

SEEN



Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición

En la actualización de 2019 del Documento de abordaje integral de la DM2 del Grupo de trabajo de diabetes de la SEEN, se han incluido nuevas evidencias relativas a terapia nutricional y ejercicio físico. También se han incluido los datos de nuevos estudios, como el estudio BRIGHT, el estudio DECLARE y el estudio CompoSIT-I, y los cambios relativos al uso de dapaglifozina según la función renal. Por último, se ha actualizado la recomendación de uso del AAS según los datos del estudio ASCEND.

El objetivo de este documento es proporcionar, desde el punto de vista del endocrinólogo clínico, unas recomendaciones prácticas y actualizadas, basadas en la evidencia, acerca de todos los aspectos necesarios para el abordaje integral de la DM2



SEEN

Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición

DOCUMENTO DE ABORDAJE INTEGRAL DE LA DIABETES TIPO 2

GRUPO DE TRABAJO DE DIABETES MELLITUS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

REBECA REYES-GARCÍA*
ÓSCAR MORENO-PÉREZ*
CRISTINA TEJERA-PÉREZ
DIEGO FERNÁNDEZ-GARCÍA
VIRGINIA BELLIDO-CASTAÑEDA
MARTÍN LÓPEZ DE LA TORRE CASARES
PEDRO ROZAS-MORENO
JOSÉ CARLOS FERNÁNDEZ-GARCÍA

AMPARO MARCO MARTÍNEZ
JAVIER ESCALADA-SAN MARTÍN
MANUEL GARGALLO-FERNÁNDEZ
MANUEL BOTANA-LÓPEZ
JUDITH LÓPEZ-FERNÁNDEZ
JOSE MIGUEL GONZALEZ-CLEMENTE
ESTEBAN JÓDAR-GIMENO
PEDRO MEZQUITA-RAYA
EN REPRESENTACIÓN DEL GRUPO DE DIABETES – SEEN



Individualizar los objetivos de control glucémico, de forma **dinámica** durante la evolución de la diabetes, para conseguir un **control adecuado**



Prescribir **dieta y ejercicio físico** en cualquier momento de la evolución de la diabetes, **adaptando** según las **comorbilidades**



Proponer **educación diabetológica personalizada**, como pilar de la asistencia integral a la persona con diabetes



Valorar emplear **terapia combinada de inicio**, según el control glucémico y las comorbilidades



Intensificar precozmente el tratamiento farmacológico (**cada 3 meses** hasta conseguir el objetivo)



Priorizar la elección de terapias **que reduzcan el peso** o que no lo incrementen, y con **bajo riesgo de hipoglucemia**



La presencia de **enfermedad cardiovascular establecida** o de **enfermedad renal diabética** debe ser uno de los factores determinantes para la selección del tratamiento



El tratamiento intensivo de otros factores de riesgo cardiovascular (**dislipemia e hipertensión arterial**) es prioritario



Se recomienda una **detección sistemática** de complicaciones microvasculares y de **otras comorbilidades** asociadas a la diabetes tipo 2: insuficiencia cardíaca, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, hígado graso no alcohólico



Remitir a especialista en Endocrinología y Nutrición para valoración, si IMC > 35 Kg/m² en pacientes candidatos a cirugía bariátrica, complicaciones relevantes (macrovasculares, microvasculares, enfermedad renal diabética) o mal control metabólico a pesar de optimización en Atención Primaria

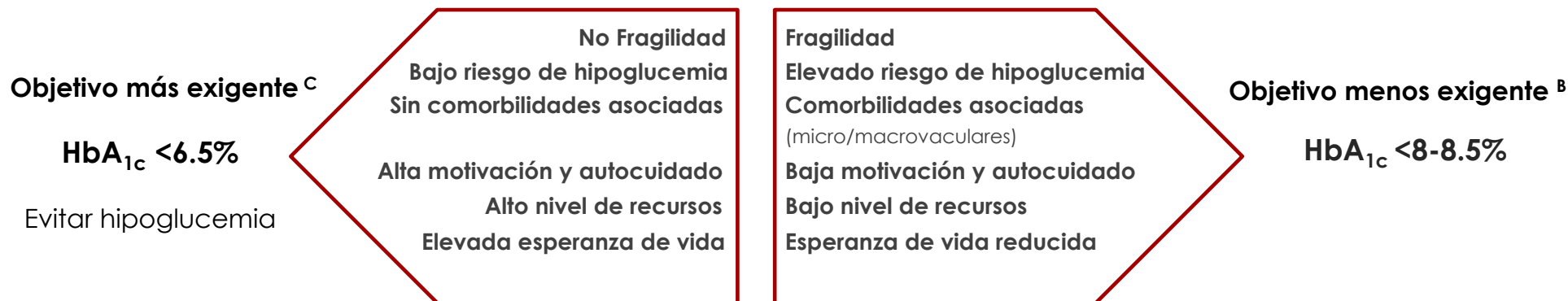
Nivel de evidencia	Descripción
A	<p>Evidencia clara procedente de ensayos clínicos aleatorizados con potencia adecuada, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ensayos clínicos multicéntricos - Ensayos clínicos realizados en una o más instituciones <p>Meta-análisis que incorpore grados de calidad</p>
B	<p>Evidencia sustentada en estudios observacionales de calidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudios prospectivos de cohortes o registros - Meta-análisis de estudios de cohortes <p>Evidencia sustentada en estudios de casos y controles</p>
C	<p>Evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad o no controlados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ensayos clínicos aleatorizados con uno o más defectos metodológicos mayores, o tres o más defectos metodológicos menores, que podrían invalidar los resultados - Estudios observacionales con alto riesgo de sesgos (como series de casos con comparación con controles históricos) - Series de casos <p>Evidencia contradictoria con el peso de la evidencia que respalda la recomendación</p>
E	<p>Consenso de expertos o experiencia clínica</p>

Adaptado de: Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018* Diabetes Care 2018 Jan; 41 (Supplement 1): S1-S2.

