

IMPACTO DE LOS ESQUEMAS DE SIMPLIFICACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INADECUADO CONTROL METABÓLICO: ESTUDIO PRAGMÁTICO EMPAREJADO

Fernando Carrera Viñoles¹ , Javier Rosendo¹ , Daniel Santiago¹ , Natacha Vilera¹ ,
Andreína Réquíz¹ , Paul Camperos¹ .

Resumen

Introducción: Al menos el 45 % de los pacientes con diabetes tipo 2 no logran controlar la glucemia, lo que genera tasas de morbilidad y mortalidad innecesariamente altas. Uno de los principales contribuyentes a un control glucémico adecuado es la adherencia a la medicación. Nos preguntamos si los FMD en combinación con insulinas basales, pueden ser una alternativa para realizar un "intensificación simple" en pacientes con diabetes tipo 2 y pobre control metabólico, apostando a la mayor adherencia del tratamiento y reduciendo la carga relacionada a la enfermedad, sin mostrar un impacto deletéreo sobre el control glucémico. **Objetivos:** comparar la efectividad de esquemas simples de intensificación vs la intensificación clásica basada en múltiples inyecciones diarias de insulinas en pacientes con diabetes tipo 2 y pobre control metabólico que acuden a la consulta de endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad entre enero - diciembre de 2022. **Materiales y Métodos:** estudio pragmático prospectivo no contemporáneo ajustado por emparejamiento a tres brazos de estudio. **Resultados y conclusiones:** la combinación de Insulinas basales con iSGLT2 es la alternativa terapéutica con mayor impacto para la reducción de la HbA1c adicionalmente, logra una mayor tasa de adherencia farmacológica y una menor tasa de eventos adversos, la combinación de insulinas basales + ARGLP1 es una alternativa muy similar para la reducción de HbA1c, pero además ofrece una importante reducción de IMC, CoV, TBR, TAR a expensas de un importante aumento del TIR, por lo que sugerimos considerar estos esquemas de tratamiento por encima del esquema basal - bolos. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 2-18.*

Palabras clave: Simplificación en diabetes, diabetes mellitus, AR-GLP1, ISGLT2, Basal - bolos.

IMPACT OF SIMPLIFICATION SCHEMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND INADEQUATE METABOLIC CONTROL: A PAIRED PRAGMATIC STUDY

Abstract

Introduction: At least 45% of patients with type 2 diabetes fail to control glycemia, which generates unnecessarily high morbidity and mortality rates. One of the main contributors to adequate glycemic control is medication adherence. We wonder if FMD in combination with basal insulins can be an alternative to perform a "simple intensification" in patients with type 2 diabetes and poor metabolic control, betting on greater adherence to treatment and reducing the burden related to the disease, without show a deleterious impact on glycemic control. **Objectives:** to compare the effectiveness of simple intensification schemes vs. classic intensification based on multiple daily insulin injections in patients with type 2 diabetes and poor metabolic control who attend the endocrinology clinic of the La Trinidad Teaching Medical Center between January and December 2022. **Materials and methods:** Non-contemporary prospective pragmatic study adjusted by matching to three study arms. **Results and conclusions:** the combination of basal insulins with SGLT2 is the therapeutic alternative with the greatest impact for the reduction of HbA1c. Additionally, it achieves a higher rate of pharmacological adherence and a lower rate of adverse events, the combination of basal insulins + ARGLP1 is a very similar alternative for the reduction of HbA1c, but also offers a significant reduction in BMI, CoV, TBR, ART at the expense of a significant increase in IRR, so we suggest considering these treatment schemes over the basal-bolus scheme. *Diabetes Actual, 2023; Vol 1 (1): 2-18.*

Keywords: Simplification in diabetes, diabetes mellitus, AR-GLP1, ISGLT2, Basal - bolus.

¹Centro Médico Docente la Trinidad, Servicio de Endocrinología. Caracas-Venezuela.

Correo de correspondencia: Dr. Fernando Carrera Viñoles, e-mail: Fernandojcv05@hotmail.com

Conflictos de interés: Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. No existen conflictos de interés.



INTRODUCCIÓN

Dada la naturaleza crónica y progresiva de la diabetes tipo 2 (DT2), la mayoría de las personas con DT2 se someten a una intensificación del tratamiento con el objetivo de garantizar un control glucémico adecuado y prevenir o retrasar las complicaciones a largo plazo¹. De acuerdo con las pautas de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), primero se deben implementar modificaciones en el estilo de vida, seguidas de medicamentos antidiabéticos orales (ADO)². Las terapias con insulina a menudo se agregan de manera escalonada cuando el control glucémico ha fallado con otros agentes, comenzando con insulina basal en combinación con ADO, con o sin un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA)². Si aún no se alcanzan los objetivos glucémicos, el tratamiento se intensifica aún más mediante el uso de una inyección de insulina premezclada, combinaciones de proporción fija (CPF) de insulina basal y un AR GLP-1 o un régimen de insulina basal-prandial o basal-bolus²⁻⁴. En algunos países, la última de ellas suele considerarse la opción de tratamiento final⁵.

La DT2 es de naturaleza muy heterogénea, habiéndose identificado varios subgrupos con predominio de la deficiencia de insulina, que representan el 20-25% de los casos recién diagnosticados en adultos⁶. Esto destaca que, además de formar parte de los regímenes de tratamiento multimodal para reducir la glucosa, la insulina sigue siendo relevante como terapia primaria⁷. La medición de la capacidad secretora de insulina también representa una herramienta potencial para adaptar las estrategias de tratamiento, particularmente en personas mayores (65 años de edad o más)^{8,9}.

Alcanzar y mantener los objetivos glucémicos se asocia con una reducción en el riesgo de desarrollar

complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo de la diabetes tipo 2^{10,11}. Sin embargo, muchas personas no logran una reducción adecuada de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), incluso cuando usan regímenes complejos de insulina¹¹⁻¹⁴. Los datos del mundo real muestran que aproximadamente el 25 % de las personas no alcanzan sus metas glucémicas deseadas cuando reciben tratamiento con insulina basal en bolo¹⁵.

La terapia con insulina puede incluir múltiples inyecciones diarias (MDI) y estrategias de insulina premezclada. Estos pueden representar planes de tratamiento complejos y ser difíciles de implementar para algunas personas, en particular las personas mayores, las frágiles o las que luchan con el autocontrol¹⁶. El control frecuente de la glucosa en sangre, la adaptación de múltiples dosis de insulina a la ingesta de alimentos y otras actividades diarias pueden contribuir a la complejidad del régimen. El aumento de la carga de tratamiento de tales regímenes tiene un impacto negativo en la adherencia al tratamiento y la calidad de vida (CdV) general^{17,18}. Tanto un aumento en los costos de atención médica como un control glucémico deficiente están asociados con una baja persistencia de MDI, lo que sugiere que una mayor adherencia puede conducir a mejores resultados^{5,19}. Además, la baja adherencia puede ser secundaria al miedo a la hipoglucemia²⁰. Se ha informado un mayor número de episodios de hipoglucemia, en cualquier forma, en personas con DT2 que reciben regímenes complejos que incluyen premezcla o insulina Prandial, en comparación con aquellos que reciben una estrategia de insulina basal más simple²¹. Además, aquellos que experimentan hipoglucemia en los primeros 6 meses del inicio de la insulina basal tienen un mayor riesgo de hospitalización y de interrupción de la terapia con insulina en comparación con los individuos que no tienen eventos hipoglucémicos²².

