

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2

Tratamiento individualizado del paciente diabético en situaciones clínicas especiales

J. Franch Nadal

EAP Raval Sud, Barcelona, España
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

PALABRAS CLAVE
Diabetes mellitus;
Tratamiento;
Comorbilidad;
Control metabólico

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad compleja, que frecuentemente se asocia a una constelación de factores de riesgo que contribuyen a empeorar la morbilidad de la enfermedad. Para conseguir mejorar la calidad de vida de las personas que la padecen es necesario abordar no solo la hiperglucemia, sino también el resto de factores de riesgo.

El primer paso probablemente será fijar los objetivos de control deseables para cada paciente en cada momento de la evolución de la enfermedad. Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan individualizar los objetivos de control con valores de la HbA1c que varían entre el 6-8,5% según las características del paciente.

Disponemos de 9 familias diferentes de fármacos antidiabéticos con sus características diferenciales, que permiten múltiples posibilidades de combinación para facilitar el abordaje individual de la hiperglucemia en cada paciente y en cada momento. Hay numerosos algoritmos de tratamiento que intentan simplificar y resumir las distintas posibilidades terapéuticas, pero que, salvo excepciones, no tienen en cuenta las características individuales de cada paciente y son excesivamente globalizadores.

Deben valorarse de forma preferencial las comorbilidades presentes como la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, la fragilidad o el riesgo de hipoglucemias para seleccionar el fármaco más adecuado para cada persona en cada momento.

© 2014 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Treatment;
Comorbidity;
Metabolic control

Individualized treatment of diabetic patients in special clinical situations**Abstract**

Type 2 diabetes mellitus is a complex disease that is frequently associated with a constellation of risk factors that contribute to worsening morbidity and mortality in affected individuals. To increase quality of life in these persons, both hyperglycemia and other risk factors need to be considered.

The first step is probably to establish the glycemic targets for each patient at each stage of the disease. Currently, clinical practice guidelines recommend individualizing glycemic targets with HbA1c values that range from 6-8.5%, depending on the patient's characteristics.

Nine different antidiabetic drug families are available, each with distinct characteristics, thus allowing multiple combinations to aid the individual approach to hyperglycemia in each patient at each time point. There are numerous treatment algorithms that aim to simplify and summarize the various therapeutic possibilities. However, with some exceptions, these algorithms do not take into account the individual characteristics of each patient and are excessively general.

To select the most appropriate drug for each patient at distinct moments, it is essential to evaluate the patient's comorbidities, such as heart failure, frailty, and the risk of hypoglycemias.

© 2014 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Cuando un profesional sanitario se plantea iniciar o revisar el tratamiento de una persona con diabetes tipo 2 (DM2) tiene dudas. Por un lado, su intención es alcanzar unos objetivos que permitan mejorar la calidad de vida del paciente. Los objetivos primarios son evitar la mortalidad, las complicaciones específicas de la enfermedad y reducir su riesgo cardiovascular y, de forma secundaria, se plantean los indicadores subrogados como la reducción de la glucemia y del resto de factores de riesgo asociados a la DM2. Pero, por otro lado, tiene miedo de provocar efectos indeseados como las hipoglucemias, las interacciones con otros fármacos, aumentar el riesgo de otras patologías (insuficiencia cardíaca, riesgo cardiovascular, fracturas, etc.), sin olvidar el coste económico para el paciente y para el sistema sanitario.

Una vez el profesional sanitario y el propio paciente toman la decisión de tratar la hiperglucemia, el siguiente paso es definir cuál será el objetivo a alcanzar, es decir, hasta dónde deberá bajar la concentración de la glucemia (generalmente a través de la medición de los valores de la hemoglobina glucosilada [HbA1c]). A partir de los resultados del estudio UKPDS en 1998¹, el valor de la HbA1c pasó a ser una diana terapéutica. A partir de los datos de este estudio se preconizó que la HbA1c debería ser en todos los casos de DM2 < 7% si se quiere evitar (o minimizar) la presencia de las complicaciones específicas de la enfermedad. Al cabo de unos años, distintos estudios promovidos por la industria farmacéutica intentaron reducir esta cifra de control, preconizando que todas las personas con DM2 deberían tener una HbA1c < 6,5%, con lo que se recomendaba intensificar los tratamientos antihiperglucémicos. En este contexto conceptual, en 2008 aparecieron 3 estudios importantísimos que pretendían comprobar las bondades de una terapia intensiva y de los valores

