

# Diabetes Tipo II

A pesar de que cada vez se conoce más sobre los factores de riesgo de la diabetes tipo 2, su incidencia y prevalencia continúan en aumento en todo el mundo

Autor: Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ *Published online February 9, 2017*

## Página 1

### Resumen

Más del 90% de los pacientes con diabetes sufren diabetes tipo 2, que causa complicaciones microvasculares y macrovasculares. A pesar de que cada vez se conoce más sobre los factores de riesgo de la diabetes tipo 2, su incidencia y prevalencia continúan en aumento en todo el mundo. La detección temprana mediante programas de pesquisa y la disponibilidad de tratamientos seguros y eficaces disminuyen la morbimortalidad. El mayor conocimiento de fenotipos y genotipos específicos de la diabetes podría lograr tratamiento más específico y personalizado de los pacientes con diabetes tipo 2. En este artículo, se describen los adelantos recientes en el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes tipo 2, las controversias actuales y las preguntas más importantes a investigar.

### ► INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 se caracteriza por la insuficiencia relativa de insulina causada por disfunción de la célula beta pancreática y resistencia a la insulina en los órganos blanco. Entre 1980 y 2004 debido al aumento mundial de la obesidad, el sedentarismo y el envejecimiento poblacional se cuadruplicaron la incidencia y la prevalencia de la diabetes tipo 2<sup>1</sup> que fue la sexta causa de discapacidad en 2015.<sup>2</sup>

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la mayor causa de morbimortalidad asociada con la diabetes tipo 2<sup>4</sup> y es necesario el tratamiento intensivo de las concentraciones de glucosa y lípidos, así como de la presión arterial, para reducir al mínimo el riesgo de complicaciones y de progresión de la enfermedad.<sup>5</sup>

Las ventajas del tratamiento intensivo de la glucosa sobre las complicaciones microvasculares, como la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, se señalaron en varios grandes estudios aleatorizados controlados, entre ellos el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS),<sup>6</sup> el Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE),<sup>7</sup> y el Veterans Association Diabetes Trial (VADT).<sup>8</sup>

La evidencia de que la reducción intensiva de la glucosa disminuye las complicaciones macrovasculares, como la ECV y el accidente cerebrovascular (ACV) no está tan bien establecida.<sup>9-12</sup> La **hipoglucemia** es una barrera importante para optimizar el tratamiento de descenso de la glucosa. Los resultados de un estudio de observación<sup>13</sup> mostraron que la hipoglucemia grave se asociaba con aumento de la mortalidad a 12 meses, aún en personas que no recibían insulina.

Los resultados son mejores con la detección precoz de la diabetes tipo 2 a través de la pesquisa y el tratamiento intensivo por un grupo multidisciplinario. El tratamiento de la enfermedad se debe completar con programas educativos y de autotratamiento y apoyo psicológico.<sup>14</sup> A medida que la fisiopatología y los mecanismos de base de la diabetes se van conociendo más, el tratamiento se puede personalizar y enfocar apropiadamente (medicina de precisión).

La diabetes tipo 2 es un desafío, especialmente en pacientes menores de 25 años quienes pueden necesitar muchas décadas de tratamiento intensivo para reducir al mínimo el desarrollo y la progresión de las complicaciones microvasculares y macrovasculares. El tratamiento intensivo de la diabetes tipo 2 en pacientes de 65 o más años debe incluir el tratamiento de otras comorbilidades, del deterioro cognitivo y del riesgo de hipoglucemia.

### ► EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

En 2015 se estimó que 415 millones de personas padecían diabetes y, según las proyecciones, para 2040 la cifra será de 642 millones.<sup>15</sup> Más del 80% de los pacientes viven en países de ingresos de bajos a medios, pero la tendencia mundial es el aumento de la prevalencia de la diabetes en todos los países desde 1980.<sup>1</sup> Otros 318 millones de personas tienen un estado de alteración de la regulación de la glucosa,<sup>15</sup> pero la modificación de los hábitos de vida, la farmacoterapia o ambas pueden revertir o retrasar el desarrollo de la diabetes tipo 2.<sup>16</sup>

En relación con las personas que no padecen diabetes, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un aumento del 15% del riesgo de mortalidad por todas las causas, que es el doble en los jóvenes. En los menores de 55 años con hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 6,9% (55 mmol/mol) o menos, el riesgo de mortalidad es el **doble** que en las personas sin diabetes.<sup>17</sup>

En un metanálisis<sup>18</sup> de 69.8782 personas, la diabetes se asoció con aumento del riesgo de enfermedad coronaria, ACV isquémico<sup>2</sup> y otras muertes relacionadas con enfermedad vascular. El diagnóstico se puede retrasar hasta 12 años, cuando los pacientes quizás ya sufren complicaciones como la retinopatía.<sup>19</sup>

Factores genéticos y ambientales contribuyen a la epidemiología de la diabetes tipo 2. Los factores genéticos ejercen su efecto tras la exposición a un medio que genera obesidad, caracterizado por conducta sedentaria y consumo excesivo de azúcares y grasas. La transcriptómica, que analiza los productos de expresión de los genes de todo el genoma (mARN), mostró numerosas asociaciones con la diabetes tipo 2 y la obesidad al relacionar el genotipo con el fenotipo.<sup>21</sup>

Los puntajes de riesgo genético de diabetes tipo 1, consistentes en nueve polimorfismos de nucleótido único, se crearon para distinguir entre la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 en adultos de 20–40 años, ya que el diagnóstico puede ser difícil cuando se basa solo sobre las características clínicas y los autoanticuerpos marcadores.<sup>23</sup>

Se identificó un fenotipo agresivo en personas de 15–30 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 de comienzo juvenil, que parece aumentar el riesgo de muerte cardiovascular, complicaciones macrovasculares y puntajes de neuropatía en relación con jóvenes con diabetes tipo 1 diagnosticada a edad similar y con duración equivalente de la diabetes.<sup>24</sup>

