

Algunos datos a modo de introducción que nos pueden ayudar a tomar mejores decisiones

Josep Franch Nadal

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Raval Sud, Barcelona

RESUMEN

Los objetivos fundamentales en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son el control de la glucemia y la prevención de las complicaciones. El principal objetivo de los clínicos en el manejo de la DM2 debe ser reducir la morbimortalidad de las complicaciones.

Una de las medidas más eficaces para reducir esta morbimortalidad es el control de los factores de riesgo como la glucemia, la hipertensión, la dislipidemia o el peso.

Palabras clave: objetivos de control, complicaciones.

Keywords: treatment targets, complications.

INTRODUCCIÓN

El motivo fundamental por el que tratamos a una persona con diabetes no es disminuir sus niveles de glucemia, si no conseguir reducir la morbimortalidad de las complicaciones inherentes a la enfermedad. Este es el auténtico objetivo del tratamiento¹. Por otro lado, se ha demostrado de forma indiscutible que una de las medidas más eficaces para conseguir este objetivo final es alcanzar el buen control de la constelación de los factores de riesgo que envuelven a la persona con diabetes como la glucemia, la hipertensión, la dislipidemia o el peso, entre otros (son los denominados *endpoints* intermedios u objetivos subrogados). Los niveles de control que minimizan este riesgo pueden ser variables para cada persona y dependen en gran parte de su interacción, por lo tanto siempre es muy importante establecer unos objetivos personalizados y globales de control metabólico².

Antes de profundizar en otros aspectos, es importante destacar las diferencias entre las dos grandes fuentes de evidencia en las que basamos nuestras decisiones. Por un lado, tenemos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que, en teoría, suponen el máximo nivel de evidencia, pero que, en la práctica, sus resultados no siempre puedan generalizarse ni aplicarse a los pacientes que atendemos cada día. Los ECA se basan en unos

pacientes muy seleccionados, entre los que no suelen incluirse la presencia de comorbilidades, edad avanzada o muchas otras condiciones que sí vemos en la práctica clínica habitual. La otra gran fuente de evidencia, que cada vez está adquiriendo una mayor importancia, es la denominada *Real World Evidence* (RWE) basada en datos reales de la práctica clínica habitual³. Aquí no se seleccionan los pacientes, sino que se estudia y analiza lo que ocurre en la totalidad de la población atendida y, por tanto, su validez externa es muy elevada. Las dos fuentes son complementarias y debemos utilizarlas simultáneamente para conseguir nuestro objetivo de ayudar en todo momento a nuestros pacientes⁴.

Todas las familias de fármacos antidiabéticos han demostrado sobradamente su eficacia en la reducción de la glucemia, tanto en ECA como en entornos RWE. Complementariamente, algunas de ellas también han demostrado poder reducir otros factores de riesgo. Pero la reducción de la morbimortalidad solo se ha podido demostrar fehacientemente en dos de estas familias: los iSGLT-2 y los arGLP-1. Abundantes metaanálisis y revisiones sistemáticas lo corroboran sin lugar a dudas⁵, los datos en RWE también. Este debería ser un aspecto crucial en la elección del mejor fármaco para cada paciente y momento.

ALGUNOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS MUY SINTÉTICOS

La diabetes es una enfermedad cuya prevalencia no ha dejado de crecer en las últimas décadas de forma que se considera una auténtica epidemia mundial y se prevé que esta tendencia seguirá empeorando en los próximos años.

