

¹Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz. La Florida, Santiago, Chile.

³Interno de Medicina. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 10 de diciembre de 2021, aceptado el 2 de agosto de 2022.

Correspondencia a:
Bruno Grassi Corrales.
Diagonal Paraguay 362, 4º Piso.
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.
Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
bagrassi@gmail.com

Perfiles de hipoglicemiantes e insulinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su efecto en control metabólico, hipoglicemia y otros efectos adversos

BRUNO A. GRASSI¹, CAMILA HERNÁNDEZ², MARIANA BONCOMPTE¹, CAMILA HENRÍQUEZ³, NICOLE L'HUILLIER³, FRANCISCA MIRANDA^a, KATICA VRSALOVIC^a, VALENTINA ROSALES^a

Profile of glucose lowering drug use in outpatients with type 2 diabetes mellitus

Background: The use of glucose lowering agents with favorable weight profile is a growing practice in Diabetology. **Aim:** To characterize medication combinations in patients with type 2 Diabetes (T2D) and their effect on metabolic control. **Material and Methods:** Review of medical records of 249 outpatients with T2D with a median age of 66 years, cared for at a medical network. Clinical characteristics, glycated hemoglobin (HbA1c), details of Diabetes treatment (types of drugs or insulin), renal function, lipids and B12 vitamin levels were registered. **Results:** The median disease duration was 16 years. The most recent HbA1c was 7.4%. No patient was using sulfonylureas, 45 were using Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, 113 were using Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT2i) Inhibitors, 21 used Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP1ra), 158 used basal insulin and 61 on basal plus bolus insulin. The use of SGLT2i or GLP1ra was associated with a metabolic control similar to those patients not using them, while patients on rapid insulin had a significantly worse metabolic control and a tendency to greater body mass index. The use of basal insulin and rapid insulin was significantly associated with more hypoglycemia events. **Conclusions:** The use of SGLT2i and GLP1ra in patients with T2D is associated with better metabolic control than rapid insulin with less risk of hypoglycemia. The use of these therapies should be prioritized in the future.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1334-1341)

Key words: Diabetes Mellitus, Type 2; Hypoglycemia; Hypoglycemic Agents.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una patología metabólica asociada a complicaciones microvasculares y cardiovasculares con impacto en morbilidad y calidad de vida¹. En Chile presenta una prevalencia mayor al 12% según la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017². El sobrepeso y la obesidad tienen prevalencias cercanas a 40% y 35%, respectivamente, y son frecuentemente concomitantes con la DM2 y factores de riesgo cardiovascular^{2,3}.

El estudio *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS)⁴ mostró que el control metabólico intensivo lograba reducción de las complicaciones microvasculares y su seguimiento a 10 años demostraba que este efecto se mantenía en el tiempo. El grupo que utilizó metformina mantuvo, además, una leve menor incidencia de infarto agudo al miocardio⁵, emergiendo el concepto que metformina tendría un rol protector cardiovascular, instalándose como la terapia inicial indiscutida

en DM2^{6,7,8}. Sin embargo, existe aún controversia sobre cuál es la mejor terapia como segunda línea.

Por otra parte, el estudio UKPDS no probó definitivamente que la terapia intensiva redujera complicaciones cardiovasculares, por lo tanto, el papel de la hiperglicemia en las complicaciones cardiovasculares aún no está claro⁹. Una hipótesis para este problema podría ser que no se esté tratando el fenómeno central de esta patología metabólica: exceso de peso y sus efectos en microinflamación y daño vascular¹⁰. La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial que frecuentemente se asocia a DM2^{11,12}, induciendo otros riesgos como enfermedad cardiovascular, esteatosis hepática, deterioro de función renal y cáncer, entre otros¹³.

