En Diabetes…cómo vamos?

Pablo Aschner MD.MSc.
Profesor Endocrinología, Universidad Javeriana
Director Investigaciones, Hospital Universitario San Ignacio
Director Científico, Asociación Colombiana Diabetes

Conflictos de interés potenciales:
Advisory boards/conferencias para AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, GSK, Jansen, Lilly, MSD, Novartis, y Sanofi
Publicaciones originales con Sitagliptina and Glargina

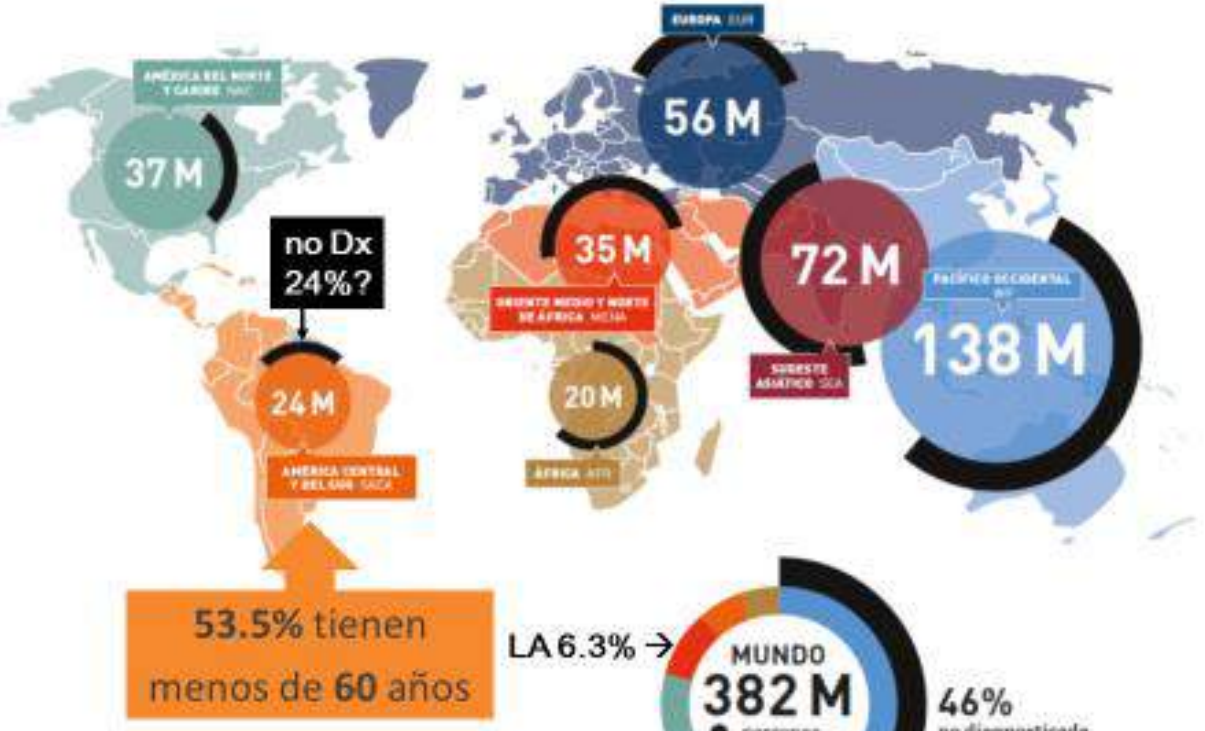
La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica de alta prevalencia en el mundo, y su incremento va ligado a las altas tasas de sobrepeso y de obesidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 422 millones de adultos presentaban diabetes en 2014, cuatro veces más en comparación con los 108 millones de 1980.La enfermedad afecta al 8,5% de los adultos, es decir dos veces más que en 1980, debido al aumento de los factores de riesgo, como el sobrepeso, que sufre uno de cada cuatro adultos, y la obesidad (10% de los adultos).

En 2012, la diabetes mató a 1,5 millones de personas en el mundo, a lo que hay que añadir 2,2 millones de fallecimientos causados por enfermedades relacionadas con ella, o sea un total de 3,7 millones.

La progresión fulgurante de la enfermedad se debe a "los hábitos alimentarios de la gente y a su modo de vida", según la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recomienda una actividad física regular y menos alimentos azucarados.

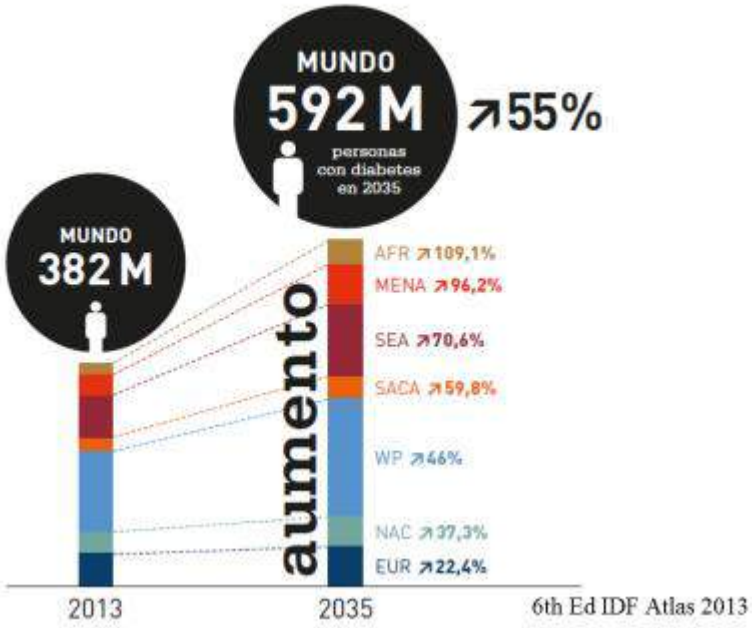
Más de la mitad de los diabéticos vive precisamente en el sudeste asiático y en la región del Pacífico, donde los hábitos alimentarios han cambio mucho en los últimos años.En la región de las Américas, el porcentaje ha pasado de 5% en 1980 a 8,3% en 2014, es decir de 18 millones a 62.

Número de personas con DM en el mundo



6th Ed IDF Atlas 2013

Incremento número de personas con DM para 2035



6th Ed IDF Atlas 2013

Número de personas con DM2 en LA

Table 3 – Top 10 countries for prevalence (cases) for the South and Central America Region [14].