Se presta mucha atención clínica a la intensificación del tratamiento para proporcionar un buen control glucémico y limitar las complicaciones relacionadas con la hiperglucemia. Como resultado de la naturaleza progresiva de la DT2, el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo, como la enfermedad renal crónica (ERC) o la enfermedad cardiovascular (ECV), aumenta con la edad. Sin embargo, en personas mayores, donde el riesgo de hipoglucemia y sus consecuencias es alto, los costos de una reducción agresiva de la HbA_{1c} pueden superar los beneficios de un control estricto de la glucemia sobre estas complicaciones y pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia, el aumento de peso y la carga del tratamiento^{23,24}. La hipoglucemia no solo se asocia con dificultades en la adherencia y una calidad de vida reducida, sino que también puede generar un gasto significativo en el sistema de atención médica²⁵⁻²⁷.

El nuevo milenio ha traído una nueva era al tratamiento de la diabetes tipo 2, con un aumento en el número de terapias disponibles²⁸. Al mismo tiempo, los agentes reguladores han exigido a las empresas farmacéuticas que demuestren la seguridad cardiovascular (CV) de estos nuevos agentes hipoglucemiantes (ADO), lo que ha dado lugar a un gran número de ensayos de resultados cardiovasculares (ECCV) finalizados²⁹ que han generado una gran cantidad de nueva información. Las declaraciones de posición de ADA/EASD^{2,30}, ECS/EASD³¹, AACE/ACE³² y muchos otros³³ son generalmente bastante complejos y, por lo tanto, aplicarlos a un paciente específico puede ser un desafío y llevar mucho tiempo.

Con base en la literatura reciente, creemos que esta complejidad se puede minimizar. Los avances recientes han llevado a la definición de una nueva familia de medicamentos que

denominan "Fármacos modificadores de la diabetes/enfermedad" (FMD). Los FMD son ADO que tienen estudios de seguridad CV [incluida la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y/o insuficiencia cardíaca (HF)] y/o efectos protectores renales demostrados en un gran ensayo clínico multicéntrico, multinacional, aleatorizado y controlado con placebo. De acuerdo con esta definición, la mayoría de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA) y los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2i) son FMD³⁴⁻⁴². El beneficio de los FMD se extiende mucho más allá de su efecto de control de la glucosa y también incluye la reducción de peso. Los FMD tienen un efecto reductor de la presión arterial; SGLT2i a través de su función en el riñón y GLP-1 RA probablemente a través de la reducción del peso corporal. Los AR GLP-1 también pueden mejorar las pruebas de función hepática. Lo que es más importante, los FMD ejercen fuertes efectos beneficiosos sobre el riñón y el corazón como resultado de estos y otros mecanismos aún desconocidos⁴³⁻⁴⁸. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 en diferentes subpoblaciones pueden beneficiarse de los FMD; por lo tanto, debemos esforzarnos por tratar a la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 con FMD, incluso aquellos sin factores de riesgo específicos. Esta definición hace que los enfoques de tratamiento sean más simples y, por lo tanto, más útiles en el entorno de atención primaria.

A pesar de la disponibilidad de tratamientos efectivos, al menos el 45 % de los pacientes con diabetes tipo 2 no logran controlar la glucemia, lo que genera tasas de morbilidad y mortalidad innecesariamente altas⁴⁹. Uno de los principales contribuyentes a un control glucémico adecuado es la adherencia a la medicación⁵⁰. Sin embargo, estudios previos informaron que la adherencia a los medicamentos antidiabéticos es generalmente

deficiente y, a menudo, no supera el umbral convencional del 80%⁴⁹. Una de las razones de la mala adherencia puede ser la complejidad de los regímenes de medicación y la carga de píldoras en la terapia de DT2: en los casos en que las modificaciones del estilo de vida (dieta y ejercicio) ya no son lo suficientemente efectivas, las pautas de tratamiento generalmente recomiendan la medicación antidiabética oral⁵¹. El tratamiento generalmente comienza con monoterapia, pero puede progresar a terapia doble o triple, y cada medicamento tiene un mecanismo de acción diferente para lograr efectos aditivos o sinérgicos. En última instancia, el tratamiento inyectable con insulina puede ser necesario para lograr un control glucémico adecuado⁵¹.

Las directrices recomiendan alcanzar los objetivos glucémicos individuales a través de la atención personalizada, utilizando la toma de decisiones compartida, que debe incluir una evaluación periódica de las circunstancias individuales de la persona^{2,30-32}. Existe la necesidad de encontrar un equilibrio entre los riesgos relativos de relajar los objetivos de glucosa mediante la simplificación de la terapia para reducir la glucosa y mantener un régimen complejo que podría aumentar la carga del tratamiento⁵². Esto es particularmente relevante cuando se consideran las comorbilidades relacionadas con la edad o aquellos que luchan con la adherencia. También es crucial que los profesionales de la salud (PS) participen en discusiones abiertas con las personas al evaluar esta atención personalizada, para garantizar que se respeten sus preferencias y aumentar la probabilidad de que el tratamiento se incorpore adecuadamente a la vida cotidiana de la persona^{53,54}. De hecho, el tratamiento de la diabetes no solo debe adaptarse al punto de atención, sino también a la situación personal actual del individuo⁵⁵⁻⁵⁷. Datos recientes demuestran que entre el 40 y 60% de los médicos especialistas en estados unidos no desintensifican los regímenes

complejos de tratamiento en diabetes tipo 2⁵⁸, de allí la importancia de demostrar el impacto de fármacos que han demostrado no solo un mejor control metabólico sino incluso reducción de eventos cardiovasculares y progresión de ERC.

En función a lo anterior, nos preguntamos si los FMD en combinación con insulinas basales, pueden ser una alternativa para realizar un "intensificación simple" en pacientes con diabetes tipo 2 y pobre control metabólico, apostando a la mayor adherencia del tratamiento y reduciendo la carga relacionada a la enfermedad, sin mostrar un impacto deletéreo sobre el control glucémico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Como objetivo primario buscamos comparar la efectividad de esquemas simples de intensificación vs la intensificación clásica basada en múltiples inyecciones diarias de insulinas en pacientes con diabetes tipo 2 y pobre control metabólico que acuden a la consulta de endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad entre enero - diciembre de 2022; a través del porcentaje de reducción de HbA1c y IMC. La altura y el peso se registraron utilizando una báscula Seca 200 con estadiómetro adjunto; El IMC se calculó como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros; la circunferencia de la cintura se midió en posición ortostática en el plano horizontal en el borde superior de la cresta ilíaca, utilizando una cinta graduada apropiada.

Iniciamos el análisis de objetivo secundario con la descripción de la muestra incluida donde se utilizaron parámetros clínicos (antecedentes autoinformados de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hábito tabáquico, características demográficas, insuficiencia

cardiaca, ERC, tratamiento antidiabético oral previo) y parámetros paraclínicos (Glicemia en ayunas, relación albumina/creatinina en orina de 24 horas). A partir de esta información inicial aplicamos criterios de inclusión y verificamos el cumplimiento o no de los criterios de exclusión, que serán mencionados más adelante, para iniciar el registro de los casos a través de un instrumento de recolección de datos digital en la plataforma Google Form.