- Datos españoles recogidos por el estudio di@bet.es demuestran que el 13,8 % de la población general adulta de nuestro país padecen esta enfermedad aunque escasamente la mitad de ellos son conscientes⁶. El mismo estudio ha proporcionado datos de incidencia en nuestro país: anualmente de cada 1.000 personas, 11,1 desarrollarán una diabetes⁷.
- Según los datos del SIDIAP sabemos que el 55,9 % de los pacientes con diabetes alcanzan unas cifras de HbA1c inferiores al 7 % y, si individualizamos el objetivo de control, este porcentaje asciende al 81,1 %. También sabemos que el 71,8 % de los pacientes con diabetes tienen bien controlada la tensión arterial (PA < 140/90). Respecto al control lipídico, en situación de prevención primaria el 41,2 % tiene un colesterol LDL por debajo 100 mg/dl y, cuando hablamos de pacientes que ya han presentado alguna manifestación de la enfermedad cardiovascular, asciende al 69,7 %. El buen control conjunto de los tres factores de riesgo solo se observa en el 20,1 %⁸.
- En la misma base de datos del SIDIAP se ha podido comprobar la presencia de las comorbilidades asociadas a la diabetes: el 78,3 % de las personas con diabetes padecen además una hipertensión arterial y el 69,6 % tienen una dislipidemia diagnosticada⁸.
- Con respecto a las complicaciones diagnosticadas y vinculadas con la diabetes mellitus, en España el 24,4 % de los pacientes han presentado alguna de las manifestaciones de la enfermedad macrovascular tromboembólica (cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral [AVC] o arteriopatía periférica), el 10,3 % tienen una retinopatía, el 31,5 % una enfermedad renal crónica y un 7,3 % tienen un diagnóstico registrado de insuficiencia cardíaca, siendo este un dato claramente infravalorado por las grandes dificultades que suele tener la Atención Primaria para establecer este diagnóstico (8). La mortalidad ha descendido en los últimos años y en la última década ya era inferior a 20 muertes por cada 100.000 pacientes/año⁹.

ALGUNOS DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA DM2: MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS PRINCIPALES FAMILIAS DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

Existen múltiples posibilidades de clasificar los fármacos anti-diabéticos según el mecanismo de acción, pero nos ha parecido muy interesante la que inicialmente divide los antidiabéticos según actúen sobre la insulina o sobre la biodisponibilidad de la glucosa, sea impidiendo su absorción (como la acarbosa) o favoreciendo su eliminación renal (como los iSGLT-2). Estos últimos mecanismos implican un riesgo prácticamente inexistente de hipoglucemia.

El otro gran mecanismo es la acción sobre la insulina, sea dando la propia insulina o estimulando su secreción pancreática (como las sulfonilureas, las glinidas y, en mucho menor grado, los iDPP-4 y los arGLP-1). En estos dos últimos fármacos predomina el efecto sobre las incretinas, que también está presente en menor grado en la metformina.

Otra de las posibilidades de actuar sobre la insulina es potenciando la sensibilidad de los receptores periféricos a la acción de esta hormona (como hacen las glitazonas y la metformina). Todos los fármacos que actúan sobre la vía de la insulina, pueden producir hipoglucemias potencialmente, aunque de forma habitual se observan más frecuentemente con el uso de insulina, sulfonilureas o glinidas.

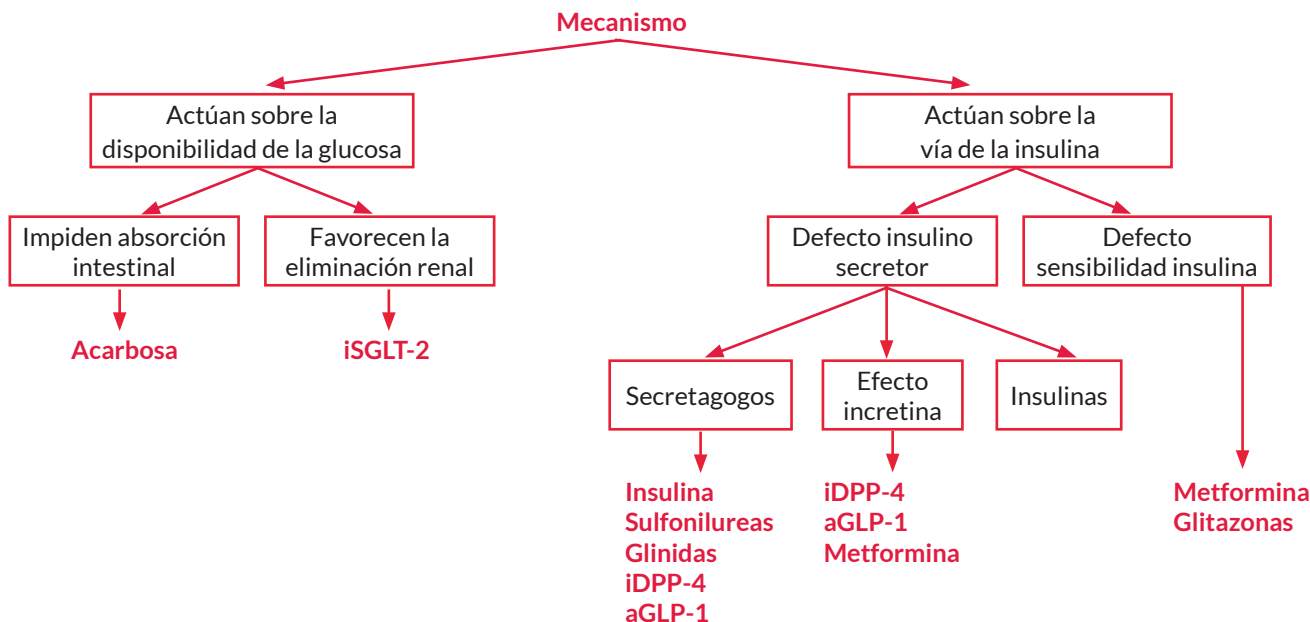
En la Figura 1.1 se puede ver un esquema de estos mecanismos.

