



Agonistas de GLP-1 más inhibidores de SGLT2. ¿Efectos cardioprotectores aditivos?

GLP-1 agonists plus SGLT2 inhibitors. Additive cardioprotective effects?

Gabriel Jaime Matta-Herrera,¹ Luis Manuel Ballestas-Alarcón,² Alex Ramírez-Rincón³

Resumen

En Latinoamérica, Colombia ocupa el segundo lugar en número de pacientes con diabetes mellitus y probablemente en número de pacientes no diagnosticados. En Colombia se calculan más de 2 millones de personas con diabetes mellitus, con prevalencia de 9.6%, es la quinta causa de muerte y está entre las 10 enfermedades que motivan la asistencia clínica. Nuevos tratamientos con agonistas de GLP1 (AGLP1) e inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) han demostrado de manera individual y por mecanismos de acción diferentes un efecto significativo en el control metabólico, en otros factores, como presión arterial, perfil lipídico, peso, así como en potencial protección renal y cardiovascular. Las guías actuales de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 sugieren que en caso de persistencia de concentraciones de hemoglobina glucosilada (HA1c) fuera de metas a pesar de tratamiento dual durante tres meses, tendría lugar progresar a terapia triple. Se hizo una revisión de la bibliografía que incluyó buscadores en Pubmed, Embase y Cochrane; se incluyeron 12 artículos. Con base en esta revisión de la bibliografía, concluimos que deberían hacerse más estudios clínicos con la combinación de AGLP1 más iSGLT2 en el contexto de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico a pesar de tratamientos duales y triples.

PALABRAS CLAVE: Glucagón; diabetes mellitus tipo 2.

Abstract

In South America, Colombia is secondly with number of diagnosed patients with diabetes mellitus (DM) and probably non-diagnostic patients. It has been calculated in Colombia 2 million people with diabetes mellitus, with a prevalence of 9.6% and it is the fifth position of causes of death and within the 10 causes that motivate the search for help. The new therapies with glucagon-like-1 receptors agonists (GLP-1 RAs) and SGLT2 inhibitors (SGLT2i) have been shown individually and through different mechanisms of action impact on the metabolic control and other variables such as blood pressure, lipid profile, weight, renal and cardiovascular protection. Type 2 diabetes mellitus treatment guides recommend for patients with dual therapy who continue HA1c out of goals, consider triple therapy if the patient has not achieved the goals after three months. A systematic search was made that included search engines such as Pubmed, Embase and Cochrane, resulting in 12 articles. More clinical studies should be done with the combination of GLP-1 RAs and SGLT2i in the context of patients with type 2 diabetes mellitus with poor metabolic control despite dual and triple therapies.

KEYWORDS: Glucagon; Type 2 diabetes mellitus.

¹ Internista líder-IPS especializado en diabetes.

² Médico general. Médico experto-IPS especializado en diabetes. SURA, Medellín, Colombia.

³ Endocrinólogo, Clínica Integral de Diabetes y coordinador de la Unidad de Investigación, Profesor de la Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Gabriel Jaime Matta Herrera
mattagj@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Matta-Herrera GJ, Ballestas-Alarcón LM, Ramírez-Rincón A. Agonistas de GLP-1 más inhibidores de SGLT2. ¿Efectos cardioprotectores aditivos? Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):601-613.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1862>

ANTECEDENTES

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) 8.3% de la población mundial padece diabetes mellitus y se espera que el número de individuos con la enfermedad se incremente a más de 592 millones en los próximos 25 años. Sudamérica y Centroamérica aportan 24 millones.¹ En Colombia se describen tres estudios con prevalencias variables según los criterios de inclusión, la Encuesta Nacional de Salud 2007 encontró prevalencia de 3.5%, posteriormente en 2008 se creó la Cuenta de Alto Costo donde Antioquia aportó 16% y se reportó prevalencia de 2.2 en mujeres y 1.4 en hombres. La Encuesta Nacional de Demografía y Salud de 2010 encontró prevalencia de 11.2%.²⁻⁴ Según Aschner y colaboradores, en Colombia 7 a 9% de la población mayor de 20 años tiene diabetes mellitus tipo 2 con prevalencia cinco veces menor en áreas rurales.⁵ El control de la diabetes mellitus debe ser temprano y efectivo con el objetivo de prevenir complicaciones crónicas y evitar el efecto nocivo de la memoria metabólica (efecto legado).⁶ El uso de un objetivo de HbA1c de 6.5% para el diagnóstico de diabetes y como meta terapéutica se basa en estudios que siguen vigentes (*United Kingdom Prospective Diabetes Study* 1998), donde se demostró que la diabetes mellitus tipo 2 adecuadamente controlada reduce la incidencia de complicaciones crónicas atribuidas a la hiperglucemia crónica (retinopatía, nefropatía y neuropatía).^{7,8} En los pacientes con terapia dual que continúen con HA1c fuera de metas después de tres meses las guías de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 recomiendan considerar triple terapia.⁹ Las terapias tradicionales generalmente actúan en la célula beta o en la función de la insulina. Asimismo, los terapias de nueva generación, como los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AGLP1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) actúan en la célula alfa o en la liberación del

