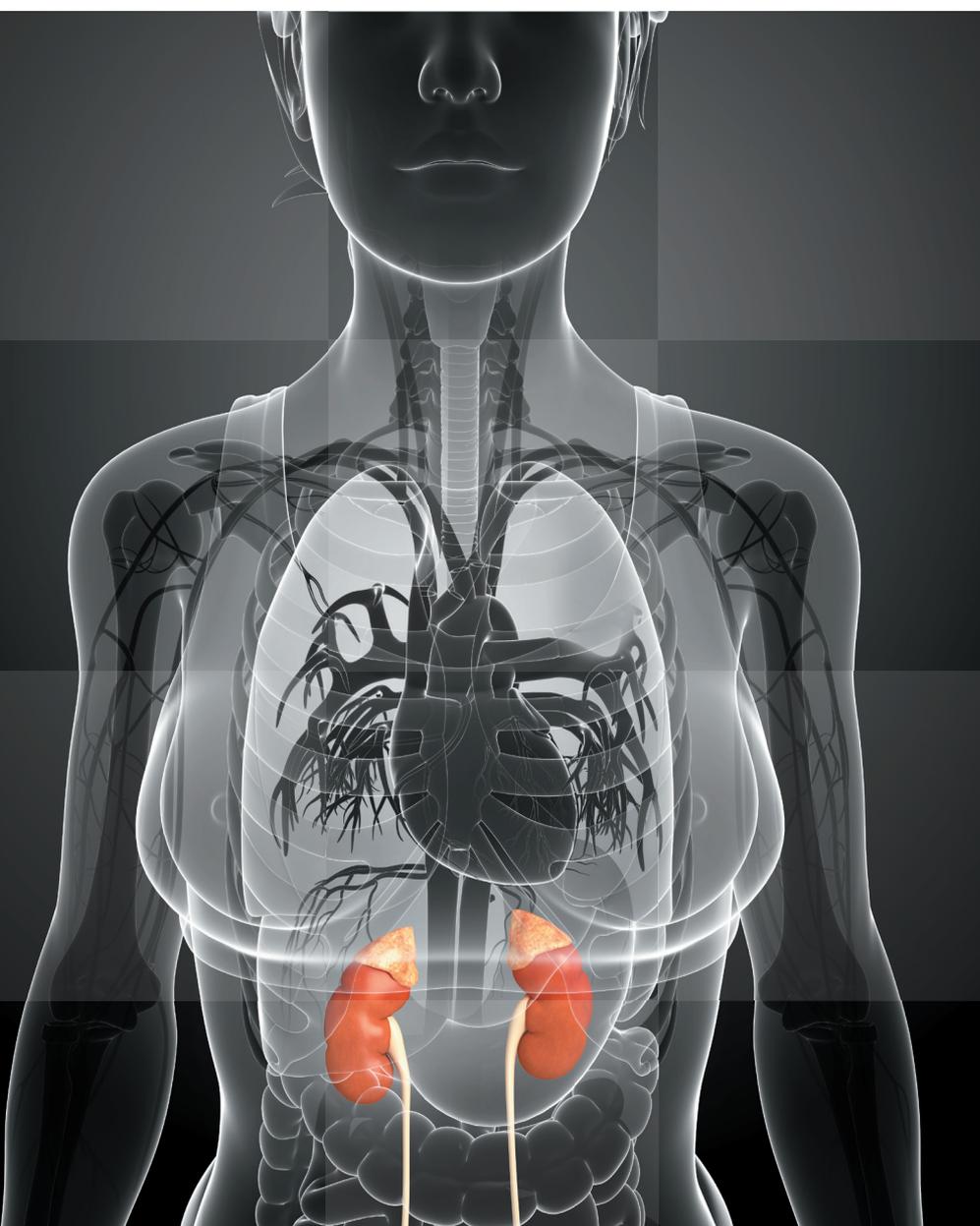


**S U P L E M E N T O  
E X T R A O R D I N A R I O**

# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

Suplemento n.º 9 - 2023



## Protección cardiorrenal de los iSGLT-2 en DM2

**Coordinación:**

Enrique Carretero Anibarro

**Autores:**

Lourdes Carrillo Fernández

Ana Cebrián Cuenca

Josep Franch Nadal

Diego Murillo García



# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

## Coeditores de la revista:

Enrique Carretero Anibarro  
Laura Romera Liébana

## Comité editorial:

Carlos Hernández Teixidó  
Juan Martínez Candela  
Enrique Carretero Anibarro  
Laura Romera Liébana

## Comité honorífico:

Sara Artola Menéndez  
Josep Franch-Nadal  
Francisco Javier García Soidán  
Javier Díez Espino

## Web redGDPS:

[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)

Menarini patrocina la difusión de este suplemento. Menarini no ha participado en el desarrollo del mismo ni ha influido en modo alguno en su contenido. El contenido de la obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Menarini. Los productos farmacéuticos mencionados deberán ser estrictamente prescritos y utilizados de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.

ISSN: 2013-7923

© 2023: De los autores.

© de la edición 2023: Fundación redGDPS

© de la imagen de la portada: sankalpmaya- iStock

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail [diabetespractica@redgdps.org](mailto:diabetespractica@redgdps.org).

## SUMARIO

Algunos datos a modo de introducción que nos pueden ayudar a tomar mejores decisiones	3
Protección cardiovascular con iSGLT-2	10
Protección renal con iSGLT-2	15
Protección, obesidad y sobrepeso con iSGLT-2	21

## 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 tratamiento<sup>1</sup>. 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 metabólico<sup>2</sup>.

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 habitual<sup>3</sup>. 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 pacientes<sup>4</sup>.

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 dudas<sup>5</sup>, 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 conscientes<sup>6</sup>. El mismo estudio ha proporcionado datos de incidencia en nuestro país: anualmente de cada 1.000 personas, 11,1 desarrollarán una diabetes<sup>7</sup>.
- 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 %<sup>8</sup>.
- 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 diagnosticada<sup>8</sup>.
- 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/año<sup>9</sup>.

### 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.

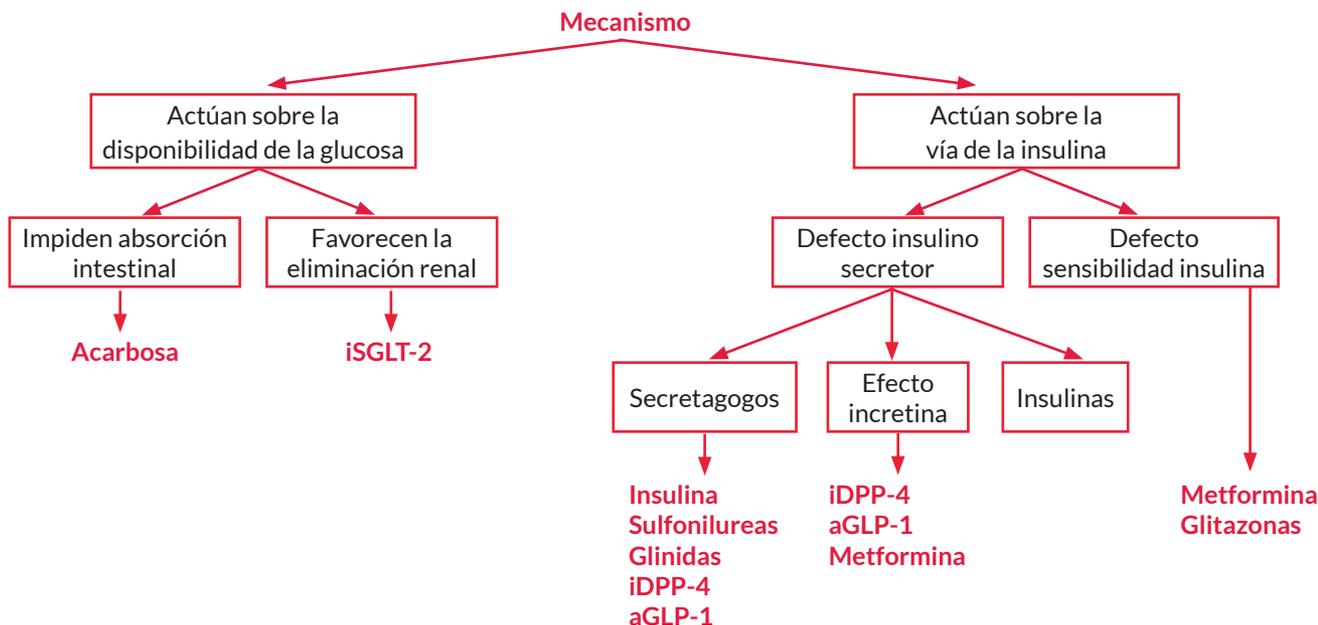
En la Figura 1.1 se puede ver un esquema de estos mecanismos.

