, particularmente en pacientes ancianos, es la hipotensión ortostática, que lleva a mareo y caída, con la consecuente fractura. Pero los iSGLT-2 también pueden afectar adversamente la densidad mineral ósea (DMO). Los estudios de DMO fueron desarrollados como parte del estudio a dos años de canagliflozina en 716 pacientes ancianos; los pacientes en Canagliflozina vs. Placebo presentan mayor pérdida progresiva de DMO sobre cadera total y en columna (39).

Amputaciones: En el estudio CANVAS se presentó un mayor riesgo de amputación de los dedos de los pies (6.3 versus 3.4 participantes por 1000 paciente/año en el grupo de Canagliflozina vs placebo) correspondiente a un HR (razón de riesgo) de 1,97 (IC 95%, 1.41 a 2.75). El principal factor de riesgo predisponente fue el antecedente previo de amputación o enfermedad vascular periférica (35). La FDA emitió una alerta de seguridad y se encuentra investigando en la actualidad este evento.

Gangrena de Fournier: En agosto del 2018 la FDA advierte casos de una infección poco frecuente pero grave de los genitales y el área que los rodea con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Esta infección grave pero poco frecuente, llamada fascitis necrosante del periné también es conocida como gangrena de Fournier: reporte de 12 casos desde marzo de 2013 hasta mayo de 2018; donde exige que se agregue una nueva advertencia acerca de este riesgo a la información farmacológica de todos los inhibidores del SGLT2(46).

En resumen, los iSGLT-2 son una opción terapéutica a considerar en la población anciana sin fragilidad con DM tipo 2, especialmente si presentan hipertensión arterial y función renal conservada. Estos fármacos tienen un buen perfil de seguridad, con un muy bajo riesgo de hipoglucemias, aspecto clave en el paciente anciano (41).



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



Para recordar

- Los iSGLT-2 actúan inhibiendo la reabsorción renal de glucosa en el túbulo contorneado proximal, provocando el aumento de la excreción urinaria de glucosa y la disminución de la glucemia plasmática.
- El uso en adultos mayores debe ser prudente, por el incremento en el riesgo de deshidratación, trastornos electrolíticos, hipotensión e insuficiencia renal, secundarias a la diuresis osmótica. Los inhibidores SGLT-2 no son recomendados para usar cuando la TFG es $<45-60$ ml / min / 1.73 m².
- Se debe tener mucha precaución con el uso de iSGLT-2 en ancianos con antecedentes de infecciones micóticas genitales, infecciones urinarias recurrentes, ortostatismo, osteoporosis grave y enfermedad arterial periférica.

RECOMENDACIONES

En resumen, los ensayos EMPA-REG OUTCOME y LEADER iniciaron una revolución en la elección de medicamentos para pacientes con DM tipo 2. En este momento parece razonable prescribir este tipo de medicamentos a pacientes que ya han tenido un evento cardiovascular, mientras se esperan los resultados de ensayos que evalúan su costo-efectividad para considerar en generalizarlos. Los resultados de estos estudios ya tienen impacto en algunas de las guías clínicas de práctica clínica. Debe resaltarse que no hay evidencia de un efecto cardioprotector en pacientes que no han tenido un evento cardiovascular o que son de bajo riesgo. Será particularmente interesante ver si la combinación de empagliflozina y Liraglutida tiene un efecto sinérgico en la prevención de eventos cardiovasculares, teniendo en cuenta que los mecanismos de acción son completamente diferentes, pero debemos esperar los resultados de los ensayos clínicos sobre este tema. Aunque todavía quedan muchas preguntas sin resolver, podemos estar seguros de que hay un futuro promisorio que requerirá una colaboración aún más estrecha entre todos los diferentes grupos médicos tratantes de una de las principales pandemias del siglo XXI con miras de optimizar el tratamiento integral de la DM tipo 2. (40).

Para finalizar, cabe resaltar la importancia de los estudios de vida real, ya que complementan la información suministrada por los estudios controlados aleatorizados (ECA) y las revisiones sistemáticas, datos necesarios para responder las preguntas clínicas que surgen día a día. Los médicos necesitamos tener en cuenta las fortalezas y limitaciones de estos dos tipos de datos antes de tomar decisiones en la práctica clínica con nuestros pacientes (42).

La tabla 2 resume los estudios clínicos y sus resultados en desenlaces cardiovasculares.

