

Título

Effectiveness and safety of GLP-1 receptor analogues vs. rapid-acting insulin added to basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (protocol)

Efectividad y seguridad de los análogos de los receptores de GLP-1 vs. insulina de acción rápida añadidos al tratamiento con insulina basal de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (protocol)

OSF osf.io/b4srj



DOI: [10.17605/OSF.IO/KDNP3](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/KDNP3)

Autores

María Soledad Isern de Val¹, <https://orcid.org/0000-0002-1303-706X>

Patricia Gavín Benavent¹, <https://orcid.org/0000-0002-2949-5735>

Pilar Calvo Pérez¹

Afiliación

1 Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza, España

Corresponding author:

María Soledad Isern de Val

msisern.iacs@aragon.es

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

Avda. San Juan Bosco, 13. 50009. Zaragoza. España

Fuentes de financiación

Guía de Práctica Clínica sobre manejo de los antidiabéticos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Programa de GPC en el SNS para el año 2019, coordinada por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo © Oct.2021 IACS/Living Evidence to Inform Health Decisions Project. All rights reserved.

y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS de 2019.

Este trabajo ha sido desarrollado en el marco del proyecto Living Evidence to Inform Health Decisions Project, que ha recibido financiación del programa de investigación e innovación de la Unión Europea Horizonte 2020, bajo el acuerdo de subvención Marie Skłodowska-Curie nº MSCA-IF-EF-ST #894990 otorgado a María Ximena Rojas(PI).

Los financiadores no participaron en la elaboración de este protocolo de estudio.

Conflicto de intereses: ninguno

Cómo citar este documento: *Isern MS., Gavín P., Bono M. (2021) Effectiveness and safety of GLP-1 receptor analogues vs. rapid-acting insulin added to basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a living systematic review protocol. Living Evidence to Inform Health Decisions project, Oct. 2021. OSF osf.io/b4srj*



Resumen

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es la enfermedad metabólica crónica más frecuente en la actualidad. Se caracteriza por un proceso de resistencia a la insulina que genera un déficit progresivo de su secreción. Actualmente, el IACS es el responsable de la actualización parcial de la GPC sobre Diabetes Mellitus tipo 2, que se centra en el manejo de los fármacos antidiabéticos.

Una de las preguntas de la guía aborda la comparación de la efectividad y seguridad de dos estrategias de intensificación del tratamiento con insulina basal de pacientes con DM2: la adición de un análogo del receptor de GLP-1 (ar-GLP-1) vs. la adición de insulina de acción rápida. Se ha propuesto que los fármacos ar-GLP-1 actúan de forma sinérgica y la combinación proporcionaría un control glucémico similar al de regímenes con insulina más complejos.

Objetivo

El objetivo de la revisión es comparar la efectividad y seguridad de dos estrategias de intensificación del tratamiento con insulina basal (combinada o no con antidiabéticos orales) de pacientes con DM2: la estrategia de adición de ar-GLP-1 vs. la adición de insulina de acción rápida.

Metodología

Las preguntas que conforman la GPC sobre el manejo de los antidiabéticos en pacientes con DM2 fueron consensuadas por el Grupo Elaborador de la GPC. Las preguntas fueron formuladas con formato PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados) y las variables de resultado fueron priorizadas orientadas al paciente, siguiendo el sistema GRADE (escala del 1 al 9), con el fin de elegir las variables críticas o clave (entre 7-9 puntos) para la toma de decisiones.

En el marco del Proyecto *Living Evidence to Inform Health Decisions* se llevará a cabo una síntesis de evidencia viva. La base de datos utilizada será Epistemonikos. Los resultados de estas búsquedas se incluyen automáticamente en la plataforma L.OVE ("Glucagon-like peptide analogues and agonists for Diabetes mellitus"), donde se realizará la selección de artículos. La herramienta AMSTAR se utilizará para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos será evaluado usando las herramientas ROB-2 y la calidad de la evidencia según el método GRADE.

Primero, se realizará una síntesis de la evidencia basal. Esta síntesis consistirá en una revisión sistemática nueva de ensayos clínicos. Posteriormente, la plataforma L.OVE será monitorizada cada mes en el proceso de monitorización de la evidencia, con el objetivo de comprobar si hay nueva evidencia que cumpla los criterios de inclusión. Otras fuentes de literatura gris y registros de ensayos clínicos serán revisados. El proceso de revisión viva se mantendrá durante 8 meses dentro del proyecto *Living Evidence to Inform Health Decisions*.