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

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

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





RECOMENDACIONES Y PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO FÍSICO

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

Progresión: ↑ frecuencia → ↑ duración → ↑ intensidad

Combinar aeróbicos con ejercicios de fuerza a días alternos si es posible ^E

El uso de apps y podómetros puede ayudar para monitorizar el ejercicio y motivar al paciente ^E

Entrenamiento HIIT (*high intensity interval training*) mejora el control glucémico y aumenta la sensibilidad a la insulina ^C

Evaluación previa¹
Historia clínica y ECG

Prescripción de ejercicio físico

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

Ajustes de tratamiento²

Si insulina o secretagogos

¹ En pacientes con ECV o:

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

² Insulina basal :

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

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

- Suplementar con HC si ejercicio >1 hora duración o riesgo de hipoglucemia
- Llevar glucómetro y suplementos de HC. Aconsejable identificar condición de diabetes
- **No hacer ejercicio si glucemia < 70 o > 300**

Adaptar el ejercicio si existen complicaciones asociadas a la diabetes^E

	Ejercicio recomendado	Evitar
Enfermedad cardiovascular (valorar prueba de esfuerzo)	Natación, caminar, cinta rodante, bicicleta estática	Deportes que ↑ PA* si IAM < 6 semanas
Retinopatía		Si RD proliferativa activa y tras fotocoagulación o cirugía recientes. Deportes que ↑ PA*, bajar la cabeza, saltos o deportes de contacto
Nefropatía	Natación, bicicleta, ejercicios de silla, brazos y que no requieran utilizar los pies	Deportes que ↑ PA*
Neuropatía periférica		Caminatas prolongadas, correr, cinta, saltar. Ejercicio si úlceras o pie de Charcot activo. Ejercicio en temperaturas extremas
Neuropatía autonómica	Acuáticos, bicicleta estática, ejercicios sentado, ciclismo < 10 km/hora	Ejercicio de elevada intensidad, o deportes que ↑ PA*

FC: frecuencia cardíaca; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; RD: retinopatía * Actividades físicas violentas, movimientos que impliquen realización de Valsalva, ejercicios de contracción isométricos, levantamiento de pesas, boxeo, artes marciales

Revisar el cumplimiento dietético en todas las visitas

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

≥ 25 kg/m²: pérdida ponderal ≥ 5-10%^E
Objetivo: **déficit calórico de 500 kcal/día**
sobre necesidades calculadas¹

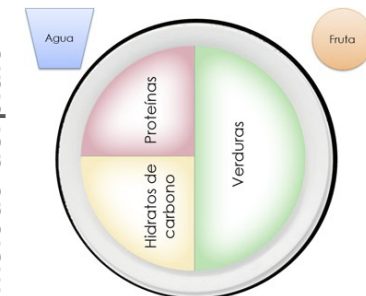
Valorar IMC

Normopeso: reforzar pautas dietéticas^E

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

Valorar cirugía bariátrica en pacientes con IMC ≥ 40 o bien IMC ≥ 35 + complicaciones^E
Ajustar si HTA, dislipemia, gastroparesia, insuficiencia renal/hepática o gestación

Método del plato



Diets de eficacia demostrada en DM2

Dieta mediterránea

Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

Dieta basada en vegetales

Diets bajas en HC* (precaución si tratamiento con iSGLT2)

En DM2, la terapia nutricional ↓ HbA_{1c} entre 0.5 y 2%^A

	Favorecer	Reducir/Evitar
Hidratos de carbono	Bajo índice glucémico: Vegetales, frutas, cereales integrales, legumbres	Alto índice glucémico: Dulces, refrescos azucarados, bollería y cereales azucarados, frutas con alto contenido en azúcar
Grasa	Aceite de oliva virgen extra, aguacate, frutos secos, pescado azul, huevos (puede consumirse 1 huevo diario)	Grasas saturadas: aporte recomendado <7%; Grasas trans: <1%; Colesterol <300 mg/día
Proteínas	Proteína vegetal: legumbres, soja, quinoa, seitán, frutos secos,... Proteína animal: sobre todo pescado, marisco, huevos y lácteos desnatados Elegir preferentemente carnes magras	↓ proteínas en insuficiencia renal moderada-grave (0.6–0.8 g proteína/kg/día si FG < 30 ml/min/1.73 m ²) pero no en terapia renal sustitutiva
Fibra	Ingesta diaria de frutas y verduras	Fruta en zumo (especialmente zumos industriales)
Alcohol		↑ aporte calórico dieta, ↑ hipoglucemia : reducir a <15 gr en mujeres (1 UBE) o < 30 g en varones (2 UBE)