### 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.*<sup>10</sup>

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 AVC<sup>11</sup>. 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 año<sup>12</sup>, 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.<sup>13,14</sup>

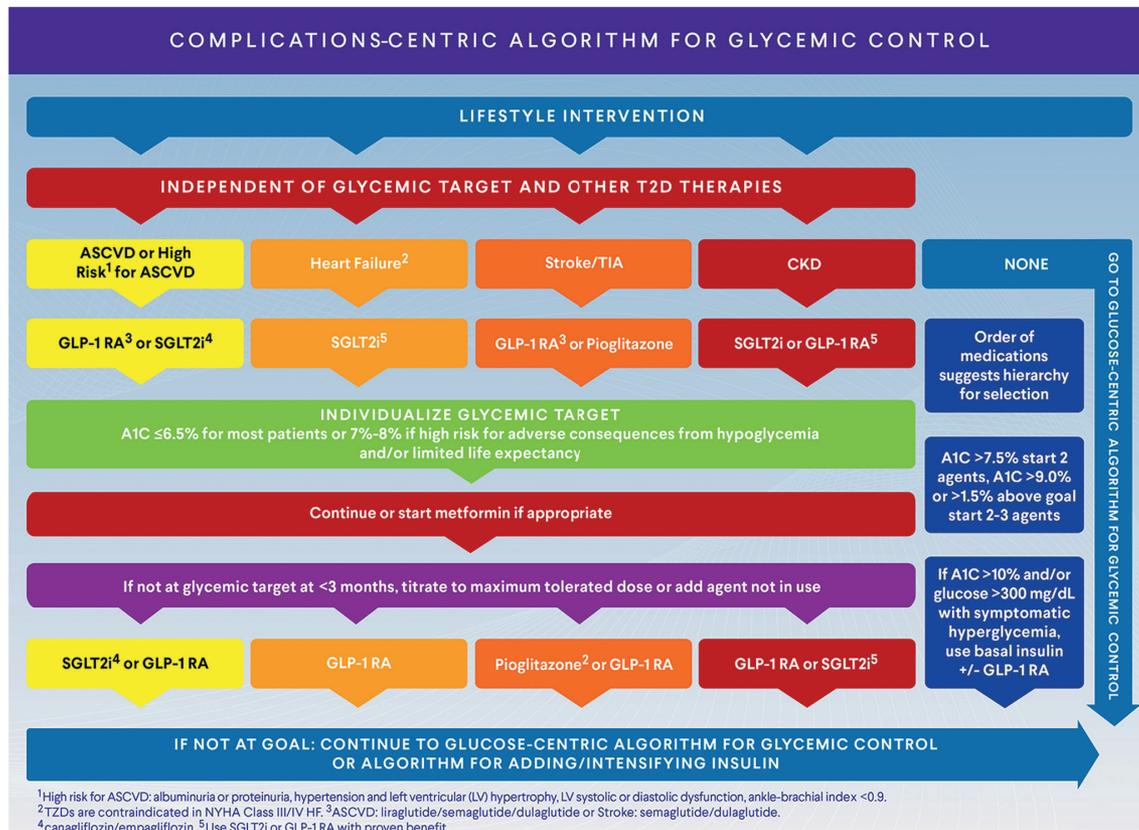
Tabla 1. Reducción de la HbA1c y efecto sobre la morbimortalidad de los antidiabéticos.

	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.*<sup>13</sup>

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



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

Fuente: Samson *et al.*<sup>13</sup>

Lógicamente, en nuestro medio recomendamos la GPC de la redGDPS que sigue esta filosofía y está actualizada recientemente<sup>15</sup>.

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.<sup>16</sup>

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)<sup>16,17</sup>.

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

**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 SIDIAF (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 morbilidad 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 morbilidad 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.

## Protección cardiovascular con iSGLT-2

Ana Cebrián Cuenca

Médico de familia del Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo, Cartagena, Murcia

### RESUMEN

En este artículo repasamos de forma exhaustiva los principales estudios que muestran el beneficio cardiorrenal de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y el protagonismo que están cogiendo en todas las guías de práctica clínica (GPC), tanto en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como en el manejo del paciente cardiorrenal.

**Palabras clave:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, protección cardiovascular, protección cardiorrenal, diabetes mellitus tipo 2.

**Keywords:** SGLT2 inhibitors, cardiovascular protection, Cardiorrenal protection, type 2 diabetes mellitus.

### INTRODUCCIÓN

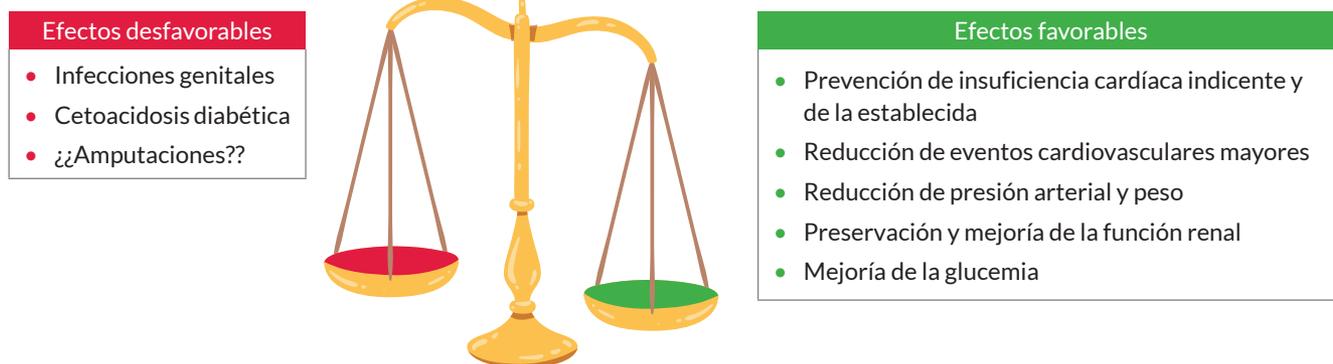
Desde los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), han mostrado, de forma consistente, una reducción de los eventos adversos cardiovasculares y renales. Entre los mecanismos que presentan los iSGLT-2, destacan su hipoglucemiante (la hemoglobina glicada [HbA1c] disminuye entre 0,6 %-1 %) a través de sus efectos glucosúricos y otros efectos metabólicos que podrían mediar su beneficio cardiovascular: reducción del peso corporal (2 a 4 kg), disminución de la presión arterial sistólica (2 a 6 mmHg), preservación de la función renal (enlentecimiento del deterioro de la función renal y reducción de la albuminuria),

reducción de la masa ventricular izquierda y enlentecimiento del aumento del NT-proBNP y la troponina I.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista de los efectos secundarios, lo más frecuente sería la aparición de infecciones micóticas genitales y con mucha menor frecuencia, la cetoacidosis diabética.

Como se muestra en la Figura 1, entre los efectos beneficiosos de los iSGLT-2, destacan la prevención de insuficiencia cardíaca, la reducción de eventos mayores cardiovasculares, la reducción de la presión arterial y del peso, la preservación de la función renal y la mejora de control glucémico<sup>2</sup>.

**Figura 1.** Efectos favorables y desfavorables cardio-reno-metabólicos de los iSGLT-2.



Fuente: Adaptada de Zelniker *et al.*<sup>1</sup>

En este artículo repasaremos las principales evidencias en protección cardiorrenal de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2).

### BENEFICIO CARDIORRENAL DE LOS iSGLT-2 MOSTRADO EN ENSAYOS CLÍNICOS

El estudio EMPA-REG OUTCOME, ensayo doble ciego y aleatorizado con placebo, estudió la eficacia de empagliflozina en 7.020 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria). Este fue el primer estudio en demostrar la eficacia cardiovascular, con una reducción del 14 % en el combinado infarto de miocardio (IAM), ictus y mortalidad cardiovascular. Además, mostró una reducción del 32 % en la mortalidad por todas las causas, 38 % en mortalidad cardiovascular y un 32 % de reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC).<sup>3</sup>

El segundo iSGLT-2 en mostrar seguridad cardiovascular fue la canagliflozina. En su estudio CANVAS, con 10.142 pacientes, con un 65,6 % con historia de enfermedad cardiovascular

(prevención secundaria), mostró una reducción del 14 % del combinado de eventos cardiovasculares, al igual que un 33 % de reducción de la hospitalización por IC. No se alcanzó una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas.<sup>4</sup> En un estudio en vida real recientemente publicado por un grupo español<sup>5</sup>, que evalúa la eficacia y la tolerabilidad de la intensificación de la dosis de canagliflozina de 100 mg/día a 300 mg/día en pacientes con DM2, el cambio a canagliflozina 300 dio lugar a una reducción significativa de la HbA1c (6 meses: -0,33 %;  $p < 0,0001$ ) y del peso (6 meses: -1,8 kg;  $p < 0,0001$ ). La proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c  $< 7$  % aumentó del 26,7 % con canagliflozina 100 al 51,6 % con canagliflozina 300 ( $p < 0,0001$ ). Además, se observaron mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas, la presión arterial (PA), las enzimas hepáticas y la albuminuria. Concluyen que la intensificación del tratamiento con canagliflozina 300 en vida real da lugar a reducciones significativas y clínicamente relevantes de la glucemia basal en ayunas, la HbA1c, el peso y la PA en pacientes con DM2.

Dapagliflozina publicó después su estudio DECLARE-TIMI 58, con 17.160 pacientes incluidos, con un 41 % con

Tabla 1. Estudios de seguridad CV de los iSGLT-2.

	Estudio			
	EMPA-REG <sup>1</sup>	CANVAS <sup>2</sup>	DECLARE <sup>3</sup>	VERTIS <sup>4</sup>
	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Ertugliflozina
3pt MACE	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	0,93 0,84-1,03	0,97 0,85-1,11
Muerte CV	0,62 0,49-0,77	0,87 0,72-1,06	0,98 0,82-1,17	0,92 0,77-1,11
IAM no fatal	0,87 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	0,89 0,77-1,01	1,00 0,86-1,27
Ictus no fatal	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,01 0,84-1,21	1,00 0,76-1,32
Hospitalización por IC	0,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,73 0,61-0,88	0,70 0,54-0,90
Muerte por cualquier causa	0,68 0,57-0,82	0,87 0,74-1,01	0,93 0,82-1,04	
Muerte CV u hospitalización por IC			0,83 objetivo primario 0,73-0,95	0,88 0,75-1,03
Objetivo renal	0,54 0,40-0,75	0,60 0,47-0,77	0,53 0,43-0,66	0,81 0,64-1,03

1. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. 2. N Engl J Med 2017; 377:644-657. 3. N Engl J Med 2018; 10 october. 4. N Engl J Med 2020; 383(15):1425-1435. MACE: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal.

Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria). En este, dapagliflozina redujo de forma significativa el combinado de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC, no fue inferior en el combinado de IAM, ictus y mortalidad cardiovascular y no redujo la mortalidad por todas las causas.<sup>6</sup>

Mientras que EMPA-REG OUTCOME se centró exclusivamente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, tanto CANVAS como DECLARE-TIMI 58 incluyeron un porcentaje considerable de pacientes sin historia de enfermedad aterosclerótica (prevención primaria), siendo del 34 % y 59 %, respectivamente.