En paralelo, existe evidencia consistente de que el manejo de la obesidad puede retrasar la progresión de prediabetes y ser beneficiosa en el tratamiento de la DM2¹⁴. Se ha demostrado que una pérdida de peso moderada y sostenida mejora el control glicémico y reduce la necesidad de fármacos hipoglicemiantes¹⁵. Dado que la ganancia de peso en personas con DM2 puede deteriorar el control metabólico y disminuir la adherencia a la terapia¹⁶, y que hay nuevas opciones farmacológicas con resultados notables para el tratamiento de la diabetes mellitus¹⁷, es razonable considerar que en el tratamiento de la DM2 deberían privilegiarse enfoques terapéuticos que induzcan baja de peso como primera línea, versus terapias tradicionales enfocadas solo en control glicémico. Los agentes asociados con diversos grados de pérdida de peso de uso frecuente incluyen, además de la metformina, a los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP1-ra). Estas drogas han mostrado, además, sólidos beneficios cardiovasculares y renales en múltiples estudios¹⁸⁻²², en relación a lo cual se ha comenzado a utilizar el concepto de “drogas modificadoras de enfermedad” (DME) debido a su efecto benéfico mucho mayor al simple control glicémico²³. En este escenario, las guías internacionales modernas^{7,8} ponen énfasis en la necesidad de individualizar terapias, evitando el uso de estrategias farmacológicas que generen ganancia de peso y favoreciendo el uso de fármacos con protección cardiovascular y nefroprotección demostrada.

El objetivo de este estudio es evaluar los esquemas de control y los resultados derivados de estos

en un grupo de pacientes con DM2 y exceso de peso tratados en un centro terciario y la relación entre el uso de DME con el control metabólico.

Material y Método

El presente estudio consiste en un estudio descriptivo retrospectivo. Fue presentado y aprobado en el comité de ética de nuestra institución, con número de identificación 210208003.

Se identificaron pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y con exceso de peso del registro de atenciones clínicas del equipo de especialistas en Nutrición y Diabetes de la Red de Salud UC Christus. Las fichas de dichos pacientes fueron revisadas en forma retrospectiva con una planilla estandarizada y registro anónimo. Se incluyeron todos aquellos pacientes que tuvieran diagnóstico consignado de DM2, determinado por fundamento del especialista y evolución clínica temporal, y con exceso de peso, definido como índice de masa corporal (IMC) mayor a 25,0 kg/m², que hubieran tenido, al menos, un control con un especialista de nuestro equipo en la Red de Salud UC en los últimos 12 meses. Se excluyeron pacientes con otros tipos de diabetes, aquellos con DM2 sin uso de fármacos hipoglicemiantes, aquellos con IMC menor o igual a 25,0 kg/m² y aquellos en cuya ficha clínica no se dispusiera de la información necesaria.

Se registraron para cada paciente las siguientes variables: fecha de nacimiento, año de debut de la DM2, peso, talla, presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, apneas del sueño, presencia de complicaciones microvasculares (neuropatía, retinopatía y nefropatía) y macrovasculares (enfermedad coronaria, cerebrovascular o periférica).

Sobre el esquema de tratamiento se registraron: impresión subjetiva sobre la actividad física, definida como una frecuencia mayor o igual a 3 veces por semana, y el detalle de la terapia según familia farmacológica de hipoglicemiantes orales o inyectables, eventos de hipoglucemia grave, efectos adversos de los fármacos registrados: molestias gastrointestinales, genitourinarias, episodios de cetoacidosis (CAD) euglicémica y amputaciones.

Del laboratorio en el período descrito se obtuvieron hemoglobina glicosilada (HbA1c) más reciente, perfil lipídico, creatinemia, microalbuminuria y niveles en sangre de vitamina B12.

Se evaluó la normalidad de la muestra, y una vez confirmada, se procedió a realizar las comparaciones estadísticas entre medias utilizando t de Student para variables dicotómicas y correlación de Pearson para variables continuas. Las variables a comparar con el nivel de control metabólico, definido como HbA1c, fueron establecidas *a priori*: uso de DME (GLP1-ra y/o iSGLT2) y uso de insulina rápida; tiempo de evolución de la DM2; presencia de disfunción renal (definida como *clearance* de creatinina menor a 60 mL/min). Se comparó, además, el peso e IMC de los pacientes y la presencia de hipoglucemia con el tipo de hipoglicemiante. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* IBM SPSS Statistics para Mac, versión 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Resultados

Se revisaron 378 fichas con diagnóstico “diabetes mellitus tipo 2” en el sistema computacional. Luego del análisis y tamizaje inicial, se incluyeron 249 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión señalados previamente. En la Figura 1 se observa el diagrama STROBE²⁴ de los pacientes incluidos y excluidos.