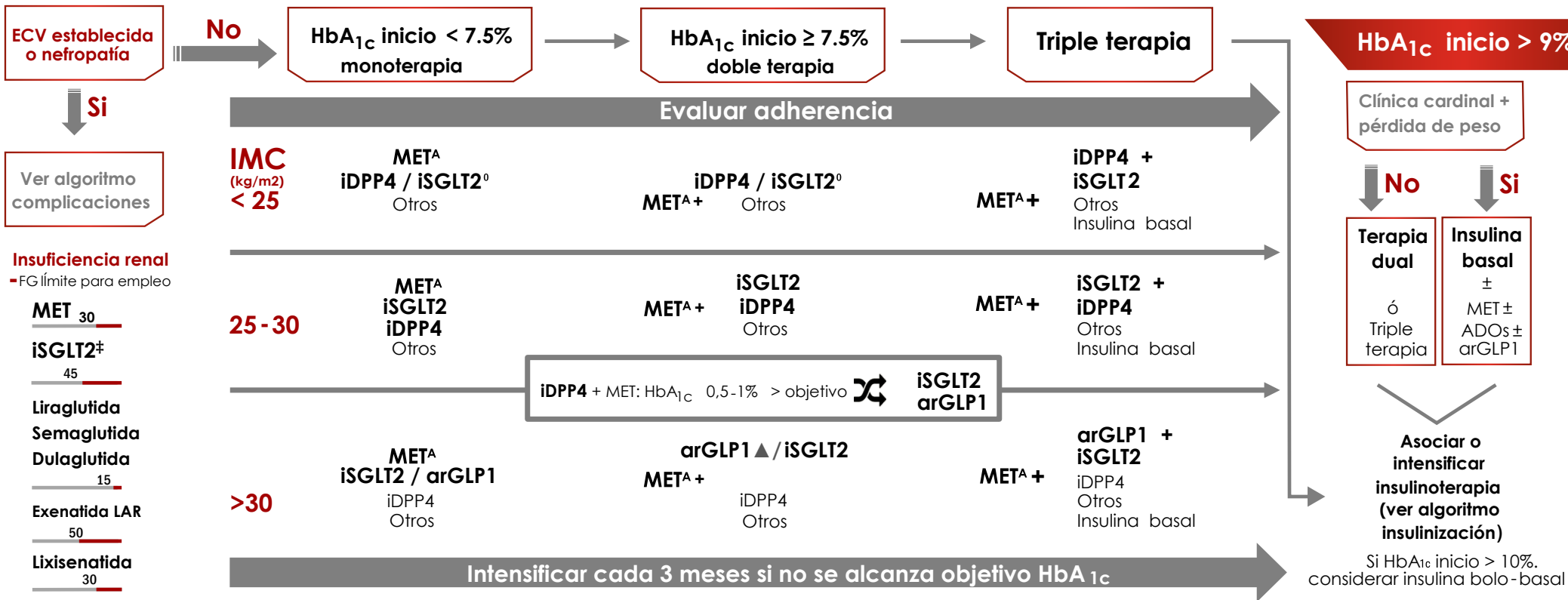
* Puede valorarse realizar dietas bajas en hidratos de carbono, ya que han demostrado a corto plazo (<12 meses) mejorar el control metabólico, el peso, disminuir las necesidades de insulina y mejorar el perfil lipídico. Ajustar insulino terapia para evitar hipoglucemias

ALGORITMO TERAPIA DM2 CENTRADO EN EL CONTROL GLUCÉMICO

Fármacos indicados según orden de prioridad

Grado de evidencia E salvo para metformina

Cambios estilo de vida (± terapia pèrdida ponderal mèdico - quirùrgica)



Otros fármacos: SU, GLIN, PIO. Evitar si riesgo de hipoglucemias (SU, repaglinida) o de insuficiencia cardíaca o fracturas (PIO).

▲ A favor arGLP1: dificultad de control de la ingesta, IMC > 35 kg/m², distancia a objetivo de HbA_{1c} > 1%, riesgo ↑ fracturas, infecciones genitales repetición

‡ En FG 60-45 ml/min/m², ajustar o mantener dosis bajas de empagliflozina (10 mg/día) y canagliflozina (100 mg/día)

*Ajuste de dosis en IR salvo linagliptina #No requiere ajuste de dosis en IR. En IR avanzada, vigilar dosis de repaglinida por riesgo de hipoglucemia

ECV: enfermedad cardiovascular; MET: metformina; SU: sulfonilureas; GLIN: repaglinida; PIO: pioglitazona;

°Si hipertensión arterial o necesidad de evitar ganancia ponderal. iSGLT2: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina (aprobado por European Medicines Agency)


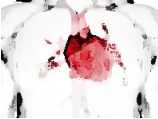
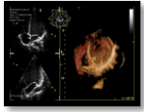
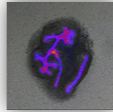
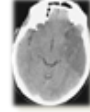
Comorbilidad