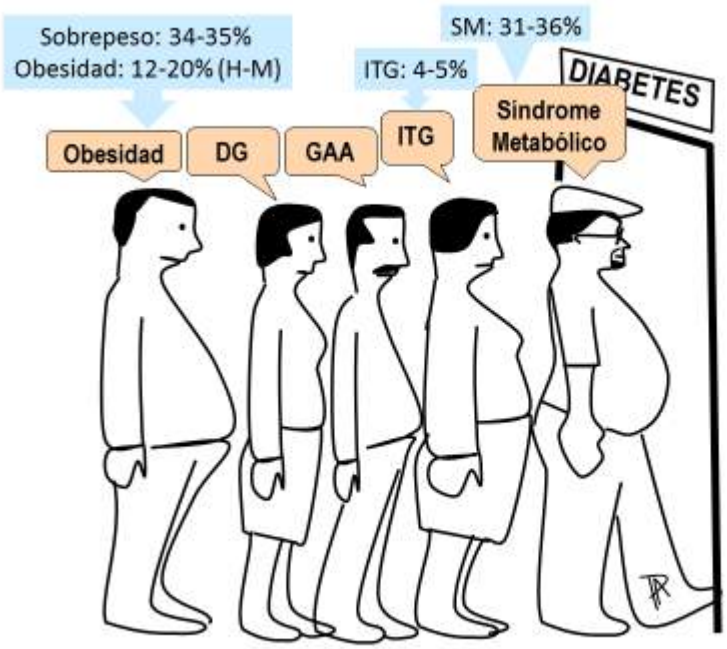
Country/Territory		Prevalence (in 1000s), 2013
Brazil		11,933.578
Mexico		8,723.410
Colombia	Adultos 20-79 años=7.2%	2,135.380
Argentina		1,607.797
Chile		1,253.955
Venezuela		1,232.035
Cuba		814.456
Peru		786.256
Guatemala		661.047
Dominican Republic		652.870
Ecuador		530.128

Aschner P et al. Diab Res Clin Pract 2013;67:1261

6th Ed IDF Atlas 2013



Colagiuri S et al. Diabetología 2005; 48: 1459-1463
Aschner P: Av Diabetol2010; 26: 95-100 ENSIN 2010
Ascher P Rev HMC 2007; 15: 154-162
Aschner P Minerva endocrinol 2012; 37 (Suppl 1) 114
Aschner P, Ruiz A. Diab Technol Therap 2012; 14 (Suppl 1) S68-74
B Hemmingsen et al , The Cochrane Library 2013 issue 11
Guía para la industria de la FDA de 2008
Directriz de la EMA de 2012
www.agreetrust.org
www.guiasalud.es



Aschner P: Av Diabetol. 2010;26:95-100, ENSIN 2010, Aschner P: Rev HMC 2007; 15:154-162



Aschner P et al : Diab Res Clin Pract 2011; 93:243

Detección de personas con anormalidad en regulación de la glucemia (Tamización)

Test Findrisk

(señalar la respuesta adecuada con una X)

1. Edad:

- ❑ Menos de 45 años (0 p.)
- ❑ 45-54 años (2 p.)
- ❑ 55-64 años (3 p.)
- ❑ Más de 64 años (4 p.)

2. Índice de masa corporal:
Peso (kilos) / Talla (metros)²
Ej. 70 (kg) / 1,70 (m) x 1,70 (m) = 24,22

- ❑ Menor de 25 kg/m² (0 p.)
- ❑ Entre 25-30 kg/m² (1 p.)
- ❑ Mayor de 30 kg/m² (3 p.)

3. Perímetro de cintura medido por debajo de las costillas (normalmente a nivel del ombligo):

Hombres	Mujeres	
❑ **Menos de 94 cm**	❑ **Menos de 90 cm**	(0 p.)
❑ **Igual/mas 94 cm**	❑ **Igual/mas 94 cm**	(4 p.)

4. ¿Realiza habitualmente al menos 30 minutos de actividad física, en el trabajo y/o en el tiempo libre?:

- ❑ Sí (0 p.) ❑ No (2 p.)

5. ¿Con qué frecuencia come verduras o frutas?:

- ❑ Todos los días (0 p.)
- ❑ No todos los días (1 p.)

6. ¿Toma medicación para la hipertensión regularmente?:

- ❑ No (0 p.) ❑ Sí (2 p.)

7. ¿Le han encontrado alguna vez valores de glucosa altos (Ej. en un control médico, durante una enfermedad, durante el embarazo)?:

- ❑ No (0 p.) ❑ Sí (5 p.)

8. ¿Se le ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2) a alguno de sus familiares allegados u otros parientes?

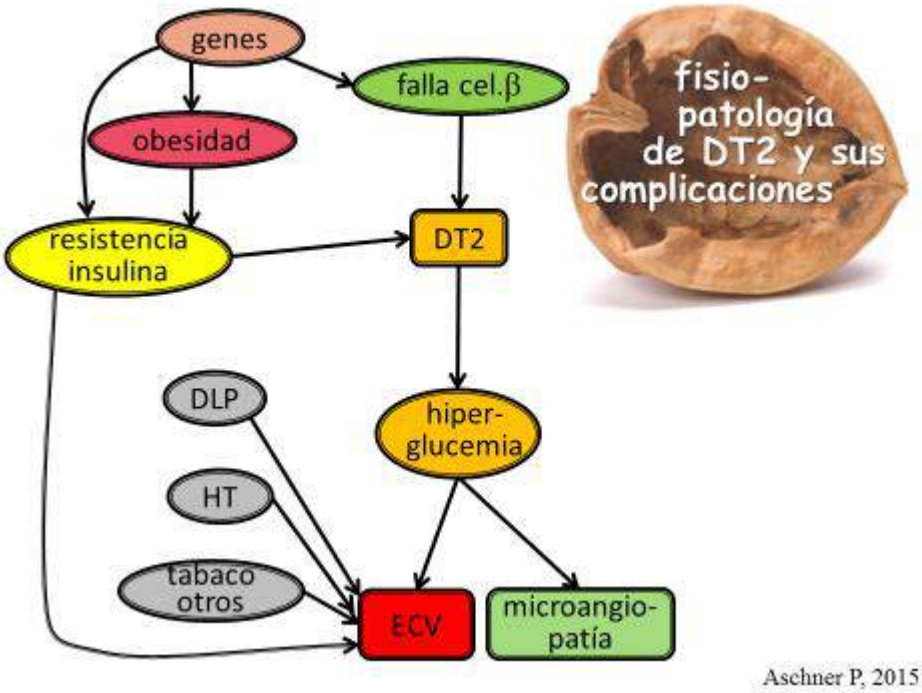
- ❑ No (0 p.)
- ❑ Sí: abuelos, tía, tío, primo hermano (3 p.)
- ❑ Sí: padres, hermanos o hijos (5 p.)

Escala de Riesgo Total **≥12**

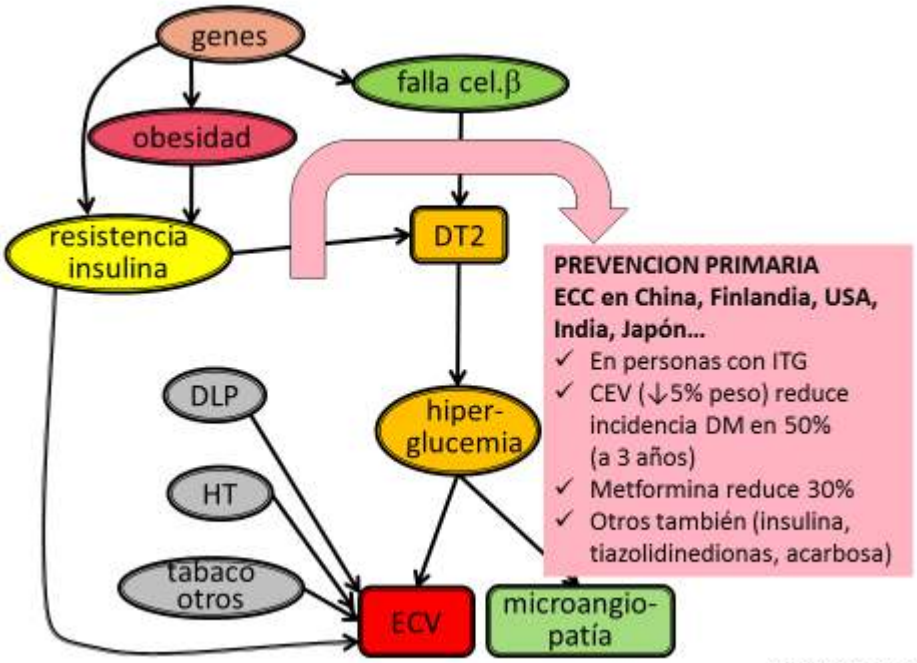
→ Glucemia ayunas: DM ≥126 mg/dl... GAA ≥100 mg/dl
→ PTOG para Dx ITG o DM...o HbA1c para Dx DM ≥6.5%