El 49% de los pacientes analizados fue de sexo

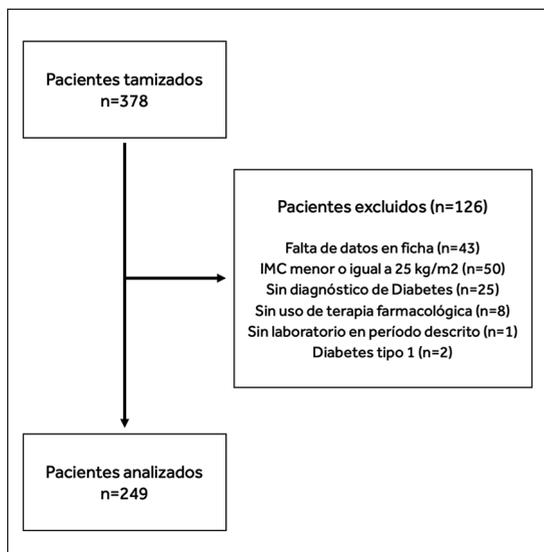


Figura 1. Flujo de pacientes incluidos en el estudio. Se muestra el diagrama STROBE de pacientes incluidos y excluidos del estudio durante el tamizaje y revisión.

femenino. La edad promedio fue $66,6 \pm 11,7$ años, con un tiempo de evolución de la DM2 de $16,3 \pm 9,2$ años. La HbA1c promedio fue de $7,4 \pm 1,2\%$, el colesterol de LDL promedio fue $71,2 \pm 28,7$ mg/dL, y la tasa de filtración glomerular (TFG), calculada por fórmula CKD-EPI²⁵, fue $77,6 \pm 24,7$ mL/min/1,73m². La distribución de valores de HbA1c de todos los pacientes incluidos se muestra en la Figura 2 y el detalle de todas las características demográficas y de la diabetes mellitus se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra de pacientes incluidos

VARIABLES CONTINUAS	VALOR (DE)
Edad, años	66,6 (11,7)
Tiempo de evolución de DM, años	16,3 (9,2)
IMC, kg/m ²	30,17 (4,68)
HbA1c, %	7,4 (1,2)
Colesterol de LDL, mg/dL	71,2 (28,7)
Colesterol de HDL, mg/dL	43,6 (12,4)
Triglicéridos, mg/dL	173,3 (115,9)
Creatinina, mg/dL	1,0 (0,7)
TFG (mL/min/1,73m ²)	77,6 (24,7)
Niveles de vitamina B12 (pg/mL)*	431,1 (257,8)
VARIABLES CATEGÓRICAS	VALOR (%)
Sexo femenino/ masculino	122 (49,0) / 127 (51,0)
Hipertensión arterial, n	193 (77,5)
Dislipidemia, n	218 (87,6)
NASH, n	24 (9,6)
SAHOS, n	10 (4,0)
Retinopatía, n	81 (32,5)
Microalbuminuria, n**	52 (30,1)**
Macroalbuminuria, n**	7 (4,0)**
Enfermedad renal crónica***, n	49 (19,7)
Neuropatía, n	47 (18,9)
Pie diabético, n	16 (6,4)
Amputación, n	14 (5,6)
Cardiopatía coronaria, n	38 (15,3)
Insuficiencia cardíaca, n	21 (8,4)
Enfermedad cerebrovascular, n	50 (23,8)

*Niveles de vitamina B12 disponibles en 150 de los 249 pacientes analizados. **Datos sobre excreción de albúmina disponible en 173 de los 249 pacientes analizados. ***Definido como TFG según CKD-EPI < 60 mL/min/1,73 m². NASH: esteatohepatitis no alcohólica. SAHOS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño.

