

## ARTÍCULO ESPECIAL

# Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018



Fernando Gomez-Peralta<sup>a,\*</sup>, Francisco Javier Escalada San Martín<sup>b,c,d</sup>, Edelmiro Menéndez Torre<sup>e</sup>, Manel Mata Cases<sup>f,g</sup>, Juan Carlos Ferrer García<sup>h</sup>, Patxi Ezkurra Loiola<sup>i</sup>, Luis Ávila Lachica<sup>j</sup>, Jose Antonio Fornos Pérez<sup>k</sup>, Sara Artola Menéndez<sup>l</sup>, Fernando Álvarez-Guisasola<sup>m</sup>, Itxaso Rica Echevarría<sup>n</sup> y Juan Girbés Borrás<sup>o</sup>, en representación del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas

<sup>a</sup> Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Segovia, Segovia, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Pamplona, España

<sup>c</sup> Diabetes y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

<sup>d</sup> Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>f</sup> CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), España

<sup>g</sup> Centro de Atención Primaria La Mina, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Sant Adrià de Besòs, Barcelona, España

<sup>h</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>i</sup> Centro de Salud de Zumaia, Zumaia, Gipuzkoa, España

<sup>j</sup> Centro de Salud Axarquía Oeste, Consultorio Almáchar, Almáchar, Málaga, España

<sup>k</sup> Grupo Berbés de Investigación y Docencia, Cangas, Pontevedra, España

<sup>l</sup> Centro de Salud José Marvía, Madrid, España

<sup>m</sup> Centro de Salud Ribera del Órbigo, Benavides de Órbigo, León, España

<sup>n</sup> Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

<sup>o</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Recibido el 30 de abril de 2018; aceptado el 16 de agosto de 2018

Disponible en Internet el 23 de octubre de 2018

### PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;  
Tratamiento;  
Coste;

**Resumen** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de dimensiones globales por su alta y creciente prevalencia en todo el mundo y por los costes personales y económicos asociados a ella. Un tratamiento adecuado ha demostrado reducir la mortalidad y las complicaciones asociadas. Recientemente se han incluido nuevos conceptos en la práctica clínica habitual y

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgomezperalta@gmail.com (F. Gomez-Peralta).

Complejidad;  
Riesgo  
cardiovascular;  
Hipoglucemia;  
Complejidad;  
Nefroprotección

## KEYWORDS

Type 2 diabetes;  
Treatment;  
Cost;  
Complexity;  
Cardiovascular risk;  
Hypoglycaemia;  
Complexity;  
Nephroprotection

en el árbol de decisión de la terapia farmacológica de la DM2. Por ello, la Sociedad Española de Diabetes (SED) encargó al Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas actualizar el documento de 2010 «Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2». Entre los aspectos novedosos se incluyen nueve características para describir a cada grupo farmacológico: eficacia, riesgo de hipoglucemia, efectos en el peso corporal, efecto demostrado en el riesgo cardiovascular, nefroprotección, limitación de uso en la insuficiencia renal, frecuencia de los efectos secundarios, complejidad y coste. Así mismo, se detallan las opciones de combinación y se desarrollan el inicio y el ajuste de las terapias inyectables disponibles.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 Update

**Abstract** Type 2 diabetes mellitus (DM2) has become a problem of global dimensions by their high and growing prevalence worldwide and the personal and economic costs associated with it. Correct treatment can reduce mortality and associated complications. New concepts have recently been included in routine clinical practice and have changed the algorithm of DM2 pharmacological therapy. Therefore, the Spanish Society of Diabetes (SED) entrusted to the Working Group of Consensus and Clinical Guidelines an update of the 2010 document Recommendations for Pharmacological Treatment of Hyperglycemia in Diabetes type 2. Novel aspects include nine characteristics to describe each drug group: efficiency, the risk of hypoglycemia, effects on body weight, the demonstrated effect in cardiovascular risk, nephroprotection, limitation of use in renal insufficiency, the rate of secondary effects, complexity and costs. Additionally, the document details combination options, and develop the start and adjustment of available injectable therapies.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de dimensiones globales por su alta y creciente prevalencia en todo el mundo y por los costes personales y económicos asociados a ella<sup>1</sup>. Un tratamiento adecuado, que incluye medidas de estilo de vida y farmacológicas, ha demostrado reducir la mortalidad<sup>2</sup> y las complicaciones asociadas<sup>3</sup>. El objetivo de reducir los efectos adversos propios de los agentes tradicionales, así como la necesidad de terapias diferentes para una enfermedad tan compleja y variada, han estimulado un ingente desarrollo de nuevos fármacos<sup>4</sup>.

En 2010, la Junta Directiva de la Sociedad Española de Diabetes (SED) decidió encargar al Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas (GTCGC) la elaboración de un documento que adaptara lo más posible las evidencias disponibles y las distintas recomendaciones a la situación en nuestro país<sup>5</sup>. Se planteó que dicho documento debía actualizarse periódicamente, de acuerdo con las evidencias que fueran surgiendo y con las sugerencias de los miembros de la SED, por lo que recientemente se encargó de nuevo este trabajo al GTCGC. A diferencia del documento previo, que se sometió al consenso con otras sociedades científicas relacionadas con la diabetes, este ha sido elaborado por el GTCGC de la SED. Se ha considerado que la SED es ya de por sí una sociedad científica que agrupa a los distintos profesionales implicados en el

manejo de la DM2 y que están representados en el GTCGC, puesto que incluye expertos de endocrinología y nutrición, atención primaria, educadores en diabetes, endocrinología pediátrica y farmacia comunitaria. Recalamos que se trata de unas recomendaciones de los profesionales del grupo de trabajo basadas en una evaluación de la literatura y la experiencia clínica de los mismos y aprobadas por la Junta Directiva de la SED. Sin embargo, la metodología empleada no incluye una estratificación del grado de evidencia y la fortaleza de las recomendaciones.

En los últimos años, el escenario de la evidencia científica disponible respecto a los agentes para el tratamiento de la DM2 ha cambiado de forma sustancial. Desde el año 2008, la agencia reguladora estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) exige una evaluación completa del perfil de seguridad cardiovascular de los nuevos tratamientos antidiabéticos<sup>6</sup>. Desde entonces se han publicado numerosos estudios con algunos nuevos fármacos disponibles. Los resultados han sido heterogéneos y la metodología empleada ha sido objeto de debate<sup>7,8</sup>. Así mismo, la incorporación de estos resultados a las guías clínicas internacionales se ha hecho de forma dispar. Algunas de ellas hacen una recomendación explícita a favor de primar a los fármacos con resultados favorables en los estudios de seguridad cardiovascular<sup>9</sup>, si bien la mayoría reduce la aplicación de esta evidencia científica a personas con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida<sup>9,10</sup>. Creemos que los resultados

disponibles aportan un conocimiento susceptible de ser empleado en los algoritmos de manejo y que debe priorizarse el uso de los fármacos con este aval.

