Nuevo algoritmo de redGDPS 2026: de la glucemia al paciente

AUTORES

Francisco Javier García Soidán
Médico de familia del Centro de Salud de Porriño, Pontevedra

Sara Artola Menéndez
Médico de familia del Centro de Salud José Marvá, Madrid

Luis Ávila Lachica
Médico de familia. UGC Vélez Norte, Centro de Salud Almáchar, Málaga

Óscar Baró Pato
Médico de familia del Consultorio de Hoyo de Manzanares, Madrid

Nuria Casado Pradas
Médica de familia. EAP Badalona 8-10 Nova Lloreda, Badalona Serveis Assistencials, Barcelona

Carlos Hernández Teixidó
Médico de familia del Centro de Salud de Burguillos del Cerro, Badajoz

Noelia Sanz Vela
Enfermera de familia del Centro de Salud Galapagar, Madrid

Inés Mera Gallego
Farmacéutica comunitaria adjunta especialista en diabetes, Zaragoza

Enrique Carretero Anibarro
Médico de familia del Centro de Salud Puente Genil 1, Córdoba

Revisores: Ana Cebrián Cuenca, Ane Urbina Juez, Ángeles Álvarez Hermida, Belén Benito Badorrey, Carlos Gómez Ruiz, Chema Fernández Lacín, Diego Murillo García, Domingo Orozco Beltrán, 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, Francisco Javier Cornejo Martín, Juan Martínez Candela, Julio Sagredo Pérez, Laura Romera Liébana, Lourdes Barutell Rubio, Lourdes Carrillo Fernández, Gustavo Mora Navarro, Manuel Ruiz Quintero, M.ª del Rosario Serrano Martín, Margarita Alonso Fernández, Jorge Navarro Pérez, Olga Gómez Ramón, María Josep Barceló Picorell, Pedro Muñoz Cacho, Pilar Roura Olmeda, Rosario Iglesias González, Xavier Cos Claramunt, Xavier Mundet Tudurí, Javier Díez Espino, Patxi Ezkurra Loiola, Joan Barrot de la Puente, Manel Mata Cases y Josep Franch Nadal.

RESUMEN

La actualización del algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de la redGDPS 2026 integra los avances más recientes en evidencia científica y práctica clínica, orientados hacia una medicina personalizada y basada en la protección cardiovascular, renal y metabólica. Este nuevo esquema prioriza los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y los agonistas duales GIP/GLP-1 (arGIP/GLP-1) como fármacos de primera línea, junto con metformina, en personas con DM2 y condicionantes clínicos como enfermedad cardiovascular establecida, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica u obesidad. Asimismo, se introducen criterios de intensificación terapéutica precoz para evitar la inercia clínica y se refuerza la importancia de la reevaluación periódica y la individualización de los objetivos glucémicos, especialmente en pacientes con fragilidad. El documento actualiza, además, el papel de la obesidad, la enfermedad hepática metabólica y la fragilidad como determinantes de la elección terapéutica, incorporando un enfoque integral centrado en la persona. Este algoritmo constituye una herramienta práctica para los profesionales sanitarios que trabajan en Atención Primaria y en equipos multidisciplinares, adaptada a la realidad clínica actual y alineada con las recomendaciones internacionales más recientes.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, algoritmo terapéutico, redGDPS, inhibidores SGLT-2, agonistas GLP-1, agonistas duales GIP/GLP-1, fragilidad, enfermedad renal crónica, obesidad.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, therapeutic algorithm, redGDPS, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, dual GIP/GLP-1 agonists, frailty, chronic kidney disease, obesity.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se basa en cuatro pilares básicos que son la alimentación, el ejercicio, la educación terapéutica y la terapia farmacológica, todos ellos son necesarios para alcanzar los objetivos de buen control y reducción del desarrollo de complicaciones agudas y crónicas, que son las causantes del aumento de la morbilidad, la mortalidad y el deterioro de la calidad de vida de las personas con diabetes. Por ello se debe realizar un abordaje holístico, multifactorial e individualizado en cada persona según su estado vital.

En la toma de decisiones, los clínicos han de considerar las comorbilidades, las complicaciones, el objetivo de control y las preferencias del paciente, así como los beneficios y riesgos basados en la evidencia de cada opción terapéutica, todo lo cual hemos intentado condensar en esta nueva actualización del algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS 2026.

MANEJO DEL ALGORITMO

En primer lugar, recomendamos realizar una valoración de la situación de todos los pacientes e iniciar intervenciones encaminadas a mejorar el estilo de vida: alimentación y actividad física, calidad del sueño, educación terapéutica, apoyo psicosocial y autocuidado.

Simultáneamente, analizaremos si el paciente presenta algún condicionante clínico (enfermedad cardiovascular establecida, elevado riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, obesidad, enfermedad hepática metabólica o fragilidad) con el fin de iniciar el tratamiento farmacológico más apropiado. En caso de presentar más de un condicionante se debe priorizar la elección de los fármacos para el tratamiento de izquierda a derecha (parte superior del algoritmo), ya que los supuestos con fondo verde han demostrado evidencia en reducción de eventos. Debemos tener en cuenta que la elección del fármaco según condicionante prevalece sobre los valores de HbA1c.

En aquellos casos en que el paciente no presente ningún condicionante, la elección del tratamiento se realizará dependiendo de las cifras de HbA1c. Se recomienda actuar de manera diferente si el valor inicial de la HbA1c es menor o mayor de 8,5 %, tal y como aparece en la parte inferior del algoritmo.