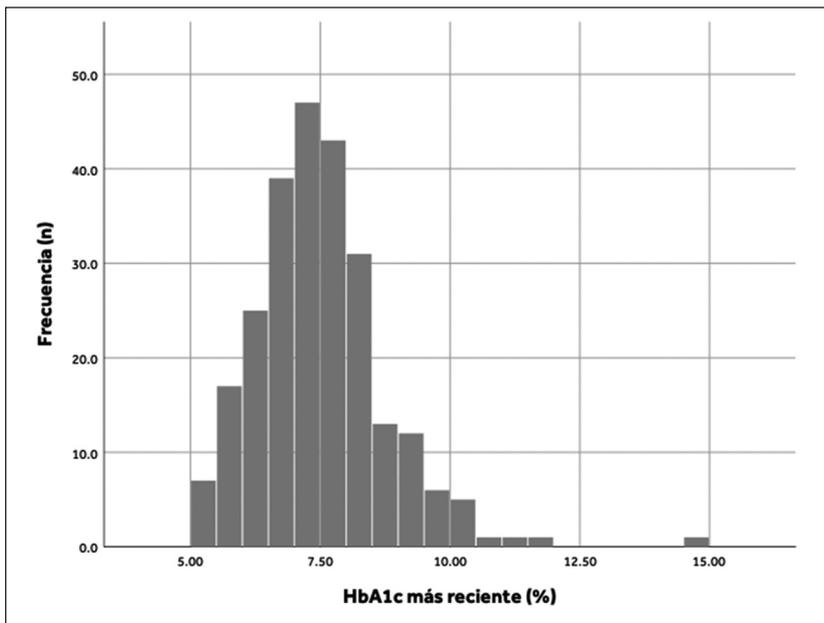


Figura 2. Distribución de los valores de HbA1c de toda la cohorte. Se muestra un histograma de frecuencias con los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de todos los pacientes analizados en el estudio.

Sobre la terapia utilizada, 212 pacientes (85,1%) se encontraban usando metformina al momento del análisis. De los 37 pacientes que no utilizaban metformina, 19 (51,4%) tenían TFG menor a 45 mL/min/1,73m². Ningún paciente de la muestra analizada se encontraba utilizando sulfonilureas. Cuarenta y cinco pacientes utilizaban iDPP4 (18,1%), 113 usaban iSGLT2 (45,4%) y 21 usaban GLP1-ra (10,8%). En lo que respecta a insulino terapia, 158 pacientes (63,5%) utilizaban insulina basal y 61 pacientes (24,5%) usaban insulina basal y rápida, ya sea en esquema basal bolo, basal plus o premezcla.

Al comparar el control metabólico de toda la cohorte, los pacientes usuarios de DME presentaron una HbA1c de 7,42% comparado con 7,47% en aquellos que no usaban dichas drogas ($p = 0,764$). Realizando una comparación similar, el uso de insulina rápida se asoció significativamente a mayor HbA1c de 7,84%, comparado con 7,32% en aquellos que no usaban esquemas con insulina rápida ($p = 0,005$).

Revisando otras variables que podrían tener incidencia en el control metabólico, se encontró una correlación modesta entre tiempo de evolución y hemoglobina glicosilada actual con $r = 0,173$ ($p = 0,007$). Al comparar con la presencia de dis-

función renal, no hubo diferencias significativas en HbA1c (7,46% vs. 7,47%, $p = 0,995$).

Contrario a lo que se podría suponer, el uso de DME no mostró diferencias significativas en peso ni IMC de los pacientes de la cohorte analizada. El uso de insulina rápida se asoció a un IMC de 31,1 kg/m² comparado con 29,7 kg/m² en aquellos pacientes que no la usaban, aunque esta diferencia no alcanza significancia estadística ($p = 0,08$).