Por eso, el presente documento recoge los nuevos conceptos en la práctica clínica habitual y en el árbol de decisión de la terapia farmacológica de la DM2, como la reducción de morbimortalidad cardiovascular mencionada, la complejidad intrínseca de los nuevos agentes y el coste. No obstante, la constante aparición de nuevos agentes farmacológicos y de evidencia científica aconseja que estas recomendaciones sean actualizadas regularmente. El propósito sería hacerlo cada año.

Por último, debe reseñarse que las recomendaciones, guías y limitaciones administrativas de las autoridades locales pueden ser diferentes entre comunidades autónomas y, así mismo, distintas de las que se incluyen en este documento.

## Objetivos de control

La consecución de un buen control glucémico puede evitar o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares, tal como han demostrado diversos estudios con seguimiento a largo plazo<sup>11</sup>. Por ello, se recomienda conseguir un control muy estricto en las primeras fases del tratamiento de la diabetes (hemoglobina glucosilada [HbA1c] < 6,5% como objetivo óptimo). En condiciones de vida real esto supone conseguir valores de glucemia en ayunas inferiores a 125 mg/dl y posprandiales inferiores a 145 mg/dl<sup>12</sup>. Sin embargo, diferentes efectos adversos, y muy especialmente el riesgo de hipoglucemia, pueden aumentar cuando buscamos un control más intensivo. Tanto la susceptibilidad como la gravedad de las consecuencias de estos efectos adversos son mayores en personas con:

- Alta comorbilidad, especialmente cardiovascular.
- Mayor edad.
- Mayor duración de la DM2.
- Ingesta irregular.
- Hipoglucemia inadvertida.
- Insuficiencia renal (IR).
- Falta de adherencia al tratamiento.
- Limitaciones personales para seguir correctamente el tratamiento.
- Fragilidad.

Por ello, se recomienda flexibilizar los objetivos de control en estos casos y considerar un objetivo de HbA1c menor de 8%, glucemia basal inferior a 140 mg/dl y posprandial inferior a 200 mg/dl<sup>13</sup>. Estos objetivos no implican que no se busque el mejor control glucémico posible utilizando una terapia antidiabética sin riesgo de hipoglucemia y poco agresiva para el paciente. El criterio clínico resulta insustituible para la individualización de estos objetivos.

## Inercia terapéutica

El retraso en la toma de decisiones para el ajuste del tratamiento de la DM2, que denominamos inercia terapéutica, es una de las causas fundamentales del fracaso en la consecución de sus objetivos<sup>14</sup>. Tras el inicio del tratamiento, o

tras sucesivos ajustes, es necesario reevaluar la situación clínica del paciente, las nuevas opciones de tratamiento farmacológico disponibles y el control glucémico obtenido. Es importante que este proceso sea continuado y frecuente dada la variabilidad en la respuesta y el carácter progresivo de la DM2.

Las nuevas clases farmacológicas aparecidas pueden tener efectos adversos frecuentes, pero sobre todo de aparición precoz, así como requerir ajustes del tratamiento concomitante. Por ello recomendamos revisar la tolerancia y la eficacia (mediante autoanálisis de glucemia capilar) en las primeras 4 semanas tras la introducción de un nuevo fármaco y a los 3 meses confirmar la idoneidad del mismo con parámetros de control glucémico (HbA1c y autoanálisis de glucemia capilar) y clínicos. Después, cuando se hayan conseguido los objetivos, se revisará a todos los pacientes al menos dos veces al año. Este proceso continuado tiene como parte capital la educación terapéutica, especialmente en caso de iniciar nuevos fármacos con mayor complejidad de uso como son los inyectables. La implicación activa del paciente en el manejo del nuevo tratamiento resulta clave. Esto es especialmente aplicable para los tratamientos inyectables y, en el caso de la insulina, ha demostrado ser seguro y eficaz el autoajuste de las dosis por el paciente<sup>11,15</sup>. Los programas de educación diabetológica en estos casos deben incluir las modificaciones del tratamiento necesarias ante procesos intercurrentes agudos que pueden provocar un cierto grado de deshidratación o dificultades en la ingesta<sup>16</sup>.

## Resultados de los ensayos clínicos con resultados cardiovasculares

Si bien se han demostrado reducciones de complicaciones microvasculares de la DM2 mediante la mejoría del control glucémico desde hace décadas<sup>11</sup>, la evidencia científica en lo que respecta a complicaciones macrovasculares y mortalidad ha estado ausente hasta muy recientemente. Incluso surgieron algunas dudas sobre la seguridad cardiovascular de algunos tratamientos antidiabéticos<sup>17</sup>. Adicionalmente, resultados de ensayos que comparaban un tratamiento con objetivos de control intensivo (HbA1c < 6,5%) respecto al tratamiento convencional en personas con DM2 y alto riesgo cardiovascular cuestionaron la seguridad de este abordaje y del tratamiento hipoglucemiante en general en la DM2<sup>18</sup>.

Desde el año 2008 la agencia reguladora estadounidense FDA exige una evaluación completa del perfil de seguridad cardiovascular de los nuevos tratamientos antidiabéticos<sup>6</sup>. Desde entonces se han publicado progresivamente estudios con objetivos cardiovasculares (CVOT) con los nuevos fármacos (tabla 1). Si bien es deseable obtener información más amplia que permita aumentar la validez externa de los estudios de seguridad cardiovascular, así como confirmación de la causalidad mediante estudios específicamente diseñados para ello, consideramos que los resultados disponibles aportan conocimiento susceptible de ser empleado. Algunos de los árboles de decisión más recientes han incorporado el criterio de reducción de riesgo de morbimortalidad cardiovascular con los agentes que lo han demostrado en estos estudios, especialmente en la población incluida en ellos (personas con enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo cardiovascular muy alto).