Para dar respuestas a estos objetivos se diseñó un estudio clínico pragmático prospectivo no contemporáneo (basado en intención a tratar) de casos controles históricos a tres brazos, aplicando los siguientes criterios de inclusión y distribuidos de la siguiente manera:

- **Grupo A (Controles):** Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con HbA1c mayor a 8%, con uso regular de insulinas basales y al menos dos antidiabéticos orales, distintos a los iSGLT2. A los que se les mantuvo insulina basal y se inició insulinas Prandiales en al menos dos comidas del día. Según criterio clínico se podría considerar mantener o no metformina.
- **Grupo B (Casos 1):** Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con HbA1c mayor a 8%, con uso regular de más de 2 antidiabéticos orales que no incluya previamente iSGLT2 y con síntomas catabólicos evidentes, a los que se le allí considerado inicio de insulinización basal en compañía de un iSGLT2, según criterio clínico se podría considerar mantener o no metformina.
- **Grupo C (Casos 2):** Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con HbA1c mayor a

8%, con uso regular de más de 2 antidiabéticos orales que no incluya previamente iSGLT2 y con síntomas catabólicos evidentes, a los que se le allí considerado inicio de insulinización basal en compañía de un AR-GLP1, según criterio clínico se podría considerar mantener o no metformina.

Al inicio del estudio se realizó el cálculo muestral, para tal fin, se evaluó en el registro interno de la morbilidad del servicio de endocrinología la totalidad de pacientes evaluados con diabetes mellitus tipo 2 con HbA1c que acudieron durante un periodo de tiempo similar al planificado para el estudio durante el año 2021, considerándose población diana a los 782 pacientes que cumplieron con ese criterio, ajustando el análisis estadístico del estudio a un error α estimado en 5% y una heterogeneidad muestral estandarizada para este tipo de diseños de estudio en 50%, la muestra esperada para el estudio sería de 106 pacientes. Estimando pérdidas durante el seguimiento para una atricción muestral estándar de 2,3%, la muestra final quedó constituida por 120 pacientes, de los 181 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Para el emparejamiento utilizamos métodos de propensión multivariable en el programa estadístico R en su versión gratuita, utilizando el valor de HbA1c, Edad, tiempo de exposición a la diabetes como parámetros de ajuste de factores de confusión. La inclusión en los grupos de estudios se fundamentó en la "intención a tratar" individual del investigador en función al perfil clínico individual, necesidades y objetivos a largo plazo de cada paciente. En la exploración inicial se registraron los parámetros antes mencionados y la presión arterial se midió tres veces, al final del examen físico con los pacientes en posición sentada, después de un reposo de 15 min. Se le indico al paciente los esquemas de titulación según cada grupo de estudio (Grupo A², Grupo B⁵⁶, Grupo C en el subgrupo dosis libre² y para

el subgrupo dosis fija ⁵⁷), la titulación de los iSGLT2 se realizó entre las 4 y 6 semanas del seguimiento basado en el logro de objetivos glucémicos por glucometrías ambulatorias o por perfil ambulatorio de glucosa en el caso de los pacientes con monitoreo intersticial de glucosa. Se instruyó a los participantes en el estudio para que usaran correctamente un glucómetro y monitorearan los niveles de glucosa a través de la punción capilar mediante el autocontrol de la glucosa en sangre en diferentes momentos según los brazos específicos: los pacientes en los grupos combinados realizan al menos una lectura de glucosa en ayunas por día; en cambio, los pacientes del grupo insulinizados realizan cuatro mediciones al día (una en ayunas y las otras tres 2 h después de las comidas), es importante mencionar que 79 pacientes incluidos en el estudio usaron monitoreo intersticial de glucosa (Ver Figura N°1).

Los niveles de HbA1c, glucosa plasmática, y creatinina se midieron mediante métodos

de laboratorio de rutina. La tasa de filtración glomerular estimada se calculó mediante la fórmula MDRD. La detección de albuminuria se realizó a través de la proporción de albúmina/creatinina en orina ≥ 300 mg en muestras de orina de 24 h.

La adherencia a la medicación en el grupo de gliflozina (B) se calculó como la relación entre el número de pastillas tomadas por un paciente en un tiempo determinado dividido por el número de pastillas prescritas por el médico en el mismo tiempo. Una relación $>80\%$ indica buena adherencia al tratamiento⁵¹. La adherencia a la medicación en los grupos insulinizados y Basal + AR-GP1 se evaluó mediante entrevista de manera auto informada (Ver figura N°2).

El personal del estudio revisó la ocurrencia de eventos adversos en las visitas de ensayo programadas regularmente, mantuvo registros de cualquier evento o queja y los abordó según fuera necesario, de acuerdo con el protocolo

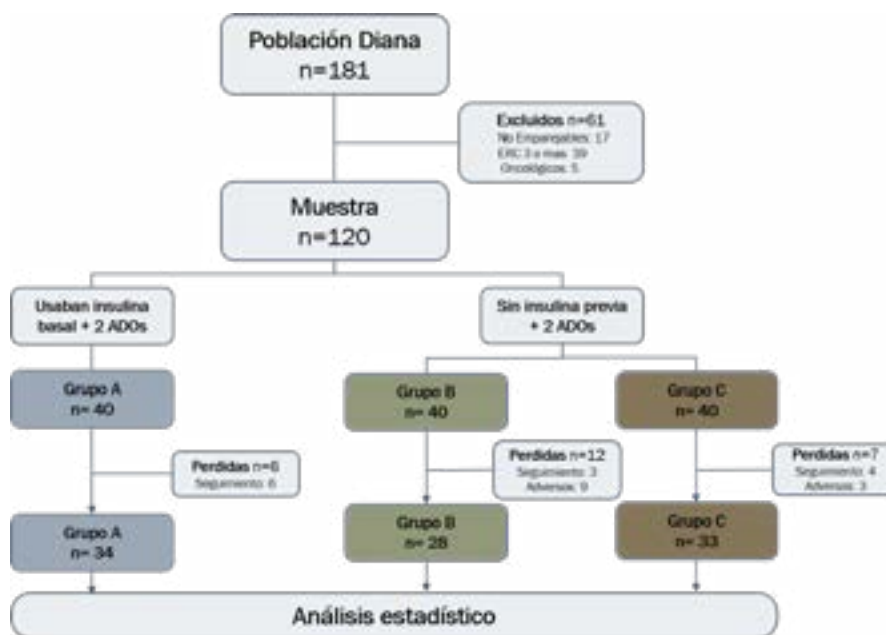


Figura 1. Muestra y asignación por intención a tratar.

