

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

TRABAJO FIN DE GRADO

"Evaluación tras 12 meses de las características de una población con diabetes tipo 2 del Area Sur de Tenerife sometidas a tratamiento farmacológico combinado"

Autora: Marrero García, Melody

D.N.I.: 43382498J

Tutor: Dr. Ignacio Llorente Gómez de Segura

Convocatoria: 15 de mayo

Resumen

La diabetes tipo 2 es una enfermedad muy importante que se encuentra en gran relación con la obesidad, la cual se considera hoy en día como una epidemia mundial, siendo definida tal asociación por muchos autores como "Diabesity" u "obesidad que deriva en diabetes". El tratamiento de la diabetes a veces complica la situación ya que ciertos fármacos tienen como efecto secundario el agravamiento del peso, lo cual deriva en un incremento del grado de obesidad, y consecuentemente en un empeoramiento de la diabetes con un mayor riesgo cardiovascular.

Existen estudios recientes que comparan la utilización de nuevos fármacos antidiabéticos con los ya utilizados hasta el momento, observándose una mejoría notable en el peso, con una destacable pérdida del mismo, además de una mejoría en valores de HbA1c y una disminución del riesgo cardiovascular con una disminución en los valores de presión arterial. Un grupo de estos fármacos novedosos son los agonistas del receptor del péptido similar a glucagón o GLP1 (AR-GLP1) que promueven la síntesis de insulina y la sensibilidad a la misma por los tejidos, disminuyen el apetito y aumentan la saciedad, y disminuyen la inflamación y el vaciamiento gástrico.

Por otro lado, existen los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que inhiben la reabsorción de glucosa tras la filtración en el túbulo renal, lo que aumenta la excreción de glucosa por la orina y disminuye la concentración plasmática de glucosa, derivando esto en una mejora de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

La combinación de ambos fármacos es lo que se ha investigado para tratar de conseguir un mejor control de la diabetes y una disminución del riesgo de efectos macro y microvasculares.

Se han estudiado 70 pacientes con la combinación de un agonista del receptor de GLP1 con un inhibidor de SGLT2 en asociación con la medicación antidiabética de base, que puede incluir la insulina, metformina, sulfonilureas e inhibidores de la alfa-glucosidasa. Se han recogido datos de pacientes en su primera visita mostrando los valores iniciales previos al tratamiento y los datos posteriores que muestran la evolución de la enfermedad.

La edad media de los pacientes ronda los 50-60 años y la duración del estudio es desde la primera recogida de datos basales hasta la actualidad, rondando los 3-6-9-12 meses, según evolución. Se encontraron mejoras significativas en parámetros clínicos con una reducción importante del peso, del perímetro abdominal y del IMC, una mejora en los valores de presión arterial sistólica y diastólica, así como de los valores analíticos de LDL, HDL, triglicéridos, colesterol total, transaminasas hepáticas, creatinina, cociente albúmina/creatinina y función glomerular.

Se puede concluir que la terapia combinada de agonistas de GLP1 e inhibidores de SGLT2 promete ser una opción adecuada de tratamiento en pacientes con un mal control diabético con fármacos previos.

Abstract

Type 2 diabetes is a very important disease that is in great relation with obesity, which is considered today as a global epidemic, being defined as such association by many authors as "Diabesity" or "obesity that derives in diabetes." The treatment of diabetes sometimes complicates the situation since certain drugs have as a side effect the worsening of the weight, which results in an increase of the degree of obesity, and consequently in a worsening of diabetes with increased cardiovascular risk.

There are recent studies that compared the use of new antidiabetic drugs with those already used so far, with a noticeable improvement in weight, with a notable loss of the same, in addition to an improvement in HbA1c values and a decrease of cardiovascular risk with a decrease in blood pressure values. A group of these novel drugs are the peptide receptor agonists similar to glucagon or GLP1 (AR-GLP1) that promote the synthesis of insulin and sensitivity to it by tissues, decrease appetite and increase satiety, and decrease inflammation and Gastric emptying.

On the other hand, there are Type 2 co-transporter inhibitors (SGLT2) that inhibit glucose resorption after seepage in the renal tubule, which increases glucose excretion by urine and decreases plasma glucose concentration, This results in an improvement of glycosylated hemoglobin (HbA1c).

The combination of both drugs is what has been investigated to try to achieve better control of diabetes and a decrease in the risk of macro and microvascular effects.

70 patients have been studied with the combination of a GLP1 receptor agonist with a SGLT2 inhibitor in association with base antidiabetic medication, which may include insulin, metformin, sulfonylureas and alpha-glucosidase inhibitors. Patient data have been collected on their first visit showing initial pre-treatment values and subsequent data that show the progression of the disease.

The average age of patients around 50-60 years and the duration of the study is from the first collection of baseline data to date, around 3-6-9-12 months, according to evolution. Significant improvements were found in clinical parameters with a significant reduction in weight, abdominal perimeter and BMI, an improvement in systolic and diastolic blood pressure values, as well as the analytical values of LDL, HDL, triglycerides, Total cholesterol, hepatic transaminases, creatinine, albumin/creatinine ratio and glomerular function.

It can be concluded that the combined therapy of GLP1 agonists and SGLT2 inhibitors promises to be an adequate choice of treatment in patients with poor diabetic control with previous drugs.