muy bajos de la HbA1c (objetivo, < 6 o 6,5%). Pero los estudios ACCORD³, ADVANCE⁴ y VADT⁵ no fueron capaces de demostrarlo, e incluso en el caso del ACCORD se comprobó que se incrementaba la mortalidad si se reducía en exceso la HbA1c. Al mismo tiempo, un gran estudio poblacional mostró una relación en U de la HbA1c con la mortalidad⁶, por lo que se observó que valores de HbA1c < 7%, aproximadamente, se asociaban a una mayor mortalidad. Esto tiró por los suelos la necesidad de un tratamiento y un control intensivo de la glucemia para todas las personas con DM2.

Un objetivo de control para cada paciente

Ante estas evidencias, algunos autores volvieron a una idea previa y lógica que probablemente jamás hubiera debido abandonarse: cada paciente precisa de una atención individualizada en cada momento de su enfermedad. El autor que primero se atrevió a darle forma fue Ismail Beinji, y su artículo⁷ ha sido la referencia posterior para casi todos los consensos y guías de práctica clínica⁸. Su planteamiento es simple y humanista. A partir de las evidencias acumuladas en otros estudios, dependiendo de la combinación de una serie de factores como la motivación (y otros aspectos psicosociales), el riesgo de hipoglucemias, la edad y la duración de la DM2, las comorbilidades presentes, y en especial la presencia de enfermedad cardiovascular previa, para cada paciente podemos estimar un valor aproximado de la HbA1c que más pueda beneficiarle sin ocasionarle perjuicios. Estos valores pueden estar cercanos al 6-6,5% en pacientes jóvenes con diabetes poco evolucionadas, sin presencia de enfermedad cardiovascular ni riesgo de hipoglucemias. En el otro extremo estarían los pacientes para los que los valores de 8-8,5% serían los más beneficiosos.

Familias farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Una vez que el profesional sanitario es consciente de la necesidad de individualizar los objetivos de control, asume el siguiente reto, que es encontrar el mejor medicamento para cada paciente en cada momento. En esta decisión influirán no solo aspectos relacionados con el medicamento, sino también factores derivados de la enfermedad o de las características de cada persona.

- A nivel del medicamento deberemos valorar si ha demostrado poder reducir las complicaciones y la mortalidad, la potencia hipoglucemiente medida con las reducciones acreditadas de la HbA1c, el efecto sobre otros factores de riesgo asociados a la DM2, la posible interacción con otros fármacos, el incremento de riesgo en la aparición de otras comorbilidades (como las hipoglucemias, las fracturas, la insuficiencia cardíaca, las neoplasias, etc.), la posología, la vía de administración, el precio, etc.
- A nivel de la enfermedad sin duda valoraremos el objetivo de control deseado para la HbA1c, las comorbilidades y la polifarmacia, entre otros aspectos
- A nivel de paciente intentaremos intuir cuál es la esperanza y la calidad de vida, cuál es su motivación, su entorno y apoyos sociales, sus deseos, etc.

Para conseguir nuestro objetivo, en este momento tenemos hasta 9 familias farmacológicas distintas con distintos mecanismos de acción, potencia hipoglucemiente, efecto sobre los otros factores de riesgo asociados y posibles riesgos. En una clasificación según su mecanismo de acción las podríamos dividir en:

1. Fármacos que actúan potenciando la acción/secreción de la insulina.

- La propia insulina.
- Las sulfonilureas (SU).
- Las glinidas.

2. Fármacos que actúan disminuyendo la resistencia a la acción de la insulina.

- Metformina (MET).
- Glitazonas.
- Agonistas de los receptores GLP-1.
- Inhibidores de la DPP4 (iDPP4).

3. Fármacos no dependientes de la insulina.

- Inhibidores de la alfaglucosidasa (acarbosa).
- Inhibidores de la SGLT2 (gliflozinas).

En la historia natural de la enfermedad, además de las medidas higienicodietéticas, el tratamiento inicial de la DM2 suele realizarse con un único fármaco (monoterapia), que en la mayoría de los casos es la MET si no existen contraindicaciones o intolerancia. La evolución suele marcar un progresivo incremento en los valores de la HbA1c, bien por pérdida de la función de la célula beta, bien por incre-

mento de la resistencia periférica o por otros factores. Este incremento motivará el uso de un segundo fármaco oral o inyectable (terapia combinada). En ocasiones será preciso asociar un tercer fármaco o intensificar las pautas de insulinización. En cada paciente, según su objetivo de HbA1c, sus comorbilidades y todos los demás factores de los que venimos hablando repetidamente. Pero lo que es fundamental es tener siempre presente que cada persona es única y que está en un entorno temporal; por tanto, no solo hay que individualizar el tratamiento, sino que debe ser revisado periódicamente.