Al revisar la prevalencia de hipoglicemia, 54 pacientes (21,7%) tenían consignado haber presentado al menos un episodio en los últimos 3 meses. Al estratificar según uso de terapia, el uso tanto de insulina basal como de insulina rápida se asociaron significativamente a presentar hipoglicemia (31,6% vs. 4,4%, $p = 0,0000005$ y 45,9% vs. 14,9%, $p = 0,0000005$, respectivamente), sin asociación significativa con las otras terapias, lo que se muestra en la Figura 3.

Finalmente, al evaluar efectos adversos específicos para cada terapia, de los 150 pacientes en que se disponían niveles de vitamina B12, no se encontró significativamente más déficit en los usuarios de metformina versus los que no usaban esta droga. De los 113 usuarios de iSGLT2 se reportó infecciones urogenitales solo en 3 (2,7%) y no se reportaron amputaciones asociadas a la te-

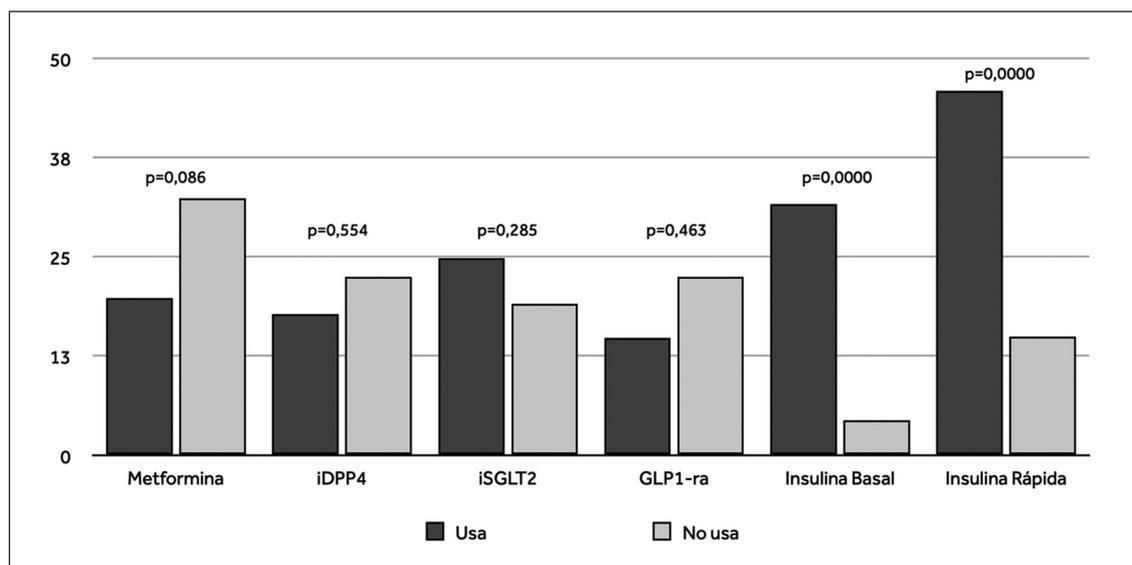


Figura 3. Porcentaje de pacientes que presentaron eventos de hipoglucemia en los últimos 3 meses según uso de cada terapia hipoglucemiante. Se muestra, por cada tipo de terapia hipoglucemiante, el porcentaje de pacientes en quienes se registró un evento de hipoglucemia en los últimos 3 meses. La comparación estadística se realizó mediante test Chi Cuadrado. iDPP4 = inhibidor de dipeptidil peptidasa 4, iSGLT2 = inhibidor de cotransportador sodio-glucosa tipo 2, GLP1-ra = agonista de receptor de péptido glucagón similar tipo 1.

Tabla 2. Caracterización de los esquemas de terapia hipoglucemiante los 249 pacientes analizados

Terapia utilizada	Valor (%)
Metformina	212 (85,1)
Sulfonilureas	0 (0)
Inhibidor de DPP4	45 (18,1)
Inhibidor de SGLT2	113 (45,4)
Agonista de receptor de GLP1	27 (10,8)
Insulina lenta	158 (63,5)
Esquema basal bolo o premezcla	61 (24,5)
Actividad física \geq 3 veces por semana*	34 (16,7)

*Dato disponible de 203 pacientes en que se contaba con información sobre actividad física.

rapia. De los 27 usuarios de GLP1-ra, en 5 (18,5%) se reportaron síntomas gastrointestinales que no limitaron el uso de la terapia. No se registraron eventos de pancreatitis aguda en los usuarios de iDPP4. No se reportaron eventos de cetoacidosis diabética en el período analizado.