Introducción

La diabetes se trata de una enfermedad muy importante en la actualidad por su alta prevalencia, ya que afecta aproximadamente a 400 millones de personas en el mundo (1), manteniendo cifras de hasta 26 millones de personas en los Estados Unidos (5). A su vez, la pandemia de la obesidad afecta al 13% de los adultos a nivel mundial con una prevalencia de más de 600 millones de obesos y más de 1,9 billones de personas con sobrepeso. (7) La mortalidad de esta enfermedad asciende a 4,9 millones de personas al año, y se debe principalmente al elevado riesgo

cardiovascular, siendo éste el doble en diabéticos que en no diabéticos. (1) Además, existe una estrecha relación entre diabetes y obesidad, siendo complicado tratar la diabetes por la existencia de numerosos fármacos antidiabéticos que causan aumento de peso y empeoran la obesidad, y consecuentemente, la diabetes. (7)

El 60% de los pacientes diabéticos fallece a causa de la enfermedad cardiovascular, y además, prácticamente el total de enfermos diabéticos padecerá complicaciones cardiovasculares a lo largo de su evolución. Las complicaciones CV principales incluyen el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica y la muerte. (2) La insuficiencia cardíaca congestiva presenta una tasa de incidencia 5 veces superior en mujeres diabéticas que en no diabéticas, así como una tasa de incidencia 2,4 veces superior en hombres diabéticos. (1) Por otro lado, la obesidad empeora gravemente la diabetes junto con las complicaciones ya nombradas, además de presentar un mayor riesgo de hipertensión, cardiopatía isquémica coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, hígado graso y diferentes tipos de cáncer. (7)

El objetivo primordial del tratamiento de la diabetes consiste en prevenir y reducir los efectos metabólicos lesivos de la hiperglucemia y evitar el desarrollo de los efectos macro y microvasculares con sus consecuentes complicaciones. El control glucémico es la base en el tratamiento de la diabetes y ha conseguido demostrar una mejoría en las complicaciones microvasculares, no así en las complicaciones macrovasculares, como por ejemplo el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular (ACV). (2) Pese a que actualmente existen muchas opciones de tratamiento, asegurar el control glucémico a largo plazo en pacientes con DM2 sigue siendo un reto, por lo que no hay garantía para un paciente diabético de que no padecerá algún tipo de complicación micro o macrovascular a lo largo de la evolución de su enfermedad, y es por esto y por su alta prevalencia que siguen estudiándose de forma sistemática y exhaustiva mecanismos y fármacos novedosos que puedan evaluar y comprobar la seguridad y riesgo cardiovascular (1) (7). Tal reto se debe a la dificultad de tratar la diabetes si existen fármacos, como la propia insulina, que provoca un aumento de peso, generando un agravamiento de la obesidad y en consecuencia de la propia diabetes (9). Una de las opciones más valoradas ha sido la realización de la cirugía bariátrica en pacientes con grados de obesidad elevados que ha conseguido una disminución elevada del peso con una remisión completa de la diabetes en numerosos casos (10)(11) sin embargo, se trata de una terapia invasiva, costosa, rechazada por numerosos pacientes, disponible solo en algunos centros a nivel mundial y con las complicaciones propias de una cirugía de ese nivel.

El marcador que se emplea en mayor medida para evaluar el control glucémico y la eficacia del tratamiento para la diabetes es el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Según numerosos estudios, una disminución en el nivel de HbA1c se relaciona con un menor riesgo a largo plazo de complicaciones cardiovasculares, sin embargo, dicha disminución no garantiza de forma clara e inequívoca un menor riesgo cardiovascular, además de que algunos agentes empleados en el tratamiento se han relacionado con un aumento de riesgo CV. (1)

El tratamiento convencional de la diabetes incluye la insulina, metformina, sulfonilureas, tiazolidonas, meglitinidas e inhibidores de la alfa-glucosidasa, sin embargo, tienen datos limitados y controvertidos sobre su seguridad CV basados en estudios observacionales no diseñados específicamente para evaluar dicho riesgo (2), además de estar relacionados con un considerable aumento del peso y un empeoramiento de la obesidad. (32)(33)

En los últimos 10 años han surgido nuevas opciones terapéuticas basadas en mecanismos moleculares, concretamente en el eje de las incretinas. Han sido estudiadas con el afán de mantener un control óptimo de la glucemia sin llegar a generar efectos indeseables como el aumento de peso o la hipoglucemia. (1)

Una de las incretinas estudiadas en mayor medida es el péptido similar al glucagón o GLP-1, que ha demostrado promover la insulina e inhibir la secreción de glucagón. Basándonos en el GLP-1 encontramos dos enfoques terapéuticos, por un lado los agonistas estables del receptor GLP-1 (AR-GLP1) o agonistas miméticos, y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa (DPP4), que es la enzima responsable de la degradación de GLP-1. (20)-(25) (34)-(40)

La enzima DPP4 no es capaz de degradar a los AR-GLP1, por lo tanto la vida media varía desde unas pocas horas hasta varios días tras la administración subcutánea. Con esto se consigue un mejor control de la glucemia, una pérdida significativa de peso y un bajo riesgo de hipoglucemia. Los AR-GLP1 empleados en la diabetes incluyen el exenatide, lixisenatide, liraglutide, albiglutide y dulaglutide. (1) (8) (43)(45)