+MET
30

Insuficiencia renal
-FG límite para empleo

Beneficio

Seguridad

	MACE	MORTALIDAD CV	INSUFICIENCIA CARDIACA	ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA	ACV
Beneficio	 Empagliflozina ^{†A} Canagliflozina ^{†C} 45 Liraglutida ^A Semaglutida ^{1A} 15	 Empagliflozina ^{†C} 45 Liraglutida ^C 15	 Dapagliflozina ^A Empagliflozina ^{†C} Canagliflozina ^{†C} 45	 Empagliflozina ^{†C} Canagliflozina ^{†C} Dapagliflozina ^C 45 Liraglutida ^C Dulaglutida ^{2C} Semaglutida ^{1C} 15	 Semaglutida ^{1C} 15 PIO# ^C ⚠️
Seguridad	Dapagliflozina ^A 45 Exenatida LAR ^A 50 Dulaglutida ^{2C} 15 iDPP4* ^{A-C} Lixisenatida ^A 30 PIO# ^A ⚠️ SU ^C ⚠️ 30 GLIN# ^C ⚠️	Canagliflozina ^{†C} 45 Dapagliflozina ^A 45 arGLP1 ^{DP} iDPP4* ^A Lixisenatida ^A 30 PIO# ^A ⚠️ SU ^C ⚠️ 30 GLIN# ^C ⚠️	arGLP1 ^{DP} ^{A-C} Sitagliptina* ^A Linagliptina* ^A Lixisenatida ^A SU ^C ⚠️ 30 GLIN# ^C ⚠️	Exenatida LAR ^C 50 iDPP4* ^{A-C} PIO# ^C SU ^C ⚠️ 30 GLIN# ^C ⚠️	Liraglutida ^C 15 Canagliflozina ^{†C} Empagliflozina ^{†C} Dapagliflozina ^C 45 arGLP1 ^{DP} ^{A-C} iDPP4* ^{A-C} Lixisenatida ^C SU ^C ⚠️ 30 GLIN# ^C ⚠️

† FG 60-45 ml/min/1.73m^2 , ajustar o mantener dosis bajas de empagliflozina (10 mg/día) y canagliflozina (100 mg/día)
 * Ajuste de dosis en IR salvo Linagliptina. Vildagliptina no tiene ensayo de seguridad CV
 # No requiere ajuste de dosis en ERC
 (1) Aprobado por European Medicines Agency
 (2) Dulaglutida no ha publicado su ensayo de seguridad CV

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

MACE: eventos CV mayores; CV: cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea; GLIN: repaglinida; FG: filtrado glomerular; DP: duración prolongada

Cambios estilo de vida (\pm terapia pérdida ponderal médico-quirúrgica)

+ insulina basal

Recomendación ^E	Características				
	NPH ¹	Glargina U100	Detemir	Glargina U300	Degludec*
■ Peor ■ Neutra ■ Mejor					
Duración ²	-	+	-/+	++	+++
Dosis necesaria	+++ ³	+	+++ ³	++	-
Hipoglucemia	+++	++	++	+	+
Flexibilidad	-	+	+	++	+++
Coste	-	+	+++ ³	++	+++ ⁴

- **Dosis inicial^A:** 10 U/día o 0.2-0.3 U/kg/día.
- **Secretagogos^E:** valorar suspender o reducir dosis.
- **Objetivo general^E:** GCA < 110 mg/dl sin hipoglucemias. Incrementar en caso de fragilidad, riesgo de hipoglucemia o comorbilidades.

- **Ajuste de dosis^{E,5}:** según GCA de los 3 días previos:

Según GCAo e hipoglucemias (nocturna o basal)	Paciente				
	< 54	< 70	> GCAo + 30	> GCAo + 40	> GCAo + 70
Riesgo no elevado	-20%	-10%	+2 U	+10%	+20%
Riesgo elevado	-40%	-20%	+1 U	+5%	+10%

- **Ajuste semanal^E:** +1/+4U si GCA>GCAo, -1/-4U si <70.

U: unidades, GCA: glucemia capilar en ayunas (mg/dl). GCAo: objetivo de GCA según situación clínica del paciente (p.e: > 130 mg/dl en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia)

+ terapia no insulínica

- **Metformina**, salvo intolerancia y/o contraindicación.
- **Añadir:** si no estaban prescritas previamente **, valorar individualizadamente según situación clínica y preferencia del paciente:
 - **Oral** → iSGLT2^A.
 - **Subcutánea** → arGLP1^A: suspender iDDP4 si eran parte del tratamiento previo.
 - **Fragilidad** → iDDP4^E: dosis ajustada según función renal, si no es deseable pérdida ponderal e intolerancia o contraindicación a opciones previas.

- **Adherencia^E:** priorizar terapias combinadas, con bajo riesgo de hipoglucemia o que favorezcan el control ponderal u otros factores de riesgo cardiovascular.

• **Precauciones^E:**

- Evitar descensos bruscos de HbA_{1c} en sujetos con retinopatía previa.
- Iniciar directamente pauta bolo-basal, transitoria o permanente, en caso de hiperglucemia sintomática o Clínica cardinal + pérdida de peso.

Opción A: + insulina prandial^E

- **Necesidades:**
 - Reevaluar terapias no insulínicas previas.
 - Reciclaje en educación diabetológica adaptada al tratamiento con insulina prandial.
 - Precisa mayor número de tiras reactivas para ajustes de dosis en función de glucemia capilar postprandial.
- **Ajuste progresivo** – avanzar si no se alcanza objetivo en 3 meses, preferentemente con análogos rápidos:
 - **Inicio - pauta basal-plus:** añadir una dosis de 4U antes de la comida principal o la comida que produzca la mayor excursión hiperglucémica. Ajustar la dosis cada 2-3 días hasta conseguir glucemia postprandial < 180 mg/dl o normaliza siguiente GCA preprandial.
 - **Pauta basal-plus (2 dosis):** añadir una 2ª dosis de 4U antes de otra comida principal o que produzca la mayor excursión hiperglucémica. Ajustar como en punto previo.
 - **Pauta bolo-basal (3 dosis):** añadir una tercera dosis de 4U antes de la restante comida principal. Ajustar como en punto previo.