Adaptado de Aschner P et al : Minerva Endocrinologica 2012; 37 (Suppl 1): 114

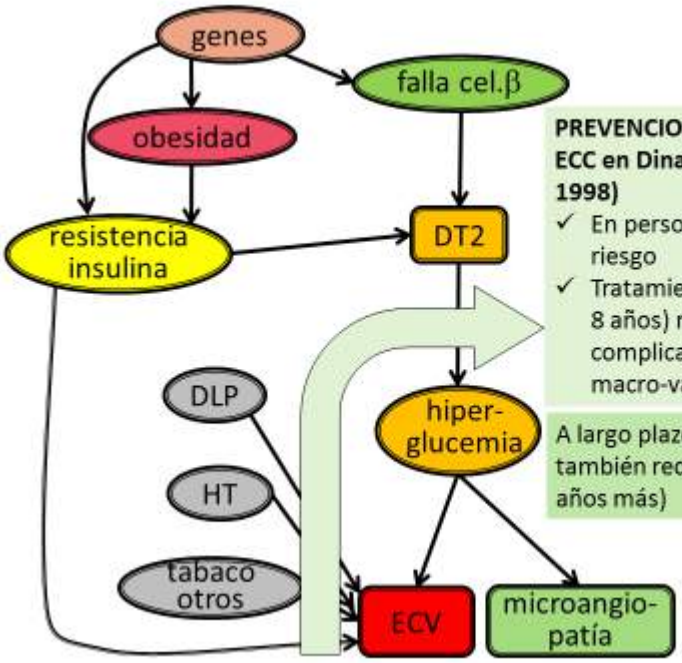
Aschner P Minerva endocrinol 2012; 37 (Suppl 1) 114



Aschner P, 2015



Aschner P, 2015

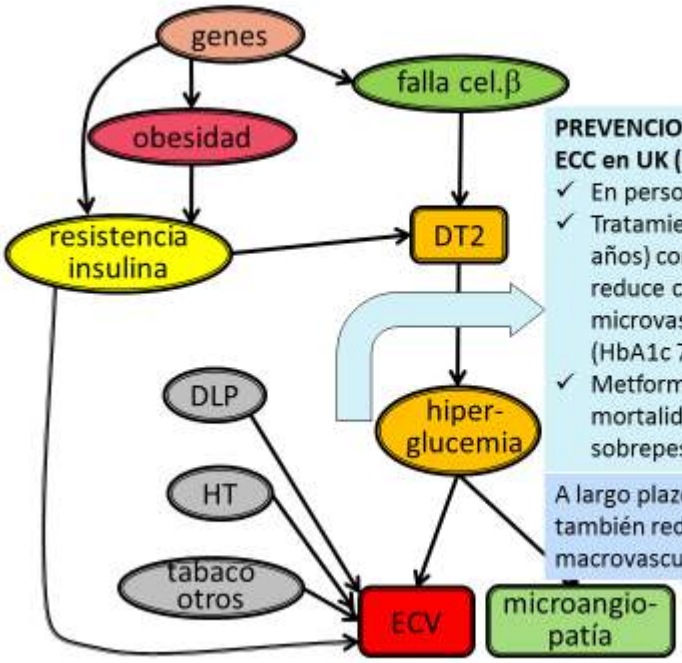


PREVENCION SECUNDARIA
ECC en Dinamarca (STENO - 1998)

- ✓ En personas DM2 y alto riesgo
- ✓ Tratamiento multifactorial (x 8 años) reduce complicaciones micro y macro-vasculares a la mitad

A largo plazo tto multifactorial también reduce mortalidad (5 años más)

Aschner P, 2015



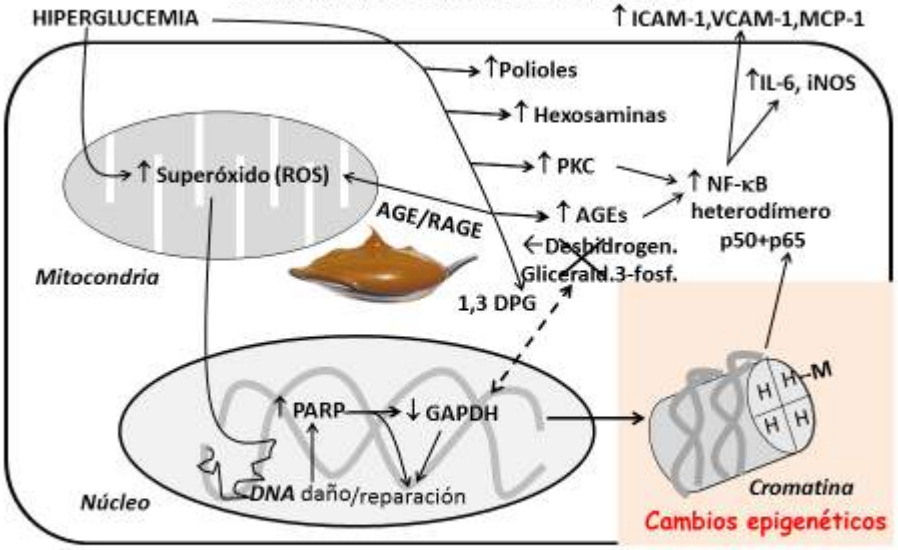
PREVENCION SECUNDARIA
ECC en UK (UKPDS - 1998)

- ✓ En personas DM2 recién Dx
- ✓ Tratamiento intensivo (x10 años) con insulina/SU reduce complicaciones microvasculares (HbA1c 7 vs. 7.9%)
- ✓ Metformina reduce mortalidad e IM en sobrepeso

A largo plazo tto intensivo también reduce complicaciones macrovasculares (10 años más)

Aschner P, 2015

Memoria Metabólica en DM2



DPG= Diphosglycerol, PARP=poly(ADP-ribose) polymerase , GAPDH= Deshidrog. gliceraldehido 3-P (enz. glicolítica), NF-κB= Factor nuclear kappa B (Transcripción respuesta rápida), ICAM: Intercellular adhesion molecule, VCAM= Vascular cell adhesion molecule, MCP= monocyte chemoattractant protein, iNOS: inducible NO synthase, p65 (NF-κB subunit), M=Metilación