**Tabla 1** Aspectos clave de los ensayos de resultados cardiovasculares con agentes antidiabéticos en pacientes con DM2

	Intervención	Objetivo principal	n	Edad media (años)	Criterios de inclusión	Mediana seguimiento (años)	HbA1c Media visita basal <sup>a</sup>	HbA1c alcanzada en el grupo de intervención	Cociente de riesgo para el objetivo principal (IC 95%); p
SAVOR-TIMI 53 <sup>38</sup>	Adición de saxagliptina frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	16.492	65,1	Enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular	2,1	8,0%	7,7%	1,00 (0,89-1,12); 0,99
EXAMINE <sup>37</sup>	Adición de alogliptina frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	5.380	61,0	Síndrome coronario agudo 15-90 días antes	1,5	8,0%	7,7%	0,96 ( $\leq$ 1,16); 0,32
TECOS <sup>36</sup>	Adición de sitagliptina frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable o ictus	14.724	65,4	Enfermedad cardiovascular preexistente	3	7,2%	7,2%	0,98 (0,89-1,08); 0,65
ELIXA <sup>43</sup>	Adición de lixisenatida frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable o ictus	6.068	60,1	Síndrome coronario agudo $\leq$ 180 días antes	2,1	7,6%	7,3%	1,02 (0,89-1,17); 0,81
EMPA-REG OUTCOME <sup>49</sup>	Adición de empagliflozina 10 mg frente a empagliflozina 25 mg frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	7.020	63,1	Enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular	3,1	8,1%	7,7%	0,86 (0,74-0,99); 0,04

**Tabla 1** (continuación)

	Intervención	Objetivo principal	n	Edad media (años)	Criterios de inclusión	Mediana seguimiento (años)	HbA1c Media visita basal <sup>a</sup>	HbA1c alcanzada en el grupo de intervención	Cociente de riesgo para el objetivo principal (IC 95%); p
LEADER <sup>41</sup>	Liraglutida frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	9.340	64,3	Enfermedad cardiovascular preexistente, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular o insuficiencia renal o cardíaca $\geq 50$ años o riesgo cardiovascular $\geq 60$ años	3,8	8,7%	7,8%	0,87 (0,78-0,97); 0,01
EXSCEL <sup>44</sup>	Exenatida LAR frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	14.752	62	70% enfermedad cardiovascular preexistente	3,2	8,0%	7,6%	0,91 (0,83-1,00); 0,06
ORIGIN <sup>56</sup>	Introducción temprana de insulina glargina U100	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	12.537	63,6	Factores de riesgo cardiovascular (angina reciente, ictus, infarto de miocardio o revascularización)	6,2	Alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas, o diabetes tipo 2 (6,4%)	6,2%	1,02 (0,94-1,11); 0,63

Tabla 1 (continuación)

	Intervención	Objetivo principal	n	Edad media (años)	Criterios de inclusión	Mediana seguimiento (años)	HbA1c Media visita basal <sup>a</sup>	HbA1c alcanzada en el grupo de intervención	Cociente de riesgo para el objetivo principal (IC 95%); p
DEVOTE <sup>57</sup>	Degludec frente a glargina U100	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus	7.637	65,0	Enfermedad cardiovascular preexistente o insuficiencia renal o ambas	1,9	8,4%	7,5%	0,91 (0,78-1,06); 0,21
PROActive <sup>a,66</sup>	Pioglitazona 15 mg frente a pioglitazona 45 mg frente a placebo	Compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o enfermedad vascular periférica	5.238	61,8	Enfermedad macrovascular	8,0	7,8% en grupo con pioglitazona y 7,9% en grupo control	7,0%	0,90 (0,80-1,02); 0,095
Metformina/ UKPDS <sup>a,67</sup>	Metformina 2.550 mg y objetivos de control intensivos frente a tratamiento convencional	Cualquier complicación relacionada con diabetes, mortalidad relacionada con diabetes y mortalidad por todas las causas	753	53,0	Sobrepeso (IMC $\geq 28$ kg/m <sup>2</sup> ) y GPA $> 108$ mg/dl y $\leq 270$ mg/dl	10,7	7,2%	7,7%	0,7 <sup>b</sup> (5-48); 0,02

GPA: glucemia plasmática en ayunas.

<sup>a</sup> Estudios con una metodología diferente a la recomendada por la FDA en 2008<sup>6</sup>.

<sup>b</sup> Datos para enfermedades macrovasculares agrupadas (infarto de miocardio, muerte súbita, angina, ictus y enfermedad periférica).

### Complejidad

Sin duda, las opciones de tratamiento farmacológico para la DM2 se han multiplicado en los últimos años, permitiendo una mayor individualización. Los nuevos fármacos incorporan ventajas indudables (especialmente menor riesgo de hipoglucemia y de ganancia de peso) y exploran nuevos mecanismos de acción previamente no implicados en la terapia. Por el contrario, su efectividad está condicionada por la función renal o por respuestas neuroreguladoras difícilmente predecibles. Algunos de sus beneficios o efectos adversos se han podido adjudicar a la clase o grupo farmacológico (efecto clase); sin embargo, otros solo se han observado en alguno de los agentes del mismo. Por otra parte, los efectos beneficiosos en reducción de presión arterial, volumen intravascular o glucemia obligan también a revisar la terapia concomitante al inicio de estos tratamientos antidiabéticos. Diuréticos, antihipertensivos y, especialmente, la insulina pueden requerir cambios que no son siempre fáciles. La terapia combinada que antes se reducía a dos agentes se ha multiplicado hasta la triple o cuádruple.

Todo ello ha incrementado claramente la complejidad del tratamiento farmacológico. Es algo que no se puede obviar y que los profesionales que la manejan (necesariamente muchos de ellos no endocrinólogos) perciben como una dificultad para la intensificación. Si bien esta y otras guías internacionales tienen como objetivo facilitar estas decisiones, no siempre es fácil para todos los profesionales incorporar adecuadamente estas novedades. La

complejidad no debería ser, sin embargo, una barrera para que los pacientes candidatos a nuevas terapias se beneficien de ellas. Una conexión ágil entre todos los miembros del equipo interdisciplinar debería mejorar el acceso a estos nuevos agentes y terapias combinadas.

### Primer tratamiento y combinación precoz

En algunos casos el objetivo de control (HbA1c < 6,5%) puede conseguirse únicamente con modificaciones del estilo de vida<sup>19</sup>, aunque este planteamiento no siempre es eficaz, ya que depende de las características del paciente y de su grado de adherencia a las recomendaciones. Por este motivo, la SED aconseja asociar metformina de forma concomitante desde el inicio en la mayoría de pacientes<sup>5</sup>.

En todo caso, no es recomendable demorar más de 3 meses la introducción de metformina si no se ha conseguido el objetivo de control individualizado.

