

La primera impresión no es la que cuenta

Rosa M.^a Vela Cepeda

Médico de familia y comunitaria del Centro de Salud El Naranjo, Fuenlabrada (Madrid)

Francisco Javier Cornejo Martín

Médico de familia y comunitaria del Centro de Salud El Naranjo, Fuenlabrada (Madrid)

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una patología crónica cuyo abordaje se cimienta sobre dos pilares fundamentales. En primer lugar, el tratamiento farmacológico, cuya elección se basa en los distintos condicionantes clínicos del paciente y en los beneficios cardiovasculares demostrados de dichos fármacos, y, en segundo lugar, el no farmacológico, principalmente dieta y ejercicio. Este último se vio afectado por la pandemia mundial de SARS-CoV-2, ya que se estableció un período de confinamiento domiciliario para evitar la dispersión del virus que modificó la rutina y el estilo de vida de la población; todo ello pudo conllevar un empeoramiento en el control metabólico de estos pacientes. Por otro lado, los pacientes con DM2 con mal control tienen una mayor susceptibilidad a padecer infecciones y que estas, además, sean de mayor gravedad. El buen control metabólico de nuestros pacientes con DM2 es fundamental para tener un sistema inmunitario fuerte con el fin de evitar infecciones y las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes mellitus.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1), infecciones, enfermedad cardiovascular, obesidad.

Keywords: type 2 diabetes, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-Ras), infections, cardiovascular diseases, obesity.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se define como una enfermedad metabólica que se caracteriza por una elevación persistente de los niveles de glucosa en sangre debido a una resistencia insulínica o a un déficit en su secreción. La hiperglucemia crónica se asocia, a largo plazo, con complicaciones tanto micro como macrovasculares¹. Algunas de las de las complicaciones a las que puede llevar son el infarto agudo de miocardio (IAM), los accidentes cerebrovasculares (ACV), la insuficiencia renal (IR), la amputación de miembros inferiores, la pérdida de agudeza visual y la neuropatía. En el embarazo, la diabetes mal controlada aumenta el riesgo de muerte fetal y otras complicaciones².

La alta prevalencia, el coste económico, la discapacidad y la mortalidad prematura la convierten en unos de los problemas de salud más importantes a nivel mundial². La Federación Internacional de Diabetes (IDF)³ estima que la DM afecta a 463 millones de personas en el mundo de entre 20 y 79 años (9,3 %

de la población mundial), lo que significa que 1 de cada 11 personas padece esta enfermedad. En cuanto a España, el estudio Di@bet.es⁴ estimó una prevalencia de la DM2 de un 13,8 %, de la cual un 7,8 % era conocida y un 6 % desconocida.

El 14 de marzo 2020 se declaró el estado de alarma en España por la pandemia mundial del SARS-CoV-2 y se decretó un período de confinamiento domiciliario que duró tres meses, recomendando la distancia social y limitando el contacto entre personas no convivientes. Para ello se cerraron todos los comercios y actividades como colegios, universidades, actividades deportivas, tiendas y restaurantes. La gente tuvo que empezar a trabajar desde sus domicilios, a excepción de las actividades que se consideran esenciales como trabajadores sanitarios, comercios de alimentación, cuerpos de seguridad del estado, limpieza, etc.⁵ Esto supuso un importante cambio en el estilo de vida de las personas y un gran impacto en la salud mental de las mismas.