Aschner P, Ruiz A: Diab Technol Therap 2012;14 (Suppl 1):S68-74

Aschner P, Ruiz A. Diab Technol Therap 2012; 14 (Suppl 1) S68-74

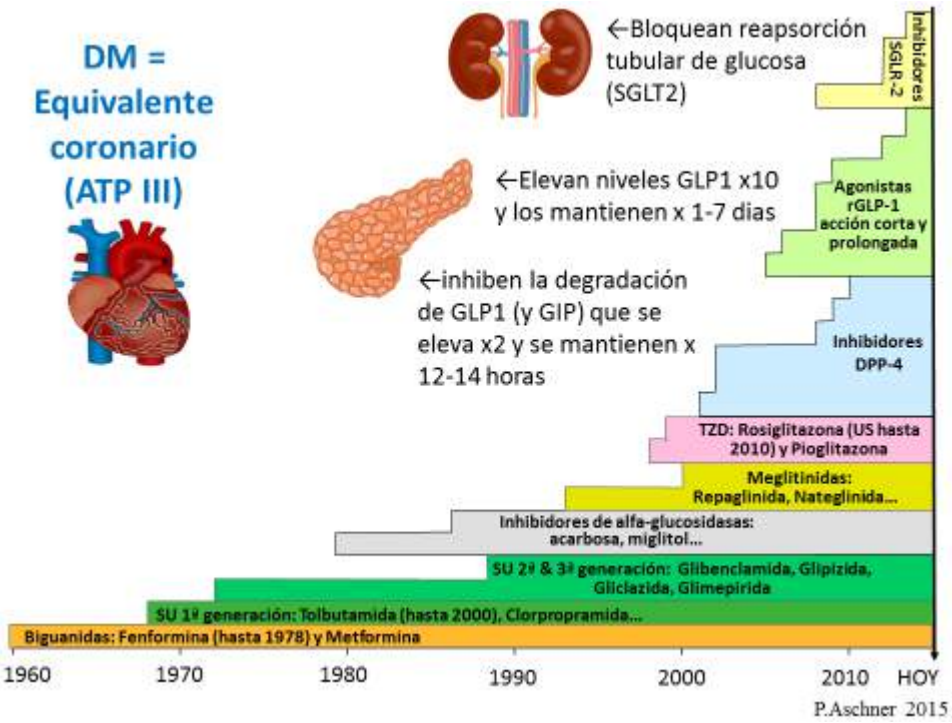
Reducción del riesgo CV con control intensivo de glucemia

Cochrane: meta-analisis 24 estudios – **Efectos Adversos (EA)**

Outcomes	N intensivo	N convencional	RR (IC95%)	I^2
EA	201	202	1.18 (0.87,1.60)	0
EA Serios	12.135	12.145	1.06 (1.02,1.10)	0
Abandonos por EAS	6.490	6.499	1.47 (0.84,2.56)	0
Insuficiencia cardíaca	15.953	13.862	0.98 (0.87,1.10)	0
Hipoglucemia leve	10.743	8.668	1.54 (1.35,1.75)	85%
Hipoglucemia severa	15.359	13.435	2.18 (1.53,3.11)	66%
QOL rel. salud (EQ5D)	1.924	852	0.0 (-0.02,0.02)	0
Intervención costosa	3.126	1.193	0.05 (-0.02,0.12)	0

☑ EA Significativos

B.Hemmingsen et al. The Cochrane library 2013, issue 11


DM = Equivalente coronario (ATP III)
←Bloquean reapsorción tubular de glucosa (SGLT2)
Inhibidores SGLR-2
←Elevan niveles GLP1 x10 y los mantienen x 1-7 dias
Agonistas rGLP-1 acción corta y prolongada
←inhiben la degradación de GLP1 (y GIP) que se eleva x2 y se mantienen x 12-14 horas
Inhibidores DPP-4
TZD: Rosiglitazona (US hasta 2010) y Pioglitazona
Meglitinidas: Repaglinida, Nateglinida...
Inhibidores de alfa-glucosidasas: acarbosa, miglitol...
SU 2ª & 3ª generación: Glibenclamida, Glipizida, Gliclazida, Glimepirida
SU 1ª generación: Tolbutamida (hasta 2000), Clorpropramida...
Biguanidas: Fenformina (hasta 1978) y Metformina
1960
1970
1980
1990
2000
2010
HOY
P.Aschner 2015

Guía para la industria de la FDA de 2008 Directriz de la EMA de 2012

Requisitos regulatorios para datos de resultados CV específicos de fármacos en la DT2

Guía para la Industria de la FDA de 2008[1]

'Para establecer la seguridad de un fármaco antidiabético nuevo para tratar la DT2, los patrocinadores deben demostrar que la terapia no producirá un aumento inaceptable del riesgo CV.'

- Deben analizarse los eventos CV importantes
- Se incluirá una población de alto riesgo
- Se requieren datos de largo plazo (≥2 años)
- Adjudicación prospectiva de los eventos CV por un comité independiente
- Estudios de Fase II y III diseñados y realizados para permitir el metaanálisis al terminar

Directriz de la EMA de 2012[2]

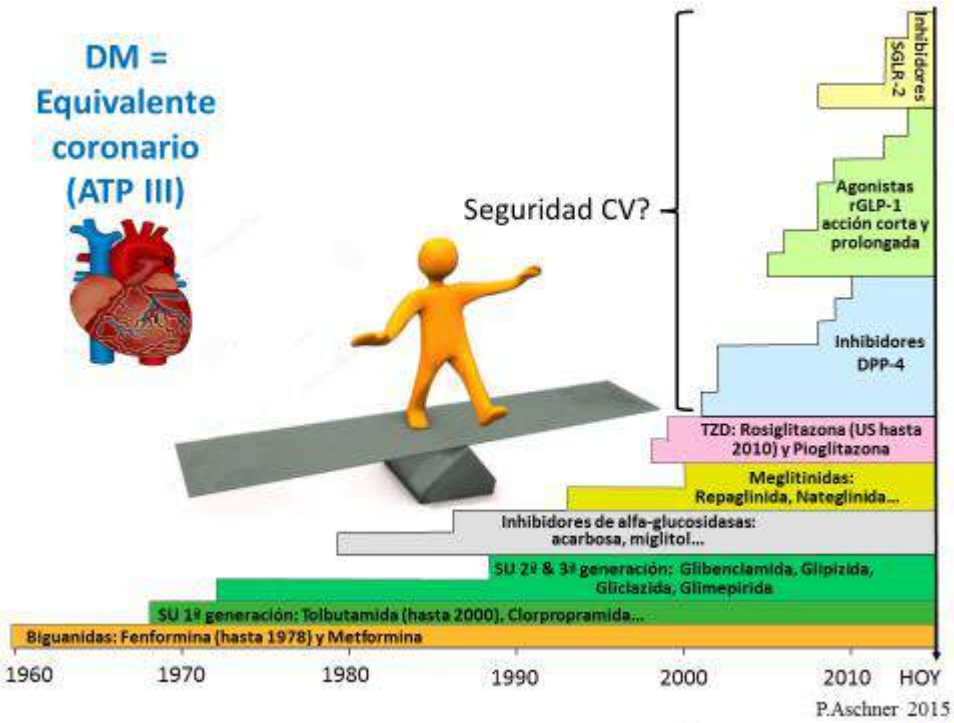
'Antes de la autorización de comercialización debe someterse una evaluación de la seguridad CV completamente potenciada, p.ej., basada en un estudio dedicado al resultado CV, siempre que surja un problema de seguridad intrínseco de la molécula/el mecanismo de acción en los estudios preclínicos/clínicos para registro'.

