

Reunión del grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) en Córdoba

Fátima Victoria Villafañe Sanz

Médico interno residente en medicina familiar y comunitaria, Centro de Salud Arturo Eyries, Hospital Río Hortega, Valladolid

RESUMEN

Muchos de los seguidores de esta revista nos interesamos por reuniones científicas relacionadas con la diabetes, como las de la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la que comentamos en este artículo, la de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). El grupo de trabajo de Obesidad, Diabetes y Nutrición de la SEMI propuso en su reunión anual un programa interesante que abordó los nuevos tratamientos para la diabetes mellitus (DM) y sus comorbilidades, resaltando con especial interés la obesidad y la enfermedad renal crónica. También se habló de prediabetes, del deterioro cognitivo, de la fibrilación auricular, de los diferentes fenotipos de DM (conocerlos nos permitirá practicar la medicina de precisión) y de la dislipemia. Asimismo, se presentaron nuevos fármacos para el manejo de la DM y la obesidad. En este artículo se lleva a cabo una revisión de las sesiones más atractivas del evento.

Palabras clave: diabetes mellitus, demencia, enfermedad cardiovascular, obesidad, fibrilación auricular.

Keywords: diabetes mellitus, dementia, cardiovascular disease, obesity, atrial fibrillation.

PRIMERA JORNADA

24 de marzo de 2022, 12 am. Nos encontramos en el Parador de Córdoba en la Avenida de la Arruzafa, donde comenzará la XVI reunión del grupo de trabajo (GT) de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) con los quince casos clínicos de residentes. Tres “galardonados”: el tercer premio *Paradigma de diabetes mellitus (DM) con mal control, sistema renina angiotensina aldosterona y diabetes*, de María Inmaculada Calle Gómez y el segundo premio *Mareo como síntoma inespecífico* de Antonio Bustos Merlo, procedían del Hospital Virgen de las Nieves, de Granada. El primer puesto lo consiguió *Insidioso: dicho de un padecimiento o de una enfermedad que, bajo una apariencia benigna, oculta una gravedad suma* de Paula Luque Linero, del Hospital Virgen de la Macarena, de Sevilla.

Llamaron la atención dos casos similares: relacionaban la vildagliptina con penfigoide ampolloso, asociación descrita con la familia de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4),

aunque con vildagliptina parece ser más frecuente, lo que ya queda recogido en su ficha técnica. Mensaje para los lectores: debemos conocer el vínculo para sospecharlo e iniciar el manejo correspondiente, a saber: corticoterapia y retirada del fármaco causal.

Primera mesa. Deterioro cognitivo (DC) y diabetes mellitus (DM). Nueva forma de DM: la “DM3”. La DM comporta mayor riesgo de DC en comparación con aquellas personas que no presentan esta enfermedad metabólica. Se argumentó esta relación fisiopatológica de varias maneras: a) con la hipótesis colinérgica: el hiperinsulinismo en el sistema nervioso central (SNC) estimula la expresión de acetilcolinesterasa, favoreciendo la degradación de acetilcolina del espacio sináptico, disminuyendo su disponibilidad; b) con la hipótesis del acúmulo de placas seniles de beta amiloide (BA) en el SNC, donde la insulina es degradada por la enzima degradadora de insulina (EDI), que también degrada BA. En personas con DM mal

controlada con hiperinsulinismo la EDI elimina insulina y el BA se acumula. Finalmente, c) con la hipótesis de la demencia vascular: la DM es un factor de riesgo cardiovascular (RCV) que causa alteraciones vasculares, microinfartos, disminución del flujo sanguíneo cerebral y pérdida de neuronas, impactando en la capacidad mnésica. En definitiva, una persona con DM, especialmente mal controlada, tiene mayor riesgo de DC. Un seguimiento cercano y un tratamiento basado en medidas farmacológicas y no farmacológicas, evitando la inercia terapéutica y realizando cribado de enfermedades microvasculares y macrovasculares es clave para intentar mejorar el control de la DM y, por ende, prevenir la alteración neurológica. Se aconseja también el *screening* de DC, especialmente en personas con DM de más de 10 años de evolución, con el uso del Minimal State Examination (MMSE). Sospecharemos DC si la puntuación es menor de 26, iniciando entonces las medidas oportunas.