La diabetes tipo 2 se caracteriza por aumento de la insulinemia, resistencia a la insulina e insuficiencia de las células beta pancreáticas

En un análisis conjunto<sup>25</sup> de tres estudios multiétnicos de más de 2000 adultos con diabetes, pero sin enfermedad cardiovascular, el tratamiento óptimo de los factores de riesgo coexistentes disminuyó el riesgo de ECV. La diabetes tipo 2 se caracteriza por aumento de la insulinemia, resistencia a la insulina e insuficiencia de las células beta pancreáticas.<sup>9</sup> La pérdida de células beta se produce con más rapidez en pacientes jóvenes (10–17 años).<sup>26</sup>

Los órganos que participan en el desarrollo de la diabetes tipo 2 son el páncreas, el hígado, el músculo esquelético, los riñones, el cerebro, el intestino delgado y el tejido adiposo.<sup>27</sup> El efecto incretina, los cambios en el colon y el microbioma, la disregulación inmunitaria y la inflamación, son factores fisiopatológicos importantes<sup>28</sup>.

Otros mecanismos para la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares causadas por la hiperglucemia son la disfunción endotelial, la formación de productos finales de la glicación avanzada, la hipercoagulabilidad, el aumento de la reactividad plaquetaria y la hiperexpresión del cotransportador-2 (SGLT-2), de sodio-glucosa, todos los cuales son objetivos terapéuticos para regular la enfermedad.

---

## ► PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

*Las estrategias terapéuticas más eficaces estarán dirigidas a la compleja interacción entre el genotipo y el fenotipo*

Existe evidencia considerable que sugiere que la diabetes tipo 2 se puede prevenir si se trata la obesidad y la alteración de la regulación de la glucosa con dieta y ejercicio y, en menor medida, con tratamiento farmacológico con metformina y tiazolidinedionas.<sup>33,34</sup>

Según el US Diabetes Prevention Program (DPP)<sup>16</sup> la modificación intensa de los hábitos de vida (actividad física y dieta baja en grasas para adelgazar) redujo el riesgo de diabetes tipo 2 en 3.234 adultos con sobrepeso u obesidad y que tenían alteración de la tolerancia a la glucosa (seguimiento medio 2-8 años; reducción del riesgo relativo [RRR] 58%) y fue más eficaz que la metformina (RRR 31%) o el placebo. La **metformina** fue la más eficaz en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional, mientras que la intervención sobre los hábitos de vida fue la más favorable para los pacientes mayores de 60 años.

Al seguimiento a 15 años del DPP (DPPOS),<sup>35</sup> la incidencia de diabetes había disminuido el 27% en los que recibieron intervención en los hábitos de vida y el 18% en los pacientes tratados con metformina. Los datos del DPPOS también revelaron que la normalización de la tolerancia a la glucosa disminuyó el riesgo de ECV en el 2, 7% tras 10 años en pacientes con prediabetes.<sup>36</sup>

A pesar de estos datos positivos, varios metanálisis posteriores de intervenciones en hábitos de vida señalaron las

Posiblemente, las estrategias terapéuticas más eficaces para los pacientes con diabetes tipo 2 estarán dirigidas a ambos aspectos de la compleja interacción entre el genotipo y el fenotipo, aunque aún son necesarias más investigaciones para optimizar y personalizar los tratamientos.

## ► PESQUISA Y DETECCIÓN TEMPRANA DE LA DIABETES TIPO 2

Se debe pesquisar a las personas con riesgo de diabetes tipo 2 a fin de reducir al mínimo el desarrollo y la progresión de complicaciones microvasculares y macrovasculares. No se recomienda la pesquisa universal porque los resultados de grandes estudios aleatorizados controlados<sup>40,41</sup> muestran que el tratamiento intensivo de los pacientes pesquisados no mejora la ECV ni otros resultados.

Se recomienda la pesquisa con el empleo de puntajes de riesgo validados, idealmente adaptados a diferentes países y subpoblaciones,<sup>42</sup> ya que así se pueden identificar pacientes de alto riesgo cuyo diagnóstico se confirmará con determinaciones de la glucemia en ayunas o la HbA1c o la prueba de tolerancia a la glucosa.

La **HbA1c** es una prueba diagnóstica que no exige ayuno y es una medición diagnóstica sólida para la diabetes tipo 2.<sup>43</sup> Sin embargo, no se la debe emplear para el diagnóstico de diabetes tipo 2 en <18 años, embarazadas o personas con trastornos en el reciclado eritrocitos (ej, anemia). Es esencial estandarizar las pruebas de HbA1c.<sup>44</sup>

La diferenciación entre la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 y la diabetes monogénica o la diabetes de los jóvenes con comienzo en la madurez (MODY por las siglas del inglés) puede ser difícil porque la diabetes tipo 2 se diagnostica cada vez a menor edad. El fenotipo en los menores de 25 años quizás no permita una distinción clara entre las diversas fisiopatologías subyacentes.

Los valores de **péptido C**, un marcador indirecto de la insulina plasmática circulante, son útiles porque el péptido C habitualmente es indetectable hasta 3 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1.

El diagnóstico de **MODY** (diabetes del adulto de aparición en la juventud) exige un alto nivel de sospecha, especialmente en pacientes delgados < 25 años con enfermedad relativamente leve y fuertes antecedentes familiares de diabetes. También son necesarias pruebas genéticas para mutaciones de los genes frecuentemente afectados como: HNF-1 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$ , y GCK.<sup>45</sup>

La **diabetes autoinmune latente del adulto** (LADA) se podría confundir con diabetes tipo 2. La clasificación de la diabetes a menudo es difícil y se recomiendan nuevos marcos de trabajo con el tratamiento centrado en las células beta.<sup>28</sup>

La detección temprana de la diabetes tipo 2 permite mejorar la glucemia y reducir al mínimo las complicaciones. El tratamiento óptimo consiste en cambios de los hábitos de vida, como descenso de peso,<sup>46</sup> aumento de la actividad física,<sup>47</sup> alimentación saludable, abandono del tabaquismo, moderación del consumo de alcohol y tratamiento hipoglucemiante. Estas intervenciones deben ser apoyadas por programas educativos y de control y tratamiento realizados por el propio paciente y, según la necesidad, por asistencia psicológica.