MÁS DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA DM2: REDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA Y EFECTO BENEFICIOSO SOBRE LA MORBIMORTALIDAD DE LAS COMPLICACIONES DE LA DM2

Como hemos comentado previamente, todos los fármacos antidiabéticos de los que disponemos en la actualidad han demostrado ser capaces de reducir la glucemia.

Existen numerosas revisiones y metaanálisis tanto en un entorno de ECA como de RWE, que intentan analizar y comparar la potencia en la reducción de la glucemia de las distintas familias farmacológicas. Pero estos estudios ofrecen resultados bastante heterogéneos, puesto que la eficacia de la reducción glucémica no solo depende del fármaco, sino también de las características del paciente y de la propia enfermedad.

Figura 1. Resumen de los mecanismos de acción de las distintas familias de fármacos antidiabéticos.



Fuente: Adaptado de Tahrani *et al.*¹⁰

Así, por ejemplo, pacientes con valores previos muy altos de HbA1c obtienen reducciones más intensas con cualquiera de las familias farmacológicas que los que ya tenían valores cercanos a la normalidad. También influyen factores como el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, la función renal, el mecanismo fisiopatológico más importante que provoca la hiperglucemia y un largo etcétera de condicionantes. Con las salvedades anteriores, probablemente existen algunos grupos farmacológicos más potentes como serían la familia de las insulinas y los arGLP-1. El resto de antidiabéticos muestran reducciones similares y también claramente relevantes desde un punto de vista clínico.

Pero el tratamiento de la DM2 implica mucho más que reducir la glucemia, puesto que el objetivo fundamental es reducir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida. Esto solo lo han demostrado algunas familias de antidiabéticos. Una síntesis muy esquemática de estos datos la podemos encontrar en la Tabla 1 donde se aprecia que, en caso de enfermedad renal, los iSGLT y los arGLP-1 son los únicos que han demostrado efectos beneficiosos. Lo mismo ocurre con la enfermedad cardiovascular, donde la pioglitazona también ha demostrado beneficio con el AVC¹¹. En el caso de la insuficiencia cardíaca, solo los iSGLT-2 lo han demostrado claramente.

UN RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE LAS PRINCIPALES GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Existen multitud de GPC que recomiendan distintas actuaciones y tratamientos ante las personas con DM2. La gran mayoría de estas GPC siguen las directrices que la ADA-EASD marcan al principio de cada año¹², realizando pequeños cambios que pretenden adaptar la filosofía ADA-EASD a las peculiaridades locales.