Para acabar la jornada, se habló de antidiabéticos con beneficio neurológico, *neuroprotectores*, como insulina intranasal, metformina, agonistas del receptor del péptido 1 tipo glucagón (arGLP-1), iDPP-4, especialmente sitagliptina y vildagliptina, e inhibidores del contransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2). También las tiazolidinedionas, aunque su efecto perjudicial sobre la insuficiencia cardíaca (IC) limita su uso. En el lado opuesto están las sulfonilureas. No obstante, se necesitan más estudios al respecto.

Por ende, la conclusión es: debemos prevenir el DC en personas con DM con medidas no farmacológicas (dieta mediterránea, ejercicio físico y estimulación cognitiva) y farmacológicas, especialmente dirigidas a los factores de RCV, buscando un control metabólico estricto, evitando las hipoglucemias graves.

Segunda mesa. Prediabetes (PRED) y RCV. Insistió el ponente, el Dr. Pérez Martínez: tenemos que considerar la PRED un factor de RCV independiente. Expuso estudios¹⁻³ que respaldan esta relación, insistiendo en que no es necesario que la PRED evolucione a DM para desarrollar complicaciones o aumentar el RCV. Debemos actuar precozmente sobre la población con cribados en cualquier persona mayor de 35 años, como recomienda la última guía de práctica clínica (GPC) de la Asociación Americana de Diabetes (ADA); si se detectan cifras compatibles con PRED, se deben prescribir, que no recomendar, cambios del estilo de vida, ejercicio personalizado y fármacos, si son necesarios, manteniendo seguimiento cercano con el personal sanitario y buscando un buen control glucémico.

Nos presentan un consenso realizado por la SEMI junto a la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Sociedad

Española de Diabetes (SED), titulado *Actualización en el tratamiento dietético de la prediabetes y la diabetes tipo 2*⁴, con el que se pretende que los profesionales conozcan las recomendaciones de cuidados dietéticos para personas con PRED y DM2 y las pongan en práctica.

Termina haciendo referencia a una frase del sabio Cordobés, Maimónides: “solo una persona entre mil muere de muerte natural, el resto muere precozmente por ignorancia o conductas aberrantes”, reclamando la “protección del ambiente, una alimentación adecuada y sin excesos, buenas condiciones espirituales y sociales y practicar gimnasia y deportes que permitan una vida adecuada”. Concluye: “como médicos tenemos la obligación de que nuestros pacientes no sean ignorantes o no practiquen conductas aberrantes”.

Mesa de Dislipemia (DL) diabética. El Dr. José Luis Díaz se refirió a diferentes fenotipos de DL que implican diferentes tratamientos y pronósticos. El perfil lipídico de personas con DM2 comporta mayor RCV por las características de las moléculas pequeñas de colesterol LDL (c-LDL). Además, aumentan las lipoproteínas de muy pequeña densidad (c-VLDL) y disminuyen las de colesterol de gran tamaño (c-HDL). Para tratar la DL en personas con DM2 y alcanzar los objetivos de c-LDL de las GPC, se utilizan diferentes fármacos: tratar la DL con estatinas beneficia más a personas con DM2 que a personas normoglucémicas, evidenciando menos eventos coronarios mayores, enfermedad cerebrovascular y mortalidad CV. Habló del estudio IMPROVE-IT⁵, que comparó personas que recibieron combinación de estatina y ezetimiba con otras que solo recibían la estatina. El descenso de c-LDL fue mayor en el grupo con terapia combinada. Habló de los estudios Odyssey y Fourier^{6,7}, que manifestaron un beneficio significativo de iPCSK9 al reducir el RCV tanto en personas con DM como sin ella. Beneficioso sobre el RCV es también el uso de icosapent etílico⁸: 4 g diarios reducen significativamente, en personas con DM, el objetivo primario (compuesto de muerte de causa CV, infarto de miocardio no fatal, revascularización coronaria, ángor inestable con requerimiento hospitalario y accidente cerebrovascular no mortal). No ocurre lo mismo con los fibratos, que tienen un efecto neutro sobre factores de RCV⁹.