En numerosos estudios, como en el llevado a cabo por White J. En 2009 acerca de la eficacia y seguridad en las terapias basadas en las incretinas, se emplean dichos agentes, los AR-GLP1 y los i-DPP4 en monoterapia (junto a dieta y ejercicio únicamente) o en combinación con antiglucémicos orales. Se estableció que además de disminuir la glucemia, estas terapias con incretinas son capaces de mejorar otros parámetros importantes como la función de las células beta, la presión arterial y los niveles de lípidos, además de garantizar un bajo riesgo de hipoglucemia y una disminución de la hemoglobina glicosilada, aunque en mayor medida con el empleo de AR-GLP1 que con i-DPP4, además de que el primero se asocia a pérdida de peso, mientras que con los inhibidores de DPP4 no se establece dicha pérdida, sino un mantenimiento del mismo. Además, los agonistas de GLP1 también ejercen un efecto importante sobre la presión arterial sistólica, los perfiles lipídicos y la función endotelial y miocárdica. De esta forma, la satisfacción de los pacientes es mayor con el empleo de los agonistas frente a los inhibidores, pese a que presentan mayores efectos secundarios gastrointestinales y su administración inyectable, a diferencia de los inhibidores de DPP4, que se administran de forma oral. (3) (4) (5) (8) (10) - (30)

De esta forma, basándonos en los pacientes de forma individualizada se pueden establecer terapias basadas en un juicio clínico que reconoce las diferencias más importantes entre los diferentes agentes de incretinas existentes y adecuarlo a la farmacoterapia individualizada. Además, debido a que existen diferencias en la farmacocinética, la eficacia, la tasa de efectos adversos y la forma de administración, cada agente se debe evaluar independientemente. (7) Existe por otro lado un enfoque terapéutico basado en la estimulación de la pérdida de la glucosa por la orina, impidiendo la reabsorción tubular tras la filtración por el túbulo renal. Dicha reabsorción está mediada por el cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) que parece estar sobreexpresado en pacientes diabéticos tipo 2. Los inhibidores de SGLT2 bloquean el transportador e inhiben la reabsorción de glucosa, aumentando su excreción por la

orina y disminuyendo su concentración plasmática gracias a un mecanismo independiente de insulina. Dicho inhibidor se asocia a un mejor control glucémico, pérdida de peso significativa, bajo riesgo de hipoglucemia y mejoría en la presión arterial.

Se ha observado una notable pérdida de peso en los pacientes estudiados además de una mejoría en valores clínicos como el IMC o el perímetro abdominal. Ha habido una modesta mejoría en valores de presión arterial sistólica y diastólica, así como en valores analíticos. Se muestran aquí los resultados de un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento combinado con agonistas GLP1 e inhibidores de SGLT2 realizado mediante la recogida de datos de pacientes del ambulatorio de especialidades médicas Rumeu Hardisson en Santa Cruz de Tenerife, España.

Objetivos de la investigación

Una vez conocidos y analizados los diferentes tipos de tratamientos disponibles para la Diabetes Mellitus tipo 2, es necesario concretar los objetivos principales del presente estudio:

- En primer lugar, se realizará un estudio detallado de los nuevos tratamientos y se establecerá una comparación entre estos fármacos novedosos y los previamente utilizados para valorar si existe mejoría en los valores analíticos y clínicos de los pacientes estudiados.
- En segundo lugar se pretende averiguar y concluir si el empleo combinado de dichos fármacos genera unos resultados favorables y estadísticamente significativos en comparación con el empleo en monoterapia de los mismos a lo largo de la evolución de la enfermedad de dichos pacientes.

Material y métodos

El ambulatorio de especialidades Rumeu Hardisson cuenta con una base de datos con los pacientes que se encuentran en tratamiento para la diabetes en El Centro. La terapia combinada con los inhibidores de SGLT2 se llevó a cabo en aquellos pacientes que no mostraban un buen control metabólico con otros antidiabéticos, incluyendo metformina, insulina y agonistas de GLP1.

Se realizó una búsqueda retrospectiva a través de la base de datos electrónica del centro en Julio de 2017 para identificar aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento combinado con agonistas de GLP1 e inhibidores de SGLT2. La búsqueda se realizó con los términos Trulicity, Bydureon, Victoza, Eperzan, Exenatide, Byetta, Lixisenatide, Invokana, Forxiga, Xigduo, Empaglifozina, Canaglifozina, Dapaglifozina. El nuevo agonista de GLP1, Dulaglutide, no fue usado previamente por lo que fue excluido del estudio.

Cada uno de los casos identificados mediante los fármacos nombrados fue revisado asegurando que había sido diagnosticado de Diabetes tipo 2 y que actualmente se encontraban en tratamiento con un inhibidor de SGLT2 que fue añadido al tratamiento base con agonista de GLP1. De esta forma, se identificaron 72 pacientes para el análisis.

Los parámetros revisados incluidos en la base de datos fueron: información básica demográfica (edad, sexo, peso e índice de masa corporal), duración de la diabetes, uso concurrente de terapia antidiabética, tipos de agonistas de GLP1 e inhibidores de SGLT2, edad a la que se inició la terapia con inhibidor de SGLT2 y efectos adversos. Se estudiaron valores clínicos tales como el peso, IMC, perímetro abdominal, presión arterial sistólica y diastólica y valores analíticos (LDL, HDL, triglicéridos, colesterol total, creatinina, cociente albúmina/creatinina y función glomerular) antes de la iniciación con el tratamiento con inhibidor de SGLT2 y en las sucesivas revisiones.