Dado que la DM2 es una enfermedad crónica y progresiva, será precisa una reevaluación periódica tanto de los objetivos como de la posible aparición de complicaciones, que nos harán modificar el tratamiento, ajustándolo a la evolución de la enfermedad.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA O ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DM2

El abordaje terapéutico de la DM2 en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (ECV) o alto riesgo cardiovascular (RCV) ha evolucionado hacia una estrategia que prioriza los fármacos con beneficios cardiovasculares demostrados, integrando control glucémico y protección vascular para reducir complicaciones mayores y mejorar la supervivencia a largo plazo.

Se diagnostica ECV cuando existe una evidencia clara de afectación aterosclerótica en órganos diana. Incluye la cardiopatía isquémica (infarto de miocardio —IAM—, angina estable o inestable, revascularización coronaria o lesiones coronarias significativas en pruebas de imagen), la enfermedad cerebrovascular (ictus, accidente isquémico transitorio) y la enfermedad arterial periférica (claudicación intermitente, revascularización o amputación de causa vascular). Asimismo, la presencia de ateromatosis significativa documentada en estudios de imagen. Se considera que un paciente con diabetes presenta RCV elevado cuando cumple tres o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular (FRCV): obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, enfermedad renal crónica (FG < 60 ml/min) o antecedentes familiares de ECV precoz.

Tomando como referencia el algoritmo redGDPS 2023[1], en esta actualización del 2026 se mantiene la recomendación de usar inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) y agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1) con evidencias en reducción de eventos cardiovasculares (CV) y se introduce un nuevo grupo terapéutico: los agonistas duales (arGIP/GLP-1).

Estas familias farmacológicas han demostrado en estudios cardiovasculares reducir eventos mayores (MACE), mortalidad total y CV, IAM e ingresos por insuficiencia cardíaca (IC)[2,3,4,5,6,7]. Ensayos recientes (SURPASS-CVOT) confirman que tirzepatida es, al menos, tan cardioprotector como otros arGLP-1[8]. Por ello, el nuevo esquema insiste en añadir siempre, un iSGLT-2, un arGLP-1 o un arGIP/GLP-1, con evidencia en reducción de eventos, al tratamiento con metformina (MET) en pacientes con DM2 y ECV o alto RCV, incluso si la hemoglobina glicada (HbA1c) no está muy elevada. En concreto, guías recientes (ADA/EASD, ESC) recomiendan la terapia combinada temprana: iSGLT-2, arGLP-1 o arGIP/GLP-1 más MET en todos los pacientes con ECV o con RCV alto.

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2026

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 **arGLP1** o **pioglitazona**.
3. Se considera **elevado RCV** si ≥3 FRCV: **Obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, FG < 60 ml/min** o **antecedentes familiares de ECV precoz**.
4. **iSGLT2, arGLP1** o **arGIP-GLP1 con evidencias** en reducción de eventos.
5. Actualmente en España, los **arGLP1** solamente están **financiados** en **tratamiento combinado si IMC ≥ 30 kg/m²**.
6. **METFORMINA: Añadir o mantener para optimizar control glucémico. Titular** la dosis de metformina para mejorar la tolerancia digestiva. **Reducir** dosis metformina a la **mitad si FG <45 ml/min** y **suspender si FG<30 ml/min**.
7. Si **FG <15 ml/min** preferible **iDPP4** (ajustar dosis), **repaglinida, pioglitazona** o **insulina**.
8. **Cana, dapa** o **empagliflozina** si **FG ≥ 20 ml/min**.
9. **Semaglutida** y **dulaglutida** se pueden prescribir **si FG ≥15 ml/min**.
10. Si **IMC > 35kg/m² considerar cirugía bariátrica**.
11. **Canagliflozina 300** es el iSGLT2 con **mayor** potencia en **reducción de HbA1c y de peso**.
12. Se recomienda desintensificar o **simplificar los regímenes terapéuticos** complejos. En pacientes con **ECV, IC o ERC se deben utilizar iSGLT2 o arGLP1, si no hay contraindicación**.
13. **No asociar iDPP4 con arGLP1 o arGIP-GLP1; ni SU con repaglinida**. Considerar el perfil del paciente 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**.
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 grave: **poliuria, polidipsia** y **pérdida de peso** no explicable. Medir **cetonuria** e investigar **desencadenantes**: Corticoterapia, infecciones, neoplasias… La **insulinización puede ser transitoria**.

