



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Universitat Autònoma de Barcelona

Estudio sobre los resultados de la adición de una sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4) o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2) como segundo antidiabético en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina e insuficiente control glucémico

Estudio eControl Met+

Bogdan Vlacho

30 de abril de 2022



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Universitat Autònoma de Barcelona.

Programa de doctorado en Farmacología

Tesis Doctoral

Bogdan Vlacho

Estudio sobre los resultados de la adición de una sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4) o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2) como segundo antidiabético en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina e insuficiente control glucémico

Estudio eControl Met+

Barcelona, abril 2022



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Tesis Doctoral

Estudio sobre los resultados de la adición de una sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4) o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) como segundo antidiabético en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina e insuficiente control glucémico.

Estudio eControl Met+

Doctorando:

Bogdan Vlachó

Unitat de Suport a la Recerca de l'Àmbit de l'Atenció Primària de
Barcelona Ciutat, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària
(IDIAP Jordi Gol), Barcelona

Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP).

Tutor y director de la tesis:

Dr. Magí Farré Albaladejo

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Germans Trias i
Pujol-IGTP, Badalona, Barcelona. Departament de Farmacologia, de
Terapèutica i de Toxicologia, Facultat de Medicina Universitat Autònoma
de Barcelona.

Directores de la tesis:

Dr. Xavier Mundet Tudurí

Centro de atención primaria El Carmel, Barcelona.
Departamento de Medicina, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma
de Barcelona.

Dr. Josep Franch Nadal

Centro de atención primaria Drassanes, Barcelona. Departamento de
Medicina, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.

Pàgina de signatures

*Que la memòria presentada per **Bogdan Vlach** amb el títol: **Estudio sobre los resultados de la adición de una sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4) o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) como segundo antidiabético en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina e insuficiente control glucémico**, ha estat realitzada sota la nostra direcció i reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.*

Firmes directors de la tesi i tutor:

Dr. Magí Farré Albaladejo:

Data:

Dr. Xavier Mundet Tudurí:

Data:

Dr. Josep Franch Nadal:

Data:

Firma doctorand:

Bogdan Vlach

Data:

Firmado por VLACHO
BOGDAN - ****6538*
el día 19/05/2022
con un certificado

No one is dumb who is curious. The people who don't ask questions remain clueless throughout their lives.

Neil deGrasse Tyson

Agradecimientos

A mi tutor y directores de la tesis por el tiempo dedicado y los conocimientos brindados.

A mi familia, mi madre Danica Vlachó, Miroslav Vlachó y mi hermana Jelena Vlachó-Dörner por los valores y principios que me han inculcado. Por apoyarme y animarme durante la realización de esta tesis doctoral.

„Мојој породици, мојој мајци Даници Влачо, Мирославу Влачо и мојој сестри Јелени Влачо-Дорнер за вредности и принципе које су ми усадили. За подршку и охрабрење у реализацији овог докторског труда,

A mi familia científica (Grup de Recerca Epidemiològica en Diabetis des de l'Atenció Primària-DAP-CAT) que me apoyaron e hicieron posible que este trabajo se realice con éxito.

