

Guía para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el adulto

Guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus in adults

Coordinadora: Carla Musso¹

Autores: Víctor Commendatore², Alejandro de Dios³, Alicia Elbert⁴, María Cristina Faingold⁵, Gustavo Frechtel⁶, Graciela Fuente⁷, Silvia Gorban de Lapertosa⁸, León Litwak⁹, Carla Musso¹, Martín Rodríguez¹⁰, Gabriela Rovira¹¹, Susana Salzberg¹², Hugo Sanabria¹³, Isaac Sinay¹⁴, María Yuma¹⁵

Compiladora: Andrea Morejón¹⁶

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus (DM) es una de las condiciones crónicas más prevalentes en el mundo que afecta a 537 millones de personas; el 90% de los casos corresponde a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo que representa un significativo desafío para los sistemas de salud.

Objetivos: a) actualizar la Guía de Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) publicada en 2016; b) proporcionar al equipo de salud una herramienta actualizada para optimizar el manejo terapéutico de las personas que viven con esta enfermedad, basada en la evidencia más reciente.

Materiales y métodos: se convocó a un grupo de expertos, miembros titulares de la SAD, para revisar la evidencia disponible y realizar una actualización de las recomendaciones para el tratamiento de la DM2. Se designó un responsable de redacción para la compilación final del documento.

Resultados: el manejo integral de la DM2 debe abordar no solo la alimentación y la actividad física, sino también aspectos claves del estilo de vida saludable como la cesación tabáquica, la abstinencia del consumo de alcohol, la higiene del sueño y la atención de la salud mental. Estos componentes constituyen la base de la terapéutica y deben considerarse en todas las etapas del tratamiento. La metformina sigue siendo un fármaco de primera línea, siempre que no existan contraindicaciones o intolerancia. En la selección del tratamiento farmacológico, es fundamental considerar la presencia de comorbilidades, especialmente la enfermedad cardiovascular. La presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o de factores de alto riesgo cardiovascular debe orientar a la priorización temprana de agentes como los agonistas del receptor de GLP-1, los cuales demostraron reducir los eventos cardiovasculares. En personas con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, los inhibidores de SGLT2 se recomiendan porque su eficacia y seguridad en estos contextos están ampliamente respaldadas por la evidencia. Por otro lado, la presencia de obesidad debe orientar la elección de fármacos que no solo controlen la glucosa, sino que también favorezcan la pérdida de peso. Los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2 tienen efectos beneficiosos en este aspecto. Es importante destacar que todas las clases de fármacos anti-diabéticos, incluidos la insulina y sus análogos, pueden usarse como monoterapia o en combinación, respetando las contraindicaciones específicas y evitando el uso concomitante de fármacos con mecanismos de acción redundantes. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente cada 3-6 meses para evitar la inercia terapéutica y asegurar la optimización del control.

ABSTRACT

Introduction: diabetes mellitus (DM) is one of the most prevalent chronic conditions worldwide, affecting 537 million people; 90% of cases are type 2 diabetes mellitus (T2DM), which represents a significant challenge for health systems.

Objectives: a) to update the Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Guidelines of the Argentine Diabetes Society (SAD), published in 2016; b) to provide healthcare providers with an updated tool to optimize the therapeutic management of people living with this disease, based on the latest evidence.

Materials and methods: a group of experts, full members of the SAD, was convened to review the available evidence and update the recommendations for the treatment of T2DM. A responsible editor was designated for the final compilation of the document.

Results: comprehensive management of T2DM should address not only diet and physical activity, but also key aspects of a healthy lifestyle such as smoking cessation, abstinence from alcohol consumption, sleep hygiene, and mental health care. These components constitute the basis of therapy and should be considered at all stages of treatment. Metformin remains a first-line drug, provided there are no contraindications or intolerance. When selecting pharmacological treatment, it is essential to consider the presence of comorbidities, especially cardiovascular disease. The presence of atherosclerotic cardiovascular disease or high cardiovascular risk factors should guide early prioritization of agents such as GLP-1 receptor agonists, which have been shown to reduce cardiovascular events. In people with heart failure or chronic kidney disease, SGLT-2 inhibitors are recommended because their efficacy and safety in these settings are widely supported by evidence. Furthermore, the presence of obesity should guide the choice of drugs that not only control glucose but also promote weight loss. GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors have beneficial effects in this regard. It is important to emphasize that all classes of antidiabetic drugs, including insulin and its analogues, can be used as monotherapy or in combination, respecting specific contraindications and avoiding the concomitant use of drugs with redundant mechanisms of action. Treatment should be periodically re-evaluated every 3–6 months to avoid therapeutic inertia and ensure optimal control.

Conclusiones: los algoritmos propuestos sintetizan las recomendaciones actualizadas, y reflejan el avance en la evidencia científica, incorporando nuevas terapias y estrategias, y orientando la toma de decisiones sobre el tratamiento de la DM2 con un enfoque integral.

Conclusions: the proposed algorithms synthesize updated recommendations and reflect advances in scientific evidence, incorporating new therapies and strategies, and guiding decision-making regarding the treatment of type 2 diabetes with a comprehensive approach.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (29-66)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (29-66)

- ¹ Coordinadora de Diabetes, Hospital Universitario, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Director de la Maestría en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes-Universidad Nacional del Nordeste (SAD-UNNE), Corrientes, Argentina
- ³ Fellow de la División Nutrición del Hospital de Clínicas José de San Martí, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Directora del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA), Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Profesor Titular del Departamento de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Director de Docencia e Investigación, Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Consultora de la Unidad de Nutrición y Diabetes, Hospital Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁸ Profesora Titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina
- ⁹ Profesor Consulto del Instituto Universitario del Hospital Italiano, Médico Asociado del Servicio Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁰ Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Cuyo, Mendoza, Argentina
- ¹¹ Coordinadora de Endocrinología y Diabetes, Hospital Materno Infantil de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹² Directora del Departamento de Investigaciones Clínicas, Instituto Centenario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹³ Jefe del Programa de Prevención Cardiovascular y de la Unidad de Diabetes, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁴ Asesor de la Unidad de Diabetes, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁵ Médica de Planta, Centro de Diabetes y Enfermedades Asociadas, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

- ¹⁶ Médica Endocrinóloga, Unidad Metabólica-Diabetes, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Carla Musso
E-mail: mussocar@hotmail.com
Fecha de trabajo recibido: 20/1/2025
Fecha de trabajo aceptado: 26/2/2025

Conflictos de interés: el Dr. Alejandro de Dios recibe honorarios por investigación de parte de los laboratorios Eli Lilly, Novo Nordisk y Boehringer Ingelheim. La Dra. María Cristina Faingold es oradora de los laboratorios Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Gador y Raffo, y miembro del consejo asesor de los laboratorios Novo Nordisk, Sanofi y Astra Zeneca. La Dra. María Yuma es oradora del laboratorio Boehringer Ingelheim. La dra. Silvia Gorban de Lapertosa es disertante del laboratorio Casasco. La Dra. Carla Musso se desempeña como disertante de los laboratorios Casasco, AstraZeneca, Sanofi, Novo Nordisk, Sigfried, Roemmers, Boehringer Ingelheim y Abbott. La Dra. Susana Salzberg es investigadora principal de protocolos de investigación de los laboratorios Eli Lilly y Novo Nordisk, y realiza actividades docentes del laboratorio Boehringer Ingelheim. La Dra. Alicia Albert es oradora de los laboratorios AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Raffo y Baliarda, y se desempeña como investigadora principal en estudios de los laboratorios Novo Nordisk, AstraZeneca, Merck, Boehringer Ingelheim, Biosidus, Glaxo, Bayer y Abbie. La Dra. Gabriela Rovira recibe honorarios por actividades docentes y asesorías de los laboratorios Novo Nordisk, Sanofi, Abbott y Roche. El Dr. Hugo Sanabria se desempeña como disertante de los laboratorios AstraZeneca, Bagó, Boehringer Ingelheim, Casasco, Gador, Elea, Roemmers y Novo Nordisk. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las condiciones crónicas más prevalentes en el mundo que afecta a 537 millones de personas; el 90% de los casos corresponde a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo que representa un significativo desafío para los sistemas de salud. A medida que la investigación avanza y se desarrollan nuevas terapias, es fundamental que los profesionales de la salud se mantengan actualizados acerca de las mejores prácticas y los enfoques innovadores en el tratamiento de esta enfermedad.

Esta guía de actualización se diseñó para repasar la evidencia disponible y profundizar en los más recientes hallazgos y estrategias en el manejo

integral y transdisciplinario de la DM2. A través de una revisión exhaustiva de la literatura actual, así como de las recomendaciones de las principales organizaciones de salud y sociedades científicas, se ha recopilado valiosa información para aplicar en la práctica clínica diaria. Su objetivo es proporcionar las herramientas necesarias para optimizar el tratamiento de las personas que viven con DM2 y mejorar los resultados de salud.

ENFOQUE INTEGRAL DE BIENESTAR EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

El término “enfoque integral de bienestar en diabetes mellitus tipo 2” (EIDB) propone un abordaje multidimensional que trasciende los simples cam-

bios de estilo de vida, integrando de manera equilibrada aspectos emocionales, sociales y conductuales. No se trata solo de modificar hábitos, sino de construir un enfoque sostenible que se adapte a las necesidades individuales. Su objetivo principal es promover una mejora significativa en la calidad de vida y en los resultados de salud. Dentro del EIBD, la educación diabetológica para el automanejo (EDAM) es un pilar fundamental, ya que proporciona a las personas las herramientas necesarias para comprender su condición, tomar decisiones informadas y adoptar cambios sostenibles en su estilo de vida.

Educación diabetológica para el automanejo

La EDAM empodera a las personas con DM al proporcionarles las herramientas para tomar decisiones informadas de autocontrol¹. La EDAM debe enfocarse en la persona, y ubicarla a ella y a su familia en el centro del modelo de atención, trabajando en colaboración con el equipo de salud. La atención centrada en la persona es respetuosa, y responde a las preferencias, necesidades y valores individuales y culturales². Se recomienda:

- Alentar a todas las personas con DM o a sus cuidadores (en caso que la persona con DM no pueda realizar su autocuidado) a participar en la EDAM para facilitar la toma de decisiones informadas, las conductas de autocuidado, la resolución de problemas y la colaboración activa con el equipo de atención médica.
- Los momentos en que debe implementarse son al diagnóstico, cuando no se cumplen los objetivos del tratamiento, cuando se desarrollan complicaciones (médicas, físicas y psicosociales) y cuando ocurren transiciones en la vida o de la atención.
- La EDAM debe ser culturalmente sensible y responder a las preferencias, necesidades y valores individuales.
- La educación y el apoyo deben documentarse y ponerse a disposición de los miembros de todo el equipo de atención de DM.
- Puede considerarse brindar la EDAM a través de telemedicina y/o intervenciones digitales para abordar las barreras de acceso y mejorar la satisfacción.
- Debe incluir los determinantes sociales de la salud de la población diana en la orientación del diseño y la prestación de servicios con el objetivo final de lograr la equidad en salud en todas las poblaciones.
- La duración de la EDAM deberá ser de no menos de 10 horas en todas las personas con DM. Deberá realizarse preferentemente dentro del primer año del diagnóstico, o en cualquier momento, sea cual fuere el tiempo de evolución de la enfer-

medad en quienes no la hayan recibido. En personas con DM con mal control metabólico o en quienes se efectúen cambios en el tratamiento se aconseja realizar un refuerzo de 2 horas/año.

- El formato de la EDAM puede ser individual o grupal, o bien la combinación de ambos. La modalidad debería ser participativa, interactiva, con un currículum estructurado, con objetivos generales y específicos³.

El EIBD es un modelo que enfatiza la atención integrada en pilares esenciales como: **A**limentación, **C**esación tabáquica, **A**ctividad física, salud del **S**ueño, consumo responsable de **A**lcohol y el abordaje de la **D**epresión. Proponemos como nemotecnia "**ACÁ SAD**".

Alimentación

Un adecuado plan de alimentación en personas con DM2 puede igualar o superar el control glucémico que se puede lograr con medicamentos para reducir la glucemia en el corto plazo, y es útil para mantener el control⁴. Las estrategias de modificación del estilo de vida demostraron su impacto en el mundo real fuera de las condiciones altamente controladas de los ensayos clínicos⁵.

Se comprobó que la remisión de la DM2 se puede lograr a través del plan de alimentación⁶, lo que ha dado lugar a un cambio importante en la comprensión científica de la fisiopatología de la DM2, desde una enfermedad que antes se creía progresiva e irreversible a una que se puede controlar hasta lograr su remisión⁷.

Los objetivos de la terapia nutricional para todas las personas con DM son⁸:

- Promover y apoyar patrones de alimentación saludables, haciendo hincapié en una variedad de alimentos ricos en nutrientes, en porciones adecuadas, para mejorar la salud general. Además, incluye: a) alcanzar y mantener los objetivos de peso corporal; b) conseguir los objetivos individualizados de glucemia, presión arterial y lípidos; c) retrasar o prevenir las complicaciones de la DM.
- Abordar las necesidades nutricionales individuales en función de las preferencias personales y culturales, la alfabetización en salud, el acceso a alimentos saludables, la voluntad y capacidad de realizar cambios de conducta, y las barreras existentes para el cambio.
- Mantener el placer de comer, proporcionando mensajes sin prejuicios sobre las opciones de alimentos, limitando las opciones de alimentos solo cuando lo indique la evidencia científica.

- Brindar a una persona con DM las herramientas prácticas para desarrollar patrones de alimentación saludables, en vez de centrarse en macronutrientes, micronutrientes o alimentos individuales.

Peso

Es fundamental un peso saludable, tanto para prevenir como para controlar la DM2. Un patrón de ingesta de alimentos que mitigue el riesgo de DM2 incluye el consumo habitual de verduras, frutas, legumbres, cereales integrales y productos lácteos como yogur y nueces. La pérdida de peso se relaciona con un mejor control glucémico: cuanto mayor sea la pérdida de peso, mayor será la mejora en la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Se recomienda un objetivo de pérdida de peso del 5-7% del peso corporal en las personas con sobrepeso u obesidad para obtener beneficios metabólicos, mientras que una pérdida de peso del 15% puede modificar la enfermedad con la posibilidad de lograr remisión de la DM2^{4,9}.

El ensayo Look-AHEAD (*Action for Health in Diabetes*) comparó dos intervenciones en personas con DM2: un programa intensivo de pérdida de peso que se centró en la modificación del estilo de vida (reducción de la ingesta energética con una dieta baja en grasas, aumento de la actividad física [AF] y apoyo conductual) y un grupo de control que recibió atención estándar. Al final del primer año se logró una mayor pérdida de peso en el grupo de intervención, con una diferencia neta de -7,9% (IC 95%: -8,3% a -7,6%). Aunque con el tiempo la pérdida de peso se redujo, la diferencia neta al cuarto año fue de -3,9% (IC 95%: -4,4% a -3,5%)¹⁰.

En cambio, en el *Diabetes Remission Clinical Trial* (DIRECT), con dieta más déficit energético, las proporciones de macronutrientes fueron intrascendentes, ya que >50% de la energía provenía de carbohidratos⁷. Una revisión reciente concluyó que el control del peso en la DM2 mediante dietas hipocalóricas no depende de ningún perfil de macronutrientes en particular¹¹.

Carbohidratos

La evidencia indica que las dietas bajas en carbohidratos tienen beneficios que se mantienen en el tiempo^{12,13}. Las dietas bajas en carbohidratos parecen ser generalmente seguras y bien toleradas en el corto plazo. No obstante, las preocupaciones a largo plazo se relacionan con el potencial perfil lipídico aterogénico^{14,15} y el déficit de micronutrientes, no siendo recomendadas para personas con enfer-

medad renal crónica (ERC) ni embarazadas. Existen diferentes categorizaciones de la ingesta de carbohidratos, pero una clasificación útil se basaría en la ingesta total de energía de 2000 kcal/día¹⁶ (Tabla 1).

La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda consumir entre el 45-65% de la energía en forma de carbohidratos¹⁷. Se debe enfatizar el consumo de verduras sin almidón, minimizar los azúcares agregados y los granos refinados, y elegir alimentos integrales en vez de alimentos altamente procesados en la medida de lo posible. La reducción de la ingesta general de carbohidratos para las personas con DM ha demostrado la mayor evidencia de mejora de la glucemia y puede aplicarse en una variedad de patrones de alimentación que satisfagan las necesidades y preferencias individuales.

A corto plazo, la restricción calórica mejora el control de la glucemia y la función de las células β , con la posibilidad de remisión de la DM2 observada con dietas muy bajas en calorías. El impacto del ayuno intermitente en el control glucémico sigue siendo menos claro. Deben tenerse presente los ayunos religiosos como Ramadán¹⁸ y Yom Kippur¹⁹.

Además, actualmente no se recomiendan planes de alimentación muy bajos en carbohidratos en personas con enfermedad renal (ER), ni en aquellas con o en riesgo de trastornos alimentarios, así como tampoco estos planes deben usarse en personas que toman inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT-2) debido al potencial riesgo de cetoacidosis^{20,21}.

Proteínas

No se recomienda reducir la cantidad diaria de proteína dietética por debajo de 0,8 g/kg de peso teórico, dado que no se alteran las medidas de glucemia ni los factores de riesgo cardiovascular (CV) ni la velocidad a la que disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG), pero una reducción mayor aumenta el riesgo de sarcopenia y desnutrición^{22,23}. Un metaanálisis de 13 ensayos clínicos demostró que reemplazar proteínas animales por proteínas vegetales conduce a pequeñas mejoras en la HbA1c y la glucemia en ayunas en personas con DM2²⁴.

Grasas

Múltiples estudios que incluyen a personas con DM2 demostraron que un patrón de alimentación mediterráneo puede mejorar tanto el control de la glucemia como los lípidos en sangre²⁵⁻²⁸. El patrón mediterráneo contempla el consumo de frutas y verduras frescas, cereales integrales, le-

gumbres y frutos secos/semillas, aceite de oliva como principal fuente de grasa y cantidades de bajas a moderadas de pescado, huevos y aves de corral, mientras que limita la ingesta de azúcares añadidos, bebidas azucaradas, sodio, alimentos altamente procesados, carbohidratos refinados, grasas saturadas y carnes grasas o procesadas.

Sodio

Se recomienda a las personas con DM que limiten el consumo de sodio a <2300 mg/día (<5 g de sal)¹⁷. En general, no se recomienda una restricción <1500 mg (<3,75 g de sal), incluso para aquellas con hipertensión arterial^{29,30}.

Micronutrientes y suplementos

Sin una deficiencia subyacente, no hay beneficio de los suplementos herbales o no herbales (es decir, vitaminas o minerales) para las personas con DM^{17,31}. La suplementación antioxidante rutinaria (como de vitaminas E y C) no se recomienda debido a la falta de evidencia de eficacia y la preocupación relacionada con la seguridad a largo plazo. Según un informe del Estudio de Resultado del Programa de Prevención de la DM, la metformina está asociada con la deficiencia de vitamina B12, por lo que se sugiere la realización de pruebas periódicas de los niveles de vitamina B12 en personas que toman metformina, en particular en aquellas con anemia o neuropatía periférica^{32,33}.

Edulcorantes no nutritivos

Es mejor elegir agua que bebidas edulcoradas. Las personas con sobrepeso u obesidad y DM2 podrían optar por consumir de forma moderada productos edulcorados para no sentirse privadas. Se recomienda evitar la ingesta de azúcar y de bebidas azucaradas, con o sin el uso de edulcorantes no nutritivos (ENN)³⁴.

Ingesta de carbohidratos	Cantidad de carbohidratos	
	g/día	% total de energía
Muy baja*	20-50	≤ 10
Baja	>50 y <130	>10 <26
Moderada	130-230	26-45
Alta	>230	>45

* Ingesta de carbohidratos ≤10% del aporte energético, también conocida como dieta cetogénica, diseñada para estimular la cetosis nutricional fisiológica, en la que el cuerpo comienza a utilizar la grasa en vez de la glucosa como combustible metabólico.

Tabla 1: Categorización de la ingesta según la cantidad de carbohidratos.

Cesación tabáquica

El consumo de tabaco constituye un riesgo significativo para las personas con DM que incrementa notablemente la probabilidad de complicaciones micro y macrovasculares. En los fumadores con DM, el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV)³⁵ aumenta de manera considerable dado el impacto del tabaquismo en la inflamación sistémica y el daño vascular. Un metaanálisis demostró que fumar cigarrillos está significativamente asociado con un mayor riesgo relativo (RR) de eventos de ECV (RR:1,44), mortalidad por todas las causas (RR: 1,55) y mortalidad por ECV (RR: 1,49) en personas con DM2³⁶. El tabaquismo y la DM juntos pueden aumentar el riesgo de mortalidad por cáncer³⁷.