Discusión

El presente estudio muestra las características de una cohorte de 249 pacientes con DM2 atendidos en un centro terciario. La muestra presenta características habituales a las descritas en literatura para esta patología, con edad promedio de 66 años e IMC de 30,17 kg/m². Es destacable el control metabólico de los pacientes, con una HbA1c de 7,4% en promedio para toda la muestra, y una distribución de pacientes con la mayoría de ellos con HbA1c < 8%, lo que pone en manifiesto el rol de los equipos especializados en centros terciarios para lograr el control efectivo de esta enfermedad.

Sobre las comorbilidades se encuentra una prevalencia esperable de hipertensión arterial con 75% de la muestra con dicha patología. La prevalencia de dislipidemia alcanza a más del 87% de la muestra, con el colesterol de LDL promedio en un valor de 71,2 mg/dL, triglicéridos en 173,3 mg/dL y HDL en 43,6 mg/dL. Dichos valores, bastante cercanos a las metas de terapia en contexto de la prevalencia descrita, refuerzan la importancia del manejo terapéutico integral de los pacientes con DM2 y el abordaje sistemático

de todas las comorbilidades que permitan reducir el riesgo cardiovascular. Lamentablemente, para esta cohorte no se cuenta con datos sobre uso de hipotensores o estatinas.

Sobre las complicaciones de la enfermedad, 32,5% y 30,1% de la muestra presentaron retinopatía y nefropatía, respectivamente; 19,7% enfermedad renal crónica; 5,6% amputaciones; 15,3% enfermedad coronaria establecida y 23,8% enfermedad cerebrovascular establecida. Es llamativa la prevalencia moderada de estas complicaciones, pese a tener un tiempo de evolución, en promedio, de 16 años de enfermedad, nuevamente destacando el rol del control intensivo de esta patología en sus resultados a mediano y largo plazo.

Es interesante destacar que dentro de esta cohorte ningún paciente se encontraba usando sulfonilureas. Esto está en concordancia con la opinión de los autores de que, si bien han sido drogas ampliamente usadas en el control de la DM2 y con potencia alta, al año 2022, con el enfoque planteado en la introducción para el tratamiento de esta patología, parece implanteable seguir utilizando una familia farmacológica cuyo uso se asocia a ganancia de peso y desarrollo de hipoglicemias. A su vez, es muy positivo observar que 45% de la muestra se encuentra utilizando inhibidores del SGLT2 y 11% agonistas del receptor de GLP-1, drogas que, pese a no estar incluidas en el plan de salud de nuestro país hasta la fecha, y presentar costos particularmente elevados en el caso de los últimos, se han asociado a múltiples desenlaces positivos cardiorenales en múltiples estudios¹⁸⁻²². Si bien en esta cohorte el uso de estas drogas con efecto favorable en peso no se asoció a mejor control metabólico medido como HbA1c ni a menor IMC, el respaldo sólido de los desenlaces cardiorenales descritos y la ausencia de mayor riesgo de hipoglicemia con su uso, hacen reforzar el concepto que se maneja en países desarrollados sobre la terapia moderna de la DM2 basada en cambios en estilo de vida + metformina + introducción precoz de alguna de estas familias de drogas o ambas, que varios autores han denominado “modificadoras de historia natural de la enfermedad”. Si bien se necesitarán varias décadas de seguimiento de grandes cohortes, es esperable que en un futuro el uso de drogas que reducen el ingreso de pacientes a diálisis o hospitalizaciones costosas y prolongadas por insuficiencia cardíaca

o eventos cardiovasculares terminen siendo costoefectivas en salud.