1. Antecedentes y justificación

Enfermedad bajo estudio

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es la enfermedad metabólica crónica más frecuente en nuestros días y uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Se caracteriza por un proceso de resistencia a la insulina que genera un déficit progresivo de su secreción.

La prevalencia global de la DM2 ha aumentado en las últimas décadas, haciéndolo uno de los problemas más importantes de salud pública en la actualidad¹⁻³, ya que se asocia con una alta morbilidad y mortalidad, así como con el deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Esto es el resultado del envejecimiento de la población, grado de urbanización y los cambios asociados al estilo de vida, como la dieta o el ejercicio físico⁴. Se estima que la DM2 supone el 90-95% de los casos de diabetes^{1,4,5}.

Un tratamiento adecuado, farmacológico y de estilo de vida, ha mostrado reducir la mortalidad y las complicaciones asociadas⁵. Con este objetivo, la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud (SNS) propicia el marco de coordinación para las Comunidades Autónomas de los planes y programas de prevención y promoción de la salud, de detección temprana de la enfermedad, así como de su tratamiento⁶. La diabetes no controlada está asociada con el desarrollo de complicaciones que pueden comprometer la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y aumentar a su vez el riesgo de mortalidad. Las complicaciones asociadas vienen producidas por la degeneración vascular y pueden ser tanto macrovasculares (ej. enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, y enfermedad vascular periférica) como microvasculares (ej. retinopatía, nefropatía y neuropatía) o mixtas (ej. pie diabético, disfunción eréctil)^{1,7}.

El Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) es el responsable de la actualización parcial de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 2, enfocada en el manejo de los antidiabéticos. En 2019 se conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG), de carácter multidisciplinar y representativo de la geografía española. Las preguntas abordadas en la guía fueron consensuadas entre los integrantes del GEG.

Relevancia de la revisión

En el manejo de diabetes mellitus, la terapia con insulina se utiliza con el fin de reducir la glucosa en sangre⁸. Sin embargo, puede contribuir a favorecer la resistencia a la insulina, por lo que la intensificación del tratamiento se hace necesaria debido a un mal control glucémico. La intensificación de la terapia puede involucrar la titulación de la insulina basal, agregando insulina de acción rápida o análogos de receptores de GLP-1 (ar-GLP-1,) entre otras opciones⁹.

Los ar-GLP-1 imitan a la hormona incretina GLP-1, reduciendo la hemoglobina glicada (HbA1c), sin riesgo de hipoglucemias. Las acciones extrapancreáticas de los ar-GLP-1 aportan además un valor añadido, en especial por su reducción significativa del peso y el descenso de las cifras de presión arterial¹⁰.

Se ha propuesto que la combinación de insulina basal y ar-GLP-1 actúan de forma sinérgica,

asumiendo que el componente de insulina basal controlará principalmente la glucosa plasmática en ayunas, mientras que el análogo del receptor de GLP-1 limitaría los incrementos glucémicos postprandiales. Estas combinaciones proporcionarían un control glucémico global similar al de regímenes de bolo basal más complejos¹¹.

Los miembros del GEG manifestaron la necesidad de revisar la evidencia al respecto. Una revisión de la literatura realizada previamente a la definición de las preguntas de la GPC había revelado que la adición de análogos de receptores GLP-1 a la insulina basal es tan eficaz como la adición de dosis de insulina prandial cuando, una vez conseguido el buen control de la glucemia basal, no se consigue el objetivo de HbA1c. La mayoría de los estudios muestran una eficacia igual o superior a la adición de insulina prandial, acompañado de pérdida de peso y menor riesgo de hipoglucemia; además de disminución sustancial de la dosis de insulina. Las guías y consensos actuales destacan la ausencia de datos de morbimortalidad, datos a largo plazo y la necesidad de estudios que evalúen la durabilidad y tolerabilidad del tratamiento.

Con respecto a los factores socioeconómicos se mencionó que la consideración del coste total de la intervención es importante, ya que la adquisición inicial de los fármacos es solo una parte del coste total del cuidado, que incluye los requerimientos de monitorización y los riesgos de hipoglucemia y ganancia de peso, entre otros efectos adversos.