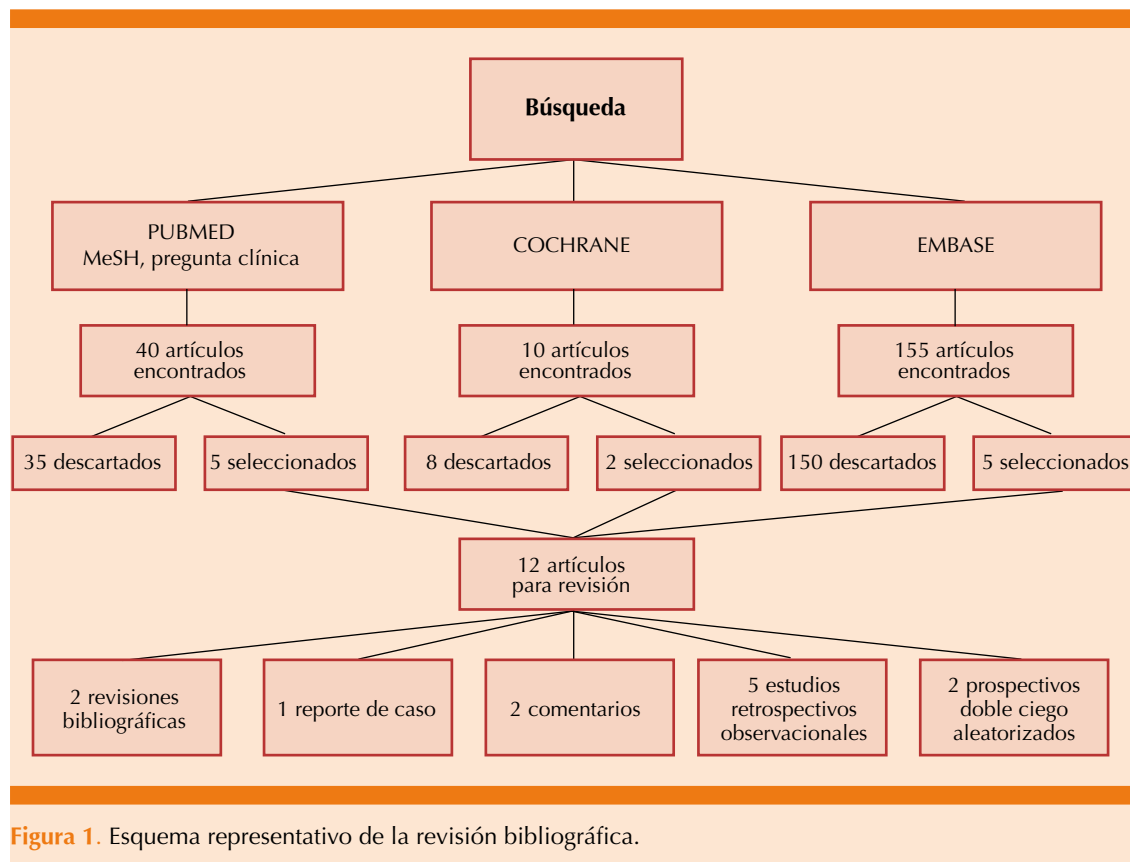
glucagón.¹⁰ Las guías de práctica clínica AACE/ACE 2017 no se oponen a la combinación de un AGLP-1 y iSGLT2 como tratamiento doble o triple⁹ y en la actualización de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) de 2017 no pudo hacerse una recomendación basada en evidencia para la administración de esta combinación debido a la falta de datos disponibles que apoyan esta práctica.¹¹

Metodología

La revisión bibliográfica requirió el desarrollo de criterios para los tipos de estudios que se incluirían en el análisis. Se identificaron los descriptores o términos MeSH equivalentes al lenguaje documental o controlado. De la misma manera se hizo referencia a las siglas y variantes derivadas del tema central, para estructurar la estrategia de búsqueda bibliográfica, acudiendo a los mecanismos de recuperación de información de bibliografía relevante y pertinente que ofrece la base de datos PubMed sobre el tema de análisis. De la anterior búsqueda se obtuvieron 40 resultados de los que se descartaron 35 y se incluyeron 5. En Cochrane se obtuvieron 10 resultados de los que dos cumplieron criterios. En Embase se obtuvieron 155 resultados de los que cinco cumplieron criterios. En total se seleccionaron 12 artículos de los que dos son revisiones bibliográficas, un reporte de caso, dos comentarios, cinco estudios observacionales retrospectivos y dos estudios prospectivos doble ciego con distribución al azar (**Figura 1**).

Fisiopatología y mecanismos de acción

En pacientes normoglucémicos hay equilibrio entre células alfa (glucagón) y células beta (insulina) para lograr la homeostasia de glucosa óptima, pero en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 existe resistencia basal a la insulina que lleva a hiperinsulinemia, generando a largo plazo tolerancia a concentraciones altas de glucosa



con déficit de insulina por pérdida progresiva de células beta, así como por desdiferenciación.^{12,13} El aumento en el número de las células alfa pancreáticas altera la homeostasia en el islote con el posterior aumento del glucagón posprandial y de la producción de glucosa endógena.¹³

Normalmente el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es secretado tras la ingestión de comida, sintetizado por las células L localizadas predominantemente en la mucosa intestinal de íleon y el colon.¹⁴ Su vida media es de dos minutos^{15,16} y su acción es disminuir la glucemia estimulando la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón por las células pancreáticas.¹⁷ Este efecto parece estar disminuido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con sujetos sanos, pero conserva algún nivel de respuesta glucémica a la acción

del AGLP1.¹⁸ Los primeros AGLP-1 (lixisenatida y exenatida) derivaron de la exendina 4, péptido de 39 aminoácidos descubierto en la saliva de *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila) con homología de 53% con el GLP-1 humano.¹⁹ Posteriormente se desarrollaron AGLP1 con homología estructural al GLP-1 nativo y aumentaron su vida media mediante modificaciones en su molécula, como la adición de un ácido graso (liraglutida), una molécula de albúmina (albiglutida) o la fracción Fc de la inmunoglobulina G (dulaglutida).²⁰⁻²² **Figura 2**