En la Tabla 1, elaborada por nuestro compañero Joan Barrot, se muestran los resultados de estos estudios de seguridad cardiovascular (CV).

Los ensayos específicos de resultados renales han confirmado la acción nefroprotectora de los iSGLT-2 en diferentes valores de filtrado glomerular y albuminuria, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica no diabética. Esta mejora en la función renal puede beneficiar indirectamente la función cardíaca, rompiendo el círculo vicioso cardiorenal relacionado con la DM2.

Respecto a los estudios centrados en eventos renales, el primero que publicó beneficio renal fue canagliflozina en su estudio CREDENCE. En él se incluyeron 4.401 pacientes con DM2, donde se comparó la eficacia de canagliflozina versus placebo y fue el primer estudio en tener un objetivo renal primario compuesto. Los pacientes incluidos presentaban TFGe de 30-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria (índice de albumina creatinina mg/g > 300 hasta 5.000), en tratamiento a dosis óptimas de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina. Se trató de un estudio en el que el objetivo primario compuesto fue: enfermedad renal terminal (diálisis, trasplante o TFGe mantenida < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), duplicación de creatinina sérica respecto a valores iniciales o muerte por causa renal o CV. El estudio fue interrumpido prematuramente debido a la eficacia observada con canagliflozina. Los resultados mostraron, tras un seguimiento de 2,6 años, que los pacientes tratados con canagliflozina redujeron en 34 % (HR: 0,66; IC del 95 %: 0,53 a 0,81; p < 0,001) el riesgo de presentar el objetivo renal compuesto, el riesgo de aumentar o duplicar los niveles de creatinina sérica y el riesgo de muerte por causa renal; y redujeron en un 32 % (HR: 0,68; IC del 95 %: 0,54 a 0,86; p = 0,002) el riesgo de enfermedad renal terminal. También se observó una reducción del riesgo de muerte por causa CV, infarto de miocardio o accidente vascular cerebral, así como

**Tabla 2.** Estudios renales de los iSGLT-2.

	Estudio			
	CREDENCE <sup>1</sup>	DAPA-CKD <sup>2</sup>	SCORED <sup>3</sup>	EMPA-KIDNEY <sup>4</sup>
	Canagliflozina	Dapagliflozina	Sotagliflozina	Empagliflozina
Compuesto renal (creat/ERT)	0,70 0,59-0,82	0,61 0,58-0,72	0,71 0,46-1,08	0,72 0,64-0,82
Muerte CV	0,78 0,61-1,00	0,81 0,58-1,12	0,90 0,573-1,12	0,84 0,60-1,19
MCV o HIC	0,69 0,57-0,83	0,71 0,55-0,92	0,74 0,63-0,88	0,84 0,67-1,07
3 pt. MACE	0,80 0,67-0,95		0,77 0,65-0,91	
HIC	0,61 0,47-0,80		0,67 0,55-0,82	
Mortalidad por todas las causas	0,83 0,68-1,02	0,69 0,53-0,80	0,99 0,83-1,18	0,87 0,70-1,08
Mort renal, ERT o MCV	0,73 0,610-0,87	0,56 0,45-0,92		0,73 0,59-0,89

1. N Engl J Med 2019; 380(24):2295-2306. 2. N Engl J Med 2020; 383(15):1436-1446. 3. N Engl J Med 2021; 384(2):129-139. 4. N Engl J Med 2022; Nov 4.

ERT: enfermedad renal terminal; HIC: hospitalización por IC; MACE: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal.

Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

de hospitalización por IC. El estudio demostró que el uso de canagliflozina, conjuntamente con bloqueo a dosis óptimas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con DM2 y ERC en estadios 2 a 3, ofrece un beneficio clínico significativo para prevención de eventos cardiorrenales.<sup>7</sup>

Posteriormente, se realizó el estudio DAPA-CKD que incluyó 4.304 pacientes con DM2 (68 % de la población del estudio), así como pacientes con ERC asociada a otras formas de enfermedad renal (32 % de la población del estudio), con TFGe de 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e índice de albúmina-creatinina de 200 mg/g a 5.000 mg/g, que fueron tratados con dapagliflozina o placebo. Los resultados mostraron que en pacientes con enfermedad renal, el objetivo renal compuesto (descenso sostenido de al menos el 50 % de la TFGe, ERC en estadio terminal o muerte por causa renal o CV) se redujo significativamente en los pacientes tratados con dapagliflozina comparado con los tratados con placebo (HR: 0,61; IC del 95 %: 0,51 a 0,72; p < 0,001)<sup>8</sup>.

Finalmente se publicó el estudio EMPA-KYDNEY con empagliflozina, donde se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular (TFGe) estimada de al menos 20 pero menos de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o que tenían una TFGe de al menos 45, pero menos de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con una relación albúmina/creatinina en orina (con albúmina medida en miligramos y creatinina medida en gramos) de al menos 200. Se incluyeron 6.609 pacientes, con una mediana de

dos años de seguimiento. La progresión de la enfermedad renal o la muerte por causas cardiovasculares se produjo en el 13,1 % en el grupo de empagliflozina versus el 16,9 % en el grupo de placebo (HR 0,72; IC del 95 %, 0,64 a 0,82; P < 0,001). Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin diabetes y entre los subgrupos definidos según los rangos de TFGe. La tasa de hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (coeficiente de riesgos instantáneos, 0,86; IC del 95 %, 0,78 a 0,95; p = 0,003), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al resultado compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares (4,0 % en el grupo de empagliflozina y 4,6 % en el grupo de placebo) o muerte por cualquier causa (4,5 % y 5,1 %, respectivamente). Las tasas de acontecimientos adversos graves fueron similares en los dos grupos<sup>9</sup>.

En la Tabla 2, elaborada y cedida por nuestro compañero Joan Barrot, se muestran los resultados de estos estudios renales.

Por todo lo expuesto anteriormente, los iSGLT-2 han ido adquiriendo un merecido protagonismo en las guías de práctica clínica, de modo que la última en publicarse, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes, en su actualización 2023, recomienda el uso de iSGLT-2 en enfermedad aterosclerótica establecida, IC y enfermedad renal crónica.

**Tabla 3.** Recomendaciones en el manejo de pacientes con DM2 y ECV o ERC.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda priorizar el uso de antidiabéticos con beneficio cardiovascular (CV) demostrado <sup>a,b</sup> , seguido de antidiabéticos con seguridad CV demostrada <sup>c</sup> sobre otros que no hayan mostrado beneficio o seguridad CV	I	C
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2		
Se recomienda el uso de iSGLT-2 con beneficio cardiovascular demostrado <sup>a</sup> en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, independientemente de la HbA1c y del uso concomitante con otros antidiabéticos	I	A
Se recomienda un inhibidor de SGLT-2 (canagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina) en pacientes con DM2 y ERC con un FGe $\geq 20$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> para reducir el riesgo de ECV e insuficiencia renal	I	A

<sup>a</sup>Empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina. <sup>b</sup>Liraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida, efpeglenatida. <sup>c</sup>Metformina, pioglitazona, iDPP-4 (sitagliptina, alogliptina, linagliptina), glimepirida.

DM2: diabetes mellitus 2, ERC: enfermedad renal crónica, ECV: enfermedad cardiovascular.

Fuente: ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S191-S202. doi: 10.2337/dc23-S011.

En el manejo de los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o alto o muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular, recomienda el uso de empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina (grado de recomendación IA), para reducir el riesgo CV de los pacientes con DM2, independientemente del control glucémico.

En pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica, recomienda el uso de canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina para reducir el riesgo cardiovascular y renal, así como el fracaso renal. En la Tabla 3 se resumen las principales recomendaciones de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) respecto al uso de iSGLT-2 en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) o enfermedad renal crónica (ERC).<sup>10</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Zelniker T, Braunwald E, et al. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Feb, 75(4):435-447. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.036>.
2. Wilding JPH, Evans M, Fernando K, Gorriz JL, Cebrián A, Diggle J, Hicks D, James J, Newland-Jones P, Ali A, Bain S, Da Porto A, Patel D, Viljoen A, Wheeler DC, Del Prato S. The Place and Value of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Evolving Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2022 May;13(5):847-872. doi: 10.1007/s13300-022-01228-w.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
5. Gorgojo-Martínez JJ, Ferreira-Ocampo PJ, Galdón Sanz-Pastor A, Cárdenas-Salas J, Antón-Bravo T, Brito-Sanfiel M, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and Tolerability of the Intensification of Canagliflozin Dose from 100 mg to 300 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes in Real Life: The INTENSIFY Study. *J Clin Med.* 2023 Jun 25;12(13):4248. doi: 10.3390/jcm12134248. PMID: 37445283; PMCID: PMC10342761.
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-57.
7. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, Oshima M, Agarwal R, Bakris G, et al.; CREDENCE Study Investigators. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: A secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(5):1128-39.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46.
9. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R; the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
10. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Aug 25;ehad192. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.

## Protección renal con iSGLT-2

Diego Murillo García

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Servicio Extremeño de Salud

### RESUMEN

La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal y de tratamiento con diálisis en nuestro medio. La mortalidad, morbilidad y los riesgos de hipoglucemias de estos pacientes es mayor que en la población general. Por todo ello, el manejo de la enfermedad renal diabética (ERD) es realmente complejo.

Los iSGLT-2, canaglifozina, empaglifozina y dapaglifozina, son los fármacos más recomendables para la prevención de riesgo cardiovascular y nefroprotectores en el contexto de ERD. Los iSGLT-2 han sido sugeridos como terapia de primera línea en las guías KDIGO. El estudio CREDENCE ha sido pionero al demostrar estos beneficios con canaglifozina.