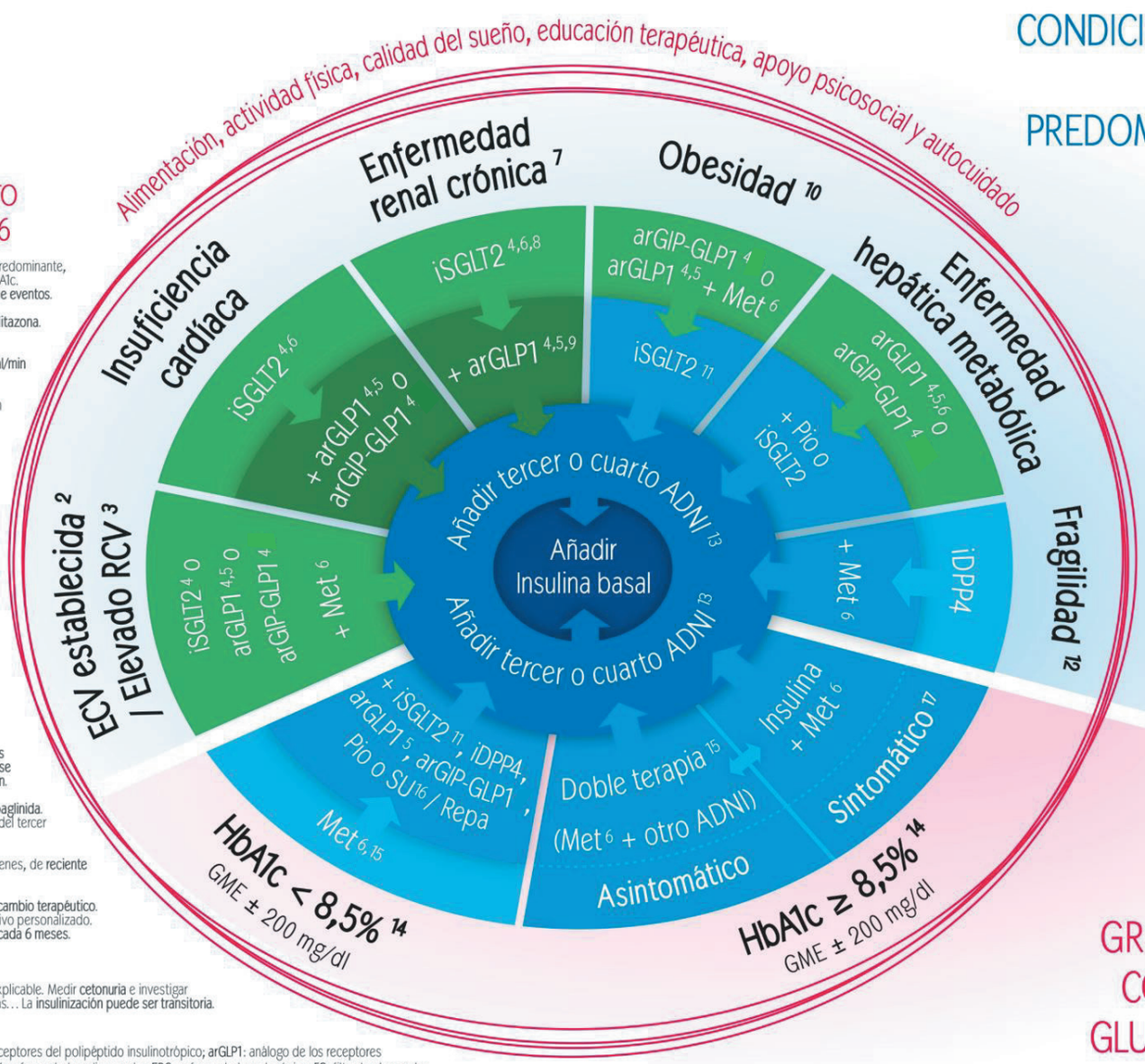


Tabla objetivos
Algoritmos específicos
Publicación

ABREVIATURAS:
ADNI: antidiabético no insulínico; **arGIP**: análogo de los receptores del polipéptido insulinotrópico; **arGLP1**: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; **DM2**: diabetes tipo 2; **ECV**: enfermedad cardiovascular; **ERC**: enfermedad renal crónica; **FG**: filtrado glomerular; **FRCV**: factores de riesgo cardiovascular; **GME**: glucemia media estimada; **HbA1c**: hemoglobina glucosilada; **HTA**: hipertensión arterial; **IC**: insuficiencia cardiaca; **iDPP4**: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; **IMC**: índice de masa corporal; **iSGLT2**: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; **Met**: metformina; **Pio**: pioglitazona; **RCV**: riesgo cardiovascular; **Repa**: repaglinida; **SU**: Sulfonilureas.

© redGDPS · Actualizado: Enero 2026

Diabetes práctica 2025; 16(04):107-139. doi: 10.52102/diabet/pract.2025.4.art2

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO INDIVIDUALIZADO EN DM2 redGDPS 2026

1. Reevaluar la **HbA1c cada 3 meses si no se alcanza el objetivo** de control personalizado; y **cada 6 meses** si el paciente **está en objetivo**.
2. En pacientes con algún **condicionante clínico,** se dará prioridad a los tratamientos con evidencias, **independiente de cualquier nivel de HbA1c**.
3. Es de especial importancia alcanzar un objetivo **HbA1c < 6,5%** durante el **primer año** y **mantenerlo** siempre que se controle **sin hipoglucemias**.
4. La **fragilidad** viene determinada, entre otros, por el deterioro funcional y/o cognitivo; debe establecerse un **objetivo flexible en torno a 7,5-8,5%** con **especial vigilancia** en pacientes tratados **con insulina o SU**.
5. En pacientes con esperanza de **vida limitada, NO hay objetivo de HbA1c**. Se debe dar prioridad a la calidad de vida y evitar síntomas.

DURACIÓN DE LA DM2, FRAGILIDAD O COMPLICACIONES	HbA1c[1]
RECIENTE DIAGNÓSTICO: SIN Fragilidad NI complicaciones[2]	<6,5%[3]
SIN FRAGILIDAD CON: • Larga evolución (>10 años) SIN Complicaciones • >75 años	≤7%
FRAGILIDAD MODERADA-GRAVE[4]: Deterioro cognitivo y/o Limitación funcional	7,5 - 8,5%
FRAGILIDAD MUY GRAVE[5] o esperanza de vida limitada	Evitar síntomas (Hipoglucemia o hiperglucemia)

OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA (MCG)[1] redGDPS 2026

*Incluye porcentaje de valores > 250 mg/dL.