La DM2 es una enfermedad crónica que, al igual que otras patologías crónicas como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DL), la enfermedad renal crónica (ERC) y la obesidad, requiere de modificaciones en el estilo de vida para su buen control. Estas incluyen una dieta equilibrada, ejercicio, descanso nocturno y un óptimo estado psicológico asociado a una correcta medicación bajo un seguimiento médico, pilares fundamentales para un control glucémico adecuado⁶. Tales pilares se vieron afectados por el confinamiento, que supuso en estos pacientes crónicos alteraciones de la alimentación, restricción de su actividad física y pérdida de seguimiento por el sistema sanitario centrado como estaba en el manejo de la pandemia. Este cambio de foco afectó no solo a la conducción y supervisión del nivel metabólico de las personas con diabetes, sino también a su esfera psicológica. Así, el confinamiento ha provocado un impacto psicológico notable, especialmente en aquellas personas con obesidad en riesgo de aislamiento social, quienes han experimentado mayor incidencia de depresión⁵. Además, el proceso de aislamiento social genera pérdida de rutinas saludables y puede inducir más tiempo sedentario delante de pantallas, lo que dificulta un estilo de vida saludable y menor tiempo activo al aire libre, promoviendo la ganancia de peso⁵.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 63 años con los siguientes antecedentes personales de interés:

- Diabetes mellitus tipo 2 desde 2013 en tratamiento con metformina 850 mg/12 h con buen control metabólico, hasta el momento, con última hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 6,8 % en septiembre de 2019.
- Infarto agudo de miocardio (IAM) en 2007, en tratamiento con ácido acetilsalicílico 100 mg/24 h, atorvastatina 80 mg/24 h, ezetimiba 10 mg/24 h, parches transdérmicos de nitroglicerina 5 mg/24 h.
- Hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 5 mg/24 h y diltiazem 120 mg/8 h.
- Hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 75 mcg/24 h.
- Síndrome ansioso-depresivo en tratamiento con fluoxetina 20 mg/24 h y lorazepam 1 mg/24 h.
- Obesidad grado II con un índice de masa corporal (IMC) de 36,9 kg/m².

En agosto de 2020 nuestro paciente acude al centro de salud por prurito genital de 10 días de evolución. En la exploración física presentaba eritema a nivel de glande y prepucio, con

exudado blanquecino compatible con balanitis por *Candida albicans*. Se trata, pues, de un paciente con varios factores de riesgo cardiovascular (FRCV), entre ellos la DM2; aunque su control glucémico había permanecido estable hasta el momento, sabemos que una falta de adecuación metabólica favorece la aparición y la gravedad de enfermedades infecciosas en diabetes. Asimismo, hay que tener en cuenta que veníamos de un período de confinamiento de tres meses por la pandemia de COVID-19, lo que supuso un cambio en los estilos de vida de la población, sobre todo en la dieta y el ejercicio, y en el que no se pudo realizar el seguimiento de nuestros pacientes crónicos. Se interrogó dirigidamente al paciente por posible clínica cardinal, refiriendo entonces poliuria, polidipsia y polifagia sin pérdida de peso de dos meses de evolución, aunque no había consultado por ello. Ante la sospecha de una posible descompensación hiperglucémica como desencadenante de la balanitis, se solicitó una tira reactiva de orina, que objetivó glucosuria sin cetonuria, pero sin leucocituria ni hematuria, así como una glucemia capilar, que indicó la cifra de 275 mg/dl. Con estos datos se inició tratamiento tópico con fenticonazol diario, se aumentó la dosis de metformina a 1.000 mg cada 12 horas y se solicitó una analítica urgente para valorar una mayor intensificación del tratamiento.

Evolución del paciente e intensificación del tratamiento

En la analítica de sangre nuestro paciente presentaba una glucemia basal de 187 mg/dl y una HbA1c de 10,8 % sin microalbuminuria y sin otras alteraciones relevantes. Con estos resultados analíticos y la clínica cardinal asociada se decidió iniciar insulino terapia con insulina glargina 300 U/ml a razón de 10 UI en pauta nocturna, hasta llegar a una dosis de 12 UI con la que logramos que el paciente presentara glucemias basales en rango (<140 mg/dl) sin ningún evento de hipoglucemia. Al mes de iniciar tratamiento el paciente se encontraba asintomático y había revertido la clínica de insulino penia. El peso del paciente en el momento en que acudió a la consulta era de 110,5 kg, con un IMC 36,9 kg/m², correspondiente a obesidad grado II, asociada al antecedente de cardiopatía isquémica. Una vez revertida la glucotoxicidad, decidimos iniciar tratamiento con un fármaco de familia terapéutica capaz de aportar beneficio cardiovascular demostrado y lograr pérdida de peso simultáneamente: en este caso nos decantamos por un análogo del receptor de GLP1 (arGLP-1). Elegimos semaglutida 0,25 mg semanal de administración subcutánea en pauta ascendente hasta llegar a 1 mg semanal, lo que permitió ir reduciendo la dosis de insulina hasta llegar a suspenderla. A los 4 meses de haber iniciado tratamiento con semaglutida