**Palabras clave:** enfermedad renal diabética, CREDENCE.

**Keywords:** diabetic kidney disease, CREDENCE.

### INTRODUCCIÓN

La combinación en un mismo paciente de diabetes mellitus y enfermedad renal diabética (ERD), hacen de este un paciente realmente complejo, en el que la mortalidad (superando, según diferentes publicaciones, hasta en cuatro veces a la población general), morbilidad y los riesgos de hipoglucemias están aumentados, siendo esta la primera causa de tratamiento renal sustitutivo<sup>1</sup>. Por ello, este tipo de pacientes debe ser valorado de manera integral y multidisciplinar, planteando objetivos comunes, encaminados a evitar la progresión de la enfermedad renal diabética y, en consecuencia, retrasando o evitando la necesidad de dializar a los pacientes, y, al mismo tiempo, tratando de conseguir objetivos metabólicos individualizados para cada paciente<sup>1,2</sup>.

En relación con esta complicación de la diabetes, hemos observado cómo el concepto de nefropatía diabética dio paso al de enfermedad renal diabética, englobando de esta manera a todos los pacientes con diabetes y compromiso renal. Esta enfermedad renal diabética presenta, a su vez, dos variedades o fenotipos, el clásico o albuminúrico y el no albuminúrico.<sup>1</sup>

Durante años, hemos visto cómo ralentizar esta progresión, ha sido realmente difícil, un porcentaje importante de nuestros pacientes con diabetes terminaban necesitando esta comentada diálisis.

Con la llegada de los iSGLT-2, se produjo, casi sin saberlo inicialmente, un verdadero cambio en el paradigma del abordaje terapéutico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), consiguiendo enlentecer la enfermedad renal diabética con su ayuda<sup>2</sup>.

De manera paralela, hemos podido observar cómo inicialmente se recomienda con perfiles de filtrado glomerular estimado (FGE) mayores de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hasta, según las últimas publicaciones, poderse iniciar en filtrados superiores a 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pudiendo continuar con su uso hasta el inicio de la diálisis<sup>3</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2012, con la publicación del estudio Di@bet.es observamos cómo se confirmaba los datos de prevalencia nacional. El 13,79 % de la población española padece la enfermedad y, de este porcentaje, observamos cómo el 7,78 % conocían este dato y el 6,01 % aún no habían sido diagnosticados<sup>4</sup>.

De la totalidad de los pacientes con diabetes mellitus, según los datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), se estima que al menos entre el 25 y 35 %

padecen en el momento actual enfermedad renal diabética en distintos estadios<sup>4</sup>.

En términos extrapolables a la población española, siendo en el censo de 2021 de unos 47.500.000 habitantes y aplicando los porcentajes del estudio previamente citado, diríamos que tenemos alrededor de 617.500 pacientes con diabetes (conocida o no conocida) y, de ellos, entre 154.370 y 216.125 pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica en el momento actual, poniendo así de manifiesto la magnitud del problema<sup>4</sup>.

### DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

De todos es sabido cómo realizar un correcto diagnóstico de diabetes en general y de DM2 en particular, sin embargo cuando hablamos de enfermedad renal crónica, o enfermedad renal diabética, sí aparecen más sombras a la hora de afinar en el diagnóstico. El diagnóstico está basado en la mayoría de los casos, en las cifras de filtrado y deja de lado la presencia o ausencia de albuminuria, pero es esta proteinuria, junto con la bajada paulatina de las cifras de filtrado, la que nos va a dar el diagnóstico de enfermedad renal diabética.

Por todo ello, podemos definir la enfermedad renal diabética, como el aumento de la albuminuria (> 30 mg/nmol) acompañado de la reducción progresiva de la tasa de filtrado glomerular<sup>5</sup>.

Situando estas dos entidades en contexto, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y más de diez años de evolución,

presentan un riesgo elevado de padecer esta enfermedad renal, al igual que los pacientes con DM2 desde el momento del diagnóstico (al desconocer los años de evolución de la misma) y especialmente cuando la diabetes está asociada ya a una afectación oftalmológica o de retinopatía diabética. No obstante, no podemos olvidar otras posibilidades, como por ejemplo el síndrome nefrótico, la disminución rápida de las tasas de filtrado, sedimento urinario activo (cilindruria), entre otros<sup>5</sup>.

La presencia de estas dos entidades (albuminuria y tasa de filtrado) no solo nos dará el diagnóstico de enfermedad renal crónica, o diabética, sino que, además, nos aportará información sobre el pronóstico en base a la patología renal.

### TRATAMIENTO

Para realizar una valoración correcta y sencilla del tratamiento de la enfermedad renal crónica en los pacientes con DM2, podemos utilizar el nuevo algoritmo de la redGPDS (Figura 1).

Focalizándonos en el tema que nos atañe, vemos en dicho algoritmo, cómo los iSGLT-2 se sitúan al mismo nivel que la metformina como primer escalón terapéutico, siendo los arGPL-1 el tercer fármaco, en los casos que se precise intensificación (elección de fármacos sujetos a función renal y/o alergias o intolerancias), por lo que podemos deducir la corriente actual de no solo centrarnos en el control de la glucemia, sino en la importancia de elegir fármacos que ayuden a dicho control

**Tabla 1.** Pronóstico de enfermedad renal según tasa de filtrado y albuminuria<sup>5</sup>.

				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alto	≥ 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	ERT	< 15			

Fuente: Górriz *et al.*<sup>5</sup>

Figura 1. Algoritmo redGDPS 2023.

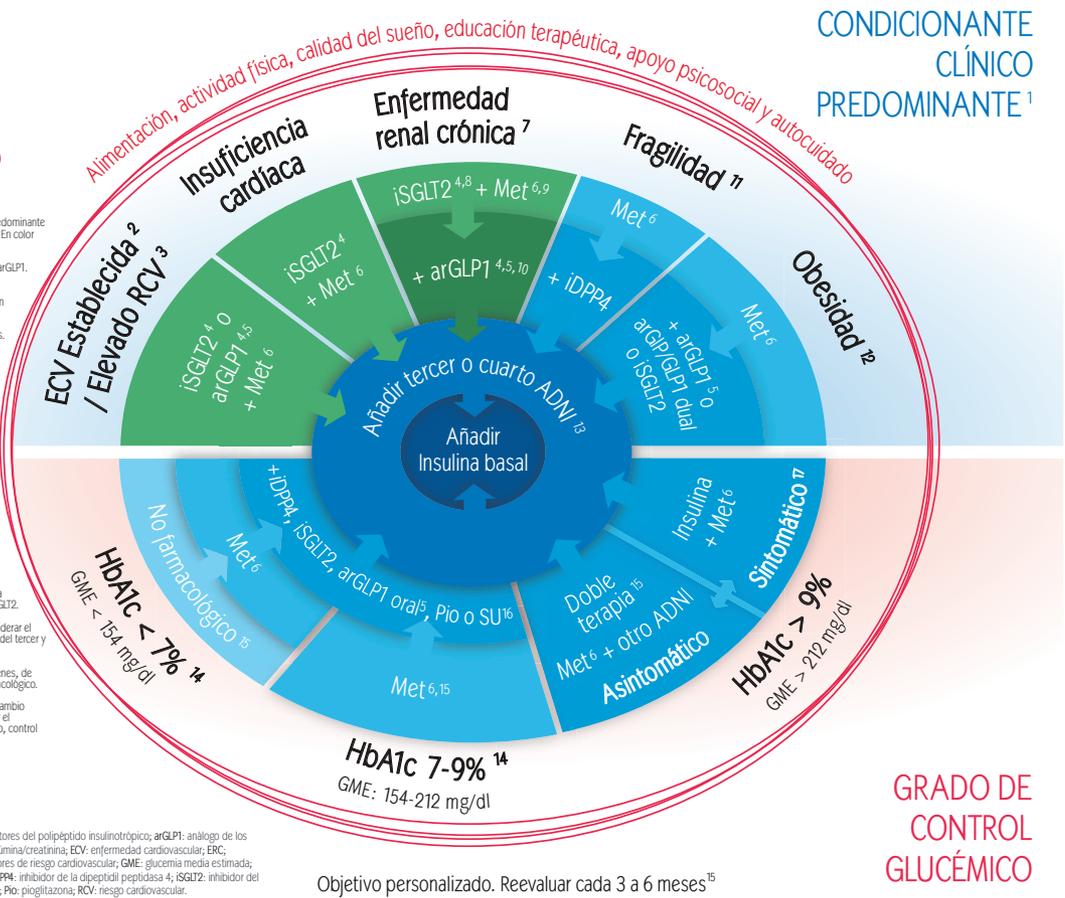


ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2023

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre la elección respecto a los valores de HbA1c. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.
2. Si antecedentes de ictus, preferiblemente pioglitazona o arGLP1.
3. Se considera elevado RCV si  $\geq 3$  FRCV. Obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, FG < 60 ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz.
4. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos.
5. Actualmente en España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> al inicio del tratamiento.
6. Titular la dosis de Metformina para mejorar la tolerancia digestiva.
7. Si FG < 15 ml/min preferible iDPP4, repaglinida o pioglitazona.
8. Cana, Dapa o Empagliflozina si FG  $\geq 20$  ml/min.
9. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
10. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG  $\geq 15$  ml/min.
11. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos. En pacientes con ECV, elevado RCV, IC o ERC utilizar iSGLT2 o arGLP1, si no hay contraindicación.
12. Si IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> de elección arGLP1 y considerar cirugía bariátrica. Si esteatosis hepática pioglitazona, arGLP1 y/o iSGLT2.
13. No asociar iDPP4 con arGLP1 ni SU con repaglinida. Considerar el perfil del paciente y su función renal a la hora de la elección del tercer y cuarto fármaco.
14. Considerar un objetivo de HbA1c < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico.
15. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o después de cambio terapéutico. Intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
16. Gliclazida o glimepirida son las de elección.
17. Clínica cardinal: poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:

ADNI: antidiabético no insulínico; arGP: análogo de los receptores del polipéptido insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; RCV: riesgo cardiovascular.



Objetivo personalizado. Reevaluar cada 3 a 6 meses<sup>15</sup>

Fuente: Mata *et al.*<sup>6</sup>

metabólico de la diabetes, pero al mismo tiempo colaboren en la nefroprotección<sup>6,7</sup>.