Para terminar, introdujo nuevas posibilidades terapéuticas para el manejo de la DL diabética como los inhibidores duales de GLP-1/GIP y GLP-1/glucagón, en estudio.

Interesante fue también la ponencia de la Dra. Juana Carretero: **Obesidad en personas con DM.** Impactante comienzo con una tabla¹⁰ que reflejaba la proporción de obesidad por

comunidades autónomas en adultos en España: Andalucía, encabeza la lista (19,7%), ocupando Melilla el último lugar (6,8%). Hizo referencia a varios estudios^{11,12} que analizaron el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura. La obesidad, valorada con el IMC, se observaba en el 30% de las personas, si bien estas cifras aumentaron al considerar la obesidad con la circunferencia de la cintura. Se demostró un infradiagnóstico de obesidad al analizar solo el IMC. Incluir la circunferencia abdominal en la valoración del paciente con DM permitiría un mejor diagnóstico de obesidad.

En la siguiente mesa la Dra. María Isabel Pérez Soto, respondió a *¿Qué puedo hacer cuando mi paciente vuelve a ganar peso?*: se trata de asegurar un equilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético. Presentó un estudio¹³ que analizaba tres tipos de dieta: la mediterránea (MedDiet), la baja en hidratos de carbono (DBHC) y la de restricción calórica. Tras dos años de seguimiento observó que la mayor pérdida de peso fue con MedDiet y DBHC, que además aportaron beneficios metabólicos. Con el tiempo, las tres dietas reflejaron una recuperación del peso, aunque es fue más plana con MedDiet. Por tanto, si queremos que nuestro paciente pierda peso y mantenga la pérdida ponderal, recomendaremos ejercicio físico y MedDiet o DBHC, individualizando. Podemos ayudar con fármacos y cirugía. Tres son los fármacos actualmente aprobados en España para obesidad: orlistat, bupropion-naltrexona y liraglutida, reflejando este último mejores resultados. Existe otro estudio en curso al respecto con semaglutida 2,4 mg. Incidió también en que la cirugía es una opción por considerar si con las medidas anteriores no se alcanza el objetivo metabólico establecido *a priori* sobre el paciente.

SEGUNDA JORNADA

25 de marzo. **Mesa de insulino terapia.** Intervinieron el Dr. Fernando Gómez Peralta, a favor de la insulinización, y el Dr. Antonio Pérez, en contra. Se habló de los beneficios de antidiabéticos no insulínicos (ADNIs), en concreto, arGLP-1 e iSGLT-2, ambos con efectos multifactoriales: pérdida de peso, mejora de presión arterial, del metabolismo lipídico, así como atenuación de la enfermedad renal crónica (ERC), entre otros. Recuerda sus beneficios en IC y mortalidad. Otro fármaco en ensayo, tirzepatide, de posología semanal, agonista dual del receptor del péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y del arGLP-1, es una nueva molécula que integra a ambas en una sola, con acciones de las incretinas. Ha demostrado beneficio en comparación con la insulina degludec al conseguir mayor reducción de HbA1c y peso, llegando a inducir la remisión de la DM.