La fisiopatología de la DM2 incluye alteraciones en mecanismos y órganos diversos<sup>20</sup>. Esto hace que la necesidad y la conveniencia de un tratamiento combinado sean casi universales a lo largo de la historia natural de la misma. Por otra parte, el uso de dos fármacos diferentes simultáneamente puede dificultar la identificación del causante de un efecto secundario. Por todo ello, existen diferencias de criterio sobre cuándo debe hacerse un tratamiento farmacológico combinado desde el diagnóstico, utilizando puntos de corte de HbA1c de forma consensuada. Esta actualización propone dos situaciones en las que puede valorarse un tratamiento farmacológico combinado inicial (fig. 1):

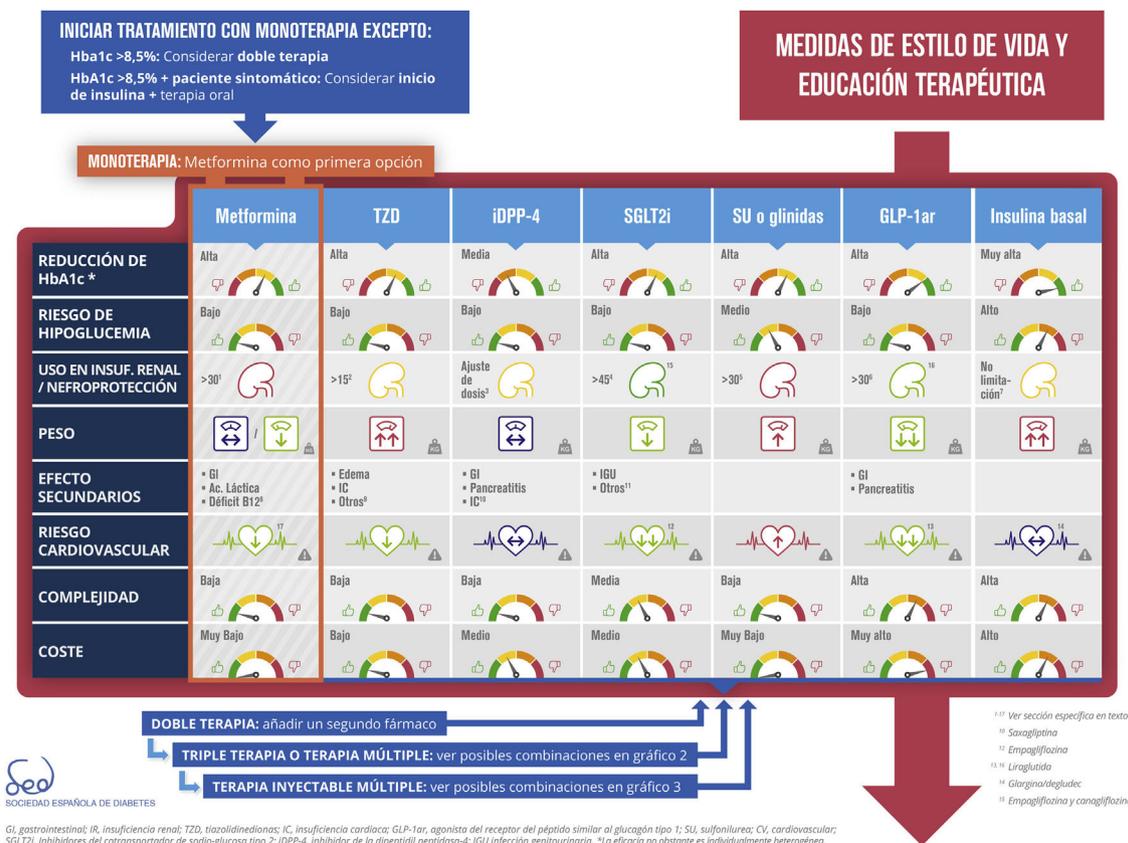


Figura 1 Algoritmo de tratamiento farmacológico de la DM2 SED 2018.



Figura 2 Opciones de combinación de terapia farmacológica múltiple.

- HbA1c > 8,5%.
- HbA1c > 8,5% en paciente sintomático. En este supuesto se propone considerar el inicio de insulina junto con terapia oral. Una vez mejorado el control y la situación clínica, podrá valorarse la suspensión del tratamiento con insulina.

Las opciones de tratamiento combinado son actualmente múltiples (fig. 2), algunas disponibles en un comprimido de administración oral, e incluso será posible utilizar combinaciones de fármacos inyectables. El criterio clínico y las características y preferencias del paciente resultan insustituibles para elegir la opción terapéutica más oportuna.

## Descripción de grupos farmacológicos

### Metformina

La metformina es un fármaco efectivo (reducción media de HbA1c esperada 1,3% a 2,0%, especialmente en su uso habitual como primera opción al diagnóstico de la DM2 con HbA1c elevadas<sup>21</sup>). A pesar de su extensa experiencia de uso, solo recientemente se ha avanzado en el conocimiento de su mecanismo de acción. Mediante su unión a receptores específicos activa la AMP-cinasa, disminuye la producción hepática de glucosa<sup>22</sup> y aumenta la captación intestinal de glucosa, que actúa como un mecanismo de aclarado de la hiperglucemia en la diabetes<sup>23</sup>. Su efecto en el peso corporal es neutro o, en algún caso, induce una modesta reducción<sup>24</sup>. Es un fármaco seguro, si bien sus efectos secundarios gastrointestinales parecen infraestimados en la bibliografía<sup>4</sup>. Para mejorar la tolerancia a este fármaco se aconseja una titulación progresiva de las dosis y la toma conjunta con alimentos. Si se observa intolerancia, debe reducirse de nuevo a la dosis previa tolerada y reintentar el incremento posteriormente. Si bien se ha aceptado como probado su potencial para disminuir el riesgo cardiovascular (RCV), la evidencia

disponible es reducida<sup>25</sup>. En relación con su uso en IR, con filtrado glomerular estimado (FGe) por debajo de 45 ml/min no se recomienda iniciar y debería reducirse la dosis en tratamientos ya instaurados. Se debe suspender por debajo de 30 ml/min<sup>26</sup>. El uso de metformina está asociado con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, por lo que se ha sugerido revisar periódicamente los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y/o la presencia de anemia o neuropatía periférica<sup>27</sup>. Es un fármaco de bajo coste y baja complejidad.