La actual filosofía de estas GPC se resume en dar mayor importancia a evitar los posibles eventos negativos que a reducir la glucemia. Dentro de los eventos destaca especialmente la enfermedad cardiovascular (tradicionalmente responsable de la mayoría de las muertes en la DM2), la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal. Este es el primer punto dicotómico. Si el paciente presenta alguna de estas tres condiciones, todas recomiendan el uso de iSGLT-2 o arGLP-1 (dudoso en el caso de la insuficiencia cardíaca). Si no existe enfermedad cardiovascular o renal, entonces fijan sus objetivos en otras comorbilidades o aspectos prácticos, como el riesgo de desarrollar hipoglucemias, reducir la obesidad o el precio de los medicamentos.^{13,14}

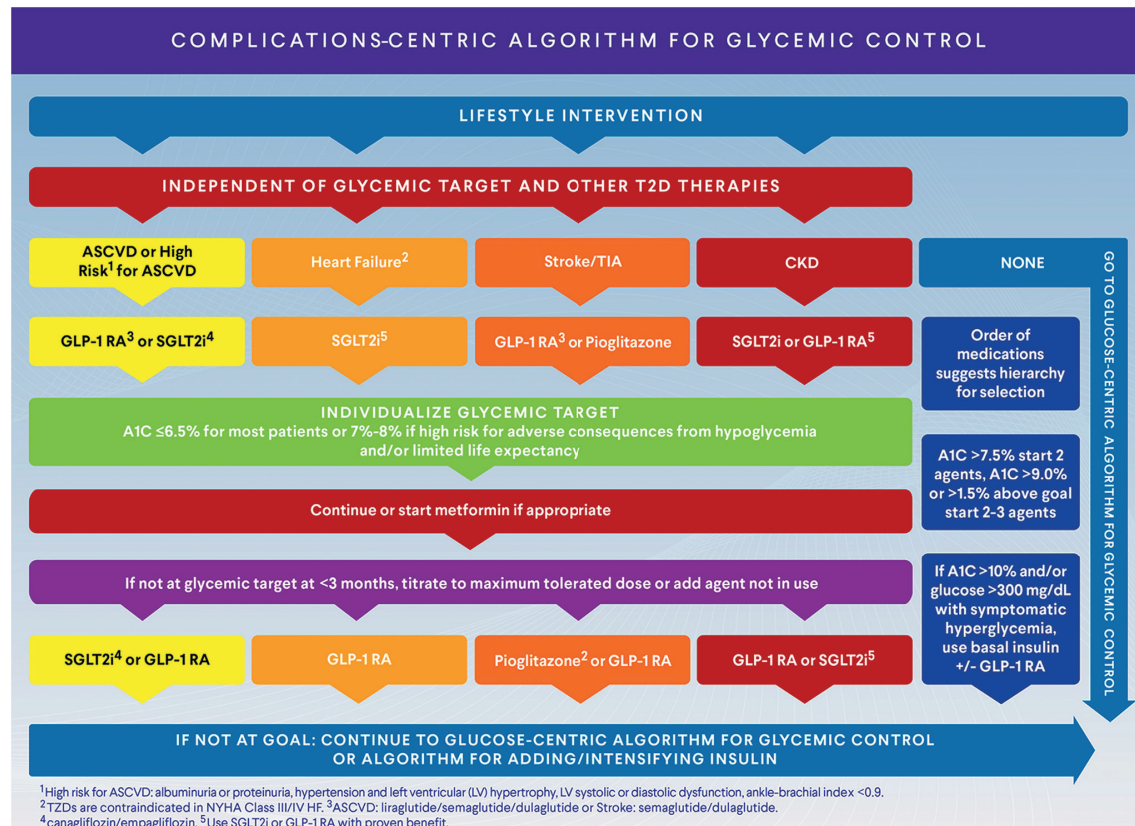
Tabla 1. Reducción de la HbA1c y efecto sobre la morbilidad y mortalidad de los antidiabéticos.