En el estudio Look AHEAD,<sup>50</sup> con diseño aleatorizado, controlado, de modificación intensiva de los hábitos de vida en más de 5.000 pacientes con diabetes tipo 2, no se halló mejoría de la ECV. No obstante, los pacientes tuvieron descenso de peso considerable y disminución de la circunferencia de la cintura, mejoría del colesterol HDL y de los valores de HbA1c, así como aumento de la actividad física dentro de los 6 meses.<sup>51</sup> También se observaron disminución de la disfunción sexual y la depresión en mujeres, mejoría de la calidad de vida y prevención o retraso de la nefropatía crónica.<sup>52-54</sup>

## ► ESTUDIOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS Y EFECTOS SOBRE LAS COMPLICACIONES MACROVASCULARES Y MICROVASCULARES

*El tratamiento intensivo de la glucemia aumentó el riesgo de hipoglucemia grave y no tuvo efecto sobre la mortalidad por todas las causas o el ACV*

La ECV es la principal complicación macrovascular de la diabetes tipo 2 y el riesgo de muerte en estos pacientes es de

tres a cuatro veces mayor que el de las personas que no sufren ECV.<sup>55</sup> Grandes estudios multicéntricos muestran que con el tratamiento intensivo de la glucemia los resultados macrovasculares no mejoran tanto como los criterios de valoración microvasculares.<sup>56</sup>

Con los resultados del UKPDS,<sup>6</sup> que incorporó a 5.102 pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 asignados al azar para recibir tratamiento habitual o tratamiento en terapia intensiva con metformina, sulfonilureas e insulina, los investigadores mostraron que una década de control intensivo de la glucemia y la presión arterial mejoró complicaciones como la retinopatía y la albuminuria. Las complicaciones macrovasculares no mejoraron, aunque la metformina redujo un 39% el riesgo de infarto de miocardio.<sup>57</sup>

Otros estudios, como el ACCORD,<sup>58</sup> ADVANCE,<sup>7</sup> VADT,<sup>8</sup> y Steno-2,<sup>59</sup> confirmaron las ventajas del tratamiento intensivo sobre las complicaciones microvasculares. Sin embargo, los resultados de metanálisis de estos estudios<sup>62,63</sup> mostraron que el tratamiento intensivo de la glucemia aumentó el riesgo de hipoglucemia grave y no tuvo efecto sobre la mortalidad por todas las causas o el ACV, con escasa mejoría de los resultados macrovasculares, como el infarto de miocardio no mortal y la enfermedad coronaria. Otro análisis de los datos del ACCORD<sup>62</sup> indica que la alta mortalidad se asoció con valores altos de HbA1c.

Datos de estudios de seguimiento<sup>64</sup> de las cohortes originales mostraron que un período sostenido de control intensivo de la glucemia al inicio de la diabetes tipo 2 disminuye las tasas de complicaciones, sobre todo las microvasculares, como la nefropatía, aún después de desaparecidas las diferencias en la glucemia de las ramas de tratamiento intensivo y tratamiento estándar. Este efecto se denominó **memoria metabólica o legado glucémico**.

La Food and Drug Administration de los EEUU recomendó que todos los nuevos agentes hipoglucemiantes se prueben en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 controlados por placebo en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Se recomienda un criterio de valoración compuesto por el conjunto de infarto de miocardio mortal y no mortal y ACV y otras muertes cardiovasculares.

Los estudios de resultados cardiovasculares de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) saxagliptina (SAVOR-TIMI 53)<sup>67</sup> y alogliptina (EXAMINE)<sup>68</sup> mostraron “no inferioridad” para la mayoría de los principales criterios de valoración cardiovasculares adversos, aunque se observó aumento de las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca y ambos fármacos están **contraindicados** en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal preexistente.<sup>69</sup>

La seguridad cardiovascular de la sitagliptina se confirmó en un estudio.<sup>70</sup> En el primer estudio de resultados cardiovasculares para los inhibidores de la SGLT-2, EMPA-REG Outcome,<sup>60</sup> la empagliflozina redujo el criterio principal compuesto de valoración de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ACV. También mejoró los resultados de muerte por ECV, muerte súbita y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Los **agonistas del receptor de GLP-1** liraglutida (LEADER)<sup>61</sup> y semaglutida (SUSTAIN 6)<sup>74</sup> son superiores al placebo para los criterios principales de valoración de episodios cardiovasculares adversos.

La lixisenatide (ELIXA)<sup>75</sup> no es superior al placebo. Los resultados de un metanálisis<sup>76</sup> de todos los tratamientos y estrategias hipoglucemiantes en más de 95.000 pacientes indican que aumentar 1 kg de peso aumenta un 7,1% el riesgo de insuficiencia cardíaca, mientras que el adelgazamiento intensivo y los tratamientos con insulina no se asocian con riesgo de insuficiencia cardíaca y el tratamiento con inhibidores de DPP-IV y agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisoma (PPAR) sí se asocia con aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca.

## ► TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

El 60% de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y tienen **resistencia a la insulina**. La obesidad se trata con modificación de los hábitos de vida, aunque también se pueden emplear la farmacoterapia, dietas muy hipocalóricas y cirugía bariátrica. El inhibidor de la lipasa pancreática orlistat tiene efectos modestos sobre el peso (media del descenso de peso 6,1%), pero se asocia con efectos colaterales gastrointestinales.<sup>77</sup> Dosis altas del análogo de GLP-1 liraglutida (3 mg diarios) se autorizaron para tratar la obesidad en pacientes con diabetes y sin ella.<sup>78,79</sup>

En pacientes con obesidad intensa (IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>), las dietas muy hipocalóricas ( $\leq 800$  kcal/día) o la cirugía bariátrica pueden producir considerable descenso de peso y remisión de la diabetes tipo 2.

