Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. RedGDPS 2023

Coordinación:

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia del Centro de Salud de Porriño, Pontevedra

Autoría:

Manel Mata Cases

Médico de familia emérito del Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Grupo DAP.Cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona), CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III

Sara Artola Menéndez

Médico de familia del Centro de Salud José Marvá, Madrid

Javier Díez Espino

Médico de familia. EAP de Tafalla, Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia y jefe emérito de la Unidad del Centro de Salud Zumaia-Zestoa-Getaria-Aizarnazabal, Osakidetza (Gipuzkoa)

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia del Centro de Atención Primaria Nadal de Salt, Girona. Presidente de la Fundación redGDPS

Josep Franch Nadal

Médico de familia del Centro de Atención Primaria Raval Sud, Barcelona. Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona). CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona)

Revisión:

Comité de expertos de la redGDPS: Ana Cebrián Cuenca, Ane Urbina Juez, Ángeles Álvarez Hermida, Belén Benito Badorrey, Carlos Gómez Ruiz, Carlos Hernández Teixidó, Chema Fernández Lacín, Diego Murillo García, Domingo Orozco Beltrán, Enrique Carretero Anibarro, Fernando Álvarez Guisasola, Fernando Gallo Trebol, Francisco Adán Gil, Francisco Carramiñana Barrera, Francisco Javier Bartolomé Resano, Francisco Javier Ortega Ríos, Igotz Aranbarri Osoro, José Javier Mediavilla Bravo, José Luis Martín Manzano, José Manuel Comas Samper, Juan Martínez Candela, Julio Sagredo Pérez, Laura Romera Liébana, Lourdes Barutell Rubio, Lourdes Carrillo Fernández, Luis Ávila Lachica, Manuel Ruiz Quintero, M.ª del Rosario Serrano Martín, Margarita Alonso Fernández, Mateu Seguí Díaz, Jorge Navarro Pérez, Noelia Sanz Vela, Nuria Casado Pradas, Olga Gómez Ramón, Pedro Muñoz Cacho, Pilar Roura Olmeda, Rosario Iglesias González, Xavier Cos Claramunt, Xavier Mundet Tudurí.

RESUMEN

Desde su constitución, la redGDPS ha elaborado y difundido algoritmos que ayudan a los clínicos en la toma de decisiones para el mejor tratamiento de las personas con diabetes mellitus tipo 2.

El anterior algoritmo de la redGDPS se había publicado en el año 2020, pero debido a la aparición de nuevas evidencias en los últimos tres años nos ha parecido necesaria una nueva revisión de este.

El objetivo de todos nuestros algoritmos es el de ayudar a los profesionales a elegir de una manera rápida y sencilla el tratamiento más adecuado para las personas con diabetes mellitus. La incorporación de nuevos fármacos o la aparición de nuevas indicaciones, y la necesidad de personalizar el tratamiento dependiendo de determinadas complicaciones o comorbilidades, hacen que cada vez sea más complejo decidir la mejor opción terapéutica.

Palabras clave: algoritmo terapéutico, diabetes mellitus, control glucémico, comorbilidades.

Keywords: therapeutic algorithm, diabetes mellitus, glycemic control, comorbidities.

INTRODUCCIÓN

El algoritmo redGDPS 2023 mantiene su formato circular, que permite una aproximación rápida y visual de todas las opciones posibles, y, al igual que en las últimas ediciones, se divide en dos mitades, situando en la mitad superior los **condicionantes clínicos** a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento y en la mitad inferior las alternativas terapéuticas según el **grado de control glucémico.**

Todas las recomendaciones de nuestro algoritmo están **basadas en las evidencias disponibles,** resaltando en un color diferente aquellas opciones que han demostrado reducción de eventos.

A continuación, resumiremos las evidencias que han justificado los cambios en esta nueva edición del algoritmo.

INCLUSIÓN DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR COMO CONDICIONANTE CLÍNICO

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se enfrentan a un riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares (ECV) y renales, lo que resulta en un deterioro de la calidad de vida y reducción de la esperanza de vida[1].

A la luz de un mayor reconocimiento de estos riesgos y el fracaso del control intensivo de la glucemia para proporcionar una reducción sustancial del riesgo, agencias reguladoras e investigadores se han alejado cada vez más de un paradigma centrado en la glucosa. En cambio, las reducciones en ECV y enfermedad renal crónica (ERC) son ahora, a través de nuevas y efectivas opciones terapéuticas, objetivos prioritarios del tratamiento. Dos clases de medicamentos, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (iSGLT-2) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1), proporcionan beneficios cardiovasculares y renales, particularmente en personas con DM2 con ECV o enfermedad renal establecida, así como en personas con alto riesgo cardiovascular y/o renal. Este nuevo condicionante de alto riesgo cardiovascular (RCV) ha sido introducido en el algoritmo de la ADA/EASD del 2022 y en nuestro nuevo algoritmo de la Fundación redGDPS. Cabe destacar que el nivel de evidencia de esta recomendación es menor para este condicionante clínico ya que en términos de efectos absolutos los beneficios cardiovasculares y renales de los arGLP-1 e iSGLT-2 fueron menos pronunciados en personas con DM2 con tres o más factores de RCV que en los que ya presentan ECV establecida[2].