Se recomiendan dos enfoques:

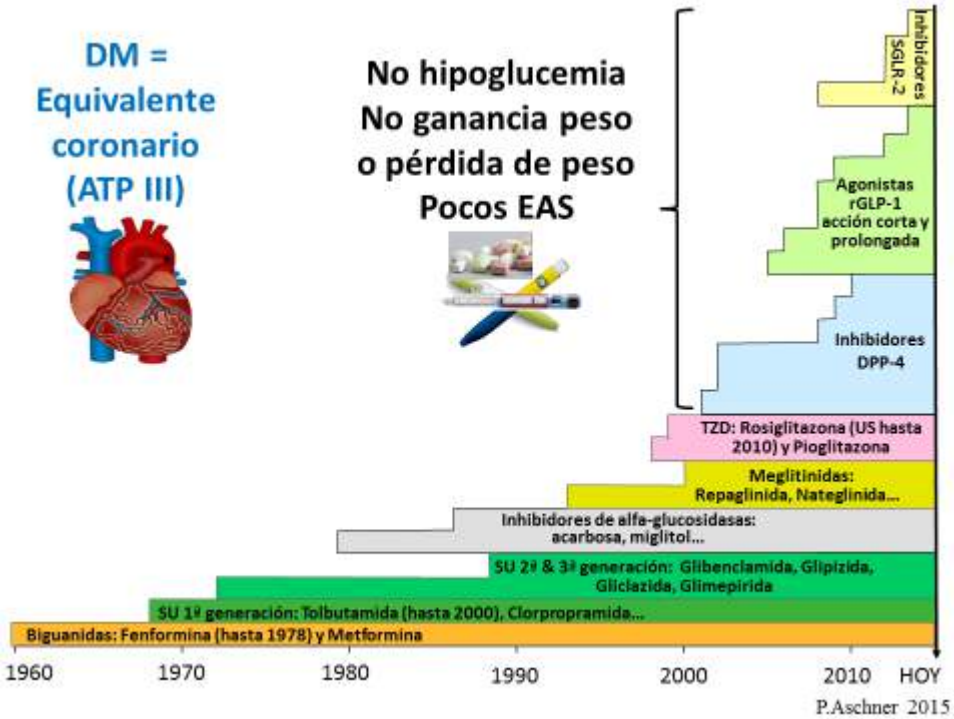
- Metaanálisis de los eventos de seguridad
- Estudio específico del resultado, de largo plazo, controlado, con seguimiento de al menos 18–24 meses

1. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf

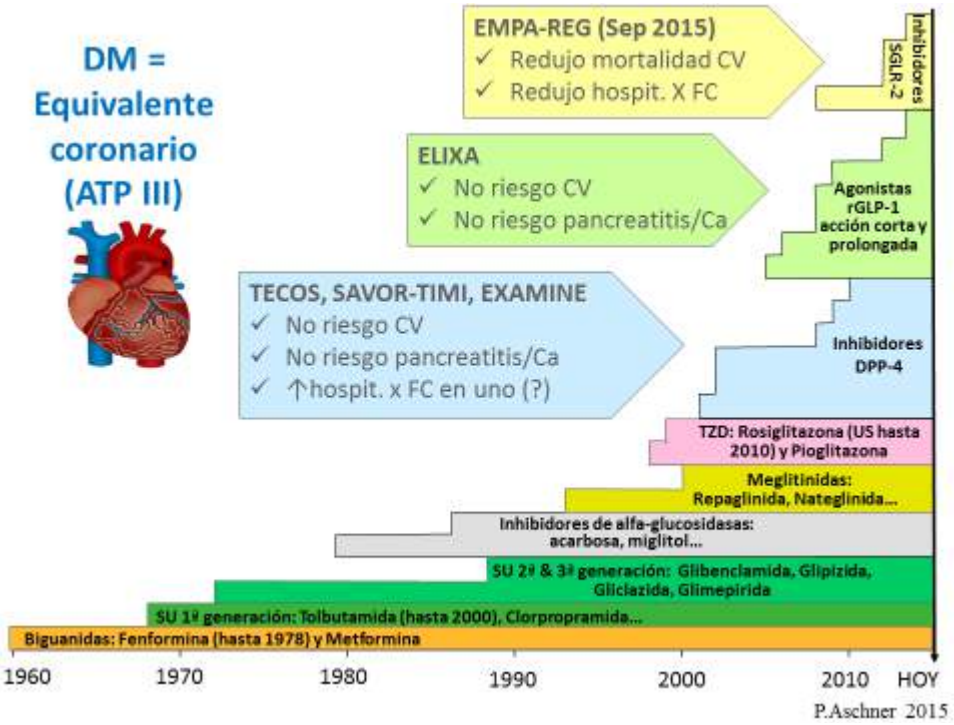
ACROSS T2D



P.Aschner 2015



P.Aschner 2015


DM = Equivalente coronario (ATP III)
EMPA-REG (Sep 2015)
✓ Redujo mortalidad CV
✓ Redujo hospit. X FC
Inhibidores SGLR-2
ELIXA
✓ No riesgo CV
✓ No riesgo pancreatitis/Ca
Agonistas rGLP-1 acción corta y prolongada
TECOS, SAVOR-TIMI, EXAMINE
✓ No riesgo CV
✓ No riesgo pancreatitis/Ca
✓ ↑hospit. x FC en uno (?)
Inhibidores DPP-4
TZD: Rosiglitazona (US hasta 2010) y Pioglitazona
Meglitinidas: Repaglinida, Nateglinida...
Inhibidores de alfa-glucosidasas: acarbosa, miglitol...
SU 2ª & 3ª generación: Glibenclamida, Glipizida, Gliclazida, Glimepirida
SU 1ª generación: Tolbutamida (hasta 2000), Clorpropramida...
Biguanidas: Fenformina (hasta 1978) y Metformina
1960
1970
1980
1990
2000
2010
HOY
P.Aschner 2015


Guias?
GUIAS
ATENCIÓN PRIMARIA

Evaluación de las GPC



AGREE II

www.agreetrust.org
www.guiasalud.es

DOMINIOS					
1	2	3	4	5	6
Alcance Objetivo	Participa-ción implicados	Rigor elabora-ción	Claridad presenta-ción	Aplica-bilidad	Indepen-dencia editorial

Evaluación de las GPC

GPC	ADA-EASD	AACE	NICE	IDF	ALAD
Meta HbA1c %	7	≤ 6.5	6.5	7 (viejos -7.5)	< 7
Iniciar solo CTEV	No	No	No	Si	No
Monoterapia	Metformina (MTF)				
MonoTx 1er sustituto	iDPP4 (no SU)	arGLP1 iSGLT2-iDPP4	Repagli-nida	SU o iDPP4	iDPP4
Combo inicial cuando...	HbA1c ≥ 9%	HbA1c ≥ 7.5%	No	No	HbA1c ≥ 8%
Combo inicial MTF + ??	cual-quiera (6)	arGLP1 iSGLT2-iDPP4	No	No	iDPP4
Tx dual MTF + ??	cual-quiera (6)	arGLP1 iSGLT2-iDPP4	Pioglita-zona	SU	iDPP4
Insulina add-on a??	a monoTx	a monoTx y combo inicial	a Tx dual	a Tx dual	a Tx dual