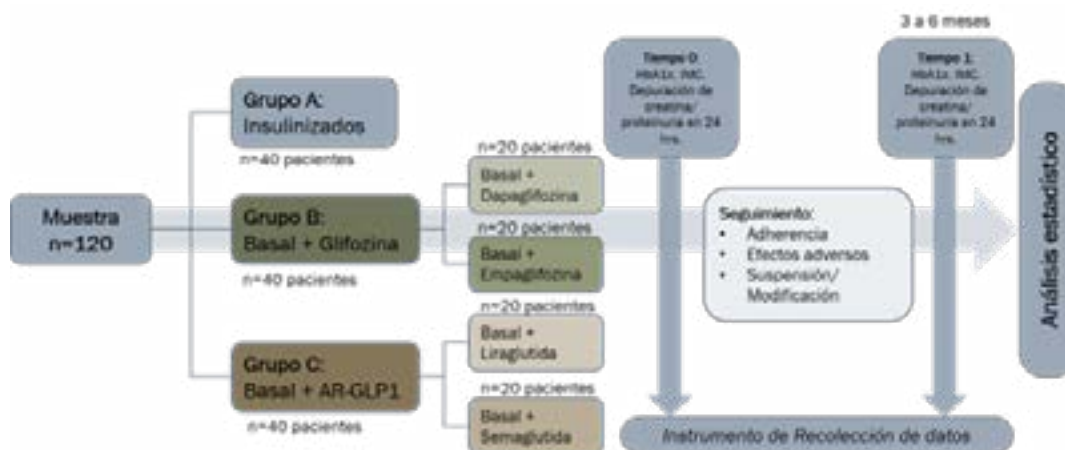


Figura N° 2: Resumen del diseño del estudio.

del centro. La hipoglucemia de nivel 1 se definió como un nivel de glucosa en sangre <70 mg/dl (<3,9 mmol/l) asociado con síntomas o signos (sudoración, temblor y taquicardia); hipoglucemia de nivel 2 como un nivel de glucosa en sangre <54 mg/dl (<3,0 mmol/l); y nivel 3 que necesite la ayuda de un tercero. Los medicamentos del estudio se suspendieron si la participante queda embarazada o retira el consentimiento, en el caso de sepsis por infecciones genitourinarias y cetoacidosis euglucémica (Grupo b). Los investigadores pueden suspender el medicamento por razones de seguridad o por hiperglucemia no controlada (es decir, HbA1c mayor que el valor de referencia en la primera evaluación) en este caso se les ofreció esquemas clásicos de intensificación del tratamiento basado en múltiples inyecciones diarias de insulinas.

Finalmente se recogieron los datos de los pacientes del estudio en la consulta de seguimiento entre los 3 a 6 meses, desde el inicio del fármaco, fueron excluidos Pacientes con enfermedad renal diabética estadio 3 o más y/u oncológicos, fueron considerados perdidos los pacientes sin control posterior en el centro en menos de 6 meses de seguimiento y los que no contaron con

el registro médico completo. Posteriormente los datos fueron totalizados en la base de datos en el estadístico R y fueron analizados por la unidad del apoyo al investigador del Departamento de Investigación del Centro Médico Docente La Trinidad.

RESULTADOS

Finalmente fueron analizados un total de 105 pacientes, la edad media del estudio fue de $60,75 \pm 7,09$ años, el 57,14% de la muestra eran del sexo femenino, la HbA1c promedio se ubico en $9,20 \pm 0,82$ %, el 76,19% mantuvo el uso con metformina durante el estudio, el 48,57% era hipertensa, el 65,71% tenía dislipidemia, el 39,05% tenía insuficiencia cardiaca, el 29,52% tenía enfermedad renal crónica st 1-2 y el 42,00% tuvo enfermedad aterosclerótica establecida (EACE), el 86,6% de la población tenía obesidad grado 1, el 7,91% sobrepeso y el 5,59% normopeso (Ver tabla N°1). El tiempo de exposición a la diabetes mostró grado de heterogeneidad mayor a 0,56% al oscilar entre $9,66 \pm 7,13$ a $13,82 \pm 3,76$ años para los Grupos C y B respectivamente.

Tabla 1. Caracterización clínica y paraclínica de la muestra del estudio

Variables	Grupo A n= 34		Grupo B n= 28		Grupo C n= 33	
Características Clínicas						
Mujeres (f/%)	21	20,00	23	21,90	16	15,54
Edad (m±DE)	64,16	9,10	59,67	7,82	58,44	4,35
Tiempo de exposición a la diabetes en años (m±DE)	11,35	6,91	13,82	3,76	9,66	7,13
HbA1c (m±DE)	9,21	0,77	9,09	1,23	9,30	0,46
Dosis de Total Diaria de Insulina (m±DE)	17,94	4,33	11,80	2,16	14,55	2,64
Uso de Metformina (f/%)	26	24,76	28	26,67	26	24,76
Hipertensión (f/%)	23	21,90	21	20,00	16	15,54
Dislipidemia (f/%)	26	23,81	17	16,19	27	26,71
Insuficiencia Cardíaca (f/%)	11	10,48	17	16,19	13	12,38
ERC st.1 - 2 (f/%)	9	8,57	12	11,43	10	9,52
ENCE (f/%)	14	13,33	17	16,19	11	10,48
Glicemia en ayunas (f/%)	153,27	44,01	161,88	31,50	157,36	40,28
Características antropométricas						
Peso en Kg (m±DE)	114,31	16,01	104,31	11,73	108,56	17,95
IMC (m±DE)	33,58	4,99	32,07	3,64	32,59	4,19

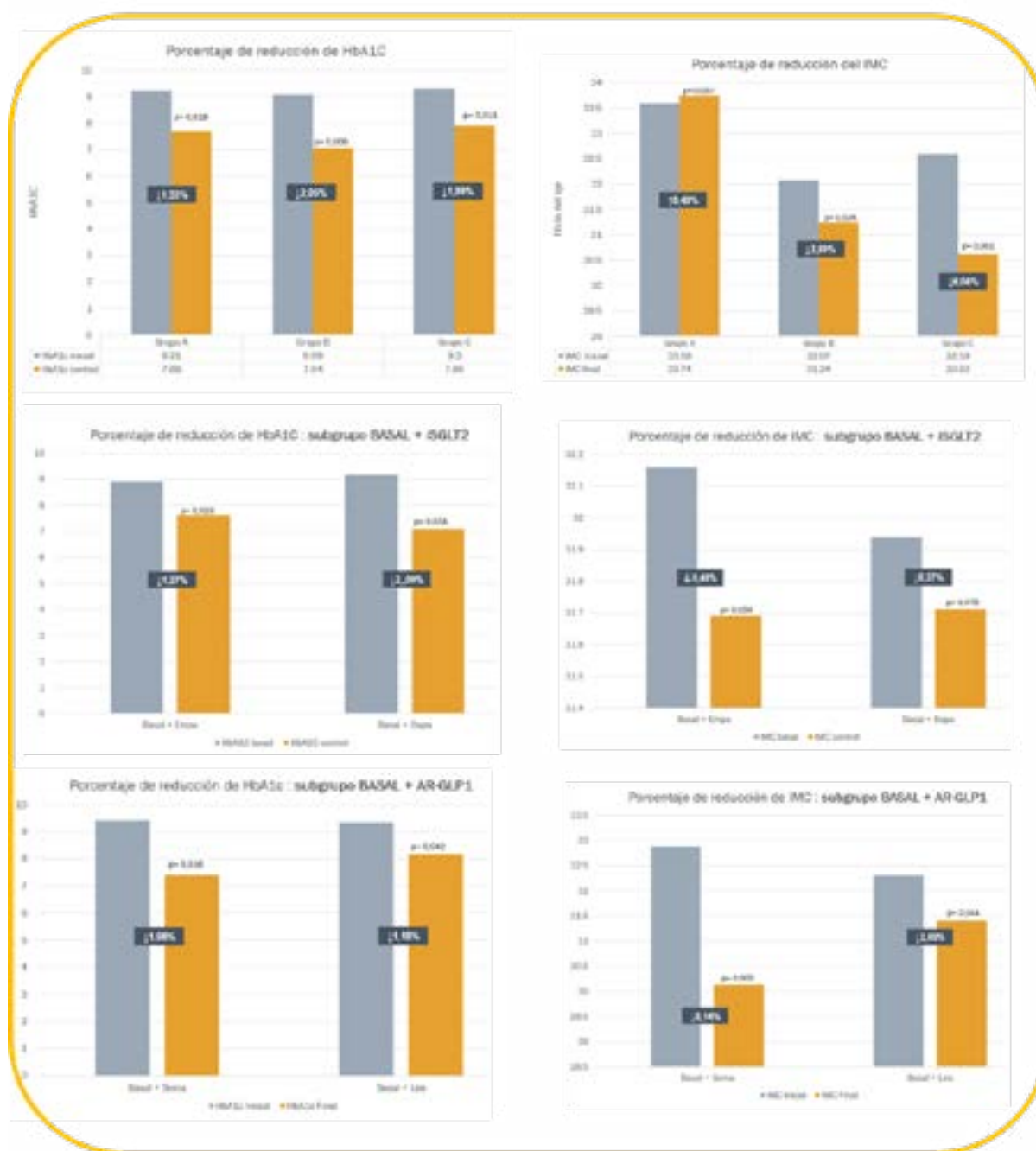
Con respecto al impacto sobre la reducción de la HbA1c del estudio, los esquemas de simplificación representando por los grupos B (Basal + iSGLT2) y Grupo C (Basal + AR-GLP1) lograron la reducción del 1,98% de la HbA1c como conjunto vs una reducción del 1,53% de la HbA1c para el grupo de intensificación clásica representado por el Grupo A (Basal + Bolos), el Grupo B logro la mayor reducción de HbA1c (2,05%); al realizar un subanálisis comparativos entre los fármacos de cada grupo de simplificación (Grupos B y C), observamos un orden en la mayor potencia de reducción de HbA1C, Dapaglifozina (2,09%), Semaglutida (1,98%), Empaglifozina (1,27%) y Liraglutida (1,19%), siendo Dapaglifozina en fármaco con mayor potencia de reducción de HbA1C del estudio.