se objetivó una pérdida ponderal de 5 kg, y un descenso de la HbA1c a 6,6 %, (lo que supone una reducción de 4,2 %), manteniendo un perfil renal y lipídico estable. Además de estos resultados de reducción del peso y de HbA1c, se pudo ver un cambio anímico importante en el paciente. Este refería encontrarse claramente mejor: sin ningún rastro de la balanitis ni de la clínica cardinal inicial, sintiéndose mucho más animado y motivado en el autocuidado.

Discusión del caso

Estamos ante un paciente con muy alto riesgo cardiovascular (Tabla 1)⁷ al presentar una enfermedad cardiovascular establecida, así como otros factores de riesgo cardiovascular como son la HTA, la DL, la obesidad y una DM2 de más de 10 años de evolución. Durante años, el control metabólico de nuestro paciente había permanecido estable con una HbA1c < 7 % (última en 2019 de 6,8 %).

En cuanto a la obesidad, es un factor de riesgo modificable y se ha observado una alta prevalencia en patologías crónicas. En los pacientes con DM2 la prevalencia de obesidad es del 50 % y, en aproximadamente el 90 % de los que padecen dicha enfermedad, esta es atribuible al exceso de peso¹. Se ha demostrado que pérdidas ponderales entre un 5 y un 10 % reducen hasta un 1 % la HbA1c disminuyendo la necesidad de fármacos hipoglucemiantes⁸. El estudio DiRECT fue un ensayo aleatorizado por grupos en el que se asignaba a pacientes a un programa de control intensivo de peso (intervención) basado en dieta hipocalórica y ejercicio físico, suspendiendo la medicación antidiabética, frente a pacientes asignados a mantener la mejor práctica asistencial (control) en pacientes con DM2 sin insulina y con un IMC entre 27 y 45 kg/m². Se observó una remisión de la enfermedad (HbA1c < 6,5 % sin necesidad de medicación antidiabética) en un 46 % de los pacientes asignados al grupo de intervención. Estas tasas de remisión aumentaban a medida que la pérdida de peso era mayor de tal manera que el 86 % de los pacientes que perdieron 15 o más kilogramos consiguieron esta remisión⁹. Toda esta evidencia ha supuesto un cambio en el enfoque a la hora de abordar la enfermedad, dejando atrás la visión glucocéntrica, que se centra únicamente en un buen control glucémico, y acercándonos a una visión adipocéntrica, que busca, con la reducción del peso, un buen control metabólico y de todos los factores de riesgo cardiovascular. Es fundamental individualizar y tener en cuenta las características y preferencias de nuestro paciente para realizar los cambios farmacológicos y ajustar las medidas no farmacológicas (dieta, ejercicio y terapia conductual) que mejor se acoplen a cada paciente.

Estas medidas higiénico-dietéticas se vieron afectadas durante los tres meses de confinamiento por la falta de rutina, la pérdida de seguimiento y controles médicos, la disminución de la actividad física y el aumento de la ingesta, lo que a su vez conllevó un mayor sedentarismo y una posible ganancia ponderal que también afectó de una manera importante al estado emocional y anímico.