P.Aschner 2015

Guias Práctica Clínica - GPC



P.Aschner 2015

El proceso de la MBE para elaborar GPC

Proceso para calificar la evidencia
y formular las recomendaciones

GRADE

www.gradeworkinggroup.com

cinets
ALIANZA

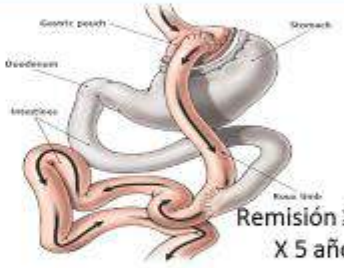
Algoritmo para DM2

Programa estructurado de CTEV
IMC > 30kg/m²: Considerar fármacos para reducir peso y aGLP1
IMC ≥ 35kg/m²: Considerar ingreso a programa de cirugía bariátrica



Remisión 9%
X 2 años





Remisión ≥60%
X 5 años

Meta final:
IMC ~25kg/m², actividad física regular, control de A1c y FRCV

cinets
International Diabetes Federation

Algoritmo para DM2

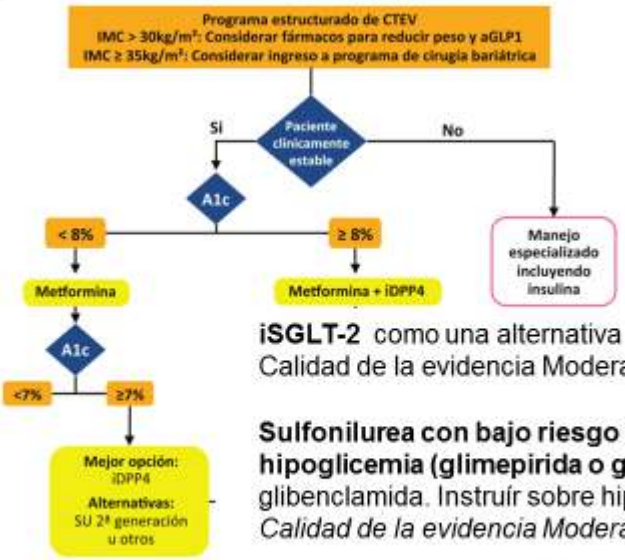


iSGLT-2 como una alternativa a combo metformina + iDPP-4
Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

Si **HbA1c > 9%** y no se puede utilizar iDPP4 o iSGLT2
Combinar con **sulfonilurea con bajo riesgo de hipoglicemia (glimepirida o glicazida).** No glibenclamida. Instruír sobre hipoglucemia.
Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

ALAD

Algoritmo para DM2



iSGLT-2 como una alternativa
Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

Sulfonilurea con bajo riesgo de hipoglicemia (glimepirida o glicazida). No glibenclamida. Instruír sobre hipoglucemia.
Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

Algoritmo para DM2

Programa estructurado de CTEV
IMC > 30kg/m²: Considerar fármacos para reducir peso y aGLP1
IMC ≥ 35kg/m²: Considerar ingreso a programa de cirugía bariátrica

Si — Paciente clínicamente estable — No

No → Manejo especializado incluyendo insulina

Si → ≥ 8% → Metformina + iDPP4 → A1c

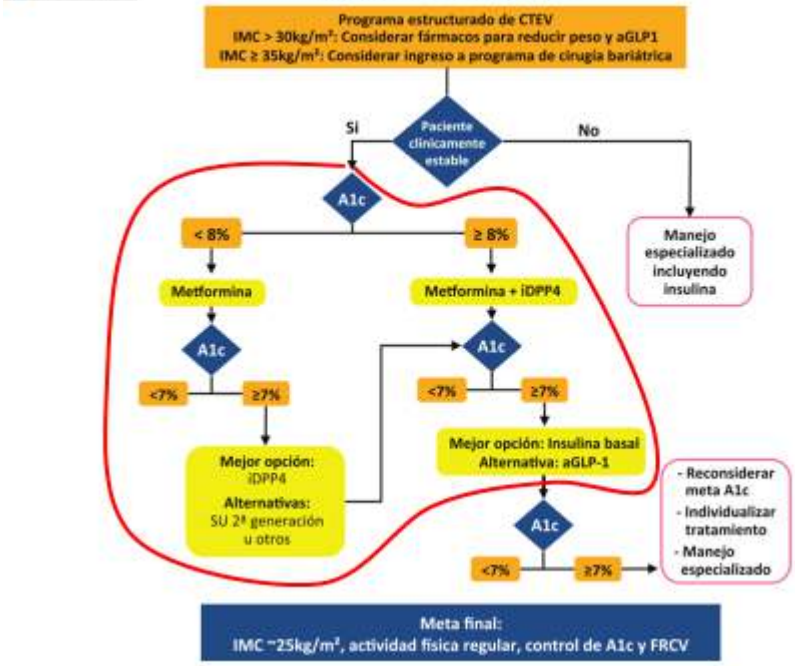
A1c: <7% | ≥7%

Mejor opción: Insulina basal
Alternativa: aGLP-1



Meta final:
IMC ~25kg/m², actividad física regular, control de A1c y FRCV

Algoritmo para DM2



Meta final:
IMC ~25kg/m², actividad física regular, control de A1c y FRCV

Radical New Method of Treating Diabetes

The Allen Plan, Which Upsets Old Traditions, Is Being Given a Thorough Test at the Rockefeller Institute—Five Salient Points of the System

Published: February 13, 1916
Copyright© The New York Times

1. Ayuno inicial
2. Dieta
3. Mantenerse delgado
4. Se opone a ingesta grasa
5. Educación del paciente

Dr. Joslin → Un día de ayuno a la semana…dieta con el mínimo posible de pan y con un balance entre CHO, proteinas y grasa inclusive con un poquito de alcohol. Con esta última recomendación, otra tradición se ha violado.