Gracias a todos,

Contenido

Resumen	9
Resum.....	10
Abstract	12
Abreviaciones.....	13
1. Presentación	14
2. Introducción	16
2.1 Diabetes mellitus tipo 2.....	16
2.2 Factores de riesgo.....	16
2.3 Complicaciones de la diabetes tipo 2	19
2.4 Heterogeneidad de la DM2	22
2.5 Manejo terapéutico de la DM2.....	23
2.6 Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en Cataluña.....	27
2.7 Farmacoepidemiología con grandes bases de datos de práctica clínica real	27
3. Hipótesis y objetivos	30
4. Artículos.....	33
4.1 Primer Artículo: Análisis de la efectividad de la segunda terapia hipoglucemiante oral en la práctica clínica habitual del área mediterránea: un estudio de cohorte retrospectivo.	34
4.2 Segundo Artículo: Análisis de la adherencia y seguridad de la segunda terapia oral hipoglucemiante en la práctica habitual del área mediterránea: un estudio de cohorte retrospectivo	57
4.3 Tercer Artículo: Beneficios cardiovasculares y en mortalidad de los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: CVD-Real Cataluña.....	73
5. Discusión conjunta de los artículos.....	105
5.1 Patrón de utilización de las combinaciones con metformina de interés.....	105
5.2 Características clínicas de los sujetos que iniciaban tratamiento con una sulfonilurea, un IDPP-4 o un iSGLT2 como segundo fármaco al tratamiento de metformina	106
5.3 Análisis de la eficacia.....	109
5.4 Características clínicas basales de las personas que no han conseguido buen control glucémico	113
5.5 Características clínicas de las personas con una reducción de HbA1c \geq 0.5% y reducción de peso \geq 3% versus personas que no consiguieron el objetivo primario compuesto.....	116
5.6 Adherencia y seguridad.....	118
5.7 Riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad por cualquier causa y otros eventos cardiovasculares-renales en personas con DM2 que iniciaban un tratamiento hipoglucemiante con un iSGLT-2	122
5.8 Las combinaciones con metformina y su futuro en el manejo de la DM2	127

5.9 Limitaciones	130
6. Conclusiones	134
7. Bibliografía	136

Resumen

En la práctica clínica es muy habitual añadir un segundo fármaco antidiabético al tratamiento con la metformina para mejorar el control glucémico y reducir los riesgos de enfermedad cardiovascular y renal entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los inhibidores del péptido de dipeptidil-4 (iDPP-4), los inhibidores del co-transportador de glucosa en sodio tipo 2 (iSGLT-2) y sulfonilureas (SU) son las tres clases fármacos más frecuentemente combinados con la metformina.

El objetivo del estudio eControl Met+ fue comparar los datos de eficacia, adherencia y seguridad después de la adición de iDPP-4, iSGLT-2 o SU a la metformina en condiciones de la práctica clínica habitual. Adicionalmente se realizó un análisis para comparar la seguridad cardiovascular y mortalidad entre los usuarios que iniciaron tratamiento con iSGLT-2 frente a otro tratamiento antidiabéticos. Los sujetos incluidos se emparejaron por características de base clínicamente relevante para cada análisis. Como fuente de datos se utilizó la base de datos (SIDIAP) que registra todas las patologías, pruebas diagnósticas y tratamientos de las personas atendidas en los centros de Atención Primaria del Instituto Catalán de la Salud.

La proporción de pacientes que consiguieron la reducción combinada de HbA1c ($\geq 0,5\%$) y peso ($\geq 3\%$) después de la adición de iDPP-4, iSGLT-2 o SU a la metformina fue: 23,3%, 40,2% y 14,7%, respectivamente. Los usuarios de iSGLT-2 tenían 1,7 veces más probabilidades de conseguir buena adherencia en comparación con los usuarios de iDPP-4 y 2,8 veces más probabilidades en comparación con los usuarios de SU. No se observaron diferencias para los eventos adversos entre los grupos de tratamiento. El uso de iSGLT-2 se asoció con un menor riesgo de insuficiencia cardíaca (HR: 0,59, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,47; 0,74, $p < 0,001$), mortalidad cualquier causa (HR=0,41; IC del 95%: 0,31; 0,54, $p < 0,001$), o combinación de los dos eventos (HR=0,55, IC 95%: 0,47; 0,63, $p < 0,001$).

Las personas que iniciaron tratamiento con un iSGLT-2 en combinación con la metformina consiguieron mejor resultados para el objetivo reducción de peso y HbA1c y tenían mejor adherencia al tratamiento comparando con el resto de grupos. La iniciación de tratamiento antidiabético con iSGLT-2 se asoció con un menor riesgo de eventos graves.

Resum

A la pràctica clínica és molt comú afegir un segon fàrmac antidiabètic al tractament amb la metformina per millorar el control glucèmic i reduir els riscos de malaltia cardiovascular i renal entre els pacients amb diabetis mellitus tipus 2. Els inhibidors del pèptid de dipeptidil-4 (iDPP -4), els inhibidors del cotransportador de glucosa en sodi tipus 2 (iSGLT-2) i sulfonilurees (SU) són les tres classes fàrmacs més combinats amb la metformina.