De hecho, acorde con las fichas técnicas de los productos, podemos ver cómo a menor capacidad de filtrado renal, más se restringe el abanico de fármacos disponibles, viendo cómo la metformina necesitará ajuste o retirada en cifras. Sin embargo veremos cómo los iSGLT-2, pueden mantenerse hasta diálisis o trasplante renal, perdiendo eficacia antidiabética, pero manteniendo función nefroprotectora<sup>8,9</sup>.

**iSGLT-2**

Hablamos de fármacos ampliamente conocidos, podemos decir que son los últimos antidiabéticos no insulínicos que se han unido a nuestro arsenal terapéutico (próximamente los penúltimos, con la comercialización de los polipéptidos inhibidores gástricos o GIP) y, como sabemos, han supuesto una

auténtica revolución en el campo de la diabetes, especialmente en las distintas situaciones clínicas que pueden sufrir nuestros pacientes con diabetes. Según los diferentes algoritmos en general, y el mencionado de la redGDPS en particular, vemos como en primera, segunda o tercera línea, están presentes los iSGLT-2 en todas las situaciones mencionadas (en fragilidad, dependerá del grado de fragilidad del paciente, pudiendo estar recomendados en grado 1 y 2, y siendo debatibles en grado 3), por ello, y haciendo un símil con ciertos antibióticos, podríamos considerarlos como antidiabéticos no insulínicos de amplio espectro.

El mecanismo antidiabético es sencillo, generan una pérdida urinaria de 50-100 gramos diarios de glucosa, de manera paralela, aumentan la eliminación urinaria de sodio con cierto grado de poliuria asociada<sup>9,10</sup>.

En general, a menor grado de filtrado glomerular y/o mayor excreción proteica, podemos decir que los iSGLT-2 pierden eficacia en el control de la glucemia, y por ende de la diabetes,

Tabla 2. Tabla de ajuste de antidiabéticos no insulínicos acorde con las cifras de filtrado.

ESTADIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA		FILTRADO GLOMERULAR (FG) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )						
		LEVE		MODERADA		GRAVE	TERMINAL	
		1 FG ≥ 90	2 FG ≥ 60-89	3a FG ≥ 45-59	3b FG ≥ 30-44	4 FG ≥ 15-29	5 FG ≤ 15	
<b>BIGUANIDAS</b> <small>Evitar en condiciones que incrementen el riesgo de acidosis láctica</small>	<b>METFORMINA</b>	3000 mg/ día		2000 mg/ día		1000 MG		NO RECOMENDADA
<b>SULFONILUREAS</b> <small>Dosis conservadora para evitar hipoglucemia</small>	<b>GLICAZIDA</b> (DIAMICRON®)	30 mg/ día						NO RECOMENDADA
	<b>GLIPIZIDA</b> (MINODIAB®)	5 mg/ día	2,5 mg/ día (2,5 mg a 40 mg/día (dosis superior a 15 mg deberían ser divididas en al menos 2 tomas)					
	<b>GLIMEPIRIDA</b> (AMARVIL®)	Con precaución (monitorización). Ajuste de dosis						NO RECOMENDADA
	<b>GLIBENCLAMIDA</b> (DAONIL®, EUGLUCON®)	Con precaución (monitorizar)						NO RECOMENDADA
	<b>GLIQUIDONA</b> (GLURENOR®)	Eliminación renal <5% (monitorizar)						NO RECOMENDADA
<b>GLINIDAS</b>	<b>REPAGLINIDINA</b> (NOVONORM®, PRAINDIN®)	0,5-1 mg/24 h		Inicio con 0,5 mg				
<b>GLITAZONAS TIAZOLIDIONAS</b>	<b>PIOGLITAZONA</b> <small>Riesgo de retención de agua y sodio</small>	15-30 mg/día						NO RECOMENDADA
<b>INHIDORES DE LA αGLUCOSIDASA</b>	<b>ACARBOSA</b> (GLUCOBAY®, GLUMIDA®)	50-100 mg 3 veces al día						NO, si FG <25
	<b>MIGLITOL</b> (DIABOL®, PLUMAROL®)	50 mg 3 veces al día						NO, si FG <25
<b>INHIBIDORES DE LA DPP4 (IDPP4)</b>	<b>LINAGLIPTINA</b> (TRAJENTA®)	5 mg/día						
	<b>SAXAGLIPTINA</b> (ONGLYZA®)	5 mg/día		2,5 mg/día				NO RECOMENDADA
	<b>SITAGLIPTINA</b> (JANUVIA®, TESAVEL®, XELVIA®)	100mg/días		50mg/día		25mg/día		
	<b>VILDAGLIPTINA</b> (GALVUS®, JALRA®, ICANDRA®)	50mg/12 horas		50mg/día				
	<b>ALOGLIPTINA</b> (VIPIDIA®)	25mg/día		12,5mg/día		6,25 mg/día		6,25 mg/día. No en diálisis peritoneal
<b>INHIBIDORES DE LA SGLT-2 (iSGLT2)</b>	<b>DAPAGLIFOZINA</b> (FORXIGA®, EDISTRIDE®) <small>En pacientes con IC con o sin DM2 dar 10 mg/día</small>	10 mg/día		La eficacia hipoglucemiante se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min		NO INICIAR CON FG <25 ml/min Se puede mantener hasta diálisis o trasplante		
	<b>EMPAGLIFOZINA</b> (JARDIANCE®)	10-25 mg/día.		10 mg/día.		10 mg/día. En IC 10 mg/d si FG >20	NO INICIAR En IC 10 mg/d mantener hasta FG 20	
	<b>CANAGLIFOZINA</b> (INVOCAN®)	Iniciar con 100 mg/día. Si tolera y necesita control glucemia se puede aumentar hasta 300 mg.		100 mg/día		100mg/día solo si albuminuria >300 mg/g		NO INICIAR Se puede mantener hasta diálisis o trasplante
<b>AGONISTAS GLP-1 (ArGLP-1)</b>	<b>SEMAGLUTIDA</b> (OZEMPRIC®) 0,25, 0,5 y 1 mg/día	0,25-1 mg/semana						NO RECOMENDADA
	<b>SEMAGLUTIDA SC</b> (RYBELSUS®) 3, 7 y 14 mg	7-14 mg/24 horas						NO RECOMENDADA
	<b>EXENATIDE</b> (BYETTA®)	5 µg o 10 µg/12 horas						NO RECOMENDADA
	<b>EXENATIDE SEMANAL</b> (BYDUREON®)	2 mg/semana						NO RECOMENDADA
	<b>LIRAGLUTIDA</b> (VICTOZA®)	0,6 - 1,2 - 1,8 mg/día						NO RECOMENDADA
	<b>LIXISENATIDA</b> (LYXUMIA®)	20 µg/día						NO RECOMENDADA
	<b>DULAGLUTIDA</b> (TRULICITY®)	0,75-1,5 mg/semana						NO RECOMENDADA
<b>POLIPEPTIDOS INHIBIDORES GASTRICOS (GIP)</b>	<b>TERZIPATIDA</b> (Subcutánea)	A estudio						

Fuente: Iaria - Diabetes 2023<sup>8</sup>.

pero, por el contrario, ganan eficacia en el control de la reducción de la proteinuria y, en definitiva, en la ralentización del avance de la enfermedad renal diabética. Este dato se pone de manifiesto, por ejemplo en el estudio CREDENCE, donde con tasas de filtrado más elevado presenta un NNT de 22 para disminuir el riesgo compuesto de duplicar la creatinina sérica basal, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales, por un NNT de 16 cuando este filtrado disminuye<sup>11</sup>.

### EVIDENCIA SOBRE ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

Pronto, y dada la importancia del riñón en esta nueva vía de abordaje de la diabetes, los estudios se fueron focalizando en este órgano en general, y en la enfermedad renal diabética y enfermedad renal crónica en particular, siendo el estudio

CREDENCE pionero en este sentido, comparando los resultados obtenidos en pacientes que recibían tratamiento con canaglifozina versus placebo. Para realizar el estudio se seleccionaron 4.401 pacientes con albuminuria, DM2 y enfermedad renal, incluyeron pacientes con TFG > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y relación albumina/creatinuria media de 927 mg/g. Los resultados fueron contundentes, canaglifozina evidenció una disminución del 34 % del riesgo compuesto de duplicar la creatinina sérica basal, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales (HR 0,66 (0,53-0,81); p < 0,001). Además, la canaglifozina redujo los eventos cardiovasculares mayores (MACE 3-P: mortalidad cardiovascular, infarto no mortal, ictus no mortal) en un 20 % (HR 0,80 (0,67-0,95); p < 0,01) y hHF en un 39 % (HR 0,61 (0,47-0,81); p < 0,001). El estudio fue detenido por la Food and Drug Administration (FDA) a mitad del proyecto por los buenos resultados obtenidos, dejando de ser ético la utilización del placebo<sup>11</sup>.

Por otra parte, el estudio DAPA-CKD, que incluyó pacientes con ERC no diabética, en pacientes con TFG 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y albuminuria, dapagliflozina demostró efectividad y eficacia, alcanzando cifras de reducción del 44 % en el desenlace renal compuesto, en la duplicación de los niveles séricos basales de creatinina, ERT, o mortalidad por causas renales (HR 0,56 (0,45-0,68); p < 0,001)<sup>12</sup>.