Teniendo en cuenta el volumen de evidencia publicada periódicamente y lo relevante de mantener las recomendaciones actualizadas, se propone llevar a cabo una revisión sistemática de evidencia viva con el objetivo de actualizar el efecto estimado de las dos estrategias de intensificación del tratamiento con insulina basal de pacientes con DM2: adición de ar-GLP-1 vs. adición de insulina de acción rápida.

Esta revisión sistemática de evidencia viva se desarrollará como parte del proyecto *Living Evidence to Inform Health Decisions*, que apoya a las organizaciones participantes en la implementación del modelo de evidencia viva para el desarrollo de síntesis de evidencia para informar decisiones en salud¹².

2. Objetivo de la revisión

En este marco de trabajo se incluye la pregunta que trabajamos en el proyecto *Living Evidence to Inform Health Decisions*. El objetivo es comparar la efectividad y seguridad de dos estrategias de intensificación del tratamiento con insulina basal (combinada o no con antidiabéticos orales) de pacientes con DM2: la estrategia de adición de ar-GLP-1 vs. la adición de insulina de acción rápida.

3. Ámbito de aplicación

El objetivo de la GPC será orientar a los profesionales sanitarios encargados de la asistencia a pacientes diabéticos adultos. El ámbito de aplicación de la guía es la Atención Primaria.

4. Pregunta en formato PICOT

Las preguntas que conforman la guía fueron formuladas con formato PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados) y las variables de resultado fueron priorizadas por el

GEG orientadas al paciente, siguiendo el sistema GRADE (escala del 1 al 9), con el fin de elegir las variables críticas o clave (entre 7-9 puntos) para la toma de decisiones. A continuación, se describen los componentes con respecto a la pregunta en cuestión.

Población

Paciente con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina que requieren intensificación del tratamiento.

- Edad comprendida entre ≥ 14 y < 18 años
- Edad comprendida entre ≥ 18 y < 75
- Mayores de 75 años (frágil y no frágil; autonomía del paciente/punto de vista locomotor y deterioro cognitivo)
- Comorbilidades asociadas: obesidad, enfermedad CV, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica (incluida nefropatía diabética)
- Alto riesgo CV
- Gestantes con DM2

Intervención

Análogos de los receptores de GLP-1 (ar-GLP-1) añadidos a insulina basal con o sin antidiabéticos no insulínicos (ADNI's).

Comparador

Insulina rápida añadida a insulina basal con o sin ADNI's; otros análogos de los receptores de GLP-1 añadidos a insulina basal con o sin antidiabéticos no insulínicos (ADNI's).

Variables de resultado

Variables clave

- Mortalidad cardiovascular
- Mortalidad total (por cualquier causa)
- Infarto no mortal
- Ictus no mortal
- Eventos adversos graves
- Calidad de vida

Tipos de estudio incluidos

Revisiones sistemáticas y ensayos clínicos.

5. Métodos utilizados para la identificación de estudios

La principal fuente de búsqueda es la base de datos Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>), una amplia base de datos de revisiones sistemáticas y otros tipos de evidencia, mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información para identificar revisiones sistemáticas y estudios primarios incluidos en dichas revisiones. Incluye la base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, LILACS, DARE, HTA Database, Campbell database, JBI Database of Systematic Reviews and © Oct.2021 IACS/Living Evidence to Inform Health Decisions Project. All rights reserved.

Implementation Reports, EPPI-Centre Evidence Library¹³.

Además, se realizó una búsqueda adicional en MEDLINE para identificar ensayos clínicos no incluidos en las revisiones. Las búsquedas abarcaron desde la fecha de creación de cada base de datos. No se aplicó ninguna restricción de estado de publicación o de idioma a las búsquedas en

Epistemonikos. Se aplicaron filtros validados para identificar los ensayos clínicos en la base de datos MEDLINE.

Los resultados de estas búsquedas se incluyen automáticamente en la plataforma L.OVE de la Fundación Epistemonikos¹⁴. Esta plataforma ha sido validada como repositorio de la COVID-19 demostrando ser una fuente de evidencia muy exhaustiva^{13,15}.

Nuestra búsqueda bibliográfica fue ideada por el equipo que mantiene la plataforma Epistemonikos-L-OVE (<https://app.iloveevidence.com>), utilizando el siguiente enfoque:

1. Identificación de los términos relevantes para los componentes de población e intervención de la estrategia de búsqueda, utilizando la tecnología Word2vec¹² al corpus de documentos disponibles en la base de datos Epistemonikos.

2. Discusión de los términos con expertos en contenido y métodos para identificar los términos relevantes, irrelevantes y ausentes.