Algoritmos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Hay numerosos algoritmos de tratamiento (cada sociedad o grupo científico suele promulgar uno) que intentan simplificar y resumir las distintas posibilidades terapéuticas, pero que, salvo excepciones, no tienen en cuenta las características individuales de cada paciente y son excesivamente globalizadores.

En este documento solo mencionaremos la última versión del algoritmo del consenso entre la ADA (American Diabetes Association) y la EASD (European Association for the Study of Diabetes)⁹, que es probablemente el mejor ejemplo de un intento de individualización del tratamiento en función de la eficacia en la reducción de la HbA1c, el riesgo de hipoglucemias, las modificaciones del peso, los efectos secundarios y el coste, y que ya se ha comentado en el primer artículo de la monografía

Un tratamiento para cada paciente

Como hemos comentado repetidamente existe la necesidad imperiosa de individualizar cada tratamiento según diversos factores. Probablemente, el factor que tiene una mayor importancia por la potencial gravedad es la presencia de comorbilidades. Si no se valora adecuadamente la presencia de comorbilidades, el uso de algunos de los fármacos antidiabéticos puede generar importantes problemas de salud. Las comorbilidades que hay que valorar preferentemente se mencionan a continuación.

Paciente diabético con insuficiencia renal

La mayor parte de los fármacos se elimina por el riñón, por eso una reducción de la función renal se acompaña de una menor excreción del fármaco y de un peligro de sobredosificación.

Martínez Castelao et al¹⁰ realizaron hace poco una excelente revisión sobre el uso de antidiabéticos según el estado de la función renal.

– Si el filtrado glomerular (FG) es > 60 ml/min pueden utilizarse todos los antidiabéticos orales o inyectables con seguridad.

– Si el FG se encuentra entre 40 y 60 ml/min se puede usar con relativa seguridad la MET, la repaglinida, la pioglitazona, todos los iDPP4, la acarbosa y la insulina. Habrá que reducir la dosis de los agonistas del GLP-1 y tener cuidado con la gliclazida.

– Si el FG está entre 30 y 40, la MET deberá utilizarse a la mitad de la dosis habitual, al igual que la mayoría de los iDPP4 (excepto la linagliptina, que puede darse a dosis plena en cualquier grado de función renal, puesto que se excreta mayoritariamente por la bilis). Se podrá utilizar con relativa seguridad la insulina y la repaglinida (algunos autores también recomiendan reducir la dosis) y la pioglitazona.

– Si el paciente se encuentra en una insuficiencia renal estadio 4 o 5 (filtrado < 30 ml/min) los fármacos más seguros serán los iDPP4 reduciendo la dosis (salvo linagliptina), la pioglitazona, la repaglinida y la insulina.

Independientemente del fármaco que se vaya a utilizar es muy importante que el médico de atención primaria recuerde siempre valorar de forma periódica la función renal de todas las personas con diabetes, y si esta se encuentra alterada, vigilar obsesivamente los resultados de las terapias antidiabéticas.

Paciente diabético con insuficiencia cardíaca

Los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca sistólica. El uso de determinados antidiabéticos puede empeorar el metabolismo energético del miocardio, incrementando los síntomas y empeorando la clínica. Las glitazonas no deberían ser utilizadas en estos pacientes. Tampoco la MET en las clases funcionales III-IV de la NYHA (insuficiencia cardíaca grave).

Habitualmente se prefiere dar MET (en los estadios I-II), acarbosa, análogos GLP-1 o iDPP4, aunque las evidencias no son demasiado fuertes.

Paciente diabético con insuficiencia hepática

La disfunción hepática (especialmente la esteatosis grasa no alcohólica) se asocia frecuentemente con la DM2. El tratamiento es complejo, porque muchos de los antidiabéticos están contraindicados por el riesgo de hipoglucemias. La MET está contraindicada en enfermedad hepática grave (puede utilizarse en la leve o moderada). La insulina probablemente es el fármaco más seguro y eficaz en estos casos.