Así se ha puesto de manifiesto en dos metaanálisis en red que estimaron los efectos absolutos del tratamiento con arGLP-1 o iSGLT-2 sobre los resultados cardiovasculares y renales para diferentes categorías de riesgo cardiovascular basal[3-5]. Los estudios confirman los beneficios de los iSGLT-2 y arGLP-1 para reducir la mortalidad total y cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal (IAM), el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (HIC) y la enfermedad renal terminal (ERT). Solo los arGLP-1 reducen los ictus no mortales y los iSGLT-2 son superiores a los arGLP-1 para reducir la ERC terminal y la HIC. En el grupo de RCV con cuatro o más factores de riesgo las diferencias de riesgo fueron de 8 eventos menos cada 1000 personas en mortalidad total, de 6 menos en mortalidad CV y de 5 menos en IAM durante cinco años de tratamiento con cualquiera de ambos tratamientos. Mientras, en el ictus no mortal solo hubo disminución de eventos con los arGLP-1 (8 menos); en la ERC terminal fueron 4 eventos menos y 10 eventos menos en HIC con el tratamiento de iSGLT-2 durante cinco años (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias absolutas de riesgo entre iSGLT-2 o arGLP-1 vs. tratamiento estándar en personas con DM2 con más de tres FRCV, por mil personas tratadas durante cinco años.

Intervención	MCC	MCVS	IAM no fatal	Ictus no fatal	HIC	ERCT
iSGLT-2	8 menos (de 12 a 5 menos) ⊕⊕⊕	6 menos (de 9 a 3 menos) ⊕⊕⊕⊕	5 menos (de 10 a 1 menos) ⊕⊕⊕⊕	1 menos (de 7 menos a 6 más) ⊕⊕⊕⊕	10 menos (de 12 menos a 8) ⊕⊕⊕⊕	4 menos (de 4 a 3 menos) ⊕⊕⊕
arGLP-1	8 menos (de 12 a 5 menos) ⊕⊕⊕	6 menos (de 8 a 3 menos) ⊕⊕⊕⊕	5 menos (de 8 a 1 menos) ⊕⊕⊕⊕	8 menos (de 13 a 1 menos) ⊕⊕⊕	3 menos (de 5 menos a 0) ⊕⊕⊕	2 menos (de 2 a 1 menos) ⊕⊕⊕

iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1; PDM2: persona con diabetes mellitus tipo 2; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; MCC: mortalidad por todas las causas; MCVS: mortalidad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; ERCT: enfermedad renal crónica terminal. ⊕⊕⊕: grado de evidencia GRADE moderado. ⊕⊕⊕⊕: grado de evidencia GRADE alto.

Fuente: modificada de Shi Q *et al.*[2].

La aplicación de las recomendaciones estratificadas por RCV requiere que los médicos identifiquen los perfiles de riesgo CV individuales de sus pacientes con DM2. En ausencia de ECV establecida, los médicos tendrían que estimar el número de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que varía en los distintos estudios y se considera de alto RCV si ≥ 3 FRCV: obesidad, hipertensión (HTA), hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz. Hay que tener en cuenta que el aumento del RCV irá a favor de la instauración del tratamiento y también podrían inclinar su balanza otros factores añadidos como el sexo (hombre), la hemoglobina glicosilada (HbA1c) no controlada, el colesterol de alta densidad (HDL) reducido y los años de duración de la DM2.

La decisión de utilizar un arGLP-1 o un iSGLT-2 con beneficio demostrado en la disminución de eventos cardiovasculorenales, debe ser independiente del uso previo de metformina, de la HbA1c basal y su resultado no debiera diferir en las personas mayores[2-5].

RECOMENDACIÓN DE PIOGLITAZONA Y arGLP-1 EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS

Algunas familias de antidiabéticos han mostrado reducción en el riesgo de ictus cuando se añaden al tratamiento convencional, tanto en el ámbito de prevención primaria como en prevención secundaria.

En pacientes con un ictus previo, tanto los documentos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)[6], como la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE)[7] o la Sociedad Española de Neurología (SEN)[8], recomiendan únicamente pioglitazona por sus evidencias contundentes en los ensayos clínicos de prevención secundaria en pacientes con ictus previo: reducciones significativas del 47 % en el análisis post-hoc del ensayo clínico PROACTIVE y del 28 % del ictus isquémico en el ensayo clínico IRIS en pacientes con insulinorresistencia y accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) previo[8]. Por tanto, pioglitazona debería constituir la primera opción siempre que no exista alguna contraindicación (osteoporosis, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca). La utilización conjunta de pioglitazona con un iSGLT-2 podría contrarrestar algunos efectos adversos como edemas, incremento de peso o el debut de una insuficiencia cardíaca no diagnosticada.

En cuanto a los arGLP-1, en un metaanálisis con 7.711 pacientes que presentaban antecedente de ECV o ictus previo en los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular, se observó una reducción significativa de ictus fatal o no fatal del 14 %[8]. Además, algunos expertos consideran que la falta de heterogeneidad en el análisis post-hoc de los estudios REWIND y SUSTAIN-6 para los subgrupos de pacientes con ACV/AIT previo e infarto de miocardio/ACV previo, respectivamente, podría ser una evidencia suficiente para considerar dulaglutida o semaglutida en pacientes con ACV previo[9].