3. Creación de una estrategia booleana sensible que abarque todos los términos relevantes.

Estrategia de búsqueda booleana

Epistemonikos

(((((("glp-1" OR glp1* OR "glp 1" OR "glucagon-like peptide-1" OR "glucagon-like peptide 1") AND (agonist* OR analog*)) OR "glp-1 ra" OR "glp 1 ra" OR "glp-1-ra" OR "glp1 ra") OR (exenatide* OR Byetta* OR Bydureon*) OR (liraglutide* OR Victoza* OR Saxenda*) OR (lixisenatide* OR Lyxumia* OR Adlyxin*) OR (albiglutide* OR "GSK-716155" OR "GSK 716155" OR GSK716155* OR Eperzan* OR Tanzeum*) OR (dulaglutide* OR Trulicity*) OR (semaglutide* OR Ozempic*) OR (taspoglutide*)) AND (diabet* OR DM1 OR "DM-1" OR DM2 OR "DM-2" OR t1d OR t2d OR t1dm OR t2dm OR NIDDM OR IDDM OR "glycaemic control" OR "glycemic control"))))

Medline

(((((("glp-1" OR glp1* OR "glp 1" OR "glucagon-like peptide-1" OR "glucagon-like peptide 1") AND (agonist* OR analog*)) OR "glp-1 ra" OR "glp 1 ra" OR "glp-1-ra" OR "glp1 ra") OR (exenatide* OR Byetta* OR Bydureon*) OR (liraglutide* OR Victoza* OR Saxenda*) OR (lixisenatide* OR Lyxumia* OR Adlyxin*) OR (albiglutide* OR "GSK-716155" OR "GSK 716155" OR GSK716155* OR Eperzan* OR Tanzeum*) OR (dulaglutide* OR Trulicity*) OR (semaglutide* OR Ozempic*) OR (taspoglutide*)) AND (diabet* OR DM1 OR "DM-1" OR DM2 OR "DM-2" OR t1d OR t2d OR t1dm OR t2dm OR NIDDM OR IDDM OR "glycaemic control" OR "glycemic control")) AND ((randomi* OR RCT OR placebo* OR trial OR "controlled-trial" OR randomly*))

Otras fuentes de evidencia

En el proceso de monitorización de la evidencia, se realizarán búsquedas adicionales en la Plataforma del Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS (WHO International Clinical Trials Registry Platform) y en clinicaltrials.gov.

Se harán búsquedas adicionales cada cuatro meses en repositorios de Sociedades Científicas y otras fuentes de literatura gris.

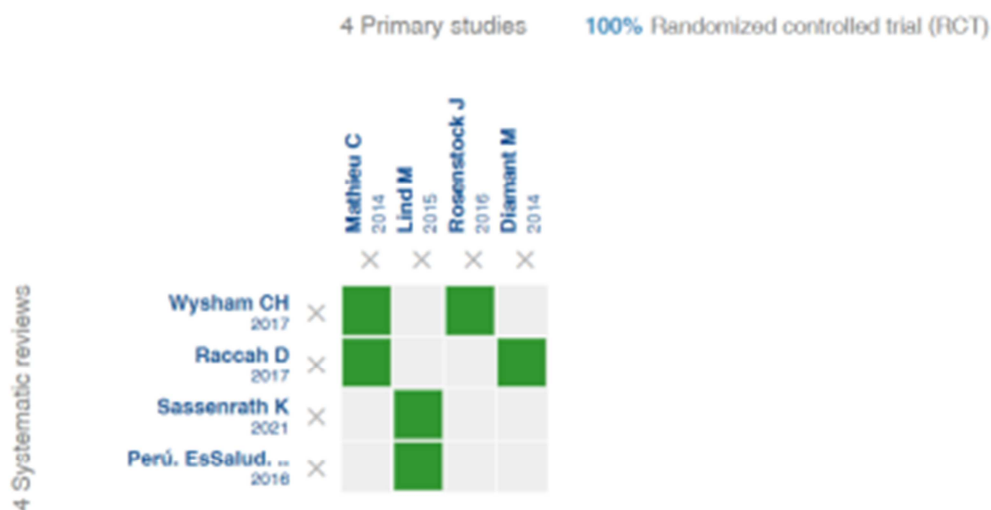
6. Selección de estudios de la evidencia basal

Los resultados de las búsquedas de la literatura en Epistemonikos fueron incorporados automáticamente a la plataforma L.OVE (recuperación automatizada) identificada como “Glucagon-like peptide analogues and agonists for Diabetes mellitus”.