Paciente diabético con riesgo de hipoglucemias

El uso de determinados fármacos puede conllevar un riesgo de provocar una hipoglucemia, especialmente en pacientes con la función renal disminuida, con lo cual se sobredosifica el fármaco al reducir su eliminación renal. Aunque algunos ensayos como el UKPDS han registrado hipoglucemias incluso en los pacientes que solo estaban sometidos a modificaciones del estilo de vida (probablemente por un aumento de la sensibilidad a la insulina endógena), los antidiabéticos que realmente provocan de forma significativa hipoglucemias son los que aumentan la secreción de insulina o la propia insulina. Este exceso de hiperinsulinismo provocará una mayor entrada de la glucosa en las células periféricas y, por tanto, disminución de la glucemia sanguínea. En concreto hay 3 familias con riesgo importante. Por orden son la insulina exógena, las SU y la repaglinida (aunque probablemente en esta última el riesgo es algo menor). El resto de fármacos que no estimulan la secreción insulínica, en monoterapia tienen un riesgo hipoglucemiantes.

glucemiantes bajo o muy bajo. En la práctica clínica del médico de atención primaria, la inmensa mayoría de las hipoglucemias se producen por sobredosificación de la insulina (o errores dietéticos o de excesivo ejercicio físico en pacientes insulinizados) o en pacientes en tratamiento con SU (especialmente la glibenclamida) con alteración de la función renal (que frecuentemente no se ha detectado o no se ha valorado suficientemente). Señalar que las 2 SU con menos riesgo hipoglucemiantes son la gliclazida y la glimepirida.

Probablemente, 2 consejos útiles en este aspecto son: medir y valorar siempre el FG y no utilizar SU si este FG es < 60 mg/dl (hay otros fármacos antidiabéticos sin estos riesgos).

Paciente diabético con alto riesgo cardiovascular

El primer objetivo del tratamiento de la diabetes siempre debe ser reducir la morbilidad cardiovascular, puesto que esta es la primera causa de muerte entre la población con DM2. Por tanto, al iniciar cualquier tratamiento (en este caso antihiperoglucemante) es importante utilizar fármacos que hayan demostrado que reducen este riesgo cardiovascular (como la MET en el UKPDS)¹¹ o que, por lo menos, no lo empeoran, demostrando así su seguridad cardiovascular. Hay excelentes y modernas revisiones en este terreno y debe destacarse la familia de los iDPP4, sobre la que acaban de publicarse 2 estudios específicos (SAVOR¹² y EXAMINE¹³) que han demostrado su seguridad cardiovascular; restan aún 3 importantes estudios más en la misma línea (TECOS, CAROLINA y CARMELINA).

Por el contrario, las SU han generado grandes dudas en este terreno llegando a presentar un incremento de la mortalidad (*odds ratio*: 1,28)¹⁴, por lo que no parecen recomendables en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Paciente diabético con sobrepeso u obesidad

La mayor parte de los pacientes (entre el 60-80%) con DM2 presenta distintos grados de obesidad ligada a la propia fisiopatología de la enfermedad (resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador). Es de sobras conocido que la obesidad se asocia a una mayor posibilidad de presentar complicaciones y a una peor calidad de vida. Por tanto, en paciente con sobrepeso u obesidad es necesario intentar administrar fármacos que ayuden a reducir el peso o que, por lo menos, no lo incrementen.

Dentro de los fármacos antidiabéticos que han demostrado reducciones importantes del peso están los agonistas del receptor GLP-1 (con reducciones de hasta 10 kg)¹⁵ y los orales iSGLT2 (con pérdidas de aproximadamente un 4% del peso total)¹⁶. La MET también se ha asociado a pérdidas de peso en algunos estudios¹⁷, por lo que también en estos pacientes es el fármaco de elección en primera línea de tratamiento.

Respecto a los fármacos con efecto neutro sobre el peso hay que destacar los iDPP4¹⁸ y, con menos utilidad, la acarbosa.