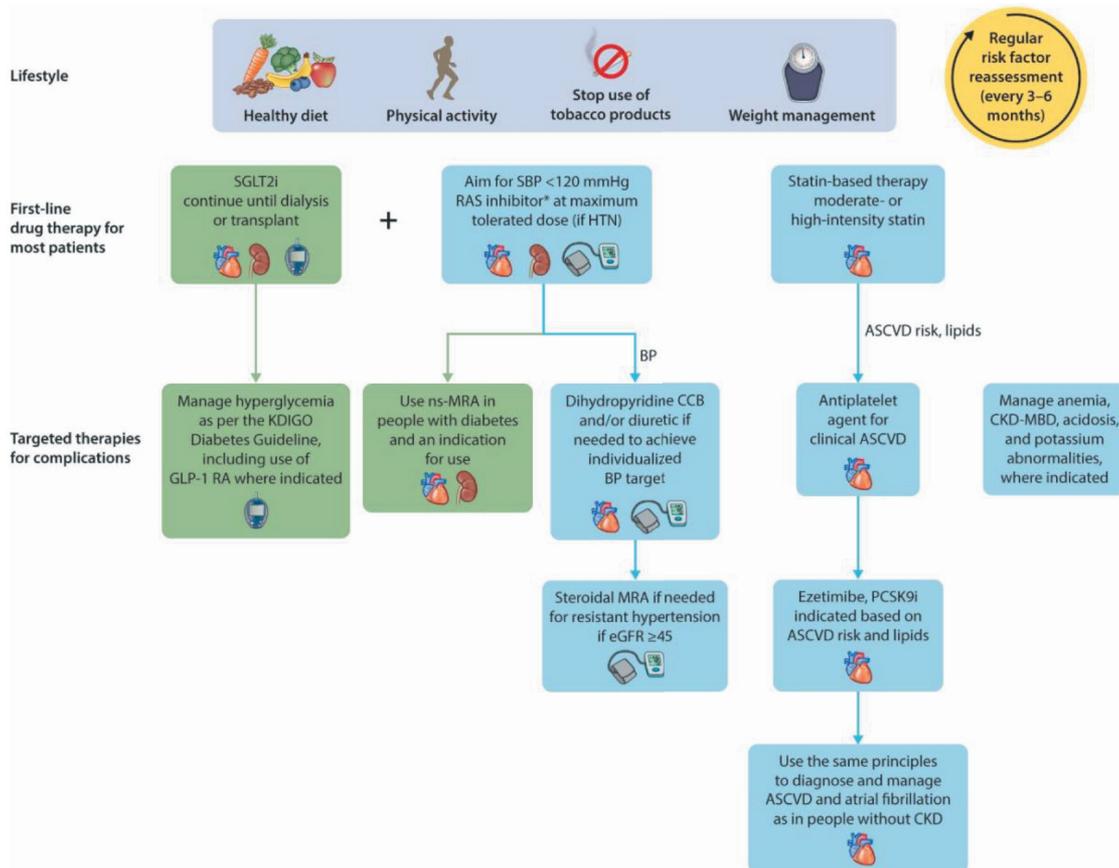
Estos resultados, obviamente y dado el impacto de los mismos, suscitaron rápidamente la necesidad de la realización de un metaanálisis que confirmaron los efectos favorables de iSGLT-2 en el desenlace renal compuesto de duplicación de creatinina sérica basal (40 % de disminución de la TFG), inicio de terapia de reemplazo renal (TRR) o muerte de causas renales (RR 0,63 (0,56-0,71), incluso en presencia de enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo (RR 0,67 [0,59-0,76])<sup>13</sup>.

Más recientemente, en el estudio EMPA-KIDNEY, hemos podido observar cómo esta tercera molécula no se quedaba atrás,

presentado una disminución sostenida de la TFGe de  $\geq 40$  % con respecto al valor inicial, o la muerte por causas renales o cardiovasculares. Para ello, se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de al menos 20 pero menos de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, o que tenían una TFGe de al menos 45 pero menos de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con una relación albúmina/creatinina en orina (con albúmina medida en miligramos y creatinina medida en gramos) de al menos 200<sup>14</sup>.

Por todo lo expuesto, en el momento actual se aceptan tres moléculas del grupo de iSGLT-2, canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina, como fármacos aptos y recomendables para la prevención de riesgo cardiovascular y nefroprotectores en el contexto de enfermedad renal diabética, recomendando su inicio en pacientes con DM2 con TFG > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pudiendo, en ciertos casos, mantenerse hasta la diálisis o el trasplante renal. Los tres han sido sugeridos como terapia de primera línea en las guías KDIGO.<sup>9,15</sup>

Figura 2. Ajuste de antidiabéticos no insulínicos acorde con las cifras de filtrado.



Fuente: Obtenida de guía KDIGO 2023<sup>9</sup>.

### CONCLUSIONES

Diabetes y enfermedad renal son un binomio con alta incidencia y en el que debemos pensar, especialmente en los pacientes con más evolución de la primera.

Debemos ahondar en la exploración renal, no solo quedándonos con las cifras de filtrado, sino explorando el daño renal a través de la albuminuria.

La irrupción de los iSGLT-2, en general, ha conllevado un verdadero cambio en el paradigma de abordaje y tratamiento de la enfermedad renal diabética, con estudios de suma potencia al respecto como DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY y CREDENCE.

En referencia a este último estudio, los datos fueron tan abrumadores que tuvo que ser detenido de forma precoz por los buenos resultados, dejando de ser ético tratar a los pacientes con enfermedad renal diabética con placebo para completar el estudio.

A diferencia del tratamiento específico para el control glucémico y metabólico de la diabetes, el estudio CREDENCE puso de manifiesto que, a menor función renal y/o mayor daño renal, más beneficio obtienen los pacientes.

El futuro de los pacientes con diabetes y enfermedad renal diabética es mucho más esperanzador desde la salida de estos fármacos, pudiendo retrasar, o incluso evitar, su llegada a diálisis.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Castelao A, Soler MJ, Górriz Teruel JL, Navarro-González JF, Fernández-Fernández B, de Alvaro Moreno F, Ortiz A. Optimizing the timing of nephrology referral for patients with diabetic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2020 Aug 5;14(1):5-8. doi: 10.1093/ckj/sfaa125.
2. Ortiz A, Ferro CJ, Balafa O, Burnier M, Ekart R, Halimi JM, Kreutz R, Mark PB, Persu A, Rossignol P, Ruilope LM, Schmieder RE, Valdivielso JM, Del Vecchio L, Zoccali C, Mallamaci F, Sarafidis P; European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney Working Group of the European Society of Hypertension (ESH). Mineralocorticoid receptor antagonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jan 23;38(1):10-25. doi: 10.1093/ndt/gfab167.
3. Arroyo D, Goicoechea Diezandino M. Fármacos antidiabéticos en la Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/512>
4. Soriguer F, Valdés S, Rojo G. El estudio Di@bet.es, ¿y ahora qué?, Avances en Diabetología. 11343230. doi: 10.1016/j.avdiab.2012.06.001. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-el-estudio-dibetes-y-ahora-S1134323012000683>
5. Górriz JL, Puchades MJ. Detección de la enfermedad renal crónica mediante la determinación de filtrado glomerular estimado y albuminuria. ¿Estamos incumpliendo las recomendaciones de las guías? *Medicina de Familia. SEMERGEN*. doi: 10.1016/j.semerg.2018.03.001. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-deteccion-enfermedad-renal-cronica-mediante-S1138359318301060>
6. Mata M, Artola S, Díez J, Ezkurra P, Barrot J, García-Soidán FJ, et al. Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2023. Fundación redGDPS.
7. Fernández-Fernández B, Ortiz A. Tratamiento de la Enfermedad Renal Diabética. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/394>
8. <https://iaria.com/images/entry-pdfs/diabetes-20231.pdf>
9. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
10. Andrés Torre N. Manejo práctico del paciente en tratamiento con iSGLT2. Cuquerella Medical Communications, 2020. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=lyYizwEACAAJ>
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
12. Hiddo JL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease 2020/09/24. *New England Journal of Medicine* 1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>
13. The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*, November 06, 2022. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
14. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease, 2022/11/04, *New England Journal of Medicine*, 117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204233>
15. American Diabetes Association; Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement\_1): S3. doi: 10.2337/dc22-Sppc

## Protección, obesidad y sobrepeso con iSGLT-2

Lourdes Carrillo Fernández

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Servicio Canario de Salud en Centro de Salud la Victoria de Acentejo

### RESUMEN

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) están íntimamente ligadas. La obesidad es el principal factor que actúa sobre la prevalencia y evolución de la DM2. Los dos parámetros fundamentales en la obesidad son el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (CC).

El control de peso es un objetivo principal del tratamiento de la diabetes, modifica el curso de la enfermedad, enlentece su aparición e incluso puede alcanzar su remisión, además mejora otros factores de riesgo cardiovascular evitando las complicaciones de la DM2. Los iSGLT-2 destacan como un grupo terapéutico que ayuda en el control glucémico y reducción del peso en el paciente con DM2. Canagliflozina ha demostrado en varios ECA como CANVAS y CREDENCE que aporta beneficios cardiovasculares y renales en la DM2.

**Palabras clave:** obesidad, canagliflozina, CANVAS, CREDENCE.

**Keywords:** obesity, canagliflozin CANVAS, CREDENCE.

### INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y recidivante, con una alta prevalencia a nivel mundial y asociada a numerosas complicaciones que le confieren una elevada morbimortalidad. Una de sus principales complicaciones metabólicas es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de forma que la obesidad se convierte en el principal factor de riesgo capaz de modificar la alta prevalencia y evolución de la DM2. Las dos enfermedades son muy heterogéneas en su presentación y evolución y muestran una prevalencia creciente y paralela responsable de una alarmante epidemia global que supone un gran reto y preocupación para gobiernos, científicos y médicos.<sup>1</sup>

La obesidad se define por un acúmulo excesivo de masa grasa (adiposidad) superior al 25 % en varones y al 33 % en mujeres, con una distribución ectópica que resulta muy difícil medir en la práctica clínica. Por consenso internacional el parámetro utilizado para el diagnóstico y clasificación es el índice de masa

corporal (IMC) que relaciona el peso con la talla. Un IMC entre 25-29,99 kg/m<sup>2</sup> define el sobrepeso y cuando el IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> diagnostica la obesidad. La Tabla 1 muestra los criterios de la organización mundial de la salud (OMS) para su diagnóstico y clasificación.