En individuos sanos el riñón filtra aproximadamente 180 gramos de glucosa/día en los túbulos proximales. Normalmente 90% de la glucosa filtrada es reabsorbida en el primer segmento (S1) del túbulo por el transportador de alta capacidad y baja afinidad (SGLT2), difundiendo

posteriormente en la membrana basolateral a través del GLUT2. El resto es reabsorbido en el segmento distal (S3) del túbulo por el transportador de baja capacidad y alta afinidad SGLT1, difundiendo la glucosa en la membrana basolateral a través del GLUT1.²⁵ Algunos estudios sugieren que la hiperglucemia crónica genera regulación a la alta en la actividad y la expresión del transporte SGLT2 y GLUT2.^{26,27} Rossetti y colaboradores publicaron desde 1987 los resultados con florizina, glucósido extraído de la corteza del manzano, que redujo la glucemia en ratas pancreatectomizadas y bloqueaba SGLT1 y SGLT2.²⁵ Sin embargo, la florizina no tuvo utilidad clínica por su degradación intestinal y su inhibición simultánea de SGLT1 a nivel gástrico. Por ello se desarrollaron inhibidores selectivos de SGLT2,²⁸ de administración oral con una sustitución en su estructura molecular que los hizo resistentes a la inactivación intestinal. Su vida media varía entre 10.6 y 17.8 horas, por lo que se pueden administrar una vez al día.²⁹ Los iSGLT2 eliminan 60-80 gramos de glucosa al día por orina y este efecto es independiente de la función de la célula beta y del tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2, por lo que pueden prescribirse en cualquier momento de la enfermedad (**Figura 2**).³⁰

La terapia con insulina produce aumento de peso generando más necesidad de la misma en un esquema repetitivo.^{31,32} Los estudios clínicos ya han demostrado que la adición de iSGLT2 a los iDPP4 mejora las concentraciones de glucosa con pérdida significativa de peso,^{33,34} y al tener en cuenta que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen de base aumento del glucagón y de la gluconeogénesis hepática,³⁵⁻³⁹ se ven beneficiados con la administración de AGLP1.^{29,40} Asimismo, los iSGLT2 también producen aumento del glucagón, gluconeogénesis hepática^{29,41} y riesgo de cetoacidosis euglucémica, efectos que podrían contrarrestarse con los AGLP1, dando soporte fisiológico a su combinación.

Lo primero que se podría decir en relación con la combinación de iSGLT2 (acción independiente de insulina) más AGLP1 (acción dependiente de insulina) es que tiene un soporte en los tiempos de sus mecanismos de acción, debido a que los iSGLT2 proporcionan sus efectos protectores cardiovasculares a través de mecanismos más hemodinámicos a corto plazo: 3-6 meses EMPA REG,⁴² mientras que los AGLP1 los proporcionan teóricamente más a través de acción antiaterogénica y antiinflamatoria a largo plazo: 12 meses LEADER⁴³ y SUSTAIN,⁴⁴ lo que hace que esta combinación produzca protección cardiovascular a corto y largo plazos. Lo segundo que debe resaltarse es propuesto por DeFronzo en una publicación reciente, teniendo en consideración que la combinación de los AGLP1 y los iSGLT2 comparten un número de acciones metabólicas, cardiovasculares y renales, propone que el sinergismo de ambas moléculas podría corregir, en teoría, al menos siete de los ocho componentes del octeto ominoso.⁴⁵ Los AGLP1 mejoran la liberación de insulina,⁴⁶⁻⁴⁸ estimulan la transcripción/biosíntesis de insulina, regulan a la alta el GLUT 2 y mejoran la transcripción/actividad de la glucocinasa,⁴⁹⁻⁵² inhibiendo la secreción de glucagón.⁵³ Además, reducen la producción de gluconeogénesis hepática y ejercen un efecto en el sistema nervioso central suprimiendo el apetito en el núcleo hipotalámico;⁵⁴ también corrigen el defecto incretínico, promueven la pérdida de peso⁵⁵ que indirectamente disminuye la resistencia y, por tanto, aumenta la sensibilidad en 25-30% en el tejido muscular y hepático.⁵⁶ Los iSGLT2, por otro lado, generan glucosuria⁵⁷⁻⁵⁹ con posterior disminución de la glucemia y de la glucotoxicidad.^{41,60} Teóricamente el único componente del octeto ominoso que no se interviene directamente es la resistencia a la insulina en el adipocito; sin embargo, podría considerarse un efecto indirecto por la acción positiva de los AGLP1 y los iSGLT2 en el perfil lipídico acentuado con la pérdida de peso y la disminución de la resistencia a la insu-

