



AL DÍA con el EXPERTO

DIABETES

Dra. Virginia Bellido Castañeda
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, Vizcaya

INSTRUCCIONES VISOR DE PPT



VER COMENTARIOS

Para **visualizar los comentarios** del resto de miembros del comité y **añadir tus aportaciones**, haz clic en el **ícono del lápiz** del visor de diapositivas



AÑADIR NOTA

Activa la opción “**Añadir nota**” y haz **clic sobre el dato de la diapositiva** donde quieras incluir tu aportación e **inserta tu comentario**



ELIMINAR NOTA

Para eliminar un comentario **haz clic sobre su ícono correspondiente en la diapositiva** y selecciona eliminar. **Solo podrás eliminar tus comentarios**



VER MARCADORES

Haz clic en el botón “**Marcadores**” para **alternar la visibilidad** de los marcadores de notas sobre la diapositiva

Actualización en Diabetes Mellitus tipo 2

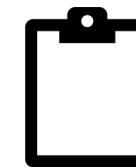
Índice

- ① Diagnóstico y clasificación de la diabetes
- ② Objetivos de control glucémico
- ③ Medidas de estilo de vida
- ④ Tratamiento farmacológico
- ⑤ Algoritmos de tratamiento
- ⑥ Control de los factores de riesgo cardiovascular
- ⑦ Complicaciones. Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas
- ⑧ Conclusiones

Caso clínico

Varón de 54 años con episodio de insuficiencia cardiaca

- Fumador de 20 cigarros/día
 - Dislipemia tipo **hipertrigliceridemia** sin tratamiento
 - **HTA** con control subóptimo, en tratamiento con enalapril 10 mg/día
 - **Sobrepeso grado 2** (Peso: 89 kg; Talla: 176 cm; IMC: 28,7 kg/m²)
-
- Ingresa en el Servicio de Cardiología por episodio de insuficiencia cardiaca
 - En analítica realizada en Urgencias al ingreso presenta **glucemia (no basal) de 214 mg/dl**
 - En analítica durante ingreso se objetiva **glucemia basal de 169 mg/dl** y **HbA1c de 7,3%**
 - No refiere clínica cardinal en la anamnesis. No conoce antecedentes familiares de diabetes



¿Cuál es el diagnóstico más probable?

¿Es necesario solicitar alguna otra prueba?



1. Diagnóstico y clasificación de la diabetes

1. Diagnóstico y clasificación de la diabetes

Criterios diagnósticos de diabetes

- Glucemia en ayunas $\geq 126 \text{ mg/dl}$ *
- ó
- HbA1c $\geq 6,5\%$ *
- ó
- Glucemia $\geq 200 \text{ mg/dl}$ a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 g*
- ó
- Glucemia al azar $\geq 200 \text{ mg/dl}$ + **clínica cardinal** de hiperglucemia

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca (descompensación hiperglucémica o síntomas cardinales), es necesaria la confirmación con un segundo análisis, en la misma muestra o en muestras separadas.

En situaciones clínicas que **aumentan el turnover de células rojas** (embarazo, hemodiálisis, transfusiones...) se recomienda usar **solo la glucemia plasmática** para el diagnóstico de la DM.

1. Diagnóstico y clasificación de la diabetes

Clasificación de la diabetes

- ① **Diabetes Mellitus tipo 1:** destrucción autoinmune de célula beta → deficiencia absoluta de insulina
- ② **Diabetes Mellitus tipo 2:** pérdida progresiva de función de célula beta + resistencia a la insulina
- ③ **Diabetes gestacional:** diagnóstico en segundo o tercer trimestre del embarazo
- ④ **Otros tipos de diabetes**
 - Diabetes monogénica
 - Diabetes secundaria a enfermedades del páncreas exocrino / pancreatectomía
 - Diabetes inducida por fármacos (esteroides, antirretrovirales...)
 - Diabetes post-trasplante o NODAT

1. Diagnóstico y clasificación de la diabetes

Clasificación de la diabetes

① **Diabetes Mellitus tipo 1:** destrucción autoinmune de célula beta → deficiencia absoluta de insulina



¿Cuándo sospechar?

- Clínica cardinal marcada de corta evolución
- Pacientes con normopeso/sobrepeso grado I
- Adultos jóvenes
- Adultos con diagnóstico de DM tipo 2 de <5 años de evolución a tratamiento con antidiabéticos orales, con buen control metabólico previo, y deterioro brusco del control

1. Diagnóstico y clasificación de la diabetes

Clasificación de la diabetes

② Diabetes Mellitus tipo 2



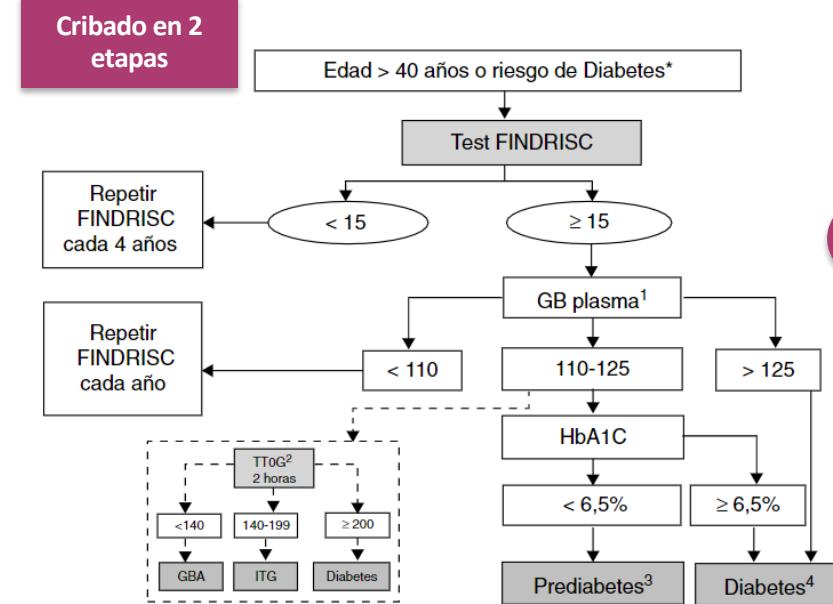
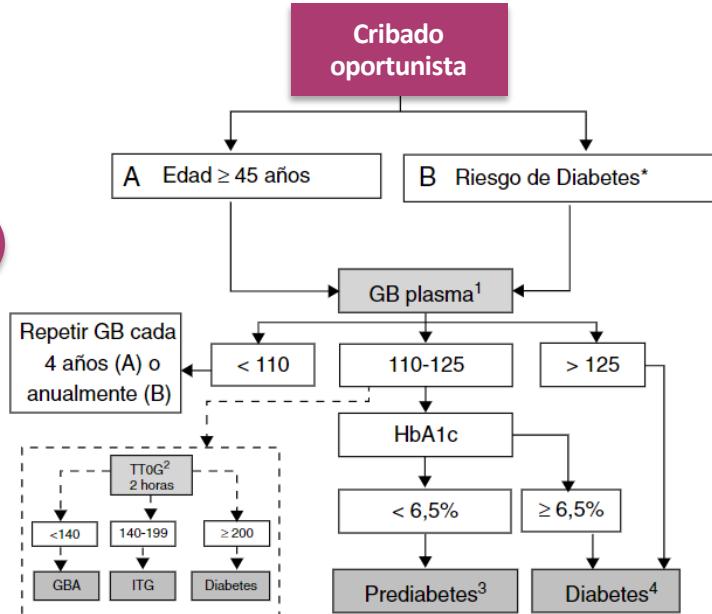
Despistaje en:

1. **IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ y 1 o más de los siguientes:**
 - Familiares con DM
 - Etnias de riesgo (afroamericanos, latinos, etc)
 - Historia cardiovascular
 - HTA $>140/90 \text{ mmHg}$ o tratamiento
 - HDL $<35 \text{ mg/dl}$ y/o triglicéridos $>250 \text{ mg/dl}$
 - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
 - Inactividad física
 - Otras condiciones asociadas con resistencia a la insulina (obesidad, acantosis nigricans...)
2. Pacientes con **prediabetes** ($\text{HbA1c} \geq 5,7\%$, ITG o GBA): despistaje anual
3. Mujeres con **diabetes gestacional**: despistaje cada 3 años
4. Para el resto de pacientes, despistaje **a partir de los 45 años**
5. Si los resultados son normales, repetir mínimo cada 3 años, o más frecuentemente dependiendo de los resultados y el riesgo

ITG: intolerancia a la glucosa; GBA: glucemia basal alterada

1. Diagnóstico y clasificación de la diabetes

Detección de prediabetes/diabetes



GB: glucemia basal (mg/dl); GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia oral a la glucosa; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa. 1A: Repetir cada cuatro años si edad ≥ 45 años y GB < 110 mg/dl y anualmente si riesgo de diabetes. 1B: Repetir GB cada año si prediabetes o FINDRISC ≥ 15 puntos. 2: Considerar el TTOG especialmente en pacientes que han sufrido recientemente un evento coronario agudo. 3: Repetir GB y HbA1c cada año si prediabetes. 4: Confirmar en 2 ocasiones.

* Riesgo de diabetes: antecedente de hiperglucemía previa o factores de riesgo elevado para desarrollar diabetes.

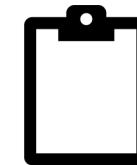


2. Objetivos de control glucémico

Caso clínico

Varón de 54 años con episodio de insuficiencia cardiaca

- Fumador de 20 cigarros/día
- Dislipemia tipo **hipertrigliceridemia** sin tratamiento
- **HTA** con control subóptimo, en tratamiento con enalapril 10 mg/día
- **Sobrepeso grado 2** (Peso: 89 kg; Talla: 176 cm; IMC: 28,7 kg/m²)
- Ingresa en el Servicio de Cardiología por episodio de **insuficiencia cardiaca**
- Diagnóstico durante el ingreso de **DM tipo 2** (glucemia basal: 169 mg/dl; HbA1c: 7,3%)



¿Cuál sería el objetivo de control en este paciente?

2. Objetivos de control glucémico

Individualizar en función de las características del paciente



HbA _{1c}	Glucemia pre-prandial	Glucemia post-prandial (2 horas tras inicio ingesta)
<7%	80-130 mg/dl	<180 mg/dl

Objetivo **dinámico** durante la evolución de la diabetes
Individualizar, considerando las preferencias y características del paciente

Objetivo general: HbA_{1c} < 7% ^A

Objetivo más exigente ^C
HbA_{1c} < 6,5%
Evitar hipoglucemias

No Fragilidad
Bajo riesgo de hipoglucemias
Sin comorbilidades asociadas
Alta motivación y autocuidado
Alto nivel de recursos
Elevada esperanza de vida

Fragilidad
Elevado riesgo de hipoglucemias
Comorbilidades asociadas (micro/macrovaculares)
Baja motivación y autocuidado
Bajo nivel de recursos
Esperanza de vida reducida

Objetivo menos exigente ^B
HbA_{1c} < 8-8,5%

A. Evidencia clara procedente de ensayos clínicos aleatorizados con potencia adecuada; B. Evidencia sustentada en estudios observacionales de calidad;
C. Evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad o no controlados.



3. Medidas de estilo de vida

3. Medidas de estilo de vida / Terapia nutricional

No existe una dieta ideal y única. Favorecer autonomía del paciente (webs y apps)



$\geq 25 \text{ kg/m}^2$: pérdida ponderal $\geq 5\text{-}10\%$
Objetivo: déficit calórico de 500 kcal/día sobre necesidades calculadas¹

133 kcal/kg/d si activo, 29 kcal/kg/d si sedentario y 22 kcal/kg/d si obesidad y sedentarismo
Alternativa: Ecación de Harris-Benedict

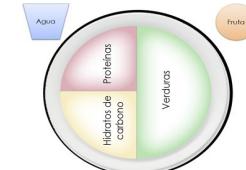
En DM2, la terapia nutricional $\downarrow \text{HbA}_1\text{c}$ entre 0,5 y 2%^A



Normopeso: reforzar pautas dietéticas

Dietas de eficacia demostrada en DM2

Dieta mediterránea
Dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)
Dieta basada en vegetales
Dietas bajas en HC* (precaución si tratamiento con iSGLT2)



Método del plato

Favorecer

Hidratos de carbono

Bajo índice glucémico: Vegetales, frutas, cereales integrales, legumbres

Grasa

Aceite de oliva virgen extra, aguacate, frutos secos, pescado azul, huevos (puede consumirse 1 huevo diario)

Proteínas

Proteína vegetal: legumbres, soja, quinoa, seitán, frutos secos,...
Proteína animal: sobre todo pescado, marisco, huevos y lácteos desnatados
Elegir preferentemente carnes magras

Fibra

Ingesta diaria de frutas y verduras

Alcohol

Reducir/evitar

Alto índice glucémico: Dulces, refrescos azucarados, bollería y cereales azucarados, frutas con alto contenido en azúcar

Grasas saturadas: aporte recomendado < 7%; Grasas trans: <1%
Colesterol <300 mg/día

\downarrow proteínas en insuficiencia renal moderada-grave
(0.6–0.8 g proteína/kg/día si FG < 30 ml/min/1.73 m²) pero no en terapia renal sustitutiva

Fruta en zumo (especialmente zumos industriales)

\uparrow aporte calórico dieta, \uparrow hipoglucemia : reducir a <15 g en mujeres (1 UBE)
 $0 < 30 \text{ g en varones (2 UBE)}$

* Puede valorarse realizar dietas bajas en hidratos de carbono, ya que han demostrado a corto plazo (<12 meses) mejorar el control metabólico, el peso, disminuir las necesidades de insulina, y mejorar el perfil lipídico. Ajustar insulinoterapia para evitar hipoglucemias.

A. Evidencia clara procedente de ensayos clínicos aleatorizados con potencia adecuada; E. Consenso de expertos o experiencia clínica

3. Medidas de estilo de vida / Ejercicio físico

Ejercicio moderado, 150 minutos/semana, repartidos en mínimo 3 días a la semana^E

Progresión: ↑ frecuencia → ↑ duración → ↑ intensidad



Evaluación previa¹ Historia clínica y ECG



Prescripción de ejercicio físico

FC máxima (lpm) = 220 – edad
FC media aconsejable: 60-70% de la máxima



Ajustes de tratamiento² Si insulina o secretagogos

En pacientes con ECV o:

- Riesgo de ECV: > 35 años (o > 25 años con DM2 >10 años evolución)
- Complicaciones microvasculares
- Enfermedad arterial periférica o neuropatía autonómica

²Insulina basal :

↓ 20 % si intensidad baja, ↓ 20-30 % si moderada, ↓ 20-50% si alta

Secretagogos: ↓ 50-100% según control glucémico y riesgo de hipoglucemias

- Suplementar con HC si ejercicio >1 hora duración o riesgo de hipoglucemias
- Llevar glucómetro y suplementos de HC. Aconsejable identificar condición de diabetes
- No hacer ejercicio si glucemia < 70 o > 270 mg/dl

Ejercicio recomendado

Evitar

Enfermedad cardiovascular (ECV)
(valorar prueba de esfuerzo)

Deportes que ↑ PA si IAM < 6 semanas

Retinopatía (RD)

Si RD proliferativa activa y tras fotoocoagulación o cirugía recientes.
Deportes que ↑ PA, bajar la cabeza, saltos o deportes de contacto

Nefropatía

Deportes que ↑ PA

Neuropatía periférica

Caminatas prolongadas, correr, cinta, saltar. Ejercicio si úlceras o pie de Charcot activo. Ejercicio en temperaturas extremas

Neuropatía autonómica

Ejercicio de elevada intensidad, o deportes que ↑ PA

E. Consenso de expertos o experiencia clínica

PA: presión arterial



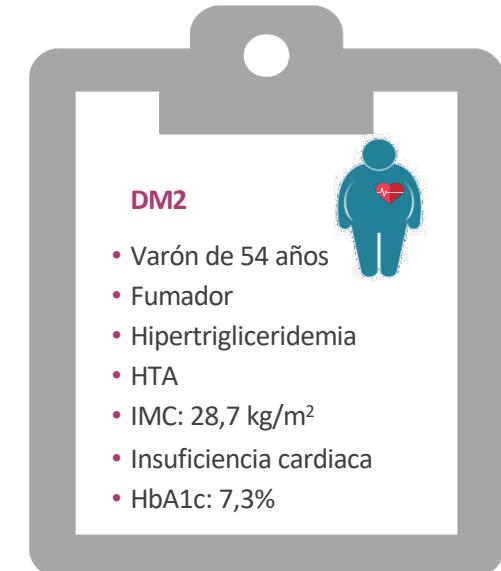
4. Tratamiento farmacológico

Caso clínico

01

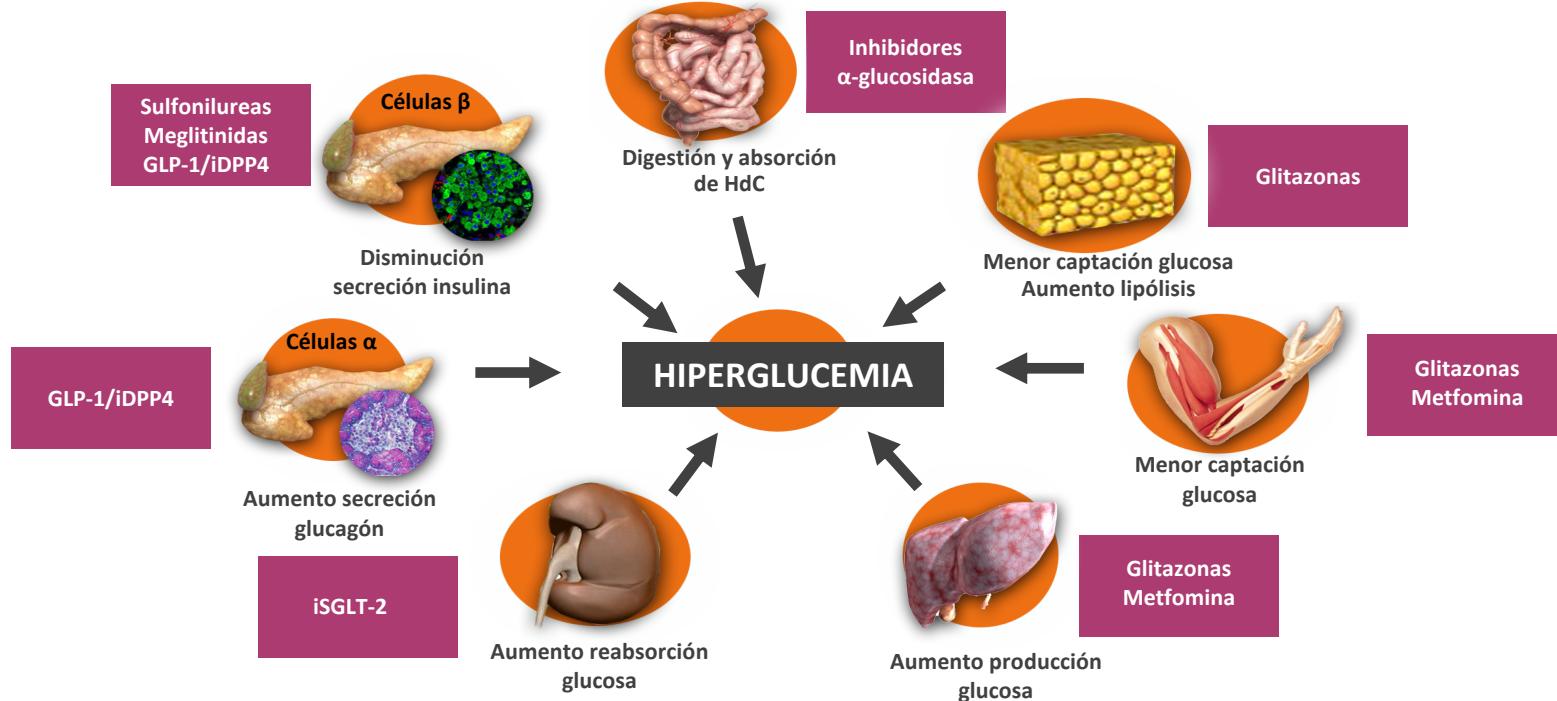
¿Qué tratamiento inicial se plantearía en este paciente?