Un dato interesante, a tener en cuenta a la hora de valorar la importancia de un buen control en nuestros pacientes crónicos, es que la mayoría de las muertes por COVID-19 ocurrieron en pacientes mayores y/o en presencia de enfermedades crónicas como la DM, la HTA, la obesidad, la ERC, enfermedad cardiovascular y cáncer. La DM es responsable de un aumento significativo en la mortalidad por COVID-19 debida a síndrome de distrés respiratorio¹⁰. Asimismo, la DM es una patología que se asocia con un riesgo mayor de presentar enfermedades infecciosas, ya sea con la infección por SARS-CoV-2 como con otros agentes infecciosos; es el caso de nuestro paciente, que consultó por un cuadro compatible con balanitis candidiásica, una infección micótica del glande. Ante cualquier cuadro infeccioso (bacteriano, micótico o vírico) en pacientes con DM debemos sospechar un mal control metabólico: en el caso de infecciones genitales, el patógeno más frecuente es la *Candida albicans*¹¹. Algunos estudios estiman que el 11 % de los hombres con DM que presentan clínica genitourinaria tienen síntomas de balanitis¹¹.

La evidencia recogida en las recomendaciones de las distintas guías de práctica clínica (GPC), como las de la American Diabetes Association (ADA), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la salud (redGDPS) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)¹²⁻¹⁴, señala que, a la hora de intensificar el tratamiento, la primera familia de fármacos inyectables a considerar es la de análogos de los receptores de GLP-1 (arGLP-1) frente a la insulina; sin embargo, en casos en los que inicialmente se presente clínica cardinal (poliuria, polidipsia, polifagia o pérdida de peso), indicadora de signos de insulinopenia, HbA1c >10 % o niveles de glucosa muy elevados (> 300 mg/dl) el fármaco de elección es la insulina. Ante un control metabólico fuera de los objetivos planteados para cada paciente, la intensificación del tratamiento no debe ser demorada¹² y es necesario individualizar en función de las características y preferencias del paciente. En el caso presentado, y sabiendo de los condicionantes de la cardiopatía isquémica y la obesidad, las guías recomiendan en ambos casos iniciar tratamiento con un arGLP-1 o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT-2).

Tabla 1. Categorías de riesgo cardiovascular (CV) a los 10 años*.

Riesgo muy alto	<p>Personas con cualquiera de los siguientes:</p> <p>ECV documentada clínicamente o en pruebas de imagen inequívocas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● La ECV clínica comprende infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o de otras arterias, ictus, AIT, aneurisma aórtico y EAP ● La ECV documentada en pruebas de imagen comprende la presencia de placa significativa (estenosis $\geq 50\%$) en la angiografía o ecografía; no incluye el aumento del grosor intimomedial carotídeo ● Diabetes mellitus con daño orgánico; p. ej., proteinuria o riesgo importante, como HTA de grado 3 o hipercolesterolemia ● ERC grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ● SCORE de riesgo a 10 años $\geq 10\%$
Riesgo alto	<p>Personas con cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Elevación pronunciada de un solo factor de riesgo, particularmente concentraciones de colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl); p. ej., hipercolesterolemia familiar o HTA de grado 3 (PA $\geq 180/110$ mmHg) ● La mayoría de los demás diabéticos (excepto jóvenes con DM1 sin factores de riesgo importantes, que podrían tener un riesgo moderado) <p>HVI hipertensiva</p> <p>ERC moderada (TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m²)</p> <p>SCORE de riesgo a 10 años de un 5-10 %</p>
Riesgo moderado	<p>Personas con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SCORE de riesgo a 10 años $\geq 1\%$ y $< 5\%$ ● HTA de grado 2 ● Muchos adultos de mediana edad están en esta categoría
Riesgo bajo	<p>Personas con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SCORE de riesgo a 10 años $< 1\%$

AIT: accidente isquémico transitorio; DM1: diabetes mellitus tipo 1; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PA: presión arterial; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

*basadas en la Evaluación sistemática del riesgo coronario, en inglés *Systematic COronary Risk Evaluation* (SCORE).