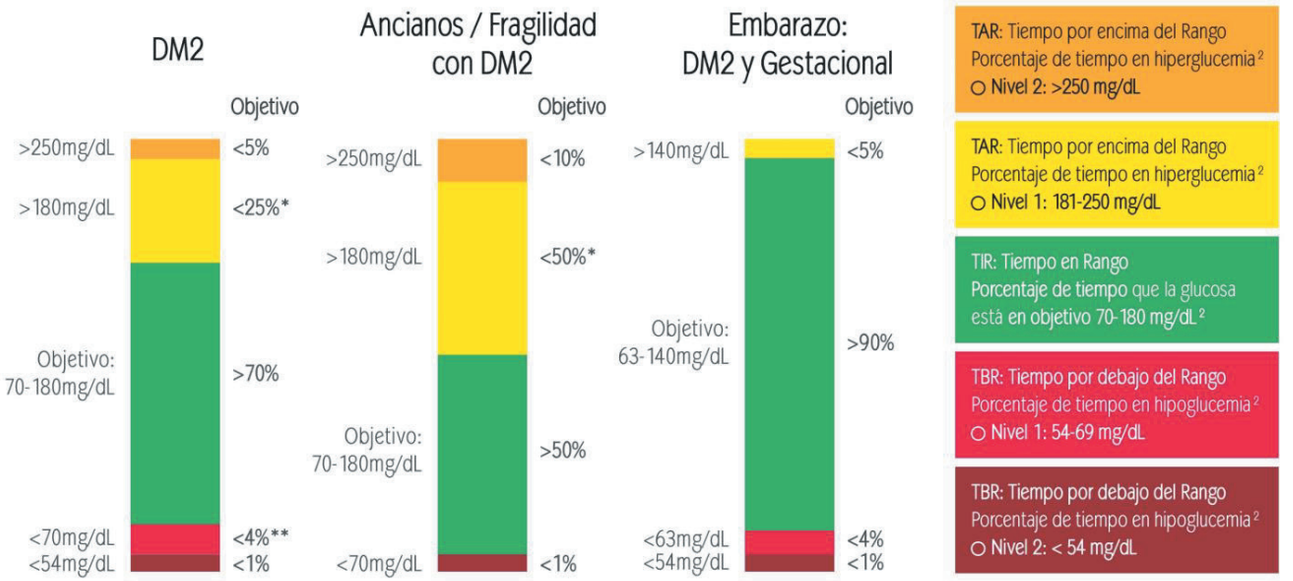
**Incluye porcentaje de valores < 54 mg/dL.

1. Modificado de Battelino T y cols. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019 Aug;42(8):1593-1603.

2. Bellido V, et al. Time-in-range for monitoring glucose control: Is it time for a change? Diabetes Res Clin Pract. 2021 Jul;177:108917.

Tabla objetivos
Algoritmos específicos
Publicación

© redGDPS · Actualizado: Enero 2026



Las últimas recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA)[9], de administraciones públicas como la U.S. Food and Drug Administration (FDA)[10] y evidencia recientemente publicada[11,12,13,14] sustentan el mensaje del papel cardioprotector de los iSGLT-2 y arGLP-1.

En conjunto, la evidencia científica disponible justifica que el algoritmo 2026 refuerce el uso prioritario de iSGLT-2, arGLP-1 y arGIP/GLP-1 añadidos a MET para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con DM2 con ECV o con alto RCV. Estos fármacos pasan a considerarse de primera línea junto a la MET, independientemente del valor de HbA1c. Por ejemplo, se añade de inicio empagliflozina, dapagliflozina y canagiflozina, un arGLP-1 (liraglutida, dulaglutida o semaglutida) o arGIP/GLP-1 (tirzepatida), al régimen inicial si no hay contraindicación, reflejando su eficacia en reducción de eventos cardíacos.

INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON DM2

En la actualidad, el tratamiento de la DM2 en personas con IC representa un importante desafío clínico, debido principalmente al aumento de su prevalencia, a su alta morbimortalidad y a las posibles interacciones farmacológicas y/o reacciones adversas de ambas patologías[15]. Con esta nueva actualización, lo que se pretende es simplificar todavía más esta elección.

Tomando como referencia el algoritmo de la redGDPS 2023[1], en esta nueva versión se mantiene la recomendación de usar como tratamiento farmacológico de elección los iSGLT-2 en combinación con metformina en caso de ser necesario optimizar el control glucémico de la persona. Como novedad de este algoritmo, se introduce la recomendación, como segundo eslabón el uso de los arGLP-1 o el arGIP/GLP-1.

Los iSGLT-2 continúan siendo el tratamiento de elección de la DM2 en pacientes con IC independientemente de la fracción de eyección, de las comorbilidades y de la HbA1c que presenten. Los iSGLT-2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) presentan evidencia cientifica en la reduccion de eventos cardiovasculares, de hospitalizaciones por causa de la IC y de mortalidad por causa de enfermedades cardiovasculares (ECV)[16-20], lo que justifica que mantengan el primer puesto farmacológico en este condicionante clínico.

Asimismo, guías como la American College of Cardiology/ American Heart Association/ Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFA)[21] o la Asociación Americana de Diabetes (ADA)[22] recomiendan su prescripción en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular o en IC tanto para el manejo de la glucemia como para prevenir hospitalizaciones por esta causa.

Por otro lado, los arGLP-1 y arGIP/GLP-1 se introducen como segundo escalón de tratamiento de la DM2 en pacientes con IC en el caso de no ser suficiente los iSGLT-2 (con o sin metformina). Estudios como el STEP-HFpEF[23], para el caso de arGLP1, y el estudio SUMMIT[24], para arGIP/GLP1, han demostrado beneficios tanto para el control de la glucemia como para la reducción de síntomas de la IC, independientemente de la HbA1c, en pacientes con DM2 e IC sintomática con fracción de eyección preservada y obesidad.

Asimismo, la ADA[22] ya recomienda la prescripción de los arGLP-1 en pacientes con DM2 e IC sintomática con fracción de eyección preservada y obesidad. Habrá que esperar a futuros estándares de la ADA para ver si incluyen la recomendación de arGIP/GLP1 debido a que los estudios son recientes (ya includios en la recomendación de 2026).

Por todo ello, la evidencia científica disponible hasta el momento justifica que en esta nueva actualización del algoritmo se consolide como tratamiento de elección en pacientes con DM2 e IC los iSGLT-2 (con o sin metformina), seguidos de arGLP-1 o arGIP/GLP-1, en caso de ser necesario.