A nivel microvascular, el tabaquismo agrava las complicaciones diabéticas. Aumenta el riesgo de desarrollar albuminuria³⁸, acelera la progresión hacia la nefropatía diabética³⁹ e incrementa la incidencia de neuropatía diabética^{40,41} en comparación con los no fumadores. Aunque la relación directa entre el tabaquismo y la retinopatía diabética no está claramente establecida, sí se sabe que el tabaquismo aumenta el riesgo de maculopatía senil, una de las principales causas de ceguera. Además, el tabaquismo puede empeorar significativamente el control glucémico al incrementar la resistencia a la insulina, dificultando el manejo de la DM. Este efecto, sumado al impacto vascular del tabaco, subraya la necesidad crítica de la cesación tabáquica en personas con DM para prevenir complicaciones y mejorar los resultados de salud a largo plazo.

Los fumadores con DM suelen asociar ciertas variables clínicas y conductuales desfavorables como menor adherencia de inmunizaciones, mayor HbA1c, menor frecuencia de AF y de automonitoreo glucémico capilar y, por lo tanto, el fumador representa una población vulnerable en la que se debe trabajar con énfasis en muchos aspectos, además de inducir fuertemente el abandono del hábito tabáquico⁴².

Es fundamental preguntar rutinariamente acerca del consumo de tabaco y brindar asesoramiento sobre sus riesgos y la motivación para dejarlo. Se pueden considerar intervenciones conductuales para la cesación como: a) terapia cognitivo-conductual (TCC) para cambiar hábitos y reducir el impulso de fumar; b) programas de apoyo grupales o individuales; c) intervenciones farmacológicas: fumar dentro de los 30 minutos posteriores a levantarse o un consumo >20 cigarrillos por día

indica un nivel de dependencia que podría beneficiarse significativamente con medicación antitabáquica como la terapia de reemplazo de nicotina (chicles, parches, caramelos), y medicamentos como bupropión y vareniclina que demostraron ser efectivos y seguros en personas con DM.

Actividad física

La AF es un componente fundamental en el manejo de la DM2, con múltiples estudios que respaldan su eficacia en la reducción de las complicaciones CV y la mortalidad general. Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales encontró que niveles altos de AF se asocian con una reducción en la incidencia de ECV, mortalidad por ECV y complicaciones microvasculares en individuos con DM. Incluso niveles de AF por debajo de las recomendaciones estándar mostraron beneficios significativos⁴³.

El estudio Whitehall II, con un seguimiento de 27 años, demostró que la AF de moderada a vigorosa se asocia con una reducción en la mortalidad por todas las causas y por ECV en personas con DM2. La AF posdiagnóstico de DM2 también mostró beneficios significativos en la reducción de la mortalidad⁴⁴.

La AF debe ser parte integral del manejo de la DM2, destacando que las intervenciones estructuradas de ejercicio de al menos 8 semanas pueden reducir la HbA1c en un promedio de 0,66%, incluso sin cambios significativos en el índice de masa corporal (IMC). Asimismo, se recomienda una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia para maximizar los beneficios en el control glucémico y la salud CV⁸.

El consumo máximo de oxígeno (VO2Máx) es una medida clave de la aptitud cardiorrespiratoria y se ha identificado como un predictor significativo de riesgo CV y mortalidad, más allá de lo que predicen muchos factores de riesgo convencionales. El *Metabolic Equivalent of Task* (MET) es una medida que se emplea para medir la intensidad de la AF, lo que permite comparar diferentes tipos de ejercicios en función de cuánta energía requieren en comparación con estar en reposo. Un MET

se define como el consumo de oxígeno en reposo, que es aproximadamente 3,5 ml/kg/min. El aumento de 1 MET se asocia con una reducción del 12% del riesgo de mortalidad en hombres con DM2 en forma independiente del IMC⁴⁶.

Las ecuaciones de predicción del VO2Máx pueden proporcionar estimaciones similares a las medidas directamente. Como métrica de seguimiento, proponemos la estimación del *fitness* cardiorrespiratorio (VO2Máx) a través de la herramienta *World Fitness Level* (<https://www.worldfitnesslevel.org/#/>)⁴⁷.

La reducción del comportamiento sedentario a través de la AF no estructurada puede ofrecer beneficios significativos para las personas con DM2. La evidencia sugiere que interrumpir períodos prolongados de sedentarismo con breves episodios de AF ligera, como caminar o realizar ejercicios de resistencia simples, puede mejorar los marcadores de riesgo cardiometabólico posprandial como la glucemia, la insulinemia, el péptido C y los triglicéridos⁴⁵.

Según la literatura científica disponible, no se recomienda una evaluación médica previa al ejercicio para la mayoría de las personas que planean participar en actividades físicas de baja a moderada intensidad, como caminar a paso ligero, a menos que presenten síntomas o signos de ECV. La prueba de esfuerzo previa al ejercicio en adultos asintomáticos con DM2 y sin alteraciones significativas del electrocardiograma (ECG) de base es un tema debatido, ya que algunos estudios, como el *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics* (DIAD), no han demostrado que dicha prueba reduzca los eventos CV. Las alteraciones en el ECG que justifican la realización de pruebas cardíacas antes de iniciar un programa de ejercicio son: signos de necrosis o isquemia, arritmias ventriculares, anomalías en el segmento ST-T, presencia de un bloqueo de rama izquierda o preexcitación. Se recomienda una evaluación más exhaustiva para aquellos con complicaciones como neuropatía autonómica severa, neuropatía periférica severa o retinopatía proliferativa, antes de iniciar un programa de ejercicio.

Tipo	Ejemplos	Intensidad	Frecuencia	Duración	Progresión
Aeróbico	Caminar, trote, bicicleta, natación, actividades acuáticas, remo, baile, entrenamiento intervalado	Moderada: 40-59% del VO2Máx o de la FCR o RPE 11-12. Vigorosa: 60-89% del VO2Máx o de la FCR o RPE 14-17	3-7 días/semana con no más de 2 días consecutivos sin actividad	Mínimo 150-300 minutos por semana de moderada actividad o 75-150 minutos de actividad vigorosa o una combinación equivalente	Depende del estado físico basal, edad, peso, salud y objetivos individuales. Se recomienda una gradual progresión en la intensidad y el volumen
Fuerza	Pesas, máquinas, bandas elásticas, propio peso como resistencia: 8-10 ejercicios ocupando grupos musculares mayores	Moderada: 50-60% de 1RM Vigorosa: 70-85% de 1RM	2-3 días/semana, pero nunca en 2 días consecutivos	10-15 repeticiones por serie y 1-3 series por ejercicio	Según se tolere, primero incrementar la fuerza, luego el número de series y posteriormente aumentar la frecuencia
Flexibilidad	Elongaciones estáticas, dinámicas o propioceptivas; ejercicios de equilibrio, yoga o Tai Chi aumentan el rango de movimiento	Estirar hasta sentir una ligera tensión, que se sienta un estiramiento leve pero cómodo, sin causar dolor ni molestias significativas	>2-3 días/semana, usualmente realizarlo cuando los músculos y articulaciones estén ya precalentados	10-30 segundos por estiramiento estático o dinámico; 2-4 repeticiones de cada una	Según se tolere, se puede aumentar el rango de estiramiento tanto que no genere dolor
Equilibrio	Ejercicios de resistencia del cuerpo inferior y core. Yoga y Tai Chi también mejoran el equilibrio	Sin intensidad específica	>2-3 días/semana	Sin duración definida	Según se tolere, debe realizarse con cuidado para minimizar el riesgo de caídas

Repetición máxima (RM): máximo peso que se puede levantar en una única repetición. Frecuencia cardíaca (FC) de reserva: diferencia entre la FC máxima (FCM) y la FC en reposo (FCR). Por ejemplo, si la FCM es de 180 latidos por minuto (lpm) y la FCR es 60 lpm, la FC de reserva sería 120 lpm. Escala de percepción subjetiva del esfuerzo escala Borg (RPE): va de 6 a 20, donde 6 indica ningún esfuerzo y 20 el esfuerzo máximo. Cada número corresponde al esfuerzo percibido y se relaciona con la FC (por ejemplo, un valor de 13 equivale aproximadamente a 130 lpm).

Tabla 2: Recomendaciones para la realización de actividad física⁴⁶.

Sueño

Los trastornos del sueño, como la apnea obstructiva del sueño (AOS), el insomnio y el síndrome de piernas inquietas, son más comunes en las personas con DM2. Estos trastornos no solo son prevalentes, sino que también se asocian con un control glucémico deficiente y un mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares⁴⁸. Además, la duración del sueño tiene una relación en forma de "U" con el riesgo de desarrollar DM2, siendo 7-8 horas (h) de sueño por noche la cantidad óptima para minimizar el riesgo⁴⁹.

La TCC para el insomnio y la educación sobre la higiene del sueño demostraron mejorar la calidad del sueño y, potencialmente, el control glucémico. También se ha observado que la regularidad del sueño, además de su duración y calidad, es crucial, ya que la irregularidad en los patrones de sueño se asocia con un mayor riesgo de desarrollar DM2⁵⁰.

Alcohol

En estas guías no se recomienda el consumo de alcohol. En caso de consumirlo, no exceder los límites diarios recomendados: una bebida al día para las mujeres adultas y dos bebidas al día para los hombres adultos (una bebida equivale a 350 ml de cerveza o 150 ml de vino o 45 ml de whisky). Se recomienda a los abstemios que no comien-

cen a beber, ni siquiera con moderación, con el único fin de mejorar los resultados de salud.

Se sugiere educar a las personas con DM sobre los riesgos potenciales de hipoglucemia en aquellos que usan insulina o secretagogos, y el aumento de peso o hiperglucemia en caso de consumo excesivo. Se debe enfatizar la importancia de controlar la glucosa después de beber bebidas alcohólicas para reducir el riesgo de hipoglucemia⁸.

El consumo, aún moderado de alcohol en individuos con MAFLD (*metabolic associated fatty liver disease*), se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar DM2⁵¹. Incluso, el consumo de bajo a moderado de alcohol puede aumentar el riesgo de fibrosis hepática en individuos con MAFLD y DM2⁵².

Depresión

La relación entre la depresión y la DM2 es bidireccional y compleja. La depresión es más prevalente en personas con DM2, y su presencia puede llevar a un peor control glucémico, mayor riesgo de complicaciones diabéticas y aumento de la mortalidad. Por otro lado, tener DM2 también incrementa el riesgo de desarrollar depresión, lo que puede deberse a factores como la carga de la enfermedad, el estrés asociado al manejo de la DM y posibles alteraciones neurohormonales⁵³⁻⁵⁵.

El abordaje de la depresión en personas con DM2 debe ser multidisciplinario, integrando la atención psicológica con el manejo de la DM. Se recomienda un enfoque de atención colaborativa y centrada en la persona, el cual ha demostrado mejorar los resultados tanto en la depresión como en el manejo de la DM.

Las intervenciones que combinan la AF y la educación en DM evidenciaron beneficios en la

reducción de síntomas depresivos y en el control de la HbA1c, las intervenciones efectivas incluyen la TCC, que ha demostrado mejorar tanto los síntomas depresivos como el control glucémico⁵⁶. Los antidepresivos, particularmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pueden ser útiles y han mostrado beneficios en el control glucémico independiente de su efecto sobre la depresión.

Recomendaciones

Alimentación	<i>Terapia nutricional</i>	<i>Se recomienda un programa de terapia nutricional médica individualizada según sea necesario para lograr los objetivos del tratamiento brindado por un/a nutricionista con experiencia en el cuidado de la DM</i>
	<i>Balance energético</i>	<i>En todos los casos de sobrepeso u obesidad, se recomienda una modificación del comportamiento para lograr y mantener una pérdida de peso mínima del 5%</i>
	<i>Carbohidratos</i>	<i>45-50% del valor calórico total. Fuentes de carbohidratos mínimamente procesadas, ricas en nutrientes y fibra (al menos 14 g de fibra/1000 kcal). Evitar bebidas azucaradas y alimentos con azúcar agregada</i>
	<i>Proteínas</i>	<i>Se recomienda una ingesta de no menos de 0,8 g/kg/día. Reemplazar proteínas animales por vegetales tiene efectos beneficiosos</i>
	<i>Grasas dietarias</i>	<i>Aconsejar un plan con un patrón de alimentación mediterráneo</i>
	<i>Micronutrientes y suplementos herbales</i>	<i>No se recomiendan suplementos dietéticos con vitaminas, minerales, hierbas o especias. No se aconseja la suplementación con betacaroteno</i>
	<i>Sodio</i>	<i>Limitar el consumo de sodio a <2300 mg/día (<5 g/sal por día)</i>
	<i>Edulcorantes no nutritivos</i>	<i>Se recomienda beber agua. Uso moderado de ENN como reemplazo de productos endulzados con azúcar</i>
Cesación tabáquica		<i>Evaluar en cada visita médica y aconsejar la cesación tabáquica. Contrato de salud para dejar de fumar</i>
Actividad física		<i>Se recomienda una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia para maximizar los beneficios en el control glucémico y la salud cardiovascular (ver Tabla 2)</i>
Sueño		<i>Evaluar la forma rutinaria sobre los trastornos del sueño, especialmente la AOS, usando herramientas de cribado (como cuestionario STOP-Bang) y derivar a especialistas en medicina del sueño cuando sea necesario. Aconsejar la implementación de hábitos que promuevan un buen sueño, como mantener un horario de sueño consistente, crear un ambiente propicio para dormir, limitar el consumo de cafeína por la tarde y evitar el uso de dispositivos antes de acostarse</i>
Alcohol		<i>En caso de consumir alcohol, se aconseja no exceder los límites diarios recomendados (1 bebida al día para las mujeres adultas y 2 bebidas al día para los hombres adultos). Las personas con DM2 y MAFLD deben restringir al máximo el consumo de alcohol</i>
Depresión		<i>Enfoque integral, cribado anual regular de síntomas depresivos usando herramientas validadas como WHO-5 index o PHQ9. Considerar la evaluación de la depresión al momento del diagnóstico de complicaciones o cambios significativos en el estado médico de la persona</i>

Modificado y ampliado de referencia 8.

DROGAS QUE REDUCEN LA INSULINORRESISTENCIA (INSULINO-SENSIBILIZADORAS)

METFORMINA

Constituye la primera línea farmacológica en monoterapia, salvo contraindicación o efectos adversos. También es posible asociarla a fármacos con beneficio metabólico y hepato-reno-cardiocerebrovascular de acuerdo con las evidencias

disponibles en personas con patología manifiesta a estos niveles desde el diagnóstico de la DM2⁵⁷.

Mecanismos de acción e implicancias patogénicas

Es un agente insulinosensibilizador que actúa primariamente disminuyendo la producción hepática de glucosa y adicionalmente mejorando la sensibilidad periférica a la insulina, descendiendo un

35-40% la gluconeogénesis hepática y también la glucogenólisis; este efecto se traduce sobre todo en la reducción de la concentración de la glucosa plasmática de ayunas. A nivel molecular, activa la AMP-Kinasa (AMPK)⁵⁸. Esa activación, en situaciones de consumo de energía, resulta en la inhibición de la gluconeogénesis y el incremento de la oxidación de los ácidos grasos⁵⁹. Mejora además en un 18-22% la utilización periférica de glucosa a través de: a) el aumento de la captación periférica de glucosa a nivel del músculo esquelético como consecuencia de la traslocación del GLUT-4 y de la mejoría en la fosforilación del complejo IRS del receptor de insulina; b) el metabolismo no oxidativo de la glucosa a través de la síntesis de glucógeno; c) el metabolismo oxidativo de la glucosa a través de la glucólisis; d) el incremento posprandial del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) a través de un efecto directo y otro mediado por AMPK sobre las células L (Figura 1)⁶⁰.

Impacto metabólico

Reduce la HbA1c entre un 1,5-2% dependiendo de su valor inicial. Disminuye también los niveles circulantes de insulina; por su mecanismo de acción no genera hipoglucemia ni aumento de peso, y reduce los niveles circulantes de ácidos grasos libres y triglicéridos⁶¹.

Efectos sobre la masa y función de las células β

Disminuye la lipo y glucotoxicidad sobre el islote pancreático y mejora secundariamente la función de las células β pancreáticas.

Dosis

Se recomienda comenzar con una dosis de 500 a 850 mg, una o dos veces por día con las comidas principales. Después de 5-7 días, si no hay efectos indeseables gastrointestinales, se aumenta a 850 o 1000 mg dos veces por día. De aparecer intolerancia, se regresa a la dosis anterior y se intenta aumentar nuevamente *a posteriori*, o se cambia a la forma de liberación extendida o prolongada (XR o AP) que se ofrece en concentraciones de 500, 750 y 1000 mg. La dosis máxima efectiva es de 2000 mg/día, existiendo solo un aumento ligero de la eficacia con dosis de 2500 mg/día⁶².

Seguridad y precauciones

Debe analizarse su indicación teniendo en cuenta varios aspectos:

- Se pueden emplear dosis máximas con tasa de fil-

trado glomerular estimado (TFGe) >60 ml/min/1,73m². Si la TFGe es $>45-59$ ml/min/1,73m² se puede continuar con la dosis previa empleada, pero se debe iniciar con dosis no mayores de 1000 mg/día. Con TFGe $>30-44$ ml/min/1,73m² se aconseja no iniciar metformina y en aquellos que la empleaban, se puede continuar con dosis no mayores de 1000 mg/día. No indicarla con TFGe <30 ml/min/1,73m².

- En toda situación que lleve a la hipoxia tisular, como en la insuficiencia cardíaca (IC) descompensada, insuficiencia respiratoria, sepsis, etc.

- Insuficiencia hepática, incluyendo la hepatopatía alcohólica. Si bien la metformina no tiene metabolización hepática, puede incrementar la concentración plasmática de ácido láctico.

- En caso de abuso de alcohol porque puede provocar toxicidad hepática aguda⁶³.

- Debe tenerse en cuenta la posibilidad del déficit de vitamina B12 en las personas crónicamente tratadas con metformina⁶⁴.

- Un porcentaje de personas presenta intolerancia gastrointestinal que se reduce iniciando con las dosis bajas antes mencionadas y aumentando las mismas hasta los niveles requeridos de eficacia. Aproximadamente un 5% de las personas presenta intolerancia aún con dosis reducidas⁶⁵.

- Emplear con precaución en: a) adultos mayores de 80 años frágiles; b) si hubiera necesidad de administración intravenosa de agentes de contraste radiográficos; en este caso se debe suspender 24 h antes y reiniciar 24 h después; c) cirugías programadas de mediana o alta complejidad: se debe suspender 24 h antes y reiniciar 24 h después, recomendando mayor aporte de agua; d) cabe consignar que la acidosis láctica es una complicación extremadamente rara, menos de 1 caso/100.000 personas tratadas, pero potencialmente fatal que probablemente podría no adjudicarse a la metformina de tenerse en cuenta varias de las recomendaciones antes mencionadas.

- Interacciones de metformina con otros fármacos. Se ha informado que los inhibidores de la bomba de protones, la ciprofloxacina, la trimetoprima/sulfametoxazol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden disminuir su eliminación. La combinación de metformina con ciclosporina puede aumentar la toxicidad renal⁶⁶.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

La mayoría de los efectos sobre el sistema CV se debe a propiedades intrínsecas de la metformina, no

depende de la dosis y en gran parte no son secundarios a su efecto antihiperglucemiante. Se reconoce:

- Mejoría de: a) perfil lipídico con descenso de la concentración de triglicéridos, ácidos grasos libres, cLDL, c-VLDL, colesterol total y elevación del c-HDL, reducción de la PCSK9 y de VLDL rica en apoE⁶⁷; b) fibrinólisis y disminución de la hipercoagulabilidad por descenso del PAI-1, y de la agregación y adhesión plaquetaria; c) función diastólica, quizás por reducción en hipertrofia ventricular⁶⁸; d) función endotelial⁶⁹; e) marcadores de inflamación.

- Disminución (modesta) de la presión arterial. La metformina reduce los eventos macrovasculares en personas con DM2. En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) en monoterapia bajó un 36% la mortalidad y un 39% el infarto agudo de miocardio (IAM) en personas con DM2 y sobrepeso⁷⁰⁻⁷². En el Registro Nacional Danés la combinación de metformina (dual o triple) con agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) y/o iSGLT-2 fue la más efectiva para reducir la incidencia del compuesto de eventos cardíacos adversos mayores (MACE: muerte CV, IAM o *stroke* no fatales) y también de muerte por todas las causas⁵⁷.

- Modulación de la microbiota intestinal, lo que podría contribuir con los efectos metabólicos de la metformina⁷³.

- Inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo cual podría mediar no solo los efectos metabólicos de la misma, sino también reducir fenómenos inflamatorios y mejorar la función endotelial^{74,75}.

- En cáncer: estudios considerando variantes genéticas de líneas germinales que evaluaron los mecanismos de acción de la metformina antes citados (AMPK y GDF-15), confirmarían posibles efectos del fármaco en cáncer y ECV⁷⁶⁻⁷⁸.

En la Figura 2 se resumen algunos mecanismos que podrían explicar efectos benéficos de la metformina con impacto en órganos blanco.