Así pues, en la revisión de 2023 del algoritmo de la redGDPS proponemos que se considere la prescripción de pioglitazona en primer lugar o, en su lugar, un arGLP-1 con beneficios demostrados en reducción de recurrencias ACV en los pacientes con DM2 y ACV/AIT previo, independientemente de la HbA1c inicial. Sin embargo, debemos remarcar que se necesitan estudios de prevención secundaria con arGLP-1 en pacientes con DM2 y antecedentes de ictus para proporcionar evidencias más sólidas sobre su utilidad en la prevención de las recurrencias.

MODIFICACIÓN DEL MANEJO DE LA DM2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En nuestra primera versión del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM2, en 2014[10], se identificaba la insuficiencia renal con filtrado glomerular FG <30 ml/min/1,73 m^2 como uno de los condicionantes clínicos. En aquel momento, con las evidencias disponibles, se recomendaba utilizar como primera opción, por su perfil de seguridad, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) (con o sin ajuste de dosis), seguido de repaglinida o pioglitazona y, en caso necesario, insulina.

En la primera actualización de 2017[11], se incorporó el condicionante clínico de ECV, sin modificar el de insuficiencia renal.

En la actualización de 2020[12], dentro de los condicionantes especiales de ERC, se optó por subclasificar dos escenarios:

- Pacientes con ERC (FG de 30-59 ml/min/1,73 m^2) (con o sin albuminuria). En este primer subapartado de ERC, la elección terapéutica era: metformina + iSGLT-2 o arGLP-1, en color verde por las evidencias en reducción de eventos.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (FG < 30 ml/min/1,73 m^2). En este segundo subapartado, de color azul, la elección terapéutica era: iDPP-4 o arGLP-1 seguido de repaglinida o pioglitazona.

En 2020, los iSGLT-2 no podían iniciarse con valores de FG < 60 ml/min/1,73 m^2 y debían suspenderse si el FG descendía por debajo de 45 ml/min/1,73 m^2. Sin embargo, en la actualización del algoritmo, se recomendaba el uso de iSGLT-2 como segunda opción, tras metformina en pacientes con FG entre 30 y 59 ml/min/1,73 m^2; asumiendo los próximos cambios esperados en ficha técnica dadas las evidencias de reducción de eventos de los estudios de seguridad cardiovascular y renal que se estaban publicando.

Diferentes estudios con iSGLT-2 han dejado patentes los beneficios cardiovasculares y renales en DM2. En 2015, en el análisis de los resultados finales renales secundarios del ensayo EMPA-REG OUTCOME[13] *Cardiovascular Outcome Event Trial* (con empagliflozina) se observó que la empagliflozina redujo el resultado renal compuesto (aparición de albuminuria, duplicación de la creatinina sérica, terapia de reemplazo renal o muerte por enfermedad renal) en un 39 % (hazard ratio, HR: 0,61; intervalo de confianza, IC del 95 %: 0,53-0,70). En 2017, en el estudio CANVAS *(Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)*[14], la canagliflozina redujo el resultado renal compuesto en un 40 % (HR: 0,60; IC del 95 %: 0,47-0,77). En 2019 el estudio CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)*[15], la canagliflozina, en pacientes con albuminuria, redujo la incidencia de ERC (5,3 frente a 7,5 %), la duplicación de la concentración sérica creatinina (5,4 vs. 8,5 %) y mortalidad por todas las causas (7,6 vs. 9,1 %). En 2019 el estudio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on CardiovasculAR Events*)[16], la dapagliflozina redujo el objetivo renal compuesto en un 47 % (HR: 0,53; IC del 95 %: 0,43-0,66).

La controversia entre los beneficios metabólicos y la protección renovascular se debe a que el efecto hipoglucemiante de los iSGLT-2 requiere una función renal relativamente preservada (FG > 45 ml/min/1,73 m^2). Sin embargo, sus efectos favorables sobre eventos cardiovasculares y renales[17] aparecen independientemente de su efecto hipoglucemiante de forma directa, por efectos hemodinámicos y reducción de la presión intraglomerular que se traducen en un retardo en la progresión de la ERC.

En los últimos tres años se han publicado más evidencias sobre los beneficios renales de los iSGLT-2. En el estudio DAPA-CKD (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease)*[18], la dapagliflozina, en pacientes con albuminuria, redujo la incidencia de ERT (5,1 frente a 7,5 %), el riesgo de disminuir el FG (5,2 frente a 9,3 %) y la mortalidad por todas las causas (4,7 frente a 6,8 %). El efecto beneficioso de la dapagliflozina fue similar en pacientes con enfermedad renal diabética u otras enfermedades renales, reforzando el concepto de que los efectos beneficiosos son independientes del control glucémico. El estudio EMPA-KIDNEY *(Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease)*[19] en pacientes con niveles muy bajos o normales de albuminuria, el objetivo primario combinado de mortalidad cardiovascular (MCV) o progresión de la enfermedad renal mostró una reducción del riesgo relativo estadísticamente significativo del 28 %, con una razón de riesgo del 0,72 (IC del 95 %: 0,64-0,82). La empagliflozina redujo el riesgo relativo de la progresión de la enfermedad renal en un 29 % con una HR 0,71 (IC del 95 %: 0,62-0,81).