Para más información sobre IC en pacientes con DM2 se debe consultar el algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con DM2 de la redGDPS[25].

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON DM2

La enfermedad renal crónica (ERC) es el punto final de una serie de patologías que afectan al parénquima renal de forma crónica e irreversible.

La diabetes es la causa más común de la insuficiencia renal que requiere trasplante de riñón o diálisis en España y en el mundo[26].

La importancia de la ERC en las personas con diabetes se debe, por un lado, a la propia enfermedad y por otro, a la existencia de ECV asociada; en personas con ERC y diabetes, con respecto a la población general, dicha existencia va incrementándose según evoluciona la ERC hasta llegar a la enfermedad renal terminal, siendo la ECV la responsable de prácticamente la mitad de las causas de muerte en las personas con diabetes y ERC durante su etapa final[27].

Dicha asociación ha sido comentada en diversidad de artículos en los últimos años[28], mostrándose una asociación independiente y graduada entre una reducción estimada del FG y el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalización. Además, ECV y ERC comparten la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como: la edad, la obesidad, la hipertensión, la diabetes y la dislipemia[29,30].

El tratamiento de la ERC en pacientes con DM2, se debe centrar en la ralentización de la progresión del daño renal, en el control de los factores de riesgo cardiovascular y en el manejo de las complicaciones.

Atendiendo al algoritmo, para el tratamiento en este condicionantes clínico (ERC), actualmente se deben priorizar moléculas o grupos farmacológicos que hayan demostrado beneficio pronóstico, más allá del control glucémico. Así pues, en los pacientes con DM2 y ERC, se recomienda el uso de los iSGLT-2, dado su beneficio demostrado en la reducción de la progresión de la ERC y de los eventos CV en aquellos con una tasa FGe ≥ 20 ml/min/1,73 m². Además, los iSGLT-2 disminuyen el riesgo de IC, independientemente del control glucémico[31]. No obstante, en pacientes en tratamiento con metformina esta no se debe retirar, a menos que el FG sea < 30 ml/min.

En la revisión de un metaanálisis y un subanálisis del estudio DAPA-CKD, se ve cómo se analizan y demuestran que el beneficio a nivel renal es independiente del uso o no de metformina[32].

Del mismo modo, en la segunda línea de tratamiento se sugiere el uso de arGLP-1 con evidencia sólida de reducción del RCV y de la progresión de la ERC. La semaglutida destaca por ser el único arGLP-1 que cuenta con un estudio en pacientes con DM2 y ERC con un objetivo primario renal: el estudio FLOW. En este ensayo se evaluó el efecto de la semaglutida en pacientes tratados con o sin metformina, observándose en ambos grupos una reducción significativa del riesgo de empeoramiento de la función renal.[34]

OBESIDAD EN PACIENTES CON DM2: NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial y de gran impacto, porque no solo empeora el control glucémico, sino que también se asocia a mayor riesgo cardiovascular, renal y metabólico. Por ello, en base a la evidencia científica se reconoce que los agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) y los agonistas duales GIP/GLP-1 (arGIP/GLP-1) deben ser el tratamiento inicial, solos o en combinación con metformina, según el perfil del paciente[35].

En cuanto el efecto sobre la pérdida de peso en pacientes con obesidad sin diabetes, ensayos clínicos, como el programa STEP con semaglutida y el SURMOUNT con tirzepatida, han mostrado reducciones de peso de entre un 10 % y un 20 %[36,37]. Además, más allá de la reducción ponderal, estos agentes han demostrado beneficios en la HbA1c y, en el caso de semaglutida y tirzepatida, en la disminución de eventos cardiovasculares mayores[38].

La metformina sigue teniendo un lugar relevante en el tratamiento. Su eficacia, el bajo coste, su perfil de seguridad y la amplia experiencia clínica acumulada la mantienen como un fármaco de referencia. No obstante, en presencia de obesidad no es suficiente limitarse a su uso como primera opción. Por ello, se da el mismo rango a los arGLP-1 y arGIP/GLP-1 desde el inicio, reflejando la importancia de priorizar la pérdida de peso y la reducción de complicaciones metabólicas y cardiovasculares como objetivos terapéuticos centrales[35].

El papel de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) se mantiene en el algoritmo, a la hora de intensificar tratamiento, si es preciso. Su impacto sobre el peso es más modesto, pero aportan beneficios indiscutibles en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en la protección frente a la progresión de la enfermedad renal crónica[39]. Por ello, su uso en combinación con arGLP-1 o arGIP/GLP-1 es especialmente interesante, ya que permite un abordaje integral de la persona con DM2 y obesidad, maximizando la protección cardiovascular y metabólica[40,41].

Un aspecto que no se debe olvidar es la necesidad de un abordaje integral de la obesidad. Aunque la farmacoterapia ocupa un lugar importante, cuando la obesidad es el condicionante predominante, esta debe siempre complementarse con intervenciones sobre el estilo de vida: alimentación adecuada, actividad física adaptada, calidad del sueño, educación terapéutica y apoyo psicosocial[42]. La obesidad es una enfermedad crónica y recidivante, y su tratamiento requiere combinar herramientas farmacológicas y no farmacológicas para lograr resultados óptimos.[35-43] En la elección del fármaco hipoglucemiante se ha observado en la pérdida de peso una eficacia muy alta (semaglutida y tirzepatida), alta (dulaglutida y liraglutida), media (otros arGLP-1 e iSGLT-2) y neutra (metformina e iDPP-4)[40].