En esa línea de beneficios potenciales CV podemos mencionar que, si bien un metaanálisis de 8 estudios no demostró que la metformina los tuviera⁸⁰, otro metaanálisis publicado 2 años después, de 40 estudios abarcando más de un millón de participantes con enfermedad coronaria, sugirió una reducción de mortalidad CV del 19% (RR 0,81; IC 95% 0,79-0,84) y de MACE del 17% (RR 0,83; IC 95% 0,78-0,89), con similares resultados para el subgrupo que además presentaba DM2⁸¹.

En personas con DM2 recién diagnosticada y alto o muy alto riesgo CV, una revisión bibliográfica reciente analizó la posibilidad de reemplazar la met-

formina como tratamiento de primera línea por arGLP-1 o iSGLT-2. Los autores mencionan que en los estudios pivotaes con objetivos CV de estas dos últimas drogas, un 75% de los participantes recibía metformina desde el inicio. Además, los análisis *post hoc*, comparando a quienes recibían metformina con quienes no la recibían, no arrojaron resultados concluyentes. Por ello, se plantea que no hay datos para excluir la asociación de metformina con antihiperglucemiantes cardioprotectores (doble o triple terapia)⁸² en el inicio terapéutico para DM2⁵⁹.

No podemos dejar de mencionar la atenuación de progresión de la ER diabética por sus acciones sobre la inflamación renal, el estrés oxidativo y la fibrosis⁸³, que quizás también pueden asociarse con efectos en la esteatosis hepática asociada a metabolopatía, por lo cual recientes guías conjuntas de las sociedades europeas de Hepatología, Diabetes y Obesidad plantean no discontinuar la metformina en esta última patología⁸⁴.

Metformina y embarazo en diabetes tipo 2

La metformina no presenta evidencias de teratogenicidad administrada en el primer trimestre de embarazo⁸⁵, pero atraviesa la barrera placentaria a partir del segundo trimestre⁸⁶. Por ello, las mujeres con DM2 con síndrome de ovario poliquístico que se embarazan con metformina deben mantenerla hasta la semana 12 de su embarazo⁸⁷. Considerando que existen algunos datos que hacen controversial el empleo de metformina en la gestación, se debe individualizar la decisión en cada caso y discutirlo con la gestante. Cuando se emplee metformina, se deben controlar los niveles de vitamina B12 y ácido fólico⁸⁸.

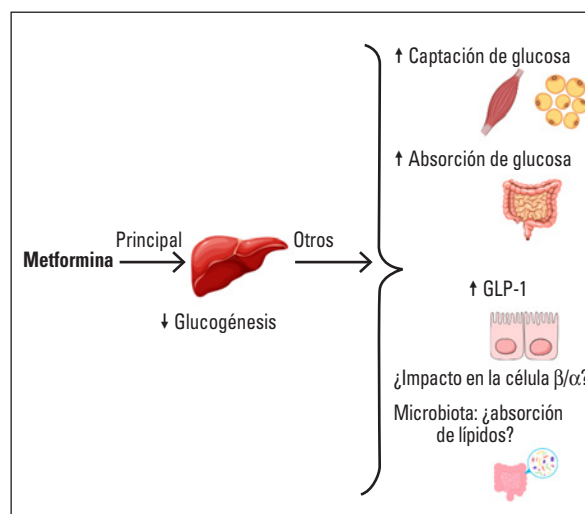
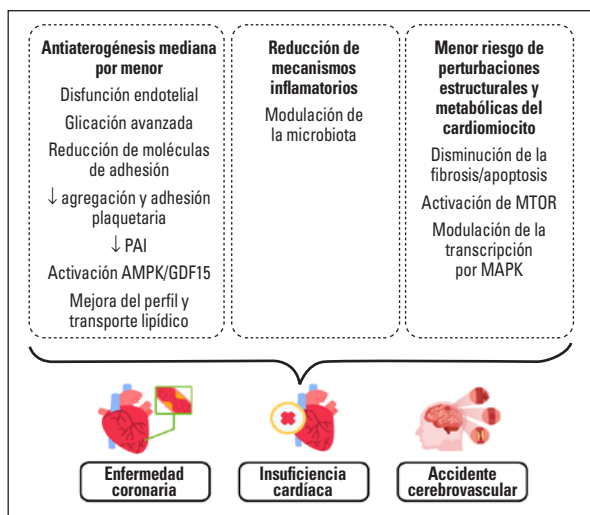


Figura 1: Metformina: síntesis de los principales mecanismos de acción metabólica.



Modificada y ampliada de referencia 79.

Figura 2: Metformina: otros mecanismos asociados a la misma con probable beneficio cardiovascular.

Recomendaciones

- Comenzar con metformina de no alcanzar las metas de control glucémico con el plan de alimentación, el ejercicio y la pérdida de peso, particularmente en casos de leve compromiso clínico y/o metabólico.
- Se debe iniciar con metformina en conjunto con cambios del estilo de vida, particularmente en casos en que se comprueba una prolongada evolución o un compromiso moderado del estado metabólico y/o clínico.
- Se puede utilizar como monodroga o en combinación con sulfonilureas (SUs), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), arGLP-1, meglitinidas, tiazolidinedionas (TZD), iSGLT-2, insulina y sus análogos.
- En caso de estar indicados medicamentos antihiperglucemiantes con efectos benéficos hepato-reno-cardiovasculares adicionales a la metformina desde el diagnóstico, se aconseja mantener la metformina, siempre que no existan contraindicaciones o intolerancia.

TIAZOLIDINEDIONAS

Las glitazonas (o TZD) son drogas orales utilizadas para el tratamiento de la DM2 con eficacia demostrada para reducir la glucosa. La TZD actualmente disponible en la Argentina es la pioglitazona.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción primario es aumentar la sensibilidad periférica a la insulina en el tejido adiposo y muscular, y secundariamente la sensibilidad hepática a la insulina. Al aumentar la sensibilidad periférica, favorecen la entrada de glucosa a los tejidos mediante su blanco terapéutico, el PPAR γ , receptor nuclear que al ser activado se transforma en un factor de transcripción que regula la expresión de genes cuyas moléculas metabolizan la glucosa en los tejidos periféri-

cos y en el hígado disminuyen la producción de glucosa^{89,90}.

Específicamente en el tejido adiposo aumentan la producción de adiponectina y disminuyen la expresión de TNF α y otras citoquinas proinflamatorias, constituyendo una acción antiinflamatoria. A nivel central, las TZD tienen una alta durabilidad de la respuesta glucémica, muy probablemente a través de un potente efecto en la preservación de la función de las células β ⁹¹.

Dosis

Inicialmente la pioglitazona se administra en dosis de 15-30 mg/día en una única toma y puede aumentarse hasta un máximo de 45 mg/día. En Argentina se la comercializa en comprimidos de 15, 30 y 45 mg, y de 15 mg asociada con 850 mg de metformina⁹².

Seguridad y precauciones

Las TZD presentan importantes efectos adversos a largo plazo que dependen de la dosis y la duración de su uso, lo que limita su utilización terapéutica⁹³. Producen incremento de peso por aumentar la grasa corporal, fundamentalmente la de localización periférica como parte de su mecanismo de acción⁹⁴. Un inconveniente significativo de las TZD es la retención de sodio y agua con el consiguiente riesgo de desarrollar o empeorar un cuadro de IC⁹⁵. Estos efectos adversos pueden mitigarse utilizando dosis bajas y combinando la terapia con TZD con otros medicamentos (iSGLT-2 y arGLP-1) que promueven la pérdida de peso y la excreción de sodio⁹⁶. Además, contribuyen a la pérdida de densidad ósea, lo que podría conducir a osteoporosis y fracturas^{97,98}.

En cuanto a las interacciones medicamentosas de la pioglitazona, en doble o triple terapia con SUs o en combinación con insulina, es frecuente la aparición de hipoglucemia. Se debe tener en cuenta que la combinación con insulina aumenta el riesgo de retención de líquidos y de IC. Asimismo, hay que considerar que la administración conjunta de pioglitazona con gemfibrozil o ketoconazol (inhibidores del citocromo P450) requeriría descenso en la dosis de la droga, y aumento si se administra con rifampicina (inductor del citocromo P450). Por otro lado, la administración de pioglitazona con AINEs puede aumentar el riesgo de edema.

Las contraindicaciones del uso de TZD incluyen a la IC o historia de IC (NYHA), grado I a IV, insuficiencia hepática, así como niveles de GPT (glutámico-pirúvico transaminasa) mayores a tres veces el límite superior normal.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

En un análisis recientemente publicado que involucró a 4037 sujetos (33,9% de los cuales tenía DM2) con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT), la pioglitazona redujo significativamente la recurrencia de ACV o IAM⁹⁹.

El estudio *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (RECORD) con rosiglitazona concluyó que la droga no presentaba mayor riesgo CV¹⁰⁰ y el *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive) demostró que la pioglitazona tiene un efecto protector en las ECV¹⁰¹. También un metaanálisis demostró que la pioglitazona logró reducir la recurrencia de ACV isquémico¹⁰².

Se han observado efectos beneficiosos sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con pioglitazona^{103,104}.

Un estudio publicado en 2024 tuvo como objetivo determinar el perfil de eficacia y seguridad de la pioglitazona en comparación con placebo en personas con DM2 con mal control bajo metformina y dapagliflozina. Los 366 participantes reclutados fueron divididos en tres ramas de tratamiento: 124 recibieron placebo, 118 15 mg de pioglitazona y 124 30 mg de pioglitazona. La edad media fue de 55,6 años y la duración media de la DM fue de 8,7 años. La HbA1c basal fue de 7,9%. Los sujetos fueron seguidos por 24 semanas; la HbA1c bajó significativamente en ambos grupos con pioglitazona 15 y 30 mg, -0,38% y -0,83%, respectivamente, en comparación con placebo. La proporción de participantes con niveles de HbA1c <7% fue significativamente mayor en ambos grupos con pioglitazona. Las tasas de eventos adversos no difirieron significativamente entre los grupos, lo que indica perfiles de seguridad favorables para la terapia de combinación triple con metformina, dapagliflozina y pioglitazona¹⁰⁵.

Recomendaciones

- En personas con DM2 sin contraindicaciones para el uso de la pioglitazona se puede considerar este fármaco en combinación con otros antihiper glucemiantes para alcanzar los objetivos de tratamiento glucémico, especialmente aquellas con comorbilidades como esteatosis hepática o antecedentes de ACV podrían beneficiarse con su uso.

DROGAS QUE AUMENTAN LA SECRECIÓN DE INSULINA (SECRETAGOGOS)

SULFONILUREAS

Mecanismo de acción

Esta familia de drogas aumenta la secreción de insulina uniéndose a receptores específicos asociados al canal de KATP dependiente, ubicado en la membrana de la célula β , denominados SUR (receptores de SUs). Su efecto es independiente de la concentración/metabolización de la glucosa, siendo su secuencia la siguiente: cierre de los canales de KATP $\rightarrow$ apertura de los canales de calcio (Ca^{2+}) voltaje-dependientes $\rightarrow$ aumento del Ca^{2+} citosólico $\rightarrow$ secreción de insulina. Existen dos tipos de estos receptores: SUR-1 pancreáticos y SUR-2 extrapancreáticos. Las SUs, en especial las de última generación, tienen afinidad solo por los SUR-1, por lo que en la práctica clínica no habría efectos extrapancreáticos significativos¹⁰⁶.

Impacto glucémico

El descenso de la HbA1c inducido por diferentes drogas depende de su nivel inicial; en lo correspondiente a las SUs, estas presentan un amplio rango de reducción que oscila entre 0,9 y 2,5%, con una media de 1,5%¹⁰⁷.

Encontramos que, en la guía de la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE)¹⁰⁸, en la de la *International Diabetes Federation* (IDF)^{107,109} y en la de la ADA⁸⁷, figuran como opción de tratamiento en relación con su accesibilidad por costos y como posible opción en personas sin complicaciones cardíacas o renales. También figuran como droga de segunda o eventualmente de primera línea en la Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DM2 del Ministerio de Salud de la Nación¹¹⁰. Podríamos concluir que ninguna de las guías de tratamiento actuales de la DM2 excluye a esta familia de drogas, aunque hacen referencia respecto de usar preferentemente las de última generación y no recomendar el uso de glibenclamida¹¹⁰.

Efectos sobre la masa y función de las células β

La hiperglucemia crónica y ciertos ácidos grasos lesionan a las células β marcadas genéticamente para fallar. El aumento de la apoptosis, la disminución tanto de la replicación como de la neogénesis están en relación con la glucotoxicidad y la lipo-

toxicidad, pero también genes como los TCF7L2, KCNJ11, INS y los reguladores del GLUT-2 aumentan el riesgo de degradación. Por otro lado, se describen las mutaciones en la CYP2C9 en relación con CYP 450 con mayor tendencia a las hipoglucemias y a alcanzar una HbA1c <7% con bajas dosis de SUs y menor falla secundaria. Según la genética particular de cada individuo, la misma medicación puede comportarse de manera diferente¹¹¹. En algunos ensayos clínicos se ha observado que algunas SUs incrementan el cociente proinsulina/insulina, un marcador del grado de exigencia funcional ("estrés") de las células β , pero no se ha demostrado que esto implique progresión en su deterioro¹¹².

Dosis

Las dosis recomendadas son: a) gliclazida: en su formulación habitual, dosis máxima de 320 mg/día y en la de liberación modificada (MR) hasta 120 mg (4 comprimidos de 30 mg o 2 de 60 mg); b) glimepirida: dosis máxima 8 mg/día; c) glipizida: hasta 15 mg/día. No se recomienda el uso de clorpropamida y glibenclamida por su alto riesgo de hipoglucemias.

Seguridad y precauciones

En las personas con DM2 tratadas con glimepirida versus linagliptina se observó modesta ganancia temprana de peso, que se mantuvo a través del estudio, con una media de la diferencia entre grupos de -1,54 kg (IC 95%, -1,80 a -1,28)¹¹³.

En el *Glucemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study* (GRADE)¹¹⁴ hubo mayor riesgo de hipoglucemias en la rama tratada con glimepirida ($p < 0,01$), aunque fueron solo 28 casos en 1250 participantes en 6 años de seguimiento. La gliclazida tiene el menor riesgo de hipoglucemias dentro de este grupo, aumentando escalonadamente con glipizida, glimepirida, clorpropamida y glibenclamida¹¹⁵.

En relación con las interacciones medicamentosas que presentan hay que considerar: a) aumentan el riesgo de hipoglucemia: alcohol, insulina, acarbosa, metformina, TZD, iDPP4, arGLP-1, betabloqueantes, fluconazol, miconazol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas H2, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), sulfamidas, claritromicina y AINEs; b) aumentan el riesgo de hiperglucemia: danazol, clorpromazina, glucocorticoides y estimulantes β 2.

Las SUs pueden potenciar la anticoagulación durante tratamientos concomitantes con warfarina.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

El *CARDiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINAgliptin* (CARMELINA) en adultos con DM2 y alto riesgo CV y renal, proporcionó datos indirectos sobre la seguridad CV de la glimepirida¹¹⁶. Posteriormente se desarrolló el *CARDiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes* (CAROLINA), cuyo objetivo fue evaluar MACE en personas con DM2 de reciente diagnóstico y factores de riesgo de ECV o enfermedad aterosclerótica establecida, tratados con linagliptina versus glimepirida. Este estudio demostró que la glimepirida no aumenta el riesgo de MACE (muerte CV, IAM no fatal o *stroke* no fatal) versus el comparador¹¹³. Tampoco se encontró aumento de riesgo de MACE en otros estudios paradigmáticos como el *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT)¹¹⁷, el *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI 2D)¹¹⁸, el UKPDS¹¹⁹ y el GRADE¹¹⁴; en este último se encontró que los individuos tratados con liraglutida tuvieron un riesgo ligeramente menor de enfermedad CV, aunque no se observaron diferencias significativas para hospitalización por IC o muerte CV. En este trabajo tampoco se halló aumento del riesgo de progresión de complicaciones microvasculares respecto de los comparadores.

Recomendaciones

- Las SUs han sido parte de esquemas beneficiosos para el control de la glucosa por largo tiempo.
- Como segundo agente en el GRADE¹¹⁴ comprobamos: a) pequeño aumento del riesgo de hipoglucemia comparado con otros agentes; b) riesgo de coronariopatía similar a la sitagliptina y glargina.
- Algunas subpoblaciones deberían evitar las SUs, pero otras dependen de este grupo de drogas (MODY).
- Son mucho más económicas que los arGLP-1 y los iSGLT-2.
- Desde la perspectiva de la salud pública, las SUs deben formar parte de los formularios terapéuticos o muchos se quedarían sin tratamiento.

MEGLITINIDAS

Mecanismo de acción y sitio de metabolización

Las meglitinidas, repaglinida y nateglinida, aumentan la secreción de insulina por un mecanismo similar al de las SUs, por lo tanto, su asociación no tendría fundamento farmacológico¹²⁰. Su vida media es más corta que la de las SUs, por lo que deben administrarse a intervalos menores, próximas a las comidas principales, y si se omite una comida, se debe evitar ingerir la dosis corres-

pondiente¹²¹. No está demostrado que modifiquen la insulinoresistencia. Son metabolizadas por las isoenzimas hepáticas CYP3A4 y CYP2C8, por lo que están contraindicadas en la insuficiencia hepática¹²⁰.

Impacto glucémico

Disminuyen los valores de la HbA1c de un 0,5 a un 1,5%, siendo en monoterapia menos eficaz la nateglinida¹²².

Efectos sobre la masa y función de las células β

No hay evidencia respecto de que modifiquen el deterioro progresivo de la masa y la función de las células β , pero sí está documentado que aumentan su función¹²³, aunque no existen estudios respecto de su tiempo de uso útil.

Dosis

Repaglinida se administra por vía oral entre 0,5-4 mg antes de cada una de las comidas principales, con un máximo de 12 mg/día¹²⁰, mientras que la dosis de nateglinida es de 60 mg antes de cada comida, hasta 240 mg/día¹²⁴. La única de la cual se disponen formulaciones comerciales en la Argentina es la repaglinida¹²⁵.

Seguridad y precauciones

Su efecto hipoglucemiante es más breve que el de las SUs y consecuentemente presentan menor frecuencia de hipoglucemias, pero el aumento de peso es similar¹²⁰.

Con respecto a las interacciones medicamentosas, puede ser necesario un ajuste de dosis y monitorización más estrecha en caso de usar en forma concomitante los siguientes agentes terapéuticos: fenofibrato, ketoconazol, trimetoprima, ciclosporina, rifampicina, terapias basadas en estrógenos, simvastatina, nifedipina y claritromicina¹²⁰.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

No existe evidencia respecto de que las meglitinidas modifiquen el perfil lipídico o la presión arterial, y posiblemente sean neutras respecto del riesgo de desarrollar ECV¹²⁶.

Recomendaciones

- El uso de repaglinida podría considerarse en aquellas personas con DM2, en quienes no se logren los objetivos terapéuticos con otros grupos farmacológicos, como segunda o tercera línea de tratamiento, o como primera opción en caso de no poder utilizar metformina, evitando su administración concomitante con SUs o insulina, o en personas frágiles debido al riesgo de hipoglucemia.

DROGAS QUE POTENCIAN EL EFECTO INCRETINA

Cuando se administra glucosa en forma oral, se genera un pico de insulinemia mucho mayor que cuando se hace por vía intravenosa. Esta diferencia se conoce como efecto incretina. En las personas con DM2 este efecto está disminuido, lo cual contribuye a la fisiopatología de la DM2¹²⁷. Por esta razón, se ha dedicado mucha investigación al desarrollo de terapias basadas en incretinas para el tratamiento de la DM2 debido a que la vida media de las incretinas endógenas es de 2 a 3 minutos. Actualmente existen dos tipos de fármacos: a) arGLP-1: compuestos semejantes a la incretina GLP-1, pero resistentes a su degradación; b) iDPP-4: fármacos que bloquean la degradación de las incretinas por efecto de la DPP-4. La introducción de esta familia de fármacos ha cambiado el paradigma en el tratamiento de la DM2 y sus comorbilidades.

INHIBIDORES DE DPP-4

Mecanismos de acción e implicancias patogénicas

La industria farmacéutica desarrolló moléculas que inhiben 70-95% la actividad de la DPP-4, aumentando 2-3 veces los niveles de incretinas. La potencia de inhibición de la DPP-4 varía según la molécula: sitagliptina 95%, linagliptina 89%, vildagliptina y saxagliptina 70%, tenelegliptina 60-70%, alogliptina 82 a 90% y evogliptina 80%.

La biodisponibilidad, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos fármacos determinan una muy buena respuesta terapéutica con una sola dosis, excepto la vildagliptina que tiene vida media más corta y requiere dos tomas por día¹²⁸.

Impacto metabólico

Los iDPP-4 reducen la HbA1c entre 0,5 y 0,7% según el valor inicial de la HbA1c, la población estudiada y los cambios del estilo de vida. En estudios de fase III de 1 o 2 años de duración demostraron no inferioridad, tanto en la HbA1c y los valores glucémicos en ayunas y posprandiales comparados con SUs, con la ventaja de que no presentan riesgo de hipoglucemia ni incremento de peso como las SUs¹²⁹. Similares resultados se obtuvieron en personas *naïve* de tratamiento farmacológico en comparación con metformina o pioglitazona. Son neutras con respecto al peso corporal y tienen muy buena tolerancia.