- A Metformina + medidas de estilo de vida (MEV) y reevaluar en 3-6 meses
- B Metformina + MEV + iSGLT2 y reevaluar en 3-6 meses
- C MEV + reevaluar en 3-6 meses
- D Metformina + MEV + arGLP-1 y reevaluar en 3-6 meses
- E Metformina + MEV + iDPP4 y reevaluar en 3-6 meses



4. Tratamiento farmacológico

Fisiopatología y tratamiento de la hiperglucemia en DM2



4. Tratamiento farmacológico

Biguanidas: metformina / De elección como primer escalón en DM2

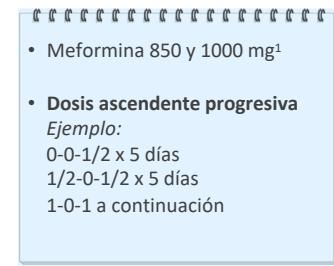
Mecanismo de acción:

- Disminuye la producción hepática de glucosa
- Mejora la resistencia a la insulina en músculo esquelético y tejido adiposo

↓ HbA1c: 1-2%

Peso: neutro

Hipoglucemias: neutro



- Uso en **insuficiencia renal**:
 - **TFGe <45 ml/min/1,73m²**: reducir dosis a la mitad
 - **TFGe <30 ml/min/1,73m²**: suspender
- Suspender en caso de exploraciones radiológicas con contrastes (24-48 horas antes), cirugía, enfermedad grave...
- Efectos secundarios:
 - Gastrointestinales en 20-30% pacientes (en 5% de los casos pueden llevar a suspensión)
 - Náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito (muy frecuentes)
 - **Déficit de B12 (muy rara)**. *Se recomienda la vigilancia periódica y la administración de suplementos si los niveles son deficientes, en particular en los casos de anemia o neuropatía*
 - Acidosis láctica (muy rara).

Garber A, et al. Endocr Pract. 2020;26(1):107-139 / Davies MJ, et al. Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701.

1. Ficha técnica de Dianben®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55211/FT_55211.pdf. Acceso en: marzo 2020.

4. Tratamiento farmacológico

Inhibidores de SGLT2

Mecanismo de acción:

- ↓ reabsorción renal de glucosa
- ↑ excreción urinaria de glucosa
- Mecanismo independiente de la acción de insulina

↓ HbA1c: 0,7-1%

Peso: ↓ 2-3 Kg

Hipoglucemias: neutro

↓ TAS: 3-5 mmHg

- Canagliflozina¹ 100 y 300 mg
- Dapagliflozina² 10 mg
- Empagliflozina³ 10 y 25 mg
- Ertugliflozina⁴ 5 y 15 mg

Combinación con metformina.

- Uso en **insuficiencia renal***:



- Efectos secundarios:

- **Infecciones genitourinarias**
- Deplección de volumen, hipotensión ortostática
- Riesgo de cetoacidosis (raro en DM2)
- Amputación (canagliflozina)
- Gangrena de Fournier

TFGe (ml/min/1,73m ²)	Canagliflozina ¹	Dapagliflozina ²	Empagliflozina ³	Ertugliflozina ⁴
<60	No iniciar	No iniciar	No iniciar	No iniciar
45-60	Máximo 100 mg	No precisa ajuste (10 mg)	Máximo 10 mg	No precisa ajuste (5 mg o 15 mg)
<45	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender

* Datos según ficha técnica actual

Beneficio cardiovascular y renal

Garber A, et al. Endocr Pract. 2020;26(1):107-139 / Davies MJ, et al. Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701.

1. FT Invokana®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT_113884002.html / 2. FT Edistride®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151052007/FT_1151052007.html

3. FT Jardiance®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html / 4. FT Steglatiro®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181267008/FT_1181267008.html

4. Tratamiento farmacológico

Inhibidores de SGLT2

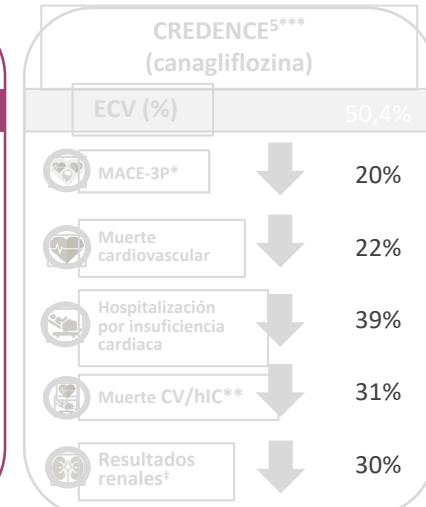
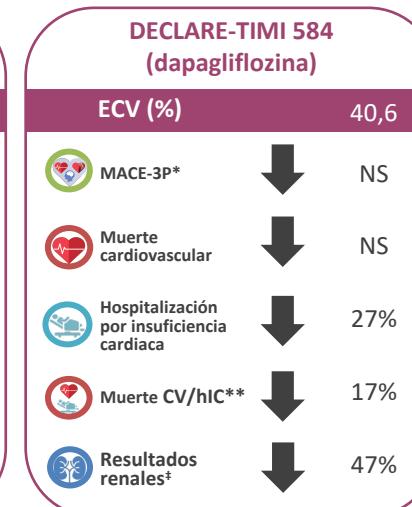
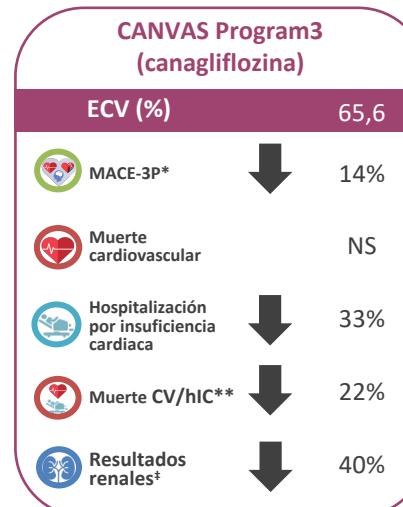
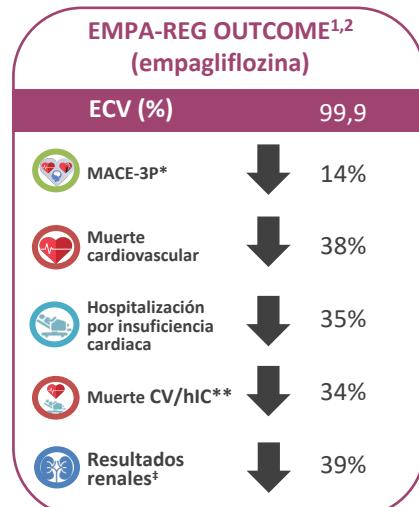
- Efectos secundarios:
 - Candidiasis vulvovaginal:
 - Canagliflozina¹: muy frecuente
 - Dapagliflozina²: frecuente
 - Empagliflozina³: frecuente
 - Ertugliflozina⁴: muy frecuente
 - Infección del tracto urinario:
 - Canagliflozina¹: frecuente
 - Dapagliflozina²: frecuente
 - Empagliflozina³: frecuente
 - Ertugliflozina⁴: no definido
 - Depleción de volumen, hipotensión ortostática
 - Canagliflozina¹: poco frecuente
 - Dapagliflozina²: poco frecuente
 - Empagliflozina³: no definido
 - Ertugliflozina⁴: frecuente
- Riesgo de cetoacidosis (raro en DM2)
 - Canagliflozina¹: raro
 - Dapagliflozina²: raro
 - Empagliflozina³: raro
 - Ertugliflozina⁴: raro
- Amputación (canagliflozina)
 - Canagliflozina¹: poco frecuente
 - Dapagliflozina²: no definido
 - Empagliflozina³: no definido
 - Ertugliflozina⁴: no definido
- Gangrena de Fournier
 - Canagliflozina¹: frecuencia no conocida
 - Dapagliflozina²: muy raro
 - Empagliflozina³: frecuencia no conocida
 - Ertugliflozina⁴: frecuencia no conocida

- Canagliflozina¹ 100 y 300 mg
- Dapagliflozina² 10 mg
- Empagliflozina³ 10 y 25 mg
- Ertugliflozina⁴ 5 y 15 mg

Combinación con metformina.

4. Tratamiento farmacológico

Inhibidores de SGLT2: beneficio cardiovascular y renal



ECV: enfermedad cardiovascular; MACE(*major adverse CV events*)-3P: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal; CV: cardiovascular; hIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca

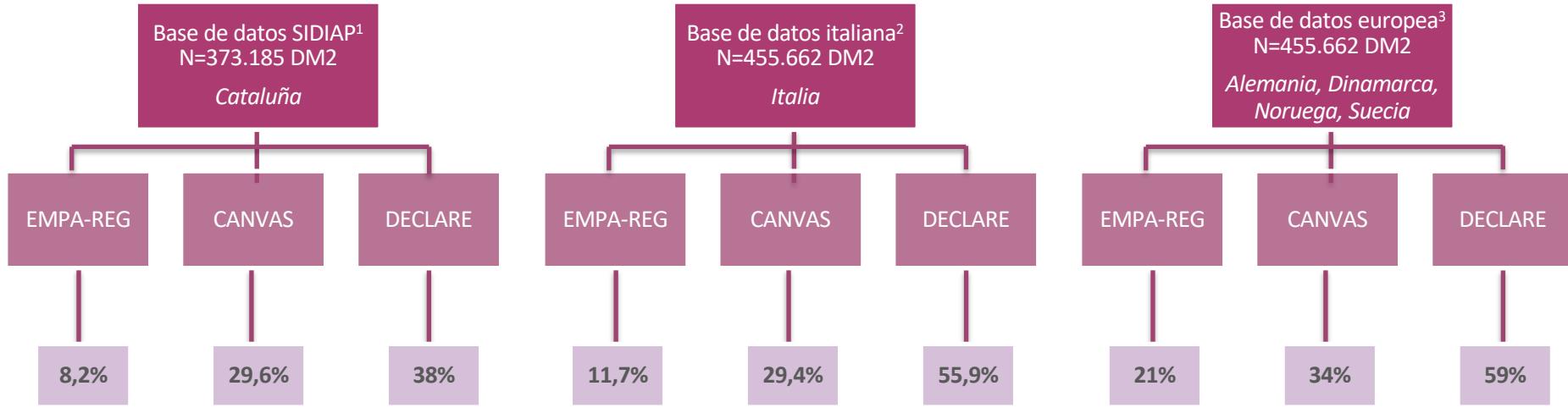
Los resultados de los estudios deben interpretarse con precaución por diferencias en el diseño, población y metodología

*Superioridad para MACE-3P fue el objetivo primario (co-primario para dapagliflozina); ** Objetivo co-primario para dapagliflozina; *** Estudio con objetivo primario renal; [‡]EMPA-REG OUTCOME: progression a macroalbuminuria (UACR >300 mg/g), creatinina x 2 (acompañada por TFGe ≤45 ml/min/1,73 m²), inicio de diálisis o muerte por causa renal; CANVAS Program: reducción del 40% del FGe, diálisis o muerte renal; DECLARE-TIMI 58: reducción del 40% del FGe, ER terminal o muerte renal; CREDENCE: ER terminal, creatinina x 2 o muerte por causa CV o renal

1. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117; 2. Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323; 3. Neal B et al. N Engl J Med 2017;377:644;

4. Wiviott S et al. N Engl J Med 2019;380:347; 5. Perkovic V et al. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306.

Representatividad de la población con DM2 en los estudios de seguridad cardiovascular con iSGLT2

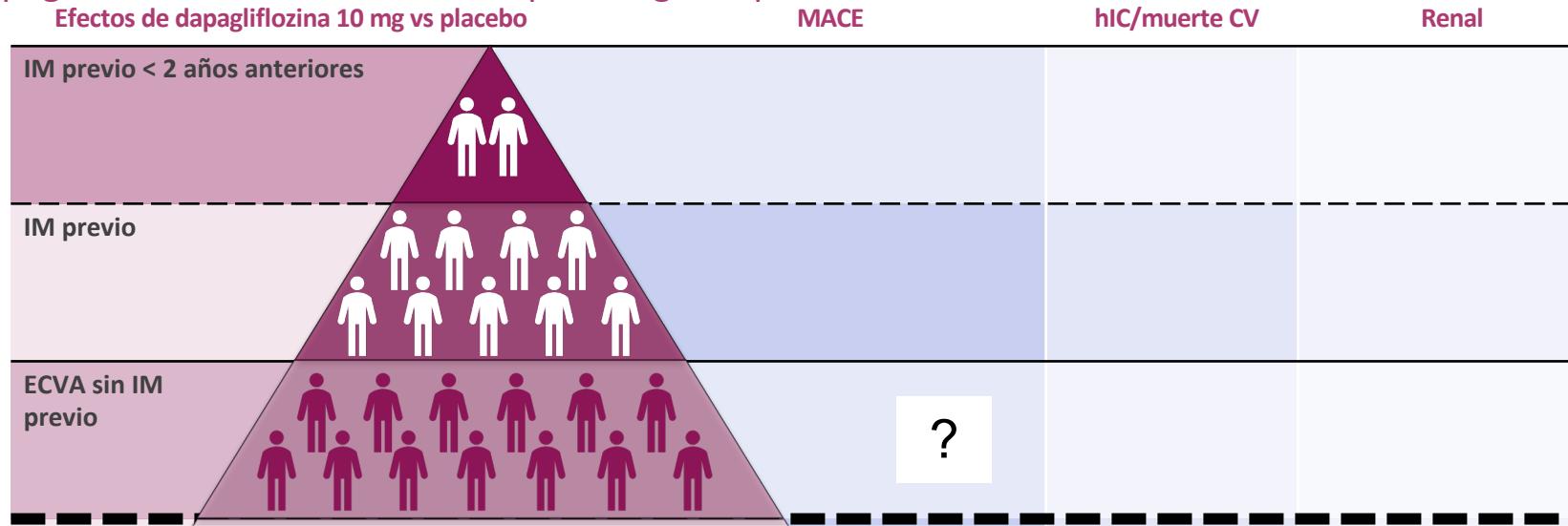


1. Canivell S et al. J Diabetes Res. 2019 Nov 11;2019:2018374 / 2.Nicolucci A et al. Adv Ther. 2019 Oct;36(10):2895-2909 / 3. Birkeland KI, et al. Diabetes Obes Metab. 2018. doi: 10.1111/dom.13612.