Se realizó una estrategia de búsqueda por niveles en la Base de Datos Epistemonikos¹³. En primer lugar, los títulos y los resúmenes de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos fueron examinados de forma independiente por al menos dos revisores en función de los criterios de inclusión en la pestaña “My screenings” del perfil personal de los colaboradores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o por discusión con un tercer revisor.

A continuación, se obtuvo una lista de evidencia de las RSs en el tema “Glucagon-like peptide analogues and agonists for Diabetes mellitus”, que fue exportada y cribada de acuerdo a los criterios de inclusión acordados con el Grupo Elaborador de la GPC en el gestor bibliográfico EndNote. Fueron identificadas 4 RSs realizadas entre 2016 y 2021 que respondieron a la pregunta de interés. Basándonos en estas RSs se ha desarrollado una matriz de evidencia que reveló 4 estudios primarios que cumplen los criterios de inclusión, todos ellos ensayos clínicos aleatorizados, que han sido incluidos en las revisiones publicadas. Ninguna de las revisiones sistemáticas incluyó todos ellos¹⁶.

Figura 1. Matriz de evidencia

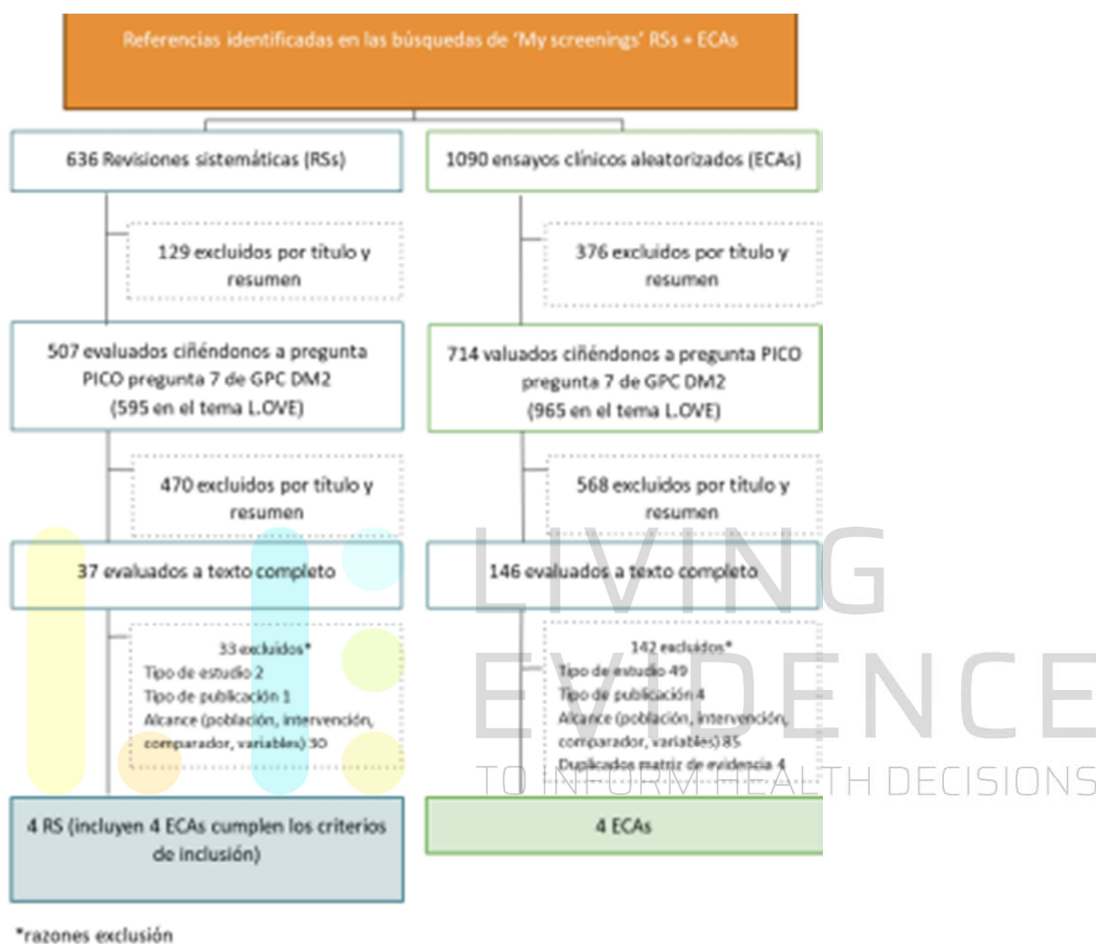


Posteriormente, siguiendo el manual de procedimientos operativos del proyecto, se identificaron 4 nuevos estudios primarios no incluidos en las revisiones sistemáticas de la

matriz de evidencia, a partir del tema “*Glucagon-like peptide analogues and agonists for Diabetes mellitus*” de la plataforma L.OVE.