Opción B: cambio a mezcla bifásica^E

- En pacientes con bajo riesgo de hipoglucemia, medidas de estilo de vida más horarios relativamente estable y con capacidad limitada para aplicar los ajustes necesarios de las pautas de insulina (basal y/o bolos).
- El riesgo de hipoglucemia es superior con estas pautas^A.
- **Dosis inicial:** 0.2-0.3 U/kg/d repartidos en 2 (2/3 en desayuno más 1/3 en cena) o 3 dosis (1/2 en desayuno, 1/4 en comida, 1/4 en cena).
- **Ajuste:** individualizado según resultados de glucemia capilar.

→ : si no se alcanza objetivo de HbA_{1c} en 3 meses tras evaluar adherencia y ajustes de dosis. *: En pacientes sin alto riesgo de hipoglucemias, Degludec y Glargina U300 disminuyen las hipoglucemias en relación a Glargina U100^C, y Glargina U300, con respecto a degludec, produce igual descenso de HbA_{1c}^A con menos riesgo de hipoglucemias solo en la fase de titulación (primeras 12 semanas)^C. Degludec en relación a Glargina U100, disminuye las hipoglucemias en pacientes con alto riesgo de tenerlas^A y las hipoglucemias graves en pacientes con elevado riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida^{C,**}: mantener el tratamiento con sitagliptina, se traduce en un mejor control metabólico^A (CompoSIT-I). 1: Se considera una insulina intermedia por la frecuente necesidad de administrar más de una dosis diaria. 2: A mayor duración será necesario un mayor período para conseguir el efecto esperado. 3: Se precisará mayor dosis si se administra más de una vez por día. 4: Reembolso de prescripción limitado a condiciones de visado. 5: Individualizar el método de ajuste de la insulina basal (p.e: media o menor valor de las tres GCA previas).

Dislipemia

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

Medidas higiénico - dietéticas^A

- Dieta: ↓ grasas saturadas, ↓ colesterol, ↓ trans, ↑ omega 3, ↑ fibra, ↑ fitoesteroles
- ↓ ponderal si sobrepeso u obesidad
- ↑ ejercicio físico

Si no alcanza objetivos

Tratamiento farmacológico: añadir estatinas

Si no alcanza objetivos

LDL

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

TG

- Abstinencia alcohol
- Si >500 mg/dl (valorar si 200-500 mg/dl)
- Añadir fibratos ^A
- Añadir omega3 ^A

Antiagregación

AAS (si intolerancia: clopidogrel)

- Prevención secundaria ^A
- Prevención primaria: individualizar según RCV y riesgo hemorragia ^C

Hipertensión arterial

Objetivos de control	PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg ^A
	PA <130/80 mmHg (alto RCV, jóvenes, albuminuria) ^C

Medidas higiénico-dietéticas^B

- Dieta: ↓ Na, ↑ frutas y verduras y moderar el alcohol
- ↓ ponderal si sobrepeso u obesidad
- ↑ ejercicio físico

PA 140-159/90-99 mmHg ^A

Un fármaco

Albuminuria*

- Iniciar con 1
- IECA
 - ARA-2

MAU ≥ 300 mg/g cr ^A
MAU 30-299 mg/g cr ^B

No albuminuria

- Iniciar con 1
- IECA
 - ARA-2
 - Bloq. Canales Ca
 - Tiazidas

PA ≥ 160/100 mmHg ^A

Dos fármacos

Albuminuria*

- Iniciar
- IECA o ARA-2 +
 - Bloq. Canales Ca o tiazidas

MAU ≥ 300 mg/g cr ^A
MAU 30-299 mg/g cr ^B

No albuminuria

- Iniciar con 2
- IECA o ARA-2
 - Bloq. Canales Ca
 - Tiazidas

Si no alcanza objetivos → añadir 2º o 3º fármaco sin combinar IECA y ARA-2

* Albuminuria (MAU): cociente albúmina/creatinina ≥30 mg/gr Cr

Tabaquismo

Abstinencia. Programas estructurados +/- fármacos ^A

	Hipoglucemias	Peso	Efectos GI	Fracturas	Otros	HGNA
Metformina	NO	↔	Moderados	NO	Déficit de B12 * <i>rara</i>	-
iDPP4	NO	↔	NO	NO	Pancreatitis <i>frecuencia no conocida</i>	¿Beneficio?
iSGLT2	NO	↓	NO	SI Canaglifozina	Infecciones genitales 1-10% Cetoacidosis Euglucémica (<i>raras</i>)	¿Beneficio?
αRGLP1	NO	↓↓	Moderados	NO	Pancreatitis, Colelitiasis, Colecistitis (<i>muy raras</i>)	Beneficio liraglutida (No indicación en FT)
SU	SI	↑	NO	Posible	-	-
Repaglinida	SI	↑	NO	NO	-	-
Insulina	SI	↑	NO	Posible	-	-
Pioglitazona	NO	↑	NO	SI	Cáncer vejiga <i>poco frecuente</i>	Beneficio (No indicación en FT)

La EMA ha informado acerca de un potencial incremento del riesgo de amputación (menor en su mayoría) en pacientes tratados con iSGLT-2. Esta alerta se basa en los resultados observados con canaglifozina: aumento del riesgo de amputación de miembros inferiores (poco frecuente, entre 1 y 10 casos/1000 pacientes-año)