	Metformina	Secretagogo	Glitazonas	iDPP-4	iSGLT-2	arGLP-1	Insulinas
Eficacia reducción glucemia	++	++	++	+	++	+++	+++
MACE	Mejora (?)	Empeora (?)	Mejora (?)	Neutral	Mejora	Mejora	Neutral
Enf. coronaria	Dudoso	Empeora (?)	Dudoso	Neutral	Mejora	Mejora	Neutral
AVC	Dudoso	Empeora (?)	Mejora	Neutral	Mejora	Mejora	Neutral
Arteriopatía periférica	Dudoso	Empeora (?)	Dudoso	Neutral	Mejora	Mejora	Neutral
Insuf. cardíaca	Neutral	Dudoso	Empeora	Neutral	Mejora +	Dudoso	Empeora (?)
Enfermedad renal crónica	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Mejora	Mejora	Neutral
NAFLD	Neutral	Neutral	Mejora	Neutral	Mejora	Mejora	Neutral
Efecto sobre el peso	Mejora (?)	Empeora	Neutral	Neutral	Mejora	Mejora +	Empeora
Riesgo hipoglucemia	Neutral	++	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	+++
Principal efecto secundario	Gastrointestinal	Hipoglucemia	Insuf. cardíaca	Neutral	Infecciones genitales	Gastrointestinal	Hipoglucemias
Coste	€	€	€	€€	€€€	€€€	€€

MACE: eventos cardiovasculares adversos; AVC: accidentes vascular cerebrales; NFLD: enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Fuente: Samson *et al.*¹³

Tabla 2. Recomendaciones de uso de antidiabéticos según la presencia de complicaciones.



¹High risk for ASCVD: albuminuria or proteinuria, hypertension and left ventricular (LV) hypertrophy, LV systolic or diastolic dysfunction, ankle-brachial index <0.9.
²TZDs are contraindicated in NYHA Class III/IV HF. ³ASCVD: liraglutide/semaglutide/dulaglutide or Stroke: semaglutide/dulaglutide.
⁴canagliflozin/empagliflozin. ⁵Use SGLT2i or GLP-1 RA with proven benefit.

Fuente: Samson *et al.*¹³

Lógicamente, en nuestro medio recomendamos la GPC de la redGDPS que sigue esta filosofía y está actualizada recientemente¹⁵.

En la Tabla 2 simplificamos el uso recomendado de antidiabéticos según la presencia de comorbilidades, siguiendo la filosofía anteriormente comentada.

¿Y CÓMO LO ESTAMOS HACIENDO NOSOTROS?

El tratamiento de la DM2 que en estos momentos suele prescribir el médico de Atención Primaria (AP) es bastante heterogéneo y cambiante en el tiempo. No podemos olvidar que en el acto de prescribir influye no solo la evidencia científica (que tampoco podemos conocer en detalle en todas las áreas que son competencia de la medicina de familia), sino también la experiencia del profesional, las preferencias del paciente y las presiones a las que lamentablemente suele verse sometido el profesional sanitario.

Como ya hemos comentado antes, probablemente la base de datos que mejor refleja nuestras actuaciones en la práctica clínica habitual es la del SIDIAP. De ella extraemos la información que está recogida en la Tabla 3 donde observamos el primer fármaco antidiabético que se suele utilizar y cómo se intensifica.¹⁶

Globalmente, el fármaco más prescrito en el debut de la DM2 es la metformina en el 69 % de los casos, seguido por las sulfonilureas con un 7 % (aunque probablemente este sea un

dato diferencial en Cataluña). El inicio del primer tratamiento farmacológico se produce alrededor 1,2 meses (mediana) después de establecer el diagnóstico. El valor medio de la HbA1c con el que se inicia el tratamiento farmacológico es de 7,9 % (siendo superior a 7,5 % con todas las familias farmacológicas).

Por lo que se refiere a la intensificación del tratamiento, en el 26,2 % de los pacientes con HbA1c > 7 % no se hizo nada. En los que se intensificó, la mediana de tiempo transcurrida fue de 17,1 meses en los pacientes con HbA1c 8,0-9,9 %, y de 10,1 meses en aquellos con HbA1c > 10 %. La media de HbA1c en el momento de la intensificación fue de 8,7 % ± 1,3 para la adición de un ADNI y de 9,4 % ± 1,5 para la insulinización (Tabla 4)^{16,17}.