Las razones para excluir los estudios fueron registradas y se muestran en un diagrama de flujo PRISMA (figura 2), que incluye tanto el proceso de selección de RSs como ECAs (figura 2).

Figura 2. Diagrama de flujo



Los artículos seleccionados formarán parte de la síntesis de la evidencia basal.

7. Plan de síntesis de la evidencia

Siguiendo el manual de procedimientos operativos del proyecto, a continuación, se presenta la planificación de la síntesis inicial de la evidencia basal y del que el proceso de monitorización de la evidencia viva se derivará. Cualquier desviación con respecto al protocolo quedará debidamente justificada.

Extracción de datos y manejo

Se utilizará una hoja de cálculo Excel para extraer información sobre las características de los estudios (características de los participantes; criterios de inclusión-exclusión; descripción de la intervención y de la comparación, resultados y medidas de resultado). La extracción de datos

será realizada por dos autores.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se evaluará el riesgo de sesgo de los ensayos aleatorios incluidos mediante las herramientas ROB-2¹⁷. Para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas se utilizará la herramienta AMSTAR¹⁸.

Medidas de efecto de tratamiento

Se meta-analizarán los resultados como Riesgo Relativo (RR) con el correspondiente intervalo de confianza al 95 % (IC 95%).

Síntesis de los datos

Se evaluará la heterogeneidad de los estudios incluidos con I^2 de la siguiente manera: $I^2 < 50\%$ como baja heterogeneidad, $I^2 > 50\%$ y $< 90\%$ como alta, y $I^2 > 90\%$ como muy alta. Cuando la heterogeneidad sea inferior al 90%, realizaremos un metanálisis en RevMan 5.4.

Análisis de subgrupos

Se realizarán análisis de subgrupos si existen datos disponibles, de acuerdo a los subgrupos de población de interés definidos por el Grupo Elaborador de la GPC.

Análisis de sensibilidad

Si aplica, se realizará un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo.

Calidad de la evidencia

Se evaluará la certeza de la evidencia utilizando el enfoque GRADE¹⁹, tanto para la evidencia encontrada como parte de la revisión inicial, como para las actualizaciones resultantes del proceso de evidencia viva.

Los resultados se presentarán mediante tablas de resumen de resultados.

8. Monitorización de la evidencia y planificación de revisión de la evidencia viva

Con el fin de mantener el proceso de evidencia viva para esta revisión, se utilizará la plataforma Epistemonikos-L.OVE¹⁴ como herramienta para apoyar la identificación, cribado y selección de la evidencia. Mantendremos una búsqueda viva en la plataforma L.OVE para detectar revisiones sistemáticas y ensayos clínicos (identificadas a partir del 14/09/2021). Además, cada tres meses, se buscarán manualmente estudios en curso en la plataforma International Clinical Trials Registry Platform de la OMS y en clinicaltrials.gov.

Un revisor se encargará de evaluar la evidencia que ha entrado en la plataforma L.OVE cada mes y aplicará los criterios de selección presentados anteriormente. Si se encuentra un estudio potencialmente elegible, un segundo revisor confirmará su elegibilidad mediante la lectura del texto completo. Los resultados de la vigilancia de la evidencia se recogerán y

mantendrán como parte de los registros del estudio. El diagrama de flujo PRISMA de inclusión y exclusión de artículos se actualizará en consecuencia.

Los nuevos estudios se someterán al proceso de extracción de datos y los datos se actualizarán teniendo en cuenta los subgrupos de interés predefinidos. La evidencia se evaluará siguiendo el enfoque GRADE.

El proceso vivo para esta pregunta terminará después de 8 meses de vigilancia actualizando el informe de síntesis de la evidencia en el marco del Proyecto *Living Evidence to Inform Health Decisions*.