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



Tabla 2. Estudios cardiovasculares en los inhibidores de DPP4, análogos del receptor GLP-1 e inhibidores de SGLT-2

	SAVOR-TIMI53	EXAMINE	TECOS	ELIXA	EMPA-REG OUTCOME	LEADER	SUSTAIN-6
RESULTADOS	Saxagliptina (n=18.206)	Alogliptina (n=5380)	Sitagliptina (n=14.724)	Lixisenatina	Empaglifozina (n=7000)	Liraglutina (n=9340)	Semaglutina (n=3299)
MACE (muerte CV, IAM o ictus)	1,00 (0,87-1,12)	0,96 (≤1,16)*	0,98 (0,89-1,08)	1,02 (0,89-1,17)	0,86 (0,74-0,99)	0,87 (0,78-0,97)	0,74 (0,58-0,95)
Muerte CV	1,03 (0,87-1,12)	0,85 (0,66-1,10)	1,03 (0,89-1,19)	0,98 (0,78-1,22)	0,62 (0,49-0,77)	0,78 (0,66-0,93)	0,98 (0,65-1,48)
IAM	0,95 (0,80-1,12)	1,08 (0,88-1,03)	0,95 (0,81-1,11)	1,03 (0,87-1,22)	0,87 (0,70-1,09)	0,86 (0,73-1,00)	0,74 (0,51-1,08)
Ictus	1,11 (0,88-1,39)	0,90 (0,55-1,50)	0,97 (0,79-1,19)	1,12 (0,79-1,58)	1,18 (0,89-1,56)	0,86 (0,71-1,06)	0,61 (0,38-0,99)
Hospitalario por angina inestable	1,19 (0,89-1,60)	0,90 (0,60-1,37)**	0,90 (0,70-1,16)	1,11 (0,47-2,62)	0,99 (0,74-1,34)	0,98 (0,76-1,26)	0,82 (0,47-1,44)
Hospitalización por IC	1,27 (1,07-1,51)	1,07 (0,79-1,46)**	1,00 (0,83-1,20)	0,96 (0,75-1,23)	0,65 (0,50-0,85)	0,87 (0,73-1,05)	1,11 (0,77-1,61)

Tomado y adaptado (42): Oliver S, Lars R, Eberhard S, Antonio Ceriello and on behalf of the D&CVD EASD Study Group. Cardiovasc Diabetol (2016) 15:139.

REFERENCIAS

Lecturas obligatorias

1. Formiga F, Gómez-Huelgas R, Rodríguez L. Características diferenciales de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Papel de los inhibidores de la dipeptidil - peptidasa 4. Rev Esp Geriatria Gerontología. 2016; 51 (1): 44-51.
2. Formiga F, Rodríguez L, Gómez-Huelgas R. Papel de los inhibidores SGLT2 en el paciente anciano con diabetes mellitus; debemos evitar la discriminación por razón de edad. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016.
3. Chatterjee S, Davies M, Khunti K. What have we learnt from "real world" data, observational studies and meta-analyses. Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (Suppl. 1):47-58.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-Jentoft AJ, Carpena-Ruiz M, Montero-Errasquín B, Sánchez-Castellano C, Sánchez-García E. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2013; 61:734-8.
2. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1986; 29: 46-52.
3. Ampudia-Blasco FJ, Ceriello A. Importancia de la variabilidad del control glucémico diario en la consecución de los objetivos de control en la