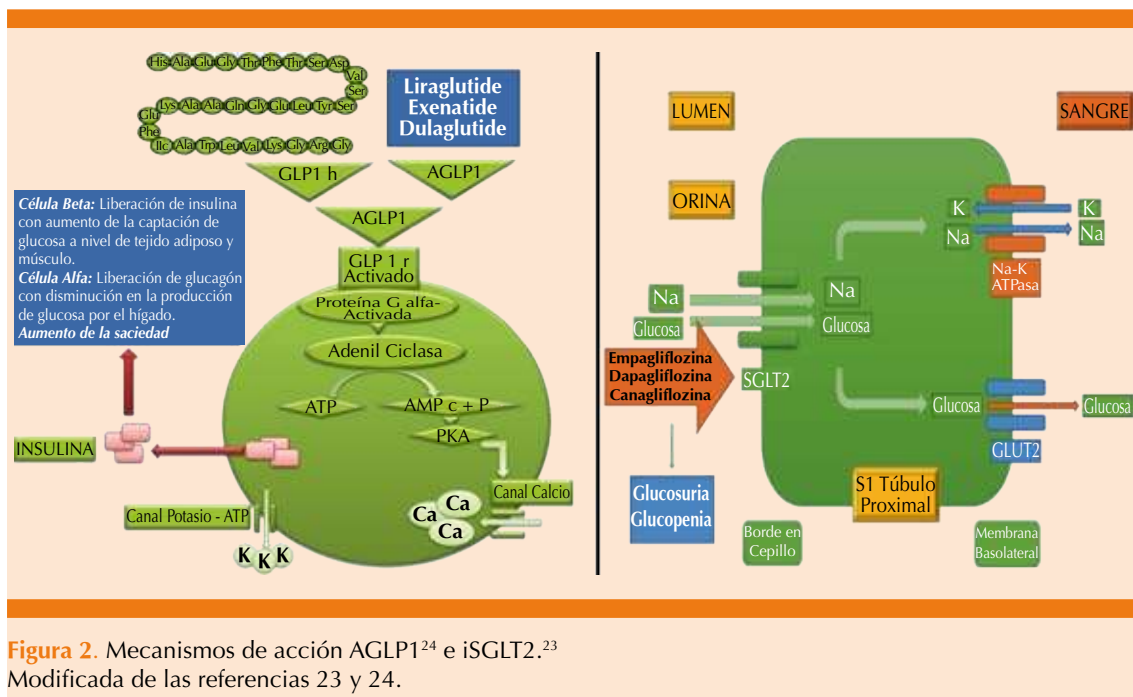


Figura 2. Mecanismos de acción AGLP1²⁴ e iSGLT2.²³ Modificada de las referencias 23 y 24.

lina.⁶¹ Se ha planteado un nuevo concepto que tiene en cuenta otras variables en relación con la fisiopatología de la diabetes. Shwartz y colaboradores proponen el llamado “onceno atroz” (**Figura 3**) que pone como principal elemento la anomalía de la célula beta más disminución en su número, con un esquema donde hay interacción de predisposición genética, resistencia a la insulina, elementos ambientales, estilo de vida y respuesta inmuno/inflamatoria alterada. Este esquema reconoce tres vías adicionales que generan hiperglucemia: cambios en la microbiota intestinal, reducción en la producción de amilina por la alteración de la célula beta (vaciamiento gástrico acelerado con aumento en la absorción de glucosa en el intestino y aumento de la glucemia posprandial) y un estado inflamatorio que genera aumento en la demanda de insulina, todos ellos teóricamente cubiertos con los AGLP1.^{62,63}

En tercer lugar podría plantearse la combinación fundamentada en sus mecanismos de acción

y los estudios disponibles en relación con las variables de interés. Por ejemplo, en cuanto al control glucémico representado en HbA1c, los AGLP1 redujeron 1.2-1.4% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 iniciando en 8-8.2%⁴³ y, por otro lado, los iSGLT2 redujeron HbA1c 0.8-1.0% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 iniciando en 8-8.2%.⁶⁴ Al evaluar la pérdida de peso los iSGLT2 repercutieron a través de la pérdida de calorías por la orina^{65,66} y los AGLP1 a través de la disminución del apetito y el retraso del vaciamiento gástrico.⁶⁷

Si se evalúa el tejido graso también encontramos efecto. Los iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados redujeron el peso corporal total expresado en masa de grasa, tejido adiposo visceral y subcutáneo al medirse por absorciometría dual de rayos X y resonancia magnética.⁶⁸ La liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 repercute en este mismo aspecto⁶⁹ y, además, a nivel hepático con reducción del hígado graso.^{70,71} La presión arterial también es foco

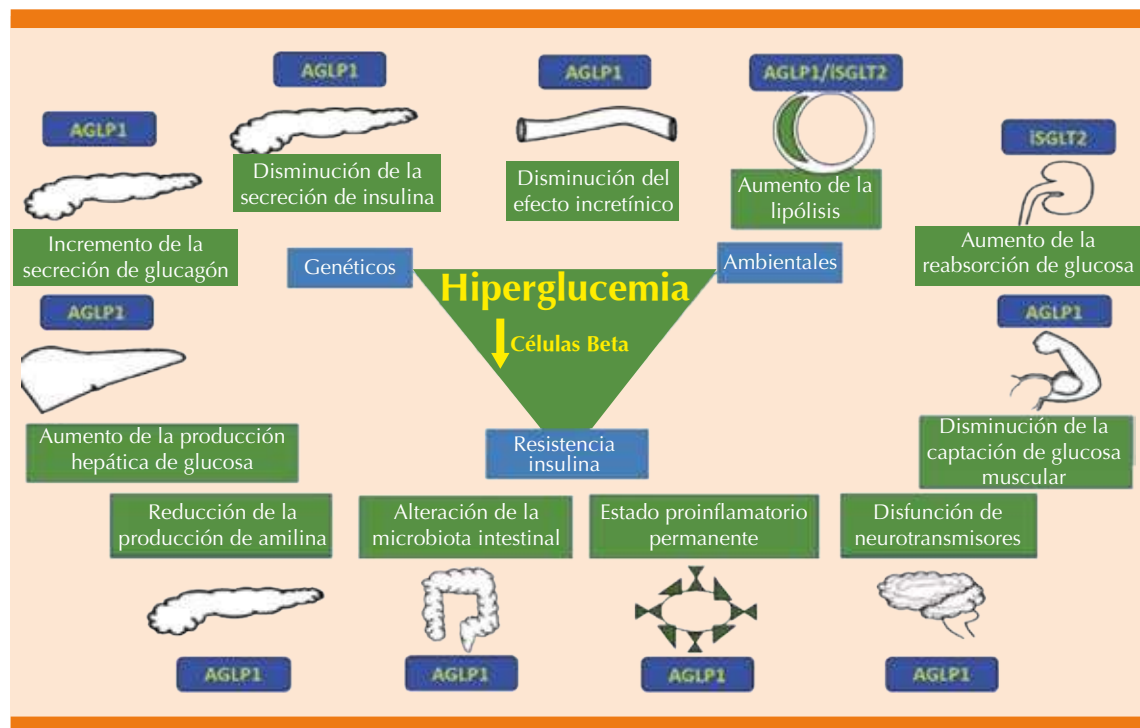


Figura 3. Onceno atroz.
Modificada de la referencia 62.