El Dr. Gómez Peralta, en cambio, justificó el uso de insulina desde el diagnóstico. Presentó cinco fenotipos de DM2 haciendo referencia al trabajo de Ahlqvist *et al.*¹⁴: (1) DM autoinmune, (2) déficit grave de insulina, (3) resistencia grave a la insulina, (4) DM leve relacionada con la obesidad, (5) DM leve relacionada con su tiempo de evolución; clasificados según seis criterios (presencia de anticuerpos de glutamato descarboxilasa, edad al diagnóstico, IMC, HbA1c, índice HOMA2-B y resistencia a la insulina). Detalla que las personas del grupo 3 (fenotipo de resistencia a la insulina) tienen mayor riesgo de enfermedad renal diabética (ERD), y las del 2 (personas con déficit de insulina), de retinopatía. Esta clasificación permite individualizar el tratamiento, practicando la medicina de precisión. Se centra en Fritsche *et al.*¹⁵: observaron que personas del grupo 1 (DM autoinmune) y 2 no responden como se esperaría a los ADNIs, siendo la insulino terapia de elección desde el inicio. Si no ponemos énfasis en esta clasificación fenotípica y nos guiamos por las GPC, es probable que retrasemos su tratamiento óptimo. Para identificar los fenotipos recomendó utilizar un algoritmo en tres pasos:

1. Responder a la pregunta de si es necesaria o no la insulina. Para ello, valorar los niveles de péptido C en ayunas y calcular la relación péptido C-glucosa (CGR) en esta condición de ayuno. Si la HbA1c está alterada y la CGR es menor de 2, significa que hay déficit de insulina y es necesario e inminente el tratamiento con insulina. Si por el contrario es mayor de 5, hay secreción de insulina endógena: se descarta la necesidad de insulina, dando opción al uso de ADNIs. Cuando la CGR se encuentre entre 2 y 5 podemos utilizar insulina basal asociada o no a ADNIs. En este sentido, surgió la inseguridad de muchos compañeros a prescribir insulina por temor a las hipoglucemias. Para evitarlas: a) usar insulinas de bajo riesgo hipoglucemiante, con vida media más larga y b) recurrir a la monitorización continua de glucosa (MCG), recientemente aprobada para ser financiada por nuestro Sistema Nacional de Salud en personas con DM2.
2. Responder a la pregunta de si existe en el paciente riesgo CV. Si la persona tiene alto RCV, se recomiendan fármacos que hayan demostrado disminuir la morbimortalidad CV, como iSGLT-2 o arGLP-1, independientemente del valor de HbA1c. No obstante, los arGLP-1 no están aprobados en personas con DM1 en Europa, y solo algún iSGLT-2 lo está. Del mismo modo, si el déficit de insulina es absoluto (CGR < 1), el uso de iSGLT-2 y arGLP-1 debe hacerse con precaución y siempre asociado a insulina.
3. Responder a la pregunta: qué hacer con el tratamiento en personas de edad avanzada y HbA1c debajo del objetivo.

Tendremos en cuenta de nuevo la CGR: si es menor que 2 no interrumpiremos la insulina en ningún caso, de hecho, si baja de 1, interrumpirla puede causar la muerte. Si por el contrario la CGR es mayor o igual a 2, se puede desescalar o desprescribir cualquier hipoglucemiante que lleve pautado, siempre que su retirada no suponga un riesgo de complicación aguda.

Continuamos la jornada. **Mesa internacional** protagonizada por la profesora Tina Vilsboll, de Copenhague (Dinamarca). Nos habló del presente y futuro de arGLP-1 en la enfermedad cardiovascular (ECV). Aunque se ha demostrado que presentan receptores en numerosos órganos (tubo digestivo, SNC, músculo, hueso, cerebro, corazón y riñón, entre otros), actualmente son utilizados como antidiabéticos. No obstante, el futuro está en su uso para el tratamiento de la obesidad. Nos presentó el estudio STEP 1¹⁶, que incluyó aproximadamente 2.000 personas con IMC ≥ 30 (o IMC ≥ 27 y ≥ 1 afección coexistente relacionada con el peso) con algún factor de RCV añadido. Las personas reclutadas no padecían DM2, pero sí PRED (44%). La aleatorización fue a recibir semaglutida (SEMA) 2,4 mg semanal o placebo, además de un plan de dieta y ejercicio. El objetivo principal fue analizar el cambio porcentual de peso y determinar el porcentaje de personas en las que se redujo al menos un 5%. El descenso de peso corporal fue de 14,9 kg en el grupo de SEMA frente a 2,4 kg del de placebo. La pérdida del 5% del peso también fue más frecuentemente observada en el grupo de SEMA. Se concluyó que, en personas con obesidad o sobrepeso sin DM2, con el tratamiento con SEMA asociado a cambios del estilo de vida hubo una pérdida significativa de peso mantenida en el tiempo en comparación con la prescripción aislada de medidas higiénico-dietéticas. Mencionó otros trabajos actualmente en desarrollo, como el PIONEER PLUS¹⁷. Su objetivo es comparar el efecto de tres dosis diferentes de SEMA oral diaria en personas con DM2 previamente tratadas con otros ADNI. Los reclutados comenzaron con dosis de SEMA oral 3 mg que irá aumentando hasta alcanzar la posología final (14, 25 o 50 mg al día). Estudio interesante que probablemente dará de qué hablar.