Dosis

En la Tabla 3 se detalla la forma de administración oral de los iDPP-4 disponibles. En la Tabla 4 se presen-

tan las características farmacocinéticas de cada uno de los fármacos. En personas con alteración de la función renal, linagliptina y evogliptina podrían ser de elección debido a que tienen escasa excreción urinaria¹³⁰.

Este grupo farmacológico se puede indicar como monodroga, especialmente en personas con intolerancia a la metformina. Sin embargo, la indicación más frecuente es agregada a metformina, por lo cual se han desarrollado fórmulas combinadas a dosis fijas de ambos fármacos en un comprimido, lo cual mejora la adherencia al tratamiento. También se pueden combinar con iSGLT-2 y con insulina, en cambio, no se deben asociar con arGLP-1.

Seguridad y precauciones

Son fármacos con buena tolerancia. Los efectos adversos son muy infrecuentes: riesgo de hipoglucemia, incremento transitorio de lipasa, reacciones alérgicas, pancreatitis y penfigoide bulloso en la piel. En la práctica no se han observado interacciones farmacológicas con otros agentes antihiperglucemiantes orales ni con anticoagulantes, hipolipemiantes, antihipertensivos ni diuréticos. En un análisis que incluyó a 77047 personas con DM2 en tratamiento con iDPP-4 se observaron hipoglucemias por interacción droga-droga con otros fármacos como pantoprazol con sitagliptina o colchicina con sitagliptina y linagliptina¹³².

En relación con las contraindicaciones, cabe considerar: tenelegliptina en personas con QT prolongado, vildagliptina en personas con aumento de transaminasas x 3 y con insuficiencia renal, y saxagliptina en personas con IC.

Las actuales recomendaciones de las principales guías de práctica clínica indican que se utilicen con precaución en personas con antecedentes de pancreatitis, y suspender la medicación si aparece dolor abdominal intenso o pancreatitis.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

En el estudio *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded* (SAVOR)¹³³ se encontró una reducción de la proteinuria en personas con ERC estadios 1-3. Este resultado generó gran interés en el rol enzimático y no enzimático de la DPP-4 en el riñón. Cabe señalar que la enzima DPP-4 se expresa predominantemente en el glomérulo y en los segmentos S1-S3 del nefrón y en menor cantidad en otros segmentos.

Kawanami et al.¹³⁴ describieron que los iDPP-4 tienen un efecto nefroprotector mediado por dos mecanismos: a) GLP-1 dependiente: a través del

descenso de la glucemia, de NF-κB, de PKC-β y de la menor generación de radicales libres y citoquinas; b) vía independiente de GLP-1: determinada por la inhibición de otras proteínas (diferentes a las incretinas) como el péptido tirosin tirosina, sustancia P y otras. Esta vía está en revisión.

Los ensayos clínicos *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care* (EXAMINE)¹³⁵, *SAVOR*¹³³, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin* (TECOS)¹³⁶ y *CARMELINA*¹³⁷ han demostrado que, si bien este grupo de fármacos no reduce eventos CV, son drogas seguras desde el punto de vista CV^{136,137}.

Con respecto puntualmente a la saxagliptina, cabe mencionar que en un subgrupo de participantes con deterioro de la función renal o con IC previa, se observó mayor hospitalización por IC en la rama saxagliptina que en el grupo control, pero sin impacto en mortalidad¹³³.

iDPP-4	Dosis	Frecuencia
Sitagliptina	100 mg	1 vez/día
Linagliptina	5 mg	1 vez/día
Vildagliptina	50 mg	2 veces/día
Saxagliptina	2,5-5 mg	1 vez/día
Alogliptina	25 mg	1 vez/día
Evogliptina	5 mg	1 vez/día
Tenelegliptina	20 mg	1 vez/día

Tabla 3: iDPP-4 dosis y frecuencia de administración.

Fármaco	Metabolismo	Vía de eliminación
Sitagliptina	Biodisponibilidad del 87%. El 16% se metaboliza en los citocromos CYP3A4 y CYP2C8. El 79% no se metaboliza	87% vía renal
Linagliptina	Metaboliza en el citocromo CYP3A4, pero el metabolito es inactivo	5% vía renal 85% vía biliar
Vildagliptina	Biodisponibilidad del 85%. El 89% se metaboliza por hidrolización independiente del CYP450	85% vía renal
Saxagliptina	Metabolización hepática vía CYP450. El principal metabolito es activo.	75% vía renal
Alogliptina	Limitado metabolismo hepático por oxidación por CYP2D6 y 3A4. Dos metabolitos, el principal es inactivo	76% vía renal 13% por heces
Evogliptina	Metaboliza en CYP3A4	< 0% vía renal
Tenelegliptina*	Metaboliza en el hígado el 65,5% en el CYP3A4 y FMO3 (flavinas monooxigenasas 1 y 3)	45,5% vía renal sin modificación 46,5% por heces

*Tenelegliptina tiene múltiples vías de eliminación por lo cual no requiere ajuste en patologías hepáticas ni renales y se considera que tiene bajo potencial de interacción con otros fármacos¹³¹.

Tabla 4: Farmacocinética de los iDPP-4.

Recomendaciones

• Este grupo farmacológico se puede indicar como monodroga, especialmente en personas con intolerancia a la metformina. Se puede asociar con metformina, iSGLT-2 e insulina. No combinarlo con arGLP-1.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1

Estos fármacos apuntan principalmente al control de la glucemia y al descenso de peso; sin embargo, también tienen efectos muy beneficiosos en muchos otros órganos como el corazón, riñón e hígado.

Mecanismos de acción

Son sustancias que estimulan los receptores del GLP-1, restableciendo su acción en personas con DM2, es decir, aumentando sus niveles circulantes por administración exógena. A diferencia de los iDPP-4, logran concentraciones circulantes de nivel farmacológico, y potencian la secreción de insulina inducida por la glucosa, efecto dependiente de la concentración de esta última en sangre, por lo cual el riesgo de hipoglucemia es muy bajo. Además, disminuyen la secreción del glucagón, retardan el vaciamiento gástrico e inhiben el apetito a nivel central, por lo que en conjunto favorecen el control metabólico y el descenso de peso.

Impacto metabólico

Al igual que otras drogas, su efecto sobre la HbA1c depende de su valor inicial, estimándose una disminución de entre el 0,5 y 1,8%. Con respecto al descenso de peso, los estudios muestran una reducción de entre 2-4,5 kg¹³⁸⁻¹⁴⁰.

Efectos sobre la masa y función de las células β

En un estudio no controlado utilizando un arGLP-1 más metformina versus placebo más metformina, se mantuvo el control eficaz de la HbA1c durante 3 años, utilizándola como indicador del mantenimiento de la función de las células β ; dicho efecto desapareció al suspenderse la administración de la droga. En modelos animales o cultivos de islotes humanos, los arGLP-1 disminuyen la tasa de apoptosis y consecuentemente aumentan la supervivencia de las células β , aunque este efecto no se ha visto en humanos¹⁴¹.

Dosis

Actualmente en la Argentina se comercializan liraglutida, dulaglutida, semaglutida y lixisenatida.

Pueden dividirse según la duración de su acción: corta y larga.

Corta duración de acción

• Lixisenatida. Tiene una activación del receptor de corta duración y está más fuertemente asociada con la reducción de los niveles de glucosa posprandiales por enlentecimiento del vaciado gástrico¹⁴². En nuestro país está aprobada solo en combinación con insulina glargina y viene en dos presentaciones: 10/40 y 30/60 (Tabla 5).

Larga duración de acción

Son liraglutida, dulaglutida y semaglutida. Tienen una vida media más larga (>3 h) y proporcionan una activación continua del receptor en la dosis recomendada, lo cual produce una mayor reducción de la glucemia en ayunas.

• Liraglutida. Se administra una sola vez por día, independientemente del momento prandial. La dosis inicial es de 0,6 mg en forma subcutánea para luego escalar la dosis hasta llegar a un máximo de 1,8 mg según su eficacia y tolerancia¹⁴³.

• Dulaglutida. Se administra una vez a la semana, independientemente del momento prandial. Viene en una presentación de cuatro lapiceras prellenadas descartables. La dosis es de 1,5 mg semanales en forma subcutánea.

• Semaglutida. Se administra una vez a la semana, independientemente del momento prandial. Viene en dos presentaciones: lapicera prellenada de 0,25/0,50 mg y lapicera prellenada de 1 mg. La dosis inicial es 0,25 mg en forma subcutánea e ir escalando cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis máxima de 1 mg según su eficacia y tolerancia. Actualmente se encuentra también disponible en forma oral y viene en presentación de comprimidos de 3, 7 y 14 mg. Se administra diariamente con el estómago vacío con un sorbo de agua (hasta 120 ml), y se espera al menos 30 minutos antes de ingerir la primera comida o bebida del día o tomar otros medicamentos orales. La dosis inicial es un comprimido de 3 mg una vez al día durante un mes, luego se va escalando cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis máxima de 14 mg¹⁴⁴.

• Tirzepatida. Fue aprobada para el tratamiento de adultos con DM2 (mayo de 2022) y es el primer agonista dual de GLP-1 y GIP autorizado comercialmente, pero aún no está comercializado en la Argentina.

Seguridad y precauciones

Los efectos colaterales más frecuentemente descritos son náuseas, vómitos y diarrea que en general ceden o disminuyen sin discontinuar el

tratamiento. Debido a que enlentecen el tránsito intestinal para reducir el riesgo de aspiración, en el caso de procedimientos endoscópicos y con anestesia general, estos fármacos deben suspenderse como mínimo 7 días antes de la intervención¹⁴⁵.

Pueden producir raramente pancreatitis aguda y están contraindicados si la persona tiene antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides confirmado.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

Siguiendo las recomendaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) de 2008, respecto de la realización de estudios de desenlaces CV con nuevos agentes antihiper glucemiantes, enfocados especialmente en la seguridad CV, la lixisenatida mostró no inferioridad/no superioridad versus placebo¹⁴². La liraglutida también fue evaluada en un estudio a largo plazo (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*, LEADER), donde se evidenció que el evento combinado primario MACE (muerte de causa CV, IAM no fatal y *stroke* no fatal) se presentó en menor proporción en el grupo tratado con liraglutida respecto del placebo (13,0% versus 14,9%, HR: 0,87; IC 95% 0,78-0,97) en una población con DM2 con alto riesgo CV. Entre los objetivos secundarios, la mortalidad de causa CV fue significativamente más baja en el grupo tratado con liraglutida versus placebo (4,7% versus 6,0%, HR: 0,78; IC 95% 0,66-0,93) evidenciándose re-

ducciones no significativas de ACV no fatal e IAM no fatal (13% de reducción)¹⁴³.

En el *Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN-6)¹⁴⁶, con una población en un 83% en prevención secundaria, semaglutida también demostró reducir con significancia estadística el compuesto de MACE en un 26% (p=0,02), el compuesto de MACE ampliado (revascularización periférica o coronaria, internaciones por angina inestable o IC) y el compuesto de muerte por cualquier causa, IAM y ACV. En el análisis de cada componente en forma individual, la molécula redujo la necesidad de revascularización en un 35% (p=0,003) y la incidencia de ACV no fatal en un 39% (p=0,04), sin reducción en internaciones por IC.

El *Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes* (REWIND)¹⁴⁷, a diferencia de los anteriores estudios, evaluó una población principalmente en prevención primaria (69,5%). Concluyeron que la dulaglutida fue superior a placebo con una reducción del 12% en MACE (p=0,026), observándose además una reducción en ACV no fatal del 24% (p=0,017) sin impacto en la mortalidad total o CV.

Asimismo, se han descrito efectos favorables sobre los niveles circulantes de colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos. También algunos estudios sugieren que son capaces de disminuir la presión arterial sistólica y diastólica, con un aumento concomitante de la frecuencia cardíaca del orden de los 3 a 4 latidos por minuto¹⁴⁸.

		Tratamientos previos		
		Tratamiento antidiabético oral (personas <i>naïve</i> a insulina)	Insulina glargina (U100 U/ml) ≥20 a ≤30 UI	Insulina glargina (U100 U/ml) ≥30 a ≤60 UI
Dosis inicial y lapicera	Soliqua® 10-40	10 unidades de dosis (10 UI/5 mcg)*	20 unidades de dosis (20 UI/10 mcg)*	
	Soliqua® 30-60			30 unidades de dosis (30 UI/10 mcg)*

*Unidades de insulina glargina (100 UI/ml)/mcg lixisenatida.

Tabla 5: Esquema de inicio de coformulación insulina glargina/lixisenatida.

Recomendaciones

- Se prescriben como monoterapia o asociados a antidiabéticos que tengan mecanismos de acción complementarios, cuando no se alcanzan las metas de tratamiento después de haber intentado cambios del estilo de vida. Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad.
- Las guías actuales los posicionan como de primera elección en personas con enfermedad CV, independientemente de si reciben o no metformina y también independiente del valor de la HbA1c.

**INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SGLT-2
Mecanismos de acción e implicancias patogénicas**

En personas con DM2, a nivel del túbulo con-
torneado proximal renal, se observa una sobreex-
presión de los cotransportadores de sodio-glucosa
tipo 2 (SGLT-2) encargados de la reabsorción de
la glucosa, lo que contribuye al mantenimiento de
la hiper glucemia en respuesta a la alta carga de

glucosa filtrada por el glomérulo. Las gliflozinas, al inhibir estos cotransportadores, contribuyen a la reducción de la reabsorción de la glucosa.

Se han descrito diversos mecanismos protectores con el uso de los iSGLT-2, los cuales han transformado la comprensión de la interacción cardiorrenal en la DM2¹⁴⁹. Modulan no solo los transportadores SGLT-2, sino también el intercambiador sodio-hidrogenión (NH₃) en el túbulo proximal, promoviendo glucosuria, diuresis osmótica y natriuresis. Esto aumenta la llegada del sodio a la mácula densa generando vasoconstricción en la arteriola aferente y vasodilatación en la eferente, disminuyendo la presión intraglomerular y protegiendo del daño renal¹⁵⁰. Por otra parte, la modulación del intercambiador sodio-hidrogenión (NH₁) a nivel cardíaco ejercería un efecto protector por evitar la sobrecarga del calcio intracelular¹⁵¹. Estos fármacos generan balance energético negativo por glucosuria, promoviendo lipólisis y cetogénesis. La producción de cetonas como el β-hidroxibutirato mejoraría la eficiencia energética cardíaca y renal, reduciendo daño por hipoxia¹⁵². A su vez, incrementan el hematocrito (2-4%) en parte por la mayor liberación de eritropoyetina y, a diferencia de los diuréticos, reducirían fundamentalmente el volumen intersticial (y no el plasmático) manteniendo la volemia sin activación del sistema simpático¹⁵³. Además, se ha propuesto la modulación de una serie de mecanismos intracelulares en respuesta al sensado de pérdida de nutrientes como la activación de la vía de la sirtuina (SIRT-1) y AMP kinasas, y reducción de otras vías como mTOR1, favoreciendo la autofagia y la regeneración celular, impactando favorablemente tanto a nivel de los podocitos y las células del túbulo renal, como también miocardiocitos y células endoteliales, reduciendo el estrés oxidativo y mejorando la función endotelial^{154,155}.

Impacto metabólico

Las gliflozinas promueven en promedio un descenso del 0,6-1% de la HbA1c en términos absolutos. La efectividad en la disminución de los niveles de glucosa depende de la función renal, reduciéndose a medida que disminuye el FG. Por otra parte, se observa una reducción de la presión arterial sistólica y un modesto descenso de peso asociado al uso de estos fármacos^{156,157}.

Dosis y presentaciones

Este grupo terapéutico comparte las características farmacocinéticas de rápida absorción oral y vida media prolongada, por lo que se administran

una vez al día. En la Argentina se disponen de tres fármacos de este grupo: a) dapagliflozina: su dosis es de 10 mg/día administrada en cualquier horario, sin relación con la ingesta; b) empagliflozina: la dosis inicial recomendada es de 10 mg/día; se puede aumentar a 25 mg/día como dosis máxima; c) canagliflozina: la prescripción inicial recomendada es de 100 mg/día, pudiendo incrementarse a 300 mg/día en personas que toleran esta dosis. Este grupo de drogas no presenta interacciones farmacológicas de relevancia clínica.

Seguridad y precauciones

Los iSGLT-2 han demostrado beneficios significativos en el manejo de la DM2, la IC y la ERC. Sin embargo, su perfil de seguridad incluye ciertos eventos adversos que deben considerarse.

Uno de los más frecuentes son las infecciones micóticas genitales. Una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó 816 ensayos clínicos aleatorizados, involucrando a 471038 sujetos y 13 clases terapéuticas, reportó un aumento significativo en el riesgo de infecciones genitales micóticas (OR: 3,30) en comparación con otros grupos farmacológicos. Este riesgo es mayor durante el primer mes de tratamiento y persiste a lo largo de su uso, es más frecuente en mujeres y aunque suele ser leve o moderado, su manejo implica tratamiento antimicótico sin necesidad de suspender el fármaco en la mayoría de los casos¹⁵⁸. Factores como la higiene genital deficiente pueden exacerbar estas infecciones, mientras que parámetros como la HbA1c, el IMC y la TFG no han mostrado una asociación consistente en estudios observacionales.

En cuanto a las infecciones urinarias bacterianas, si bien no se ha establecido una asociación clara entre el uso de iSGLT-2 y un mayor riesgo de infección, se recomienda precaución en personas con antecedentes de infecciones recurrentes o alteraciones del flujo urinario, en especial en la persona con DM2^{159,160}.

Los efectos natriuréticos y diuréticos de los iSGLT-2 pueden inducir síntomas del tracto urinario inferior como poliuria, nocturia, frecuencia y urgencia urinaria^{158,161}. Estos síntomas ocurren al inicio del tratamiento, son más pronunciados en personas con hiperglucemia severa, aunque suelen ser transitorios. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en personas con neuropatía autonómica o en tratamiento concomitante con diuréticos, pueden llevar a la depleción del volumen e hipotensión al inicio del tratamiento.

Otro evento adverso relevante, aunque infrecuente, es la cetoacidosis diabética (CAD) denominada euglucémica, que se define como un estado de cetoacidosis metabólica con niveles de glucemia <250 mg/dl lo cual dificulta muchas veces el diagnóstico precoz. Los iSGLT-2 están asociados con un aumento de 2 a 4 veces mayor de CAD en comparación con otros tratamientos para la DM2, con una incidencia reportada que varía entre 0,3 y 4,9 eventos por cada 1000 personas/año dependiendo del diseño del estudio y la población evaluada, siendo más frecuente en personas con DM2 insulino pénicas y DM1. Factores como el ayuno prolongado, deshidratación, enfermedades agudas o procedimientos quirúrgicos pueden favorecer la aparición de este cuadro. Los iSGLT-2, debido a la capacidad de elevar cuerpos cetónicos por un lado y reducir los niveles de glucosa mediante la glucosuria por el otro, explicarían este riesgo mayor^{160,162}.

Finalmente, el controvertido aumento en el riesgo de amputaciones observado en el *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) con canagliflozina no ha sido corroborado por otros estudios ni metaanálisis^{161,163}. Aunque no se ha establecido una relación causal clara, se recomienda precaución en personas con enfermedad vascular severa de miembros inferiores, y en especial se sugiere no utilizar en aquellas con isquemia crítica.

Impacto cardiovascular y renal

En múltiples estudios randomizados, los iSGLT-2, más allá del impacto metabólico, mostraron reducir en forma significativa la hospitalización por IC y evitar la aparición o progresión de la ER en personas con DM2, independientemente del control glucémico y del uso de otros fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia. Los primeros estudios se realizaron en personas con DM2 con eventos o múltiples factores de riesgo CV, en los que se observaron datos asombrosos, tanto en la reducción de MACE (muerte CV, IAM no fatal y ACV no fatal) como en la internación por IC (Tabla 6).

En un metaanálisis que incluyó estos cinco estudios que exploraron el impacto CV de los iSGLT-2 en 46969 personas con DM2, de los cuales el 66% presentaba enfermedad CV aterosclerótica previa, los iSGLT-2 se asociaron a un menor riesgo de internación por IC, complicaciones renales, MACE y muerte CV¹⁶⁹. Cabe aclarar que el metaanálisis confirmó el impacto en la reducción de MACE y muerte CV en el subgrupo de personas

con DM2 y enfermedad CV previa, mientras que la reducción en la internación por IC como en la protección renal se observó en todas las personas con DM2, independientemente de la presencia o no de antecedentes CV. Por supuesto que a mayor riesgo basal CV o renal, el impacto de los iSGLT-2 en términos absolutos es mayor. Estos hallazgos promovieron la investigación de los iSGLT-2 en personas con IC independientemente de la presencia de DM2, tanto en sujetos con IC con fracción de eyección reducida como preservada.