En un metaanálisis de 2022[20] de 13 ensayos, que incluyeron un total de 90.409 pacientes, de los cuales el 82,7 % presentaba DM basal y un FG medio entre 37-85 ml/min/1,73 m^2, mostró que el tratamiento con iSGLT-2 en comparación con placebo, redujo el riesgo relativo del objetivo primario en un 37 % (HR: 0,63; IC del 95 %: 0,58-0,69).

Basándose en los resultados de estas evidencias, la redGDPS, en la actualización del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia de 2023, ha considerado unificar el condicionante clínico de ERC con una perspectiva de proceso continuo. Así en 2023, la recomendación, en verde, destaca el uso de iSGLT-2 más metformina en cualquier estadio de ERC hasta FG de 30-20 ml/min/1,73 m^2 según el fármaco y añadir un arGLP-1 como triple terapia, si fuera necesario, para lograr los objetivos de control glucémico.

El uso ajustado según FG debe consultarse preferentemente de acuerdo con las actualizaciones de la ficha técnica (Tabla 2). En el momento de esta publicación: dapagliflozina puede iniciarse con un FG de hasta 25 ml/min/1,73 m^2; empagliflozina puede usarse en pacientes con DM2 y ECV hasta un FG de 30 ml/min /1,73 m^2, pero puede prescribirse hasta un FG de 20 ml/min/1,73 m^2, si la indicación es insuficiencia cardíaca; canagliflozina puede iniciarse en pacientes con DM2 y FG hasta 30 ml/min/1,73 m^2, pudiendo continuarse hasta diálisis o trasplante renal en pacientes con albuminuria > 300 mg/g.

En cuanto a los objetivos renales de los arGLP-1, reducen la progresión de la microalbuminuria un 21-22 %[21]. Los arGLP-1 han demostrado beneficio cardiovascular y disminución de la proteinuria, por lo que se recomiendan en pacientes con DM2 y ERC que no hayan alcanzado los objetivos glucémicos individualizados con metformina e iSGLT-2. Si no es posible el uso de iSGLT-2 por FG incompatible, se recomienda arGLP-1[22].

Tabla 2. Indicaciones de iSGLT-2 aprobadas en DM2 según FG y ficha técnica (abril 2023).

FGe (ml/min/1,73 m²)	Dapagliflozina[22]	Canagliflozina[23]	Empagliflozina[24]	Ertugliflozina[25]
90	Iniciar[a]	Iniciar[b]	Iniciar[e]	Iniciar[g]
60				
45		Administrar 100 mg/d[c]	Iniciar/continuar si DM2 + ECV con 10 mg/d[f]	
30				No iniciar
25			No se recomienda	Debe suspenderse
	No se recomienda iniciar	No se debe iniciar[c,d]		

FGe: tasa del filtrado glomerular estimada; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular.

[a]En pacientes con DM, la eficacia hipoglucemiante con dapagliflozina se reduce cuando el FG <45 ml/min. Se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con DM si se necesita mayor control glucémico.

[b]Iniciar con 100 mg/d. Si hay buena tolerancia, es posible aumentar a 300 mg/d. si el control glucémico es insuficiente.

[c]Añadir otro antidiabético si fuera necesario un control adicional de la glucemia.

[d]Continuar con 100 mg/d si el paciente ya lo está tomando hasta diálisis o trasplante renal y que tengan un CAC > 300 mg/g.

[e]En pacientes que toleren 10 mg/d de empagliflozina y requieran un control glucémico adicional es posible aumentar a 25 mg/d.

[f]Iniciar o continuar el tratamiento con 10 mg/d de empagliflozina.

[g]En pacientes con FG entre 45-60 ml/min. Se debe iniciar ertugliflozina a dosis de 5 mg/d y aumentar a 15 mg/d si fuera necesario mejorar el control glucémico.

MODIFICACIÓN DEL CONDICIONANTE CLÍNICO DE FRAGILIDAD EN DM2

El pronóstico y los objetivos de tratamiento apropiados para los adultos mayores con diabetes mellitus varían mucho según su nivel de fragilidad. La fragilidad, más que la edad, determina el pronóstico para los adultos mayores con diabetes, y por lo tanto debe ser un determinante clave de establecimiento de objetivos y opciones de tratamiento a la hora de individualizar la atención.

La fragilidad no es un simple correlato de la edad. El manejo de los adultos mayores con DM2 se complica por las comorbilidades, la polifarmacia, la menor esperanza de vida y las consecuencias de los efectos adversos del tratamiento. En particular, los adultos mayores son más propensos a la hipoglucemia y son más vulnerables a sus consecuencias, incluidas caídas, fracturas, hospitalización, eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas. Por lo tanto, la evaluación de la fragilidad debe ser un componente de revisión rutinaria en personas con DM2, y los objetivos glucémicos y las opciones terapéuticas deben modificarse consecuentemente.

En la elección de medicamentos, la evidencia acumulada, incluidos los análisis de ensayos clínicos de resultados cardiovasculares a gran escala, brindan una orientación más clara sobre los beneficios relativos y los riesgos potenciales de las opciones de tratamiento disponibles en esta población.