Para la reducción del IMC el conglomerado de terapia de simplificación (Grupo B y C) logro una reducción del 4,36% del IMC vs un incremento del 0,48% del IMC para el Grupo Control (Grupo A), vale la pena mencionar que el grupo de Insulina

basal + AR-GLP1 logro una reducción del 6,04% del IMC, lo que representaría una potencia de 1,44 veces mayor que el grupo B (Basal + ISGLT2) para la reducción del IMC (ver Gráfico N°1). Al realizar el análisis por subgrupos el grupo C demostró marcada superioridad para la reducción del IMC, asociando este mayor impacto a la semaglutida que logro una reducción de 8,15% del IMC final (representado una reducción promedio del IMC de 2,1% para el grupo de estudio) vs el liraglutida que demostró una reducción del 2,69% del IMC final (representando una reducción promedio del IMC de 0,84% para el grupo de estudio), mientras que la reducción del IMC en el grupo B no logro significancia estadística con una perdida promedio de 0,33 del IMC para este grupo.

Los principales efectos adversos observados fueron, para el grupo A y B la Hipoglucemia nivel 1-2, representando un 40,1% y 8,2% respectivamente, mientras que para el Grupo C el 39,2% presento náuseas y vómitos, en este grupo, la hipoglucemia nivel 1-2 estuvo presente en un

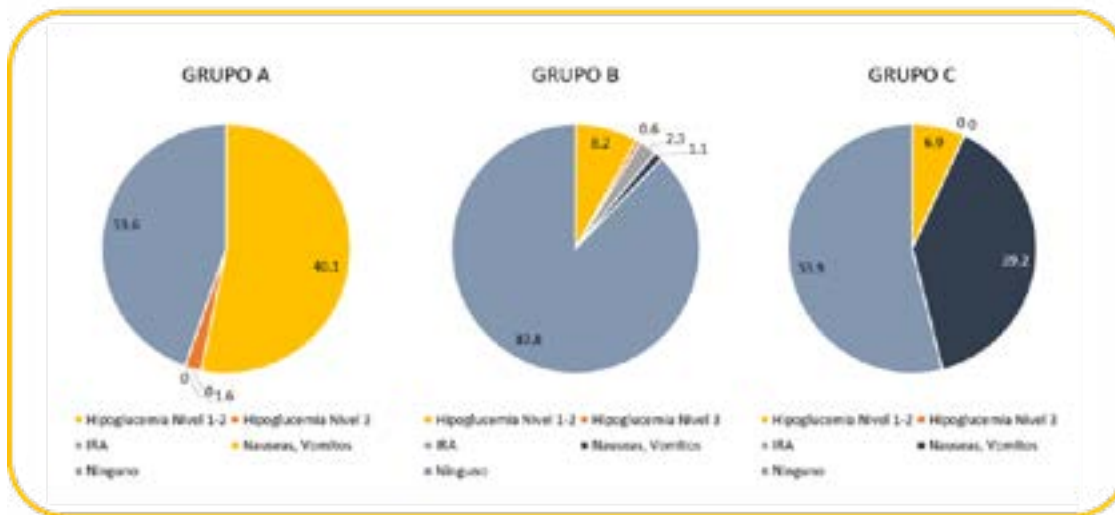
Gráfico 1. Impacto en la reducción del IMC y HbA1C



6,9%, como se muestra en el grafico N°2. Vale la pena mencionar que en el grupo C no se observó hipoglucemia nivel 3, mientras que los grupos A y B presentaron hipoglucemia nivel 3 en el 1,6% y 0,6% respectivamente. La IRA se observó en el 2,3% de los pacientes del grupo B.

El grupo B presentó la mayor tasa de buena adherencia un 70% de los pacientes incluidos en el estudio, relacionado a menores tasas de abandono, interrupción/modificación por efectos adversos y suspensión por efectos adversos. Los grupos A y C presentaron tasas similares de buena

Gráfico 2. Efectos adversos evaluados



adherencia 43,3% y 45.9% respectivamente, vale la pena recalcar, que en el caso del grupo A, no se observaron suspensiones por efectos adversos, porque, en la totalidad de los casos, se interrumpía y luego se modificaba la dosis de la insulino terapia en caso de efectos adversos, en el caso del grupo C los abandonos ocurrieron por intolerancia a los efectos adversos de los fármacos, sin embargo el 36,6% de los pacientes

que interrumpieron / modificaron el tratamiento luego de la titulación o manejo del efecto adverso, mantuvieron su tratamiento con buena tolerancia a los mismos, estos hallazgos están resumidos en el grafico N°3.