4. Tratamiento farmacológico

Dapagliflozina: beneficio CV en amplio rango de pacientes

Efectos de dapagliflozina 10 mg vs placebo



Población DM2 en DECLARE

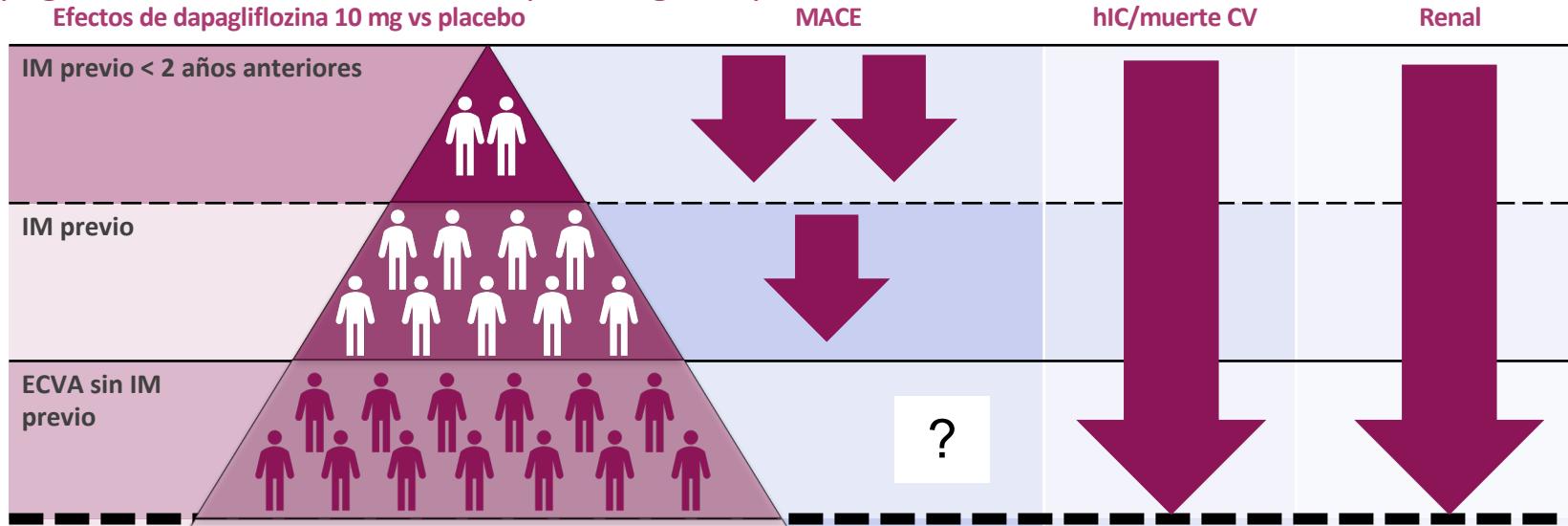
Verma S, et al. Circulation. 2019;139:2537-2541.
Furtado et al. Circulation. 2019;139:2516–2527.

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CV:cardiovascular; hIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca;
MACE: *major adverse cardiovascular events*; IM: infarto de miocardio;

4. Tratamiento farmacológico

Dapagliflozina: beneficio CV en amplio rango de pacientes

Efectos de dapagliflozina 10 mg vs placebo



Población DM2 en DECLARE

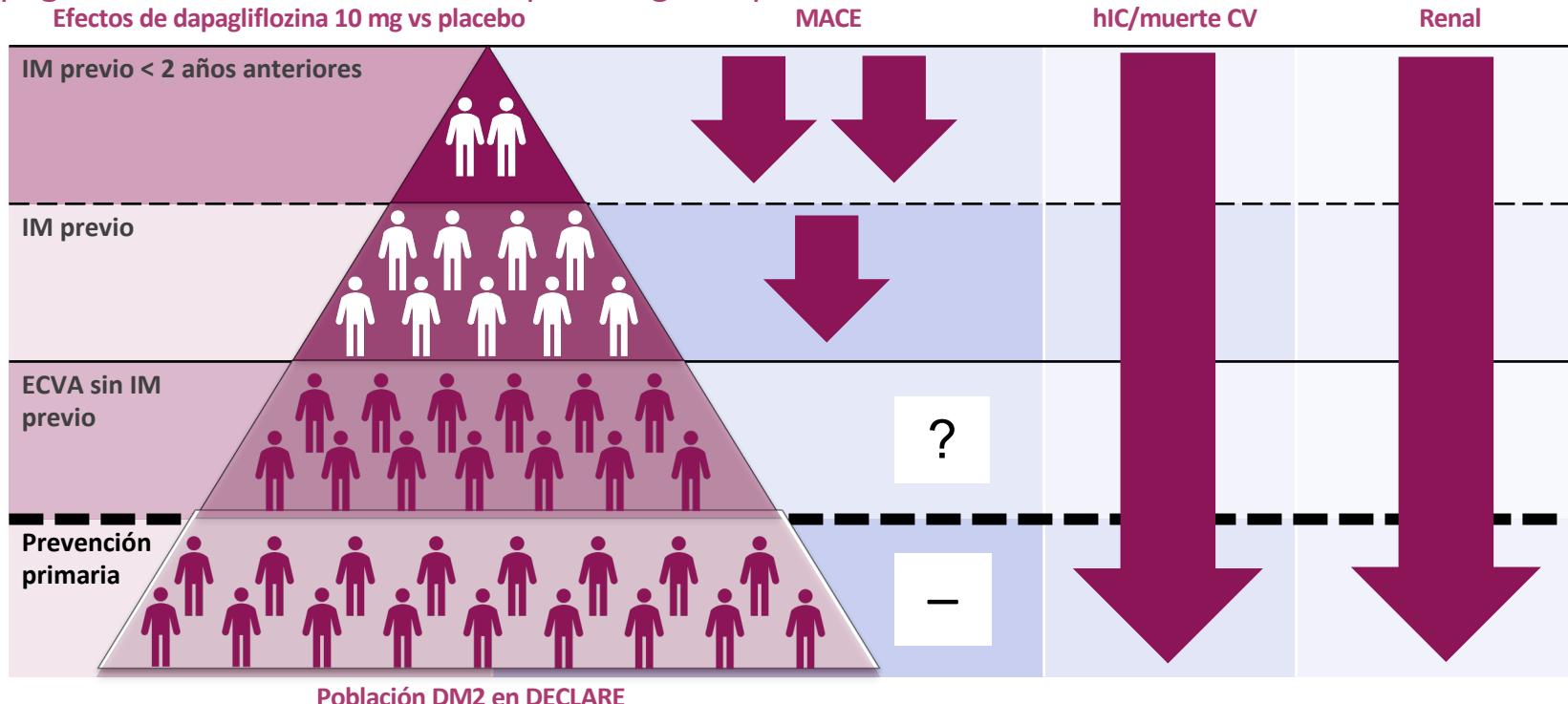
Verma S, et al. Circulation. 2019;139:2537-2541.
 Furtado et al. Circulation. 2019;139:2516-2527.

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CV:cardiovascular; hIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca;
 MACE: *major adverse cardiovascular events*; IM: infarto de miocardio;

4. Tratamiento farmacológico

Dapagliflozina: beneficio CV en amplio rango de pacientes

Efectos de dapagliflozina 10 mg vs placebo



Verma S, et al. Circulation. 2019;139:2537-2541.

Furtado et al. Circulation. 2019;139:2516-2527.

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CV:cardiovascular; hIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca;

MACE: major adverse cardiovascular events; IM: infarto de miocardio;

4. Tratamiento farmacológico

Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1)

Mecanismo de acción:

- Estimulan la secreción de insulina (dependiente de glucosa)
- Inhiben la secreción de glucagón (dependiente de glucosa)
- ↓ apetito
- Enlentecen el vaciamiento gástrico

↓ HbA1c: 0,7-1,5%

Peso: ↓ 2-6 Kg

Hipoglucemias: neutro

↓ lípidos / ↓ TA

- Exenatida¹: 5 y 10 µg
- Exenatida LAR²: 2 mg
- Dulaglutida³: 0,75 y 1,5 mg
- Liraglutida⁴: 0,6-3,0 mg
- Lixisenatida⁵: 10 y 20 µg
- Semaglutida⁶: 0,25, 0,5 y 1 mg

- Administración **subcutánea**
- En **insuficiencia renal**:
 - Dulaglutida y semaglutida no requieren ajuste de dosis (hasta TFGe de 15 ml/min)
 - Liraglutida no requiere ajuste de dosis en aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min.
 - Exenatida, liraglutida y lixisenatida: no utilizar con TFGe < 30 ml/min
 - Exenatida LAR no utilizar con TFGe < 50 ml/min
 - Dulaglutida no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.
 - No se recomienda lixisenatida o exenatida de liberación prolongada en insuficiencia renal grave
- Visado de inspección para financiación: **DM2 + IMC > 30 kg/m²**
- Efectos secundarios:
 - **Gastrointestinales** (náuseas, vómitos, diarrea...)
 - **Pancreatitis** (raro/incierto)

Beneficio cardiovascular y renal

Garber A, et al. Endocr Pract. 2020;26(1):107-139 / Davies MJ, et al. Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701.

1. FT Byetta®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362003/FT_06362003.html. / 2. FT Bydureon®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111696003/FT_111696003.pdf.

3. FT Trulicity®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114956002/FT_114956002.pdf. / 4. FT Saxenda®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT_115992002.html.

5. FT Lyxumia®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811001/FT_12811001.html. / 6. FT Ozempic®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/117251002/FT_117251002.pdf.



4. Tratamiento farmacológico

Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1)

- Efectos secundarios:
 - **Gastrointestinales** (náuseas, vómitos, diarrea...)
 - Exenatida^{1,2}: muy frecuente
 - Dulaglutida³: muy frecuente
 - Liraglutida⁴: muy frecuente
 - Lixisenatida⁵: muy frecuente
 - Semaglutida⁶: muy frecuente
 - Pancreatitis
 - Exenatida^{1,2}: no conocida
 - Dulaglutida³: rara
 - Liraglutida⁴: poco frecuente
 - Lixisenatida⁵: no conocida
 - Semaglutida⁶: poco frecuente

- Exenatida¹: 5 y 10 µg
- Exenatida LAR²: 2 mg
- Dulaglutida³: 0,75 y 1,5 mg
- Liraglutida⁴: 0,6-3,0 mg
- Lixisenatida⁵: 10 y 20 µg
- Semaglutida⁶: 0,25, 0,5 y 1 mg

Garber A, et al. Endocr Pract. 2020;26(1):107-139 / Davies MJ, et al. Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701.

1. FT **Byetta**[®]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362003/FT_06362003.html. / 2. FT **Bydureon**[®]. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111696003/FT_111696003.pdf.

3. FT **Trulicity**[®]. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114956002/FT_114956002.pdf. / 4. FT **Saxenda**[®]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT_115992002.html.

5. FT **Lyxumia**[®]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811001/FT_12811001.html. / 6. FT **Ozempic**[®]. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/117251002/FT_117251002.pdf.

4. Tratamiento farmacológico

Agonistas del receptor de GLP-1: aspectos prácticos

	Diarios			Semanales		
	Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Exenatida LAR	Dulaglutida	Semaglutida
Potencia (HbA1c)	+	+	++	+	++	+++
Peso	+	+	++	+	++	+++
Plus						
* Beneficio CV (MACE)	No conocido	±	++	-	++	++
* Beneficio renal	±	(+)	+	±	+	+
Aspectos Prácticos						
* Administración	2 veces/día	1 vez/día	1 vez/día	1 vez/semana	1 vez/semana	1 vez/semana
* Posología	10 µg bid →	20 µg /d →	1,2-1,8 mg/d →	2 µg/sem	0,75 mg/sem 1,5 mg/sem	0,50-1 mg/sem →
* Dispositivo						
Uso único o múltiple	Múltiple	Múltiple	Múltiple	Único	Único	Múltiple
Dispositivos disponibles (dosis máxima)	5 ó 10 µg	10 o 20 µg	1,8 mg	2 mg	0,75 ó 1,5 mg	0,25, 0,5 o 1 mg
* Adherencia	(+)	+	++	+	+++	+++
* Uso en ERC (FG límite)	30 ml/min	30 ml/min	15 ml/min	50 ml/min	15 ml/min	15 ml/min

4. Tratamiento farmacológico

Agonistas del receptor de GLP-1: beneficio cardiovascular y renal

ELIXA ¹ (Lixisenatida)		EXSCEL ² (Exenatida LAR)		LEADER ³ (Liraglutida)		SUSTAIN 6 ⁴ (Semaglutida)		REWIND ⁵ (Dulaglutida)	
ECV (%)	100	ECV (%)	73,1	ECV (%)	81,3	ECV (%)	83	ECV (%)	31,5
MACE-3P*	NS	MACE-3P*	NS	MACE-3P*	↓ 13%	MACE-3P*	↓ 36%	MACE-3P*	↓ 12%
Muerte cardiovascular	NS	Muerte cardiovascular	NS	Muerte cardiovascular	↓ 22%	Muerte cardiovascular	NS	Muerte cardiovascular	NS
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	NS	Hospitalización por insuficiencia cardiaca	NS	Hospitalización por insuficiencia cardiaca	NS	Hospitalización por insuficiencia cardiaca	NS	Hospitalización por insuficiencia cardiaca	NS
Muerte CV/hIC**	NS	Muerte CV/hIC**	NS	Muerte CV/hIC**	NS	Muerte CV/hIC**	↓ 39%	Muerte CV/hIC**	↓ 24%
Resultados renales [‡]	-	Resultados renales [‡]	NS	Resultados renales [‡]	↓ 22%	Resultados renales [‡]	↓ 36%	Resultados renales [‡]	↓ 15%

ECV: enfermedad cardiovascular; MACE-3P: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal

Los resultados de los estudios deben interpretarse con precaución por diferencias en el diseño, población y metodología

*Superioridad para MACE-3P fue el objetivo primario; [‡]LEADER y SUSTAIN6: macroalbúminuria, creatinina x 2, diálisis o muerte de causa renal; REWIND: macroalbúminuria, reducción del 30% del FGe o diálisis

1. Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2015;373: 2247-57; 2. Holman RR et al. N Engl J Med 2017;377: 1228-1239; 3. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375: 311-22; 4. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375: 1834-1844; 5. Gerstein HC et al. Lancet 2019;394:121-130.

4. Tratamiento farmacológico

Agonistas Inhibidores de DPP4

Mecanismo de acción:

- Estimulan la secreción de insulina (dependiente de glucosa)
- Inhiben la secreción de glucagón (dependiente de glucosa)

↓ HbA1c: 0,5-0,8%

Peso: neutro

Hipoglucemias: neutro

- Buena tolerancia
- Pueden ser empleados en **insuficiencia renal** con ajuste de dosis (linagliptina no requiere ajuste)
- Efectos secundarios:
 - Potencial riesgo pancreatitis
 - No se ha establecido clara relación causal
 - Usar con precaución si antecedente de pancreatitis
 - Urticaria/angioedema
 - Artralgias
- **Seguridad cardiovascular** (sita, lina, saxa y alogliptina)
 - ↑ riesgo hospitalización por insuficiencia cardiaca (saxagliptina y alogliptina)

- Linagliptina¹ 5 mg
- Saxagliptina² 2,5 y 5 mg
- Sitagliptina³ 25, 50, 100 mg
- Alogliptina⁴ 6,25, 12,5 y 25 mg
- Vildagliptina⁵ 50 mg

Combinación con metformina.
Alogliptina también con pioglitazona

Principio activo	Insuficiencia renal (FGe ml/min)					Insuficiencia hepática	
	Normal FGe>90	FGe>60	FGe 60-45	FGe 44-30	FGe<30	Leve	Moderada
Linagliptina¹	Sí 5 mg/día	Sí 5 mg/día	Sí 5 mg/día	Sí 5 mg/día	Sí 5 mg/día	Sí	Sí
Saxagliptina²	Sí 5 mg/día	Sí 5 mg/día	Sí 5 mg/día	Sí 2,5mg/día	Sí 2,5mg/día	Sí	Sí
Sitagliptina³	Sí 100 mg/día	Sí 100 mg/día	Sí 100 mg/día	Sí 50mg/día	Sí 25mg/día	Sí	Sí
Alogliptina⁴	Normal FGe>80		FGe 80-51		FGe 50-30		Leve
	Sí 25 mg/día		Sí 25 mg/día		Sí 12,5mg/día	Sí 6,25mg/día	
Vildagliptina⁵	Sí 100 mg/día		Sí 100 mg/día		Sí 50mg/día	Sí 50mg/día	No

Garber A et al. Endocr Pract. 2020;26(1):107-139; Davies MJ et al. Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701.

1. FT Trajenta®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11707004/FT_11707004.html. / 2. FT Onglyza®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09545006/FT_09545006.pdf. /

3. FT Januvia®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07383002/FT_07383002.pdf. / 4. FT Vipidina®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113844012/FT_113844012.pdf. /

5. FT Galvus®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07414005/FT_07414005.html.

4. Tratamiento farmacológico

Glitazonas o tiazolidinedionas (TZD)

Mecanismo de acción:

- Aumentan la captación de glucosa en tejido adiposo y músculo
- Disminuyen la síntesis de ácidos grasos libres.

↓ HbA1c: 0,7-1,5%

Peso: ↑↑

Hipoglucemias: neutro

↓ Triglicéridos

Pioglitazona³

- Dosis inicial: 15 mg/día
- Dosis máxima: 45 mg/día

Disponible en combinación con metformina, con glimepirida y con alogliptina

- Contraindicaciones / efectos secundarios:
 - Contraindicada en insuficiencia cardíaca e insuficiencia hepática
 - No se recomienda en insuficiencia renal por riesgo de retención de líquidos
 - Riesgo de:
 - Edemas
 - Insuficiencia cardíaca
 - Fracturas óseas distales en mujeres postmenopáusicas
 - ¿Cáncer de vejiga?

Beneficio en

- **Hígado graso no alcohólico**
- ¿Cardiovascular?
 - En pacientes sin DM con resistencia a la insulina después de un ACV¹
 - Objetivo secundario en pacientes con alto RCV²

Garber A et al. Endocr Pract. 2020;26(1):107-139; Davies MJ et al. Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701.

1. Kernan W et al. N Engl J Med. 2016;374(14):1321-31; 2. Dormandy JA et al. Lancet. 2005;366:1279-1289.

3. FT Pioglitazona Cinfa. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76481/FT_76481.pdf.

4. Tratamiento farmacológico

Sulfonilureas / glinidas

Mecanismo de acción:

- Estimulan la secreción de insulina

↓ HbA1c: 1-2%

Peso: ↑↑↑

Hipoglucemias: ↑↑↑



- **Contraindicaciones:**
 - Insuficiencia hepática y renal graves (excepto repaglinida)
 - SU: Alergia a sulfamidas o tiazidas (reacciones cruzadas)

• Glibenclamida ¹ 5 mg*
• Gliclazida ² 30 y 60 mg
• Glimepirida ³ 2 y 4 mg**
• Repaglinida ⁴ 0,5, 1 y 2 mg

* No se recomienda su uso

** Disponible en combinación con pioglitazona

Garber A et al. Endocr Pract. 2020;26(1):107-139; Davies MJ et al. Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701.