La cirugía bariátrica, (especialmente la derivación gástrica en Y de Roux o la gastrectomía en manga), es **más eficaz que el tratamiento médico** para disminuir el peso y mantenerlo durante por lo menos 5 años, aunque se recomienda continuar el control de la glucemia.<sup>81</sup>

## ► TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

La **metformina** sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes con diabetes tipo 2, salvo que esté especialmente contraindicada, por ejemplo en pacientes con insuficiencia renal. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, aumenta la sensibilidad del tejido periférico y estimula la secreción de GLP-1.<sup>82</sup> Además disminuye los valores de HbA1c un 1–2%, no tiene efecto sobre el peso, no causa hipoglucemia y tiene modestos efectos favorables sobre la presión arterial y los lípidos.<sup>83</sup> Sin embargo, se asocia con deficiencia de vitamina B12. La metformina disminuye el riesgo cardiovascular en relación con el tratamiento con sulfonilureas o el placebo.<sup>86</sup>

En 2015, la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes actualizaron su algoritmo terapéutico para incluir todos los hipoglucemiantes como posibles fármacos de segunda línea para agregar a la metformina cuando no se alcance la glucemia deseada.<sup>87</sup>

Las **sulfonilureas**, como la gliclazida y la glimepirida, actúan sobre las células beta para estimular la secreción de insulina y debido a su eficacia y su bajo costo a menudo son la primera opción para el tratamiento dual. Estos fármacos, sin embargo, se asocian con hipoglucemia (hasta seis veces más riesgo que con la metformina)<sup>88</sup> y aumento de peso y sigue inquietando la posible asociación con resultados cardiovasculares adversos.<sup>89</sup>

Como monoterapia, estos fármacos no ofrecen control durable si se los compara con la metformina y las tiazolidinedionas.<sup>90</sup> Su preferencia como tratamiento de segunda línea es desafiada por los inhibidores de DPP-IV, los agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2.

Las **meglitinidas** (repaglinida, nateglinida) tienen un mecanismo de acción similar al de las sulfonilureas,<sup>92</sup> pero son menos eficaces y tienen menor duración de acción, se asocian con menor riesgo de hipoglucemia y se pueden emplear como hipoglucemiantes en pacientes que necesitan secreción de acción corta, relacionada con las comidas, como los trabajadores por turnos, los pacientes en ayunas y las personas con insuficiencia renal de moderada a grave.<sup>94</sup>

Las **tiazolidinedionas**, también llamadas PPAR gama agonistas, (rosiglitazona, pioglitazona) mejoran la sensibilidad a la insulina en los órganos blanco. Su empleo es controvertido y la troglitazona se retiró del mercado debido a efectos tóxicos hepáticos.<sup>95</sup> La rosiglitazona se emplea con poca frecuencia debido a efectos cardiovasculares adversos.<sup>96</sup>

Estos fármacos se asocian con control cardíaco durable<sup>90</sup> y mejoran hasta un 1% los valores de HbA1c. No se asocian con hipoglucemia a menos que se los combine con sulfonilureas o insulina y pueden aumentar el peso hasta 6 kg, debido sobre todo a retención de líquidos. La pioglitazona se puede emplear en la nefropatía crónica, pero está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>97</sup> El tratamiento con pioglitazona se asocia con fracturas óseas.<sup>98-100</sup>

Los tratamientos con **incretinas** son los agonistas del receptor GLP-1 (por vía subcutánea) y los inhibidores de DPP-IV (vía oral). Los primeros son de acción prolongada (dulaglutida, albiglutida, liraglutida) o de acción breve (exenatida, lixisenatida) y se administran una vez por semana o una o dos veces diarias. Estos fármacos son eficaces y disminuyen los valores de HbA1c alrededor de un 1% y el peso hasta 4 kg. El riesgo de hipoglucemia es bajo, salvo que se asocien con sulfonilureas o insulina,<sup>102</sup> y los efectos colaterales principales son náuseas y vómitos al inicio. Los más eficaces son la exenatida y la liraglutida.<sup>103</sup>

Los **agonistas del receptor de GLP-1** están **contraindicados** en pacientes con antecedentes de pancreatitis crónica o cáncer pancreático.<sup>105</sup> En relación con la insulina sola, combinaciones fijas de los agonistas del receptor de GLP-1 con insulina de acción prolongada, como insulina degludec y liraglutida o insulina glargina y lixisenatida, se asocian con menos hipoglucemia y aumento de peso, así como con dosis menores de insulina.<sup>106</sup>

Los **inhibidores de DPP-IV** (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, vildagliptina, alogliptina) potencian los efectos del GLP-1 fisiológico.<sup>101</sup> Administrados por vía oral una o dos veces por día, los inhibidores de DPP-IV mejoran los valores de HbA1c hasta un 0,7%, no afectan el peso y no causan hipoglucemia, salvo que se los asocie con sulfonilureas o insulina. Son bien tolerados y seguros con disminución de la dosis (ej, sitagliptina) o sin ella (linagliptin) en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Los hipoglucemiantes más nuevos son los **inhibidores de SGLT-2** (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina). Aumentan la **excreción urinaria** de glucosa al inhibir el SGLT-2 en el túbulo renal proximal.<sup>32</sup> También disminuyen los valores de HbA1c en alrededor del 0,7%. Estos fármacos producen descenso de peso<sup>109 110</sup> y no causan hipoglucemia salvo que se combinen con sulfonilureas o insulina.

El efecto secundario principal es la infección urinaria o del aparato genital, ambas más frecuentes en las mujeres.<sup>111</sup> Los inhibidores de SGLT-2 son menos eficaces en los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, porque es necesario disminuir la dosis y no se deben emplear cuando la filtración glomerular estimada es <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Los inhibidores de SGLT-2 se asocian con **cetoacidosis euglucémica** y se deben suspender durante las enfermedades agudas.<sup>112</sup> La canagliflozina se asocia con fracturas óseas y enfermedad vascular periférica.