Se ha demostrado que los iSGLT-2 ralentizan la progresión de la enfermedad renal y reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la muerte cardiovascular. Sin embargo, los datos de seguridad en esta población son limitados y se derivan principalmente de los estudios, en los que la población geriátrica estaba subrepresentada[27,28,29]. Además, los ensayos clínicos pueden no representar la población del mundo real.

En relación con el perfil de seguridad de los iSGLT-2 entre los adultos mayores de 75 años, en entorno del mundo real (RWD), Goldman A. *et al.*[30] demostraron que ninguno de los eventos adversos se produjo con mayor frecuencia entre los adultos mayores (umbral de interacción 0,05), por lo que los hallazgos brindan tranquilidad con respecto al tratamiento de iSGLT-2 en adultos mayores, aunque se justifica un seguimiento cuidadoso. Las caídas, la hipotensión y el síncope no se asociaron con iSGLT-2 ni en adultos ni en adultos mayores.

En cuanto a los estudios con arGLP-1 en pacientes mayores (≥ 65 años), la dulaglutida redujo los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en el ensayo *Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes* (REWIND)[31], mostrando una reducción similar en la incidencia (11 frente a 13 %) de MACE y seguridad (incidencia similar de eventos adversos gastrointestinales) en pacientes de 65 años o más y en pacientes menores de 65 años, obteniéndose la misma eficacia y tolerancia con ambas dosis de dulaglutida (1,5 y 0,75 mg)[32].

UTILIDAD DE LOS ANÁLOGOS DUALES DE GIP/GLP-1 EN PACIENTES CON OBESIDAD

Los análogos duales del receptor del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y del receptor GLP-1 (arGIP/GLP-1) son una nueva clase terapéutica de fármacos indicados para el tratamiento de la DM2. Dentro de ellos nos centraremos en la tirzepatida, ya que en la actualidad es el único que se ha comercializado. La tirzepatida es un fármaco de administración subcutánea semanal, agonista dual de los receptores de GIP y GLP-1 altamente selectivo y de acción prolongada. Es una estructura química sintética basada en la secuencia del GIP, consistente en 39 aminoácidos. Su afinidad por el receptor de GIP es similar al GIP nativo, mientras que en el caso de la afinidad por el receptor del GLP-1 es inferior al GLP-1 nativo. Ambos receptores están presentes en las células endocrinas ß del páncreas, cerebro, corazón, vasos sanguíneos, leucocitos, intestino y riñón. Los receptores GIP también están presentes en los adipocitos. Tirzepatida incrementa la primera y segunda fase de la secreción de insulina y reduce la secreción de glucagón de forma glucosa dependiente, provocando una reducción de la glucemia posprandial y basal, aumentando la sensación de saciedad, retrasando el vaciado gástrico y reduciendo el peso corporal[33].

Cinco ensayos de fase 3, aleatorizados y controlados (estudios **SURPASS 1-5**) han demostrado su eficacia en la reducción de la HbA1c, así como en el porcentaje de pacientes que alcanzaban el objetivo de HbA1c, y en la reducción de peso clínicamente y con significación estadística, tanto en monoterapia como añadido a otros fármacos antidiabéticos, incluida insulina, en el tratamiento de pacientes con DM2. Sus efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales. Los cinco ensayos valoraron el efecto de tirzepatida en las dosis de 5, 10 y 15 mg, iniciando el tratamiento con 2,5 mg/semana durante cuatro semanas e incrementado en 2,5 mg/semana hasta alcanzar la dosis asignada.

En el ensayo a doble ciego **SURPASS-1** (478 participantes) se empleó tirzepatida frente a placebo en pacientes con mal control glucémico. El 92 % de los participantes alcanzaron niveles de HbA1c < 7 %. El descenso de HbA1c a las 40 semanas fue de –1,9 % a –2,1 %, con un aplanamiento alrededor de las 20 semanas. La reducción del peso fue de –7 kg a –9,5 kg de manera constante a lo largo del estudio[34].

En el estudio **SURPASS-2** (abierto, 1.879 pacientes), que duró 40 semanas, se asignaron los pacientes a recibir tirzepatida 5, 10 o 15 mg o semaglutida 1mg junto con metformina. Tirzepatida en las dosis de 10 y 15 mg fue superior a semaglutida y no inferior con 5 mg en la reducción de HbA1c (–2,02 y –2,03 frente a –1,86), y en el porcentaje de participantes que alcanzaron una HbA1c < 7 % (82 y 86 % frente a 79 %). La pérdida de peso con las dosis de 10 y 15 mg fue de –7,6 y 11,2 frente a –5,7 con semaglutida 1 mg. Los efectos adversos se presentaron de forma similar con ambos tratamientos[35].

El estudio **SURPASS-3** (abierto, de grupos paralelos, multicéntrico y multinacional con 1.444 pacientes) fue diseñado para evaluar la no inferioridad de tirzepatida 10 y 15 mg frente a insulina degludec en reducción de HbA1c a 52 semanas. Los participantes, que tomaban metformina e iSGLT-2, se asignaron aleatoriamente a tirzepatida 5, 10, 15 mg semanal o a insulina degludec una vez al día. Se inició el tratamiento con tirzepatida 2,5 mg incrementado cada cuatro semanas la dosis hasta alcanzar la dosis asignada. La dosis de insulina degludec fue inicialmente de 10 unidades, titulándose semanalmente hasta alcanzar el objetivo de glucemia basal previsto en el estudio. Las tres dosis de tirzepatida consiguieron una reducción en el nivel de HbA1c estadísticamente significativa (–1,93 a –2,37 %) frente a insulina degludec (–1,34 %). Entre el 82 y el 93 % de los pacientes con tirzepatida alcanzaron un nivel de HbA1c < 7 % y un 61 % con insulina degludec. El descenso de peso en el grupo tirzepatida fue de –7,5 kg a –12,9 kg frente a +2,3 kg con insulina degludec[36].