1. FT Daonil®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48545/FT_48545.pdf / 2. FT Diamicron®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63644/FT_63644.pdf

3. FT Amaryl®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61406/FT_61406.pdf / 4. FT Novonorm®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/98076005/FT_98076005.pdf

4. Tratamiento farmacológico

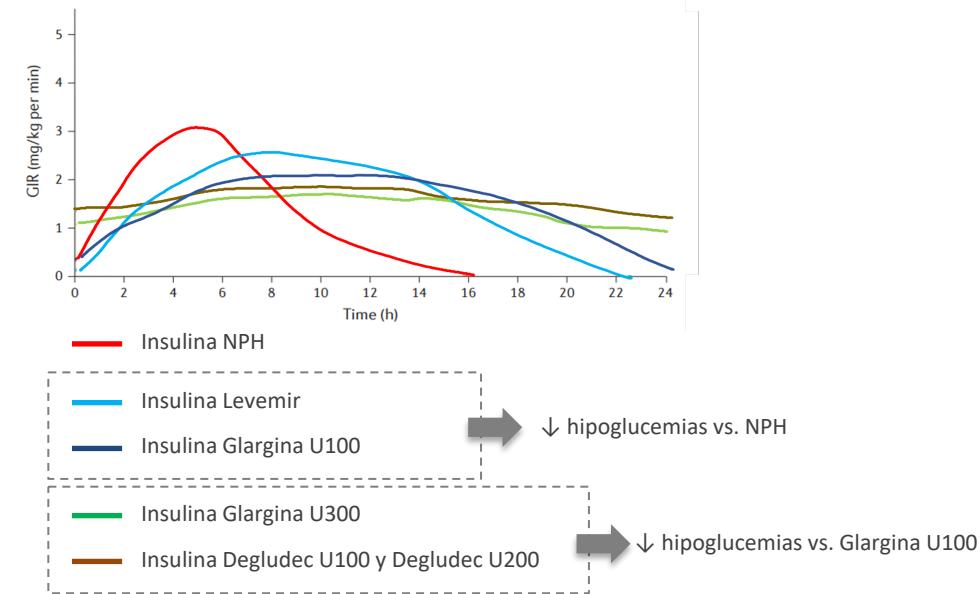
Insulinas

FARMACOCINÉTICA		TIPO DE INSULINA	ORIGEN	INICIO DE ACCIÓN	PICO MÁXIMO	DURACIÓN DE ACCIÓN	
PRANDIAL	Acción ultra-ultrarrápida	Faster Aspart	Análogos	5 min	45-60 min	2-3,5 h	
	Acción Ultrarrápida	Lispro	Análogos	5-15 min	45-75 min	2-4 h	
		U100					
		U200					
		Aspart					
BASAL	Acción Lenta	Glulisina	Humana	30 min aprox.	2-4 h	5-8 h	
		Acción Rápida					
		Regular					
		NPH					
		Humana					
	Acción Intermedia	2 h aprox.	4-8 h	12 h	12-18 h	20-24h	
MEZCLAS		Detemir					
		Glargina	Análogos	2 h aprox.	Sin pico	>36h	
		U100					
		U300					
		U100					
Con insulina humana	U200	Humana	30 min	Doble	> 40 h		
	Regular + NPH						
MEZCLAS	Con análogos de insulina	Aspart + NPA	Análogos	10-15 min	12 h		
		Lispro + NPL					

4. Tratamiento farmacológico

Insulinas basales

Características	NPH ¹	Glargina u100	Detemir	Glargina [*] u300	Degludec [*] u100 y u200
	Recomendación E	Peor	Neutra	Mejor	
Duración ²	-	+	-/+	++	+++
Dosis necesaria	+++ ³	+	+++ ³	++	-
Hipoglucemia	+++	++	++	+	+
Flexibilidad	-	+	+	++	
Coste	-	+	+++ ³	++	+++ ⁴



*: En pacientes sin alto riesgo de hipoglucemias, Degludec y Glargin U300 disminuyen las hipoglucemias en relación a Glargin U100 ^C, y Glargin U300, con respecto a degludec, produce igual descenso de HbA1c ^A con menos riesgo de hipoglucemias solo en la fase de titulación (primeras 12 semanas) ^C. Degludec en relación a Glargin U100, disminuye las hipoglucemias en pacientes con alto riesgo de tenerlas ^A y las hipoglucemias graves en pacientes con elevado riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida ^C

. Evidencia clara procedente de ensayos clínicos aleatorizados con potencia adecuada; B. Evidencia sustentada en estudios observacionales de calidad; C. Evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad o no controlado; E. Consenso de expertos o experiencia clínica

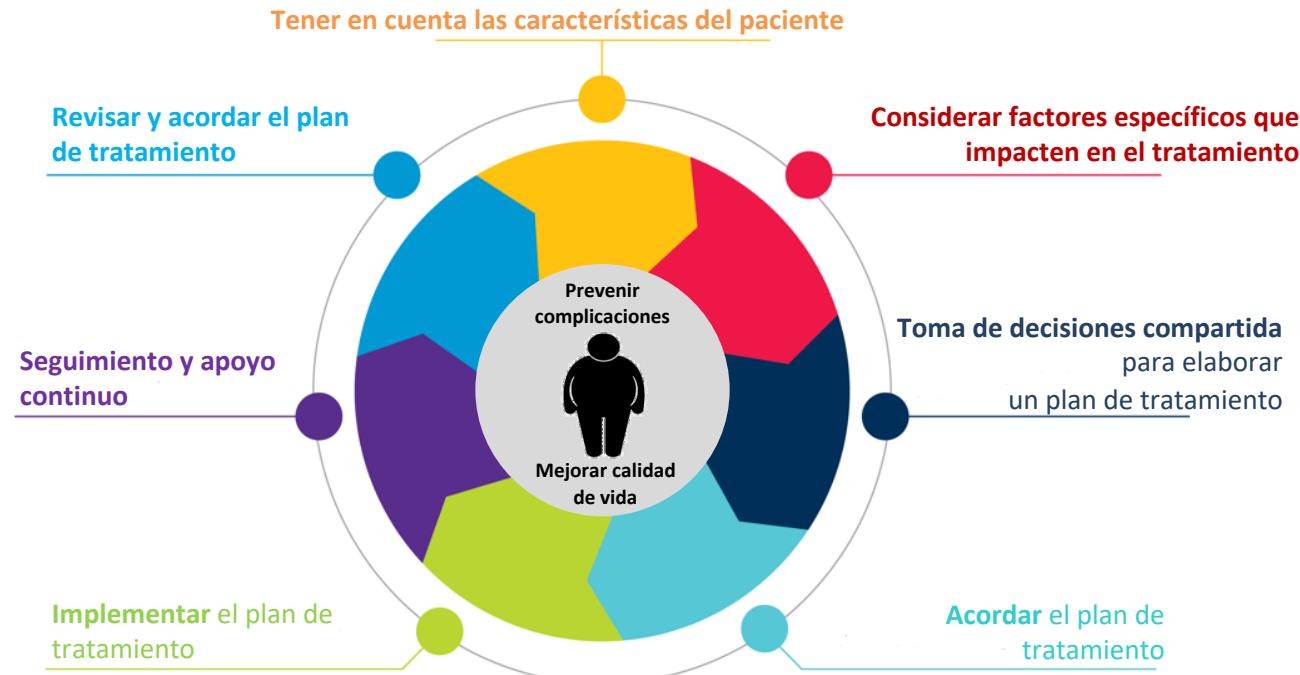
1: Se considera una insulina intermedia por la frecuente necesidad de administrar más de una dosis diaria. 2: A mayor duración será necesario un mayor periodo para conseguir el efecto esperado. 3: Se precisará mayor dosis si se administra más de una vez por día.

5. Algoritmos de tratamiento

De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los ISGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG<60 ml/min, canagliflozina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG <45 ml/min de forma persistente.

5. Algoritmos de tratamiento

Selección del tratamiento en DM2

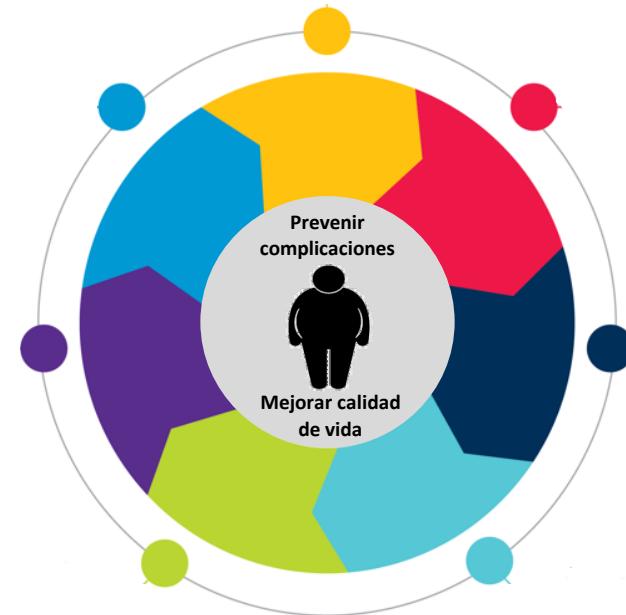


5. Algoritmos de tratamiento

Selección del tratamiento en DM2

Tener en cuenta las características del paciente

- ✓ Estilo de vida
- ✓ Comorbilidades: ECV, IC, ERC
- ✓ Características clínicas: edad, HbA1c, peso
- ✓ Motivación, depresión
- ✓ Contexto socioeconómico y cultural

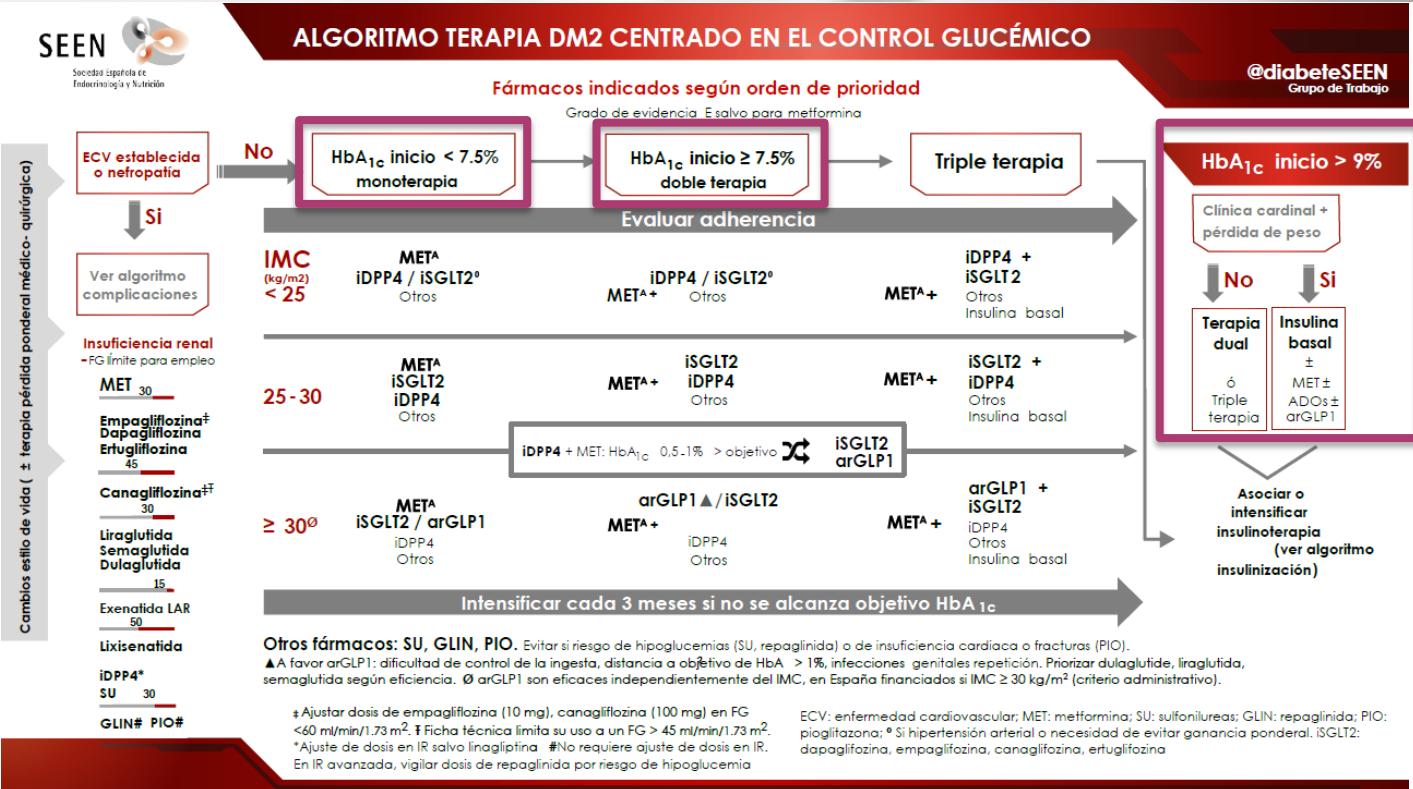


Considerar factores específicos que impacten en el tratamiento

- ✓ Impacto en el peso
- ✓ Perfil de seguridad: hipoglucemias
- ✓ Complejidad del tratamiento
- ✓ Acceso, coste y disponibilidad

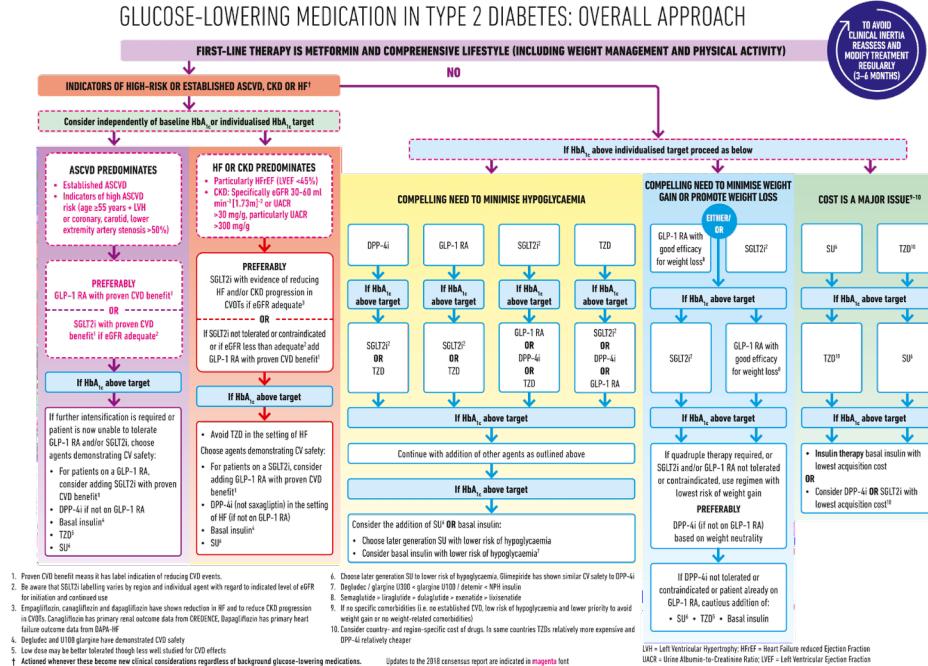


5. Algoritmos de tratamiento



5. Algoritmos de tratamiento

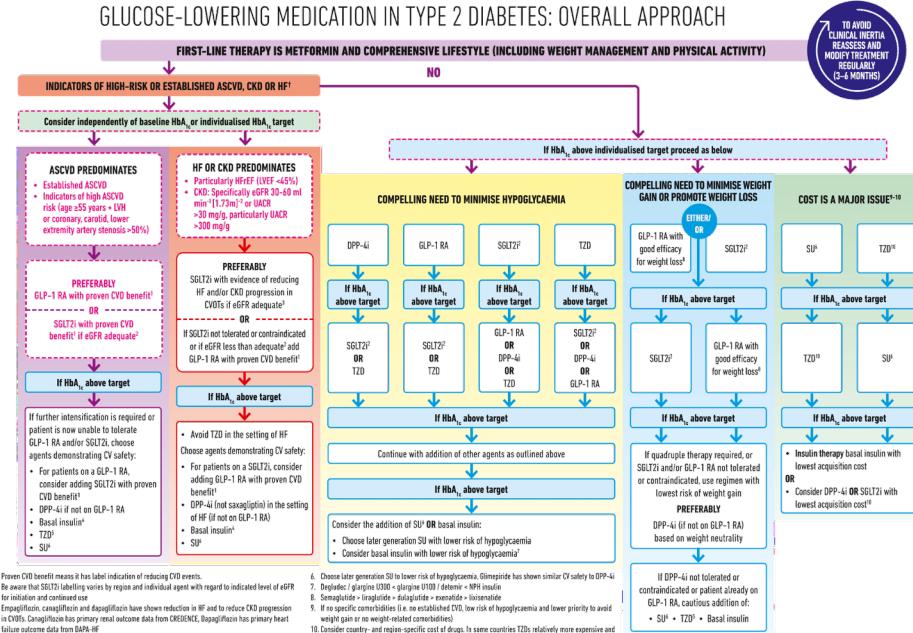
Algoritmo ADA-EASD. Actualización 2019



5. Algoritmos de tratamiento

Algoritmo ADA-EASD. Actualización 2019

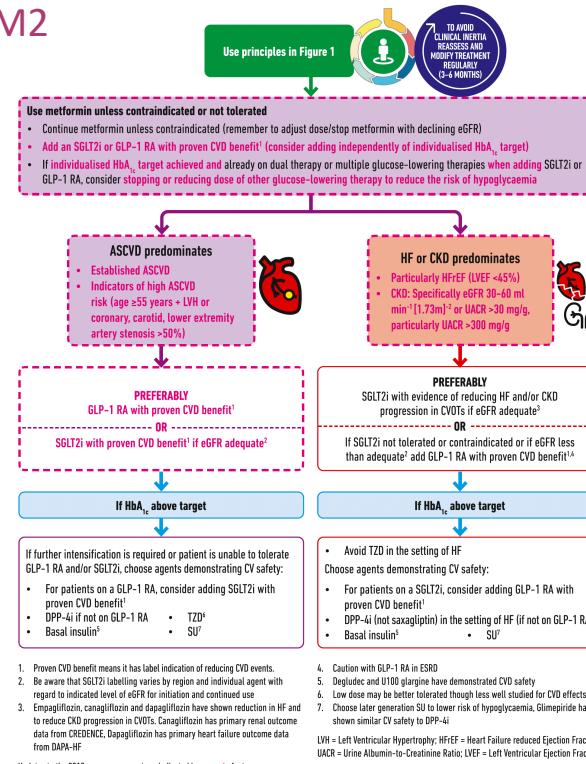
GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los ISGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG<60 ml/min, canagliflozina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG <45 ml/min de forma persistente.