Tal como se mencionó anteriormente, 79 pacientes de los incluidos en el estudio usaron monitoreo intersticial de glucosa *Free Style Libre* versión 1.0,

Gráfico 3. Adherencia y abandono

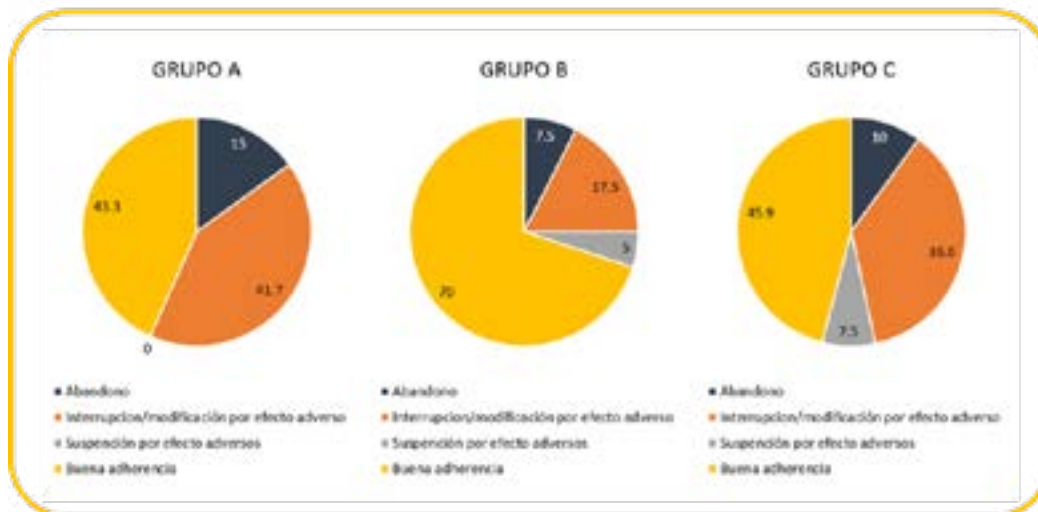
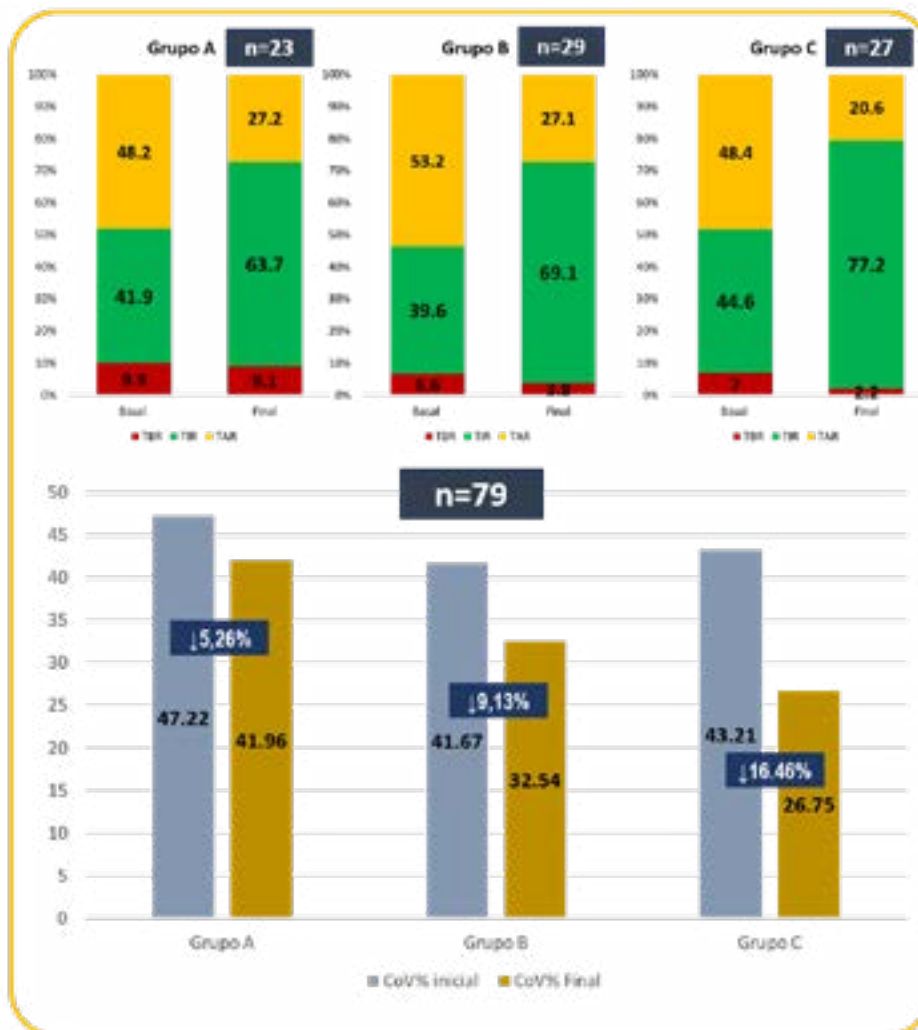


Gráfico 4. Diferencias de la metricas derivadas del MCG, análisis por subgrupo



en todos los casos se verificó la programación inicial del mismo, donde se pudo observar que el grupo C (Insulina Basal + AR-GLP1) logro reducir 16,46% del Porcentaje del coeficiente de variabilidad glucemia (%CoV), mientras que los grupos B y A lograron reducir el 9,13% y el 5,26% de esta métrica respectivamente. Igualmente, el grupo C demostró mayor control metabólico al demostrar un incremento del 32,6% del tiempo en rango con una reducción del tiempo en baja en 4,8 % y del 27,8% del tiempo en alta (Gráfico N°4).

DISCUSIÓN

Clínicamente, el fracaso terapéutico de los ADO es común, y la intensificación del manejo y el logro de los objetivos de control glucémico se han asociado con una reducción de varios resultados micro y macrovasculares. Además de la intensificación con IB (Insulina Basal), aparecen las pautas combinadas con insulinas de acción rápida o GLP-1RA; de hecho, guías de manejo recientes recomiendan el uso combinado de IB + GLP1RA en individuos con un valor de A1c $\geq 10\%$ o

con un valor de A1c >2% por encima del objetivo individualizado para el paciente, en función a este último apartado es común en la práctica clínica habitual la insulinización en pacientes con HbA1c $\geq 8\%$ en presencia de síntomas catabólicos. Por otra parte, Los datos del mundo real muestran que aproximadamente el 25 % de las personas no alcanzan sus metas glucémicas deseadas cuando reciben tratamiento con insulina basal en bolo¹⁵. Es por esta razón que se plantean esquemas de tratamiento distintos que permitan optimizar estos objetivos.

El diseño de un estudio pragmático prospectivo no contemporáneo ajustado por emparejamiento permitió conocer a través de la experiencia de nuestro centro el impacto de los esquemas de simplificación de regímenes complejos de insulino terapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en mal control metabólico por lo que tras el cálculo de la muestra esperada (n=119 pacientes) se incluyeron 120 pacientes al tener una distribución a 3 brazos para lograr el emparejamiento, con una tasa de pérdidas totales de menos del 20% para los grupos A y C, mientras que el grupo B mostró un 30% de pérdidas durante el seguimiento, por lo que en este caso fue necesario el cálculo de atrición muestral estimada ajustada el resultado, donde se observó en 2,67%, permitiendo estimar fuerzas de asociación optimas para su análisis. Al comparar este aspecto con lo declarado en el estudio BEYOND⁵⁷ (pérdidas entre el 10 – 20%) los resultados de estos estudios son cónsonos con la pérdida esperada para el diseño generado, cuando se esta explorando “la vida real”.