Fuente: Tomada y traducida de Williams *et al.*⁷

Varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con arGLP-1 en pacientes con DM2 han mostrado una superioridad de estos fármacos en el descenso de la hemoglobina glucosilada, peso y presión arterial (PA) sistólica frente a la gran mayoría de medicamentos antihiper glucemiantes, como la metformina (MET), las sulfonilureas (SU), las glitazonas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), los iSGLT-2 o la insulina basal¹⁵. En comparación con placebo, los arGLP-1 redujeron el riesgo de eventos cardiovasculares (IAM no mortal, ictus no mortal y muerte CV) en un 13 %, sin diferencias significativas entre pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) o sin ella¹⁶. En pacientes con alto RCV, tanto los iSGLT-2 como los arGLP-1 redujeron la mortalidad por todas las causas y la mortalidad CV¹⁷. Por todo ello, la ADA recomienda que, en pacientes con ECV establecida, riesgo CV alto o muy alto,

presencia de insuficiencia cardíaca (IC) o enfermedad renal diabética, independiente del objetivo de HbA1c planteado y del control metabólico actual del paciente, se debe iniciar tratamiento con arGLP-1 o iSGLT-2 para mejorar su riesgo CV. En pacientes que no presentan estas características clínicas basales, todavía no hay evidencia empírica que compare distintas clases de fármacos antihiper glucemiantes en la elección del segundo agente agregado a la metformina; así pues, la elección de una segunda opción farmacológica se basará en la eficacia, la ausencia de efectos secundarios (en particular hipoglucemia y aumento de peso), el coste y las preferencias del paciente.

Datos de un metaanálisis demuestran que arGLP-1, especialmente a dosis altas, pueden ser más eficaces que iSGLT-2 en términos de reducción de glucosa y pérdida de peso¹⁸. Se han

publicado varios estudios en nuestro país que evaluaron la efectividad de los arGLP-1 en vida real y que demuestran un descenso de HbA1c del 1 %, pérdidas ponderales de 3,5-4,5 kg, además de una mejoría en el RCV, PA y perfil lipídico en un período de 6 a 24 meses¹⁵. En esta línea, se observó que la semaglutida 1 mg semanal fue superior a la canagliflozina 300 mg diaria en la reducción de HbA1c (1,5 % *vs.* 1 %) y de peso (5,3 kg *vs.* 4,2 kg), de forma estadísticamente significativa en pacientes con DM2 no controlados, en tratamiento con metformina¹⁹.

En otros tres estudios del programa de desarrollo clínico de SUSTAIN (SUSTAIN 3, 7 y 10) se demostró la superioridad de la semaglutida frente a otros arGLP-1, la exenatida de acción prolongada, la dulaglutida y la liraglutida, respectivamente, en cuanto a reducción de HbA1c y de peso²⁰⁻²². Además, en pacientes en tratamiento con semaglutida subcutánea el riesgo de muerte por causa CV, IAM no mortal o ACV no mortal disminuía en un 26 % (Hazard Ratio de 0,74, con IC del 95 % 0,58-0,95; $P < 0,001$) con respecto a los tratados con placebo²³. En la semana 104 de este estudio también se observó una reducción significativa de la HbA1c del 1,4 %, con pérdida de peso de aproximadamente 5 kg (-4,9 kg) y una caída de PA sistólica de -5,4 mmHg en el grupo que recibió 1 mg semanal de semaglutida, conjunto de hechos que pueden haber contribuido en la reducción del riesgo cardiovascular observado²³.

El perfil del paciente al que se le indica un arGLP-1 en España tiene una edad media de 59 años, un IMC medio de 38 kg/m² y una HbA1c media del 8-8,5 %, concordante con datos publicados que reflejan una importante inercia terapéutica y resistencia a la hora de intensificar el tratamiento en los pacientes con DM2 que no presentan un buen control metabólico. Sin embargo, existe gran cantidad de evidencia científica del llamado “efecto legado” que demuestra que un abordaje metabólico precoz y adecuado en busca de objetivos de HbA1c por debajo

de 6,5 %, siempre con estrategias terapéuticas que minimicen el riesgo de hipoglucemia, reduce las complicaciones micro y macrovasculares, el riesgo de mortalidad y mantiene un buen control metabólico a largo plazo^{24, 25}.