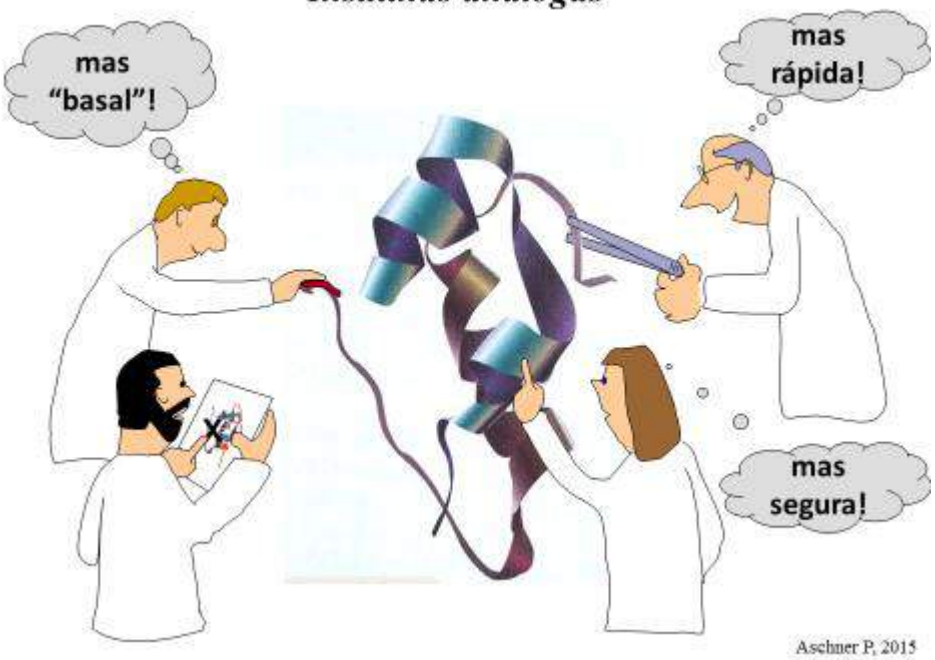






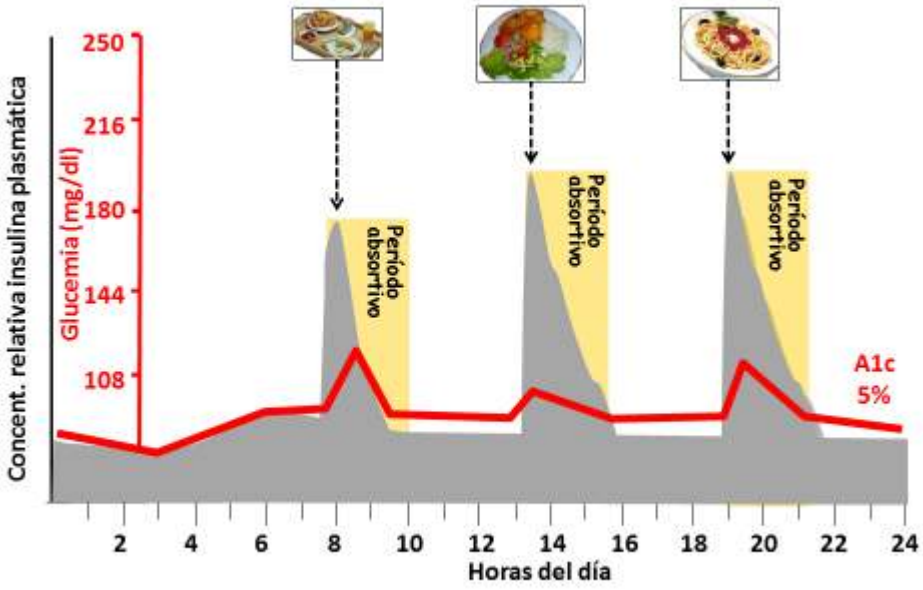
7.5cc en c/nalga de un una "porquería parduzca y espesa" de origen bovino

Insulinas análogas



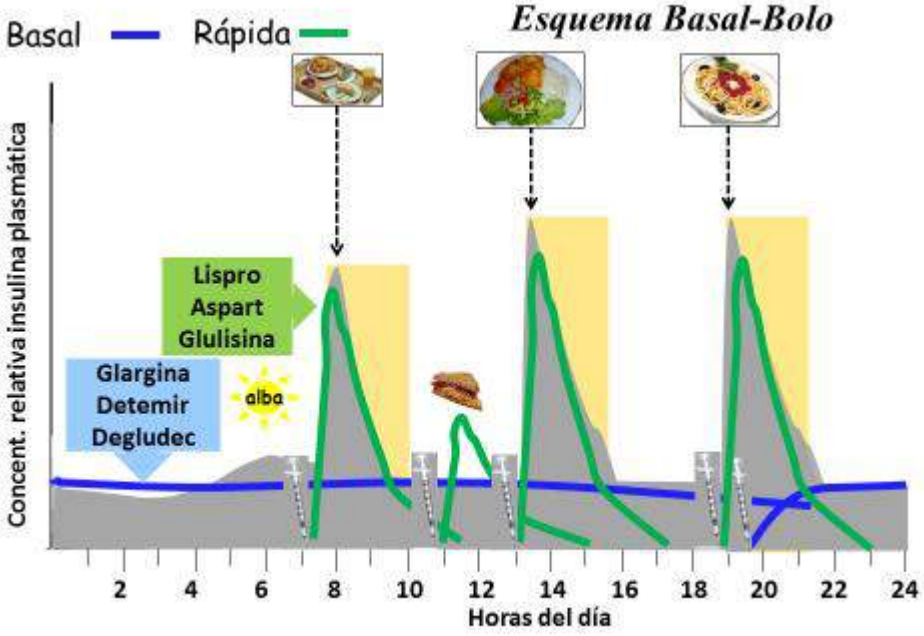
Aschner P, 2015

Fisiología de la insulina en sujeto normal



Aschner P, 2015

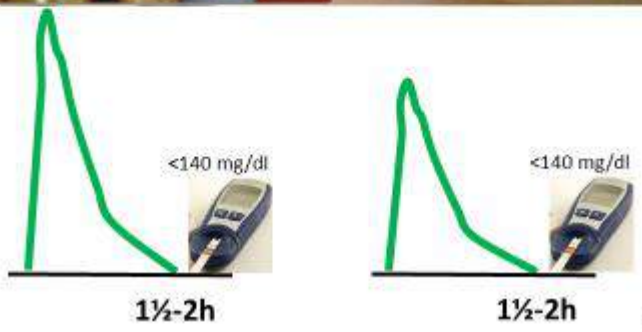
Esquema Basal-Bolo



Aschner P, 2015

Conteo de carbohidratos





Aschner P, 2015

Monitoreo continuo de glucosa



P.Aschner 2015

Infusión continua de insulina



P.Aschner 2015

GPC en la práctica clínica



P.Aschner 2015

Referencias

1.TRANSCULTURALIZATION RECOMMENDATIONS FOR DEVELOPING LATIN AMERICAN CLINICAL PRACTICE ALGORITHMS IN ENDOCRINOLOGY - PROCEEDINGS OF THE 2015 PAN-AMERICAN WORKSHOP BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY.

Mechanick JI, Harrell RM, Allende-Vigo MZ, Alvayero C, Arita-Melzer O, Aschner P, Camacho PM, Castillo RZ, Cerdas S, Coutinho WF, Davidson JA, Garber JR, Garvey WT, González FJ, Granados DO, Hamdy O, Handelsman Y, Jiménez-Navarrete MF, Lupo MA, Mendoza EJ, Jiménez-Montero JG, Zangeneh F.
Endocr Pract. 2016 Apr;22(4):476-501. doi: 10.4158/EP161229.GL.

2.Continuous Glucose Monitoring Versus Capillary Point-of-Care Testing for Inpatient Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients Hospitalized in the General Ward and Treated With a Basal Bolus Insulin Regimen.
Gómez AM, Umpierrez GE, Muñoz OM, Herrera F, Rubio C, Aschner P, Buendia R.
J Diabetes Sci Technol. 2015 Aug 31;10(2):325-9. doi: 10.1177/1932296815602905.