Se podrían debatir ampliamente los datos contenidos en estas tablas. Sin embargo, hay algunos axiomas que en la actualidad parecen indiscutibles. Las personas con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca o una enfermedad renal crónica deben incluir un iSGLT-2 en su tratamiento para poder beneficiarse de sus efectos, siempre que no haya contraindicación. Mientras que, si presenta una enfermedad cardiovascular, deberían utilizar un iSGLT-2 o un arGLP-1. SIDIAP también nos informa en este sentido (Tabla 5).

En la Tabla 5 observamos que en los últimos años ha mejorado el perfil de uso de estos fármacos, pero que aún estamos lejos de los estándares que proponen todas las guías de práctica clínica. Por ejemplo, de los pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca en el año 2016 solo el 2 % usaban un iSGLT-2 y en el 2022 la cifra ya alcanzaba un 25 %.

Tabla 3. Primer fármaco antidiabético prescrito después del diagnóstico de una DM2 según el valor de la HbA1c más próximo al debut de la DM2.

	con HbA1c < 7 %	con HbA1c 7-8 %	con HbA1c > 8-10 %	con HbA1c > 10 %
n	95.762	24.879	12.588	10.012
Metformina	64.056 (66,9)	20.241 (81,4)	10.779 (85,6)	8.317 (83,1)
Sulfonilurea	3.242 (3,39)	1.237 (4,97)	1.099 (8,73)	1.397 (14,0)
Glinida	807 (0,84)	275 (1,11)	143 (1,14)	134 (1,34)
iDPP-4	2.299 (2,40)	798 (3,21)	626 (4,97)	738 (7,37)
Pioglitazona	61 (0,06)	22 (0,09)	18 (0,14)	17 (0,17)
iSGLT-2	185 (0,19)	85 (0,34)	68 (0,54)	77 (0,77)
arGLP-1	138 (0,14)	29 (0,12)	14 (0,11)	25 (0,25)
Insulina	2.315 (2,42)	638 (2,56)	503 (4,00)	1.667 (16,7)

Fuente: datos SIDIAP.

Tabla 4. Uso de las distintas familias de antidiabéticos en el momento de la primera intensificación.

		Segundo fármaco antidiabético								
		n	Metformina	Sulfonilurea	Glinida	iDPP-4	Pioglitazona	iSGLT-2	arGLP-1	Insulina
Primer fármaco antidiabético	Metformina	203.241	---	36.038 (17,7)	5.585 (2,7)	26.731 (13,2)	672 (0,3)	3.186 (1,6)	1.515 (0,7)	9.195 (4,5)
	Sulfonilurea	20.615	6.845 (33,2)	---	838 (4,1)	3.053 (14,8)	139 (0,7)	235 (1,1)	147 (0,7)	1.996 (9,7)
	Glinida	4.383	1.094 (25,0)	316 (7,2)	---	501 (11,4)	19 (0,4)	44 (1,0)	24 (0,5)	504 (11,5)
	iDPP-4	11.601	1.236 (10,7)	1.538 (13,3)	475 (4,1)	---	69 (0,6)	458 (3,9)	124 (1,1)	942 (8,1)
	Pioglitazona	408	84 (20,6)	52 (12,7)	20 (4,9)	65 (15,9)	---	7 (1,7)	3 (0,7)	39 (9,6)
	iSGLT-2	1.033	168 (16,3)	39 (3,8)	7 (0,7)	111 (10,7)	6 (0,6)	---	25 (2,4)	31 (3,0)
	arGLP-1	523	119 (22,8)	18 (3,4)	6 (1,1)	37 (7,1)	2 (0,4)	45 (8,6)	---	24 (4,6)
	Insulina	20.172	5.790 (28,7)	972 (4,8)	570 (2,8)	1.568 (7,8)	72 (0,4)	312 (1,5)	275 (1,4)	---

Fuente: datos SIDIAP.

Tabla 5. Uso de distintas familias de antidiabéticos según comorbilidades.