de estudio, los iSGLT2 repercutieron a través de la natiuresis con reducción del volumen intravascular^{72,73} y los AGLP1 produjeron un efecto leve repercutiendo a través de su acción vasodilatadora y por natriuresis leve.^{74,75} Si tenemos en cuenta el efecto en la célula beta, los AGLP1 mejoran su función a las 8 horas e incluso se demostró efecto después de tres años,^{47,48,76-79} también estimula su neogénesis y modula su apoptosis^{80,81} y, por otro lado, los iSGLT2, al revertir la glucotoxicidad, mejoran la función de la célula beta.⁸² En cuanto a protección renal, ya se ha demostrado que la empagliflozina y la liraglutida redujeron la filtración glomerular, la progresión a macroalbuminuria y la necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.^{65,67} En relación con las hipoglucemias la combinación de estas terapias tiene muy baja probabilidad de producirla. En los estudios grandes de empagliflozina (EMPA REG),⁴² liraglutida (LEADER)⁴³ y

semaglutida (SUSTAIN-6)⁴⁴ las hipoglucemias fueron similares e incluso menores que en los grupos placebo.

Estudios de la combinación

Las publicaciones en relación con la combinación son limitadas. El estudio CANVAS, que incluyó 4330 pacientes, doble ciego, con distribución al azar, se realizó para evaluar a la semana 18 la eficacia y seguridad de la canagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya recibían otros tratamientos. De este estudio se analizó un subgrupo de 95 pacientes que tenían AGLP1 de base y se concluyó que la adición de canagliflozina 100 y 300 mg mejora la HbA1c 1 y 1.06%, respectivamente, el índice de masa corporal y la presión arterial (7.1 y 2.6 mmHg, respectivamente) en comparación con un grupo placebo.⁸³ Aunque fue una



muestra limitada con seguimiento corto, tuvo un diseño cerca de lo ideal con una combinación secuencial. Se encontró también el reporte de un paciente de 52 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada (HA1c 9.7%) con evolución de 20 años y complicaciones microvasculares. Lo particular del paciente era que tenía obesidad mórbida y recibía dosis altas de insulina, peso de 209.5 kg e índice de masa corporal de 61.2. Tenía, además, presión arterial de 225/110 mmHg y apnea del sueño. Se indicó dapagliflozina más liraglutida con lo que se redujo el valor de HA1c hasta 5.4% con pérdida de peso de 73.5 kg y mejoría de las cifras tensionales con alivio de los síntomas de apnea del sueño,⁸⁴ lo que apoya posiblemente esta respuesta particular en variables genéticas en receptores GLP1 (hiperrespondedores).⁸⁵

En relación con los estudios retrospectivos se revisaron cuatro. El primero a mencionar se realizó en 14 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con mal control metabólico, el grupo tenía edad media de 54 años con tiempo de evolución de la enfermedad de 18.5 años, HbA1c promedio de 10.1% y peso de 113.3 kg. Se adicionó inicialmente AGLP1 durante 20 semanas con reducción de HA1C 2.9% y 4.9 kg; posteriormente dapagliflozina para evaluar el efecto en HbA1c y el peso, alcanzando a las 20 semanas efecto en HbA1C 4.5% y en el peso 2.6 kg. Por último, a las 48 semanas la disminución de la HbA1c fue de 4.4% y en el peso de 5.4 kg, resultados estadísticamente significativos.⁸⁶ El segundo estudio para mencionar se realizó en Escocia, con una cohorte de 85 pacientes que recibían tratamiento con AGLP1 y posteriormente con dapagliflozina durante un promedio de 3-18 meses. El tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue, en promedio, de 13 años con edad media de 57 años. De los pacientes evaluados, 74 tomaban liraglutida y 11 exenatida, sin especificarse el tiempo de administración; comenzaron con una HbA1c media de 9.1%. Se evaluó HbA1c

a las 12 semanas de 8% ($p < 0.001$). La presión arterial, el peso, el perfil lipídico, las transaminasas y la tasa de filtración glomerular de base con medición posteriormente a las 12 semanas no tuvieron diferencias significativas.⁸⁷ Saroka y colaboradores realizaron otro estudio en Nueva York con 75 pacientes, en su mayoría estadounidenses obesos, de edad media (49-67 años) con duración media de diabetes mellitus tipo 2 de 8-20 años. Los pacientes recibían tratamiento con AGLP1 en intervalo de 12 a 106 meses previo a la adición de canagliflozina en pacientes distribuidos así: 62.7% liraglutida, 25.3% exenatida semanal (LAR) y 12% exenatida cada 12 horas con HbA1c basal promedio de 7.94%. Se adicionó canagliflozina en un intervalo de duración de 7.8-13.6 meses a dosis de 300 mg/día en una tercera parte y 100 mg en dos terceras partes. La HbA1c y el peso disminuyeron significativamente: 0.39% y 4.6 kg, respectivamente. También hubo disminución significativa en la presión arterial sistólica y aumento de HDL no significativo.⁸⁸