Los estudios *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF, dapagliflozina)¹⁷⁰ y el *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced, empagliflozina)¹⁷¹ observaron una reducción significativa en el resultado combinado de muerte CV o internación por IC, independientemente de la presencia de DM2, con los iSGLT-2 en personas con IC y fracción de eyección reducida. Un metaanálisis combinando ambos estudios evaluó 8474 participantes, y encontró una reducción del 13% en la mortalidad por todas las causas y del 14% en la mortalidad CV¹⁷². Además, el tratamiento redujo un 31% las hospitalizaciones por IC y 38% el riesgo de eventos renales. Estos efectos fueron consistentes a lo largo de diferentes subgrupos de edad, sexo y función renal.

Los ensayos *Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure* (DELIVER)¹⁷³ y *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved)¹⁷⁴ analizaron los efectos de los iSGLT-2 en personas con fracción de eyección levemente reducida o preservada. Del análisis conjunto de ambos estudios, que incluyeron unos 12251 sujetos, se observó una reducción significativa del 20% en el compuesto de muerte CV u hospitalización por IC, un 26% de reducción de hospitalización por IC y una tendencia que no alcanzó significancia estadística en la reducción de muerte CV¹⁷⁵. La evidencia conjunta de estos estudios respalda el uso de los iSGLT-2 como terapia central en personas con IC, independientemente de la fracción de eyección y de la presencia de DM2, resultando en la actualidad una herramienta clave para el manejo apropiado de estas personas (Tabla 7).

Los estudios de iSGLT-2 con objetivos primarios CV, previamente descritos, evidenciaron beneficios adicionales en la prevención y progresión

de la ERC, tanto en personas con o sin DM2 como en aquellas con o sin eventos CV o IC.

Para comprender los diferentes efectos sobre la función renal es importante considerar el diagnóstico de ERC, que se define como anomalías en la estructura o función renal. Esta se clasifica según la causa, y tiene en cuenta la TFG_e y la relación albuminuria/creatininuria (RAC) en orina aislada matinal presentes durante más de 3 meses. Estos factores establecen diferentes estadios de riesgo de progresión de la ER, determinando no solo la gravedad, sino también guiando el tipo y momento de intervención (Tabla 8). Mencionaremos entonces las características renales y los objetivos secundarios renales establecidos en los estudios CV y su impacto (Tabla 9).

- *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME)*¹⁶⁴. El objetivo secundario del compuesto renal evaluó la incidencia o el empeoramiento renal, la duplicación de la creatinina sérica con TFG_e <45 ml/min/1,73m², terapia de remplazo o muerte renales que resultó en una diferencia significativa del 46% y una de 38% en la progresión de la albuminuria.

- CANVAS¹⁶⁵. En este estudio los objetivos secundarios renales abarcaban la reducción ≥40% de la TFG_e, terapia de reemplazo renal (TRR) (trasplante, diálisis crónica o TFG_e sostenida <15 ml/min/1,73m²) o muerte renal que resultó con un beneficio significativo del 40% y de un 27% de la progresión de la albuminuria.

- *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58)*¹⁶⁶. El compuesto renal se definió por ≥40% de reducción en la TFG_e a <60 ml/min/1,73m², ER terminal (diálisis ≥90 días, trasplante o TFG_e sostenida <15 ml/min/1,73m²), o muerte renal, y la disminución significativa fue de un 47%¹⁷⁷. La consistencia en los resultados beneficiosos renales en estudio CV queda claramente establecido¹⁷⁸.

Cuando se analizaron los estudios de IC en el amplio espectro de preservada a reducida se observaron los siguientes resultados en el objetivo secundario renal cuya definición también variaba en cada estudio¹⁷⁹. DAPA-HF: reducción del 29%, no alcanzó diferencia significancia¹⁷⁰; EMPEROR-Reduced: la reducción del 50% fue significativa¹⁷¹. Al realizar el análisis del criterio de valoración compuesto renal agrupando ambos estudios, se halló claramente un beneficio del 38% sin signos de heterogeneidad¹⁷².

Al considerar los estudios EMPEROR-Preserved¹⁸⁰ y DELIVER¹⁷³, en ambos se observó una ralentización de la tasa de disminución de la TFG_e en comparación con el placebo, además los desenlaces primarios no se vieron influenciados por la función renal basal de la población.

Dadas las observaciones tan consistentes CV y los resultados de las acciones de los iSGLT-2 sobre la disminución del riesgo renal, así como de la albuminuria, se iniciaron ensayos en personas con y sin DM2 con ERC establecida con objetivos renales primarios. Los dos primeros estudios incluyeron poblaciones sobre la base de tener indicado un IECA o un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA), dosis estables máximas tolerables, para recibir la gliflozina o placebo una vez al día. Fueron finalizados observándose evidencias inequívocas de beneficio en este contexto.

- *CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)*¹⁸¹. Fue el primer estudio en la población de personas con DM2 (100%) con objetivo primario renal. Este fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado, con placebo que asignó al azar (n=4401) con TFG_e de 30 a <90 ml/min/1,73 m² y una RAC de 300 a 5000 mg/g. Se indicó canagliflozina 100-300 mg o placebo una vez al día. El resultado primario compuesto fue una combinación del desarrollo de ERC, la duplicación del nivel de creatinina sérica con respecto al valor inicial o la muerte por causas CV o renales. En el seguimiento a 2,6 años se redujo significativamente el criterio de valoración compuesto primario en comparación con placebo en un 30% con un NNT 23.

- *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)*¹⁸². Fue el primer ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (n=4304) con DM2 (67,6%) y sin DM2 (32,4%) cuya etiología abarcaba ER hipertensiva, glomerulopatías, etc., con una TFG_e de 25 a 75 ml/min/1,73m², RAC de 200 a 5000 mg/g, que recibieron dapagliflozina 10 mg o placebo una vez al día. El seguimiento fue a 2,4 años. El resultado primario fue un tiempo hasta el evento compuesto por la primera aparición de una disminución en la TFG_e ≥50%, la aparición de ER en etapa terminal (ESKD) o la muerte por causas CV o renales, la reducción fue de un 39%¹⁸³ con un NNT 19. Esta reducción fue consistente en todos los diferentes subgrupos analizados, con o sin DM2, con diferentes niveles de albuminuria, etc.

• *Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin (EMPA-Kidney)*¹⁸⁴. También fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (n=6609) que tuvo la particularidad de ser el primero que incluyó personas sin la condición de tener incorporado IECA o BRA, así como sin albuminuria (<30 mg/g), con una TFGe de 20 a <45 ml/min/1,73m² o 45 a <90 ml/min/1,73m², y con una RAC >200 mg/g para recibir empagliflozina 10 mg o placebo una vez al día, con DM2 (45,8%) y sin DM2 (54,2%) (glomerulopatía, nefropatía hipertensiva, etc.). El resultado primario fue una combinación de la progresión de la ERC (considerando que la TFGe disminuya a <10 ml/min/1,73 m², o ≥40% de su valor basal o muerte por causas renales), la duplicación del nivel de creatinina sérica basal o la muerte CV o renales, con seguimiento 2 años; el objetivo primario resultó con una reducción significativa del 28% y un NNT 27.

Los estudios con objetivos renales mostraron resultados consistentes en diferentes subgrupos más allá de la edad, de la etiología (DM2 o no DM2), de los diferentes estadios de la ER o del nivel de albuminuria (Tabla 10).

Debemos destacar que EMPA-Kidney se interrumpió prematuramente por su eficacia, lo que limitó la confirmación del beneficio en algunos subgrupos preespecificados, especialmente en aquellos de progresión lenta; sin embargo, los datos sobre la pendiente crónica de la TFGe muestra-

ron beneficios consistentes en todos los estadios de ERC y niveles de RAC, pudiendo retrasar la terapia de reemplazo renal entre 2 y 27 años según la TFG basal¹⁸⁵. Un dato importante para destacar, además de su papel en la ERC, es la reducción del 25% en el riesgo de insuficiencia renal aguda con el uso de los iSGLT-2¹⁸⁶.

Finalmente, análisis que combinan los resultados de ensayos clínicos de iSGLT-2 en los diferentes grupos de personas evaluadas (DM2 con alto riesgo CV, IC o ER), observaron una reducción de la mortalidad CV a expensas de la reducción de muerte súbita como de muerte por IC¹⁸⁸. A su vez los estudios de los iSGLT-2 en personas sin DM2 con IC o ER presentaron una menor incidencia de nueva aparición de la DM2^{159,188}.

Sin dudas, la evidencia acumulada a partir de ensayos clínicos con iSGLT-2 modificaron el paradigma de tratamiento de las personas con DM2 al demostrar reducir el riesgo de hospitalización por IC y la aparición o progresión de la ER independientemente del control metabólico. Además, se encontraron efectos beneficiosos en personas con IC, independientemente del estado de la DM o de la fracción de eyección, como así también reducción en el riesgo de progresión de la ER en personas con o sin DM. Caben destacar otros beneficios adicionales mencionados, como menor riesgo de lesión renal aguda, hiperpotasemia e incidencia de DM.

	EMPA-REG Empagliflozina vs. placebo	CANVAS Canagliflozina vs. placebo	DECLARE Dapagliflozina vs. placebo	CREDENCE Canagliflozina vs. placebo
Población (n)	7020	10142	17160	4.401
ECV previa (%)	100	67	40,6	50
HbA1c (%)	8,1	8,2	8,3	8,3
Seguimiento (años)	3,2	3,9	3,9	3,9
MACE (%)	10,5 vs. 12,1	10,1 vs. 9,8	8,8 vs. 9,4	9,8 vs. 12,2
Eventos x 1000 personas/año	37,4 vs. 43,9	26,9 vs. 31,5	22,6 vs. 24,2	38,7 vs. 48,7
MACE HR (IC 95%) (p)	0,86 (0,74-0,99) (p<0,001 inferioridad p=0,04 superioridad)	0,86 (0,75-0,97) (p<0,001 inferioridad p=0,02 superioridad)	0,93 (0,84-1,03) (p=0,17)	0,80 (0,67-0,95) (p=0,01)
Internación IC (%)	2,7 vs. 4,1	2,1 vs. 2,1	2,5 vs. 3,3	4,0 vs. 6,4
Eventos x 1000 personas/año	9,4 vs. 14,5	5,5 vs. 8,7	6,2 vs. 8,5	15,7 vs. 25,3
Internación IC HR (IC 95%) (p)	0,65 (0,50-0,85) (p=0,002)	0,67 (0,52-0,87) (p<0,001 inferioridad p=0,02 superioridad)	0,73 (0,61-0,88) (p<0,005)	0,61 (0,47-0,80) (p<0,001)

EMPA-REG OUTCOME¹⁶⁴, CANVAS¹⁶⁵, DECLARE-TIMI 58¹⁶⁶, CREDENCE¹⁶⁷, VERTIS CV¹⁶⁸. ECV: enfermedad cardiovascular previa; HR: Hazard Ratio.

IC: insuficiencia cardíaca. MACE: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal.

Tabla 6: Principales resultados de los ensayos clínicos randomizados que evaluaron impacto cardiovascular de los iSGLT-2 en diabetes tipo 2.

	DAPA-HF ¹⁷⁰ Dapagliflozina vs. placebo	EMPEROR-Reduced ¹⁷¹ Empagliflozina vs. placebo	EMPEROR-Preserved ¹⁷² Empagliflozina vs. placebo	DELIVER ¹⁷³ Dapagliflozina vs. placebo
Población	IC-FEY reducida	IC-FEY reducida	IC-FEY preservada	IC-FEY preservada
Muerte CV e IC HR (IC 95%) p	0,75 (0,65-0,85) p<0,001	0,75 (0,65-0,85) p<0,001	0,79 (0,69-0,90) p<0,001	0,82 (0,73-0,92) p<0,001
Internaciones por IC HR (IC 95%) p	0,70 (0,59-0,83) p*	0,70 (0,58-0,85) p<0,001	0,73 (0,61-0,88) p<0,001	0,77 (0,67-0,89) p*
Muerte CV HR (IC 95%) p	0,82 (0,69-0,98) p*	0,92 (0,75-1,12) p=ns#	0,91 (0,76-1,09) p=ns#	0,88 (0,74-1,05) p=ns#

CV cardiovascular; IC insuficiencia cardíaca. *Indica que no es aplicable porque los valores de p para los resultados de eficacia se informan solo para los resultados que se incluyeron en las pruebas jerárquicas estratégicas. #p=ns: p no significativa.

Tabla 7: Impacto cardiovascular de los i-SGLT2 en personas con insuficiencia cardíaca.

Riesgo por filtrado y albuminuria KDIGO				Albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeramente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				<30 mg/g	30-299 mg/g	≥300 mg/g
Categoría TFG (ml/min/1,73m ²) Rango y descripción	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Disminución leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada a severa	30-44			
	G4	Disminución severa	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Modificada de referencia 176.

Tabla 8. Riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica según estadio y albuminuria.

Estudios cardiovasculares	TFGe ml/min/1,73m ²	TFGe % ml/min/1,73m ²		RAC* mg/g %		
	Media	>60	<60	<30	30-300	>300
EMPA-REG OUTCOME	74±21	74,1	25,9	59	28,5	11
CANVAS	76,5±20,5	79,9	20,1	69,8	22,6	7,6
DECLARE-TIMI 58	85,2	92,6	7,4	69,13	23,93	6,94

*RAC: albuminuria/ creatininuria.

Tabla 9: Características renales de los estudios cardiovasculares

	CREDENCE DM2 100%, IC 14,8%, ECV 50,4%		DAPA-CKD DM2 67,6%, IC 11%, ECV 37%		Empa-Kidney DM2 46%, IC 10%, ECV 27%	
Compuesto primario HR (IC 95%)	0,70 (0,59-0,82) NNT 23	↓30%	0,61 (0,51-0,72) NNT 19	↓39%	0,72 (0,64-0,82) NNT 27	↓28%
Falla renal HR (IC 95%)	0,68 (0,54-0,86)	↓32%	0,64 (0,50-0,82)	↓36%	0,67 (0,52-0,85)	↓33%
Hospitalización por IC o muerte CV HR (IC 95%)	0,69 (0,57 – 0,83)	↓31%	0,71 (0,55-0,92)	↓29%	0,84 (0,67-1,07)	ns
Muerte CV HR (IC 95%)	0,78 (0,78-1,00)	ns	0,81 (0,58-1,12)	ns	0,84 (0,60-1,19)	ns
Muerte por cualquier causa HR (IC 95%)	0,83 (0,68-1,02)	ns	0,69 (0,53-0,88)	↓31%	0,87 (0,70-1,08)	ns

DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ns: no significativa.

Tabla 10: Datos de resultados de estudios con objetivo primario renales en personas con enfermedad renal crónica¹⁸⁷.

Recomendaciones

- *Recomendaciones para el uso de los iSGLT-2^{162,234} en personas con DM2^{163,235}*
 - Recomendamos en todas las personas con IC y/o alto o muy alto riesgo CV sin considerar estadio de ER o el nivel albuminuria.
 - Recomendamos en toda persona con DM2 y ERC.
- *Consideraciones en personas con DM2 para el uso de los iSGLT-2*
 - Los iSGLT-2 no necesitan ajuste de dosis por estadio de ERC ni RAC, es una dosis diaria.
 - Pueden iniciarse con TFGe ≥ 20 ml/min/1,73m². Pueden continuarse hasta diálisis.
 - Causan una disminución aguda y transitoria de la TFG (2-4 semanas del inicio).
 - No es necesario realizar análisis frente a dicha disminución (excepto en personas con falla renal aguda previa o con riesgo de depleción de volumen).
 - No debe ser motivo para suspender tratamiento (si la caída >30% del valor inicial y se interrumpió el tratamiento, se puede reiniciar después de la recuperación de la función).
 - No hay inconveniente en asociar con diuréticos, adecuar según estado hemodinámico (titular el mismo solo en caso de riesgo de depleción de volumen).
 - Adecuar dosis de insulina y/o SUs al incorporar iSGLT-2 (HbA1c normal, disminuir aproximadamente 20% insulina, ajustar SUs).
 - Considerar presencia de insulinopenia por riesgo de cetonemia.
 - Recomendar ingesta adecuada hídrica y evitar planes alimentarios cetogénicos.
- *Se recomienda suspender los iSGLT-2:*
 - 24 horas previas a una cirugía.
 - Ante el uso de contraste oral o endovenoso.
 - Evento agudo (infeccioso o gastrointestinal).
 - Deben considerarse como potenciales contraindicaciones infecciones urinarias recidivantes y genitales frecuentes.
 - Se sugiere no utilizar en personas con isquemia crítica de miembros inferiores.

INSULINOTERAPIA EN LA DIABETES TIPO 2

Hay personas con DM2 que requieren eventualmente ser tratadas con insulina. Es necesario explicarles que, a pesar de la administración combinada de fármacos no insulínicos, debido a la naturaleza progresiva de esta enfermedad, muchas veces la producción de insulina endógena no es suficiente para mantener un adecuado control glucémico. La indicación de insulina no es consecuencia de una falla del tratamiento ni una indicación punitiva. Su utilización se requiere cuando

con el conjunto de otros fármacos no se alcanzan los objetivos terapéuticos. Es importante efectuar un entrenamiento adecuado antes de iniciar la insulino terapia, sobre todo en cuanto a la realización del monitoreo de glucosa y la educación sobre las pautas necesarias para evitar las hipoglucemias.

Insulinas humanas y análogos de la insulina

Existen diferentes tipos de insulinas disponibles actualmente (Tabla 11).

Indicación según etapa evolutiva

La insulino terapia se indica en las siguientes situaciones clínicas: a) como tratamiento inicial en personas con DM2 de reciente diagnóstico que presentan signos y síntomas de hiperglucemia y/o catabolismo, adelgazamiento y cetosis, o ante glucemias >300 mg/dl en ayunas y/o HbA1c >10%¹⁸⁹; b) como tratamiento complementario en personas tratadas con ejercicio, dieta y/o diferentes fármacos en quienes no se han alcanzado las metas de control individualizado.

Indicación de insulino terapia transitoria

Se indica en las siguientes situaciones clínicas: a) en personas con signos catabólicos, aún con niveles glucémicos y de HbA1c menores a los mencionados; b) personas con DM2 que presenten descompensación glucémica severa por una situación médica y/o quirúrgica. La evolución del estado clínico o la afección intercurrente determinarán la transitoriedad o permanencia del tratamiento. Ejemplos: embarazo, cirugías, infecciones graves, tratamiento con fármacos hiperglucemiantes, traumatismos graves, quemaduras, desnutrición, IAM, ACV y durante la hospitalización por situaciones críticas o no críticas no mencionadas.

Indicación de insulino terapia definitiva

Se indica en las siguientes situaciones clínicas: a) como tratamiento en personas tratadas con ejercicio, dieta y diferentes fármacos que no hayan alcanzado las metas de tratamiento individualizado¹⁸⁹; b) ERC dependiendo de su etapa evolutiva, insuficiencia hepática e IC (clase funcional III y IV de la AHA); c) ante situaciones que limiten el uso de los agentes orales como intolerancia, alergia, toxicidad o contraindicaciones.

Tipo de acción	Compuesto	Presentación	Marca comercial
Ultrarrápida	Faster aspart	U100 lapicera	Fiasp®
Rápida	Aspártica	U100 lapicera	NovoRapid®
	Glulisina	U100 lapicera	Apidra®
	Lispro	U100 lapicera	Humalog®
		U200 lapicera	Humalog®
	Regular humana	U100 vial	Humulin R®
		U100 vial, cartucho	Densulin R®
Intermedia	NPH humana	U100 lapicera	Humulin N® Insulatard
		U100 vial, cartucho	Densulin N®
		U100 lapicera	Insuman N Solostar®
Prolongada	Degludec	U200 lapicera	Tresiba FlexTouch®
	Glargina	U100 lapicera	Lantus SoloStar®, Basaglar®, Optisulin SoloStar®, Densulin®, Basalog®
		U300 lapicera	Toujeo®
		U100 cartucho	Lantus®
	Aspártica protamina/aspártica 70/30	U100 lapicera	NovoMix 30®
Premezclas	Lispro protamina/lispro 50/50	U100 lapicera	Humalog Mix 50®
	Lispro protamina/lispro 75/25	U100 Lapicera	Humalog Mix 25®
	NPH/regular 70/30	U100 lapicera	Humulin 70/30®
Combinadas con arGLP-1	Glargina/lixisenatida	U100/50 µg lapicera	Soliqua 10-40 SoloStar®
		U100/33 µg lapicera	Soliqua 30-60 SoloStar®

Modificada de referencia 189.

Tabla 11: Tipos de insulina, formas de presentación y nombre comercial.

Consideraciones adicionales

- Alimentación. Se debe adecuar la ingesta de carbohidratos a la farmacocinética de las insulinas para evitar hipo o hiperglucemias, recomendando el valor calórico adecuado para atenuar el aumento de peso que pueda resultar del uso de insulina.

- AF. La insulino terapia no contraindica el ejercicio, pero se debe tener precaución respecto del sitio de inyección, tipo, farmacocinética y dosis de la insulina o el análogo elegido, en relación con las características de la AF y el horario de su realización.