5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2



5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2

Metformina
+ MEV

Pacientes con alto RCV, ECV establecida, ERC o insuficiencia cardiaca†

Considerar independientemente de HbA1c basal o HbA1c objetivo



Si predomina ECV aterosclerótica

- ECV aterosclerótica establecida
- Indicadores de alto RCV (edad ≥ 55 años + HVI o estenosis $>50\%$ de arterias coronarias, carotídeas o de EEII)

Preferible arGLP-1 con beneficio CV demostrado¹

O

ISGLT2 con beneficio CV demostrado¹ (si FG adecuado²)



Si predomina insuficiencia cardiaca o ERC

- Particularmente ICFER (FEVI $<45\%$)
- ERC: específicamente si FG adecuado, albuminuria >30 mg/g, y particularmente si albuminuria >300 mg/g

Preferible iSGLT2 con evidencia de reducción de IC y/o progresión de ERC (si FG adecuado³)

O

arGLP-1 con beneficio CV demostrado¹ (si iSGLT2 no tolerado o contraindicado, o FG reducido²)



1. Beneficio CV demostrado significa que tiene indicación para reducir eventos CV. 2. Tener en cuenta que el etiquetado para los iSGLT2 varía entre regiones y sustancias individuales respecto a el nivel de FG para iniciar y continuar su toma. 3. Empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina han demostrado reducción de IC y reducción de la progresión de la ERC en los resultados CV de ensayos clínicos. Canagliflozina obtiene resultados de datos renales primarios a partir de CREDENCE, dapagliflozina obtiene resultados sobre insuficiencia cardíaca a partir de DAPA-HF.

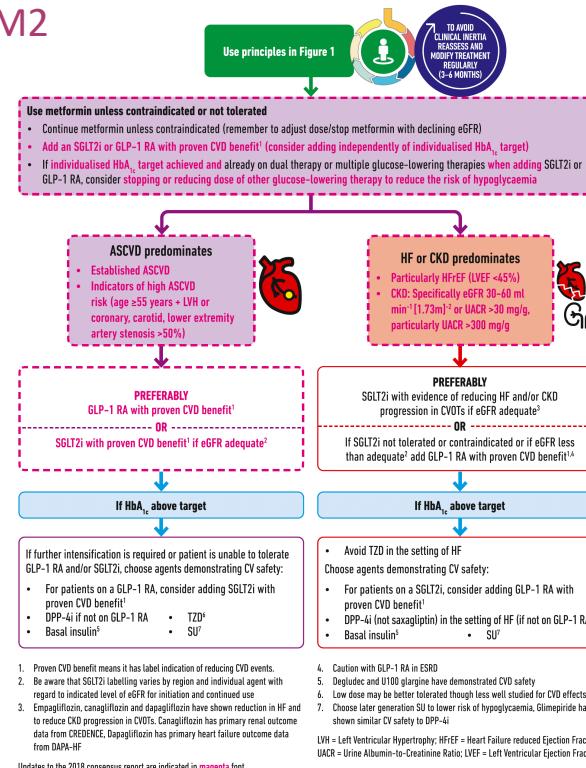
†Valorar cada vez que aparecen en nuevas consideraciones clínicas, independientemente de los medicamentos de fondo para reducir la glucosa.

MEV: medidas de estilo de vida; RCV: riesgo cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónicas; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; EI: extremidades inferiores; FG: filtrado glomerular; ICFER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca

De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los ISGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG <60 ml/min, canagliflozina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG <45 ml/min de forma persistente.

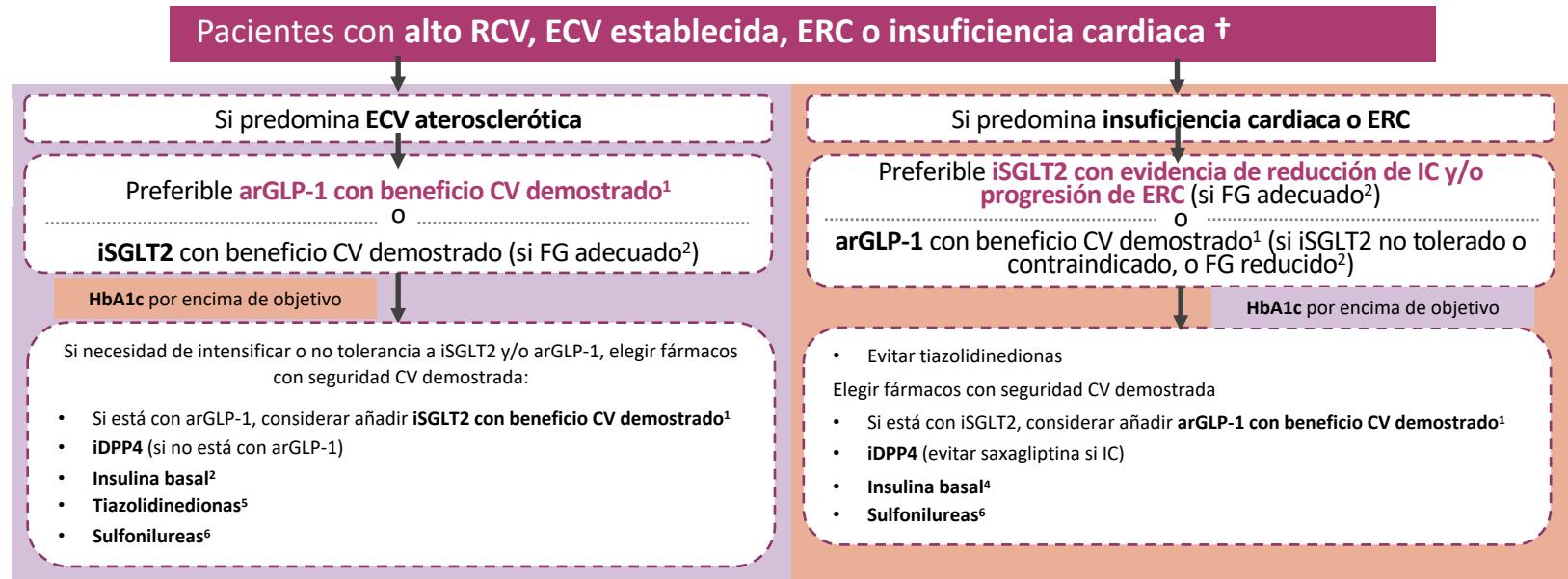
5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2



5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2

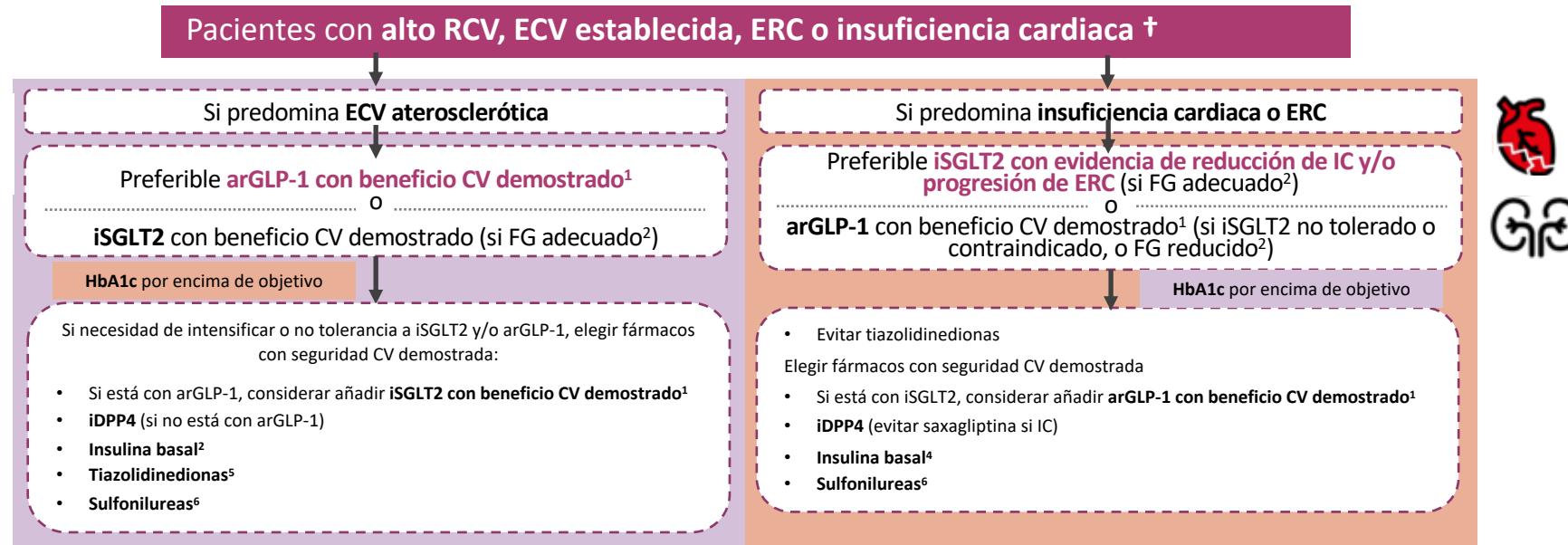


1. Beneficio CV demostrado significa que tiene indicación para reducir eventos CV. 2. Tener en cuenta que el etiquetado para los iSGLT2 varía entre regiones y sustancias individuales respecto a el nivel de FG para iniciar y continuar su toma. 3. Empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina han demostrado reducción de IC y reducción de la progresión de la ERC en los resultados CV de ensayos clínicos. Canagliflozina obtiene resultados de datos renales primarios a partir de CREDENCE, dapagliflozina obtiene resultados sobre insuficiencia cardíaca a partir de DAPA-HF. 4. Degludec y glargine U100 han demostrado seguridad CV. 5. La dosis bajas es mejor tolerada aunque ha sido menos evaluada para eventos CV. 6. Escoger últimas generaciones de SU para disminuir el riesgo de hipoglucemia. Glimepirida ha demostrado una seguridad CV similar a aiDPP4.

†Valorar cada vez que aparecen en nuevas consideraciones clínicas, independientemente de los medicamentos de fondo para reducir la glucosa.

5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2

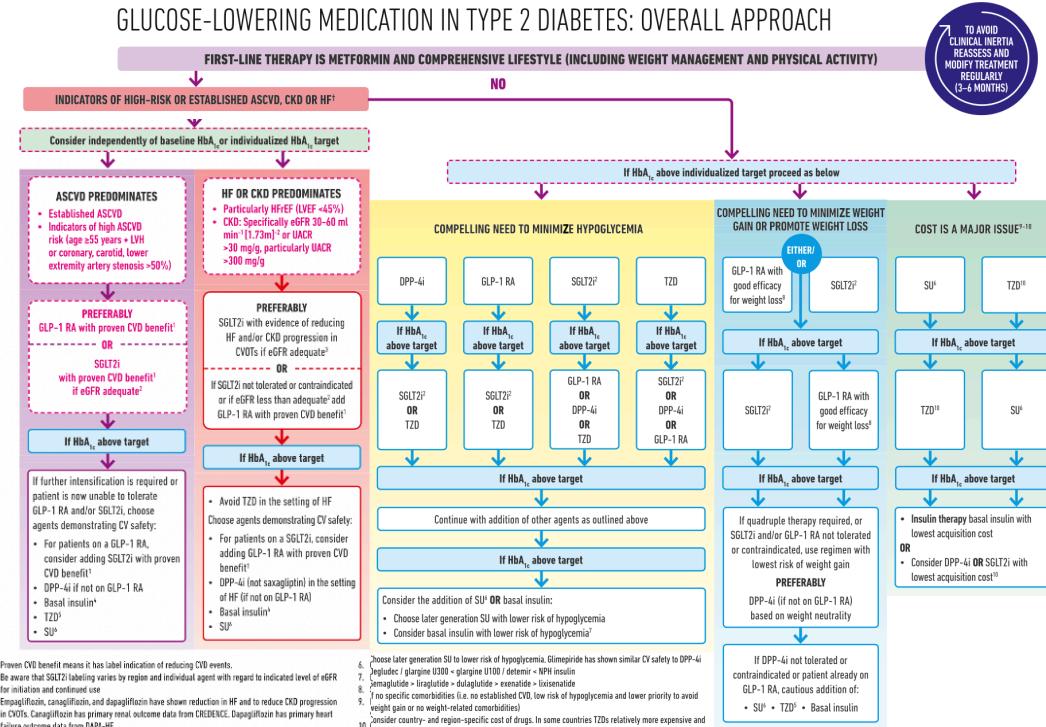


1. Beneficio CV demostrado significa que tiene indicación para reducir eventos CV. 2. Tener en cuenta que el etiquetado para los iSGLT2 varía entre regiones y sustancias individuales respecto a el nivel de FG para iniciar y continuar su toma. 3. Empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina han demostrado reducción de IC y reducción de la progresión de la ERC en los resultados CV de ensayos clínicos. Canagliflozina obtiene resultados de datos renales primarios a partir de CREDENCE, Itimas

De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los ISGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG<60 ml/min, canagliflozina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG <45 ml/min de forma persistente.

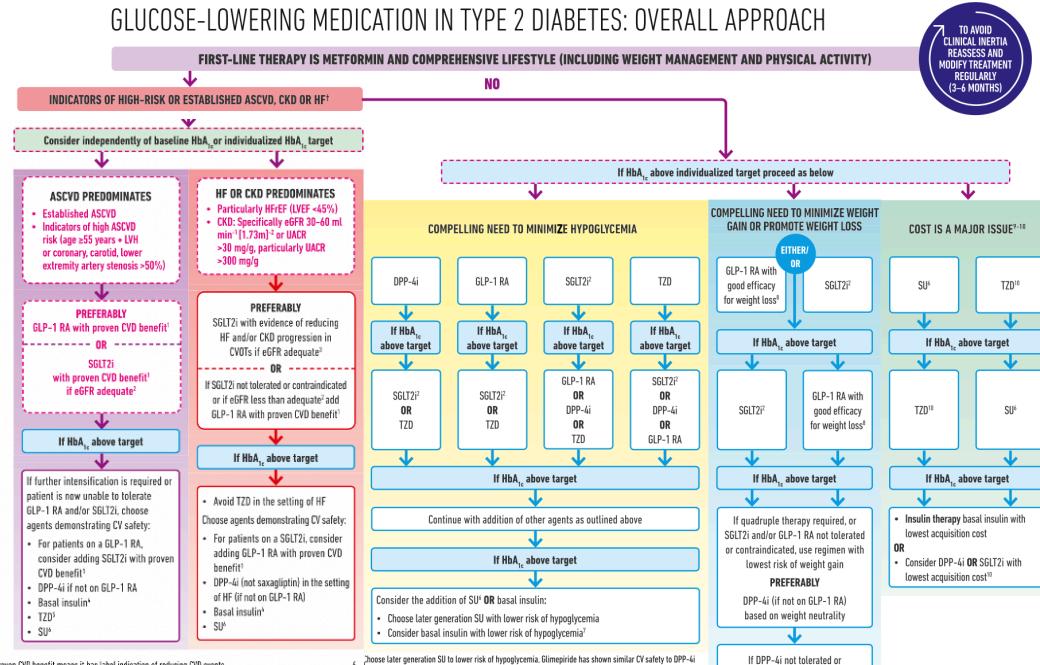
5. Algoritmos de tratamiento

Algoritmo ADA-EASD. Actualización 2019



5. Algoritmos de tratamiento

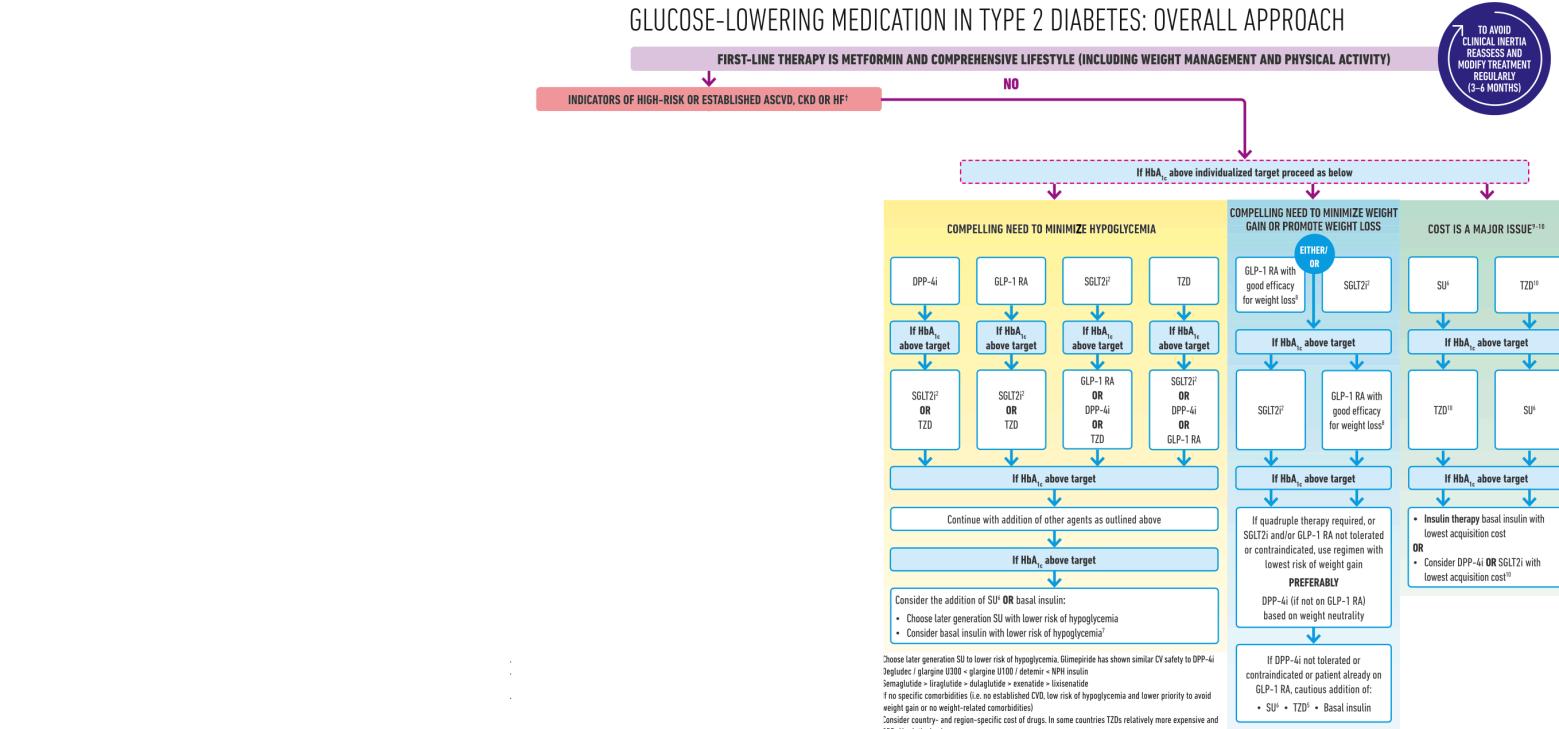
Algoritmo ADA-EASD. Actualización 2019



De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los SGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG<60 ml/min, canagliflozina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG <45 ml/min de forma persistente.