El último estudio retrospectivo a mencionar se realizó en Madrid, España, con dos cohortes en el "mundo real". El objetivo principal fue evaluar la efectividad y la seguridad en la reducción de peso y HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con múltiples tratamientos de base más la combinación de dapagliflozina, durante al menos 12 meses, y AGLP1. Se evaluó a las 24 y 52 semanas. El objetivo secundario fue comparar las diferencia de la HbA1c, el peso, la presión arterial, el perfil lipídico, la filtración glomerular y los efectos secundarios entre esta cohorte de 109 pacientes con otro grupo de 104 pacientes tratados con dapagliflozina, pero sin AGLP1 de base. El grupo con AGLP1; liraglutida 72.5%, exenatida semanal (LAR) 20.2%, exenatida diario 2.8% y lixisenatida 4.6% redujeron HbA1c y peso antes del inicio de dapagliflozina, mientras que el grupo sin AGLP1 aumentaron HbA1c y peso. Al iniciar dapagliflozina hubo una reduc-

ción significativa de HbA1c en ambas cohortes, con disminución significativamente mayor en el grupo sin AGLP1 al hacer análisis incluso multivariado y al considerar los pacientes con HbA1c mayor a 7% ($p < 0.0001$ en ambos grupos). En cuanto al peso, hubo disminución significativa en ambos grupos a las 24 y 52 semanas, pero el grupo sin AGLP1 perdió más peso, 2.3 vs 3.9 kg a las 24 semanas y 2.4 vs 4.8 kg a las 52 semanas. El comportamiento en esta variable se debió probablemente a los múltiples mecanismos neuronales/hormonales y periféricos implicados en el equilibrio de la ingesta y regulación de la energía, reforzando otras vías implicadas en ese equilibrio y limitando la pérdida de peso con otros medicamentos. Se demostró que la adición secuencial (mundo real) de dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tenían de base AGLP1 reduce significativamente HbA1c, el peso y la presión arterial sistólica a las 52 semanas.^{89,90}

Un estudio multicéntrico prospectivo de 52 semanas hecho en Japón con 62 pacientes mayores de 20 años y HA1c de 7-10.5% tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de un inhibidor de SGLT2 (luseogliflozina), adicionada a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 considerados con mal control metabólico a pesar de dieta, ejercicio y tratamiento de base con liraglutida. Se encontró disminución en HbA1c de 0.58-0.78%, glucemia en ayunas de 28.5-35.7 mg/dL, glucemia posprandial de 61.9-51.1 mg/dL y peso 2.47-2.95 kg a la semana 52 con $p < 0.0001$. Además, Seino y colaboradores encontraron incremento de la sensibilidad a la insulina usando el índice de Matsuda, disminución de la grasa corporal a través de análisis de impedancia bioeléctrica, disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.^{91,92}

El estudio DURATION 8 con seguimiento de 28 semanas efectuado en 109 centros de 6 países, se realizó doble ciego y con distribución

al azar. Se distribuyeron al azar 611 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con antecedente de enfermedad de 7.6 años, HbA1c basal promedio de 9.3% y tratamiento con metformina al menos durante ocho semanas para recibir exenatida semanal (LAR) más dapagliflozina en inicio simultáneo, exenatida LAR o dapagliflozina. El objetivo primario fue evaluar los cambios en HA1c y los secundarios fueron los cambios en glucemia en ayunas, glucemias poscarga 2 horas, pacientes con HbA1c $< 7\%$ y cambios en el peso, entre otros. El grupo que combinó exenatida LAR/dapagliflozina tuvo mayor efecto en la presión arterial (4.1 mmHg), HbA1c (-2% IC95%: -2.1 a -1.8) y fue significativamente superior a cualquiera de los dos medicamentos independientes en relación con los objetivos secundarios. Se concluyó que el inicio simultáneo de exenatida LAR más dapagliflozina mejoró las mediciones glucémicas y disminuyó los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. La combinación fue bien tolerada con similares eventos adversos en los grupos y no se reportaron hipoglucemias. La combinación no tuvo efectos aditivos en el control glucémico y 45% de los pacientes con la combinación logró la meta de HbA1c $< 7\%$, con la observación que la combinación fue simultánea y no secuencial. Sí hubo efectos aditivos en el peso, presión arterial sistólica y triglicéridos, lo que sugiere mecanismos de acción independientes en relación con estas variables.⁹³

En la actualidad está en curso un estudio por DeFronzo y colaboradores que pretende comparar y evaluar el efecto de la combinación de liraglutida más canagliflozina con ambos tratamientos en monoterapia, teniendo en cuenta variables como la producción de glucosa hepática, glucosa plasmática, HbA1c, peso, hígado graso y grasa visceral.⁹⁴ El estudio AWARD-10, con distribución al azar, de brazos paralelos, controlado con placebo y doble ciego (fase 3B), evaluará la reducción de las concentraciones de HbA1c y la seguridad



de la combinación de dulaglutida más iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin metformina en su tratamiento con duración de 24 semanas en modalidad secuencial.⁹⁵