Paciente diabético con múltiples comorbilidades

La DM2 puede afectar a todos los grupos de edad, pero la edad media de las personas con DM2 en España es de aproximadamente 68 años¹⁹. Esto implica que frecuentemente la DM2 va a coexistir con otras patologías (multi-

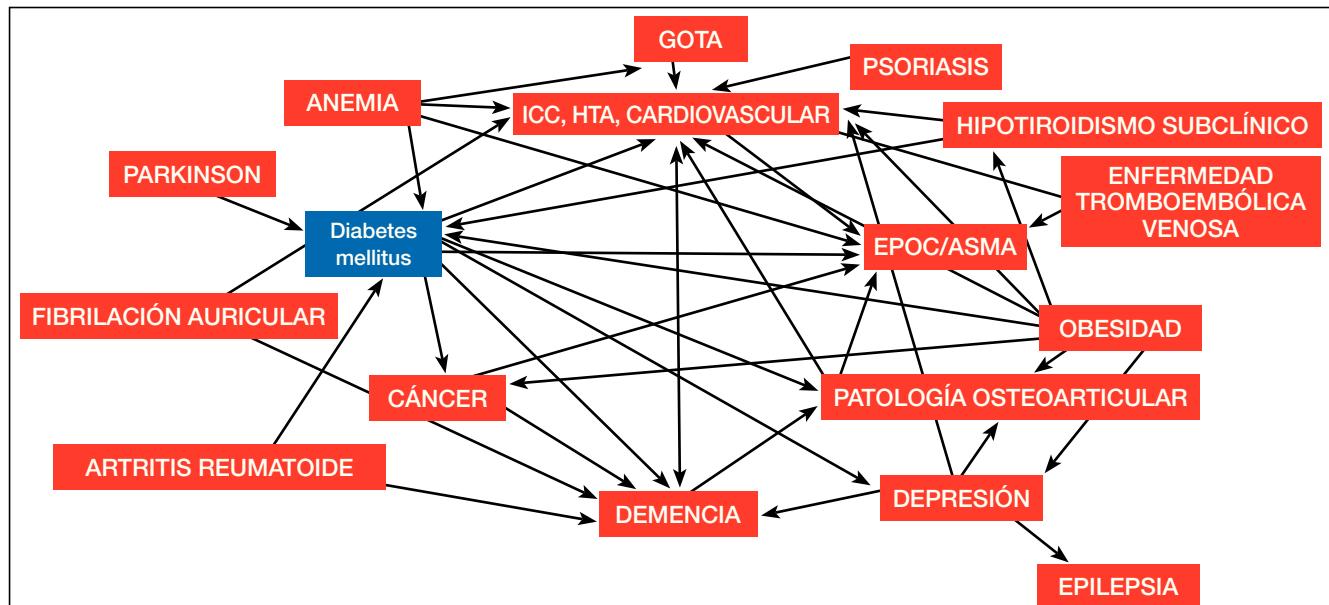


Figura 1 Comorbilidad: interacciones entre enfermedades según la literatura médica del año 2012. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

morbilidad) y con otros tratamientos (polifarmacia). Por ejemplo, en Navarra, el 42% de la población mayor de 75 años toma 6 o más fármacos²⁰. En el ámbito económico, los costes de los pacientes con al menos 3 enfermedades crónicas representan el 89% del presupuesto anual del Medicare.

La DM2 puede estar presente en infinidad de combinaciones de patologías crónicas. Básicamente, estas combinaciones pueden ser concurrentes (coexistencia aleatoria), *clusters* (asociaciones estadísticamente significativas pero sin explicación causal), causales (con relación fisiopatológica) o secundarias a otras enfermedades. Una

Comorbilidad	MET	aGLP-1	iDPP4	Insulina	Acarbosa	Glitazonas	SU	Glinidas
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	A	A	A	C	A	C	C	C
Albuminuria (20 mg/g)	C	C	C	C	C	C	C	C
Insuficiencia renal (FG < 60 ml/min)	F	D _a	D _a	A	D _a	A	D _a	A
Retinopatía	C	C	C	C	C	C	C	C
Enfermedad cardiovascular	B _b	B _c	B _c	B _b	A	B _c	C	C
AVC	B _d	B _c	B _c	B _b	A	B _c	C _c	C
Insuficiencia cardíaca (FE < 50%; NYHA ≥ II)	B _e	E _f	B _c	B _c	D _b	A	F	C
Insuficiencia hepática	B _g	E _h	C	C	C	C	F	F
Hipoglucemia grave	A	B _c	B _c	C	A	A	C	C
Hospitalización	C _i	C	C	A	C	C	C _i	C
Edad > 65 años	A	B _c	B _c	B _b	C	C	C	C