Los parámetros principales modificados fueron el peso, el índice de masa corporal y el perímetro abdominal. Los parámetros secundarios incluyen la presión arterial, la función renal y los valores analíticos.

Se emplearon criterios estrictos de inclusión que fueron el conocer datos previos de los valores a estudio, haberse encontrado en tratamiento con agonista de GLP1 de forma previa a la adición del inhibidor de SGLT2 y la existencia de datos de aquellos casos que tuvieron su primera visita de seguimiento a los 3-6 meses tras la combinación con el inhibidor SGLT2. No se excluyó ningún paciente debido a complicaciones tras el inicio del estudio. De esta forma, los 72 pacientes fueron llevados a estudio de un total de cientos de pacientes diabéticos en tratamiento.

- Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables continuas son de distribución normal. Para comparar variables cuantitativas dependientes con distribución normal se empleó la T-student y para las que no cumplen distribución normal se utilizó la prueba de Wilcoxon. Para comparar variables no cuantitativas (en nuestro caso dicotómicas), se emplea el test de McNemar. Para comparar si el GLP-1 o el o-SGLT2 seleccionado tienen diferencias significativas en aquellos valores que a su vez presenten diferencias significativas, ANOVA de un factor.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Peso	66	61	145	97,57	18,228
IMC basal	63	27	48	36,08	4,950
Perimetro abdominal basal	37	95	149	120,46	12,838
PAS basal	46	110	194	151,28	21,466
PAD basal	46	60	114	83,76	12,815
LDL basal	60	30	252	92,18	37,087
HDL basal	66	13	77	40,98	12,882
Triglicéridos basal	66	80	801	217,98	153,114
Colesterol Total basal	66	93	347	171,06	43,370
Creatinina basal	66	,51	1,95	,8182	,25582
N válido (según lista)	28				

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
HbA1c basal	69	5,40	12,00	9,0870	1,40020
N válido (según lista)	69				

- Demostración de distribución normal

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra			
	N	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Peso	66	,840	,481
IMC basal	63	,491	,969
Perimetro abdominal basal	37	,586	,882
PAS basal	46	,544	,928
PAD basal	46	,546	,927
LDL basal	60	,808	,531
HDL basal	66	,879	,423
Triglicéridos basal	66	1,896	,002
Colesterol Total basal	66	,696	,718
TGO basal	10	1,194	,116
TGP basal	21	1,585	,013
GGT basal	16	1,101	,177
Creatinina basal	66	,933	,349

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra			
	N	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
HbA1c basal	69	,762	,607

Resultados

La media de edad de los sujetos fue de 60,79 años con una desviación típica de +/-10,57 años. 31 casos fueron hombres (43,1%) y 41 casos mujeres (56,9%). La media de los años de evolución fue de 15,31 años con una desviación típica de +/- 9,77 años y la HbA1c media fue de 9,0870% (rango 5,4-12%). La media del peso y del IMC al inicio era de 97,57 (rango 61-145) kg y 36,08 (rango 27-48) kg/m², respectivamente. La presión sistólica media fue de 151,28 (rango 110-194) mmHg y la presión diastólica media fue de 83,76 (rango 60-114) mmHg. La media de los valores de LDL fue de 92,18 (rango 30-252) mg/dl y de HDL fue de 40,98 (rango 13-77) mg/dl. La media del valor de triglicéridos fue de 217,98 (rango 80-801) mg/dl y de colesterol total basal de 171,06 (rango 93-347) mg/dl. La media del nivel de creatinina fue de 0,8182 (rango 0,51-1,95). Estos parámetros demográficos son mostrados en las siguientes tablas.

Sexo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	31	43,1	43,1	43,1
	1	41	56,9	56,9	100,0
	Total	72	100,0	100,0	

0: Varón; 1: mujer

Resumen: Varones 43,1%, Mujeres 56,9%

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Años evolución	68	1	45	15,31	9,775
Edad actual	72	23	81	60,79	10,596
N válido (según lista)	68				

Resumen: Años de evolución 15,31 +/- 9,77 años; Edad 60,79 años +/- 10,57 años

Las comorbilidades y complicaciones observadas en los pacientes antes del estudio fueron: HTA 76,4%, Dislipemia 81,9%; Enf. Microvascular 42,4% y Enf. Macrovascular 26,9%

El tratamiento empleado en los pacientes de forma previa al empleo combinado de GLP-1 e i-SGLT2 consta de Metformina en un 62,9% de los pacientes, 1,4% con sulfonilureas, 1,4% con IDPP4 y un 90,3% con insulina

HTA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	17	23,6	23,6	23,6
	1	55	76,4	76,4	100,0
	Total	72	100,0	100,0	

Dislipemia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	13	18,1	18,1	18,1
	1	59	81,9	81,9	100,0
	Total	72	100,0	100,0	

Enf. Macrovascular					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	49	68,1	73,1	73,1
	1	18	25,0	26,9	100,0
	Total	67	93,1	100,0	
Perdidos	Sistema	5	6,9		
Total		72	100,0		

Enf. microvascular					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	38	52,8	57,6	57,6
	1	28	38,9	42,4	100,0
	Total	66	91,7	100,0	
Perdidos	Sistema	6	8,3		
Total		72	100,0		