En el estudio **SURPASS-4** (estudio abierto, de grupos paralelos con asignación aleatoria, 2.002 pacientes) se comparó tirzepatida (5, 10, 15 mg) frente a insulina glargina (U100) titulada hasta conseguir el nivel de glucemia basal previsto, con un objetivo primario de no inferioridad en el cambio de HbA1c a 52 semanas. Los pacientes podían tener alto riesgo de ECV, DM2 de larga evolución y estar en tratamiento con tres fármacos: metformina, sulfonilureas e iSGLT-2. La media de descenso de HbA1c con tirzepatida fue de –2,24 a 2,37 %, frente a insulina glargina –1,34 %. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7 % fue del 81 %-91 % con tirzepatida, frente al 51 % con insulina glargina. El descenso ponderal fue del –7,1 kg-11,7 kg con tirzepatida, y +1,9 kg con insulina glargina[37].

En el estudio **SURPASS-5** (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, 475 pacientes) el objetivo primario fue la reducción de la HbA1c a las 40 semanas en pacientes con mal control en tratamiento con insulina glargina, con o sin metformina. Se asignó a los pacientes a cuatro grupos. Se añadió tirzepatida al tratamiento hasta alcanzar 5, 10 o 15 mg, al cuarto grupo se le administró placebo. El descenso de HbA1c fue de –2,11 a –2,4 % con tirzepatida frente a –0,86 con placebo. El porcentaje de pacientes que alcanzaron un nivel de HbA1c < 7 % fue

de 85-90 % con tirzepatida frente al 34 % con placebo. Con respecto a la evolución del peso en los grupos de tirzepatida fue de –5,4 kg a –8,8 kg frente a +1,6 kg con placebo[38].

Para valorar los efectos de tirzepatida sobre el peso en pacientes obesos se han diseñado los estudios SURMONT-1-4 aleatorizados a doble ciego. SURMOUNT-1 es un estudio en el que los pacientes con DM2 y obesidad con un IMC medio de 38 kg/m^2 recibieron dosis semanales de tirzepatida 5, 10, 15 mg, o placebo, más un programa de modificación de estilos de vida. El porcentaje de reducción de peso fue de –15, –19,5 y –20,9 % respectivamente, frente a –11,9 % con placebo. El porcentaje de pacientes que redujeron > 5 % su peso fue de 85,1, 88,9 y 90,9 % frente a 34,5 % con placebo[39].

El uso de tirzepatida está autorizado, unido a dieta y ejercicio, en pacientes con DM2 en los que no se consigue el objetivo de control glucémico. Está indicado en monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina, y en combinación con otros fármacos para el control de la glucosa. Si se emplea con fármacos secretagogos o con insulina, se incrementa el riesgo de hipoglucemia grave. Cuando se empleó en monoterapia frente a placebo no se presentó ningún caso de hipoglucemia durante las 40 semanas de duración del estudio. No requiere de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, aunque en casos muy avanzados en ficha técnica se recomienda precaución en su uso[40].

TRATAMIENTO DE LA DM2 EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

Entre los pacientes con DM2 es muy frecuente la esteatosis hepática no alcohólica (NASH), especialmente relacionada con la obesidad. Según estudios poblacionales en nuestro medio, al menos un 37 % de los pacientes con DM2 tienen NASH[41] y afecta entre un 25-30 % de las personas con obesidad sin diabetes[42]. El marcador de riesgo es la aparición y progresión de la fibrosis que puede desembocar en un carcinoma hepático (hasta un 25 % de los NASH podrán desarrollar una cirrosis hepática y, de estos, anualmente un 1,5 % tendrán un carcinoma hepatocelular).

Respecto al tratamiento del NASH, en la actualidad se están desarrollando varias familias de fármacos con distintos mecanismos de acción que pueden llegar a ser complementarios. Destacaremos los agonistas incretínicos (especialmente los duales), los moduladores de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (moduladores PPAR), los inhibidores de la apoptosis, los moduladores metabólicos y lipídicos, los moduladores inmunológicos, los antinflamatorios-antifibróticos y los que actúan sobre la disponibilidad de la glucosa como los iSGLT-2[43].

Actualmente existen evidencias de la eficacia de varias familias de antidiabéticos sobre el NASH:

- Pioglitazona: en 2007 se publicó la primera revisión Cochrane, que no fue concluyente[44]. Desde entonces han surgido 17 metaanálisis que sí apoyan el uso de este fármaco en la esteatosis hepática por su efecto reductor de las transaminasas, la inflamación, el grado de esteatosis y la mejora de la histología hepática tanto en personas con DM como sin DM[45].
- Incretinas: consiguen mejorar varios de los aspectos del NASH. Actualmente hay 10 metaanálisis favorables con arGLP-1[46]. Con los arGIP/GLP-1 duales no se han publicado aún metaanálisis, pero sí siete ensayos clínicos con resultados positivos[47].
- iSGLT-2: recientemente se han publicado 15 metanálisis que demuestran que el uso de estos fármacos se acompaña de una reducción de los enzimas hepáticos, la grasa visceral y subcutánea, reduciendo además la esteatosis hepática[48,49].