Sin embargo, el IMC no mide exactamente la adiposidad ni su distribución y actualmente se estudian nuevas herramientas útiles en la práctica clínica que permitan medir la masa grasa y su distribución. Mientras tanto disponemos de la circunferencia de la cintura (CC), parámetro que nos indica de forma indirecta la adiposidad y se convierte en una información relevante que nos advierte de la presencia de grasa perivisceral, principal implicada en el riesgo cardiometabólico, la enfermedad cardiovascular y mortalidad<sup>2</sup>. Según la OMS, el umbral de riesgo de la CC en poblaciones caucásicas es  $\geq$ 102 cm en hombres y  $\geq$  88 en mujeres.

**Tabla 1.** Clasificación de la obesidad según IMC.

Normopeso	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III (mórbida)
18,5-24,9	25-29,9	30-34,9	35-39,9	$\geq$ 40

IMC: peso (kg)/talla (m<sup>2</sup>).

### IMPORTANCIA DE LA OBESIDAD EN EL PACIENTE CON DM2

Obesidad y DM2 comparten factores genéticos y ambientales en su patogenia así como mecanismos fisiopatológicos comunes relacionados con defectos en la utilización de la insulina por un déficit secretor y/o resistencia a la misma. En los últimos años se han observado otras coincidencias más allá de los defectos metabólicos como alteración de la perfusión tisular, trastorno del sueño, disfunción androgénica y niveles alterados de vitamina D, entre otros<sup>3</sup>.

La mayoría de las personas con DM2 tienen sobrepeso u obesidad y/o una mayor acumulación de grasa dentro y alrededor de sus órganos internos. Esta grasa de localización ectópica tiene una gran influencia en la morbimortalidad, y se ha demostrado con los importantes efectos de la cirugía bariátrica sobre el control glucémico, la resistencia a la insulina, la función de las células beta, la dislipidemia y la hipertensión, y, además, sobre la morbilidad y la mortalidad<sup>4</sup>.

La clave fisiopatológica es la resistencia a la insulina que se traduce en un metabolismo ineficaz de la glucosa incluso en situación de normalidad en la secreción de insulina. Como consecuencia, el tejido adiposo, del hígado y músculo esquelético, tejidos sensibles a la insulina, desarrollan vías metabólicas alternativas que contribuyen a las morbilidades cardiovasculares y metabólicas. Otro factor importante es la inflamación crónica, tanto local como sistémica producida por la secreción de sustancias proinflamatorias por parte de adipocito. Se ha propuesto que el exceso de ácidos grasos circulantes consecuencia de una dieta rica en grasas, contribuye a la inflamación crónica y al estrés oxidativo. Además parece que las personas con menor heterogeneidad en la microbiota intestinal tienen más riesgo de obesidad y resistencia a la insulina<sup>5</sup>.

### BENEFICIOS DE LA PÉRDIDA DE PESO

Al ser la obesidad uno de los principales factores de riesgo para la diabetes mellitus, la pérdida de peso se convierte en un objetivo prioritario para los pacientes con DM2 y obesidad, que va más allá de mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de complicaciones. Una pérdida de peso modesta, entre un 5 y un 10 % de peso, produce una disminución de las comorbilidades y otros beneficios para la salud<sup>6</sup>. Una pérdida mayor, 10-15 %, es la que ofrece mayores resultados e incluso un efecto modificador de la enfermedad y remisión de la diabetes, entendiendo como tal la normalización de las cifras de glucemia basal durante

al menos tres meses sin necesidad de tratamiento farmacológico de acuerdo con un consenso de 2021<sup>7</sup>.

El ensayo clínico DIRECT evaluó una intervención dietética intensiva en 306 adultos con un índice de masa corporal de 27-45 kg/m<sup>2</sup> y DM2 de menos de seis años de evolución, durante dos años de seguimiento. El 11 % de los participantes en el grupo de intervención perdió al menos 15 kg de peso frente al 2 % de los participantes del grupo control. En un análisis posterior, el 70 % de los que habían perdido más de 15 kg de peso consiguieron la remisión de la diabetes<sup>8</sup>.

La obesidad tiene tal relevancia en la fisiopatología de la DM2 que algunos autores proponen que el control de peso se convierta en el principal objetivo del tratamiento de la diabetes, ya que una intervención centrada en el peso sería capaz de modificar el curso de la enfermedad, enlenteciendo su aparición o produciendo una remisión de la misma, además de mejorar otros factores de riesgo cardiovascular evitando las complicaciones macro y microvasculares de la DM2<sup>9</sup>.

La intervención nutricional es prioritaria en los pacientes con obesidad y DM2, y el inicio siempre será una evaluación detallada de hábitos alimentarios, preferencias y determinantes sociales, que se unirá a la valoración clínica para proponer planes dietéticos flexibles, centrados en la persona. Se recomienda no recurrir a planes muy restrictivos y evitar la estigmatización frecuente en las personas que viven con obesidad, y que es responsable de la peor aceptación y evolución general del tratamiento. Los médicos de familia tenemos una gran oportunidad para realizar una captación y un correcto enfoque de estos pacientes. Herramientas de comunicación, la entrevista motivacional y la educación terapéutica son imprescindibles para conseguir los objetivos deseados tanto a medio como a largo plazo. No debemos olvidar abordar los aspectos psicológicos de la enfermedad, mejorar la autoestima, la percepción de la imagen corporal y la calidad de vida<sup>10</sup>.

En la mayoría de pacientes que viven con obesidad, la intervención dietética, el ejercicio físico y los cambios en el estilo de vida, no son suficientes y la prescripción de fármacos resulta imprescindible para completar la estrategia terapéutica y conseguir los objetivos planteados. Los fármacos antihiperoglucémicos muestran un comportamiento diferente en relación a su efecto sobre el peso corporal. Se ha propuesto una clasificación de los hipoglucémiantes en función de su eficacia en la pérdida de peso, resultando tres grupos que se detallan en la Tabla 2. Los fármacos que producen mayor pérdida de peso son liraglutida (-2,0 a -7,5 kg), semaglutida (-3,7 a -6,8 kg) y tirzepatida (-2,3 a -7,0 kg)<sup>11</sup>.

Tabla 2. Clasificación de fármacos.

	Fármacos	Pérdida de peso
<b>Grupo 1 Leve</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina</li> <li>• Acarbosa</li> <li>• Exenatida</li> <li>• Empagliflozina</li> </ul>	< 3,2 % peso inicial
<b>Grupo 2 Moderado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canagliflozina</li> <li>• Ertugliflozina</li> <li>• Dapagliflozina</li> <li>• Dulaglutida</li> </ul>	3,2-5 % peso inicial
<b>Grupo 3 Fuerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liraglutida</li> <li>• Semaglutida</li> <li>• Tirzepatida</li> </ul>	> 5 % peso inicial

Fuente: Adaptada de Lanzaroni *et al.*<sup>11</sup>

### IMPORTANCIA DE LOS iSGLT-2 EN LA PÉRDIDA DE PESO

Los inhibidores selectivos del cotransportador de sodio y glucosa-2 (iSGLT-2) son fármacos que inhiben hasta un 50 % la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal del riñón, produciendo un aumento de la excreción de glucosa a través de la orina y una disminución de la glucosa plasmática no dependiente de la insulina. La primera indicación de los iSGLT-2 es como antihiper glucemiante en pacientes adultos con DM2, consiguiendo reducciones de HbA1C entre un 0,6 y 0,9 % en comparación con placebo<sup>12</sup>. El efecto hipoglucemiante tiene que ver con la cantidad de glucosa y con la capacidad de filtración del riñón, por lo que puede ser más importante en pacientes con un peor control glucémico. Efectos añadidos sobre la función renal o la homeostasis del volumen plasmático se traducen en beneficios sobre otros factores de riesgo cardiometabólicos como disminución del peso corporal, de la albuminuria y de la presión arterial (PA), todo lo cual contribuye probablemente a la reducción de eventos cardiovasculares e insuficiencia renal en pacientes con DM2, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica (ERC).

Los estudios publicados muestran una disminución significativa de peso en pacientes con DM2 que recibieron diferentes dosis de inhibidores de SGLT2 en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La magnitud de la pérdida es diferente y algunos estudios han mostrado que tiene relación con la dosis del fármaco<sup>13,14</sup>. Canagliflozina consigue reducciones de peso entre 1,8 y 3,4. La dosis de 300 mg de canagliflozina es

la que consigue mayores pérdidas de peso, hasta 5 kg, próxima a la pérdida conseguida por los aGLP-1 y que convierten a canagliflozina 300 en una excelente opción en pacientes con sobrepeso en los que los aGLP-1 no están financiados.

Esta pérdida de peso puede ser rápida al inicio del tratamiento y es independiente del IMC inicial, del género y del tratamiento farmacológico previo. Se ha observado una relación lineal con la glucemia, probablemente relacionada con la magnitud de la glucosuria y con la dosis del fármaco. La pérdida de peso puede ser de hasta 1 kg en la primera semana y la mayoría de los estudios informan de una pérdida de 2-3 kg en los primeros seis meses de tratamiento. Los iSGLT-2 han demostrado ser eficaces en la disminución de peso corporal en personas con y sin diabetes<sup>15</sup>. Los mecanismos compensatorios para mantener el peso corporal constante pueden explicar que la pérdida de peso no sea mayor de la observada, y se ha propuesto que una asociación con un medicamento capaz de reducir la ingesta de alimentos conseguiría mayor pérdida de peso<sup>15</sup>. El efecto sobre la adiposidad, el metabolismo energético y la pérdida de peso es irregular con los diferentes iSGLT-2, como se ha visto en numerosos estudios publicados hasta el momento.