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 2 es una afección compleja de naturaleza progresiva y con múltiples perfiles en relación con los diferentes mecanismos por los que los pacientes pueden producir hiperglucemia. Este contexto nos obliga a buscar alternativas y combinaciones con tratamientos dobles y triples con el objetivo de lograr metas metabólicas y de otras variables, como presión arterial, perfil lipídico, peso, protección renal y desenlaces cardiovasculares. Las nuevas moléculas disponibles en el mercado (AGLP1 e iSGLT2) han demostrado de manera individual efecto en esas variables aparentemente por mecanismos de acción diferentes y complementarios; entonces, al considerar que los AGLP1 disminuyen las concentraciones de glucagón y la producción endógena de glucosa, en contraste con los iSGLT2 que producen efectos contrarios, su combinación es atractiva en búsqueda de un sinergismo pragmático. Los estudios de naturaleza retrospectiva tienen poco poder estadístico no sólo por su metodología, sino, además, por el número limitado de pacientes y los tiempos de seguimiento. El estudio DURATION 8 es el único estudio con distribución al azar, controlado, realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que evaluó la combinación de manera simultánea, pero sin demostrar efectos aditivos. Aunque en la actualidad la combinación con inicio simultáneo es un escenario poco probable en el mundo real, no es claro que los resultados obtenidos sean mejores que el inicio secuencial; por su parte, ese estudio determinó que el inicio simultáneo de exenatida LAR más dapagliflozina mejoró las mediciones glucémicas y disminuyó los factores tradicionales de riesgo cardiovasculares. Con base en esta revisión de la bibliografía, deberían

hacerse más estudios clínicos con la combinación de AGLP1 más iSGLT2 en el contexto de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico y obesidad a pesar de tratamientos duales y triples. Serían ideales los estudios doble ciego, controlados, con distribución al azar, con número significativo de pacientes que comparen la combinación simultánea, secuencial o ambas para evaluar si los efectos son similares y teniendo en cuenta iSGLT (específicos y duales) y AGLP1 de acción larga, corta o ambas. Asimismo, en el paciente con alto riesgo cardiovascular sería conveniente considerar escenarios de terapia puente, en combinación o ambas, teniendo en cuenta que el efecto en la mortalidad con empagliflozina fue a los 6 meses de iniciado el tratamiento (efectos más hemodinámicos) y con liraglutida fue a los 12 meses de iniciado el tratamiento (efecto más vascular).

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Defronzo por su excelente disposición y orientación académica.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2013.
2. Vargas-Uricoechea y col. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. Clin Invest Arterioscl 2016;28:245-56.
3. Acuña-Merchán L. Situación de la enfermedad renal en Colombia 2014. Cuenta de alto costo Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (2015).
4. Schargrofsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med 2008;21:58-65.
5. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. Avances Diabetes 2010;26:95-100.
6. Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. Diabetes Technol Ther 2012;14(1):S68-S74.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131): 837-53.

8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-89.
9. Alan J. Garber, Martin J. Abrahamson, Joshua I. Barzilay et al. Consensus Statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes Management algorithm 2017. *Endocrine Practice* 2017;23(No. 2) February.
10. Goldenberg RM, Verma S, Perkins BA, Gilbert JD, Zinman CM. Can the combination of incretin agents and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors reconcile the yin and yang of glucagon? *Can J Diabetes* 2018;41:6-9.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2017. *J Clin Appl Res Educ Diabetes Care* 2017;40(Supplement 1) January.
12. Perl S, Kushner JA, Buchholz BA, et al. Significant human beta-cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by *in vivo* thymidine analog incorporation and radiocarbon dating. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:e234-9.
13. Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2007;28:253-83.
14. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
15. Vilsboll T, Agero H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):220-4.
16. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 (7-36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem FEBS* 1993;214(3):829-35.
17. Chen K, Yu X, Murao K, Imachi H, Li J, Muraoka T, et al Exendin-4 regulate Glut 2 expression via the CaMKK/CaMKIV pathway in a pancreatic beta-cell line. *Metabolism: Clin Exp* 2011; 60(4):579-85.
18. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
19. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom: Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992;267:7402-5.
20. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-42.
21. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical application of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab* 2013;28:262-74.
22. Lorenz M, Evers A, Wagner M. Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:4011-8.
23. Perez López G, González Albarran O, Cano Megias M. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrología* 2010;30(6):618-25.
24. Balderas I. (2016) Diabetes, obesidad y síndrome metabólico. Un abordaje multidisciplinario (1ª ed.). Recuperado de <http://www.manualmoderno.com>
25. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, de Fronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;79:1510-5.
26. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012 Jan;14(1):5e14.
27. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005 Dec;54(12):3427e34.
28. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015;21:512-17.
29. Gorgojo-Martínez JJ. Nuevos fármacos antidiabéticos: avanzando hacia el control integral de la diabetes. *Hipertens Riesgo Vasc* 2014;31(2):45-57.
30. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1335-80.
31. McFarlane SI. Insulin therapy and type 2 diabetes: management of weight gain. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11(10):601-7.
32. Biesenbach G, Raml A, Alsaraji N. Weight gain and insulin requirement in type 2 diabetic patients during the first year after initiating insulin therapy dependent on baseline BMI. *Diab Obes Metab* 2006; 8(6):669-73.
33. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2014;37:740-50.
34. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:394-402.
35. Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest* 2012;122(1):4-12.