El tratamiento con **insulina** es el más eficaz, ya que disminuye los valores de HbA1c en un 1,5–2%. Sin embargo, se asocia con aumento del riesgo de hipoglucemia, especialmente en los ancianos y aumento medio del peso de 4 kg.<sup>113</sup> Sería ideal emplear algoritmos para optimizar el ajuste de la dosis de insulina y llegar rápidamente a los valores de glucemia deseados.

Datos del estudio 4-T<sup>115</sup> mostraron que la mayor eficacia y seguridad se logran cuando se añade insulina en ayunas al tratamiento oral y a otros tratamientos subcutáneos, aunque la insulina con las comidas tres veces al día es igualmente eficaz, pero provoca más hipoglucemia. El tratamiento temprano con insulina es útil para la estabilización rápida de la glucosa porque puede conservar la función de las células beta y disminuye los efectos tóxicos de la glucosa.<sup>116</sup>

En estudios comparativos directos<sup>117,118</sup> de insulina humana y de análogos de la insulina no se hallaron diferencias importantes en la eficacia, salvo que el riesgo de hipoglucemia nocturna y sintomática, pero no de hipoglucemia total, disminuyó con los análogos de la insulina glargina y detemir.

Los análogos de la insulina de acción muy prolongada (semivida plasmática de 42 horas) como la insulina degludec, disminuyen el riesgo de hipoglucemia nocturna.<sup>121</sup> Preparados más fuertes, como la glargina U300122 y la insulina U500123<sup>124</sup> son eficaces para pacientes que necesitan dosis altas debido a resistencia a la insulina.

---

## ► DESAFÍOS EN LA OPTIMIZACIÓN Y EL MANTENIMIENTO DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA

*La elección y la dosis apropiada de medicamentos pueden reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.*

Las dificultades principales para optimizar los tratamientos hipoglucemiantes son la inercia clínica y el no cumplimiento terapéutico. La inercia clínica es la reticencia de los médicos a iniciar y ajustar el tratamiento adecuadamente para alcanzar la normoglucemia y se asocia con la falta de conocimientos, el temor de efectos adversos como la hipoglucemia y la percepción de que los pacientes no aceptarán la intensificación del tratamiento.<sup>125–127</sup>

La inercia clínica aumenta el riesgo de que el paciente sufra complicaciones y requiere educación de profesionales y pacientes, cumplimiento de las recomendaciones y controles regulares de la HbA1c y de la glucemia. En cuanto al cumplimiento terapéutico, se puede ayudar a los pacientes a través de la educación estructurada y programas de autocontroles y tratamiento, que mejoran la responsabilidad personal<sup>48</sup>.

**La hipoglucemia iatrogénica** en personas con diabetes fue definida en 2013 por el grupo de trabajo de la American Diabetes Association and Endocrine Society como: “todos los episodios de glucemia anormalmente baja que exponen a las personas a posible daño”<sup>129</sup> y limitan la intensificación y la optimización del tratamiento prolongado.<sup>130</sup>

*La hipoglucemia es grave cuando se necesita la asistencia de otra persona para administrar hidratos de carbono, glucagón o alguna otra acción para ayudar al paciente a recuperarse.*

El riesgo de hipoglucemia aumenta con la duración de la diabetes y se produce especialmente con el empleo de las sulfonilureas, las meglitinidas y la insulina. Otros tratamientos hipoglucemiantes, como la metformina, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la DPP-IV, los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2, sólo aumentan el riesgo de hipoglucemia si se administran junto con estos agentes. En relación con los pacientes que reciben placebo u otros hipoglucemiantes, los que reciben sulfonilureas tienen tres veces mayor riesgo de hipoglucemia.<sup>88</sup> La hipoglucemia puede ser asintomática o sintomática y leve o grave.

La hipoglucemia es grave cuando se necesita la asistencia de otra persona para administrar hidratos de carbono, glucagón o alguna otra acción para ayudar al paciente a recuperarse. Aunque los pacientes con diabetes tipo 1 son más proclives a sufrir hipoglucemia grave, los resultados de un estudio de observación no controlado<sup>13</sup> mostraron que la mortalidad era mayor en pacientes con diabetes tipo 2 a los 12 meses de un episodio hipoglucémico grave (4,45% vs 22,1%), siendo la edad y el tipo de diabetes factores pronósticos y la hipoglucemia posiblemente un marcador de morbilidad subyacente.

La elección y la dosis apropiada de medicamentos pueden reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia. Los episodios

recurrentes causan falta de reconocimiento de la hipoglucemia porque mitigan las respuestas contrarreguladoras. **La hipoglucemia ocurre con más frecuencia en el mundo real que en los estudios clínicos,**<sup>131</sup> y se puede reducir al mínimo si se personaliza la glucemia deseada y se proporciona educación estructurada y capacitación del paciente para reconocer y tratar precozmente los síntomas (glucosa capilar  $\leq 3,9$  mmol/l), se consideran los factores de riesgo y se efectúa el monitoreo casero de la glucemia y, de ser necesario el monitoreo continuo de la glucemia durante períodos breves.<sup>132</sup>

La hipoglucemia grave se asocia con cuatro veces más riesgo de accidentes vehiculares,<sup>133</sup> y es necesario que los pacientes aprendan a controlar su glucemia antes de conducir un vehículo y lleven siempre glucosa de acción rápida.<sup>134</sup>

La hipoglucemia dificulta cumplir con los objetivos del tratamiento en los mayores de 65 años debido a la falta de reconocimiento de la misma, el riesgo de caídas, la polifarmacia, la disminución de los síntomas neurovegetativos, la alteración de las respuestas contrarreguladoras y las alteraciones cognitivas.<sup>135</sup>