L'objectiu de l'estudi eControl Met+ era comparar les dades d'eficàcia, adherència i seguretat després de l'addició d'iDPP-4, iSGLT-2 o SU a la metformina en condicions de pràctica clínica habitual. Addicionalment es va realitzar una anàlisi per comparar la seguretat cardiovascular i mortalitat entre els usuaris que van iniciar tractament amb iSGLT-2 davant d'un altre tractament antidiabètics. Els subjectes inclosos es van aparellar per característiques de base clínicament rellevant per a cada anàlisi. La font de dades era la base de dades (SIDIAP) que registra totes les patologies, proves diagnòstiques i tractaments de les persones ateses als centres d'atenció primària de l'Institut Català de la Salut.

La proporció de pacients que van aconseguir la reducció combinada de HbA1c ($\geq 0,5\%$) i pes ($\geq 3\%$) després de l'addició d'iDPP-4, iSGLT-2 o SU va ser: 23,3%, 40,2% i 14,7% respectivament. Els usuaris de iSGLT-2 tenien 1,7 vegades més probabilitats d'aconseguir bona adherència en comparació dels usuaris de iDPP-4 i 2,8 vegades més probabilitats en comparació dels usuaris de SU. No es van observar diferències pels esdeveniments adversos entre els grups de tractament. L'ús de iSGLT-2 es va associar amb un risc d'insuficiència cardíaca menor (HR: 0,59, interval de confiança [IC] del 95%: 0,47;0,74, $p < 0,001$), mortalitat qualsevol causa (HR=0,41, IC del 95%: 0,31;0,54, $p < 0,001$), o combinació dels dos esdeveniments (HR=0,55, IC95%: 0,47;0,63, $p < 0,001$).

Les persones que van iniciar tractament amb un iSGLT-2 en combinació amb la metformina van aconseguir millors resultats per a l'objectiu de reducció de pes i HbA1c i tenien millor adherència al tractament comparant amb la resta de grups. La iniciació de

tractament antidiabètic amb SGLT-2i es va associar amb un risc menor d'esdeveniments greus.

Abstract

In clinical practice, adding a second antidiabetic drug to metformin treatment is very common to improve glycemic control and reduce the risks of cardiovascular and renal disease among patients with type 2 diabetes mellitus. Dipeptidyl-4 peptide inhibitors (DPP -4i), sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2i) inhibitors, and sulfonylureas (SU) are the three-drug classes most often combined with metformin.

The objective of the eControl Met+ study was to compare the efficacy, adherence, and safety data after the addition of DPP-4i, SGLT-2i, or SU to metformin under routine clinical practice conditions. Additionally, an analysis was performed to compare cardiovascular safety and mortality among users who started treatment with iSGLT-2 versus another antidiabetic treatment. Included subjects were matched for clinically relevant baseline characteristics for each analysis. The data source was the database (SIDIAP) that records all pathologies, diagnostic tests and treatments of people treated at the Primary Care centres of the Catalan Institute of Health.

The proportion of patients who achieved the combined reduction in HbA1c ($\geq 0.5\%$) and weight ($\geq 3\%$) after the addition of DPP-4i, SGLT-2i, or SU was: 23.3%, 40.2% and 14.7%, respectively. SGLT-2i users were 1.7 times more likely to achieve good adherence than DPP-4i users and 2.8 times more likely than SU users. No differences were observed for adverse events between the treatment groups. The use of SGLT2i was associated with a lower risk of heart failure (HR: 0.59, 95% confidence interval [CI]: 0.47;0.74, $p < 0.001$), all-cause mortality (HR=0.41, 95% CI: 0.31; 0.54, $p < 0.001$), or a combination of the two events (HR=0.55, 95% CI: 0.47;0.63, $p < 0.001$).

Persons who initiated treatment with an SGLT-2i in combination with metformin achieved better results for the objective weight reduction and HbA1c and had better adherence to treatment compared to the rest of the groups. Initiation of antidiabetic treatment with SGLT-2i was associated with a lower risk of serious events.