36. Dinneen S, Alzaid A, Turk D, Rizza R. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. *Diabetologia* 1995;38(3):337-43.
37. Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RA. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4053-9.
38. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes* 1987;36(3):274-83.
39. Abdul Ghani M, DeFronzo RA. Fasting hyperglycemia impairs glucose but not insulin mediated suppression of glucagon secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1778-84.
40. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57.
41. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014;124:509-14.
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, Investigators E-RO: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
43. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, et al, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
44. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, et al, SUSTAIN-6 investigator. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
45. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor diabetes Division University of Texas Health Science Center San Antonio, TX. doi: 10.1111/dom.12982
46. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev* 2015;95:513-548.
47. Bunck MC, Corner A, Eliasson B, Heine RJ, et al. Effects of exenatide on measures of beta-cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2041- 2047.
48. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, Smith MJ, et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes* 2003;52:1786-1791.
49. Wang Y, Egan JM, Raygada M, Nativ O, Roth J, Montrose-Rafizadeh C. Glucagon-like peptide-1 affects gene transcription and messenger ribonucleic acid stability of components of the insulin secretory system in RIN 1046-38 cells. *Endocrinology* 1995;136(11):4910-7.
50. Murao K, Li J, Imachi H, Muraoka T, et al. Exendin-4 regulates glucokinase expression by CaMKK/CaMKIV pathway in pancreatic beta-cell line. *Diab Obes Metab* 2009;11(10):939-46.
51. Park JH, Kim SJ, Park SH, Son DG, Bae JH, Kim HK, et al. Glucagon-like peptide-1 enhances glucokinase activity in pancreatic beta-cells through the association of Epac2 with Rim2 and Rab3A. *Endocrinology* 2012;153(2):574-82.
52. Fehmann HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide- I (7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC -1 cells. *Endocrinology* 1992;130(1):159-66.
53. Cervera A, Wajsborg E, Sriwijitkamol A, Fernandez M, et al Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E846-852.
54. Van Bloemendaal L, RG IJ, Ten Kulve JS, Barkhof F, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. *Diabetes* 2014;63:4186-4196.
55. Sarkar G, Alattar M, Brown RJ, Quon MJ, Harlan DM, Rother KI: Exenatide treatment for 6 months improves insulin sensitivity in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:666-670.
56. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon CF, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:394-407.
57. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:11-26.
58. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Renal Physiol* 2015;309:F889-900.
59. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-630.
60. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1730-1735.
61. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216-227.
62. Shwartz S, Eptin S, Corkey B. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the beta cell centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39, February.
63. Wang L, Li P, Tang Z, Yan Z, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: Compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Scientific Reports* 2016;6:33251.

64. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
65. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, et al, Investigators E-RO: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334.
66. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-597.
67. Mann JF, Frandsen KB, Daniels G, Kristensen P, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: Results of the LEADER Trial. *J Am Soc Nephrol (Abstract supplement)* 2016;27:1B.
68. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1020-1031.
69. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, et al; LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diab Obes Metab* 2009;11:1163-1172.
70. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011;31:1285-1297.
71. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:23-31.
72. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
73. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853-862.
74. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M, Roman RJ. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003;21:1125-35.
75. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: Evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes* 2015;64:624-635.
76. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. One week's treatment with the long acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24h glycemia and alpha and betacell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53(5):1187-94.
77. Mari A, Degn K, Brock B, Rungby J, Ferrannini E, Schmitz O. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on beta cell function in normal living conditions. *Diabetes Care* 2007;30(8):2032-3.
78. Mari A, Nielsen LL, Nanayakkara N, DeFronzo RA, Ferrannini E, Halseth A. Mathematical modeling shows exenatide improved beta-cell function in patients with type 2 diabetes treated with metformin or metformin and a sulfonylurea. *Hormone Metab Res* 2006;38(12):838-44.
79. Retnakaran R, Kramer CK, Choi H, Swaminathan B, Zinman B. Liraglutide and the preservation of pancreatic betacell function in early type 2 diabetes: the LIBRA trial. *Diabetes Care* 2014;37(12):3270-8.
80. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48(12):2270-6.
81. Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates Beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003;278(1):471-8.
82. Merovci A, Mari A, Solis C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A, Tripathy D, Urban McCarthy S, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1927-1932.
83. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, et al, group Ctc. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:82-91.
84. Nilwala KG, Jayasinghe U, Greener VJ, Deher MD. Combining sglT2 inhibitor and glp-1 agonist: exaggerated weight loss in a morbidly obese patient with type 2 diabetes. *Br J Diab* 2016;16:138-139.
85. Jensterle M, Pirs B, Goricar K, Dolzan V, Janez A. Genetic variation in GLP1 receptor is associated with interindividual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS. 17th European Congress of Endocrinology, Endocrine Abstracts, 2015. <http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.37.ep590>
86. Curtis L, Humayun MA, Walker J, Hampton K. Addition of sglT2 inhibitor to glp1-1 agonist therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal glycaemic control. *Practical Diabetes* 2016;33(4):129-132.
87. Hayden J, Huang F, McConneall LM, Sainsbury CA. Evaluation of a combination of sglT2 inhibitor and glp1 receptor agonist treatment in type 2 diabetes. *Diab Prim Care* 2016;18(3).
88. Saroka RM, Kane MP, Busch RS. SglT-2 inhibitor therapy added to glp-1 agonist therapy in the management of t2dm. *Endocrine Practice* 2015;21(12) December.



89. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011 Oct 27;365(17):1597e604.
90. Gorgojo-Martinez JJ, Serrano-Moreno C, Sanz-Velasco A, Feo-Ortega G. Real-world effectiveness and safety of dapagliflozin therapy added to a GLP1 receptor agonist inpatient with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:129-137.
91. Seino Y, Yabe D, Sasaki T. SGLT2 inhibitor luseogliflozin added to glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide improves glycemic control with bodyweight and fat mass reduction in Japanese patients with type 2 diabetes: a 52-week , open label, single-arm study. doi: 10.1111/jdi.12694
92. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.
93. Frias JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION- 8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-1016.
94. DeFronzo RA. Effect of combined incretin based therapy plus canagliflozin on glycemic control and the compensatory rise in hepatic glucose production in type 2 diabetic patients. *ClinicalTrials.gov* [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) 2000.
95. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available from: <http://clinicaltrials.gov>. NCT02597049.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.