Coste efectividad nuevas terapias en SNS

Fármaco coste -efectivo	Comparador / es	Fármaco coste -efectivo	Comparador / es
Liraglutida 1.2 y 1.8 mg	Sitagliptina ¹ y lixisenatida 20 ug ¹	Exenatida semanal	EXE diaria ² y Glargina U100 ¹
Dulaglutida 1.5 mg	Liraglutida 1.8 mg ²	Exenatida diaria (+Glargina)	Insulina lispro ¹
Lixisenatida (+Glargina)	Insulina Glulisina ³	Dapagliflozina	iDPP4 ² / SU ¹ / TZD ¹
		Degludec (DM1 y DM2 bolo-basal)	Glargina U100 ¹

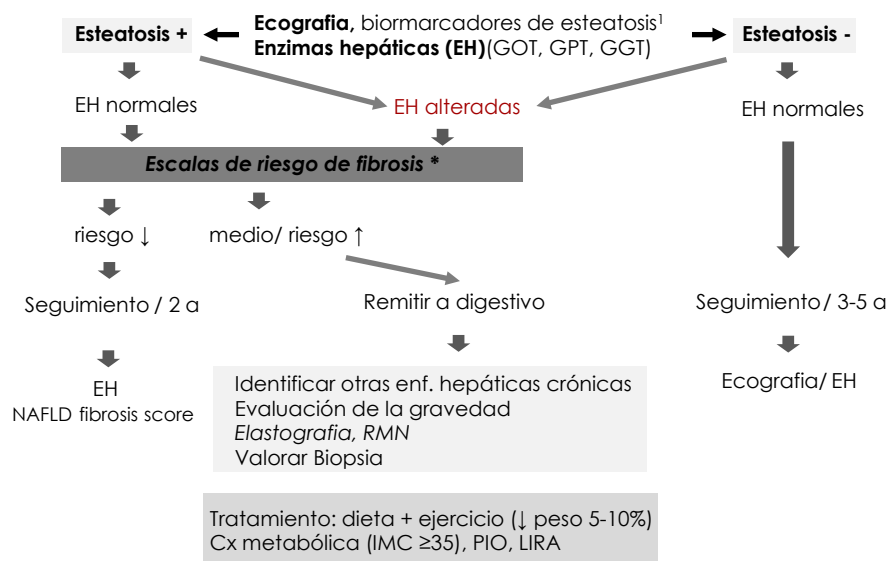
¹ RCEI ≤ 30.000 €/AVAC; ² Dominante (+ efectivo y - costoso)

³ Menor precio por respondedor (HbA_{1c} ≤ 7.5% sin hipos ni + peso)

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2; αRGLP1: agonistas del receptor de GLP-1; FT: ficha técnica; SU: sulfonilureas; GI: gastrointestinales; HGNA: Hígado graso no alcohólico; EXE: exenatida. SNS: Sistema Nacional de Salud; RCEI: ratio coste-efectividad incremental. AVAC: año de vida ajustado por calidad; *, valorar cribado si datos de sospecha (anemia, macrocitos, neuropatía).

Hígado graso no alcohólico (HGNA)

Esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y fibrosis, puede evolucionar a cirrosis y Ca. Hepatocelular; en ausencia de otras causas de hepatopatía y de consumo de alcohol. Prevalencia DM2, 70% (ecografía).



¹ Índice de hígado graso (<https://www.medicalalgorithms.com/fatty-liver-index>), Puntuación de grasa de EHGNA, SteatoTest, *NAFLD fibrosis score (<http://naflidscore.com>) edad, IMC, IFG/diabetes, GOT/GPT, plaquetas, albúmina *FIB-4 (<http://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>): edad, GOT, GPT, plaquetas PIO, pioglitazona (elección), LIRA, liraglutida

Insuficiencia cardiaca (IC)

Valoración de la probabilidad

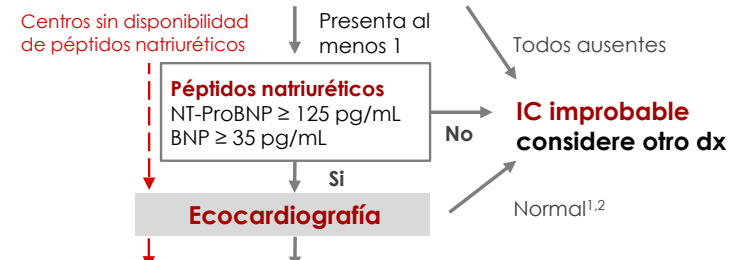
Historia clínica

Historia de EAC (IM, revascularización)
HTA
Exposición a cardiotoxicos / radiación
Ortopnea / disnea paroxística nocturna

Exploración física

Estertores
Edema bilateral de tobillo
Soplo cardiaco
Ingurgitación venosa yugular
Latido apical desplazado / ampliado lateralmente

ECG, cualquier alteración



BNP, péptido natriurético de tipo B **EAC**, enfermedad arterial coronaria **IM**, infarto de miocardio **NT-proBNP**, fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral **1** Volumen y funciones ventricular / auricular normal **2** Considere otras causas de ↑ péptidos natriuréticos

Síndrome Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS)

Prevalencia en DM2 > población general (aprox. 50%) y mayor gravedad.
Asociación con complicaciones macrovasculares; predictor de retinopatía proliferativa.