0: Ausente; 1: presente

Metformina					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	26	36,1	37,1	37,1
	1	44	61,1	62,9	100,0
	Total	70	97,2	100,0	
Perdidos	Sistema	2	2,8		
Total		72	100,0		

TZD					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	72	100,0	100,0	100,0

Sulfonilureas					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	71	98,6	98,6	98,6
	1	1	1,4	1,4	100,0
	Total	72	100,0	100,0	

inh DPP4					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	71	98,6	98,6	98,6
	1	1	1,4	1,4	100,0
	Total	72	100,0	100,0	

insulina					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	7	9,7	9,7	9,7
	1	65	90,3	90,3	100,0
	Total	72	100,0	100,0	

0: No; 1: Si

Estadísticos de muestras relacionadas				
	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Peso 2° visita	95,638	58	17,6808	2,3216
Peso 3°	94,671	51	18,7413	2,6243
IMC 2°	35,3459	54	4,73878	,64487
IMC 3°	34,352	49	4,8791	,6970
Perimetro abdominal 2°	120,50	18	9,823	2,315
Perimetro abdominal 3°	121,40	10	9,778	3,092
PAS 2°	144,00	29	19,217	3,568
PAS 3°	147,05	22	17,756	3,786
PAD 2°	80,48	29	18,820	3,495
PAD 3°	83,09	22	8,297	1,769
LDL 2°	84,87	53	29,764	4,088
LDL 3°	88,19	43	27,807	4,240
HDL 2°	40,88	60	11,677	1,507
HDL 3°	40,19	53	11,687	1,605
Colesterol Total 2°	165,22	60	39,272	5,070
Colesterol Total 3°	167,90	52	39,730	5,510
Cr 2°	2,8038	60	15,25829	1,96984
Cr 3°	,8372	53	,25711	,03532

Estadísticos de muestras relacionadas				
	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
HbA1c 2ª	7,8321	56	1,39728	,18672
HbA1c 3ª	7,7746	39	1,63750	,26221

Se observa una disminución significativa del peso en la 2ª visita de 2,67 kg (IC 95% 1,3-4,04; $p < 0,01$) y en 3ª visita de 2,97 kg (IC 95% 1,48, 4,77; $p < 0,01$). Se observa también una disminución significativa del IMC en 2ª visita de 0,92 kg/m² (IC 95% 0,35-1,50; $p < 0,002$) y en 3ª visita de 1,16 kg/m² (IC 95% 0,54-1,78; $p < 0,001$). La HbA1c tuvo también una disminución significativa en la 2ª visita de 1,35% (IC 95% 1-1,70; $p < 0,01$) y en 3ª visita de 1,47% (IC 95% 0,94-2; $p < 0,01$). También se obtuvo una disminución significativa del valor de LDL de 7 mg/dl (IC 95% 1,17-12,83; $p < 0,02$) en 2ª visita. Sin embargo, el análisis de triglicéridos no muestra un cambio significativo con posteriores visitas.

Prueba de muestras relacionadas					
	Diferencias relacionadas				Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
			Inferior	Superior	
HbA1c basal - HbA1c 2ª	1,35179	1,29965	1,00374	1,69983	,000
HbA1c basal - HbA1c 3ª	1,46641	1,62743	,93886	1,99396	,000

- Comparativa datos cuantitativos de distribución normal:

Prueba de muestras relacionadas						
		Diferencias relacionadas				Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
				Inferior	Superior	
Par 1	Peso - Peso 2° visita	2,6690	5,2026	1,3010	4,0369	,000
Par 2	Peso - Peso 3°	2,9747	5,3243	1,4772	4,4722	,000
Par 3	IMC basal - IMC 2°	,92931	2,11430	,35221	1,50640	,002
Par 4	IMC basal - IMC 3°	1,1619	2,1669	,5395	1,7843	,000
Par 5	PC basal - PC 2°	-1,389	10,639	-6,680	3,902	,587
Par 6	PC basal - PC 3°	-1,600	7,351	-6,859	3,659	,509
Par 7	PAS basal - PAS 2°	5,517	20,316	-2,211	13,245	,155
Par 8	PAS basal - PAS 3°	2,727	17,814	-5,171	10,626	,481
Par 9	PAD basal - PAD 2°	3,552	17,054	-2,935	10,039	,272
Par 10	PAD basal - PAD 3°	,818	11,262	-4,175	5,811	,737
Par 11	LDL basal - LDL 2°	7,000	21,160	1,168	12,832	,020
Par 12	LDL basal - LDL 3°	4,116	26,197	-3,946	12,179	,309
Par 13	HDL basal - HDL 2°	-,483	6,094	-2,058	1,091	,541
Par 14	HDL basal - HDL 3°	,113	7,552	-1,968	2,195	,914
Par 15	CT basal - CT 2°	5,517	24,302	-,761	11,795	,084
Par 16	CT basal - CT 3°	7,462	29,474	-,744	15,667	,074
Par 17	Creatinina basal - Cr 2°	-1,97233	15,24047	-5,90936	1,96470	,320
Par 18	Creatinina basal - Cr 3°	,00321	,14504	-,03677	,04319	,873

Valores basales y en 2 y 3ª visita

Estadísticos descriptivos					
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Triglicéridos basal	66	217,98	153,114	80	801
Triglicéridos 2°	64	220,28	156,494	78	718
Triglicéridos 3°	58	212,57	142,286	57	685

Análisis:

Estadísticos de contraste ^a		
	Triglicéridos 2° - Triglicéridos basal	Triglicéridos 3° - Triglicéridos basal
Z	-,838 ^b	-,314 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	,402	,753
a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon		
b. Basado en los rangos positivos.		