5. Algoritmos de tratamiento

Algoritmo ADA-EASD. Actualización 2019





5. Algoritmos de tratamiento

SEEN
Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición

Comorbilidad

ALGORITMO TERAPIA DM2 CENTRADO EN LAS COMPLICACIONES

@diabeteSEEN
Grupo de Trabajo

MACE

MORTALIDAD CV

INSUFICIENCIA CARDIACA

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

ACV

Beneficio

+MET
30

Insuficiencia renal
- FG límite para empleo

Empagliflozina^A
45
Canagliflozina^{HC}
30
Liraglutida^A
Semaglutida^A
Dulaglutida^{A1}
15

Empagliflozina^C
45
Liraglutida^C
15

Dapagliflozina^A
Empagliflozina^C
45
Canagliflozina^{HC}
30

Canagliflozina^A
30
Empagliflozina^C
Dapagliflozina^C
45
Liraglutida^C
Dulaglutida^C
Semaglutida^C
15

Semaglutida^C
Dulaglutida^C
PIO#^C
15

Dapagliflozina^A
45
Exenatida LAR^A
50
IDPP4^{A/C}
Lixisenatida^A
30
PIO#^A
SU^{A2}
30
GLIN#^C

Canagliflozina^{HC}
30
Dapagliflozina^A
arGLP1^{DP}
IDPP4^A
Lixisenatida^A
30
PIO#^A
SU^A
30
GLIN#^C

arGLP1^{DP}
Sitagliptina^A
Linagliptina^A
Lixisenatida^A
SU^C
30
GLIN#^C

Exenatida LAR^C
IDPP4^{A/C}
PIO#^C
SU^C
30
GLIN#^C

Liraglutida^C
Canagliflozina^{HC}
Empagliflozina^C
Dapagliflozina^C
arGLP1^{DP}
IDPP4^{A/C}
Lixisenatida^C
SU^C
30
GLIN#^C

† Ajustar dosis de empagliflozina (10 mg), canagliflozina (10 mg) en FG <60 mmol/L^{1.73 m²}

‡ Ficha técnica limita su uso a un FG > 45 mg/dL/1.73 m²

* Ajuste de dosis en IR salvo Linagliptina. Vildagliptina no tiene ensayo de seguridad CV

No requiere ajuste de dosis en ERC

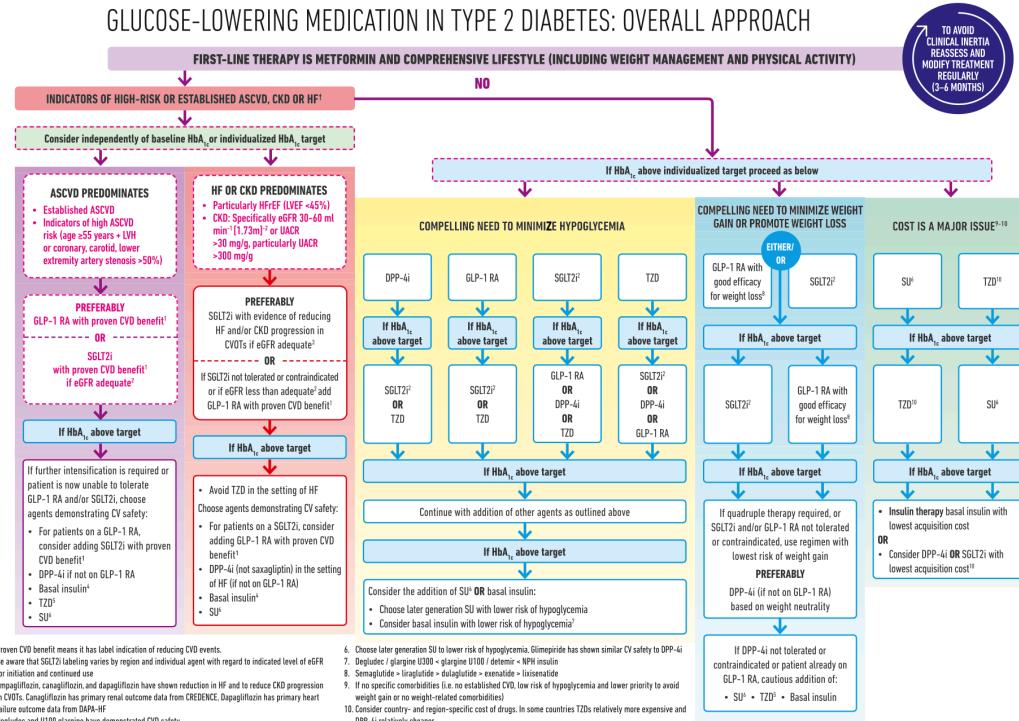
(1) Dulaglutida ha demostrado una reducción del MACE-3 en un estudio con un 68.5% de población con ≥ 2 factores de RCV sin ECV establecida

(2) Evidencia grado "A" limitada a Glimepiride

⚠ Evitar si riesgo de hipoglucemias ⚠ Contraindicado si Dx o sospecha de ICC

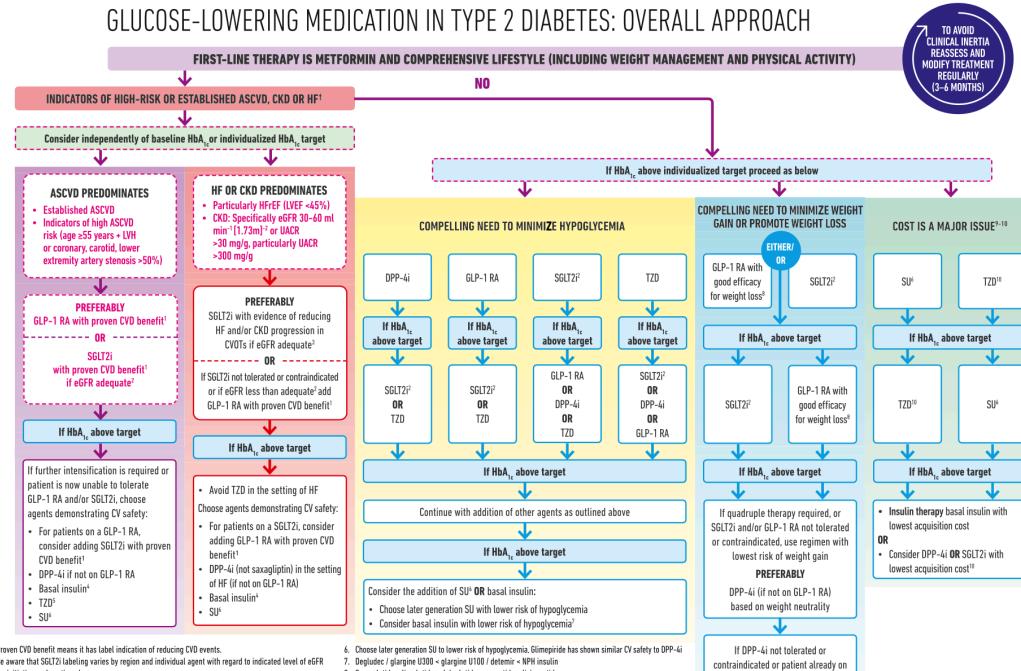
5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2: Necesidad de perder peso o minimizar la ganancia ponderal



5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2: Necesidad de perder peso o minimizar la ganancia ponderal

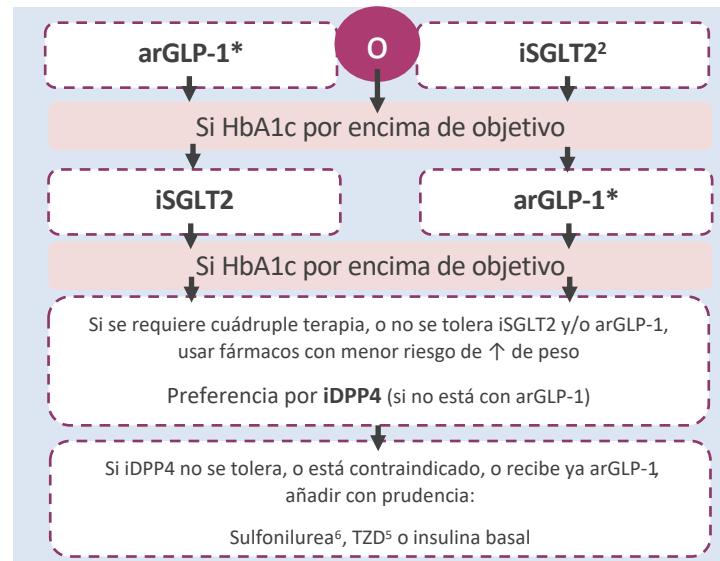


De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los ISGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG <60 ml/min, canagliflozina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG <45 ml/min de forma persistente.

5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2: Necesidad de perder peso o minimizar la ganancia ponderal

*Semaglutida > liraglutida >
dulaglutida > exenatida >
lixisenatida



* Con buena eficacia en pérdida peso⁸

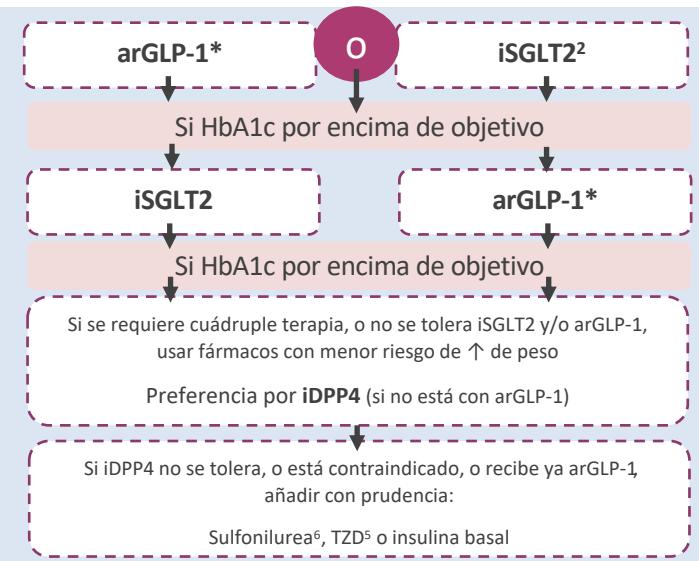
2. Tener en cuenta que el etiquetado para los iSGLT2 varía entre regiones y sustancias individuales respecto a el nivel de FG para iniciar y continuar su toma. 5. La dosis bajas es mejor tolerada aunque ha sido menos evaluada para eventos CV.

6. Escoger últimas generaciones de SU para disminuir el riesgo de hipoglucemias. Glimepirida ha demostrado una seguridad CV similar a aiDPP4. 8. Semaglutida>liraglutida>dulaglutida>exenatida>lixisenatida

5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2: Necesidad de perder peso o minimizar la ganancia ponderal

*Semaglutida > liraglutida >
dulaglutida > exenatida >
lixisenatida



* Con buena eficacia en pérdida peso⁸

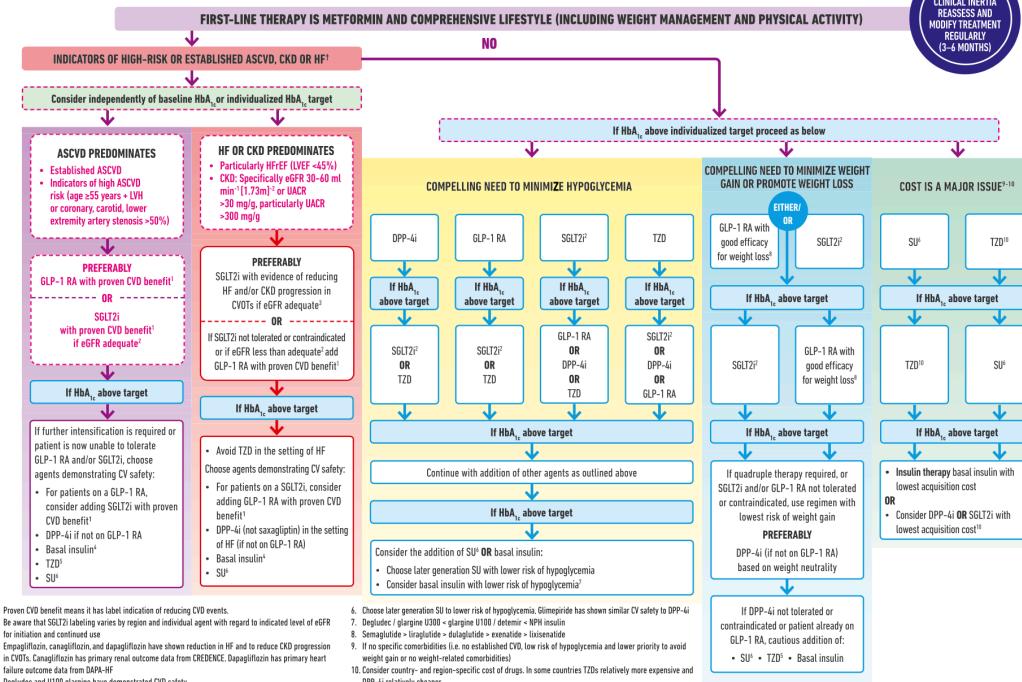
2. Tener en cuenta que el etiquetado para los iSGLT2 varía entre regiones y sustancias individuales respecto a el nivel de FG para iniciar y continuar su toma. 5. La dosis bajas es mejor tolerada aunque ha sido menos evaluada para eventos CV.

De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los ISGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG<60 ml/min, canagliflozina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG <45 ml/min de forma persistente.