	Total			DM2 con insuf. cardíaca			DM2 con enfermedad renal crónica			DM2 con enfermedad macrovascular		
	2016	2018	2022	2016	2018	2022	2016	2018	2022	2016	2018	2022
Metformina	66 %	68 %	62 %	49 %	50 %	49 %	64 %	66 %	66 %	64 %	66 %	67 %
SU o Repaglinida	24 %	24 %	14 %	22 %	22 %	13 %	28 %	28 %	13 %	25 %	25 %	13 %
iDPP-4	17 %	23 %	23 %	17 %	23 %	22 %	21 %	28 %	29 %	19 %	26 %	26 %
iSGLT-2	3 %	6 %	23 %	2 %	7 %	25 %	1 %	5 %	8 %	1 %	2 %	22 %
aGLP-1	1 %	2 %	8 %	1 %	2 %	8 %	2 %	4 %	12 %	1 %	2 %	12 %
Pioglitazona	1 %	1 %	2 %	2 %	2 %	1 %	3 %	3 %	6 %	1 %	1 %	2 %
Insulina	21 %	21 %	17 %	38 %	36 %	26 %	31 %	30 %	25 %	32 %	32 %	26 %

Fuente: datos SIDIAP (no publicados).

CONCLUIMOS...

Una conclusión muy rápida: todavía no estamos tratando de forma correcta a todos nuestros pacientes con diabetes. Hemos mejorado en los últimos años, pero el uso de fármacos que realmente han demostrado reducir la morbimortalidad de las personas con diabetes aún es claramente insuficiente.

Algunas indicaciones son absolutamente indiscutibles: Todos los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o elevadísimo riesgo cardiovascular deberían beneficiarse del

uso de un iSGLT-2 y/o un arGLP-1. Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o con enfermedad renal crónica deberían tener un iSGLT-2 en su tratamiento, excepto si existe alguna contraindicación.

Nuestro objetivo final debe ser ayudar a que nuestros pacientes tengan la mejor calidad de vida posible, evitando la morbimortalidad prematura, y para ello debemos utilizar fármacos que hayan demostrado evidencia en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46 (supp): S41-48.
2. García Soidán FJ, Alemán Sánchez JJ. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. 2018. Fundación redGDPS.
3. Franch Nadal J. Análisis Real World Data de algunas repercusiones de la pandemia de COVID-19 sobre el control metabólico de las personas con DM2. *Diabetes práctica*. 2022; 13(1):1-52. doi: 10.52102/diabet/pract/2022.1/art6.
4. Brnabic A, Hess LM. Systematic literature review of machine learning methods used in the analysis of real-world data for patient-provider decision making. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21(1):54. doi: 10.1186/s12911-021-01403-2.
5. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi JL, Kalyani RR, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1117-1145.
6. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordi E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
7. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020; 10(1):2765. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7.
8. Mata-Cases M, Vlachos B, Real J, Puig-Treserra R, Bundó M, Franch-Nadal J, et al. Trends in the Degree of Control and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes in a Primary Care Setting in Catalonia During 2007-2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12: 810757. doi: 10.3389/fendo.2021.810757.
9. Orozco-Beltrán D, Sánchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillén VF. Evolución de la mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis del periodo 1998-2013. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):433-443. doi: 10.1016/j.rec.2016.09.022.
10. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: New and future developments in treatment. *The Lancet*. 2011;378(9786):182-97.
11. Fuentes B, Amaro S, Alonso de Leciana M, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, et al. Stroke prevention in patients with type 2 diabetes or prediabetes. Recommendations from the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. *Neurologia*. 2021;36(4):305-323.
12. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46 (supp):S140-157.
13. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2023 Update. *Endo Pract*. 2023;29:305-340.
14. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. *Primary Care Diabetes*. 2022;16(2):223-244. doi: 10.1016/j.pcd.2022.02.002.
15. Cases MM, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Nadal JF, Javier F, et al. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica*. 2020;11(02):41-76.
16. Franch-Nadal J. El tratamiento farmacológico al inicio de una diabetes mellitus tipo 2. *Cuadernos de la redGDPS*. 2021;16-22.
17. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Gratacòs M, Mauricio D. Therapeutic inertia: Still a long way to go that cannot be postponed. *Diabetes Spectrum*. 2020; 33(1):50-57.