### Sulfonilureas y glinidas

Esta clase farmacológica ha sido usada durante décadas mostrando eficacia (reducción media de HbA1c esperada añadida a metformina 0,79%)<sup>28</sup>, si bien con dudas de su sostenibilidad a medio plazo<sup>29</sup>. Cierran los canales K-ATP en la membrana de las células beta estimulando la secreción de insulina. Este mecanismo es independiente de los niveles de glucosa plasmática, lo que condiciona su riesgo de hipoglucemia, considerado medio por su baja frecuencia pero con casos de elevada gravedad. Una revisión sistemática y metaanálisis mostró un aumento medio en el peso de 2,31 kg en el tratamiento con sulfonilureas<sup>30</sup>. Debe evitarse glibenclamida en caso de IR y usar dosis más bajas en el caso de sulfonilureas de segunda generación (glicazida, glimepirida). En pacientes con IR se recomienda no iniciar el tratamiento con FGe menor de 45 ml/min y suspenderlo si es inferior a 30<sup>26</sup>. Los metabolitos de repaglinida se excretan principalmente por medio de la bilis, por lo que no tienen limitación de uso en IR. También tienen un pico de biodisponibilidad temprano y una vida media más corta, por lo que pueden conseguir un control de glucemia posprandial superior a las sulfonilureas<sup>31</sup>.

Debido a su riesgo de hipoglucemia, aumento de peso y un posible incremento de mortalidad cardiovascular<sup>32</sup>, no son una opción preferente. Sin embargo, por su escasa complejidad de uso y por razones de coste-efectividad se

siguen considerando fármacos adecuados en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemia<sup>33</sup>.

### Inhibidores de alfa-glucosidasas

Inhiben las alfa-glucosidasas intestinales, reduciendo la digestión y la absorción de los hidratos de carbono. En algunos casos pueden reducir ligeramente el peso y no causan hipoglucemias en monoterapia. Sin embargo, son escasamente utilizados en la actualidad, debido a que poseen menos potencia que el resto de opciones disponibles (reducción media de HbA1c esperada añadida a metformina 0,65%)<sup>28</sup>, y causan frecuentes efectos adversos gastrointestinales (fundamentalmente flatulencia) que obligan a suspender el tratamiento en un porcentaje elevado de pacientes<sup>34</sup>.

### Pioglitazona (tiazolidindionas)

Actúan activando el factor de transcripción nuclear PPAR-gamma, que incrementa la sensibilidad a la insulina. Pueden esperarse reducciones de HbA1c añadidas a metformina del 1%<sup>28</sup>. No requieren ajuste de dosis en IR y pueden utilizarse con FGe por encima de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Su uso se ha visto limitado por la presencia de efectos adversos, como incremento de peso, retención hídrica (edemas, insuficiencia cardíaca), fracturas óseas y una supuesta relación con el cáncer vesical<sup>24</sup>, por lo que se suele reservar para el tercer escalón terapéutico. Sin embargo, se valora positivamente su efecto favorable en la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica<sup>35</sup> y ser una alternativa en los casos de intolerancia/contraindicación de metformina. Actualmente su coste es bajo, así como la complejidad.

### Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4)

Inhiben la actividad de la enzima DPP-4, aumentando las concentraciones endógenas de hormonas incretinas (*glucagon-like peptide-1* [GLP-1], *gastric inhibitory polypeptide* [GIP]) posprandialmente. Con este mecanismo de acción pueden incrementar la secreción de insulina y disminuir la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa. Añadidos a metformina, la reducción media de HbA1c esperada es de 0,79%<sup>28</sup>. No causan hipoglucemias en monoterapia. Su efecto en el peso corporal es neutro, si bien en algunos casos puede producirse una ligera reducción. Pueden usarse con seguridad en cualquier estadio de insuficiencia renal crónica. Salvo linagliptina, que se elimina por vía biliar, el resto de inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) requieren ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal moderada o grave, si bien esta es una recomendación por cuestiones farmacocinéticas, no por datos de seguridad. Los iDPP-4 sitagliptina, alogliptina y saxagliptina han demostrado seguridad cardiovascular en ensayos clínicos realizados en pacientes de alto riesgo cardiovascular<sup>36-38</sup>.

En el estudio SAVOR-TIMI 5, el uso de saxagliptina se asoció a un incremento significativo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca<sup>38</sup>, aspecto que no se ha objetivado con el resto de moléculas. Su coste es elevado, aunque

inferior al de los inyectables recientemente comercializados. Su seguridad y la comodidad de uso (dosis única diaria o dos veces al día en las presentaciones en combinación con metformina) los han convertido en una de las opciones farmacológicas más utilizadas, especialmente en fases iniciales de la enfermedad, en IR y en ancianos<sup>39</sup>.

### Agonistas del receptor de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)

Se unen a los receptores del GLP-1, induciendo una disminución en la secreción de glucagón y un aumento en la secreción de insulina, ambos de manera dependiente del nivel de glucemia. Adicionalmente producen enlentecimiento del vaciamiento gástrico y aumentan la saciedad. Pueden conseguir reducciones medias de HbA1c añadidos a metformina del 0,99%<sup>28</sup>, unido a una pérdida ponderal significativa (media esperada -2,9 kg)<sup>40</sup>. Los agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1) no inducen hipoglucemias en monoterapia. Consiguen reducciones de presión arterial sistólica (-3,57 mmHg) y diastólica (-1,38 mmHg)<sup>40</sup>.

En general, no se recomienda su uso con FGe inferior a 30 ml/min, salvo liraglutida y dulaglutida, que pueden usarse hasta FGe de 15 ml/min. La experiencia en IR es más limitada en el resto, si bien no precisan ajuste de dosis. En el estudio LEADER, liraglutida ha mostrado reducir un objetivo compuesto renal (definido como macroalbuminuria de nueva aparición o una duplicación del nivel de creatinina sérica y un eGFR de  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte por insuficiencia renal<sup>41</sup>). Sin embargo, la mayor parte de este beneficio se produjo a través del primer elemento del compuesto, macroalbuminuria, que es un marcador subrogado de enfermedad renal. Por ello, la posible detención de la progresión de enfermedad renal (nefroprotección) con la liraglutida es más incierta que con empagliflozina/canagliflozina (ver más adelante), y se necesitan estudios con un seguimiento más prolongado que el utilizado en LEADER para ver diferencias en los objetivos «duros»<sup>42</sup>. Así mismo, liraglutida ha demostrado reducir los principales eventos adversos cardiovasculares (ictus e infarto agudo de miocardio) y la mortalidad cardiovascular en pacientes de alto RCV<sup>41</sup>, mientras que lixisenatida<sup>43</sup> y exenatida semanal han mostrado neutralidad cardiovascular<sup>44</sup>.