Abreviaturas

Abreviatura	Definición
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
eCAP	Estació clínica d'atenció primària
ECV	Enfermedades cardiovasculares
GLP -1	Péptido similar al glucagón tipo 1
HB1Ac	Hemoglobina glucosilada
HDL	Lipoproteína de alta densidad
ICD-10	Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados
ICS	Institut Català de la Salut
IDPP-4	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4
IMC	Índice de masa corporal
ISGTL2	Inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MARD	(mild age-related diabetes) diabetes leve relacionada con la edad
MET	Metformina
MOD	(mild obesity-related diabetes), diabetes leve relacionada con la obesidad
PAS/PAD	Presión arterial sistólica / presión arterial diastólica
SAID	(severe autoimmune diabetes) diabetes autoinmune grave
SIDIAP	Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria
SIDD	(severe insulin-deficient diabetes) diabetes grave por deficiencia de insulina
SIRD	(severe insulin-resistant diabetes), diabetes severa resistente a la insulina;
SU	Sulfonilurea

1. Presentación

La presente tesis doctoral se ha estructurado según la normativa de la Universidad Autónoma de Barcelona, facultad de Medicina, departamento Farmacología, de Terapéutica i de Toxicología para la presentación de Tesis Doctorales en el formato de compendio de artículos.

Los artículos incluidos forman parte de la línea de investigación de farmacoepidemiología del tratamiento antidiabético del grupo de Investigación Epidemiológica en Diabetes desde Atención Primaria (DAP_CAT) en Cataluña. Los resultados obtenidos aportan información útil sobre el uso de fármacos antidiabéticos en atención primaria de Cataluña, sus beneficios sobre la población afectada por la DM2 y posibilidades de mejoría en el control terapéutico de la enfermedad. Esta tesis está basada en publicación de tres artículos. Dos de los artículos están relacionados con la eficacia, adherencia y seguridad de la terapia combinada más común con la metformina, del mundo de la práctica clínica real publicada en revistas científicas internacionales de impacto. Un tercer artículo estudia la seguridad cardiovascular, renal y mortalidad por cualquier causa de los inhibidores de SGLT2 en comparación con otros fármacos antidiabéticos.

Título: Analysis of the effectiveness of second oral glucose-lowering therapy in routine clinical practice from the mediterranean area: A retrospective cohort study.

Autores: **Vlacho B**, Mundet-Tudurí X, Mata-Cases M, Vallès-Callol JA, Real J, Farré M, Cos FX, Khunti K, Mauricio D, Franch-Nadal J.

Revista: Diabetes Research and Clinical Practice

Factor de impacto (2020): 5.602, Q1 Endocrinology

Título: Analysis of the Adherence and Safety of Second Oral Glucose-Lowering Therapy in Routine Practice From the Mediterranean Area: A Retrospective Cohort Study.

Autores: **Vlacho B**, Mata-Cases M, Mundet-Tudurí X, Vallès-Callol J-A, Real J, Farre M, Cos X, Khunti K, Mauricio D, Franch-Nadal J.

Revista: Frontiers in Endocrinology

Factor de impacto: 5.5, Q1 Endocrinology

Título: Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia.

Autores: Real J, **Vlacho B**, Ortega E, Vallés JA, Mata-Cases M, Castelblanco E, Wittbrodt ET, Fenici P, Kosiborod M, Mauricio D, et al.

Revista: Cardiovascular Diabetology

Factor de impacto: 9.9 D1 Endocrinology

El impacto conjunto estimado de las 3 publicaciones es de 21

El doctorando (ORCID ID: 0000-0003-3768-8112) actualmente tiene un índice H de 5.

El proyecto eControl Met+ y CVD Real Catalonia han sido realizados con financiación parcial sin condiciones por parte de AstraZeneca (número de ayuda de investigación promovida por investigadores independientes: ESR-16-12628 y 4R17/071-3)

2. Introducción

2.1 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, multisistémica, con clínica evolutiva en la que existe un progresivo deterioro del control glucémico. La principal causa de este deterioro glucémico entre las personas con DM2, se debe a una deficiencia relativa de la insulina, o por la alteración de su secreción o por la resistencia a su acción a menudo como consecuencia secundaria de la obesidad [1].