- Monitoreo de la glucemia capilar. El auto-monitoreo glucémico es la única forma efectiva de ajustar la dosis de insulina. Toda persona con DM2 que inicia la insulino terapia debe tener acceso a este método y a la cantidad suficiente de tiras reactivas para lograr los objetivos terapéuticos. La frecuencia y el momento de las mediciones se determinarán de acuerdo con el esquema elegido.

- Monitoreo continuo de glucosa. Se indicará en personas en tratamiento con esquema de insulina basal/prandial y en aquellas bajo reemplazo basal que presenten hipoglucemias y gran variabilidad glucémica. La indicación del monitoreo continuo de glucosa se hará solo en quienes tengan la capacidad y el entrenamiento para su utilización¹⁹⁰.

Aspectos educativos

Se deben reforzar conceptos respecto de: técnicas de aplicación de insulina y del automonitoreo glucémico; lograr autonomía y eficiencia en la toma de decisiones; prevención, reconocimiento y manejo de los episodios de hipoglucemia; proveer y entrenar en el uso del glucagón y renovar anualmente la provisión.

Situaciones especiales

Existen situaciones sociales y médicas que requieren atención especial. Entre las primeras se deben considerar a las personas institucionalizadas (cárceles, hogares de menores, instituciones geriátricas y psiquiátricas), la conducción de vehículos, los trabajos con horarios rotativos, etc. Entre las segundas, la amaurosis, los trastornos cognitivos y las alteraciones de la conducta alimentaria, entre otras.

Estrategias para la insulinización

En la DM2 se pueden utilizar todas las insulinas y análogos disponibles, ya que todos tienen la misma eficacia en el grado de control glucémico. Una de las fortalezas de los análogos de primera y segunda generación radica en la posibilidad de llegar a iguales objetivos glucémicos con menor riesgo de hipoglucemias.

Insulinización basal

La insulina basal (IB) actúa principalmente inhibiendo la producción hepática de glucosa, disminuye la glucemia en ayunas (GPA) y entre las comidas. La insulinización basal se puede lograr utilizando insulina de acción intermedia (NPH) o los análogos lentos glargina U-100, glargina U-300 o degludec U-200. Es recomendable por costos iniciar con insulina NPH y progresar a análogos lentos en caso de presentarse condiciones o situaciones que determinen su indicación, como la presencia de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, o gran variabilidad glucémica. Los análogos de primera generación (glargina U-100) y biosimilares producen menos hipoglucemias y menor variabilidad glucémica que las NPH, mientras que los análogos de segunda generación (glargina U-300 y degludec U-200) producen menos eventos hipoglucémicos que los análogos de primera generación.

Con relación al aumento de peso observable con la insulinoterapia, no se han demostrado diferencias significativas entre las distintas insulinas que se comercializan actualmente. Es importante evitar la sobrebasalización^{3,4,5} (dosis elevadas de IB) para prevenir el aumento de peso. Se considera que una persona está sobrebasalizada si recibe más de 0,5 UI/Kg de peso real o tiene un ratio glucemia al acostarse/glucemia de ayuno por encima de 50 mg/dl o bien si tiene mucha variabilidad e hipoglucemias, sobre todo nocturnas. También se considera sobrebasalización si una persona supera las 60 UI diarias de IB¹⁹¹⁻¹⁹³.

No existen contraindicaciones para el uso de ningún análogo lento en la DM2, salvo situaciones puntuales como alergia al fármaco. No hay evidencias de diferente eficacia entre la insulina NPH y los análogos lentos. Los estudios realizados con el objetivo de registrar la equivalencia o ensayos de no inferioridad demostraron una eficacia similar; con la ventaja de los análogos de primera y segunda generación se observó menor frecuencia de hipoglucemias nivel 2¹⁹⁴ (glucemias ≤ 55 mg/dl) y nocturnas¹⁹⁵. Por otro lado, evidencias relacionadas con el costo-efectividad de los análogos no son concluyentes, por lo que se estima conveniente precisar las situaciones individuales en las que se los utilice¹⁹⁶. Sin embargo, las insulinas NPH, regular y premezclas tienen un costo menor. Los análogos lentos de aplicación semanal Icodec y Efsitora (aún no autorizadas ni disponibles en la Argentina) constituirán probablemente una forma de insulinización basal muy atractiva y conveniente para personas con DM2^{197,198}.

Respecto del uso de la IB en las embarazadas, la misma puede realizarse de acuerdo con las evidencias con cualquiera de las aprobadas NPH y degludec^{199,200}.

Insulinización basal-bolo (prandial)

Se puede lograr con el empleo de insulina regular o de los análogos rápidos (lispro, aspártica o glulisina) o ultrarrápidos (*faster aspart*). Por costos, es recomendable iniciar con insulina regular y progresar a los análogos rápidos o ultrarrápidos de presentarse condiciones o situaciones que así lo ameriten, tales como hipoglucemias o necesidad de mayor flexibilidad con relación a las ingestas. No existen contraindicaciones para el uso de análogos rápidos o ultrarrápidos en la DM2, salvo situaciones especiales como alergia.

Con respecto a la insulinización prandial en las embarazadas, la misma puede realizarse de acuerdo con las evidencias con insulina regular o el análogo aspártica^{201,202} y *faster aspart*^{203,204}.

Esquema de titulación sugerido

Al iniciar la IB se recomienda mantener la terapia anterior, evaluando cuál de las drogas antidiabéticas se debería reducir o suspender, teniendo especial cuidado con las SUs y las metilglinidas por el riesgo de hipoglucemias. No se recomienda la asociación de insulina con TZD porque se acentúa el riesgo de edemas y aumento de peso, siendo esto de particular importancia en personas con IC²⁰⁵.

El inicio de la insulinoterapia con IB en personas con DM2 puede realizarse con una dosis de insulina NPH antes de dormir (7 a 9 h antes del desayuno), con la precaución de que el horario elegido sea siempre el mismo. De manera individualizada, también se puede iniciar como IB con cualquiera de los análogos de primera y segunda generación cuando la situación así lo requiera y acorde a los monitoreos glucémicos (ver: "Estrategias para la insulinización"). Su objetivo principal es reducir la producción hepática de glucosa nocturna y su dosis se titula considerando el nivel de glucosa de ayuno.

La dosis inicial sugerida es de 0,1 a 0,2 UI/kg de peso actual, también se puede iniciar con una dosis de 10 UI/día (Figura 3). Medir la glucemia en ayunas todos los días para ajustar la dosis, proceso conocido como titulación²⁰⁶. El objetivo para la glucemia matinal será alcanzar un rango de entre 80 y 130 mg/dl^{207,208}.

Se propone el siguiente esquema de titulación manteniendo el monitoreo glucémico ma-

tinal diario y ajustando la dosis de IB utilizada cada 3-5 días²⁰⁹:

- Si luego de 3-5 controles sucesivos se registra una GPA >130 mg/dl, sin haberse observado valores <70 mg/dl, se aumentará en 2 UI la dosis de IB nocturna.
- Si se registran promedios de GPA >180 mg/dl, el aumento de la dosis será de 4 UI²⁰⁶.
- En caso de producirse hipoglucemias o GPA <70 mg/dl, se disminuye la IB en 4 UI o en un 10%, si la dosis fuera >60 UI.
- Si las GPA se mantienen entre 80 y 130 mg/dl, se sugiere no modificar la dosis de la IB humana o cualquiera de los análogos.

Si luego de 3 meses se logra el objetivo de la HbA1c, se continuará con el tratamiento instaurado, asumiendo que la persona con DM2 quedará con un reemplazo de insulina solo basal.

Si se logra un buen control de la GPA, pero no se alcanza el objetivo de HbA1c, es necesario intensificar el monitoreo glucémico con el fin de establecer cuál es el momento del día en que se registra el mayor descontrol glucémico. De registrarse glucemias posprandiales >180 mg/dl a las 2 horas posinicio de la ingesta, se recomienda el uso de insulina regular o análogos de acción rápida o ultrarrápida de acuerdo con el siguiente esquema de titulación:

- Comenzar con 2-4 UI (o 10% de la dosis basal) previo a la o las comidas que presentan glucemias posprandiales >180 mg/dl y ajustar la dosis entre 1 UI a 2 UI cada 3-5 días, acorde al resultado del automonitoreo glucémico posprandial hasta lograr glucemias en objetivo.

Se determinará primero si hay una sola comida que presente glucemias posprandiales elevadas o si son varias comidas con hiperglucemia posprandial. En el primer caso, el esquema combinará IB con un solo bolo prandial (basal/plus). En el segundo caso, ya constituye un esquema basal/prandial.

Se recomienda el uso de insulinas humanas o análogos premezclados (70/30 o 75/25) en las siguientes situaciones: a) personas con un estilo de vida ordenado, con poca variación en el contenido y horario de las comidas, que no requieran mayor flexibilización del tratamiento; b) personas que no tienen acceso o no adhieren a un monitoreo frecuente y/o no demuestran capacidad para utilizar un esquema basal/prandial con múltiples monitoreos diarios o monitoreo continuo de glucosa.

Su titulación se deberá hacer según la farmacodinamia del componente lento (NPH). Para el ajuste de la dosis nocturna se considerará la GPA (con

los mismos criterios de titulación que los utilizados para la IB) y para las dosis diurnas (administradas en desayuno o almuerzo) se considerará la glucemia precena. La titulación debe seguir los mismos criterios de ajuste mencionados previamente cada 3-5 días para ambas dosis.

Uso de coformulaciones de insulina y arGLP-1

El uso concomitante de IB con arGLP-1 controla los niveles nocturnos de glucosa, la GPA y las glucemias posprandiales al generar más insulina endógena, frenar la secreción del glucagón, enlentecer el vaciamiento gástrico y disminuir el apetito²¹⁰. Las indicaciones y las dosis varían según el tratamiento previo de la persona, si ya estaba en terapia con IB o con un arGLP-1. Está combinación está indicada: a) cuando se logra el control de la GPA, pero no se alcanza el objetivo de HbA1c y hay que controlar las glucemias posprandiales; b) cuando se llega a la dosis máxima efectiva de IB sin lograr el control de la GPA y de HbA1c deseada.

Se puede utilizar aplicando IB y arGLP-1 en forma separada o como coformulación de IB y arGLP-1 en un mismo dispositivo para aplicar en una sola inyección diaria.

Existen dos tipos de combinaciones de proporción fija: iGlarLixi (insulina glargina U-100/lixisenatida) e IDeg/Lira (insulina degludec U-100/liraglutida). Estas combinaciones tienen alta eficacia, con evidencia reciente en ensayos clínicos que demuestran beneficio para disminuir la HbA1c limitando el aumento de peso asociado al uso de insulina y las hipoglucemias, con la ventaja de disminuir el número de inyecciones al día en comparación con esquemas intensificados de múltiples dosis²¹¹⁻²¹³. La combinación de proporción fija de insulina con arGLP-1 que se comercializa en la Argentina es iGlarLixi (lapiceras de 3 ml de 10-40 UI y 30-60 UI).

Dosis inicial

- Si la persona utiliza arGLP-1, comenzar con 10 a 15 UI iGlarLixi según la GPA.
- Si utiliza IB, tener en cuenta la dosis de IB para elegir la opción de combinación fija correspondiente: iGlarLixi 10/40 para personas que están utilizando hasta 40 UI/día de IB o iGlarLixi 30/60 para quienes requieran dosis mayores.

Tener en cuenta la dosis máxima de IB en las combinaciones fijas y de no lograr objetivo terapéutico indicado, considerar la utilización de es-

quemaduras de asociación de IB con otro arGLP-1 según disponibilidad o bien iniciar insulina prandial para llegar a la meta de GPA y HbA1c.

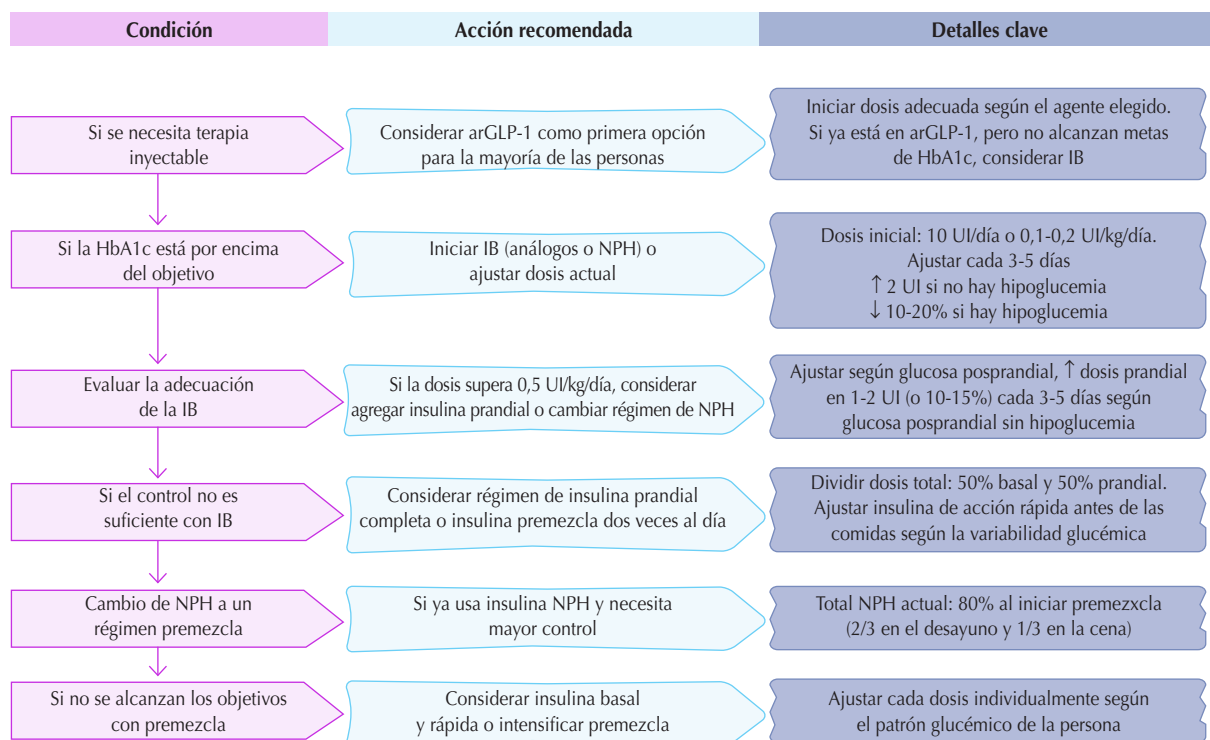
Titulación

Ajustar la dosis en función del objetivo de la GPA y la tolerancia. Se sugiere aumentar la dosis semanalmente: 2 UI si la GPA es entre 100 y 140 mg/dl y aumentar 4 UI si la GPA es >140 mg/dl. En el caso de presentar glucemias <70 mg/dl disminuir 2 UI y de presentar glucemias <54 mg/dl disminuir 4 UI/día.

La dosis diaria máxima de iGlarLixi es de 60 UI (equivalente a 60 UI de insulina glargina y 20 mcg de lixisenatida)²¹⁴. Es clave brindar educación acerca de la técnica adecuada de aplicación, la rotación de los sitios de inyección e hipoglucemia, especialmente durante cambio de dosis, AF y/o ajuste del plan alimentario.

Efectos adversos de la insulinoterapia²¹⁵

Hay que tener en cuenta los posibles efectos adversos asociados al uso de insulinas en el tratamiento de personas con DM2, educar para prevenirlos, diagnosticarlos y tratarlos. Entre los más frecuentes se describen: a) hipoglucemia: es el efecto más frecuente, asociado con dosis excesivas, omisión de comidas o AF intensa. Puede causar síntomas como sudoración, temblores, confusión e incluso coma en casos graves; b) aumento de peso: frecuente en personas con DM2 por el efecto anabólico de la insulina; c) lipodistrofia: lipohipertrofia (acumulación de grasa en el lugar de inyección). En tanto, son efectos adversos menos frecuentes: a) lipodistrofia: lipatrofia (pérdida de grasa); b) reacciones locales: enrojecimiento, hinchazón o dolor en el sitio de aplicación; c) hipersensibilidad: desde reacciones locales hasta anafilaxia, generalmente por excipientes o insulinas animales; d) edema insulínico: retención de líquidos, especialmente al iniciar el tratamiento o corregir una hiperglucemia crónica.



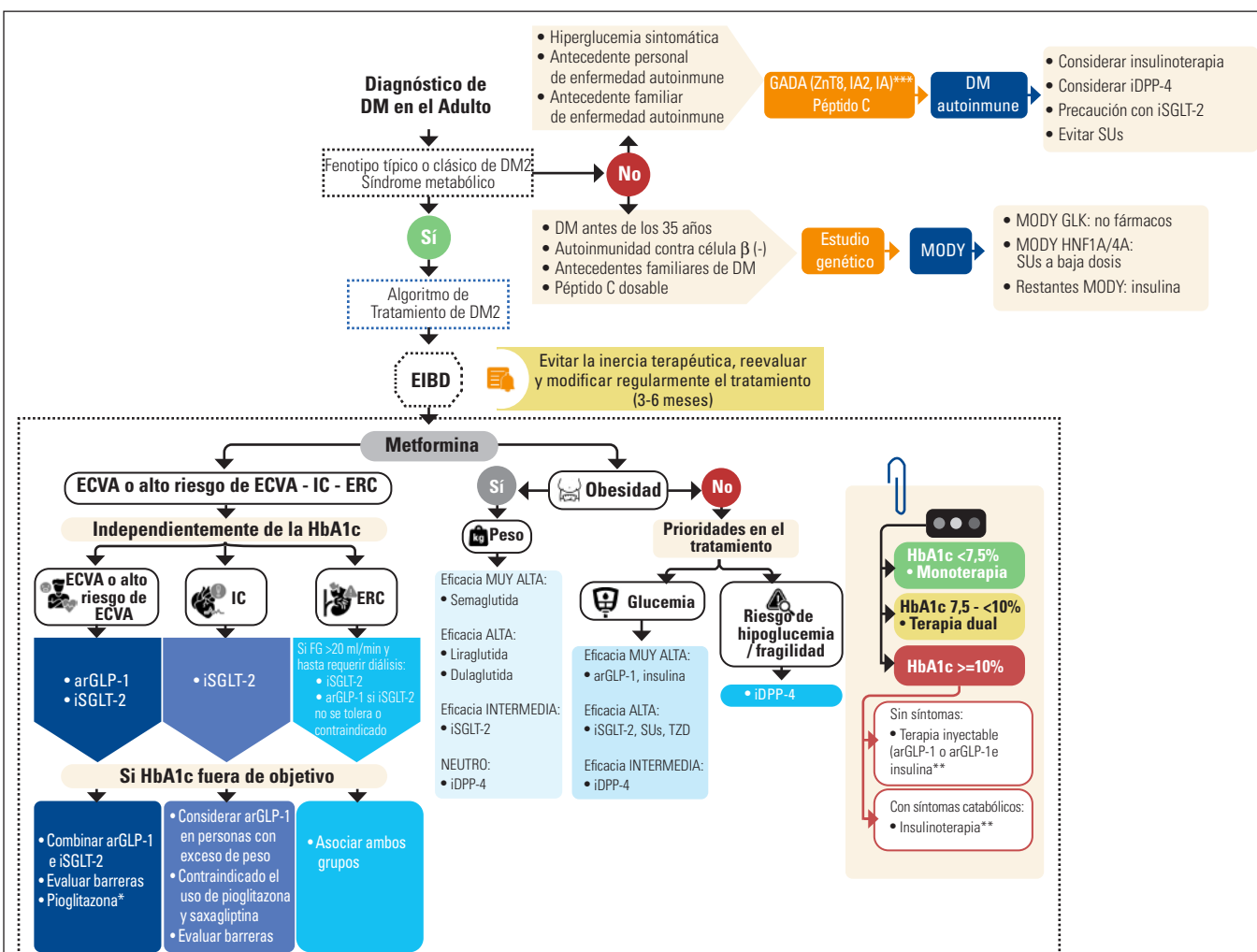
IB: insulina basal. Modificada de referencia 189.

Figura 3: Tratamiento insulínico en personas con diabetes mellitus tipo 2.

Recomendaciones

- En cuanto a la insulina como terapia inyectable:
 - Como tratamiento inicial en personas con glucemias >300 mg/dl y/o $\text{HbA}_{1c} >10\%$ con síntomas catabólicos.
 - En forma definitiva: como complemento al tratamiento con medicación inyectable no insulínica y/o fármacos orales, si no se hubiera logrado adecuado control glucémico o en presencia de ERC en estadios avanzados, insuficiencia hepática e IC.
 - En forma transitoria: enfermedades intercurrentes, en momentos pre y posquirúrgicos, embarazo, desnutrición, imposibilidad transitoria de recibir otros fármacos. La dosis inicial de IB sugerida es de 0,1 a 0,2 UI/kg de peso actual, también se puede iniciar con una dosis de 10 UI/día.
 - Se deberá ajustar la dosis cada 3-5 días de forma individualizada; el objetivo es lograr glucemias matinales entre 80 y 130 mg/dl, salvo situaciones especiales.
 - Si se logra un buen control glucémico en ayunas, sin alcanzar el objetivo de HbA_{1c} , intensificar el monitoreo glucémico en búsqueda de hiperglucemias posprandiales.