Aproximadamente el 20% de pacientes presentan efectos secundarios gastrointestinales (principalmente náuseas y, en menor medida, vómitos) al inicio de la terapia, tasa que disminuye en las semanas siguientes y supone en pocos casos la suspensión del tratamiento (3-8%)<sup>45</sup>. El uso de arGLP-1 se ha asociado con un ligero aumento del riesgo de pancreatitis aguda, aunque en los ensayos clínicos no se alcanza la significación estadística por ser poco frecuentes. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda y, ante su sospecha, deberá interrumpirse el tratamiento. Su coste es elevado y su reembolso en el sistema público limitado a personas con índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>. Requieren administración subcutánea (diaria en dos dosis en el caso de exenatida, una para liraglutida y lixisenatida, y semanal con exenatida-LAR y dulaglutida) y formación relativa a los posibles efectos adversos, por lo que se consideran de complejidad alta.

## Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

Estos fármacos impiden la reabsorción de glucosa en el segmento contorneado del túbulo renal proximal por el bloqueo del cotransportador SGLT2, induciendo glucosuria. La reducción de la HbA1c esperada está entre 0,7 y 1%<sup>46</sup> y han mostrado eficacia sostenida en estudios de hasta 4 años de seguimiento<sup>47</sup>. Dado que su mecanismo de acción es independiente de la insulina, son efectivos en todos los estadios de la DM2 y no producen hipoglucemia en monoterapia. Los inhibidores del SGLT2 (iSGLT2) inducen una pérdida ponderal media de  $-1,88$  kg y reducen la presión arterial (media:  $-2,46$  mmHg en sistólica y  $-1,46$  mmHg en diastólica)<sup>48</sup>. En los estudios EMPA-REG<sup>49</sup>, CANVAS y CANVAS-R<sup>50</sup>, realizados en pacientes con DM2 y elevado riesgo cardiovascular, empagliflozina y canagliflozina han demostrado reducción del RCV (incluyendo muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal y la hospitalización por insuficiencia cardíaca). En el estudio CANVAS el tratamiento con canagliflozina se asoció a un riesgo mayor de amputaciones (principalmente a nivel del dedo del pie o el metatarso) y fracturas<sup>50</sup>. Las fracturas fueron más frecuentes en las extremidades, y al excluir fracturas en mano, pie, cráneo y cara (es decir, lugares no asociados con osteoporosis o fragilidad esquelética), la incidencia de fracturas ya no era estadísticamente diferente con canagliflozina<sup>51</sup>.

La eficacia disminuye con FGe menor de  $60$  ml/min/ $1,72$  m<sup>2</sup>. Por debajo de este FGe no debe administrarse dapagliflozina, mientras que empagliflozina y canagliflozina pueden utilizarse también con filtrados glomerulares de entre  $45$  y  $60$  ml/min/ $1,72$  m<sup>2</sup> reduciendo la dosis. Su administración debe suspenderse ante filtrados  $<45$  ml/min/ $1,72$  m<sup>2</sup>.

Empagliflozina demostró reducciones en nefropatía incidente o empeoramiento, duplicación del nivel de creatinina sérica y terapia de reemplazo renal en un análisis preespecificado del estudio EMPA-REG<sup>52</sup>. Así mismo, los resultados del estudio CANVAS mostraron un posible beneficio de canagliflozina en progresión de albuminuria y un objetivo compuesto que incluía reducción sostenida de un 40% del filtrado glomerular, necesidad de terapia de reemplazamiento renal o muerte por causa renal<sup>50</sup>. A diferencia de los resultados descritos previamente con liraglutida, los obtenidos con los SGLT2 sí incluyen objetivos robustos, lo que, unido a las acciones hemodinámicas renales de este grupo, hacen probable un efecto nefroprotector intrínseco<sup>42</sup>.

El efecto adverso más común de estos fármacos son las infecciones genitourinarias, sobre todo en mujeres. La glucosuria provoca diuresis osmótica y poliuria, por lo que se han observado eventos adversos por depleción de volumen, especialmente en personas de edad avanzada y con el uso simultáneo de diuréticos. Al asociarlos con sulfonilureas o insulina pueden aparecer hipoglucemias. Todos estos efectos adversos pueden manifestarse al inicio del tratamiento, por lo que se recomienda ajustar proactivamente el tratamiento hipoglucemiante y antihipertensivo<sup>53</sup>. Se han comunicado casos raros de cetoacidosis euglicémica, especialmente en pacientes tratados con insulina<sup>54</sup>.

Los iSGLT2 se administran en una dosis única diaria por vía oral (o dos veces al día en las presentaciones en combinación con metformina); sin embargo, la necesidad de ajuste de tratamientos concomitantes y la frecuencia de eventos adversos los convierte en un tratamiento de complejidad media.

## Insulina

La administración directa de la hormona deficitaria en la DM2, la insulina, es la opción hipoglucemiante más potente, especialmente en pacientes insulino pénicos, en los que la reducción de HbA1c media esperada está entre 1 y 2%. También se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemias. Actúa disminuyendo la producción de glucosa por el hígado y favoreciendo la utilización periférica de glucosa. La propuesta para el avance terapéutico desde fármacos no insulínicos hasta la insulino terapia y su intensificación se describe en la figura 3.

El aumento de peso con insulina es mayor que con otras opciones actuales. En estudios observacionales el uso de insulina se asoció con un incremento de hasta 6 kg de peso en 2 años<sup>55</sup>.