Los pacientes con diabetes tipo 2 corregida estrictamente (HbA1c  $<42$  mmol/mol [6,0%]), poco corregida (HbA1c  $>75$  mmol/mol [9,0%]),<sup>137</sup> o asociada con insuficiencia renal o cognitiva<sup>136</sup> son más proclives al riesgo de sufrir hipoglucemia grave. Las estrategias clave son evaluar la fragilidad y la insuficiencia cognitiva, elegir medicamentos que no se asocien con hipoglucemia y ajustados a la mínima dosis eficaz, distender las metas deseadas de glucemia y tener como objetivo una glucemia  $>7$  mmol/l. Debido a que las complicaciones microvasculares y macrovasculares aumentan en los ancianos, la hipoglucemia **no se debe usar como justificativo** para la corrección subóptima de la glucemia.<sup>138</sup>

Los pacientes  $<25$  años con diabetes tipo 2 a menudo tienen otras numerosas características dismetabólicas, entre ellas hiperlipidemia, hipertensión, hígado graso y microalbuminuria y tienen mayor riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares y de mortalidad.<sup>26</sup>

El diagnóstico y la diferenciación de la diabetes tipo 2 se basa sobre la identificación de los marcadores de **resistencia a la insulina**, como la acantosis nigricans y los resultados de pruebas bioquímicas, como el aumento del péptido C y la ausencia de autoanticuerpos.

La metformina y la insulina son los únicos fármacos para el tratamiento de los pacientes de 18 años o menos. Se están probando nuevos fármacos como los inhibidores de la DPP-IV en pacientes jóvenes, pero es difícil reclutar niños para estos estudios.<sup>140</sup>

---

## ► NUEVAS TECNOLOGÍAS Y OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Aún restan muchas preguntas a investigar.

- A corto plazo, la remisión de la diabetes se puede lograr solo con una dieta de muy bajas calorías<sup>141</sup> o con cirugía bariátrica.<sup>142</sup> Ambas intervenciones pueden ser perjudiciales y son difíciles de implementar a gran escala.
- La investigación con **células madre** quizás abriría el camino para aumentar la masa de células beta y retrasar así la progresión de la diabetes tipo 2 y la necesidad de agregar más tratamiento hipoglucemiante.<sup>143</sup>
- Otros métodos de administración de insulina, como el páncreas biónico, también podrían contribuir al tratamiento de la diabetes tipo 2 a futuro.<sup>144</sup>

A medida que se sabe cada vez más sobre la fisiopatología de la diabetes tipo 2, se podrán tener enfoques terapéuticos personalizados para cada paciente (medicina de precisión).

Se están estudiando los efectos de hormonas estimulantes que suprimen el apetito (neuropéptido Y-Y, leptina, GLP-1) o inhibidores de los estimulantes del apetito (grelina).<sup>77</sup> No obstante, se debe identificar y estudiar el efecto sobre el genotipo de los factores epigenéticos, entre ellos el envejecimiento, el medio ambiente y los hábitos de vida antes de poder implementar el tratamiento personalizado.<sup>29</sup>

La mejor estratificación de los marcadores de riesgo cardiovascular optimiza los resultados y se puede lograr con el agregado de biomarcadores cardíacos como la troponina T de alta sensibilidad y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP por las siglas del inglés) a los puntajes de riesgo existentes,<sup>146</sup> aunque **ningún dato indica que agregar biomarcadores caros mejorará la evolución de la diabetes.**

El monitoreo continuo de la glucemia proporciona información valiosa sobre los efectos del tratamiento al controlar durante las 24 horas los cambios en la glucemia, así como la hipoglucemia durante 7 días. Estos sistemas de monitoreo



son caros. El monitoreo con el glucómetro rápido es más barato y fácil de usar.<sup>147</sup>

La CSII (bomba de insulina) es un dispositivo de administración de insulina para pacientes con diabetes tipo 1, pero aún no se recomienda su uso en pacientes con diabetes tipo 2.

Otros métodos aún en desarrollo son los **parches y los inhaladores**, pero todavía no se evaluó su eficacia y seguridad.

Los **antagonistas del receptor de glucagón** son una nueva clase de fármacos con buenas posibilidades terapéuticas y se los está evaluando. Disminuyen la glucemia en ayunas y la media de la glucemia diaria a los 14 días, con bajo riesgo de hipoglucemia.<sup>150</sup>

Otros tratamientos hipoglucemiantes en desarrollo son los análogos del factor de crecimiento de fibroblastos<sup>21</sup>, los agonistas del receptor de adiponectina, los inhibidores de los glucocorticoides celulares, los moduladores selectivos de PPAR, la imeglimina y los activadores de la glucocinasa.<sup>151</sup>

Otro desafío es traducir los resultados favorables de los estudios al contexto de la vida real y asegurarse que las recomendaciones basadas en la evidencia se sigan en la práctica. El no cumplimiento del paciente a los consejos sobre los hábitos de vida y el tratamiento continúa siendo un obstáculo importante para lograr los objetivos y son necesarias otras estrategias a fin de optimizar el cumplimiento terapéutico.

---

## ► CONCLUSIÓN

La base de evidencia para el tratamiento óptimo de la diabetes tipo 2 está creciendo rápidamente con la capacidad para brindar cuidados multidisciplinarios eficaces tras el diagnóstico temprano e iniciar tratamientos hipoglucemiantes efectivos apoyados por programas de educación estructurada y autotratamiento.

No obstante, todavía muchos pacientes sufren complicaciones microvasculares y macrovasculares graves y potencialmente mortales. Prevenir la diabetes tipo 2 es posible y se debe intentar con programas de prevención nacionales. Una vez que se diagnostica la diabetes, el tratamiento se debe centrar en las necesidades y circunstancias del paciente, con el tratamiento intensivo dirigido a aquellos que tengan más probabilidades de beneficiarse.