- Comenzar con 2 a 4 UI de insulina prandial (o 10% de la dosis basal) previo a la o las comidas con glucemias posprandiales >180 mg/dl y ajustar la dosis entre 1 a 2 UI cada 3-5 días, acorde al resultado del automonitoreo glucémico posprandial hasta lograr glucemias <180 mg/dl.
- En cuanto al uso de IB asociada a arGLP-1:
 - Cuando se logra el control de la GPA, sin alcanzar el objetivo de HbA1c y se busca controlar las glucemias posprandiales.
 - Cuando se llega a la dosis máxima efectiva de IB (>60 UI/día) sin lograr adecuado control de la GPA y de la HbA1c.
 - Se puede utilizar IB y arGLP-1 en forma separada o como coformulación en un mismo dispositivo para aplicar diariamente.
 - Si la persona utiliza arGLP-1, comenzar con 10 a 15 UI de iGlarLixi según la GPA.
 - Si utiliza IB, tener en cuenta la dosis de IB para elegir la opción de combinación fija correspondiente.
 - Ajustar la dosis en función del objetivo de la GPA y la tolerancia.



ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; DM: diabetes mellitus; IC: insuficiencia cardíaca; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; EIDB: enfoque integral de bienestar en diabetes mellitus tipo 2.

*Considerar su uso en caso de antecedente de accidente cerebrovascular. **Ver algoritmo de insulino terapia. ***Se estima que hasta el 40% de los mayores de 30 años con DM1 podría haberse diagnosticado erróneamente con DM2^b. Es importante realizar pruebas diagnósticas (autoanticuerpos de los islotes y péptido C) para distinguir la DM1 de la DM2 a fin de implementar la terapia adecuada^b.

^aMisdiagnosis of type 1 and type 2 diabetes in adults. *Lancet Reg Health Eur* 2023.

^bAmerican Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes. Standards of Care in Diabetes 2025. Diabetes Care 2025;48(Sup1):S27-S49.

Figura 4: Algoritmo de tratamiento no farmacológico y farmacológico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

TFG	>60 ml/min	60-45 ml/min	<45-30 ml/min	<30-15 ml/min	<15 ml/min	Díálisis
Metformina	500 a 3000 mg/día (2 a 3 tomas)	Máx 2000 mg/día (sí ya se inició) Máx 1.000 mg/día (sí se inicia)	Máx 1000 mg/día (sí ya se inició) No iniciar	Contraindicada		
Pioglitazona	15 a 45 mg/día					Contraindicada
Gliclazida	30 a 120 mg/día			No recomendada		
Glimepirida	1 a 4 mg/día	Precaución 1 a 4 mg/día	1 mg/día (sí ya se inició)	No recomendada		
Repaglinida	0,5 a 4 mg/día (3 tomas)					
Sitagliptina	100 mg/día		50 mg/día	25 mg/día		
Vildagliptina	50 mg cada 12 h	50 mg/día				
Linagliptina	5 mg/día					
Evogliptina	5 mg/día					No recomendada
Teneligliptina	20 mg/día					
Saxagliptina	5 mg/día		2,5 mg/día			No recomendada
Liraglutida	1,2 a 1,8 mg/día				No recomendada*	
Semaglutida SC	0,25 a 1 mg/día				No recomendada*	
Semaglutida VO	3 a 14 mg/día				No recomendada*	
Dulaglutida	0,7 a 1,5 mg/día				No recomendada*	
Dapagliflozina	10 mg/día			No recomendada iniciar con TFG <25 ml/min**		
Empagliflozina	10 a 25 mg/día	10 mg/día			No recomendada iniciar con TFG <20 ml/min**	
Canagliflozina	100 a 300 mg/día	100 a 300 mg/día		No recomendada iniciar con TFG <30 ml/min**		
Insulina						
Insulina+lixisenatida	Lixisenatida 10 a 20 mcg/día			No recomendada		

Modificado de redGDPS Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con DM2 2024²¹⁶.

VO: vía oral; SC: subcutánea; TFG: tasa de filtrado glomerular; SC: subcutánea.

*Si la persona con DM2 las tiene indicadas previamente, puede continuar hasta tratamiento renal sustitutivo (diálisis o trasplante).

Tabla 12: Dosis de fármacos según la tasa de filtrado glomerular.

CIRUGÍA METABÓLICA

Los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad -conocidos como cirugía bariátrica, cirugía para bajar de peso, cirugía metabólica o cirugía metabólica/bariátrica- se han unificado en el término “cirugía metabólica” (CM) cuando se realiza específicamente para abordar las complicaciones de la obesidad^{217,218}. La CM promueve una pérdida de peso significativa y duradera, además de mejorar el control de la DM2 por lo que se considera una opción de tratamiento para esta enfermedad²¹⁷.

Las técnicas quirúrgicas aceptadas para el tratamiento de la DM2 son mínimamente invasivas (vía laparoscópica), e incluyen a la gastrectomía vertical en manga (GVM) y el *bypass* gástrico en Y de Roux (BGYR), esta última considerada como la primera opción quirúrgica en personas con diagnóstico de DM2²¹⁹.

Mecanismo de acción

El mecanismo fisiopatológico de la CM responsable del mejor control glucémico es multifactorial y no depende de una técnica quirúrgica específica. Cada tipo de cirugía gastrointestinal tiene mecanismos de acción y efectos diferentes. La GVM disminuye la ghrelina y aumenta los niveles endógenos de GLP-1, insulina, PYY y oxintomodulina posprandiales. Por otro lado, el BGYR añade a estos efectos: a) aumento del metabolismo de la glucosa; b) cambios en la señalización de los ácidos biliares y en la detección de nutrientes que mejoran la sensibilidad a la insulina; c) disminución del transporte de glucosa en el intestino (SGLT-1) y aminoácidos circulantes; d) modificación de la microbiota intestinal²²⁰. Estos cambios son la razón por la cual el BGYR es considerado la cirugía de elección o *gold standard* para personas con enfermedad metabólica²¹⁹.

Indicaciones

La CM es una opción de tratamiento para la DM2 en personas con un diagnóstico de la enfermedad de más de 2 años y un IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ (o $>27,5 \text{ kg/m}^2$ para individuos asiáticos) que presentan un control insuficiente de la glucemia ($\text{HbA1c} >8\%$) a pesar de recibir el tratamiento médico adecuado^{219,221,222}. Los beneficios son similares entre las personas con DM2 y un IMC preoperatorio de $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ que en aquellas que tienen un IMC $>35 \text{ kg/m}^2$.

La CM debe realizarse en centros con experiencia en el manejo de la DM, la obesidad y la cirugía gastrointestinal, con equipos interdisciplinarios que evalúen y optimicen el equilibrio entre los beneficios y los riesgos, identifiquen y aborden los problemas médicos, nutricionales y psicológicos, y preparen a las personas adecuadamente para la intervención²¹⁷.

Resultados a largo plazo

Los datos disponibles sobre los resultados a largo plazo provienen de estudios de grandes cohortes observacionales y de ensayos clínicos controlados aleatorizados, los cuales han comparado los procedimientos bariátricos con intervenciones médicas y cambios del estilo de vida en personas con DM2 y obesidad, demostrando que la CM logra un manejo glucémico superior con un impacto significativo en la reducción del riesgo CV²¹⁷.

A largo plazo la CM demostró ser efectiva y duradera para lograr un mejor control de la glucemia en personas con sobrepeso u obesidad. Esto incluye una reducción del uso de fármacos para la DM y tasas más elevadas de remisión de la DM2 luego de 7-12 años de seguimiento, además de una disminución de los eventos CV y renales evidenciado en el estudio *Alliance of Randomized Trials of Medicine Versus Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes* (ARMMS-T2D), un ensayo de seguimiento observacional de cuatro estudios aleatorizados (*Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently* [STAMPEDE], *Surgery or Lifestyle With Intensive Medical Management in the Treatment of Type 2 Diabetes* [SLIMM-T2D], *Randomized Trial to Compare Surgical and Medical Treatments for Type 2 Diabetes* [TRIABETES], *Calorie Reduction Or Surgery: Seeking to Reduce Obesity And Diabetes Study/ Swedish Obese Subjects* [CROSSROAD/SOS])²²³⁻²²⁵.

En personas con DM2 sometidas a CM se observó prevención del desarrollo de complicaciones microvasculares y mejoría de la nefropatía diabética preexistente²²⁶, así como una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas^{227,228} y de complicaciones macrovasculares, especialmente enfermedad coronaria^{227,229}.

En personas con DM2 y esteatohepatitis con disfunción metabólica, la CM puede mejorar los resultados hepáticos incluidos los hallazgos por biopsia²²². Asimismo, en el grupo sometido a CM se ha observado mejoría en la calidad de vida^{230,232} y disminución del riesgo de cáncer^{225,233}.

Seguimiento

Se recomienda un control clínico, metabólico y nutricional de rutina. El seguimiento posoperatorio debe incluir la suplementación con micronutrientes a largo plazo, la valoración del cambio de peso corporal, el monitoreo de las enfermedades relacionadas con la obesidad y el ajuste de la terapia, el estado nutricional, la densidad mineral ósea, así como las complicaciones a corto y largo plazo. La aparición (o reaparición) de problemas relacionados con el estado de ánimo, la imagen corporal y el consumo de alcohol y sustancias se ha asociado significativamente con la cirugía bariátrica en comparación con los tratamientos no quirúrgicos para la obesidad^{218,219}.

Complicaciones

La CM es segura. La mortalidad perioperatoria es muy baja, oscilando entre el 0,1% y el 0,5%, similar a la de otros procedimientos quirúrgicos abdominales como la colecistectomía o la histerectomía²²².

El riesgo y tipo de complicaciones relacionadas con la CM en las personas con DM2 no son significativamente diferentes a las observadas en personas sin DM, aunque algunas infecciones son más prevalentes en quienes tienen DM. Las complicaciones principales ocurren en el 2%-6%, una tasa que se compara favorablemente con la de otras operaciones electivas²²². En todos los ensayos controlados aleatorizados, la incidencia de complicaciones ha sido comparable entre la BGYR y la GVM²¹⁸.

Las complicaciones a largo plazo incluyen principalmente déficit nutricional, hernias, estenosis de la anastomosis y desórdenes emocionales. Los déficits nutricionales deben prevenirse con suplementos multivitamínicos y minerales. El riesgo de hipoglucemia observado en la población no diabética después del BGYR y atribuido a la nesidioblastosis, no parece afectar a las personas con DM.

Es probable que un enfoque de atención multimodal (combinación de CM y tratamiento médico/de estilo de vida intensivo) sea la estrategia más eficaz para controlar la DM en personas con obesidad.

Recomendaciones

- La CM está recomendada en personas con DM2 y un IMC:
 - $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ($> 37,5 \text{ kg/m}^2$ en los asiáticos), independientemente del nivel del control de la glucemia o la complejidad de tratamiento.
 - $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ ($32,5\text{-}37,4 \text{ kg/m}^2$ en asiáticos) con hiperglucemia inadecuadamente controlada ($\text{HbA1c} > 8\%$) a pesar de los cambios del estilo de vida y el tratamiento médico óptimo.
- Considerar la CM en personas con DM2 con IMC:
 - $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ ($32,5\text{-}37,4 \text{ kg/m}^2$ en asiáticos) con adecuado control glucémico.
 - $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ ($27,5\text{-}32,4 \text{ kg/m}^2$ en los asiáticos) con hiperglucemia inadecuadamente controlada ($\text{HbA1c} > 8\%$) a pesar del tratamiento médico óptimo, ya sea oral o inyectable (incluyendo la insulina).
- Las intervenciones quirúrgicas demuestran superioridad en los ensayos clínicos aleatorizados, sobre todas las variables glucémicas y los objetivos metabólicos frente a las intervenciones no quirúrgicas para la DM2.
- Estudios observacionales a largo plazo demuestran consistentemente que la CM se asocia con reducción de todos los factores de riesgo CV, eventos CV, complicaciones microvasculares de la DM, cáncer y muerte.

CONCLUSIONES

El manejo de la DM2 requiere un enfoque integral que combine cambios en el estilo de vida, el manejo de los factores de riesgo, tratamiento farmacológico adecuado, programas de educación diabetológica, junto con el monitoreo de las comorbilidades. La alimentación saludable, la actividad física regular y el control del peso son pilares fundamentales para mejorar la calidad de vida y reducir las complicaciones a largo plazo. A su vez generar la adherencia al tratamiento y un seguimiento médico frecuente son aspectos esenciales para mantener niveles óptimos de glucosa en sangre y prevenir complicaciones asociadas a la enfermedad. Con una estrategia personalizada y un compromiso constante, es posible lograr un buen control metabólico y mejorar el bienestar de las personas con DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marrero DG, Ard J, Delamater AM, et al. Twenty-first century behavioral medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2013;36(2):463-470. doi:10.2337/DC12-2305.
2. Rutten GEHM, Van Vugt H, De Koning E. Person-centered diabetes care and patient activation in people with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8(2). doi:10.1136/BMJ-DRC-2020-001926.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 2820/2022. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolucion/C3%B3n-2820-2022-375042/texto>. Acceso enero 2024.
4. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition. Practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults. Systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for Integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(10):1659-1679. doi:10.1016/J.JAND.2017.03.022.
5. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Venkat Narayan KM, Ali MK. Global diabetes prevention interventions. A systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care* 2018;41(7):1526-1534. doi:10.2337/DC17-2222.
6. Taylor R, Ramachandran A, Yancy WS, Forouhi NG. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ* 2021;374(9). doi:10.1136/BMJ.N1449.
7. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(5):344-355. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
8. American Diabetes Association. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024;47(Supplement_1):S77-S110. doi:10.2337/DC24-S005.
9. American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S113-S124. doi:10.2337/DC22-S008.
10. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012;308(23):2489-2496. doi:10.1001/JAMA.2012.67929.
11. Churuangsu C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia* 2021;65(1):14-36. doi:10.1007/S00125-021-05577-2.
12. Sainsbury E, Kizirian N V, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239-252.
13. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5(1). doi:10.1136/BMJ-DRC-2016-000354.
14. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ* 2021;372. doi:10.1136/bmj.m4743
15. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(3):285-293. doi:10.1001/ARCHINT.166.3.285
16. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015;31(1):1-13. doi:10.1016/J.NUT.2014.06.011.

17. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes. A consensus report. *Diabetes Care* 2019;42(5):731-754. doi:10.2337/DC19-0014.
18. Hassanein M, Afandi B, Yakoob Ahmedani M, et al. Diabetes and Ramadan. Practical guidelines 2021. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;185:109185.
19. Grajower MM. Management of diabetes mellitus on Yom Kippur and other Jewish fast days. *Endocr Pract* 2008;14(3):305-311. doi:10.4158/EP.14.3.305.
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections 2022.
21. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(8). doi:10.1002/DMRR.2924.
22. Pan Y, Li LG, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):660-666. doi:10.1093/AJCN/88.3.660.
23. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022;102(5):974-989. doi:10.1016/j.kint.2022.08.012.
24. Viguiouk E, Stewart SE, Jayalath VH, et al. Effect of replacing animal protein with plant protein on glycemic control in diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2015;7(12):9804-9824. doi:10.3390/NU7125509.
25. Khunti K, Boer IH de, Rossing P. Chronic kidney disease in diabetes. Guidelines from KDIGO. *Am Fam Physician* 2021;103(11):698-700. Acceso enero 2024.
26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378(25). doi:10.1056/NEJMOA1800389.
27. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(2):215-220. doi:10.2337/DC08-0687.
28. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association. Recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9(6 Suppl):S1-S122.e1. doi:10.1016/J.JACL.2015.09.002.
29. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(4):861-866. doi:10.2337/DC10-1722/-/DC1
30. Lennon SL, DellaValle DM, Rodder SG, et al. 2015 Evidence analysis library evidence-based nutrition practice guideline for the management of hypertension in adults. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(9):1445-1458.e17. doi:10.1016/J.JAND.2017.04.008.
31. Kazemi A, Ryul Shim S, Jamali N, et al. Comparison of nutritional supplements for glycemic control in type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;191. doi:10.1016/J.DIABRES.2022.110037.
32. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(4):1754-1761. doi:10.1210/JC.2015-3754.
33. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency. An association to bear in mind. *World J Diabetes* 2021;12(7):916. doi:10.4239/WJD.V12.I7916.
34. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, et al. Association of low- and no-calorie sweetened beverages as a replacement for sugar-sweetened beverages with body weight and cardiometabolic risk. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5(3). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.2092.
35. Jeong SM, Yoo JE, Park J, et al. Smoking behavior change and risk of cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22(1):1-11.
36. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus. A meta-analysis and systematic review. *Circulation* 2015;132(19):1795-1804. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926/-/DC1.
37. Chiang CH, Lu CW, Han HC, et al. The relationship of diabetes and smoking status to hepatocellular carcinoma mortality. *Medicine* 2016;95(6):e2699. doi:10.1097/MD.0000000000002699.
38. Kar D, El-Wazir A, Nath M, et al. Relationship of cardiorenal risk factors with albuminuria based on age, smoking, glycaemic status and BMI: a retrospective cohort study of the UK Biobank data. *BMJ Public Health* 2023;1(1):e000172. doi:10.1136/BMJPH-2023-000172
39. Liao D, Ma L, Liu J, Fu P. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2019;14(2). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0210213.
40. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2015;30(8):1193-1203. doi:10.1007/S11606-015-3354-Y.
41. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2020;69(5):1000-1010. doi:10.2337/DB19-1046.
42. Bertona C, Cicchitti A, González J, Trinajstić E, Rodríguez M. Tabaquismo en adultos con DM1. *Rev Soc Arg Diab* 2018;52(sup2).
43. Rietz M, Lehr A, Mino E, et al. Physical activity and risk of major diabetes-related complications in individuals with diabetes. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2022;45(12):3101-3111. doi:10.2337/DC22-0886.
44. Yerramalla MS, Fayosse A, Dugravot A, et al. Association of moderate and vigorous physical activity with incidence of type 2 diabetes and subsequent mortality: 27 year follow-up of the Whitehall II study. *Diabetologia* 2020;63(3):537-548. doi:10.1007/S00125-019-05050-1.
45. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Doulas M, Kheirbek R, Nylen E. BMI mortality paradox and fitness in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(5):1021. doi:10.2337/DC11-2407.
46. The K. G. Jebsen Center of Exercise in Medicine at the Norwegian University of Science and Technology. The Cardiac Exercise Research Group. Disponible en: <https://www.ntnu.edu/ceerg/about>. Acceso febrero 2025.
47. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, et al. Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities. *Diabetes Care* 2016;39(6):964-972. doi:10.2337/DC15-2336.
48. Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia* 2021;64(11):2367-2377. doi:10.1007/S00125-021-05541-0.
49. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015;38(3):529-537. doi:10.2337/DC14-2073.
50. Chaput JP, Biswas RK, Ahmadi M, et al. Sleep irregularity and the incidence of type 2 diabetes. A device-based prospective study in adults. *Diabetes Care* 2024;47(12):2139-2145. doi:10.2337/DC24-1208.
51. Xu L, Xie J, Chen S, et al. Light-to-moderate alcohol consumption is associated with increased risk of type 2 diabetes in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. A nine-year cohort study. *Am J Gastroenterol* 2020;115(6):876-884. doi:10.14309/AJG.0000000000000607.