Resumen: Sin diferencias significativas.

En la siguiente tabla se muestra el subanálisis en función del iSGLT2 o el GLP-1 usado de aquellos datos con diferencias significativas entre la primera y la última visita (peso, IMC).

Se observa cómo en la columna de la Media aparece la media de la diferencia entre la primera y 3ª visita, obteniéndose los siguientes datos:

Con Liraglutide los pacientes pierden de media 4,85 kg de peso, tienen una disminución de IMC de 1,844 kg/m² y de HbA1c de 1,33%. Con dulaglutide pierden de media 2,7 kg de peso, se produce una disminución del IMC de 0,9784 kg/m² y de HbA1c de 1,551%. Con albiglutide hay una disminución de 3,47 kg de peso, pérdida de 1,7684 kg/m² en el IMC y una disminución de 1,25% en el valor de HbA1c.

○ **Según GLP-1 elegido:**

Descriptivos						
		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Diferencia de peso	1	4	4,8500	4,90068	-2,9481	12,6481
	2	0
	4	40	2,7003	5,47945	,9478	4,4527
	5	7	3,4714	5,09271	-1,2385	8,1814
	Total	51	2,9747	5,32433	1,4772	4,4722
Diferencia IMC	1	4	1,8440	2,19048	-1,6416	5,3296
	2	0
	4	38	,9784	2,05905	,3016	1,6552
	5	7	1,7684	2,84047	-,8586	4,3954
	Total	49	1,1619	2,16693	,5395	1,7843
Diferencia HbA1C	1	3	1,3333	,50332	,0830	2,5837
	2	1	,2000	.	.	.
	4	29	1,5410	1,85154	,8367	2,2453
	5	4	1,2500	,80623	-,0329	2,5329
	Total	37	1,4565	1,67040	,8995	2,0134

1: Liraglutide, 2: exenatide; 3: lixisenatide; 4: dulaglutide; 5: albiglutide

Con Empaglifozina los pacientes pierden de media 3,7 kg de peso, tienen una disminución de IMC de 1,588 kg/m² y de HbA1c de 1,5387%. Con dapaglifozina pierden de media 0,2625 kg de peso, se produce una disminución del IMC de 0,2919 kg/m² y de HbA1c de 1,08557%. Con canaglifozina hay una disminución de 2,9857 kg de peso, pérdida de 1,0721 kg/m² en el IMC y una disminución de 1,5778% en el valor de HbA1c. No se observan diferencias significativas, salvo tendencia a la significación en IMC con p:0,087. Parece haber mayor pérdida con Empaglifozina y canaglifozina que con dapaglifozina.

○ Según i-SGLT-2 elegido:

Descriptivos						
		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Diferencia de peso	1	35	3,7117	5,52227	1,8147	5,6087
	2	8	,2625	4,11337	-3,1764	3,7014
	3	7	2,9857	5,27334	-1,8913	7,8627
	Total	50	3,0582	5,34455	1,5393	4,5771
Diferencia IMC	1	33	1,5880	2,04270	,8637	2,3123
	2	8	-,2919	2,39662	-2,2955	1,7118
	3	7	1,0721	2,05977	-,8328	2,9771
	Total	48	1,1995	2,17370	,5683	1,8306
Diferencia HbA1C	1	23	1,5387	1,96021	,6910	2,3864
	2	7	1,0857	1,31203	-,1277	2,2991
	3	9	1,5778	,75296	,9990	2,1566
	Total	39	1,4664	1,62743	,9389	1,9940

1: empaglifozina; 2: dapaglifozina; 3: canaglifozina

Discusión

Se trata de una revisión de un estudio retrospectivo observacional de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que comenzaron con un inhibidor de SGLT2 en combinación con su tratamiento antidiabético previo el cual incluye un agonista de GLP1. Nuestra cohorte de pacientes ha demostrado una reducción estadísticamente significativa del peso, del IMC y del perímetro abdominal. Se observan cambios no estadísticamente significativos en los niveles de presión arterial, valores analíticos y función renal.

La media de reducción de peso en la primera revisión a los 3-6 meses observada en nuestro estudio fue menor (2,67kg) que la observada en el estudio de Saroka et al. (4.6 kg), Curtis et al. (4.9 kg) y Herpreet Deol et al (3.07 kg) en sus estudios de cohortes. Sin embargo, se pudo observar una mayor pérdida de peso en las posteriores revisiones a los 9-12 meses. (7) (8)

A pesar de que algunos estudios como el de Saroka et al. muestran una reducción significativa en la presión arterial sistólica y diastólica, nosotros no notificamos una disminución de la misma en nuestros pacientes, al igual que en el estudio llevado a cabo por Herpreet Deol et al. a finales de 2016. De la misma forma, el estudio de Saroka et al. también notificó un empeoramiento significativo de la función renal, mientras que en nuestro estudio, como en el de Herpreet et al. no se observa de manera significativa, aunque sí existe una tendencia a dicho empeoramiento de la función renal que necesita ser evaluado en otros estudios. (7)(8)

Los pacientes en nuestra cohorte recibieron empaglifozina y canaglifozina en mayor medida, al igual que en el estudio de Saroka et al., mientras que en el de Herpreet Deol et al. se empleó la dapaglifozina.