Figura 2 Uso de antidiabéticos según comorbilidad. A: muy recomendado; B: recomendado; C: neutral; D: neutral menos; E: contraindicado; F: muy contraindicado. AVC: accidente vascular cerebral; IMC: índice de masa corporal; MET: metformina; SU: sulfonilurea. ^aContraindicado con FG reducido (ml/min): acarbosa (< 25), iDPP4 (< 50), exenatida (< 30), liraglutida (< 60), SU (< 30). ^bSolo en los que no tienen hipoglucemias. ^cNo hay suficiente consenso. ^dMET contraindicada en las 2 semanas siguientes al AVC. ^eMET indicada en insuficiencia cardíaca clase I-II de la NYHA. ^fMET contraindicada en insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA. ^gMET indicada en hepatopatía sin insuficiencia hepática. ^hMET contraindicada en insuficiencia hepática. ⁱMET y SU deben suspenderse en períodos de ayuno o con uso de contrastes radiológicos. Modificada de referencia 21.

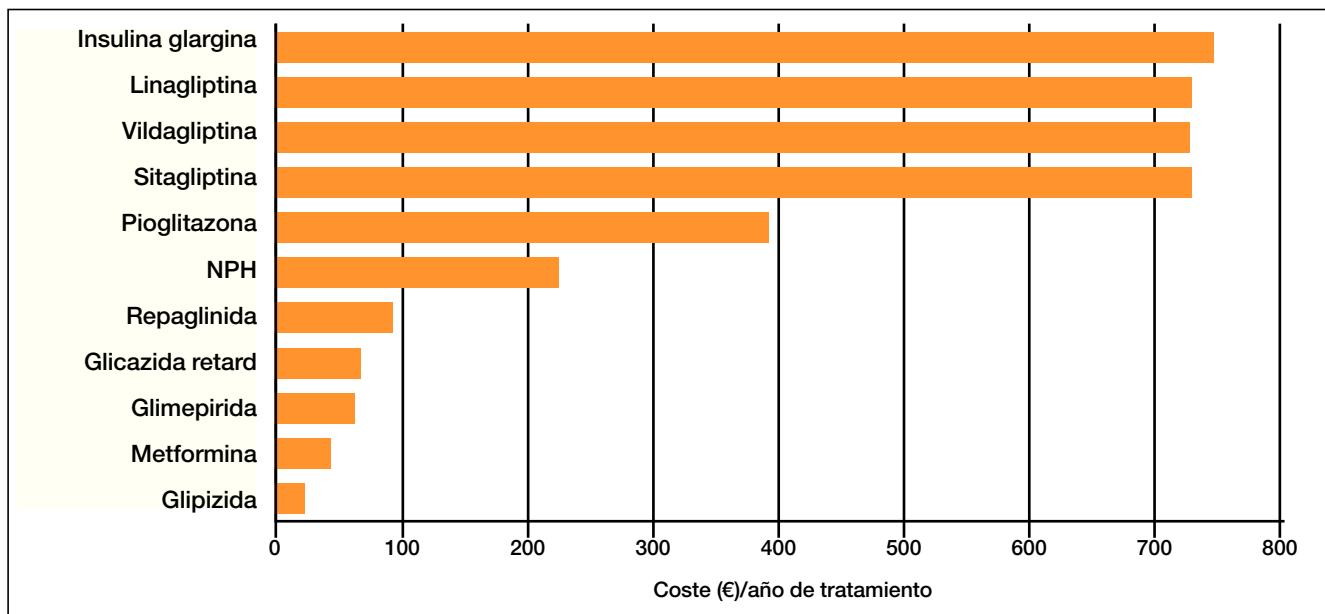


Figura 3 Comparativa de los costes anuales de las opciones en monoterapia. NPH: insulina NPH.

revisión sistemática de la literatura médica publicada en 2012 nos proporciona una visión clínica real de las comorbilidades que pueden asociarse a la DM2 (fig. 1) y la posibilidad de enmarcar a los pacientes en modelos de multimorbilidad².

De todos es conocido que los ensayos clínicos suelen excluir a personas de edad avanzada con comorbilidades; por tanto, ese grupo poblacional se encuentra mal reflejado en las guías de práctica clínica y tampoco sabemos mucho so-

bre el posible empeoramiento de una enfermedad por el tratamiento farmacológico de una comorbilidad. Lo bueno para una enfermedad individual puede no ser bueno para un paciente con multimorbilidad. Valga como ejemplo el uso de corticoides para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que puede descompensar el control glucémico.