En definitiva, en el algoritmo se refuerza la importancia de la obesidad como condicionante decisivo en el manejo de la DM2, pero introduce un cambio relevante en la estrategia

farmacológica inicial: los arGLP-1 y arGIP/GLP-1 pasan a ocupar el mismo nivel que la metformina como opciones de inicio. Esta modificación se apoya en la mejor evidencia científica disponible y tiene como objetivo mejorar tanto el control glucémico como el pronóstico cardiovascular, renal y metabólico de las personas con DM2 y obesidad. Para los profesionales sanitarios este cambio implica replantear la práctica clínica, situando la pérdida ponderal como un objetivo prioritario desde el inicio del tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA EN PACIENTES CON DM2

El abordaje terapéutico de la enfermedad hepática metabólica (EHmet) se fundamenta principalmente en la modificación intensiva del estilo de vida. La intervención más eficaz es la reducción ponderal, lograda mediante la restricción calórica y el aumento de la actividad física. Según la guía de práctica clínica de la AASLD (2023), se recomienda una pérdida de peso del 5 % para disminuir la esteatosis, del 7 % para atenuar la inflamación hepática y del 10 % para inducir regresión de la fibrosis hepática. El ejercicio físico regular, adaptado a las capacidades individuales, aporta beneficios hepáticos y cardiometabólicos, incluso en ausencia de una reducción significativa del peso corporal[44].

El tratamiento farmacológico se reserva para pacientes con enfermedad progresiva.

Los arGLP-1, como la semaglutida, han evidenciado beneficios histológicos en EHmet, especialmente en pacientes con DM2 y obesidad. La semaglutida, en el ensayo ESSENCE, condujo a mejoras significativas en la fibrosis hepática y la resolución de la esteatohepatitis[45]. La tirzepatida, un agonista dual de los receptores GIP/GLP-1, también ha mostrado en el estudio SYNERGY-NASH reducciones significativas en el contenido de grasa y de las enzimas hepáticas durante 48-52 semanas de tratamiento[46].

Los iSGLT-2 desempeñan un papel importante en el tratamiento de la EHmet, especialmente en pacientes con DM2. Los ensayos controlados aleatorios y metaanálisis han demostrado que el tratamiento con iSGLT-2 se asocia con mejoras en la esteatosis hepática y reducciones en las enzimas hepáticas[47].

Asimismo, los agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) están siendo investigados como potenciales terapias para la EHmet. Los PPARα, como el fenofibrato, mejoran la β-oxidación de los ácidos grasos hepáticos y reducen la esteatosis hepática[48]. Los PPARγ, como la pioglitazona, mejoran la sensibilidad a la insulina y han demostrado su eficacia en la reducción de la esteatosis y la inflamación en la EHmet[49]. Los agonistas PPARβ/δ se encuentran en fase de investigación preclínica, mostrando resultados prometedores en la mejora de la sensibilidad a la insulina y la reducción de la lipogénesis hepática[50].

FRAGILIDAD EN DM2

La fragilidad no es un simple correlato de la edad. La pérdida de la reserva fisiológica del paciente que conlleva la fragilidad hace que el manejo de la DM2 se vea condicionada por las comorbilidades, la polifarmacia y una menor esperanza de vida[51]. Además, el riesgo de hipoglucemias sobre pacientes vulnerables hace que debamos ser especialmente cuidadosos a la hora de pautar fármacos con riesgo de hipoglucemia. En consonancia con lo anterior, la fragilidad debe ser un componente de revisión rutinaria en las personas con DM2, y los objetivos glucémicos y los tratamientos farmacológicos deben modificarse consecuentemente[52].

En la anterior versión del algoritmo de 2023 se incluía la fragilidad como condicionante clínico a valorar, siendo la metformina la primera opción terapéutica seguida de los iDPP-4.[53] En esta nueva versión, se altera el orden de prescripción dejando los iDPP-4 como primera opción farmacológica en personas con DM2 y fragilidad.

El criterio clave en pacientes frágiles es la seguridad farmacológica y su tolerabilidad. Además, el objetivo debe centrarse en preservar la funcionalidad, priorizando un bajo riesgo de hipoglucemia, evitando el sobretratamiento y minimizando el riesgo de inducir sarcopenia. Los iDPP-4 destacan por su excelente tolerabilidad, fácil posología, baja incidencia de efectos adversos y su posibilidad de empleo en diferentes estadios de enfermedad renal ajustando la dosis.[54] El uso de fármacos como iSGLT-2 o arGLP-1 debe plantearse, siempre que no haya contraindicación, en personas con eventos cardiovasculares previos, con insuficiencia cardíaca o con enfermedad renal crónica. Sus beneficios cardiovasculares han sido ampliamente demostrados, sin embargo, su recomendación en pacientes frágiles es, en ocasiones limitada, y se deriva de estudios en población geriátrica.[55,56] Esto no implica que los iSGLT-2 y arGLP-1 no deban ser empleados en población frágil, sino que la individualización terapéutica debe ser aún más estricta en esta población atendiendo al grado de fragilidad y a los posibles beneficios que aporten los fármacos.

Se mantiene, por otro lado, la recomendación de desintensificar y simplificar los regímenes terapéuticos complejos. De esta manera se reduce el riesgo de hipoglucemia y de polifarmacia, así como una mejora en el cumplimiento terapéutico.[1] A medida que progresa la fragilidad y cambian los objetivos glucémicos, algunos fármacos deberán reducirse o discontinuarse.

PACIENTE CON HbA1C < 8,5 %: DEL ESCALONAMIENTO A LA INTENSIFICACIÓN PRECOZ

En el algoritmo de 2023, los pacientes con HbA1c < 9 % eran tratados siguiendo una estrategia escalonada. El inicio con metformina era la norma, y si no se alcanzaban los objetivos se añadía progresivamente un segundo agente, como iDPP-4, iSGLT-2, arGLP-1 o pioglitazona. La insulinización quedaba reservada para cifras más altas o para el fracaso de combinaciones sucesivas. Este planteamiento reflejaba todavía la lógica clásica de progresar paso a paso en función de la HbA1c[22].