Consideraciones estadísticas en la síntesis de la evidencia viva

La inclusión de nuevos estudios identificados como parte de la monitorización de la evidencia y que informen sobre los resultados clave seguirá el siguiente enfoque: se realizará un meta análisis para cada uno de los resultados de interés reportados por los nuevos estudios utilizando un modelo de efectos fijos con el fin de evaluar la heterogeneidad estadística entre los estudios incluidos mediante el uso de la estadística I^2 . Si se detecta una nueva heterogeneidad (es decir, un aumento de la heterogeneidad previamente identificada o la aparición de una nueva heterogeneidad donde antes no se había detectado), se explorarán sus posibles fuentes mediante la revisión de los nuevos estudios frente a los estudios previamente incluidos con el fin de identificar las razones que puedan explicar los resultados inconsistentes entre los estudios. En presencia de una heterogeneidad no explicada ($I^2 > 70\%$), consideraremos no meta analizarlos y explicaremos la síntesis de la evidencia narrativamente. Si la I^2 es inferior al 90%, realizaremos un meta-análisis utilizando el modelo de efectos fijos o el de efectos aleatorios, según sea pertinente.

9. Plan de difusión

Los resultados de la revisión de evidencia viva formarán parte de la Guía de Práctica Clínica sobre manejo de los antidiabéticos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, desarrollada en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad.

Las actualizaciones periódicas estarán disponibles en la web del proyecto LE_IHD (<https://livingevidenceframework.com/en/>).

10. Bibliografía

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Economía y Competitividad. Hidalgo A O, J; Rubio, M; Zozaya, N; Villoro, R; García, S. Estudios de coste de la diabetes tipo 2: una revisión de la literatura Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III, febrero de 2015.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61689-4).
3. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-- present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(4):228-36.
1. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>.

4. International Diabetes Federation. Atlas de la DIABETES de la FID. Octava edición 2017. 5. Gomez-Peralta F ESJ, Menéndez Torre E, Mata-Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, Ávila Lachica L, Fornos Pérez JA, Artola Menéndez S, Álvarez-Guisasola F, Rica Echevarría I, Gírbés Borrás J, en representación del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes (SED). . Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. . Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2018.
5. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2012. .
2. https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidad_ospaliativ_os-diabetes/DIABETES/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf
6. Cannon A, Handelsman Y, Heile M, Shannon M. Burden of Illness in Type 2 Diabetes Mellitus. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(9-a Suppl):S5-s13.
3. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.9-a.s5>.
7. Sassenrath K, Phillips BB, Stone RH. Evaluation of GLP-1 Receptor Agonists in Combination With Multiple Daily Insulin Injections for Type 2 Diabetes. Journal of pharmacy practice. 2021;8971900211010678.
<https://doi.org/10.1177/08971900211010678>. 9. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. Postgraduate medicine. 2017;129(4):1-10.
<https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1297669>.
8. redGDPS GdTdDdlsydIF. Agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes tipo 2. 2018. 11. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short-and long-acting glucagon like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: A meta analysis. Diabetes Care. 2020;43(9):2303-12.
<https://doi.org/10.2337/dc20-0498>. 12. Rojas-Reyes MX UCG, Rada G et al. Implementing living evidence to inform health decisions: A strategy for building capacity in health sector (Protocol) [version 1; peer review: awaiting peer review]. Open Research Europe 2021, 1:114.
<https://doi.org/https://doi.org/10.12688/openreseurope.14041.1>.
9. Rada G, Pérez D, Araya-Quintanilla F, Ávila C, Bravo-Soto G, Bravo-Jeria R, et al. Epistemonikos: a comprehensive database of systematic reviews for health decision-making. BMC Med Res Methodol. 2020;20(1):286. <https://doi.org/10.1186/s12874-020-01157-x>. 14. Living Overview of Evidence (L.OVE platform) [Internet]. Disponible en: <https://iloveevidence.com/>.
10. Verdugo F. L-OVE repository is highly comprehensive and can be used as a single source for covid-19 studies. medRxiv Preprint
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.21.21263849v1>.
11. Isern de Val MS, Gavín-Benavent P, Calvo P. Effectiveness and safety of GLP-1-RA vs. rapid acting insulin on a background of basal insulin in Diabetes Mellitus Type 2 [Internet]. Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/619ca51b7aaac8184b6aa44e>. 17. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2019;366:l4898.
<https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Bmj. 2017;358:j4008.
<https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>. 19. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and

summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-94.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.