Recomendable despistaje mediante cuestionarios validados (**Stop-Bang**)
Tratamiento reducción del peso y CPAP en SAHS moderada o grave.
Valorar remitir a neumología



EVITAR^E: **PIO:** si insuficiencia cardíaca, riesgo de fracturas y/o caídas, **SECRETAGOGOS:** hipoglucemia, **iSGLT2 y arGLP 1:** precaución con ↓ ponderal
^EEvaluar función renal (al menos anual, con más frecuencia si el FG es bajo), ^AVigilar intolerancia digestiva, disgeusia, hiporexia y déficit de vitamina B12), por su mayor repercusión en edad avanzada, ^{**}Priorizar el uso de insulinas basales con menor riesgo de hipoglucemias
 CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; PIO: pioglitazona.

Centrado en comorbilidades

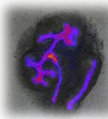


MACE

→ Empagliflozina ^A
Canagliflozina ^C Liraglutida ^A
Semaglutida ^{1A}

IC

→ Dapagliflozina ^A
Empagliflozina ^C Canagliflozina ^C



ERD

→ Empagliflozina ^C
Canagliflozina ^C
Dapagliflozina ^C Liraglutida ^C
Dulaglutida ^C
Semaglutida ^{1C}



ACV

→ Semaglutida ^{1C}
PIO ^C

Priorizar terapias con beneficios CV-Renal

Insuficiencia renal

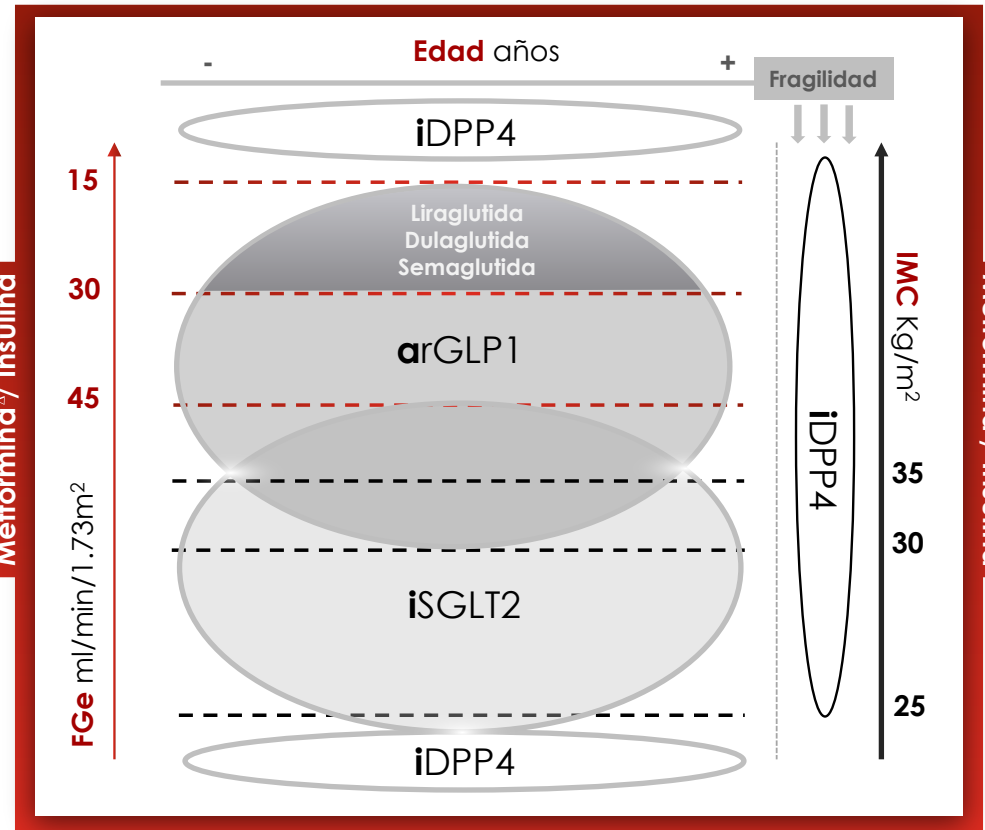
- FG límite para empleo

Medicamento	MET [^]	GLIN#	PIO#
Liraglutida	30		
Semaglutida	30		
iSGLT2 [‡]	45		
Exenatida LAR	50		
Lixisenatida	30		
iDPP4*			
SU		30	

‡ En FG <60 ml/min/m², ajustar o mantener dosis bajas empa-canagliflozina
*Ajuste de dosis en IR salvo Linagliptina
#No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal

CI, cardiopatía isquémica; IC, insuficiencia cardiaca; ERD, enfermedad renal diabética;
¹Aprobado por European Medicines Agency

Centrado en el control glucémico



Terapia Nutricional Actividad Física

Educación diabética



Objetivos de control individualizados

- American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S55-S64.
- Garber AJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. Endocr Pract 2017;23:207-238.

Recomendaciones y prescripción de ejercicio físico, terapia nutricional

- A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. Am J Clin Nutr. 82: 241-247.
- Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm. Endocr Pract. 2018;24(No. 1)
- Gargallo-Fernández M, et al. Clinical recommendations for sport practice in diabetic patients (RECORD Guide). Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN Endocrinol Nutr. 2015;62:e73-93.
- Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care 2018 Jan; 42 (Supplement 1-): S46-S60

Algoritmo terapia centrada DM 2 centrado en control glucémico

- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S73-S85;
- Garber AJ, et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm. Endocr Pract. 2018;24(No. 1).

Algoritmo terapia centrada DM 2 centrado en complicaciones

- Birkeland KI, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co- transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:709-717.
- Bonnet F, et al. Impact of glucose-lowering therapies on risk of stroke in type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2017;43:299-313.