En la versión de 2026, el esquema se modifica al establecer un umbral más definido en 8,5 % de HbA1c. Por debajo de este valor se recomienda priorizar la intensificación precoz en lugar de mantener la estrategia escalonada clásica[57]. En pacientes de reciente diagnóstico, debe alcanzarse un objetivo de HbA1c <6,5 % durante el primer año, siempre que no aparezcan hipoglucemias. Este planteamiento se apoya en el fenómeno del *legacy effect* o "memoria metabólica", descrito en grandes estudios clínicos, según el cual un control intensivo temprano se asocia a una reducción sostenida de complicaciones micro y macrovasculares, incluso años después[57]. Cuando es necesario recurrir a combinaciones, estas se plantean habitualmente sobre la base de metformina, asociando un iSGLT-2, un arGLP-1 o incluso un agonista dual GIP/GLP-1[22,58]. Este cambio no responde solo a la mayor eficacia de estas familias para reducir la HbA1c, sino también a su valor añadido: contribuyen a la pérdida de peso, presentan un riesgo muy bajo de hipoglucemias y, de forma destacada, han demostrado beneficios cardiovasculares y renales en múltiples ensayos clínicos[59-65].

El algoritmo de 2026 con HbA1c < 8,5 %:

- En pacientes sin fragilidad de más de 10 años de evolución y/o más de 75 años se recomienda mantener objetivos de control de HbA1c < 7 % con el objetivo de disminuir complicaciones micro y macrovasculares, siempre que evitemos la aparición de hipoglucemias.
- En pacientes con fragilidad moderada o grave se recomienda un objetivo de HbA1c entre 7,5-8,5 %, priorizando la seguridad clínica y evitando tanto hipoglucemias como descompensaciones agudas. Para ello se aconseja limitar el uso de sulfonilureas e insulina y favorecer la simplificación de esquemas terapéuticos, con el fin de mejorar la adherencia y reducir el riesgo de hipoglucemia[66].

HbA1C ≥ 8,5 %: INTENSIFICACIÓN INMEDIATA Y ADAPTACIÓN A SITUACIONES ESPECIALES

Las familias de elección son nuevamente los iSGLT-2, arGLP-1 y arGIP/GLP-1, por su capacidad de mejorar tanto el control glucémico como los desenlaces cardiovasculares y renales[59-65]. La insulinización queda reservada para los casos con clínica cardinal. Con esta modificación se pretende reducir la inercia terapéutica, un fenómeno frecuente y bien documentado que retrasa la intensificación y se asocia a peores resultados clínicos.

El algoritmo también fija medidas concretas para garantizar que esta intensificación se realice de forma estructurada. En particular, destaca la necesidad de reevaluar la HbA1c cada 3 meses en pacientes que no han alcanzado el objetivo de control e intensificar el tratamiento si persiste la descompensación. Esta recomendación está alineada con los estándares internacionales de calidad asistencial[1,22].

Finalmente, el algoritmo insiste que, en pacientes con fragilidad muy grave o esperanza de vida limitada, no debe fijarse un objetivo numérico de HbA1c. En estos casos, la estrategia debe centrarse en preservar la calidad de vida y evitar síntomas de hiperglucemia, como poliuria, polidipsia o pérdida de peso. Ello implica adoptar un enfoque de desintensificación terapéutica, reduciendo regímenes complejos y limitando fármacos que puedan aportar más riesgos que beneficios[64,66].

BIBLIOGRAFÍA

1. García FJ, Mata M, Artola S, Díez J, Ezkurra P, Barrot J, Franch J. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. RedGDPS 2023. Diabetes práctica 2023;14(02):37-75.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
6. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K; 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. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185157.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
8. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato SD; SURPASS-CVOT investigators. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. Am Heart J. 2024 Jan;267:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2023.09.007. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37758044.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S207-S238. doi: 10.2337/dc25-S010. PMID: 39651970; PMCID: PMC11635050.
10. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus— evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD, 2008. Disponible en: https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8–30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic
11. Aristizábal-Colorado D, Corredor-Rengifo D. A decade of progress in type 2 diabetes and cardiovascular disease: advances in SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists - a comprehensive review. Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Jul 7;16:1605746. doi: 10.3389/fendo.2025.1605746. Erratum in: Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Aug 20;16:1663787. doi: 10.3389/fendo.2025.1663787. PMID: 40692593; PMCID: PMC12277171.
12. Nong K, Jeppesen BT, Shi Q, Agoritsas T. Medications for adults with type 2 diabetes: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2025 Aug 14;390:e083039. doi: 10.1136/bmj-2024-083039. PMID: 40813122.
13. Agarwal A, Mustafa R, Manja V, Agoritsas T, Macdonald H. Cardiovascular, kidney related, and weight loss effects of therapeutics for type 2 diabetes: a living clinical practice guideline. BMJ. 2025 Aug 14;390:e082071. doi: 10.1136/bmj-2024-082071. PMID: 40813129; PMCID: PMC12355350.
14. Sardà H, Genua I, Miñambres I. GLP-1 receptor agonists in obesity treatment: Effects on cardiometabolic variables and cardiovascular disease. Med Clin (Barc). 2025 Jul;165(1):106951. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2025.106951. Epub 2025 May 15. PMID: 40378625.
15. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023 Jan 18;118(17):3272-3287.
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2021 Jan 26;143(4):337-349.
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
21. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen A, Byun J, Deswal A, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline fort he Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2022 May, 79 (17):1757-1780.

22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care 2025; 48 (Supplement_1): S181-S206.

23. Kosiborod MN, Abildostrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med 2023; 389 (2):1069-1084.

24. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med 2025; 392:427-437.