3.Use of Diabetes Registry Data for Comparing Indices of Diabetes Management: A Comparison of 2 Urban Sites in Canada and Colombia.
Harris S, Aschner P, Mequanint S, Esler J.
Can J Diabetes. 2015 Dec;39(6):496-501. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.05.010. Epub 2015 Aug 7.

4.Minimizing Hypoglycemia in Diabetes.
International Hypoglycaemia Study Group.
Diabetes Care. 2015 Aug;38(8):1583-91. doi: 10.2337/dc15-0279. Review.

5.Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.
Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group.
N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8. Erratum in: N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):586.

6.Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naïve type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study.
Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, Landgraf W, Loizeau V, Dain MP, Pilorget V, Comlekci A.
J Diabetes Complications. 2015 Aug;29(6):838-45. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.04.003. Epub 2015 Apr 11.

7.Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy.
Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Muñoz O, Rubio C, Vallejo S.
J Diabetes Sci Technol. 2015 May;9(3):619-24. doi: 10.1177/1932296814566233. Epub 2015 Jan 1.

8.Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study).
Nazare JA, Smith J, Borel AL, Aschner P, Barter P, Van Gaal L, Tan CE, Wittchen HU, Matsuzawa Y, Kadowaki T, Ross R, Brulle-Wohlhueter C, Alméras N, Haffner SM, Balkau B, Després JP; INSPIRE ME IAA Investigators.
Am J Cardiol. 2015 Feb 1;115(3):307-15. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.039. Epub 2014 Nov 13. Erratum in: Am J Cardiol. 2015 May 1;115(9):1323.

9.Triple combination of insulin glargine, sitagliptin and metformin in type 2 diabetes: the EASIE post-hoc analysis and extension trial.

Chan JC, Aschner P, Owens DR, Picard S, Vincent M, Dain MP, Pilorget V, Loizeau V, Echtay A, Fonseca V.
J Diabetes Complications. 2015 Jan-Feb;29(1):134-41. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.007. Epub 2014 Aug 27.

10.Global guideline for type 2 diabetes.
International Diabetes Federation Guideline Development Group.
Diabetes Res Clin Pract. 2014 Apr;104(1):1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001. Epub 2014 Feb 5. No abstract available.

11.Diabetes in South and Central America: an update.
Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, Franco L, Gagliardino JJ, de Lapertosa SG, Seclen S, Vinocour M; IDF Diabetes Atlas.
Diabetes Res Clin Pract. 2014 Feb;103(2):238-43. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.010. Epub 2013 Dec 1.
Aschner P et al. Diabe Res Clin Pract 2013; 67: 1261

12.IDEA study (International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity): primary care study of the prevalence of abdominal obesity and associated risk factors in Colombia].
Ruiz ÁJ, Aschner PJ, Puerta MF, Cristancho RA.
Biomedica. 2012 Oct-Dec;32(4):610-6. doi: 10.1590/S0120-41572012000400016. Spanish.

13.Individualized glycaemic targets and pharmacotherapy in type 2 diabetes.
Bailey CJ, Aschner P, Del Prato S, LaSalle J, Ji L, Matthaei S; Global Partnership for Effective Diabetes Management.
Diab Vasc Dis Res. 2013 Sep;10(5):397-409. doi: 10.1177/1479164113490765. Epub 2013 May 27. Review.

14.Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes.
Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L, Hill JS, Chen Y, Golm GT, Langdon RB, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Amatruda JM, Ferreira JC.
J Diabetes. 2013 Mar;5(1):68-79. doi: 10.1111/j.1753-0407.2012.00223.x.

15.Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial.Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, Pilorget V, Echtay A, Fonseca V; EASIE investigators.
Lancet. 2012 Jun 16;379(9833):2262-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60439-5. Epub 2012 Jun 9.

16.Metabolic memory for vascular disease in diabetes.
17. Aschner PJ, Ruiz AJ. Diabetes Technol Ther. 2012 Jun;14 Suppl 1:S68-74. doi: 10.1089/dia.2012.0012
18. Aschner P: Av Diabetol 2010; 26: 95-100 ENSIN 2010
19. Aschner P Minerva endocrinol 2012; 37 (Suppl 1) 114
20. Aschner P, Ruiz A. Diab Technol Therap 2012; 14 (Suppl 1) S68-74
21.Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women.
22. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE, Uriza F, Gomez AM, Ponte CI.
Diabetes Res Clin Pract. 2011 Aug;93(2):243-7. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.002. Epub 2011 May 31
18.The role for saxagliptin within the management of type 2 diabetes mellitus: an update from the 2010 European Association for the Study of Diabetes (EASD) 46th

annual meeting and the American Diabetes Association (ADA) 70th scientific session.
Aschner PJ.
Diabetol Metab Syndr. 2010 Dec 15;2:69. doi: 10.1186/1758-5996-2-69.

19. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study.
Dennis RJ, Maldonado D, Rojas MX, Aschner P, Rondón M, Charry L, Casas A.
BMC Pulm Med. 2010 Jul 26;10:38. doi: 10.1186/1471-2466-10-38.

20. Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management.
Aschner P, Horton E, Leiter LA, Munro N, Skyler JS; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract. 2010 Feb;64(3):305-15. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02296.x. Review.

21. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management.
Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, Bailey CJ; Global Partnership for Effective Diabetes Management.
Int J Clin Pract. 2010 Feb;64(3):295-304. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02227.x. Review.

22. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes.
Aschner P.
Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Mar;8(3):407-12. doi: 10.1586/erc.10.13. Review.

23. Association of abdominal adiposity with diabetes and cardiovascular disease in Latin America.
Aschner P, Ruiz A, Balkau B, Massien C, Haffner SM; Latin America and the Caribbean International Day for Evaluation of Abdominal Adiposity (IDEA) National Coordinators and Investigators.
J Clin Hypertens (Greenwich). 2009 Dec;11(12):769-74. doi: 10.1111/j.1559-4572.2008.00051.x.

24. Latin American guidelines on hypertension. Latin American Expert Group.
Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velazquez C, Burlando G, Kohlmann O, Jimenez J, Jaramillo PL, Brandao A, Valdes G, Alcocer L, Bendersky M, Ramirez AJ, Zanchetti A; Latin America Expert Group.
J Hypertens. 2009 May;27(5):905-22. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832aa6d2.

25. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS).
Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot JM, Ferreira SR, Hancu N, Ilkova H, Ramachandran A, Aschner P; IDMPS Investigators.
Diabetes Care. 2009 Feb;32(2):227-33. doi: 10.2337/dc08-0435. Epub 2008 Nov 25.

26. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials.
Karasik A, Aschner P, Katzeff H, Davies MJ, Stein PP.
Curr Med Res Opin. 2008 Feb;24(2):489-96. doi: 10.1185/030079908X261069 . Review.

27. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes.
Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group.
Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2632-7.

28. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride.

Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J; HOE 901/4013 LA Study Group.
Arch Med Res. 2006 May;37(4):495-501.

29.Diabetes trends in Latin America.
Aschner P.
Diabetes Metab Res Rev. 2002 Sep-Oct;18 Suppl 3:S27-31. Review.

Colagiuri S et al. Diabetología 2005; 48: 1459-1463

B Hemmingsen et al , The Cochrane Library 2013 issue 11 Guía para la industria de la FDA de 2008 Directriz de la EMA de 2012

www.agreetrust.org www.guiasalud.es