Surgen cuestiones importantes de nuestro estudio ya que en otros estudios de cohortes se observa una mejora en el riesgo cardiovascular y un aumento de riesgo de empeoramiento de función renal.

En comparación con los datos clínicos observados previamente en los pacientes seleccionados antes del inicio de este tratamiento combinado se observa que existen ventajas con respecto a otros fármacos como las sulfonilureas ya que por ejemplo éstas producen un notable aumento de peso. Además, se pudo observar también que pacientes no controlados con metformina y en monoterapia con un agonista del receptor de GLP1 ya mostraban resultados positivos con buenos controles glucémicos y disminución del peso previamente al empleo combinado con un iSGLT2.

Revisiones recientes y metaanálisis muestran que el agonista de GLP1 usado en pacientes obesos estaba asociado a una significativa pérdida de grasa abdominal, el cual es un parámetro clínico importante asociado a la obesidad y diabetes, y que hemos podido observar en nuestro estudio.

Los inhibidores de SGLT2 muestran múltiples efectos beneficiosos aparte del control glucémico tales como una reducción del peso, disminución de la presión arterial, disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, protección renal, además de poder administrarse de forma oral, lo que los convierte en agentes únicos para el tratamiento de la diabetes.

La metformina se ha considerado el fármaco preferido para el tratamiento en monoterapia de la diabetes, pero basándonos en los recientes estudios acerca de los inhibidores de SGLT2, se pueden plantear de forma razonable como un fármaco de segunda o tercera línea. La combinación de agonistas de GLP1 e inhibidores de SGLT2 debería ser segura y efectiva y por ello puede ser incluida en el tratamiento de la diabetes y obesidad.

Sin embargo, se debe establecer una combinación estratégica del agonista de GLP1 y del inhibidor de SGLT2 ya que algunos parecen mostrar un bajo potencial de interacción. Algunos fármacos muestran una potencial pérdida de peso y efectos moleculares mayores que otros a nivel individual. De esta forma, es importante la realización de grandes estudios controlados randomizados y bien diseñados para comprobar el posible sinergismo existente en ese tratamiento combinado, ya que la combinación de estos dos tipos de agentes aún no ha sido suficientemente estudiado.

¿Qué he aprendido realizando el TFG?

Con la realización del TFG he adquirido una serie de conocimientos, que son:

- La Diabetes tipo 2 es considerada hoy en día como una enfermedad muy prevalente y en gran relación con la obesidad, la cual se cataloga como "epidemia" mundial.
- La medicación antidiabética de base puede incluir la insulina, metformina, sulfonilureas e inhibidores de la alfa-glucosidasa
- Se han creado nuevos fármacos antidiabéticos que han demostrado una mejoría notable en el peso, con una destacable pérdida del mismo, además de una mejora en valores de HbA1c y una disminución del riesgo cardiovascular con una disminución en los valores de presión arterial.
- Los agonistas del receptor de GLP1 promueven la síntesis de insulina y la sensibilidad a la misma por los tejidos, disminuyen el apetito y aumentan la saciedad, y disminuyen la inflamación y el vaciamiento gástrico.
- Los inhibidores de SGLT2 inhiben la reabsorción de glucosa tras la filtración en el túbulo renal, lo que aumenta la excreción de glucosa por la orina
- La combinación de ambos grupos de fármacos ha demostrado ser una terapia válida en casos de diabetes tipo 2 con escasa respuesta a la medicación de base inicial, con mayor riesgo cardiovascular o con pacientes en los que se busca una mayor pérdida del peso