25. Adán F, Franch J, Aranbarri I, Obaya JC, Barrot J, Pardo JL, et al. Nuevo algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes práctica 2025;16(01):1-33.

26. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al; ISN Global Kidney Health Summit participants. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. Lancet. 2017 Oct 21;390(10105):1888-1917. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30788-2

27. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012 Nov 10;380(9854):1662- 73. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6. Epub 2012 Sep 24. Erratum in: Lancet. 2013 Feb 2;381(9864):374.

28. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296- 305. doi: 10.1056/NEJMoa041031. Erratum in: N Engl J Med. 2008;18(4):4.

29. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation. 2006 Dec 19;114(25):2850-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688

30. Grupo de Trabajo de Diabetes, Endocrinología y Metabolismo / Grupo de Nefrourología de SEMERGEN. Recomendaciones SEMERGEN: Enfermedad Renal Crónica en personas con Diabetes Mellitus. Madrid: SEMERGEN; 2024. Disponible en: https://semergen.es/files/docs/grupos/nefrologia/recomendacionSemergenERC.pdf.

31. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. Diabetes Obesity & Metabolism. 2021 Feb;23(2):382-390. doi: 10.1111/dom.14226.

32. Beernink JM, Persson F, Jongs N, Laverman GD, Chertow GM, McMurray JJV, et al. Efficacy of Dapagliflozin by Baseline Diabetes Medications: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Study. Diabetes Care. 2023 Mar;46(3):602-607. doi: 10.2337/dc22-1514.

33. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al; for the FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2024;391(2):109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347.

34. Cornejo Martín FJ, Alonso Fernández M y Grupo de Trabajo de la redGDPS. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con diabetes mellitus 2. Diabetes Práctica. 2024. Disponible en: https://www.diabetespractica.com/articulo/735

35. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S167-S180. doi: 10.2337/dc25-S008. PMID: 39651976; PMCID: PMC11635032.

36. Wilding JPH, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity (STEP 1). N Engl J Med. 2021;384:989-1002.

37. Jastreboff AM, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity (SURMOUNT-1). N Engl J Med. 2022;387:205-216.

38. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375: 1834-1844.

39. Zelniker TA, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes. Lancet. 2019;393:31-39.

40. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2023. A consensus report by ADA and EASD. Diabetologia. 2023;66:1-34.

41. Carrillo L, Sagredo J y Grupo de Trabajo de la redGDPS. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y obesidad 2025 de la redGDPS. Diabetes práctica 2025: 16(02):35-68. doi: 10.52102/diabet/pract.2025.2.art3.

42. Sanz V, Aranbarri O y Grupo de Trabajo de la redGDPS. Algoritmo de tratamiento no farmacológico de las personas con diabetes mellitus tipo 2. Diabetes Práctica. 2024;15(04):135-169. doi: 10.52102/diabet/pract.2024.4.art3.

43. Bray GA, et al. Obesity as a chronic disease: pathophysiology and clinical management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11:641-654.

44. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2023 May 1;77(5):1797-835. Disponible en: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/05000/aasld_practice_guidance_on_the_clinical_assessment.31.aspx

45. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA, Kliers I, Østergaard L, Vanni D, et al. Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2024 Dec 1;60(11-12):1525. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11599791/

46. Tirzepatide Produces NASH Resolution and Decreases Fibrosis: Results from the SYNERGY-NASH Trial - American College of Gastroenterology [Internet]. Disponible en: https://gi.org/journals-publications/ebgi/rich_jul2024/

47. Lin J, Huang Y, Xu B, Gu X, Huang J, Sun J, et al. Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. BMJ [Internet]. 2025;389. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40467095/

48. Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol [Internet]. 2013;5(9):470-8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24073298/

49. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. New England Journal of Medicine [Internet]. 2010 May 6;362(18):1675-85. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0907929

50. Qiu YY, Zhang J, Zeng FY, Zhu YZ. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Pharmacol Res [Internet]. 2023 Jun 1;192. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37146924/

51. Sezgin D, O'Donovan M, Cornally N, Liew A, O'Caoimh R. Defining frailty for healthcare practice and research: A qualitative systematic review with thematic analysis. Int J Nurs Stud. 2019 Apr 1;92:16-26.

52. Mohd Zaquan MZA, O'Donovan M, Sezgin D, Moloney E, Rodríguez-Laso Á, Liew A, et al. Frailty and diabetes in older adults: Overview of current controversies and challenges in clinical practice Front Clin Diabetes Healthc. 2022 Aug 19;3:895313.

53. 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. Endocrine Practice. 2023 May 1;29(5):305-40.

54. Strain WD, Griffiths J. A systematic review and meta-analysis of the impact of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in biologically healthy older adults. British Journal of Diabetes. 2021 May 28;21(1):30-5.

55. Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Solerte SB, et al. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Apr 1;162.

56. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Hambling CE, Cos FX, Khunti K. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: A systematic review of approaches, rates and outcomes. Diabetes Obes Metab. 2019 Jul 1;21(7):1668-79.

57. Laiteerapong N; Ham SA; Gao Y; Moffet HH; Liu JY; Huang ES; Karter AJ. The Diabetes & Aging Study. Diabetes Care. 2019 Mar;42(3):416-426.

58. International Diabetes Federation. Global Clinical Practice Recommendations 2025. Brussels: IDF; 2025.

59. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

60. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657.

61. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.

62. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.

63. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, Mann JFE, Emerson SS, Poulter NR, Engelmann MDM, Ripa MS, Hovingh GK, Brown-Frandsen K, Bain SC, Cavender MA, Gislum M, David JP, Buse JB; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025 May 29;392(20):2001-2012.

64. Diabetes UK. End of Life Guidance for Diabetes Care. London: Diabetes UK; 2024.

65. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND). Lancet. 2019;394:121-30.

66. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S266-82.