Por otro lado, si bien por décadas se ha considerado el uso de insulina rápida como la herramienta más poderosa para el control de la DM2, en los años recientes su uso ha quedado relegado a última línea en guías internacionales debido a su complejidad, gran riesgo de hipoglicemia y gran ganancia de peso^{7,8}. Los datos de esta cohorte, además, muestran que los pacientes con uso de insulina rápida tienen significativamente mayor HbA1c y una tendencia no significativa a mayor IMC, con lo que tampoco se estaría privilegiando el control metabólico con esta intervención. Dado que varios estudios han mostrado que los GLP-1ra por sobre insulina basal son tan potentes como la insulina en bolo^{26,27}, en la medida que el sistema de salud otorgue cobertura de estas terapias se debe priorizar el uso de ellas para beneficiar los desenlaces señalados.

Una limitante evidente del presente estudio es su carácter observacional de un estudio transversal sin un seguimiento de los pacientes, por lo que algunos de sus hallazgos podrían verse explicadas por factores no controlados. De todas maneras, será interesante analizar nuevamente esta misma cohorte en 5 o 10 años más para correlacionar en vida real los efectos cardiorenales de estos perfiles de terapia farmacológica.

Es de opinión de los autores, basado en los resultados aquí planteados y en un creciente cuerpo de literatura biomédica, que la terapia actual de la DM2 debe orientarse hacia intervenciones que favorezcan un control de peso y se asocien a buenos desenlaces cardiorenales. Lo anterior debe gestarse como una transición progresiva desde las terapias actualmente cubiertas por el plan nacional de salud, centradas en control glicémico exclusivo, hacia una cobertura universal de los fármacos descritos, con efectos en múltiples aspectos de la enfermedad.

Agradecimientos: El equipo de investigadores quisiera agradecer a sus familias y seres queridos por el constante apoyo en su desarrollo profesional. Quisiéramos agradecer en particular a Carolina Torres, secretaria del Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo de la Pontificia Universidad Católica de Chile por su siempre necesario y gentil apoyo en todos los proyectos que se realizan en el departamento.

Referencias

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14 (2): 88-98.
- Subsecretaría de Salud Pública de Chile, Departamento de Epidemiología. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Primeros Resultados. Disponible en: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf. [consultado el 13 de diciembre de 2020].
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *JAMA.* 2003; 289 (1): 76-9.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet.* 1998; 352: 837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet.* 1998; 352: 854-65.
- MINSAL, Chile. Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2. 2016-2017. Disponible en https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/01/DIABETES-MELLITUS-TIPO-2-1.pdf [consultado el 13 de diciembre de 2020].
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* Jan 2021; 44 (Supplement 1): S111-S124.
- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive summary. *Endocr Pract.* 2020; 26 (1): 107-39.
- Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*, Jan 2002; 25 (suppl 1): s28-s32.
- Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr.* 2019; 11: 74.
- Felber JP, Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes.* 2002; 26: S39-S45.
- Kahn S, Hull R, Utzschneider K. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840-6.
- De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med.* 2019; 17 (1): 169.
- American Diabetes Association. 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S100-S110.
- Feldstein AC, Nichols GA, Smith DH, Stevens VJ, Bachman K, Rosales AG, et al. Weight change in diabetes and glycemic and blood pressure control. *Diabetes Care.* 2008; 31 (10): 1960-5.
- Pi-Sunyer FX. The Impact of Weight Gain on Motivation, Compliance, and Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Postgrad Med.* 2009; 121 (5):94-107.
- Rochester CD, Akiyode O. Novel and emerging diabetes mellitus drug therapies for the type 2 diabetes patient. *World J Diabetes.* 2014; 5 (3): 305-15.
- 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: 2117-28.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (4): 323-34.
- 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): 644-57.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-22.
- 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: 1834-44.
- Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, Leiter LA, Ceriello A, DeFronzo RA, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 92.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg.* 2014; 12 (12): 1500-24.
- Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang YL, Castro A, Feldman H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150 (9): 604-12.

26. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, et al. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (8): 1318-28.
27. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018; 41 (5): 1009-16.