En la actualidad, mientras no finalice la investigación sobre nuevos fármacos, la evidencia disponible recomienda tratar a los pacientes con DM2 y NASH con pioglitazona, arGLP-1 o iSGLT-2 tal como recoge el algoritmo de la redGDPS.

RECOMENDACIÓN DE LOS arGLP-1 ORALES EN PACIENTES CON MAL CONTROL GLUCÉMICO

Dentro de las opciones terapéuticas a utilizar dependiendo del grado de control glucémico, se ha incorporado el uso de los arGLP-1 orales en el segundo escalón del tratamiento farmacológico tras metformina, debido a que en los estudios de desarrollo clínico de semaglutida oral se ha observado su elevada eficacia tanto en bajada de HbA1c como de peso.

La reducción de HbA1c con la dosis de 14 mg/día de semaglutida oral osciló entre el 1-1,5 %, en pacientes con una HbA1c al inicio en torno al 8 %, y la reducción de peso osciló entre 3,7-5 kg[50-53].

En estudios comparativos frente a empagliflozina[51], sitagliptina[52] y liraglutida[53], consiguió mayores descensos de HbA1c y de peso que todos ellos con la dosis de 14 mg/día.

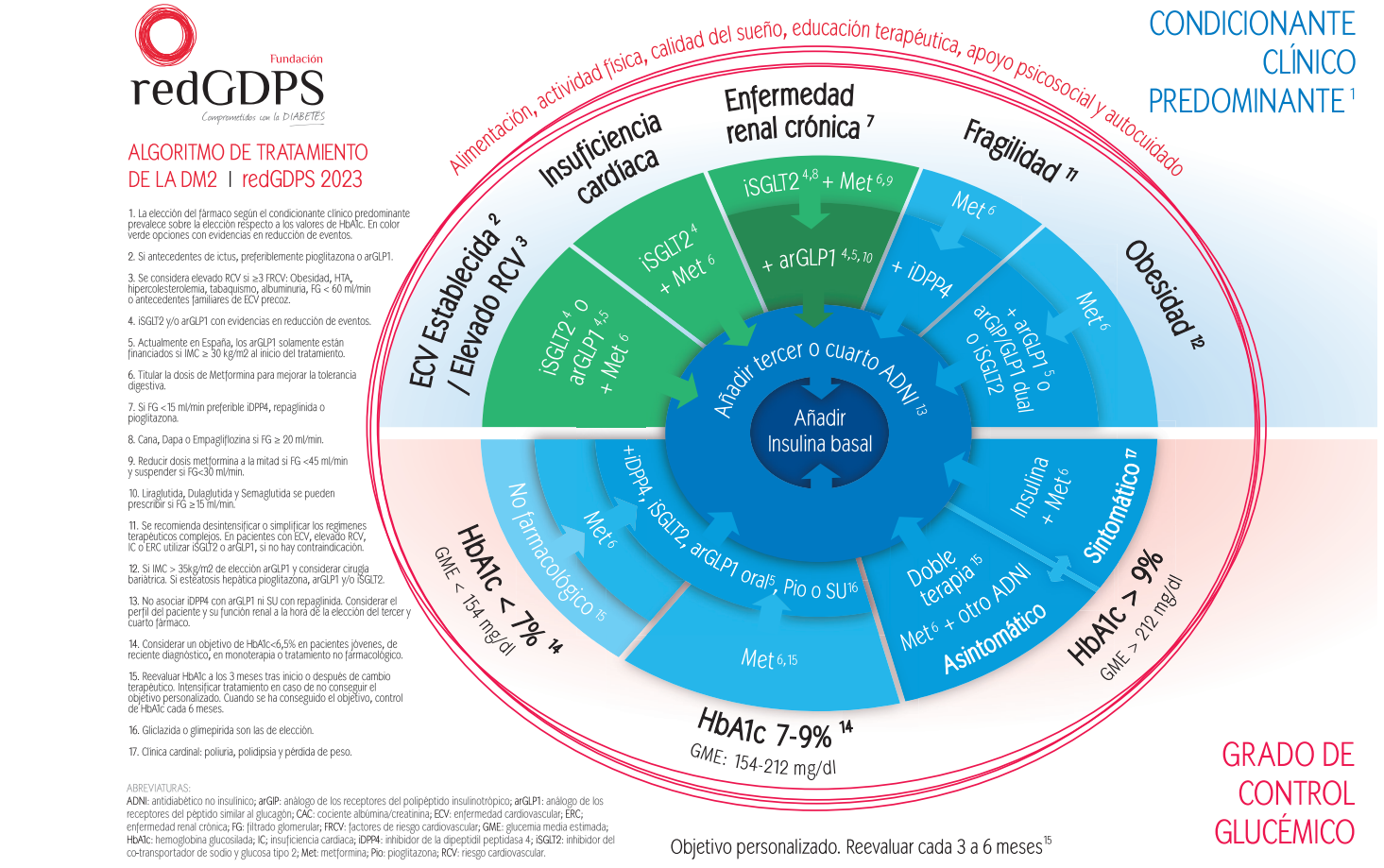
En un ensayo clínico prospectivo con semaglutida 14 mg/día, con un seguimiento medio de 16 meses, realizado en pacientes

con DM2 y un elevado riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular o renal establecidas, se observó una reducción en la mortalidad por cualquier causa[54].