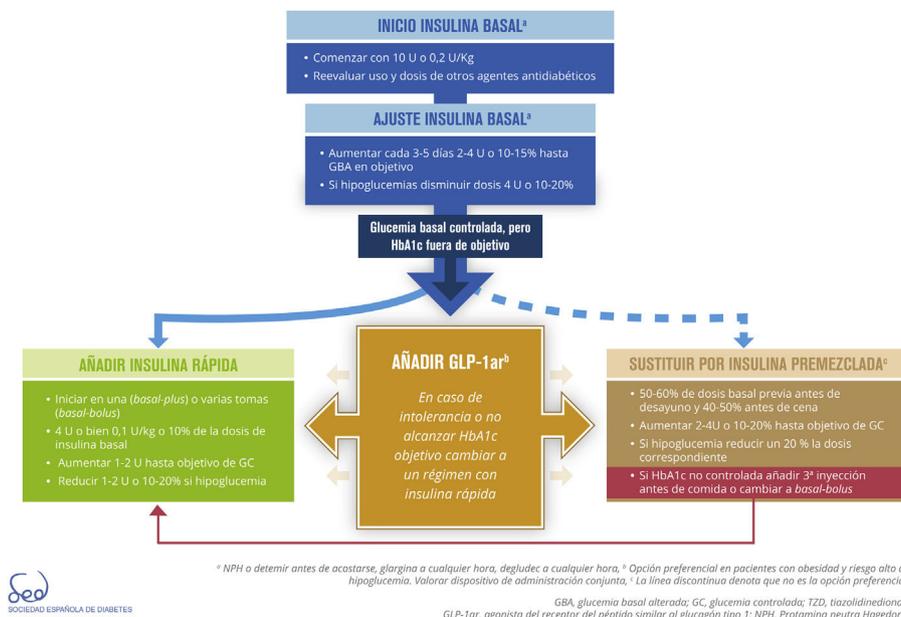
La insulina no tiene contraindicación por IR, si bien su dosis debe reducirse en estos casos. Se ha demostrado seguridad cardiovascular en los estudios ORIGIN (glargina)<sup>56</sup> y DEVOTE (degludec)<sup>57</sup>.

Los análogos de insulina basal (glargina U100 y U300, detemir, degludec) han mostrado un menor riesgo de hipoglucemias (especialmente nocturnas) que la insulina humana NPH<sup>58</sup>. Su coste es más elevado, siendo en el caso de insulina degludec mayor que el resto y su prescripción está limitada actualmente a condiciones de visado. Degludec y glargina U300 han demostrado una menor tasa de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, en comparación con la insulina glargina U100 y mayor flexibilidad en el horario de administración<sup>59,60</sup>.

Como primera opción de tratamiento insulínico se opta por la insulina basal. Es recomendable mantener el tratamiento con metformina para reducir los requerimientos de insulina. La decisión de mantener otros antidiabéticos orales o arGLP-1 deberá valorarse de manera individual, pero también pueden aportar un mejor control posprandial y reducir las necesidades de insulina, lo que se asocia con menor ganancia ponderal. En el «Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2», recientemente publicado por este mismo GTCGC, se aboga por mantener iDPP-4, iSGLT2 y reducir/suspender SU y pioglitazona<sup>61</sup>. Para el inicio de insulina basal, la dosis diaria recomendada es de  $0,2$  U/kg o  $10$  U. Los ajustes de dosis deberán realizarse de forma progresiva: aumentar cada 3-5 días  $2-4$  U o  $10-15\%$  hasta conseguir glucemia en ayunas en objetivo. Si aparecen hipoglucemias no justificadas, disminuir la dosis  $4$  U o  $10-20\%$ <sup>61</sup>.

Cuando la glucemia basal está en objetivo, pero no la HbA1c, se recomienda intensificar el tratamiento. La combinación de insulina basal con arGLP-1 proporciona un control glucémico similar y menos riesgo de hipoglucemias que otras pautas insulínicas, por lo que se considera actualmente una opción preferencial (fig. 3)<sup>62</sup>.

En caso de intolerancia, no alcanzar HbA1c objetivo o si directamente no se ha considerado una opción válida,



**Figura 3** Inicio e intensificación de terapia inyectable múltiple.

se puede optar por un régimen con insulina rápida. En estos casos la propuesta más recomendable es utilizar bolus de insulina rápida. Se puede iniciar en una toma con la excursión hiperglucémica más importante (basal-plus) o directamente en varias tomas (basal-bolus). La recomendación de dosis de estos bolus es 4 U, o bien 0,1 U/kg o 10% de la dosis de insulina basal. El ajuste se hará mediante el control de glucemia capilar posprandial: aumentar 1-2 U hasta objetivo. Debe reducirse 1-2 U o 10-20% si se presenta una hipoglucemia no justificada<sup>61</sup>.

La opción de insulinas premezcladas se asocia a mayor riesgo de hipoglucemias y ganancia de peso y requieren horarios y patrones de ingesta y actividad física regulares<sup>63</sup>. Cuando se inician insulinas premezcladas puede utilizarse el 50-60% de la dosis de insulina basal previa antes del desayuno y el 40-50% antes de la cena. Para su titulación, se recomienda aumentar 2-4 U o 10-20% hasta objetivo de glucemia capilar. En caso de hipoglucemia reducir un 20% la dosis correspondiente. Si la HbA1c no está controlada, se puede añadir una tercera inyección antes de la comida. Si no se consigue el control adecuado, se puede cambiar a una estrategia basal-bolus.

Todas las opciones de tratamiento con insulina se consideran complejas por la necesidad de inyección subcutánea, titulación y riesgos, requiriendo educación diabetológica específica.

**Combinaciones de fármacos en dosis fija**

En los últimos años se han ido incorporando a la terapia para la DM2 opciones de combinación de dos fármacos en un solo comprimido, con la finalidad de simplificar la pauta terapéutica y así mejorar la adherencia de los pacientes. Actualmente se dispone de combinaciones orales de metformina con SU, pioglitazona, iDPP-4 o iSGLT2, pero también de iDDP-4 e iSGLT2 o pioglitazona e iDPP-4. La experiencia indica que han sido muy bien aceptadas por su

comodidad y seguridad. También han podido reducir la inercia terapéutica facilitando el acceso a terapia combinada más rápidamente.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aprobado recientemente las combinaciones fijas de tratamientos inyectables en un dispositivo único: insulina + arGLP-1: insulina largina más lixisenatida e insulina degludec más liraglutida. Ambos han demostrado potentes reducciones de HbA1c (1,6 a 1,9%), buen comportamiento en relación con el peso corporal, baja tasa de hipoglucemias y ahorro en dosis de insulina, respecto a cada uno de sus componentes por separado, y son una opción de tratamiento sencilla y cómoda para el paciente<sup>64,65</sup>. Sin embargo, en el momento actual no están disponibles en nuestro país.