La combinación de Insulina Basal + un Inhibidor de SGLT2 demostró la mayor potencia de reducción de HbA1c en un 2,05%, siendo la dapaglifozina en este grupo el fármaco con mayor porcentaje de reducción de HbA1c con 2,09% vs Empaglifozina 1,27%, adicionalmente, este grupo logro la mayor tasa de pacientes sin efectos adversos y mayor

adherencia reportados con el 87,8% y 70,0%, respectivamente, sin embargo, este grupo fue el que mostró la mayor tasa de Injuria Renal Aguda (IRA) con un 2,3%, en el subgrupo con monitoreo intersticial de glucosa de este grupo de estudio, la combinación de insulina basal + IsglT2 en pacientes que iniciaban Insulinización, logro un incremento del 29,5% de TIR, con una reducción del 2,8% del TBR, del 25,1% del TAR, con un impacto de reducción del 9,13% del coeficiente de variabilidad glucémica (CoV%). Datos contrastantes con lo reportado por Lee *et al*⁵⁹ en 2021 en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, 84 sujetos recibieron 10 mg de dapaglifozina (n=41) o el placebo (n=43) adicional a la terapia con insulina basal durante 12 semanas, donde se observó una reducción significativa en la hemoglobina glicosilada (-0,74% \pm 0,66% frente a 0,01% \pm 0,65%, P <0,001), sin embargo, no logró un impacto significativo sobre la variabilidad glucémica, vale la pena mencionar que a diferencia de nuestro estudio, la dosis evaluada fue únicamente 10 mg de Dapaglifozina, mientras que en la población de nuestro estudio la dosis de Dapaglifozina se tituló de 5 a 10 mg en función de optimizar el control metabólico y se autotituló la insulina basal en función al esquema 202 hasta lograr adecuado control metabólico, al finalizar nuestro estudio el 72,6 % estaba en dosis de 10 mg de Dapaglifozina o de 25 mg de Empaglifozina y una dosis promedio de insulina basal de 16 uds \pm 6 uds (61,9% Glargina U-100, 27,8 % Glargina U-300 y 10,3% Detemir). En el análisis por subgrupo se observó una diferencia estadísticamente significativa (P= 0,0016) en la reducción de HbA1c a favor de Dapaglifozina (2,09% vs 1,27% para Empaglifozina), datos contrarios a lo observado por Hussein *et al*⁶⁰ en 2022, donde se demostró que la Empaglifozina provocó una reducción más significativa de la HbA1c en comparación con la Dapaglifozina (p=0,002).

Recientemente Kudo *et al*⁶¹ analizaron el impacto de la adición de Dapaglifozina en pacientes con terapia con insulinas donde se pudo observar en el grupo de adición de Dapaglifozina el tiempo en el rango aumentó ($p < 0,05$), mientras que el tiempo por encima del rango disminuyó en el grupo con tratamiento complementario de Dapaglifozina, pero no en el grupo sin tratamiento complementario. Datos cónsonos con lo mostrado en nuestro proyecto, es importante mencionar que, adicionalmente pudimos demostrar una reducción del TBR.

Lin *et al*⁶² demostraron que el régimen de AR GLP-1 más insulina basal puede estabilizar la Variabilidad glucémica mejor que un régimen de insulina premezclada dos veces al día, especialmente durante el día, tal como lo observado en nuestro estudio donde la combinación de insulina basal + AR-GLP1 logro reducir el coeficiente de variabilidad glucémica un 16,46% vs 9,13% y 5,26% para los grupos B y A, respectivamente, hasta la fecha existen pocos estudios que permitan comparar el impacto de las terapias de simplificación sobre la variabilidad glucémica basa en métricas del MCG por lo que esta información es de vital importancia para un área poco explorada en la actualidad; es importante mencionar que a diferencia de nuestro estudio donde se evaluó esquema basal + bolos vs combinaciones de insulinas basal en compañía de un ARGLP1 O un ISGLT2, el estudio de Lin *et al* se comparó el uso de combinaciones de insulina + ARGLP1 vs Insulinas premezcladas, lo que podría interferir en la comparación de estos resultados. Sin embargo, Krangh *et al*⁶³ en marzo de 2023 evaluaron el impacto sobre el logro de las metas de tiempo en rango, reducción de hipoglucemias y mejoría de la variabilidad glucémica, concluyendo que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, tratados con insulina premezclada, no cumplieron con el objetivo de TBR recomendado para pacientes mayores/de alto riesgo de hipoglucemia, aunque cumplieron

con los objetivos de TIR y TAR. Sin embargo, el tiempo de hipoglucemia (total y nocturna) fue breve. Datos que podrían ser comparados con los resultados de nuestro estudio donde el uso de insulinas en esquema basal + bolo mejoraron TIR y TAR, sin modificaciones en el TBR.

CONCLUSIONES

La carga relacionada a la enfermedad en diabetes está claramente relacionada con los desenlaces finales y la progresión de las complicaciones, a la par de detrimento sobre la calidad de vida de los pacientes con esta condición, por lo que evaluar alternativas terapéuticas que permitan "simplificar esquemas complejos" debe ser un actividad priorizada por la investigación clínica en la actualidad; estas alternativas terapéuticas han sido motivo de estudio gracias a la incorporación de fármacos modificadores de la enfermedad como los ISGLT2 y los AR-GLP1. Este representa el primer estudio hasta donde sabemos con población venezolana donde se explora la simplificación de los regímenes complejos de insulina en pacientes con diabetes e incluso el primer estudio comparativo donde se explora la eficacia de los fármacos modificadores de la enfermedad. Pudiendo demostrar que la combinación de Insulinas basales con iSGLT2 es la alternativa terapéutica con mayor impacto para la reducción de la HbA1c adicionalmente, logra una mayor tasa de adherencia farmacológica y una menor tasas de eventos adversos; Siendo la dapaglifozina, el inhibidor de SGLT2 con mayor potencia dentro de este grupo. Sin embargo, la combinación de insulinas basales + ARGLP1 es una alternativa muy similar para la reducción de HbA1c siendo el semaglutide el fármaco de este grupo con mayor impacto, pero esta última combinación, además lograr un mayor porcentaje de reducción del Coeficiencia de variabilidad glucémica y

tiempo por debajo y por encima del rango a expensas de un incremento mayor del tiempo en rango en comparación con la combinación de insulinas basales con ISGLT2 o insulinas rápidas, pero, la tasa de eventos adversos es mayor para la combinación de insulina basal + ARGLP1 a causas de náuseas y vómitos autolimitados que ameritaron interrupción/modificación pero no discontinuación del tratamiento.

ANÁLISIS DE SESGOS Y LIMITACIONES

El diseño de un estudio pragmático piloto con población venezolanas permitió conocer el uso real basada en la "intención a tratar" del equipo de trabajo en estudio, garantizando proporcionalidad, el emparejamiento de pacientes con similitudes en tiempo de exposición a la diabetes, HbA1c e IMC permitía reducir la heterogeneidad de la muestra, pero a su vez, al permitirse la "individualización" de la titulación de insulina y dosificación de los fármacos modificadores de la enfermedad podría considerar sesgo de intención, de allí la importancia de la aleatorización para estudios futuros, las pérdidas muestrales fueron ajustadas por el cálculo de la atrición muestral por lo que no consideramos un efecto inherente en la muestra para la estimación de las asociaciones estimadas. El tamaño muestral si puede ser considerado una limitante del estudio al comparar el impacto según la prevalencia de la enfermedad, el monocentrismo podría ser la principal causa de la limitación con respecto a la muestra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S151–S156.
2. American Diabetes Association, 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 44(Supplement 1):S111.
3. Davies MJ, *et al*. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care*. 2022; 41(12):2669–2701.
4. Meece J. Basal insulin intensification in patients with type 2 diabetes: a review. *Diabetes Ther*. 2018;9(3):877–890.
5. Giugliano D, *et al*. Beyond basal-bolus insulin regimen: is it still the ultimate chance for therapy in diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 157:107922.
6. Ahlqvist E, *et al*. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361–369.
7. Inzucchi SE, *et al*. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care*. 2012; 35(6):1364.
8. Fritsche A, *et al*. Considering insulin secretory capacity as measured by a fasting C-peptide/glucose ratio in selecting glucose-lowering medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020 doi: 10.1055/a-1242-9809.
9. Munshi MN, *et al*. Use of serum c-peptide level to simplify diabetes treatment regimens in older adults. *Am J Med*. 2009; 122(4):395–397.
10. Buse JB, *et al*. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493.
11. Ali MK, *et al*. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med*. 2013; 368(17):1613–1624.
12. Khunti K, *et al*. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):401–409.
13. Lipska KJ, *et al*. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care*. 2017;40(4):468–475.
14. Jude EB, *et al*. Effectiveness of premixed insulin to achieve glycaemic control in type 2 diabetes: a retrospective UK cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(4):929–37. doi: 10.1111/dom.14298.