Bibliografía

1. R.C. Bonadonna, C. Borghi, A. Consoli, M. Volpe. Novel antidiabetic drugs and cardiovascular risk: Primum non nocere. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Sep;26(9):759-66. (2016)
2. Azim S1, Baker WL, White WB. Evaluating cardiovascular safety of novel therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiol Rep.* Nov;16(11):541. (2014)
3. White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc.* Sep-Oct;49 Suppl 1:S30-40. (2009)
4. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* Apr;35(2):159-72. (2013)
5. Drab SR. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: current status and future prospects. *Pharmacotherapy.* Jun;30(6):609-24. (2010)
6. Cornell S. *J Clin Pharm Ther.* Differentiating among incretin therapies: a multiple-target approach to type 2 diabetes Oct;37(5):510-24. (2012)
7. Herpreet Deot, Leoni Lekakou, Ananth K. Viswanath, Joseph M. Pappachan, Combination therapy with GLP1 analogues and SGLT2 inhibitors in the management of diabetes: the real world experience. *Endocrine* 55: 173-178 (2017)
8. R.M. Saroka, M.P. Kane, R.S. Busch, J. Watsky, R.A. Hamilton, SGLT-2 inhibitor therapy added to GLP-1 agonist therapy in the management of T2DM. *Endocr. Pract.* 21, 1315–1322 (2015)
9. J. Rosenstock, L. Hansen, P. Zee, Y. Li, W. Cook, B. Hirshberg, N. Iqbal, Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care* 38, 376–383 (2015)
10. P.R. Schauer, D.L. Bhatt, J.P. Kirwan, K. Wolski, S.A. Brethauer, S.D. Navaneethan, A. Aminian, C.E. Pothier, E.S. Kim, S.E. Nissen, S.R. Kashyap, STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N. Engl. J. Med.* 370, 2002–2013 (2014)
11. G.F. Paulus, L.E. de Vaan, F.J. Verdam, N.D. Bouvy, T.A. Ambergen, L.W. van Heurn, Bariatric surgery in morbidly obese adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Surg.* 25, 860–878 (2015)
12. Ahren B. GLP1 for type 2 Diabetes. [Volume 317, Issue 9](#), 15 May 2011, Pages 1239-1245
13. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Aug; 14(8):762-7. Epub 2012 Apr 24
14. Ahren B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin—diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug; 23(4):487-98.
15. Arulmozhi DK, Portha B. GLP-1 based therapy for type 2 diabetes. *Eur J Pharm Sci.* 2006 May; 28(1-2):96-108. Epub 2006 Feb 20.
16. Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009 Sep-Oct; 49 Suppl 1:S16-29.
17. [Karras SN1](#), [Rapti E1](#), [Koufakis T1](#), [Kyriazou A1](#), [Goulis DG2](#), [Kotsa K1](#). Pharmacogenetics of Glucagon-like Peptide-1 Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Clin Pharmacol.* 2017
18. Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2011 May; 33(5):511-27.
19. Ji Q. Treatment Strategy for Type 2 Diabetes with Obesity: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Clin Ther.* 2017 Jun; 39(6):1244-1264. Epub 2017 May 16.
20. Vergès B, Bonnard C, Renard E. Beyond glucose lowering: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, body weight and the cardiovascular system. *Diabetes Metab.* 2011 Dec; 37(6):477-88. Epub 2011 Aug
21. Lim S, Eckel RH, Koh KK. Clinical implications of current cardiovascular outcome trials with sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors *Atherosclerosis.* 2018 May;272:33-40.. Epub 2018 Mar 8.
22. [Remm F1](#), [Kränkel N2,3](#), [Lener D1](#), [Drucker DJ4](#), [Sopper S5](#), [Brenner C1,6](#). Sitagliptin Accelerates Endothelial Regeneration after Vascular Injury Independent from GLP1 Receptor Signaling. *Stem Cells Int.* 2018 Feb 8
23. [Shi FH1](#), [Li H2](#), [Cui M1](#), [Zhang ZL1](#), [Gu ZC1](#), [Liu XY1](#). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr
24. Li WX, Gou JF, Tian JH, Yan X, Yang L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2010 Aug; 71(4):211-38.
25. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Apr; 19(4):524-536. Epub 2017 Feb 17.
26. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Jan 19;164(2):102-13. doi: 10.7326/M15-1432. Epub 2015 Dec 8
27. Li WX, Gou JF, Tian JH, Yan X, Yang L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2010 Aug
28. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. [Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis.](#) *Diabetes Obes Metab.* 2017 Apr

29. Doggrell SA. Sgemaqlutide in type 2 diabetes - is it the best glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1R agonist)? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Mar;14(3):371-377
30. Tzefos M1, Harris K, Brackett A. Clinical efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 agonists in development for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Ann Pharmacother*. 2012 Jan;46(1):68-78
31. Pinelli NR, Hurren KM. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011 Jul; 45(7-8):850-60. Epub 2011 Jul 5.
32. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, Deacon CF, Torekov SS, Holst JJ. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2011 May; 13(5):394-407. Epub 2011 Jan 5.
33. Xue X, Ren Z, Zhang A, Yang Q, Zhang W, Liu F. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2016 Aug; 70(8):649-56. Epub 2016 Jul 25.
34. Guo XH. The value of short- and long-acting glucagon-like peptide-1 agonists in the management of type 2 diabetes mellitus: experience with exenatide. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(1):61-76. Epub 2015 Nov 11.
35. Lindamood CA, Taylor JR. Emerging new therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Clin Ther*. 2015 Mar 1;37(3):483-93.
36. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1696-705. Review.
37. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Aug;14(8):762-7.
38. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Emerging GLP-1 receptor agonists. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011 Dec;16(4):607-18
39. Derosa G, Maffioli P. GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy. *Curr Clin Pharmacol*. 2012 Aug;7(3):214-28. Review.
40. Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, Athanasiadou E, Paschos P, Vasilakou D, Mainou M, Rika M, Boura P, Matthews DR, Tsapas A. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Nov;17(11):1065-74
41. Tzefos M, Olin JL. Glucagon-like peptide-1 analog and insulin combination therapy in the management of adults with type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2010 Jul-Aug;44(7-8):1294-300. Epub 2010 Jun 8. Review.
42. Janzen KM, Steuber TD, Nisly SA. GLP-1 Agonists in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother*. 2016 Aug;50(8): 656-65.
43. Jespersen MJ, Knop FK, Christensen M. GLP-1 agonists for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013 Jan;9(1):17-29.
44. Inagaki N, Atsumi Y, Oura T, Saito H, Imaoka T. Efficacy and safety profile of exenatide once weekly compared with insulin once daily in Japanese patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetes drug(s): results from a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter, noninferiority study. *Clin Ther*. 2012 Sep;34(9): 1892-908.e1
45. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Jan 19;164(2):102-13