Tercera mesa del grupo de DM, IC y fibrilación auricular (FA). Se comentó el riesgo de que la persona con DM desarrolle FA y viceversa. Se justificó la relación con la fisiopatología: estrés mitocondrial, remodelado cardíaco, activación del sistema nervioso simpático (SNS) y alteración del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Además, cuando coexisten ambas, el riesgo de eventos tromboembólicos crece porque cada una, *per se*, por lo que implica cierto riesgo. Por este motivo se propone el uso de antidiabéticos que puedan prevenir la FA. En este sentido habla de metformina, pioglitazona y

algunos iSGLT-2. Los iDPP-4 y arGLP-1 han mostrado efecto neutro, mientras que la insulina, por a su riesgo de hipoglucemias, tiene efecto proarrítmico. Respecto a la prevención de DM2 en personas con FA, dabigatran podría prevenirla. Y sobre el riesgo tromboembólico de quienes conviven con las dos enfermedades, se prefieren los nuevos anticoagulantes de acción directa (ACOD) a warfarina.

Cuarta mesa. Continuum cardiorrenal. Moderada por el Dr. Llácer Iborra, con el Dr. Pablo Miramontes y el Dr. Miguel Camafort como ponentes. El Dr. Camafort presentó un estudio que analizaba la prevalencia de ERC en personas con DM2 atendidas en centros españoles de atención primaria¹⁸: la ERC aparecía en casi un 30% de la muestra y casi el 16% de los reclutados reflejaba albuminuria. Intentaba concienciar del diagnóstico precoz de ERC en personas con DM2 determinando el cociente albúmina creatinina (CAC) y el filtrado glomerular estimado (FGe). Además, presentó la ERC como un factor de RCV, tal y como muestran las diferentes guías nacionales e internacionales de cardiología y nefrología^{19,20}. A menor FGe y mayor albuminuria, aumenta la mortalidad²¹.

El Dr. Miramontes presentó la evolución en el tiempo de los fármacos antidiabéticos con beneficio cardiorrenal que finalizaba con arGLP-1 e iSGLT-2. Resaltó estudios como el EMPA-REG OUTCOME²² con empagliflozina, CANVAS-Program²³ con canagliflozina, y DECLARE-TIMI 58²⁴ con dapagliflozina. Estos fármacos generan glucosuria que disminuye la HbA1c, el peso y la glucotoxicidad, mejorando la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreáticas. Aportan también otros efectos diferentes al beneficio glucémico: natriuresis, disminución de la presión arterial, de la volemia, de la precarga y poscarga cardíacas, mejora el remodelado cardíaco y el daño glomerular y tubular renal, mejorando la albuminuria, etc. Finalizó con la propuesta de usar la combinación iSGLT-2 y arGLP-1 por haber demostrado mejorar la albuminuria más que usándolos de manera aislada. De estas ventajas farmacoterapéuticas se beneficiarían no solo personas con DM2, sino aquellas con comorbilidades vasculares y normoglucesmia.