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



- diabetes mellitus tipo 2: papel de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. *Med Clin Barcelona*. 2010; 135 Supl 2:33–9.
4. Penforinis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, Dejager S. Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. *Diabetes Metab*. 2012; 38:550–7.
 5. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Metab*. 2015; 17:107–15.
 6. Liu Y, Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Metab*. 2014; 16:111–7.
 7. Strain WD, Lukashovich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldánus PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2013; 382:409–16.
 8. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2013;382: 1413–23.
 9. Francesc Formiga et al. Características diferenciales de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Papel de los inhibidores de la dipeptidil - peptidasa 4. *Rev Esp Geriatria Gerontología*. 2016; 51 (1): 44-51.
 10. Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, December 2008 (www.fda.gov/downloads/Drugs/).
 11. Singh S, Loke YK. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials*. 2012; 13:138.
 12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369:1317-1326.
 13. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335.
 14. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242.
 15. Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A. Analyses of results from cardiovascular safety trials with dpp-4 inhibitors: cardiovascular outcomes, predefined safety outcomes, and pooled analysis and meta-analysis. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 2): S196– S204.
 16. Lim GE, Brubaker PL. Glucagon-Like peptide 1 secretion by the L-cell: the view from within. *Diabetes*. 2006; 55 (Suppl 2):S70-S77.
 17. Quintanilla C, Zúñiga S. El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (5): 509-520.
 18. Buse J, Drucker D, Taylor K, Kim T, Walsh B, Hu H, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1255–1261.
 19. Buse J, Nauck M, Forst T, Shenouda S, Heilmann C. et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6). A randomized open-label study. *Lancet*, 2013; 381: 117– 124.
 20. Steven Marso, Gilbert H. Daniels, Kirstine Brown-Frandsen, Peter Kristensen, Johannes F.E. Mann, Michael A. Nauck, y cols. For the LEADER Steering committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:311- 22.
 21. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2015; 373:2247-57.
 22. Buse J, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt W, Montanya E, Brett J. et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009; 374: 39–47.
 23. Sten Madsbad. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18: 317–332, 2016.
 24. Bourdel-Marchasson I, Schweizer A, Dejager S. Incretin therapies in the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract*. 2011;39:7–21.
 25. Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Tejedor J, Rodríguez L, Sangrós J. Conferencia de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140 (3): 1-12.
 26. Takeshi K, Yoshiyuki H, Yutaka Seino. Evaluation of large-scale clinical trials on cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus treated with DPP-4 inhibitors and new class of drugs. *Kansai Electric Power Medical Research Institute* 2017. doi: 10.1111/jdi.12635
 27. Lim S, Min Kim K, Nauck M. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: Class Effects versus Individual Patterns. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Month Year, Vol. xx, No. yy. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.011>.
 28. Lim S. et al. Attenuation of carotid neointimal formation after direct delivery of a recombinant adenovirus expressing glucagon-like peptide-1 in diabetic rats. *Cardiovascular Research*, Volume 113, Issue 2, February 2017: 183–194.
 29. Wang M, et al. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis. *Hypertension* 2015. 65; 698–703.
 30. Buse J. et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381, 117–124.
 31. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1):140-149.
 32. Inzucchi S, Zinman B, Wanner C. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2015, Vol. 12(2) 90–100.



Universidad
del Valle



novo nordisk®

Curso virtual de Tratamiento Integral de la Diabetes en el Adulto Mayor



33. Restrepo Erazo K. Lo bueno, lo malo y lo feo de los ISGLT-2. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo Volumen 4, número 2, mayo de 2017.
34. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.
35. Bruce Neal et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. CANVAS Program Collaborative Group. NEJM June 12, 2017.
36. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Hosp Pract. 2013; 41:72-84.
37. Sehgal V, Bajwa SJ, Sehgal R, Consalvo JA. Management of diabetes in the elderly with canagliflozin: A newer hypoglycemic drug on the horizon. J Pharmacol Pharmacother. 2014; 5:227-31.
38. Shiba T, Okamura T, Mitsuyoshi R, Koiwai K. Efficacy and safety of empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A sub-analysis by body mass index and age of pooled data from three clinical trials. Diabetes Research and Clinical Practice (2017). doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.004>.
39. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:157.
40. Simo R, Hernandez C. New Treatments for Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. The Revolution Has Begun. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(11):1005-1007.
41. Formiga F, Rodríguez L, Gómez-Huelgas R. Papel de los inhibidores SGLT2 en el paciente anciano con diabetes mellitus; debemos evitar la discriminación por razón de edad. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016.
42. Chatterjee S, Davies M, Khunti K. What have we learnt from "real world" data, observational studies and meta-analyses. Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (Suppl. 1):47-58.
43. Oliver S, Lars R, Eberhard S, Antonio Ceriello and on behalf of the D&CVD EASD Study Group. Cardiovasc Diabetol (2016) 15:139.
44. Buse J, Gilbert M, Bain S et al. Effect of Liraglutide on cardiovascular outcomes in elderly patients in the Leader Trial. Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators, Novo Nordisk Denmark. JACC March 20, 2018 Volume 71, Issue 11.
45. Castillo G, Buitrago A, Fériz K, Gómez E. Recomendaciones para el tratamiento del riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular. 2018
46. La FDA advierte acerca de casos poco frecuentes de una infección grave del área genital con los inhibidores del SGLT2 para la diabetes (29 de agosto 2018). Aviso de seguridad .Recuperado de <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm619785.html>