5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2: Necesidad de evitar hipoglucemias

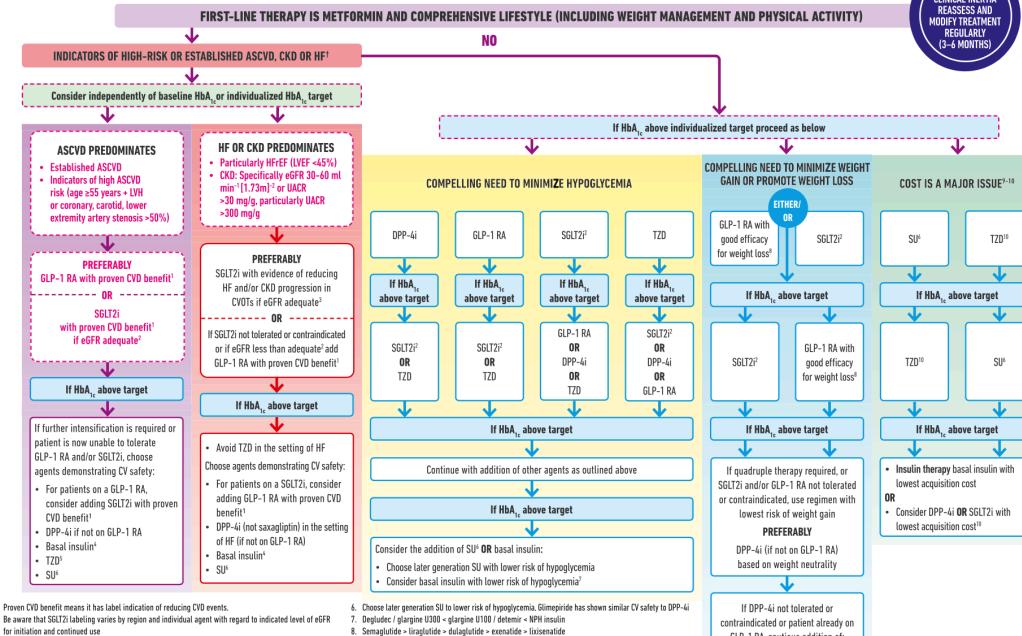
GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2: Necesidad de evitar hipoglucemias

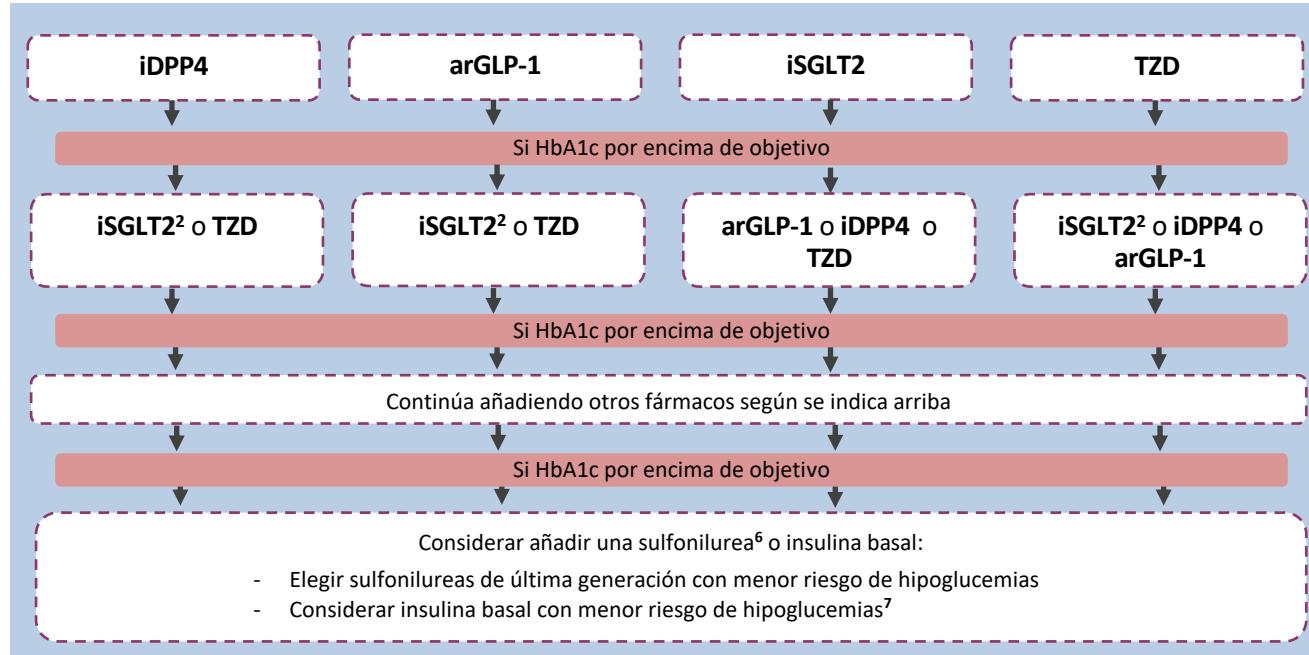
GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los SGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG <60 ml/min, canagliflizoxina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG <45 ml/min de forma persistente.

5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2: Necesidad de evitar hipoglucemias

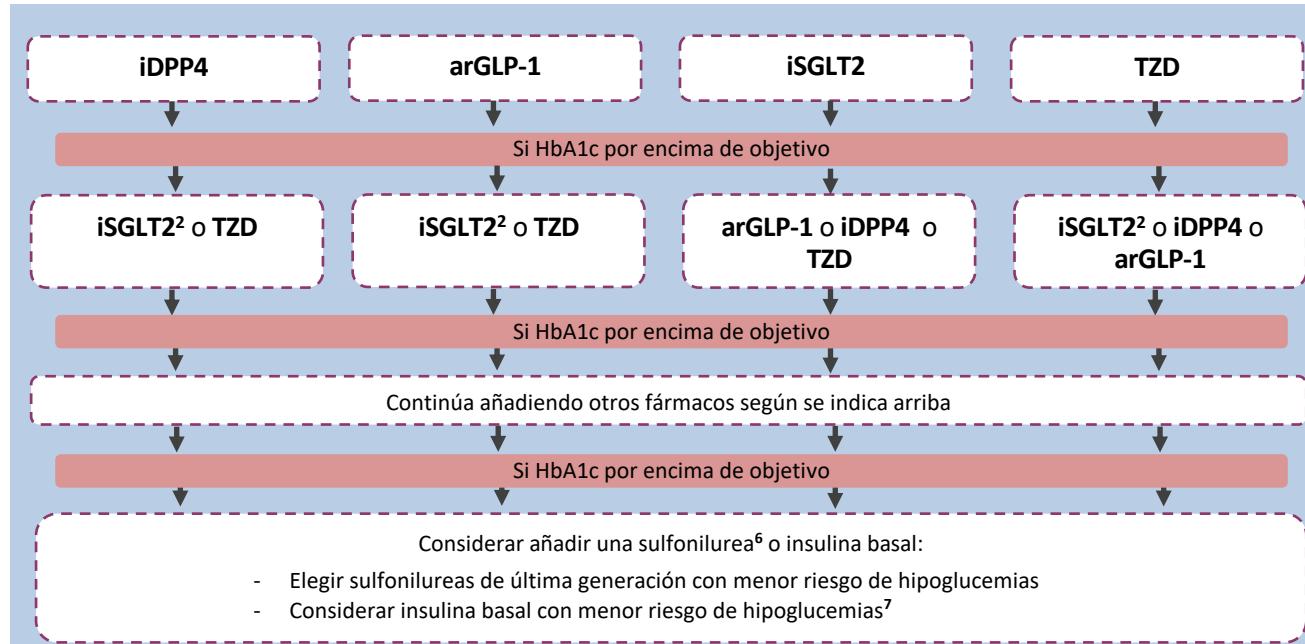


2. Tener en cuenta que el etiquetado para los iSGLT2 varía entre regiones y sustancias individuales respecto a el nivel de FG para iniciar y continuar su toma. 6. Escoger últimas generaciones de SU para disminuir el riesgo de hipoglucemia. Glimepirida ha demostrado una seguridad CV similar a aiDPP4. 7. Degludec / glargine U300 < glargin U100 / detemir < insulina NPH.



5. Algoritmos de tratamiento

Tratamiento farmacológico en DM2: Necesidad de evitar hipoglucemias



De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los ISGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG<60 ml/min, canagliflozina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG <45 ml/min de forma persistente.

Caso clínico

02

¿Qué tratamiento plantearía en este momento?

A

Dapa/Metformina + iDPP4 + intensificar dieta y ejercicio

B

Dapa/Metformina + insulina basal + intensificar dieta y ejercicio

C

Dapa/Metformina + arGLP-1 + intensificar dieta y ejercicio

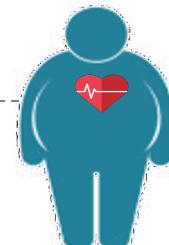
D

Metfomina + arGLP-1 + intensificar dieta y ejercicio

E

Dapa/Metformina + iDPP4 + intensificar dieta y ejercicio

- El paciente deja de acudir a consultas. Acude 3 años después (57 años)
- Ha dejado de fumar
- Ganancia de 6 kg de peso (Peso 95 kg; Talla 176 cm; **IMC 30,7 kg/m²**)
- Sigue tratamiento para la diabetes con Dapagliflozina/Metformina 5/850 1-0-1
- En analítica presenta una **HbA1c de 9,2%**.
- No clínica cardinal



5. Algoritmos de tratamiento

Intensificación a terapias inyectables

¹Considerar insulina si:

- HbA1c >10% o Glu >300mg/dl
- Clínica cardinal
- Sospecha de DM1

Dosis inicial: 10UI/día o 0,2-0,3UI/kg/día

Objetivo general: glucosa basal (GB)<110 mg/dl, sin hipoglucemias. Incrementar en caso de fragilidad, riesgo de hipoglucemia o comorbilidades

Titular: elegir algoritmo de titulación. Por ej., aumentar 2 UI cada 3 días para alcanzar objetivo de GB sin hipoglucemias

Secretagogos: valorar suspender o ↓ dosis

Si se precisa terapia inyectable para reducir HbA1c¹

Considerar arGLP-1* en la mayoría de pacientes antes que insulina

Si HbA1c por encima de objetivos

Añadir insulina basal

Si HbA1c por encima de objetivos

A pesar de correcta titulación de basal, o dosis >0,5 U/kg o glucemia basal en objetivos

Añadir insulina prandial

Si HbA1c por encima de objetivos

+insulina prandial: Basal-plus (2 dosis)
Basal-bolus (3 dosis)

Cambio a mezcla bifásica**

Si ya está con arGLP-1 o si arGLP-1 no apropiado o preferencia por insulina

Pauta basal-plus:

Añadir una dosis de 4UI antes de la comida principal o la comida que produzca la mayor excursión hiperglucémica.

Ajustar la dosis cada 2-3 días hasta conseguir glucemia postprandial <180 mg/dl o normalizar siguiente glucemia preprandial

Dosis inicial: 0.2-0.3 U/kg/d repartidos en 2 (2/3 en desayuno más 1/3 en cena) o 3 dosis (½ en desayuno, ¼ en comida, ¼ en cena).

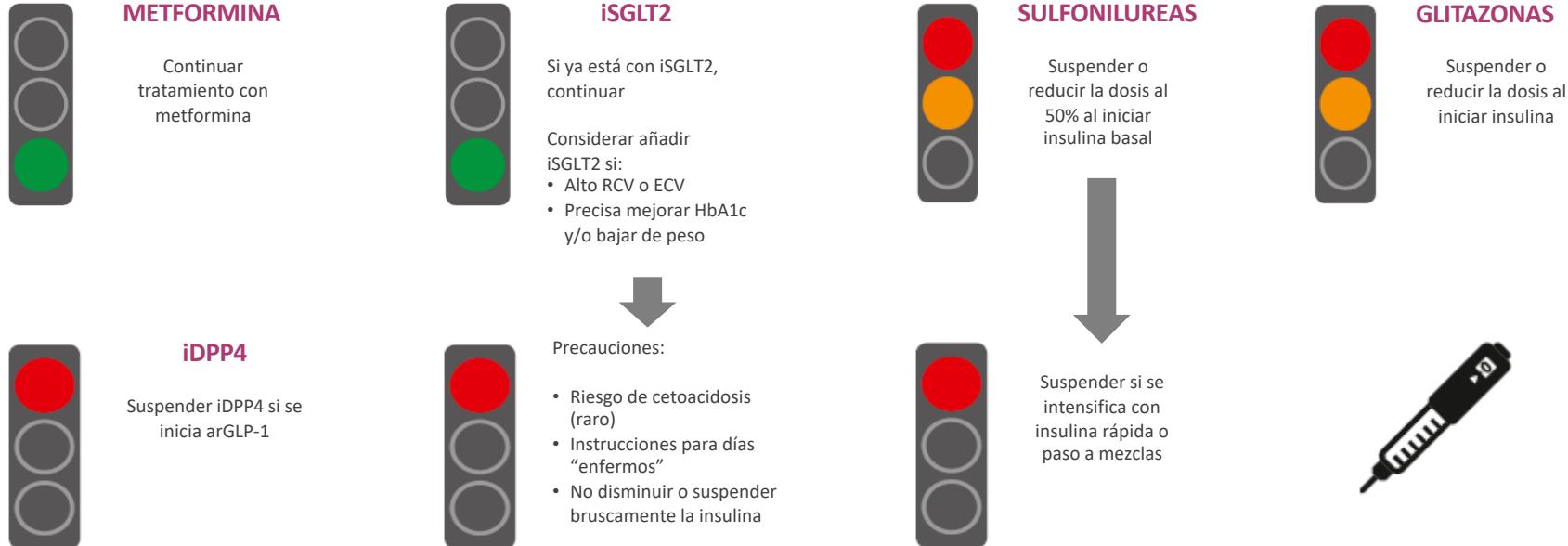
Ajuste: individualizado según resultados de glucemia capilar.

*Elegir arGLP-1 en función de potencia en HbA1c y peso, preferencia del paciente y/o posología. Si enfermedad cardiovascular, considerar arGLP-1 con beneficio cardiovascular.

** En pacientes con bajo riesgo de hipoglucemias, horarios relativamente estables y con capacidad limitada para aplicar ajustes necesarios de las pautas de insulina (basal y/o bolos). El riesgo de hipoglucemias es superior con estas pautas

5. Algoritmos de tratamiento

Fármacos orales en combinación con inyectables





6. Control de factores de riesgo cardiovascular

Caso clínico

03

¿Cuál sería el objetivo de colesterol noHDL en este paciente?

- A <160
- B <130
- C <100
- D <85
- E <80

DM2



- Varón 54 años
- Fumador
- Hipertrigliceridemia
- HTA
- IMC 28,7 kg/m²
- Insuficiencia cardiaca
- Tratamiento:
dapa/metformina 5/850
(1-0-1)

Colesterol total: 233 mg/dl;
HDL: 52 mg/dl;
Triglicéridos: 206 mg/dl;
Colesterol no HDL 181 mg/dl

Caso clínico

04

¿Trataría la hipertrigliceridemia
con fármacos específicos en este momento?

A

Sí, añadiría fibratos

B

No, solo estatinas

DM2

- Varón 54 años
- Fumador
- Hipertrigliceridemia
- HTA
- IMC 28,7 kg/m²
- Insuficiencia cardiaca
- Tratamiento:
dapa/metformina 5/850
(1-0-1)



Colesterol total: 233 mg/dl;
HDL: 52 mg/dl;
Triglicéridos: 206 mg/dl;
Colesterol no HDL 181 mg/dl

6. Control de factores de riesgo cardiovascular

Dislipemia



Objetivos de control según nivel de riesgo	LDL (mg/dl)	no HDL (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	ApoB (mg/dl)
Riesgo alto ^A	<100	<130	<150	<90
Riesgo muy alto (≥ 1 FRCV, LOD, ERC 4-5) ^A	<70	<100	<150	<80
Riesgo extremo (ECV establecida) ^A	<55	<80	<150	<70

Riesgo moderado	DM2 <10 años (<50 años de edad) sin FRCV
Riesgo alto	DM2 >10 años y/o >50 años 1 ó 2 FRCV Sin LOD
Riesgo muy alto	DM2 > 20 años ≥ 3 FRCV LOD (micro/macro) Evento cardiovascular



- Medidas higiénico - dietéticas^A**
- Dieta: ↓ grasas saturadas, ↓ colesterol, ↓ trans, ↑ omega 3, ↑ fibra, ↑ fitoesteroles
 - ↓ ponderal si sobrepeso u obesidad
 - ↑ ejercicio físico

Si no alcanza objetivos

Tratamiento farmacológico: añadir estatinas

Si no alcanza objetivos

LDL

Escalonadamente:

- Intensificar estatinas ^A
- Añadir ezetimiba ^A
- Añadir iPCSK9 ^A

TG

Abstinencia alcohol

Si >500 mg/dl (valorar si 200-500 mg/dl)

- Añadir fibratos ^A
- Añadir omega3 ^A

Objetivos de control según nivel de riesgo	LDL (mg/dl)	no HDL (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	ApoB (mg/dl)
Riesgo moderado	<100	<130	<150	<100
Riesgo alto	<70	<100	<150	<80
Riesgo muy alto	<55	<85	<150	<65

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; LOD: lesión de órgano diana; ERC: enfermedad renal crónica; ECV: enfermedad cardiovascular; TG: triglicéridos

Caso clínico

05

¿Cuál sería el objetivo de TA en este paciente?

A

TAS <150; TAD <90

B

TAS <140; TAD <95

C

TAS <140; TAD <90

D

TAS <130; TAD <85

E

TAS <130; TAD <80

DM2



- Varón 54 años
- Fumador
- Hipertrigliceridemia
- HTA
- IMC 28,7 kg/m²
- Insuficiencia cardiaca
- Tratamiento:
dapa/metformina 5/850
(1-0-1)

Caso clínico

06

¿Plantearía antiagregación en este paciente?