Para concluir, un breve inciso para la **mesa de nutrición y ejercicio**: sobre la práctica de ejercicio físico, hay que destacar la intervención de Felipe Isidro, Catedrático de Educación Física que habló del papel del entrenamiento de la fuerza. En general, nuestros pacientes tienen edades avanzadas, enfermedades crónicas, hábitos de actividad física inadecuados, predominando el sedentarismo, y hábitos dietéticos erráticos. En ellos es importante valorar la sarcopenia con el cuestionario SARC-F, que analiza la fuerza, la asistencia para caminar, la

capacidad de levantarse de una silla y subir escaleras y si ha sufrido caídas en el último año. Una puntuación mayor de 4 indica riesgo elevado de sarcopenia. La clave para disminuir el riesgo de sarcopenia no es solo intervenir en ella cuando está instaurada, sino prevenirla. Para ello es imprescindible una alimentación y un ejercicio físico adecuados. El ejercicio, se debe prescribir de manera individualizada, alternando aeróbico y anaeróbico, comenzando con sesiones cortas de 5-10 minutos, 2-3 veces por semana y aumentando progresivamente en tiempo y frecuencia. Para entrenar la fuerza, se puede practicar en el domicilio levantando una caja o moviendo un mueble, siempre con supervisión, asegurando una técnica correcta. No es necesario ir a gimnasios.

Sobre nutrición, se deben destacar los comentarios del Dr. Fernando Garrachón: adecuemos el aporte de proteínas de la dieta a 1 g/kg/día y no a 0,8 g/kg/día. Se requieren aportes superiores en personas de edad avanzada (1,2-1,5 g/kg/día) y en situaciones de estrés metabólico (cirugías mayores o procesos infecciosos agudos), llegando a 2 g/kg/día. Abogó por asegurar una correcta calidad proteica, incluyendo proteínas de alto valor biológico, especialmente leucina y caseína. Respecto a la distribución a lo largo del día, para una síntesis muscular óptima, la proporción debería ser equitativa en cada comida principal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive Properties of Impaired Glucose Tolerance for Cardiovascular Risk Are Not Explained by the Development of Overt Diabetes During Follow-Up. *Diabetes Care*. 1 de octubre de 2003;26(10):2910-4.
2. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65(2):275-85.
3. Kezerle L, Tsadok MA, Akriv A, Senderey AB, Bachrach A, Leventer-Roberts M, et al. Pre-Diabetes Increases Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):875-84.
4. Pascual Fuster V, Pérez Pérez A, et al. Actualización en el tratamiento dietético de la prediabetes y diabetes tipo 2 [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/varios/final_trat_diet_diabetes_interactivo_v25_compressed.pdf
5. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Spinar J, et al. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018 Apr 10;137(15):1571-1582.
6. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, Ferrari GMD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-50.
7. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):618-28.
8. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22.
9. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):370-80.
10. Ministerio de Sanidad, Portal Estadístico del SNS. Porcentaje de personas con obesidad, por sexo según comunidad autónoma [Internet]. [citado 7 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla10.htm>
11. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 1 de junio de 2016;69(6):579-87.
12. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012;13(4):388-92.
13. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med*. 2008;359(3):229-41.

14. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-9.
15. Fritsche A, Heni M, Peter A, Gallwitz B, Kellerer M, Birkenfeld AL, et al. Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;130(3):200-4.
16. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 18 de marzo de 2021;384(11):989-1002.
17. Research Study to Compare Three Doses of Semaglutide Tablets Taken Once Daily in People With Type 2 Diabetes - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04707469>
18. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 22 de febrero de 2013;14(1):46.
19. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular [Internet]. [citado 20 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.revespcardiolog.org/es-pdf-S0300893220300403>
20. Martínez-Castelao A, Górriz JL, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica [Internet]. [citado 23 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699514053919>
21. Astor BC, Hallan SI, Miller ER III, Yeung E, Coresh J. Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the US Population. *Am J Epidemiol*. 2008;167(10):1226-34.
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-2824.
23. Carbone S, Dixon DL. The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):64.
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.