**Algoritmo de tratamiento farmacológico de la DM2 SED 2018**

En la figura 1 se intenta plasmar las anteriores consideraciones en un algoritmo de decisión. La propuesta diferenciada de este consenso respecto al de 2010 consiste en que el tratamiento claramente escalonado se sustituye actualmente por una decisión más transversal. Prácticamente todos los agentes se encuentran disponibles desde el principio con sus características diferenciales más explícitas para que sea el médico a cargo del paciente el que elija la opción u opciones en combinación que mejor se adapten a las necesidades del paciente individual. Los aspectos antes desarrollados, como reducción demostrada de riesgo cardiovascular, limitación de uso en IR, nefroprotección o complejidad, están presentes en la tabla de agentes antidiabéticos disponibles. Con estos aspectos novedosos se incluyen en total 9 características para describir a cada grupo farmacológico: eficacia (reducción de HbA1c esperada), riesgo de hipoglucemia (incluyendo en la valoración la gravedad de las mismas aplicable especialmente a las sulfonilureas),

limitación de uso en IR, nefroprotección, efectos en peso corporal, frecuencia de efectos secundarios (con mención de los más característicos de la clase, información ampliable en el texto), efecto demostrado en riesgo cardiovascular, complejidad y coste (teniendo en cuenta los precios en el sistema sanitario español). Cuando una valoración de estas es aplicable exclusivamente a uno o varios miembros concretos de la clase farmacológica, se identifica mediante una llamada en texto. Cada uno de estos elementos tiene un código de color y se describe cuantitativamente mediante una escala con ese color.

La **figura 2** del algoritmo detalla las opciones de combinación de las distintas clases farmacológicas. No existe la combinación perfecta ni mucho menos única para todos los pacientes, por lo que en cada caso habrá que valorar cuál es la más adecuada para nuestro paciente. Sí se desaconseja la combinación de iDPP-4 con arGLP-1.

Por último, la **figura 3** desarrolla el inicio y ajuste de las terapias inyectables disponibles y su combinación: insulina (basal, rápida y premezclada) y arGLP-1.

Debido a los numerosos estudios de seguridad cardiovascular aún pendientes de resultados y a la incorporación frecuente de nuevos tratamientos, estas recomendaciones serán actualizadas con la regularidad que marquen dichos condicionantes.

## Financiación

El Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la SED no recibe ningún patrocinio para el desarrollo de su actividad ordinaria y no realiza actividades subvencionadas por la industria farmacéutica. Tampoco ha recibido ninguna financiación para realizar este documento.

## Conflicto de intereses

Los autores declararan no tener conflictos de intereses en relación con la redacción de este documento.

## Bibliografía

1. International Diabetes Federation. Atlas de la DIABETES de la FID. Séptima ed: International Diabetes Federation; 2015 [consultado 15 Feb 2018]. Disponible en: [https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones\\_ficheros/95/IDF\\_Atlas\\_2015.SP.WEB.oct2016.pdf](https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/95/IDF_Atlas_2015.SP.WEB.oct2016.pdf).
2. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: Findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care*. 2012;35:1252–7.
3. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514–23.
4. Gomez-Peralta F, Abreu Padin C. Do we need new treatments for type 2 diabetes? *Endocrinol Nutr*. 2014;61:323–8.
5. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor FJ, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2010;26:331–8.
6. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. [consultado 20 Sep 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>
7. Standl E, Schnell O, McGuire DK, Ceriello A, Ryden L. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:391–402.
8. Steg PG, Roussel R. Randomized trials to evaluate cardiovascular safety of antihyperglycemic medications: A worthwhile effort? *Circulation*. 2016;134:571–3.
9. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic management of type 2 diabetes: 2016 interim update. *Can J Diabetes*. 2016;40:193–5.
10. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl 1: S64–74.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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;352:837–53.
12. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care*. 2014;37:1048–51.
13. Mezquita-Raya P, Reyes-Garcia R, Moreno-Perez O, Munoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martinez JJ, et al. Position statement: Hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:517.e1–18.
14. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:427–37.
15. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2005;28:1282–8.
16. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1335–43.
17. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457–71.
18. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32:187–92.
19. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: One-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30: 1374–83.
20. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the beta-cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39:179–86.
21. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002;137:25–33.
22. Boyle JG, Salt IP, McKay GA. Metformin action on AMP-activated protein kinase: A translational research approach to understanding a potential new therapeutic target. *Diabet Med*. 2010;27:1097–106.

23. Koffert JP, Mikkola K, Virtanen KA, Andersson AD, Faxius L, Hallsten K, et al. Metformin treatment significantly enhances intestinal glucose uptake in patients with type 2 diabetes: Results from a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;131:208–16.
24. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycaemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41 Suppl 1:S73–85.
25. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.* 2012;9:e1001204.
26. Gomez-Huelgas R, Martinez-Castelao A, Artola S, Gorris JL, Menendez E. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014;34:34–45.
27. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1754–61.
28. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycaemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;303:1410–8.
29. Ekstrom N, Svensson AM, Miftaraj M, Andersson Sundell K, Cederholm J, Zethelius B, et al. Durability of oral hypoglycaemic agents in drug naive patients with type 2 diabetes: Report from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3:e000059.
30. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;56:973–84.
31. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2004;110:214–9.
32. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:740–51.
33. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian New Drugs for Type 2. Diabetes: Second-Line. Therapy — Science Report- 05-2017 [consultado 15 Feb 2018]. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012\\_T2DM.Final.Recommendations.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2DM.Final.Recommendations.pdf)
34. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, de Grauw WJ. Alphaglucoosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003639.
35. Rinella ME. Non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA.* 2015;313:2263–73.
36. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232–42.
37. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–35.
38. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–26.
39. Gomez-Huelgas R, Gomez Peralta F, Rodriguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp.* 2018;218:74–88.
40. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771.
41. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
42. Muskiet MH, Tonneijck L, van Bommel EJ, Smits MM, van Raalte DH. Renoprotection in LEADER and EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:812–4.
43. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57.
44. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39.
45. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care.* 2013;36:2118–25.
46. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grondahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0166125.
47. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:581–90.
48. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004007.
49. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.
50. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57.
51. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:157–66.
52. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323–34.
53. Gomez-Peralta F, Abreu C, Lecube A, Bellido D, Soto A, Morales C, et al. Practical approach to initiating SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8:953–62.
54. Administration UFaD. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [consultado 15 May 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>.
55. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Evans M, Barnett AH, Poole CD, Currie CJ. Weight change in people with type 2 diabetes: Secular trends and the impact of alternative antihyperglycaemic drugs. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:424–32.
56. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319–28.
57. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723–32.
58. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human

- isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005613.
59. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:175–84.
  60. Ritzel R, Rousset R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:859–67.
  61. Gírbés Borrás J, Escalada Sanmartín J, Mata Cases M, Gómez Peralta F, Artola Menéndez S, Fernández García D, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.002>.
  62. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2228–34.
  63. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of < 7% in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92:1–10.
  64. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al. Benefits of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39:2026–35.
  65. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: Results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:885–93.
  66. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279–89.
  67. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–65.