CONCLUSIONES

El caso clínico presentado ahonda en la necesidad de una valoración integral de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La clínica inicial por la que el paciente acudió para valoración urgente era compatible con una balanitis candidiásica. Sabemos que la DM2 predispone a la aparición de infecciones, ya sean bacterianas, víricas o micóticas. Por ello, ante la aparición de estas en un paciente con DM2, debemos sospechar de un control metabólico inadecuado como causa subyacente, hecho que se confirmó con los resultados clínicos. En un primer momento, nos encontramos ante un paciente en prevención secundaria con HTA, obesidad grado II, DL y DM2 de larga evolución con un mal control glucémico (HbA1c > 10 %) y clínica cardinal asociada, por lo que se inició insulinización transitoria buscando revertir la glucotoxicidad.

Una vez revertidos los síntomas de insulinopenia, y sabiendo la importancia de evitar la inercia terapéutica, decidimos intensificar el tratamiento del paciente basándonos en sus características individuales y preferencias. Tras valorar las distintas posibilidades conjuntamente, se inició tratamiento con semaglutida subcutánea semanal por ser el fármaco de mayor beneficio demostrado en cuanto a la reducción de HbA1c y peso, además de la protección cardiovascular evidenciada.

Actualmente, el paciente mantiene un buen control metabólico y un peso estable, con una buena adherencia terapéutica e importante implicación en el autocuidado de su enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cornejo Martín FC, Vela Cepeda RM, Recio Díaz PM. Nada es imposible. Suplemento Diabetes Práctica 2020; 11(Supl Extr 4):1-50.
2. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. OMS, Ginebra, 2016.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019 Nov;157:107843.
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmen R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. Diabetología. 2012;55:88-93.
5. Pellegrini M, Ponzo V, Rosato R, Scumaci E, Goitre I, Benso A, Belcastro S, Crespi C, De Michieli F, Ghigo E, Broglio F, Bo S. Changes in Weight and Nutritional Habits in Adults with Obesity during the “Lockdown” Period Caused by the COVID-19 Virus Emergency. Nutrients. 2020 Jul 7;12(7):2016.
6. Khare J, Jindal S. Observational study on effect of lock down due to COVID 19 on HBA1c levels in patients with diabetes: Experience from Central India. Prim Care Diabetes. 2021 Jan 1:S1751-9918(20)30362-4. Erratum in: J Hypertens. 2019 Jan;37(1):226.

7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041. Erratum in: *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):226.
8. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. Fundación redGDPS, 2018. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guiade-diabetes-tipo-2-para-clinicos> [último acceso: 30 de agosto de 2020].
9. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeih A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Snihotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):541-551.
10. Önmez A, Gamsızkan Z, Özdemir Ş, Kesikbaş E, Gökosmanoğlu F, Torun S, Cinemre H. The effect of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Turkey. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov-Dec;14(6):1963-1966.
11. Fischer D, Orlando PL, Shane-McWhorter L. Balanitis: A Unique Presentation of Diabetes in an Elderly Male. *Consult Pharm*. 2017 Dec 1;32(12):740-747.
12. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement 1):S125-S143.
13. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Diez Espino J, Ezkurra Loiola P, García Soidán FJ, Franch Nadal J. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS de 2020. Disponible en: <https://www.redgdps.org> [último acceso: 16 de enero del 2022].
14. Grupo de trabajo de diabetes de la SEEN. Documento de abordaje integral de la DM2. 2019. Disponible en: <https://www.seen.es> [último acceso: 16 de enero del 2022].
15. Gorgojo Martínez JJ. Características de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Experiencia en vida real. *Diabetes Práctica* 2020;11(Supl Extr 1): S1-48.
16. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Nov;21(11):2576-2580.
17. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):278-286.
18. Gurgle HE, White K, McAdam-Marx C. SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2016 Jun 4;12:239-49.
19. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Nov;7(11):834-844.
20. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41:258-66.
21. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:275-86.
22. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020;46:100-9.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.
24. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):416-426.
25. DCCT/EDICT: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):686-93.