- Cannon CP, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1279-89.
- Green JB, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242.
- Heerspink HJ, et al. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. Diabetes Obes Metab. 2016;18:590-7.
- Holman RR, et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-1239.
- Kernan WN, et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016;374:1321-1331.
- Kosiborod M, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL Study. Circulation. 2017;135:249-59.
- Mann JFE, et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:839-848.
- Marso SP, et al. SUSTAIN- 6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-1844.
- Marso SP, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375: 311-322.
- Marso SP, et al. DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:723-732.
- Neal B, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-657.
- Persson F, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. Diabetes Obes Metab. 2018 ;20:344-351.
- Pfeffer MA, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-2257.
- Rosenstock , et al. CARMELINA Investigators. 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. 2018 Nov 9. [Epub ahead of print]



Algoritmo terapia centrada DM 2 centrado en complicaciones (continuación)

- Scirica BM, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
- Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 ;375:323-34; White WB.
- Young LH, et al. IRIS Investigators. Cardiac outcomes after ischemic stroke or TIA: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes. *Circulation* 2017;135:1882-1893.
- Wilcox R, et al. PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 200;38:865-73.
- Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018 Nov 10.
- Zinman B, et al. EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.

Algoritmo de insulinización

- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(S1):S73-S85.
- Fichas técnicas insulinas EMA (04-03-2018).
- Garber AJ, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;37:1498-507.
- Garber AJ, et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm. *Endocr Pract*. 2018;24(No. 1).
- Heise T, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20.
- Heise T, et al. Day-to-Day and Within-Day Variability in Glucose-Lowering Effect Between Insulin Degludec and Insulin Glargine (100 U/mL and 300 U/mL): A Comparison Across Studies. *J Diabetes Sci Technol* 2018;1:356-363
- Marso SP, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;24;37:723-732.

- Meneghini L, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;3:858-64.
- Phillis-Tsimikas A, et al. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther* 2013;30:607-22.
- Rodbard HW, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013;30:1298-304.
- Riddle MC, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:835-42.
- Rosenstock J, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41:2147-2154.
- Roussel R, et al. Double-blind, RCT comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the DPP4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I Study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Nov 4.
- Wysham C, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:45-56.
- Yale JF, et al. TITRATION: A Randomized Study to Assess 2 Treatment Algorithms with New Insulin Glargine 300 units/mL. *Can J Diabetes* 2017;41:478-484.
- Yki-Järvinen H, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142-9.

Tratamiento de factores de riesgo cardiovascular

- American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S103-S123.
- ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-1539.
- Garber AJ, et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm. *Endocr Pract*. 2018;24(No. 1).
- De Boer IH, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:1273-1284;



Tratamiento de factores de riesgo cardiovascular (continuación)

- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34:3035-87.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-81.

Perfil de seguridad y coste eficacia de la terapia antidiabética

- Mezquita-Raya P, et al. Cost effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine u100 for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus from the Spanish National Health System perspective. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017;17:587-595.
- Afonso M, et al. Evaluating drug cost per responder and number needed to treat associated with lixisenatide on top of glargine when compared to rapid-acting insulin intensification regimens on top of glargine, in patients with type 2 diabetes in the UK, Italy, and Spain. J Med Econ. 2017;20:633-639.
- Dilla T, et al. The cost effectiveness of dulaglutide versus liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Spain in patients with BMI ≥ 30 kg/m². J Med Econ. 2017;20:443-452.
- Mezquita-Raya P, et al. Liraglutide Versus Lixisenatide: Long-Term Cost-Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes in Spain. Diabetes Ther. 2017;8:401-415.
- Pérez A, et al Cost-Effectiveness Analysis of Incretin Therapy for Type 2 Diabetes in Spain: 1.8 mg Liraglutide Versus Sitagliptin. Diabetes Ther. 2015;6:61-74.
- Sánchez-Covisa J, et al. Comparative Cost-Effectiveness Analysis of Adding Twice-Daily Exenatide To Insulin Glargine Versus Adding Insulin Lispro To Treat Type 2 Diabetes In Spain. Value Health. 2014;17:A349-50.
- Fonseca T, et al. The cost-effectiveness of exenatide once weekly compared with exenatide twice daily and insulin glargine for the treatment of patients with type two diabetes and body mass index ≥ 30 kg/m² in Spain. J Med Econ. 2011;16:926-38.

Detección de comorbilidades

- EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Diabetología. 2016;59:1112-40.
- Bril F, Cusi K. Management of NAFLD in patients with type 2 diabetes: a call to action. Diabetes care. 2017;40:419-430.
- Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Llamaza-Torres CJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Med Clin 2017;148:33-8.
- Martínez Cerón E, Casitas Mateos R, García-Río F. Síndrome Apneas Hipopneas del sueño y diabetes tipo 2. ¿Una relación de ida y vuelta?. Arch Bronconeumol 2015;51:128-39.
- Seetho IW, Wilding JPH. Screening for obstructive sleep apnoea in obesity and diabetes-potential for future approaches. Eur J Clin Invest. 2013 ;43: 641-655.

Tratamiento de la DM 2 en el paciente frágil

- Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60:M146-5.
- Sinclair A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. J Am Med Dir Assoc. 2012;1:497-502.
- Abdelhafiz AH, et al. The effect of frailty should be considered in the management plan of older people with Type 2 diabetes. Future Sci OA. 2016:FSO102.