\*Traducción y resumen objetivo Dr. Ricardo Ferreira

## Referencias bibliográficas

### Referencias bibliográficas:

- 1 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *Lancet* 2016; **387**: 1513–30.
- 2 GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**: 1545–602.
- 3 Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review. *Pharmacoeconomics* 2015; **33**: 811–31.
- 4 WHO. Non-communicable diseases country profile 2014. July, 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2014/en/> (accessed Oct 6, 2016).
- 5 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; **348**: 383–93.
- 6 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837–53.
- 7 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2560–72.
- 8 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**: 129–39.
- 9 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1577–89.
- 10 Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014; **383**: 2008–17.
- 11 Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; **32**: 187–92.
- 12 Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2633–35.
- 13 Elwen FR, Huskinson A, Clapham L, et al. An observational study of patient characteristics and mortality following hypoglycemia in the community. *BMJ Open Diabetes*



- 14 Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; **379**: 2252–61.
- 15 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. 2015. <http://www.diabetesatlas.org/> (accessed Oct 6, 2016).
- 16 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393–403.
- 17 Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1720–32.
- 18 The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; **375**: 2215–22.
- 19 Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; **15**: 815–19.
- 20 Garup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia* 2014; **57**: 1528–41.
- 21 Jenkinson CP, Goring HH, Arya R, Blangero J, Duggirala R, DeFronzo RA. Transcriptomics in type 2 diabetes: Bridging the gap between genotype and phenotype. *Genom Data* 2015; **8**: 25–36.
- 22 Leong A, Porneala B, Dupuis J, Florez JC, Meigs JB. Type 2 diabetes genetic predisposition, obesity, all-cause mortality risk in the US: a multiethnic analysis. *Diabetes Care* 2016; **39**: 539–46.
- 23 Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care* 2016; **39**: 337–44.
- 24 Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; **36**: 3863–69.
- 25 Wong ND, Zhao Y, Patel R, et al. Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes: a pooling project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 2016; **39**: 668–76.
- 26 TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; **366**: 2247–56.
- 27 DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; **58**: 773–95.
- 28 Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care* 2016; **39**: 179–86.
- 29 Gruber K. Moving towards a more precise treatment of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 171.
- 30 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**: 59–70.
- 31 Ceriello A, Esposito K, Testa R, Bonfiglioli AR, Marra M, Giugliano D. The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**: 697–702.
- 32 Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014; **63**: 1228–37.
- 33 Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque I, Figuls M, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; **3**: CD003054.
- 34 Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab* 2014; **16**: 719–27.
- 35 Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 866–75.
- 36 Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetes Care* 2014; **37**: 2622–31.
- 37 Cardona-Morrell M, Rychetnik L, Morrell SL, Espinel PT, Bauman A. Reduction of diabetes risk in routine clinical practice: are physical activity and nutrition interventions feasible and are the outcomes from reference trials replicable? A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; **10**: 653.
- 38 Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes

and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2014; **37**: 922–33.

39 Maruthappu M, Sood H, Keogh B. Radically upgrading diabetes prevention in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 312–13.

40 Webb DR, Gray LJ, Khunti K, et al. Screening for diabetes using an oral glucose tolerance test within a western multi-ethnic population identifies modifiable cardiovascular risk: the ADDITION-Leicester study. *Diabetologia* 2011; **54**: 2237–46.

41 Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **380**: 1741–48.

42 Khunti K, Mani H, Achana F, Cooper N, Gray LJ, Davies MJ. Systematic review and meta-analysis of response rates and diagnostic yield of screening for type 2 diabetes and those at high risk of diabetes. *PLoS One* 2015; **10**: e0135702.

43 Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**: 145–50.

44 Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of glycosylated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. *Diabetes Care* 2016; **39**: 1299–306.

45 Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 2012; **35**: 1206–12.

46 Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **2**: CD004095.

47 Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **3**: CD002968.

48 Davies MJ, Heller S, Skinner TC, et al. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008; **336**: 491–95.

49 Khunti K, Gray LJ, Skinner T, et al. Effectiveness of a diabetes education and self management programme (DESMOND) for people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: three year follow-up of a cluster randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2012; **344**: e2333.

50 Belalcazar LM, Reboussin DM, Haffner SM, et al. A 1-year lifestyle intervention for weight loss in individuals with type 2 diabetes reduces high C-reactive protein levels and identifies metabolic predictors of change: from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care* 2010; **33**: 2297–303.

51 Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; **369**: 145–54.

52 Wing RR, Bond DS, Gendrano IN 3rd, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on sexual dysfunction in women with type 2 diabetes: results from an ancillary Look AHEAD study. *Diabetes Care* 2013; **36**: 2937–44.

53 Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL, et al. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* 2014; **37**: 1544–53.

54 Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**: 801–09.

55 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; **16**: 434–44.

56 Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; **38**: 1777–803.

57 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; **352**: 854–65.

58 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545–59.

59 Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; **353**: 617–22.

60 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **74**: 1094.

61 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**: 311–22.

62 Control Group, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; **52**: 2288–98.

63 Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; **373**: 1765–72.

64 Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3·4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; **33**: 983–90.

65 Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016; **39**: 694–700.

66 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2457–71.

67 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1317–26.

68 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1327–35.

69 US Food and Drug Administration. Diabetes medications containing saxagliptin and alogliptin: drug safety communication—risk of heart failure. April 19, 2016. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494252.htm> (accessed Oct 6, 2016).

70 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 232–42.

71 Sarafidis PA, Tsapas A. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1092.

72 AstraZeneca. Multicenter trial to investigate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58). 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>

NCT01730534 (accessed Oct 21, 2015).

73 Janssen Research and Development LLC. CANVAS—CANagliflozin cardioVascular Assessment Study. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629> (accessed Oct 21, 2015).

74 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; published online Sept 15. DOI:10.1056/NEJMoa1607141.

75 Pfeffer MA, on behalf of ELIXA steering group. The evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome—the results of ELIXA. *ADA Scientific Sessions* 2015; Abstracts: 3-CT-SY28.

76 Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 356–66.

77 Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016; **387**: 1947–56.