En un esfuerzo por optimizar el uso de las diferentes familias farmacológicas en función de la comorbilidad del

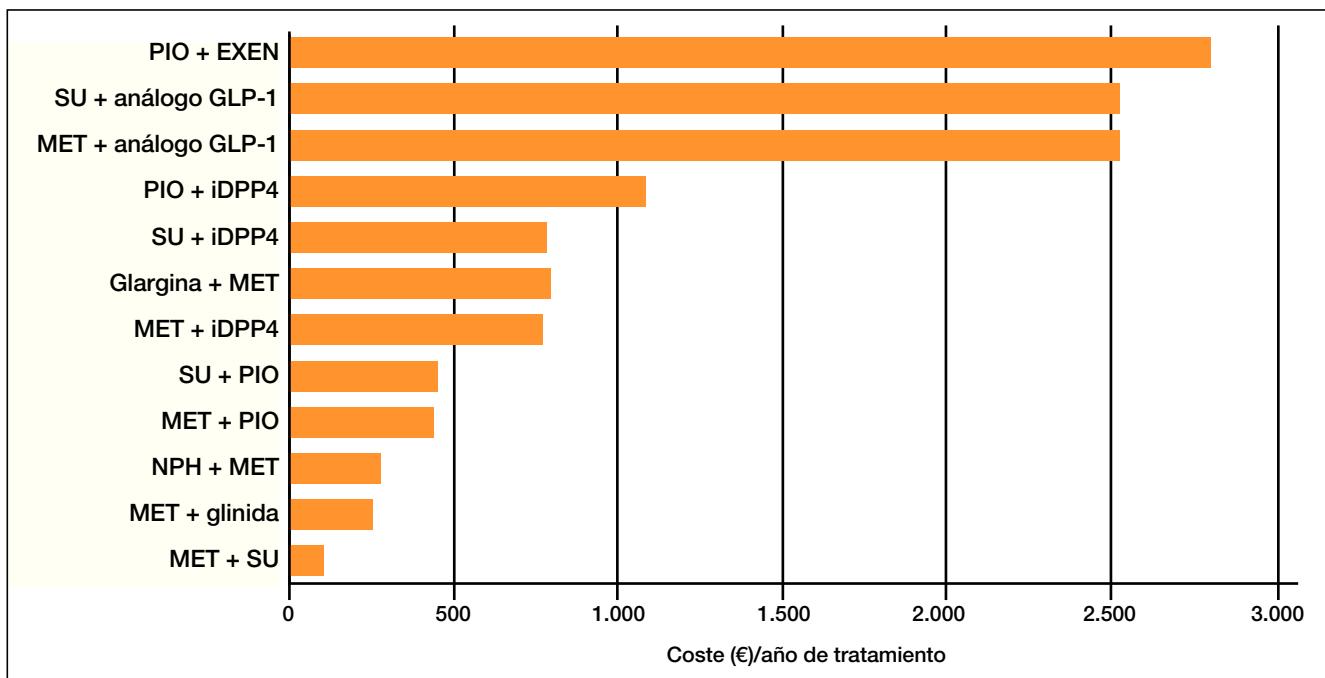


Figura 4 Comparativa de los costes anuales de las opciones en doble terapia. EXEN: exenatida; GLP-1: glucagon like-peptide 1; iDPP4: inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4; MET: metformina; NPH: insulina NPH; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea.