A

Sí

B

No

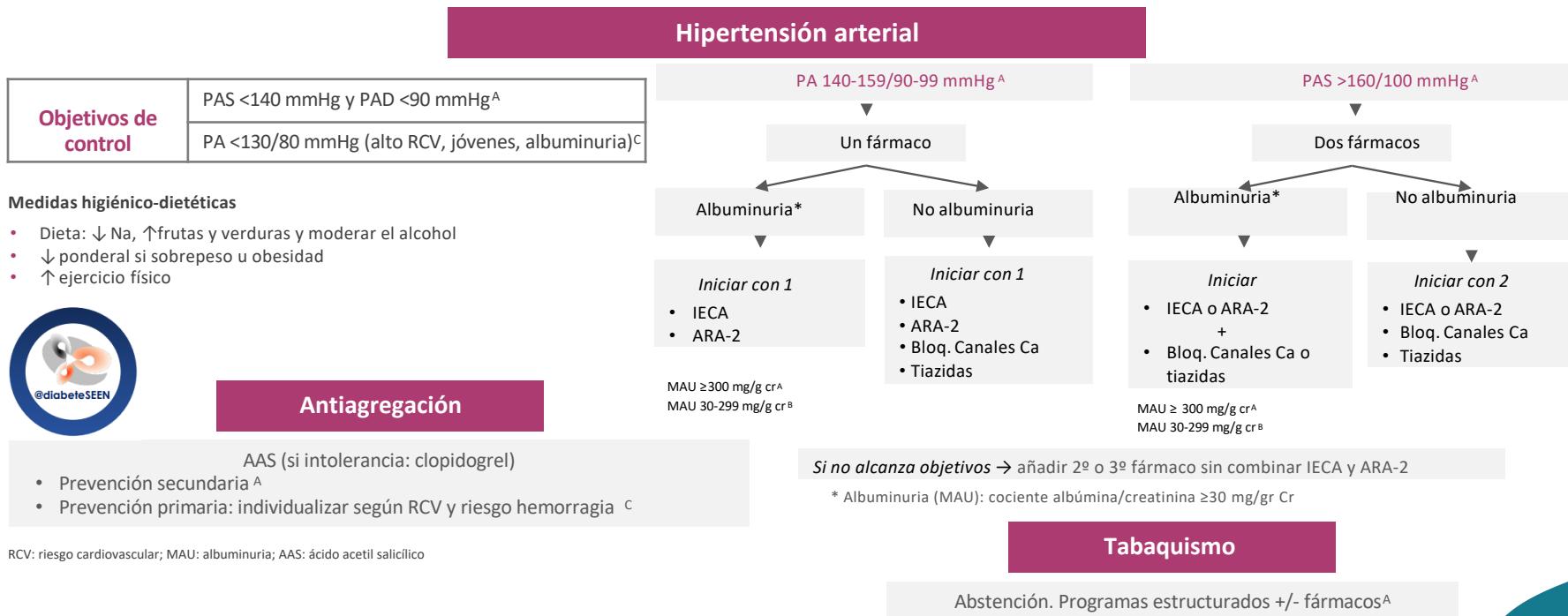
DM2

- Varón 54 años
- Fumador
- Hipertrigliceridemia
- HTA
- IMC 28,7 kg/m²
- Insuficiencia cardiaca
- Tratamiento:
dapa/metformina 5/850
(1-0-1)



6. Control de factores de riesgo cardiovascular

HTA, antiagregación, tabaquismo





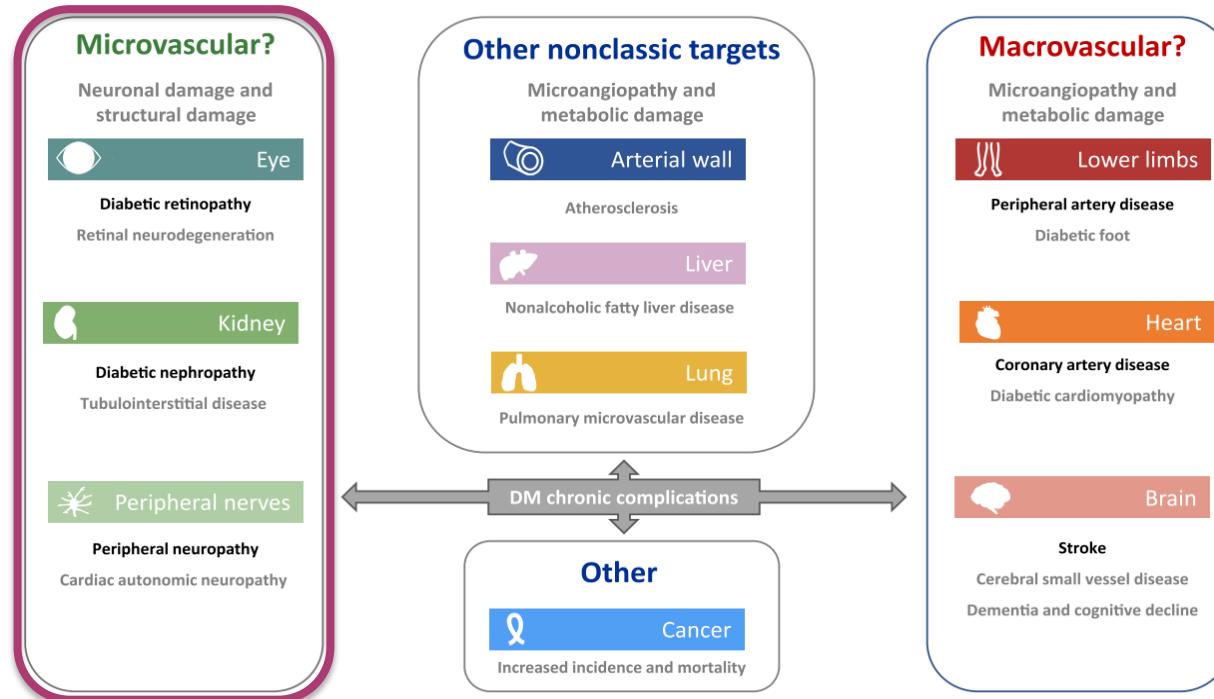
7. Complicaciones.

Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas

7. Complicaciones.

Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas

Complicaciones de la diabetes



Caso clínico

07

¿Cada cuánto tiempo hay que hacer despistaje de complicaciones crónicas?
¿Con qué prueba?

A

Retinopatía al diagnóstico y después cada 4 años / fondo de ojo

B

Nefropatía al diagnóstico y después al menos anual / FG, albuminuria

C

Neuropatía en los primeros 5 años y después cada 2 años / EF

D

Enfermedad cardiovascular anual /ECG

E

Retinopatía al diagnóstico y después cada 4 años / fondo de ojo

FG: filtrado glomerular; EF: exploración física; ECG: electrocardiograma

Debut de DM2



- Varón 54 años
- Fumador
- Hipertrigliceridemia
- HTA
- IMC 28,7 kg/m²
- Insuficiencia cardiaca

7. Complicaciones.

Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas



Cribado de nefropatía diabética

- DM tipo 1 >5 años de evolución
- DM tipo 2 desde el diagnóstico



Determinación de albuminuria* y FG al menos una vez al año

* Se confirma albuminuria si 2 de 3 muestras en 3-6 meses son patológicas ($\geq 30 \text{ mg/g Cr}$)

* Falsos positivos de albuminuria: ejercicio físico en las últimas 24 horas, menstruación, infección, fiebre, hiperglucemia marcada, HTA mal controlada, insuficiencia cardiaca congestiva

¿Cuándo sospechar otra causa de nefropatía?

- Sedimento urinario activo (hematíes, cilindros...)
- Síndrome nefrótico
- Aumento rápido de albuminuria
- Descenso rápido del FG
- DM tipo 1 sin retinopatía



FG: Filtrado glomerular

7. Complicaciones.

Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas



Riesgo de progresión de nefropatía, frecuencia de visitas y derivación a Nefrología

ERC se clasifica en base a:				Categorías de albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeramente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
Categorías de FG (ml/min/1,73m ²)	G1	Normal o elevado	≥90	1	Tratar - 1	Derivar - 2
	G2	Ligeramente disminuido	60-89	1	Tratar - 1	Derivar - 2
	G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59	Tratar - 1	Derivar - 2	Derivar - 3
	G3b	Moderada a severamente disminuido	30-44	Derivar - 2	Tratar - 3	Derivar - 3
	G4	Severamente disminuido	15-29	Derivar - 3	Derivar - 3	Derivar - 4+
	G5	Fallo renal	<15	Derivar - 4+	Derivar - 4+	Derivar - 4+

Riesgo de progresión, morbilidad y mortalidad por color, de mejor a peor (verde, amarillo, naranja, rojo, granate)

FG: filtrado glomerular; ERC: enfermedad renal crónica

El número en las celdas coloreadas es una guía del número de visitas recomendadas al año

7. Complicaciones.

Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas



Intervención en nefropatía diabética

- Optimizar el **control glucémico**
- Si nefropatía:
 - Considerar el uso de **iSGLT2** (si FGe adecuado y albuminuria ≥ 30 mg/g Cr)
 - Si intolerancia y/o contraindicación, considerar el uso de **arGLP-1**
- Optimizar el control de la **tensión arterial**
 - De elección: IECA o ARA-2
 - No suspender ante un aumento leve de creatinina ($<30\%$), sin depleción de volumen
- Dieta en ERC en pacientes no dializados: **aporte proteico** de 0,8 g/kg peso/día

7. Complicaciones.

Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas



Intervención en nefropatía diabética

- Optimizar el **control glucémico**
- Si nefropatía:
 - Considerar el uso de **iSGLT2** (si FGe adecuado y albuminuria ≥ 30 mg/g Cr)
 - Si intolerancia y/o contraindicación, considerar el uso de **arGLP-1**
- Optimizar el control de la **tensión arterial**
 - De elección: IECA o ARA-2
 - No suspender ante un aumento leve de creatinina ($<30\%$), sin depleción de volumen
- Dieta en ERC en pacientes no dializados: **aporte proteico** de 0,8 g/kg peso/día

De acuerdo a las fichas técnicas vigentes, los ISGLT2 no se deben iniciar en pacientes con TFG < 60 ml/min, canagliflozina y empagliflozina precisan ajuste de dosis en pacientes con TFG 45-60 ml/min (100 mg/día y 10 mg/día, respectivamente) y todos deben suspenderse en pacientes con TFG < 45 ml/min de forma persistente.

7. Complicaciones.

Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas



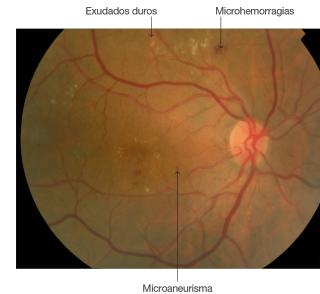
Cribado inicial de retinopatía diabética

Fondo de ojo o retinografía no midiátrica

- DM tipo 1 en los primeros 5 años del diagnóstico
- DM tipo 2 al diagnóstico



Control posterior cada 1-2 años



Prevenir y retrasar progresión de retinopatía

- Optimizar el control glucémico
- Optimizar control de TA y lípidos

No retinopatía aparente	Sin anomalías
RDNP leve	Sólo microaneurismas
RDNP moderada	Otros hallazgos además de los microaneurismas pero menos que en la grave
RDNP grave	Algunos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • 20 o más hemorragias en cada uno de los 4 cuadrantes • Arrosaramiento venoso en 2 o más cuadrantes • IRMA prominentes en 1 o más cuadrantes
RDP	Uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Neovascularización - Hemoorragia vítreo o prerretiniana
Edema macular presente	Engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior <ul style="list-style-type: none"> • Leve: distantes del centro de la mácula • Moderado: próximos al centro de la mácula • Grave: englobando el centro de la mácula

RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa;
IRMA: anomalías vasculares intrarretinianas

7. Complicaciones.

Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas



Cribado inicial de neuropatía diabética

- DM tipo 1 a los 5 años del diagnóstico
- DM tipo 2 al diagnóstico



Control posterior anual

Optimizar control glucémico

Dolor neuropático: pregabalina, duloxetina o gabapentina

Valoración neurológica

- Sensibilidad vibratoria (diapasón calibrado de 128 Hz)
- Sensibilidad dolorosa (pin-prick)
- Tacto con monofilamento de 10 g de Semmes-Weinstein
- Percepción de la temperatura
- Valoración de los reflejos aquileos

Inspección del pie

- Pulsos pedios y tibiales posteriores
- Color
- Sequedad
- Cambios tróficos, atrofia de músculos pequeños del pie
- Deformidades

Evaluar signos y síntomas de neuropatía autonómica en pacientes con complicaciones microvasculares (hipoglucemias inadvertidas, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia, diarrea, incontinencia fecal, disfunción eréctil, vejiga neurógena, disfunción sudomotora con aumento o disminución de la sudoración)

Formas de presentación de neuropatía diabética

PNP sensitivo-motora	La más frecuente. Afectación simétrica y distal ("en guante y calcetín")
Mononeuropatía única o múltiple	Periférica (nervio mediano el más frecuente) o craneal (pares craneales III, VIV y VI)
Amiotrofia diabética	Radiculopatía L2, L3, L4
Neuropatía autonómica (NA)	NA genitourinaria, NA gastrointestinal, NA cardiovascular, disfunción sudomotora, fallo autonómico asociado a hipoglucemia

7. Complicaciones.

Prevención y tratamiento de complicaciones microangiopáticas



Prevención y cuidado del pie diabético

Perfil de riesgo del pie diabético

Pie de riesgo	Características	Frecuencia de revisión	Medidas
0 o bajo	No neuropatía periférica	Anual	Educación en el autocuidado del pie
1 o moderado	Neuropatía periférica	Cada 6 meses	Modificación de calzado. Continuar en la educación en el autocuidado del pies
2 o alto	Neuropatía periférica con enfermedad arterial periférica (EAP) asociada y/o deformidades en el pie	Cada 3 meses	Considerar valoración por cirugía vascular
3 o muy alto	Neuropatía periférica y antecedentes de úlcera previa y/o amputación de miembro inferior	Cada 1-3 meses	Considerar valoración por cirugía vascular

Autocuidado de pies

- Cuidado diario de pies
- Inspeccionar los pies a diario
- Uso de calzado adecuado

Exploración

- Inspección de los pies
- Evaluación de neuropatía diabética
- Evaluación de EAP
 - Realizar ITB: si patológico derivar a Vascular

Interpretación ITB

>1,2	No valorable
0,9-1,2	Normal
0,7-0,9	Obstrucción leve
0,4-0,7	Obstr. moderada
<0,4	Obstr. grave

8. Conclusiones

8. Conclusiones

El manejo de la diabetes debe incluir:

- Un control glucémico individualizado precoz
- Adecuada educación diabetológica y modificaciones del estilo de vida
- Tratamiento farmacológico individualizado
 - El tratamiento de primer escalón sigue siendo la metformina
 - En pacientes con alto riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca y/o enfermedad renal, priorizar el uso de fármacos que hayan demostrado beneficio en este sentido, independientemente del nivel de HbA1c
 - Priorizar el uso de fármacos con bajo riesgo de hipoglucemias y con beneficio sobre el peso
- Control de los factores de riesgo cardiovascular
- Prevención, detección y manejo de las complicaciones y comorbilidades asociadas

Referencias recomendadas

- ① American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2020; 43 (Suppl. 1) S1-S212
- ② Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, de la Torre Casares M et al. Document on a comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019 Aug - Sep;66(7):443-458.
- ③ Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020 Feb;63(2):221-228.
- ④ Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2669-2701.
- ⑤ Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020 Jan;26(1):107-139.

Referencias bibliográficas (I)

- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
- American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S135-S151. doi: 10.2337/dc20-S011.
- Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, Kuiper JG, Georgiado E, Beekman-Hendriks WL, Thuresson M, Pignot M, Herings RMC, Kooy A. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2018. doi: 10.1111/dom.13612.
- Boletín INFAC 2017;25(3). Actualización de insulinas (consultado el 20 de enero de 2020). Disponible en:
https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n%205_actualizacion_de-insulinas.pdf
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020 Feb;63(2):221-228. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w.
- Canivell S, Mata-Cases M, Vlacho B, Gratacòs M, Real J, Mauricio D, Franch-Nadal J. How Many Patients with Type 2 Diabetes Meet the Inclusion Criteria of the Cardiovascular Outcome Trials with SGLT2 Inhibitors? Estimations from a Population Database in a Mediterranean Area. *J Diabetes Res*. 2019;2019:2018374. doi: 10.1155/2019/2018374.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.

Referencias bibliográficas (II)

- Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
- Ficha técnica de Amaryl®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61406/FT_61406.pdf. Acceso en: abril 2020.
- Ficha técnica de Bydureon®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111696003/FT_111696003.pdf. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Daonil®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48545/FT_48545.pdf. Acceso en: abril 2020.
- Ficha técnica de Diamicron®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63644/FT_63644.pdf. Acceso en: abril 2020.
- Ficha técnica de Dianben®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55211/FT_55211.pdf. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Edistride®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151052007/FT_1151052007.html. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Galvus®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07414005/FT_07414005.html. Acceso en: febrero 2020.
- Ficha técnica de Invokana®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884002/FT_113884002.html. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Januvia®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07383002/FT_07383002.pdf. Acceso en: febrero 2020.
- Ficha técnica de Jardiance®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Lyxumia®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811001/FT_12811001.html. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Novonorm®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/98076005/FT_98076005.pdf. Acceso en: abril 2020.

Referencias bibliográficas (III)

- Ficha técnica de Onglyza®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09545006/FT_09545006.pdf. Acceso en: febrero 2020.
- Ficha técnica de Ozempic®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/117251002/FT_117251002.pdf. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Pioglitazona Cinfa. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76481/FT_76481.pdf. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Saxenda®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT_115992002.html. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Steglatiro®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181267008/FT_1181267008.html. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Trajenta®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11707004/FT_11707004.html. Acceso en: febrero 2020.
- Ficha técnica de Trulicity®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114956002/FT_114956002.pdf. Acceso en: marzo 2020.
- Ficha técnica de Vipidia®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113844012/FT_113844012.pdf. Acceso en: febrero 2020.
- Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Nicolau JC, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Langkilde AM, Sabatine MS, Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(22):2516-2527. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bush MA, DeFronzo RA, Garber JR, Garvey WT, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Perreault L, Rosenblit PD, Samson S, Umpierrez GE. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107-139. doi: 10.4158/CS-2019-0472.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

Referencias bibliográficas (IV)

- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lohknygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321-31. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, Girbés J, Rica I; en nombre del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Consensus on the detection and management of prediabetes. Consensus and Clinical Guidelines Working Group of the Spanish Diabetes Society. *Rev Clin Esp.* 2015 Mar;215(2):117-29. doi: 10.1016/j.rce.2014.10.012.
- Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(7):385-399. doi: 10.1038/nrendo.2017.39.
- Mauricio D, Alonso N, Gratacós M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab.* 2020 Feb 4. pii: S1043-2760(20)30007-2. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.007. [Epub ahead of print]

Referencias bibliográficas (V)

- Nauck MA, Meier JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol.* 2019;181(6):R211-R234. doi: 10.1530/EJE-19-0566.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Nicolucci A, Candido R, Cucinotta D, Graziano G, Rocca A, Rossi MC, Tuccinardi F, Manicardi V. Generalizability of Cardiovascular Safety Trials on SGLT2 Inhibitors to the Real World: Implications for Clinical Practice. *Adv Ther.* 2019;36(10):2895-2909. doi: 10.1007/s12325-019-01043-z.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompain S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Dec 3;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
- Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, de la Torre Casares ML, Rozas-Moreno P, Fernández-García JC, Marco Martínez A, Escalada-San Martín J, Gargallo-Fernández M, Botana-López M, López-Fernández J, González-Clemente JM, Jódar-Gimeno E, Mezquita-Raya P; en representación del Grupo de trabajo de Diabetes-SEEN. Document on a comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(7):443-458. doi: 10.1016/j.endinu.2018.10.010.
- Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *Circulation.* 2019;139(22):2537-2541. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040514.

Referencias bibliográficas (y VI)

- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.