El efecto de los iSGLT-2 se analizó en un metaanálisis que incluyó un total de 23.997 participantes en 38 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y se pudo comprobar que los iSGLT-2 comparados con placebo producían una disminución de la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas, el peso corporal y la presión arterial, y aumentaron ligeramente el colesterol HDL<sup>13</sup>. Por su parte, canagliflozina 300 mg disminuyó la HbA1c, el FGe y la presión arterial sistólica y aumentó el colesterol LDL en mayor medida en comparación con otros iSGLT-2 en cualquier dosis. En sus dosis más altas, canagliflozina 300 mg redujo: HbA1c en un 0,2 % [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,1-0,3] versus dapagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg; GPA en 0,6 mmol/l (IC del 95 %: 0,3-0,9) y 0,5 mmol/l (IC del 95 %: 0,1-0,8) versus dapagliflozina y empagliflozina, respectivamente; y la presión arterial sistólica en 2 mmHg (IC del 95 %: 1,0-3,0) frente a dapagliflozina; y aumentó el colesterol LDL en 0,13 mmol/l (IC del 95 %: 0,03-0,23) y 0,15 mmol/l (IC del 95 %: 0,06-0,23) frente a dapagliflozina y empagliflozina.

Otro metaanálisis en el que evaluaron 18 ECA y 1.063 pacientes comprobó que, comparados con placebo o con otros fármacos hipoglucemiantes, los iSGLT-2 redujeron significativamente el tejido adiposo visceral, el tejido adiposo subcutáneo y la grasa hepática ectópica, en especial en pacientes jóvenes con DM2, con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y un IMC alto<sup>14</sup>.

Se ha estudiado el efecto de canagliflozina, liraglutida y su asociación. Dosis de 100 mg de canagliflozina junto a 1,2 mg de liraglutida mostraron un efecto aditivo en la pérdida de peso, pero no para la HbA1c. Los pacientes del grupo de liraglutida, canagliflozina o la combinación de liraglutida y canagliflozina mostraron una reducción de peso corporal de  $1,9 \pm 0,8$  kg,  $3,5 \pm 0,5$  kg y  $6,0 \pm 0,8$  kg, respectivamente<sup>17</sup>.

## RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS

En los últimos años ha habido un cambio del enfoque terapéutico de la DM2, propiciado por los avances científicos, el conocimiento de relevantes mecanismos fisiopatológicos y la aparición de nuevos fármacos. Hemos pasado de considerar el control glucémico como el eje central del tratamiento a

valorar el beneficio cardiovascular, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo, la prevención o mejora de la enfermedad renal, y la disminución de peso mantenida en el tiempo en pacientes con obesidad.

Una intervención centrada en el peso conseguiría modificar la fisiopatología de la DM2, remitiendo o retrasando el curso de la enfermedad, mejorando otros factores de riesgo cardiovascular y evitando complicaciones microvasculares y macrovasculares de la DM2 a largo plazo.

La mayoría de las guías destacan también la importancia de una atención centrada en la persona haciendo énfasis en la multimorbilidad, con una actitud abierta y respetuosa, teniendo en cuenta las preferencias y barreras del paciente<sup>4</sup>.

Los agentes antihiper glucemiantes con beneficiosos efectos cardiovasculares comprobados representan una nueva oportunidad

Figura 1. Algoritmo redGDPS 2023.

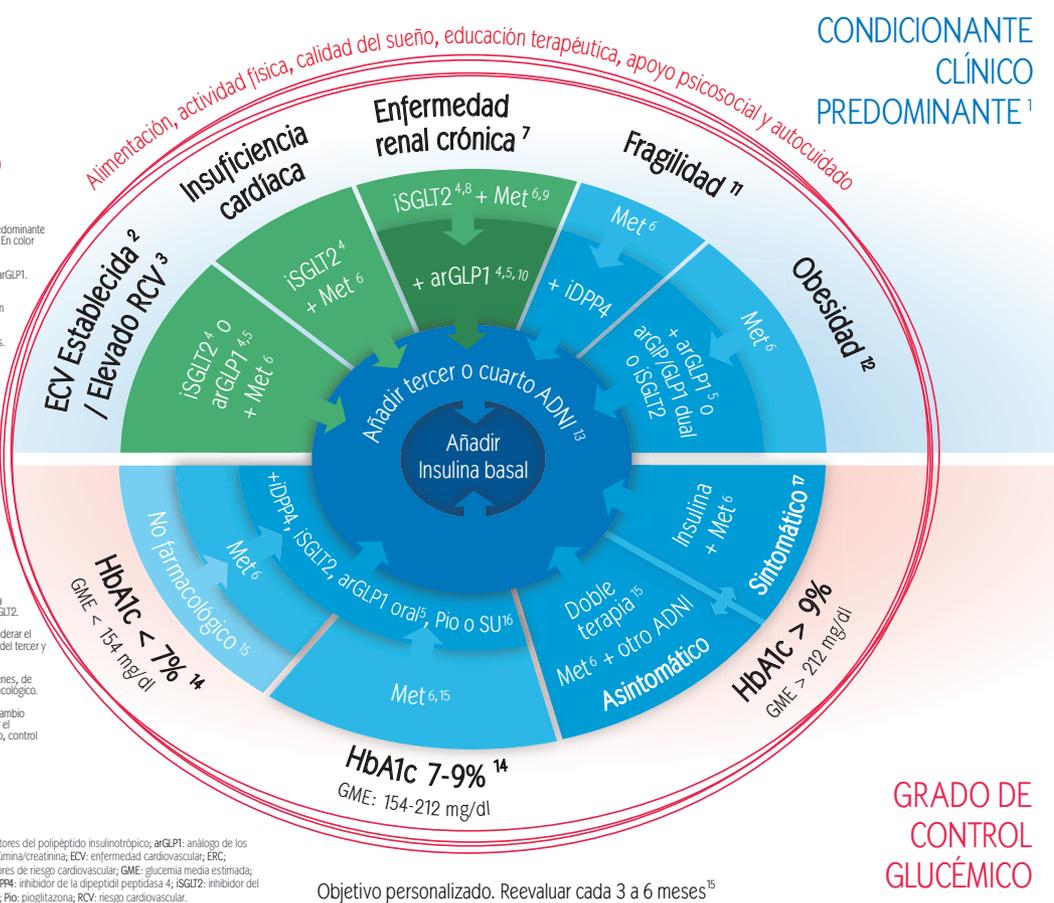


### ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2023

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre la elección respecto a los valores de HbA1c. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.
2. Si antecedentes de ictus, preferiblemente pioglitazona o arGLP1.
3. Se considera elevado RCV si  $\geq 3$  FRCV. Obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, FG  $< 60$  ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz.
4. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos.
5. Actualmente en España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> al inicio del tratamiento.
6. Titular la dosis de Metformina para mejorar la tolerancia digestiva.
7. Si FG  $< 15$  ml/min preferible iDPP4, repaglinida o pioglitazona.
8. Cana, Dapa o Empagliflozina si FG  $\geq 20$  ml/min.
9. Reducir dosis metformina a la mitad si FG  $< 45$  ml/min y suspender si FG  $< 30$  ml/min.
10. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG  $\geq 15$  ml/min.
11. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos. En pacientes con ECV, elevado RCV, IC o ERC utilizar iSGLT2 o arGLP1, si no hay contraindicación.
12. Si IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> de elección arGLP1 y considerar cirugía bariátrica. Si esteatosis hepática pioglitazona, arGLP1 y/o iSGLT2.
13. No asociar iDPP4 con arGLP1 ni SU con repaglinida. Considerar el perfil del paciente y su función renal a la hora de la elección del tercer y cuarto fármaco.
14. Considerar un objetivo de HbA1c  $< 6,5\%$  en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico.
15. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o después de cambio terapéutico. Intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
16. Glitazida o glimepirida son las de elección.
17. Clínica cardinal: poluria, polidipsia y pérdida de peso.

#### ABREVIATURAS:

ADN: antidiabético no insulínico; arGP: análogo de los receptores del polipéptido insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; RCV: riesgo cardiovascular.



Fuente: Mata et al.<sup>6</sup>

en el tratamiento del paciente con DM2. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda, además, elegir medicamentos con un efecto neutro sobre el peso o que promuevan su pérdida en el caso de pacientes con DM2 y sobrepeso u obesidad.

El algoritmo de la redGDPS considera la obesidad como uno de los condicionantes clínicos que merecen una atención especial, y recomiendan la utilización de fármacos que promueven la disminución de peso (iSGLT-2 y aGLP-1).

## IDEAS CLAVE

La DM2 y la obesidad son enfermedades altamente prevalentes de gran heterogeneidad e interconectadas a través de mecanismos fisiopatológicos comunes. A raíz de los nuevos conocimientos y la aparición de nuevos fármacos tenemos la oportunidad de intervenir de forma intensiva y tratar el factor fisiopatológico clave de la DM2 y sus complicaciones metabólicas asociadas: la obesidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hassapidou M, Vlassopoulos A, Kalliostra M, Govers E, Mulrooney H, Ells L, et al. European Association for the Study of Obesity Position Statement on Medical Nutrition Therapy for the Management of Overweight and Obesity in Adults Developed in Collaboration with the European Federation of the Associations of Dietitians. *Obes Facts*. 2023;16(1):11-28.
2. Perone F, Pingitore A, Conte E, Halasz G, Ambrosetti M, Peruzzi M, Cavarretta E. Obesity and Cardiovascular Risk: Systematic Intervention Is the Key for Prevention. *Healthcare (Basel)*. 2023 Mar 21;11(6):902.
3. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Jan-Mar;11(1):73-79.
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925-1966.
5. Michaelidou M, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Management of diabetes: Current concepts. *World J Diabetes*. 2023 Apr 15;14(4):396-411.
6. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019 Jan;36(1):44-58.
7. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2438-2444.
8. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):344-355.
9. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW (2022) Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 399(10322):394-405.
10. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66.
11. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacol Res*. 2021 Sep;171:105782.
12. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2098-2107.
13. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Aug;18(8):783-94.
14. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, Han X, Ji L. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Jan;26(1):7.
15. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):219-230.
16. Wang X, Wu N, Sun C, Jin D, Lu H. Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 May 31;15(1):113.
17. Ali AM, Martínez R, Al-Jobori H, Adams J, Triplitt C, DeFronzo R, et al. Combination Therapy With Canagliflozin Plus Liraglutide Exerts Additive Effect on Weight Loss, but Not on HbA1c, in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1234-1241.