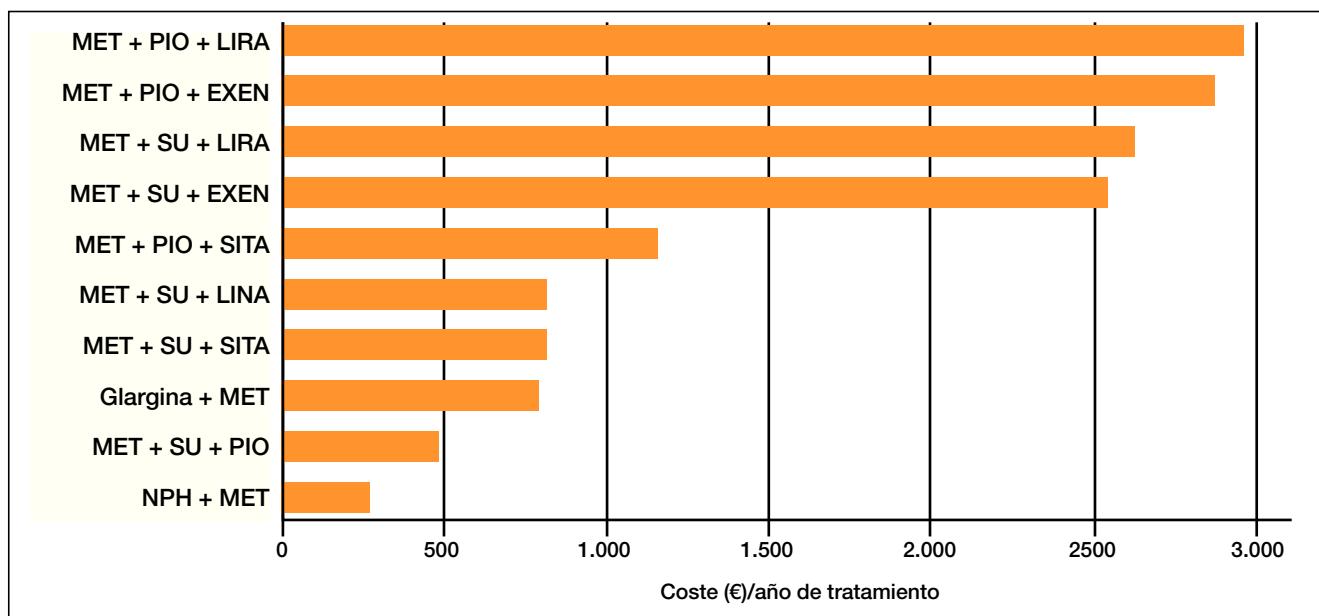


Figura 5 Comparativa de los costes anuales de las opciones en triple terapia. EXEN: exenatida; LINA: linagliptina; LIRA: liraglutida; MET: metformina; NPH: insulina NPH; PIO: pioglitazona; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurea

paciente con DM2 se ha publicado recientemente una magnífica revisión, de la que presentamos la tabla resumen adaptada a nuestra realidad²¹ (fig. 2).

Coste económico de las distintas pautas de tratamiento

Lamentablemente, en los tiempos actuales este es un tema que ha tomado una importancia extraordinaria, no siempre justificable desde el punto de vista de la clínica.

Muy recientemente, el Servei Català de la Salut ha realizado una revisión de los costes de distintas pautas de tratamiento farmacológico de la hiperglucemia, tanto en monoterapia (fig. 3) como en doble terapia (fig. 4) o en triple terapia (fig. 5)²². El coste se ha calculado teniendo en cuenta la dosis diaria definida y el precio de referencia de los fármacos en 2013.

Creemos que aunque este puede ser un criterio más en la individualización del tratamiento, en absoluto debería ser un criterio determinante de la decisión clínica, puesto que no puede imponerse jamás a datos como la eficacia y la seguridad de los fármacos.

Conclusiones

Escoger el tratamiento de la DM2 en cualquier persona es tan pragmático como atravesar el río saltando por un camino de piedras. Según donde estén situadas en cada tramo del río deberemos alargar o desviar el siguiente paso hasta alcanzar el final del trayecto. Nunca debemos olvidar que tratamos al paciente, no a la enfermedad. Es necesario encontrar el mejor tratamiento para cada paciente, en cada momento con compasión y humildad.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- UKPDS. UKPDS-24: a 6 year randomized controlled trial comparing sulfonylureas, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med.* 1998;128:165-75.
- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2000;23 Suppl 1:s32-42.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
- The ADVANCE Collaborative. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52: 2288-98. Erratum 52:2470.
- Currie, CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;375:481-9.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;154:554-9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:s11-66.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012;55:1577-96.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Sola E, Morillas C, Jover A, Coronel F, et al. A propósito de las discrepancias entre documentos

de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Nefrología*. 2012;32:419-26.

11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI group. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
13. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen S, Bergenstal RM, Bakris G, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
14. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:938-53.
15. Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K, Caputo S, Damci T, Liebl A, et al. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3337-53.
16. Anderson S, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46:590-8.
17. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*. 1998;128:165-75.
18. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410-8.
19. Franch J, Artola S, Díez J, Mata M; RedGEDAPS. Evolución de los indicadores de calidad asistencial al diabético tipo 2 en atención primaria (1996-2007). Programa de mejora continua de calidad de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:600-7.
20. Martínez Velilla, N. El desafío de la multimorbilidad. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2013;21:1-12.
21. Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:62.
22. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. Servei Català de la Salut. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_AP/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/PAUTA_DIABETIS_01.pdf