78 Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; **314**: 687–99.

79 Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; **37**: 1443–51.

80 Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very-low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiologic changes in responders and nonresponders. *Diabetes Care* 2016; **39**: 808–15.

81 Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1577–85.

82 DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia* 2016; **59**: 1645–54.

83 Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014; **10**: 143–56.

84 Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **4**: CD002967.

85 Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; **312**: 2668–75.

86 Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014;

**2**: E162–75.

87 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

*Diabetologia* 2012; **55**: 1577–96.

88 Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014; **16**: 833–40.

- 89 Abdelmoneim AS, Eurich DT, Light PE, et al. Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer. *Diabetes Obes Metab* 2015; **17**: 523–32.
- 90 Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on beta-cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes* 2011; **60**: 1552–60.
- 91 Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care* 2013; **36**: 2254–61.
- 92 Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; **47**: 345–51.
- 93 Miwa S, Watada H, Ohmura C, Tanaka Y, Kawamori R. Efficacy and safety of once daily gliclazide (20 mg/day) compared with nateglinide. *Endocr J* 2004; **51**: 393–98.
- 94 Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **2**: CD004654.
- 95 Kohlroser J, Mathai J, Reichheld J, Banner BF, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 272–76.
- 96 Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J* 2013; **166**: 240, 249. e1.
- 97 Authors/Task Force Members, Ryden L, Grant PJ, et al. 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.
- 98 Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; **180**: 32–39.
- 99 Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015; **314**: 265–77.
- 100 Tuccori M, Fillion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016; **352**: i1541.
- 101 Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; **4**: 525–36.
- 102 Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; **373**: 473–81.
- 103 Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; **6**: 19–28.
- 104 Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; **164**: 102–13.
- 105 Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013; **36**: 2118–25.
- 106 Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; **384**: 2228–34.
- 107 Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG, GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 559–69.
- 108 Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; **159**: 262–74.
- 109 Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; **36**: 1105–11.
- 110 Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, et al. Empagliflozin as add on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). *Can J Diabetes* 2013; **37**: S32.
- 111 Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; **1**: 140–51.
- 112 Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; **38**: 1687–93.
- 113 Barnett AH. Complementing insulin therapy to achieve glycemic control. *Adv Ther* 2013; **30**: 557–76.
- 114 Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* 2013; **30**: 512–24.
- 115 Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1736–47.

- 116 Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; **371**: 1753–60.
- 117 Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **2**: CD005613.
- 118 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; **81**: 184–89.
- 119 Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **7**: CD006383.
- 120 Gururaj Setty S, Crasto W, Jarvis J, Khunti J, Davies MJ. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2016; **92**: 152–164.
- 121 Garber AJ, King AB, Del Prato S, 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; **379**: 1498–507.
- 122 Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RH. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2014; **16**: 873–76.
- 123 Crasto W, Jarvis J, Hackett E, et al. Insulin U-500 in severe insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2009; **85**: 219–22.
- 124 Mari A, Rosenstock J, Ma X, Li YG, Jackson JA. Optimized human regular U-500 insulin treatment improves beta-cell function in severely insulin-resistant patients with long-standing type 2 diabetes and high insulin requirements. *Endocr Pract* 2015; **21**: 1344–52.
- 125 Zafar A, Davies M, Azhar A, Khunti K. Clinical inertia in management of T2DM. *Prim Care Diabetes* 2010; **4**: 203–07.
- 126 Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; **36**: 3411–17.
- 127 Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ, Paul SK. Clinical inertia in intensifying therapy among people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2016; **8**: 401–09.
- 128 Erickson J. The cost of medication noncompliance. *AAPPO J* 1993; **3**: 33–34, 38–40.
- 129 Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; **36**: 1384–95.
- 130 Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 2014; **63**: 2188–95.
- 131 Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27,585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab* 2016; **18**: 907–15.
- 132 International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2015; **38**: 1583–91.
- 133 Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000192.
- 134 American Diabetes Association. Diabetes and driving. *Diabetes Care* 2014; **37** (suppl 1): S97–S103.
- 135 Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Manas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 275–85.
- 136 Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; **118**: 215–19.
- 137 Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 356–62.
- 138 Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moff et HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med* 2014; **174**: 251–58.
- 139 Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 159–67.
- 140 Tamborlane WV, Haymond MW, Dunger D, et al. Expanding treatment options for youth with type 2 diabetes: current problems and proposed solutions. A white paper from the NICHD Diabetes Working Group. *Diabetes Care* 2016; **39**: 323–29.
- 141 Steven S, Taylor R. Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015; **32**: 1149–55.
- 142 Steven S, Carey PE, Small PK, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes after bariatric surgery is determined by the degree of achieved weight loss in both short- and long-

duration diabetes. *Diabet Med* 2015; **32**: 47–53.

143 Xie Z, Hao H, Tong C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells elicit macrophages into an anti-inflammatory phenotype to alleviate insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Stem Cells* 2016; **34**: 627–39.

144 Woo VC. New insulins and new aspects in insulin delivery. *Can J Diabetes* 2015; **39**: 335–43.

145 Finan B, Yang B, Ottaway N, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015; **21**: 27–36.

146 Gori M, Gupta DK, Claggett B, et al. Natriuretic peptide and high-sensitivity troponin for cardiovascular risk prediction in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2016; **39**: 677–85.

147 Distiller LA, Cranston I, Mazze R. First clinical experience with retrospective flash glucose monitoring (FGM) analysis in South Africa: characterizing glycemic control with ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 2016; **10**: 1294–302.

148 Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (Opt2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014; **384**: 1265–72.

149 Cox DJ, Taylor AG, Moncrief M, et al. Continuous glucose monitoring in the self-management of type 2 diabetes: a paradigm shift. *Diabetes Care* 2016; **9**: e71–73.

150 Kazierad DJ, Bergman A, Tan B, et al. Effects of multiple ascending doses of the glucagon receptor antagonist, PF-06291874, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2016; **18**: 795–802.

151 Bailey CJ, Tahrani AA, Barnett AH. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; **4**: 350–09.