15. Pantalone KM, *et al.* The probability of A1C goal attainment in patients with uncontrolled type 2 diabetes in a large integrated delivery system: a prediction model. *Diabetes Care.* 2020;43(8):1910–9.
16. Kim MJ, Fritschi C. Relationships between cognitive impairment and self-management in older adults with type 2 diabetes: an integrative review. *Res Gerontol Nurs.* 2021;14(2):104–12.
17. Baek RN, Tanenbaum ML, Gonzalez JS. Diabetes burden and diabetes distress: the buffering effect of social support. *Ann Behav Med.* 2014;48(2):145–155.
18. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: implications for research and practice. *Am Psychol.* 2016;71(7):539–551.
19. Edelman SV, *et al.* Persistence with basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and effect on clinical and economic outcomes: a retrospective claims database study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(12):1420–1431.
20. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1299–1307.
21. Holman RR, *et al.* Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1716–1730.
22. Dalal MR, Kazemi MR, Ye F. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes newly initiated on basal insulin in the US in a community setting: impact on treatment discontinuation and hospitalization. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(2):209–214.
23. Lipska KJ, *et al.* Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):356–362.
24. Taybani Z, *et al.* Simplifying complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(5):1869–1878.
25. Pedersen-Bjergaard U, *et al.* Comparison of the HAT study, the largest global hypoglycaemia study to date, with similar large real-world studies. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):844–853.
26. Khunti K, *et al.* Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:121–129.
27. Aronson R, *et al.* Direct and indirect health economic impact of hypoglycaemia in a global population of patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:35–43.
28. Prattichizzo F, La Sala L, Rydén L, Marx N, Ferrini M, Valensi P, *et al.* Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:73–80. doi: 10.1177/2047487319880040.
29. Diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes | FDA <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-new-antidiabetic-therapies-treat-type-2-diabetes>. Accessed 23 Mar 2023.
30. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, *et al.* 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the american diabetes association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD) *Diabetes Care.* 2022;43(2):487–493. doi: 10.2337/dci19-0066.
31. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
32. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, *et al.* Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 executive summary. *Endocr Pract.* 2019;25(1):69–100. doi: 10.4158/CS-2018-0535.
33. Carrasco-Sánchez FJ, Fernández-Rodríguez JM, Ena J, Gómez-Huelgas R, Carretero-Gómez J, en representación del Grupo de trabajo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna Medical treatment of type 2 diabetes mellitus: Recommendations of the Diabetes, Obesity and Nutrition Group of the Spanish Society of Internal Medicine. *Rev Clin Esp.* 2020 doi: 10.1016/j.rce.2020.06.005.
34. Cheung A, Stukel TA, Alter DA, Glazier RH, Ling V, Wang X, *et al.* Primary care physician volume and quality of diabetes care: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2017;166(4):240–247. doi: 10.7326/M16-1056.

35. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
36. 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):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
38. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
39. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
40. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, *et al.* Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
41. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
42. 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):347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
43. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
44. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZL. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016;134(10):752–772. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
45. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, *et al.* How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356–363. doi: 10.2337/dc17-1096.
46. Shao S-C, Chang K-C, Lin S-J, Chien R-N, Hung M-J, Chan Y-Y, *et al.* Favorable pleiotropic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: head-to-head comparisons with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):17. doi: 10.1186/s12933-020-0990-2.
47. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, *et al.* A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2020;384(12):1113–1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
48. Berra C, Manfrini R, Regazzoli D, Radaelli MG, Disoteco O, Sommese C, *et al.* Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacol Res.* 2020;160:105052. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105052.
49. Hu M, Cai X, Yang W, Zhang S, Nie L, Ji L. Effect of hemoglobin A1c reduction or weight reduction on blood pressure in glucagon-like peptide-1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e015323.
50. Sen T, Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cell Metab.* 2021 doi: 10.1016/j.cmet.2021.02.016.
51. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10:1299–307. 10.2147/PPA.S106821 .
52. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother.* 2014; 48:562–70. 10.1177/1060028014526362 .
53. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia versus overtreatment in glycaemic management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):266–268.

54. Serrano V, *et al.* Shared decision-making in the care of individuals with diabetes. *Diabet Med.* 2016;33(6):742–751.
55. Ruissen MM, *et al.* Making diabetes care fit—are we making progress? *Front Clin Diabetes Healthc.* 2021 doi: 10.3389/fcdhc.2021.658817.
56. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, Prazny M, Snoek F, Tankova T, Giugliano D, Khunti K. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2022 Apr;13(4):619-634. doi: 10.1007/s13300-022-01222-2. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35274219; PMCID: PMC8913205.
57. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Di Fraia R, Scappaticcio L, Gicchino M, Petrizzo M, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1353-1360. doi: 10.2337/dc20-2623. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33883195; PMCID: PMC8247516.
58. Pilla SJ, Jalalzai R, Tang O, Schoenborn NL, Boyd CM, Golden SH, Mathioudakis NN, Maruthur NM. A National Physician Survey of Deintensifying Diabetes Medications for Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2023 Jun 1;46(6):1164-1168. doi: 10.2337/dc22-2146. PMID: 36800554; PMCID: PMC10234750.
59. Lee SH, Min KW, Lee BW, *et al.* Effect of Dapagliflozin as an Add-on Therapy to Insulin on the Glycemic Variability in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (DIVE): A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study. *Diabetes Metab J.* 2021;45(3):339-348. doi:10.4093/dmj.2019.0203
60. Hussain M, Atif M, Babar M, Akhtar L. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2021;33(4):593-597.
61. Kudo A, Machii N, Ono T, *et al.* Effect of dapagliflozin on 24-hour glycemic variables in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus receiving basal insulin supported oral therapy (DBOT): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023; 11(2):e003302. doi:10.1136/bmjdr-2022-003302
62. Lin YH, Lin CH, Huang YY, Chen HY, Tai AS, Fu SC, Hsieh SH, Sun JH, Chen ST, Lin SH. Regimen comprising GLP-1 receptor agonist and basal insulin can decrease the effect of food on glycemic variability compared to a pre-mixed insulin regimen. *Eur J Med Res.* 2022 Dec 3;27(1):273. doi: 10.1186/s40001-022-00892-9. PMID: 36463197; PMCID: PMC9719195.
63. Krajnc M, Kravos Tramšek NA. Glycaemia in low-premixed insulin analogue type 2 diabetes patients in a real-world setting: are the CGM targets met? *Eur J Med Res.* 2023 Mar 7;28(1):111. doi: 10.1186/s40001-023-01081-y. PMID: 36882852; PMCID: PMC9990036.

Recibido: 28/06/2023

Aceptado: 14/09/2023