52. Blomdahl J, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S. Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2021;115. doi:10.1016/J.METABOL.2020.154439.
53. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB. The relationship of depression and diabetes: Pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(9):1276-1286. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2011.03.005.
54. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs* 2015;75(6):577-587. doi:10.1007/S40265-015-0347-4.
55. Basiri R, Seidu B, Rudich M. Exploring the interrelationships between diabetes, nutrition, anxiety, and depression. Implications for treatment and prevention strategies. *Nutrients* 2023;15(19):4226. doi:10.3390/NU15194226.
56. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline. Developing a diabetes mellitus comprehensive care plan 2022 update. *Endocr Pract* 2022;28(10):923-1049. doi:10.1016/J.EPRAC.2022.08.002.
57. Jensen MH, Kjolby M, Hejlesen O, Jakobsen PE, Vestergaard P. Risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality for widely used antihyperglycemic dual and triple therapies for type 2 diabetes management: A cohort study of all Danish users. *Diabetes Care* 2020;43(6):1209-1218. doi:10.2337/dc19-2535.
58. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49(12):2063-2069. doi:10.2337/DIABETES.49.12.2063.
59. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021;12. doi:10.1177/2042018820980225.
60. Bahne E, Sun EWL, Young RL, et al. Metformin-induced glucagon-like peptide-1 secretion contributes to the actions of metformin in type 2 diabetes. *JCI Insight* 2018;3(23). doi:10.1172/jci.insight.93936.
61. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-549. doi:10.1056/NEJM199508313330902.
62. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. Wood AJJ, ed. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-579. doi:10.1056/NEJM199602293340906.
63. Brackett CC. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *Journal of the American Pharmacists Association* 2010;50(3):407-410. doi:10.1331/JAPhA.2010.08090.
64. Curriá MI, Gómez J V, Bejarano López A, et al. Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 y factores asociados en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento con metformina. *Revista Argentina de Medicina* 2019;7(3):168-173.
65. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016;59(3):426-435. doi:10.1007/s00125-015-3844-9.
66. Koslover J, Bruce D, Patel S, Webb AJ. Metformin BRAINS & AIMS pharmacological/prescribing principles of commonly prescribed (Top 100) drugs: Education and discussion. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89(3):931-938. doi:10.1111/bcp.15653.
67. Moschandrea K, Kondylis V, Evangelakos I, et al. Mitochondrial dysfunction abrogates dietary lipid processing in enterocytes. *Nature* 2023;625(7994):385-392. doi:10.1038/s41586-023-06857-0.
68. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J* 2019;40(41):3409-3417. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ203.
69. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *J Intern Med* 2014;275(1):59-70. doi:10.1111/joim.12128.
70. 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(9131):854-865. doi:10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
71. Hamidi-Shishavan M, Henning RH, Van Buiten A, Goris M, Deelman LE, Buikema H. Metformin improves endothelial function and reduces blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats independent from glycemia control, comparison to vildagliptin. *Sci Rep* 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-11430-7.
72. Júnior VC, Fuchs FD, Schaan BD, Moreira LB, Fuchs SC, Gus M. Effect of metformin on blood pressure in patients with hypertension: a randomized clinical trial. *Endocrine* 2019;63(2):252-258. doi:10.1007/S12020-018-1722-1.
73. Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med* 2018;24(12):1919-1929. doi:10.1038/S41591-018-0222-4.
74. De Marañón AM, Canet F, Abad-Jiménez Z, et al. Does metformin modulate mitochondrial dynamics and function in type 2 diabetic patients? *Antioxid Redox Signal* 2021;35(5):377-385. doi:10.1089/ARS.2021.0019.
75. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19(8):460-476. doi:10.1038/s41574-023-00833-4.
76. Luo S, Schooling CM, Wong ICK, Au Yeung SL. Evaluating the impact of AMPK activation, a target of metformin, on risk of cardiovascular diseases and cancer in the UK Biobank: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2020;63(11):2349-2358. doi:10.1007/s00125-020-05243-z.
77. Au Yeung SL, Luo S, Schooling CM. The impact of GDF-15, a biomarker for metformin, on the risk of coronary artery disease, breast and colorectal cancer, and type 2 diabetes and metabolic traits: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2019;62(9):1638-1646. doi:10.1007/s00125-019-4913-2.
78. Sirtori CR, Castiglione S, Pavanetto C. Metformin: from diabetes to cancer to prolongation of life. *Pharmacol Res* 2024;208. doi:10.1016/J.PHRS.2024.107367.
79. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* 2014;20(6):953-966. doi:10.1016/j.cmet.2014.09.018.
80. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60(9):1620-1629. doi:10.1007/s00125-017-4337-9.
81. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1). doi:10.1186/S12933-019-0900-7.
82. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Manejo del paciente con diabetes mellitus y patología cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2020;88(9).
83. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of metformin use in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020;21(12):1-16. doi:10.3390/ijms21124239.
84. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/J.JHEP.2024.04.031.
85. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):656-669. doi:10.1093/HUMUPD/DMU022.
86. Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metabolism and Disposition* 2010;38(5):833-840. doi:10.1124/dmd.109.031245.
87. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024;47:S1-S322. <https://diabetesjournals.org/care>.

88. Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between metformin, folate and vitamin b12 and the potential impact on fetal growth and long-term metabolic health in diabetic pregnancies. *Int J Mol Sci* 2021;22(11). doi:10.3390/ijms22115759.
89. Al Neyadi SS, Adem A, Amir N, Ghattas MA, Abdou IM, Salem AA. Novel thiazolidinedione and rhodanine derivatives regulate glucose metabolism, improve insulin sensitivity, and activate the peroxisome proliferator-activated γ receptor. *ACS Omega* 2024;9(5):5463-5484. doi:10.1021/acsomega.3c07149.
90. Wei S, Lin LF, Yang CC, et al. Thiazolidinediones modulate the expression of β -catenin and other cell-cycle regulatory proteins by targeting the F-box proteins of Skp1-Cul1-F-box protein E3 ubiquitin ligase independently of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Mol Pharmacol* 2007;72(3):725-733. doi:10.1124/mol.107.035287.
91. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(23):2427-2443.
92. Kairos. Precios de Medicamentos. Disponible en: <https://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=4356>. Acceso enero 2025.
93. Rizos CV, Elisaf MS, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN. How safe is the use of thiazolidinediones in clinical practice? *Expert Opin Drug Saf* 2009;8(1):15-32. doi:10.1517/14740330802597821.
94. Wilding J. Thiazolidinediones, insulin resistance and obesity: finding a balance. *Int J Clin Pract* 2006;60(10):1272-1280. doi:10.1111/J.1742-1241.2006.01128.X.
95. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet* 2009;373:2125. doi:10.1016/S0140.
96. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2019;16(2):133-143. doi:10.1177/1479164118825376.
97. Lecka-Czernik B. PPARs in bone. The role in bone cell differentiation and regulation of energy metabolism. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8(2):84-90. doi:10.1007/s11914-010-0016-1.
98. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes. An analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31(5):845-851. doi:10.2337/DC07-2270.
99. Smith C, Wallis S, Katsas G, Dincarslan O, Dawson J, Cameron A. Impact of European Stroke Organisation secondary prevention guideline for ischaemic stroke / transient ischaemic attack. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2024;33(12). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.108034.
100. Sim R, Chong CW, Loganadan NK, et al. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med* 2022;39(3). doi:10.1111/DME.14780.
101. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, 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(9493):1279-1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
102. Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for secondary stroke prevention. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48(2):388-393. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013977.
103. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165(5):305-315. doi:10.7326/M15-1774.
104. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;178. doi:10.1016/j.diabres.2021.108984.
105. Cho YK, Kim KS, Lee BW, et al. Efficacy and safety of pioglitazone add-on in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and dapagliflozin. A multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2024;46(9):662-669. doi:10.1016/j.clinthera.2024.06.023.
106. Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents: 2004. *Medical Clinics of North America*. 2004;88(4):847-863. doi:10.1016/j.mcna.2004.05.002.
107. Costello RA, Samar N, Shivkumar A. Sulfonylureas. In: *StatPearls*. The National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2023.
108. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement. Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2023 update. *Endocrine Practice* 2023;29(5):305-340. doi:10.1016/j.eprac.2023.02.001.
109. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*; 2021. Disponible en: www.diabetesatlas.org.
110. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) 2019. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf.
111. Aquilante CL. Sulfonylurea pharmacogenomics in type 2 diabetes. The influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(3):359-372. doi:10.1586/erc.09.154.
112. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, et al. Disproportionately elevated proinsulin in pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990;70(5).
113. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322(12):1155-1166. doi:10.1001/jama.2019.13772.
114. Lachin JM, Bebu I, Burch HB, et al; GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes. Microvascular and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2022;387(12):1075-1088. doi:10.1056/NEJMoa2200436.
115. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(11):1128-1129. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00928.x.
116. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269.
117. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(23):2427-2443.
118. Clin M, August P, York Hospital Queens N, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503-2515.
119. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-853. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
120. Milner Z, Akhondi H. Repaglinide continuing education activity. In: *StatPearls*. The National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2023.
121. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD, et al. Repaglinide vs. nateglinide monotherapy. A randomized, multicenter study *Diabetes Care* 2004;27(6).

122. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE- β Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005;28:2093-2099.
123. Ma J, Liu LY, Wu PH, Liao Y, Tao T, Liu W. Comparison of metformin and repaglinide monotherapy in the treatment of new onset type 2 diabetes mellitus in China. *J Diabetes Res*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/294017.
124. McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglinide. A rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(2):97-120. doi:10.2165/00003088-200443020-00003.
125. Kairos. Precios de Medicamentos. Disponible en: <https://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=4213>. Acceso enero 2025.
126. Azimova K, Juan ZS, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *Ochsner J* 2014;616-632.
127. Grespan E, Guolo A, Muscelli E, Ferrannini E, Mari A. Loss of the incretin effect in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2022;107(7):2092-2100. doi:10.1210/clinem/dgac213.
128. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci* 2023;10. doi:10.3389/fmolb.2023.1130625.
129. Ahrén B. DPP-4 inhibition and the path to clinical proof. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(JUN). doi:10.3389/fendo.2019.00376.
130. Oh H, Nguyen HD, Yoon IM, Kim MS. Efficacy and tolerability of evogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis with bayesian inference through a quality-management system. *Clin Ther* 2021;43(8):1336-1355. doi:10.1016/j.clinthera.2021.06.001.
131. Ceriello A, De Nigris V, Iijima H, Matsui T, Gouda M. The unique pharmacological and pharmacokinetic profile of teneligliptin. Implications for clinical practice. *Drugs* 2019;79(7):733-750. doi:10.1007/S40265-019-01086-0.
132. Ray CY, Wu VCC, Wang CL, et al. Hypoglycemia associated with drug. Drug interactions in patients with type 2 diabetes mellitus using dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Front Pharmacol* 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.570835.
133. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;368(13):1317-1343. doi:10.1056/NEJMoA1307684.
134. Kawanami D, Takashi Y, Takahashi H, Motonaga R, Tanabe M. Renoprotective effects of dpp-4 inhibitors. *Antioxidants*. 2021;10(2):1-17. doi:10.3390/antiox10020246.
135. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE. A multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2015;385(9982):2067-2076. doi:10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
136. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232-242. doi:10.1056/nejmoa1501352.
137. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269.
138. VanDeKoppel S, Choe HM, Sweet BV. Managed care perspective on three new agents for type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* 2008;14(4):363-380. doi:10.18553/JMCP.2008.14.4.363.
139. Sorli C, Harashima S, Ichi, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(4):251-260. doi:10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
140. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2,4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10278):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
141. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003;144(12):5149-5158. doi:10.1210/en.2003-0323.
142. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-2257. doi:10.1056/nejmoa1509225.
143. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* 2016;54(9):101.
144. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31271-1.
145. Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, et al. Multisociety clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2024;20(12):1183-1186. doi:10.1016/J.SOARD.2024.08.033
146. Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/nejmoa1607141.
147. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019;394(10193):131-138. doi:10.1016/S0140-6736(19)31150-X.
148. Girard J. The incretins: from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: concept and physiological functions. *Diabetes Metab* 2008;34(6):550-559. doi:10.1016/J.DIABET.2008.09.001.
149. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome. Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(16):E840-E878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664.
150. Duo Y, Gao J, Yuan T, Zhao W. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on the rate of decline in kidney function. A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2023;15(1):58-70. doi:10.1111/1753-0407.13348.
151. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, et al. Direct cardiac actions of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors target pathogenic mechanisms underlying heart failure in diabetic patients. *Front Physiol* 2018;9. doi:10.3389/fphys.2018.01575.
152. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39(7):1108-1114. doi:10.2337/DC16-0330.
153. Tian Q, Guo K, Deng J, Zhong Y, Yang L. Effects of SGLT-2 inhibitors on haematocrit and haemoglobin levels and the associated cardiorenal benefits in T2DM patients. A meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2022;26(2):540-547. doi:10.1111/JCMM.17115.
154. Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *J Clin Invest* 2023;133(5). doi:10.1172/JCI167700.
155. Liu Z, Ma X, Ilyas I, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics* 2021;11(9):4502-4515. doi:10.7150/THNO.54498.
156. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The nephrologist's point of view. *Am J Med* 2017;130(6S):S63-S72. doi:10.1016/J.AMJMED.2017.04.007.
157. Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(1):16-29. doi:10.1111/DOM.13854.

158. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2023;381. doi:10.1136/bmj-2022-074068.
159. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(1):24-34. doi:10.1016/S2213-8587(21)00295-3.
160. Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and management of genital mycotic infections in the setting of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy* 2021;55(4):543-548. doi:10.1177/1060028020951928.
161. Chandrashekar M, Philip S, Nesbitt A, Joshi A, Perera M. Sodium glucose-linked transport protein 2 inhibitors: An overview of genitourinary and perioperative implications. *International Journal of Urology* 2021;28(10):984-990. doi:10.1111/iju.14624.
162. Morace C, Lorello G, Bellone F, et al. Ketoacidosis and SGLT-2 inhibitors. A narrative review. *Metabolites* 2024;14(5). doi:10.3390/metabo14050264.
163. Huang CY, Lee JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 individuals. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(12):2348-2355. doi:10.1111/dom.14159.
164. Zinman B, Wanner C, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):17-18. doi:10.1056/NEJMOA1504720.
165. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/nejmoa1611925.
166. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/nejmoa1812389.
167. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMOA1811744.
168. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(15):1425-1435. doi:10.1056/nejmoa2004967.
169. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6(2):148-158. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511.
170. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMOA1911303.
171. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/nejmoa2022190.
172. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet* 2020;396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
173. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. A prespecified analysis of the DELIVER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2023;8(1):56-65. doi: 10.1001/jamacardio.2022.4210.
174. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMOA2107038.
175. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *The Lancet* 2022;400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
176. International Society of Nephrology. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):117-314. doi:10.1016/s0085-2538(24)00110-8.
177. Mosenson O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 2021;44(8):1805-1815. doi:10.2337/DC21-0076.
178. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME trials. A systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2018;19(2):41-49. doi:10.31083/j.rcm.2018.02.907.
179. van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. *Nat Rev Nephrol* 2022;18(5):294-306. doi:10.1038/s41581-022-00535-6.
180. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/nejmoa2107038.
181. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/nejmoa1811744.
182. Wheeler DC, Stefánsson B V, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(1):22-31. doi:10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
183. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/nejmoa2024816.
184. The EMPA-KIDNEY collaborative group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMOA2204233.
185. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT-2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023;16(8):1187-1198. doi:10.1093/ckj/sfad082.
186. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(11):845-854. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
187. Maxson R, Starr J, Sewell J, Lyas C. SGLT2 Inhibitors to slow chronic kidney disease progression. A review. *Clin Ther* 2024;46(1):e23-e28. doi:10.1016/j.clinthera.2023.10.014.
188. Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1). doi:10.1186/s12933-021-01293-8.
189. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024;47:S158-S178. doi:10.2337/dc24-S009.
190. Litwak LE, Querzoli I, Musso C, et al. Monitoreo continuo de glucosa. Utilidad e indicaciones. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79(1):44-52.
191. Davidson MB. The clinical definition of overbasalization. *Clinical Diabetes* 2021;39(4):411-414. doi:10.2337/cd21-0025.
192. Cowart K. Overbasalization: addressing hesitancy in treatment intensification beyond basal insulin. *Clinical Diabetes* 2020;38(3):304-310. doi:10.2337/cd19-0061.
193. Cowart K, Franks R, Pane O, Murphy E, Oldziej K. Addressing overbasalization to achieve glycemic targets. *ADCS in Practice* 2022;2:30-35. doi: 10.1177/2633559X211068884.
194. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. Ultra-long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;2020(11). doi:10.1002/14651858.CD005613.pub4.
195. Cefalu WT, Dawes DE, Gavlak G, et al. Insulin access and affordability working group: Conclusions and recommendations. *Diabetes Care* 2018;41(6):1299-1311. doi:10.2337/dci18-0019.
196. Medicare. Insulin coverage. Disponible en: <https://www.medicare.gov/coverage/insulin>. Acceso enero 2025.

197. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, et al. Weekly icodex versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. *N Engl J Med* 2023;389(4):297-308. doi:10.1056/NEJMOA2303208.
198. Bue-Valleskey JM, Kazda CM, Ma C, et al. Once-weekly basal insulin Fc demonstrated similar glycemic control to once-daily insulin degludec in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. A phase 2 randomized control trial. *Diabetes Care* 2023;46(5):1060-1067. doi:10.2337/dc22-2396.
199. Mathiesen ER, Alibegovic AC, Corcoy R, et al. Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(2):86-95. doi:10.1016/S2213-8587(22)00307-2.
200. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018;320(1):53-62. doi:10.1001/jama.2018.7993.
201. Hod M, Damm P, Kaaja R, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):186.e1-186.e7. doi:10.1016/J.AJOG.2007.08.005.
202. Persson B, Swahn ML, Hjerberg R, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:115-121.
203. Nørgaard SK, Søholm JC, Mathiesen ER, et al. Faster-acting insulin aspart versus insulin aspart in the treatment of type 1 or type 2 diabetes during pregnancy and post-delivery (CopenFast): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(11):811-821. doi:10.1016/S2213-8587(23)00236-X.
204. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(1):57-87. doi:10.1016/j.ecl.2012.03.001.
205. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(1):53-59. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00934.x.
206. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes* 2013;5(4):482-491. doi:10.1111/1753-0407.12060.
207. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014;37(4):1048-1051. doi:10.2337/DC13-2173.
208. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 6. Glycemic targets. *Standards of Care in Diabetes* 2023. *Diabetes Care* 2022;46(Suppl 1):S97. doi:10.2337/DC23-S006.
209. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015;38(4):637-643. doi:10.2337/DC14-0006.
210. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: A systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(6):485-502. doi:10.1111/dom.12025.
211. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, 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;41(12):2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033.
212. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, et al. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes. Clinical outcomes with iGlarLixi vs. Premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2021;44(10):2361-2370. doi:10.2337/DC21-0393.
213. Meneghini L, Doshi A, Gouet D, et al. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) maintains glycaemic control and improves clinical outcomes, regardless of pre-trial insulin dose, in people with type 2 diabetes that is uncontrolled on basal insulin. *Diabet Med* 2020;37(2):267-276. doi:10.1111/DME.14178.
214. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin. The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39(11):1972-1980. doi:10.2337/dc16-1495.
215. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Standards of Medical Care in Diabetes* 2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S111-S124. doi:10.2337/dc21-S009.
216. redGDPS. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con DM2 2024. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-enfermedad-renal-cronica-en-personas-con-dm2-2024>.
217. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia* 2018;61(2):257-264. doi:10.1007/s00125-017-4513-y.
218. Lingvay I, Cohen R V, Roux CW le, Sumithran P. Obesity in adults. *The Lancet* 2024;404(10456):972-987. doi:10.1016/S0140-6736(24)01210-8.
219. Asociación Argentina de Cirugía, Sociedad Argentina de Cirugía de la Obesidad, Sociedad Argentina de Cardiología, et al. Consenso Argentino Intersociedades de Cirugía Bariátrica y Metabólica 2019. Disponible en: <https://aac.org.ar/consensoba.pdf>.
220. American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Standards of Care in Diabetes* 2024. *Diabetes Care* 2024;47:S145-S157. doi:10.2337/dc24-S008.
221. Gentileschi P, Bianciardi E, Benavoli D, Campanelli M. Metabolic surgery for type II diabetes: an update. *Acta Diabetol* 2021;58(9):1153-1159. doi:10.1007/s00592-021-01722-w.
222. American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Standards of Care in Diabetes* 2025. *Diabetes Care* 2025;48(Supplement_1):S167-S180. doi:10.2337/DC25-S008.
223. Kirwan JP, Courcoulas AP, Cummings DE, et al. Diabetes remission in the alliance of randomized trials of medicine vs. metabolic surgery in type 2 diabetes (ARMMS-T2D). *Diabetes Care*. 2022;45(7):1574-1583. doi:10.2337/DC21-2441.
224. Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, et al. Long-term outcomes of medical management vs. bariatric surgery in type 2 diabetes. *JAMA* 2024;331(8):654-664. doi:10.1001/JAMA.2024.0318.
225. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351(26):2683-2693.
226. Billeter AT, Scheurlen KM, Probst P, et al. Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *British Journal of Surgery* 2018;105(3):168-181. doi:10.1002/bjs.10724.
227. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 2019;322:1271-1282. doi:10.1001/jama.2019.14231.
228. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al. Association of metabolic bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *The Lancet* 2021;397(10287):1830-1841. doi:10.1016/S0140-6736(21)00591-2.
229. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA* 2018;320(15):1570-1582. doi:10.1001/jama.2018.14619.
230. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes. 5 year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376(7):641-651.

231. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes. 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;386(9997):964-973. doi:10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
232. Aminian A, Kashyap SR, Wolski KE, et al. Patient-reported outcomes after metabolic surgery versus medical therapy for diabetes. Insights from the STAMPEDE Randomized Trial. *Ann Surg* 2021;274(3):524-532. doi:10.1097/SLA.0000000000005003.
233. Sjöström L, Gummesson A, David Sjöström C, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncology* 2009;10:653-662. doi:10.1016/S1470.
234. Agarwal A, Zeng X, Li S, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors for adults with chronic kidney disease: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2024;387:e080257. doi:10.1136/bmj-2024-080257.
235. Roddick AJ, Wonnacott A, Webb D, et al. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease 2023 update. *BMC Nephrol* 2023;24(1). doi:10.1186/s12882-023-03339-3.