Teniendo en cuenta su elevada potencia en bajada de HbA1c y de peso, juntamente con la ventaja de su administración por vía oral, nos hace considerar que es una buena alternativa a utilizar en el segundo escalón del tratamiento farmacológico de pacientes con DM2 con un control glucémico insuficiente.

Debemos considerar que en España la financiación de los arGLP-1 por el Sistema Publico de Salud está restringida a pacientes con DM2, obesidad (IMC ≥ 30 kg/m^2) y un control glucémico insuficiente con tratamiento previo.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la redGDPS 2023.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orozco-Beltran, D; Guillen-Molla, A, Cebrian AM, Pomares FJ, Sanchez E, Garrido A, Quesada JA, Carratala MC, Gil-Guillen V. Evolucion de la mortalidad por diabetes mellitus en Espana: analisis del periodo 1998-2013. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(6):433-443.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786.
3. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2023 Apr 6;381:e074068.

4. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S,Hao Q, et al. Sodium-glucose transport protein 2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2021;372:m4573.
5. Erratum in: Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. [No authors listed] BMJ. 2022 Jan 18;376:o109.
6. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1):S41-S48.
7. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm e2023 Update. Endocrine Practice 29 (2023) 305e340.
8. Fuentes B, Amaro S, Alonso de Leciñana 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 (Engl Ed). 2021;36(4):305-323.
9. Goldenberg RM, Cheng AYY, Fitzpatrick T, Gilbert JD, Verma S, Hopyan JJ. Benefits of GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) Receptor Agonists for Stroke Reduction in Type 2 Diabetes: A Call to Action for Neurologists. Stroke. 2022;53(5):1813-1822.
10. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós JF, en nombre de la redGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. Diabetes Práctica 2014;5:18-21.
11. Artola S. Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. Diabetes Práctica 2017;08(02):49-96.
12. Mata M, Artola S, Díez J, Ezkurra P, Franch J, García-Soidan FJ. 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.
13. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1094.
14. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2099.
15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
16. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617.
17. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019;139:2022-31.
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
19. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al.; the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127.
20. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; 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. Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801.
21. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, *et al*. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol.2021;9:653-662.
22. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2022;4 2(3):233-264.
23. Ficha técnica de Forxiga. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_es.pdf
24. Ficha técnica de Invokana. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_es.pdf
25. Ficha técnica de Jardiance. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_es.pdf
26. Ficha técnica de Steglatro. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_es.pdf
27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.
28. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
29. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.
30. Goldman A, Fishman B, Twig G, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, Moshkovits Y, et al. The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among older adults (≥75 years): a retrospective, pharmacovigilance study. Cardiovasc Diabetol. 2023 Jan 24;22(1):16.
31. Riddle MC, Gerstein HC, Xavier D, Cushman WC, Leiter LA, Raubenheimer PJ, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Apr 23;106(5):1345-1351.
32. Boustani MA, Pittman I 4th, Yu M, Thieu VT, Varnado OJ, Juneja R. Similar efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes aged ≥65 and <65 years. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):820-8.
33. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. Diabetes Obes Metab. 2021; Suppl 3:5-29. doi: 10.1111/dom.14496. PMID: 34310013.

34. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul;398(10295):143-155. Erratum in: Lancet. 2021 Jul 17;398(10296):212.

35. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515.

36. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, Bray R, Rodríguez A. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021 Aug 14;398(10300):583-598.

37. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, Aizenberg D, Wynne AG, Riesmeyer JS, Heine RJ, Wiese RJ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824.

38. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodríguez A. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):534-545.

39. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):205-216.

40. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20220915156773/anx_156773_es.pdf [consultado el 01/05/2023].

41. Caballería L, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(1):24-32.

42. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract. 2022 May;28(5):528-562.

43. Kumar J, Memon RS, Shahid I, Rizwan T, Zaman M, Menezes RG, Kumar S, Siddiqi TJ, Usman MS. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. Dig Liver Dis. 2021;53(1):44-51.

44. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD005166.

45. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:615409.

46. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(1):23-31.

47. Muzurović EM, Volčanšek Š, Tomšić KZ, Janež A, Mikhailidis DP, Rizzo M, Mantzoros CS. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide/Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity/Metabolic Syndrome, Prediabetes/Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Current Evidence. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2022 27:10742484221146371.

48. Wei Q, Xu X, Guo L, Li J, Li L. Effect of SGLT2 Inhibitors on Type 2 Diabetes Mellitus With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:635556.

49. Coelho FDS, Borges-Canha M, von Hafe M, Neves JS, Vale C, Leite AR, Carvalho D, Leite-Moreira A. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver parameters and steatosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev. 2021;37(6):e3413.

50. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al.; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019 Sep;42(9):1724-1732.

51. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al.; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2272-2281.

52. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al.; PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480.

53. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50.

54. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Aug 29;381(9):841-851.