Según el Atlas de la Diabetes de la IDF (International Diabetes Federation), la DM2 es una emergencia de salud mundial con más de 463 millones de personas afectadas solo en el año 2019 y con una tendencia de crecimiento en el futuro hasta 578 millones de personas en el año 2030 y hasta 700 millones hasta el año 2045 [2]. La DM2 globalmente es más prevalente entre los países con ingresos altos (10,4%), adultos entre 75 y 79 años (19,9%) y entre varones (9,6%). Comparando entre diferentes regiones del mundo, la DM2 es más prevalente entre los países de Oriente Medio y Norte de África (12,8%) y menos prevalente en países de África subsahariana (3,9%), posiblemente debido a niveles bajos de urbanización, desnutrición y bajos niveles de sobrepeso y obesidad [2]. En Europa, la prevalencia de DM2 en 2019 fue de 8,9% (59,3 millones de personas), con una prevalencia mayor en entornos urbanos (9,3%) en comparación con entornos rurales (7,8%) [2]. En nuestro país, la prevalencia de la DM2 se estima en torno al 13,8% de la población adulta (18 años o mayores) según los datos del estudio di@bet.es [3]. En Cataluña en el 2009, entre la población adulta (entre 31 y 90 años) atendida en los centros de atención primaria del Institut Català de la Salut (ICS), la prevalencia de DM2 registrada en las historias clínicas era de 7,6%. Esta prevalencia fue especialmente elevada entre las personas mayores de 70 años (22,4%) [4].

2.2 Factores de riesgo

Durante los últimos años debido a los avances bioquímicos y genéticos se han identificado y estudiado diferentes factores de riesgo para desarrollar la DM2. Como factores de riesgo más frecuentes para desarrollo de la DM2 a lo largo de la vida se

consideran: la obesidad, la actividad física, la resistencia a la insulina, las hormonas o citoquinas, la inflamación, los factores genéticos, el síndrome metabólico, la malnutrición fetal durante embarazo o la disfunción de la célula beta.

La obesidad es el factor de riesgo muy prevalente entre las personas con DM2. Aproximadamente un 80% de las personas con DM2 tienen obesidad y el riesgo de desarrollar la diabetes aumenta progresivamente con el aumento de índice de masa corporal [1]. Estas dos enfermedades crónicas están íntimamente relacionadas. La obesidad provoca una serie de cambios metabólicos-bioquímicos (elevación de niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, incremento en la utilización de los lípidos en vez de la glucosa por los músculos, disminución de síntesis de glucógeno, hiperglucemia crónica, resistencia a la insulina, acumulación de la grasa en músculos, hígado e islotes pancreáticos) que conduce a disminución de la función de las células beta pancreáticas y su apoptosis [5].

La actividad física y la dieta son otros factores de riesgo de la DM2. Las personas que hacen ejercicio físico, tienen menor riesgo de desarrollar la DM2 independientemente de otros factores de riesgo como obesidad o antecedentes familiares de la diabetes. El ejercicio físico tiene efectos a corto y largo plazo sobre las personas con DM2. Dependiendo de la intensidad del ejercicio físico, se puede cambiar la fuente de energía para los músculos [6]. Por ejemplo, la glucosa es sustituida por los ácidos grasos como fuente de energía. Además se ha observado que el gasto de energía se mantiene elevado horas después de la actividad [7]. Recientemente se han descubierto otros efectos de la actividad física sobre la salud, por ejemplo la liberación de la proteína irisina durante el ejercicio físico que tiene un efecto beneficioso sobre la salud [8]. El aumento de nivel de esta proteína en sangre, incrementa la conversión del tejido adiposo blanco a tejido adiposo pardo, aumenta la termogénesis y gasto de energía [9]. El entrenamiento físico a corto y largo plazo, incrementa también la capacidad oxidativa muscular, incrementando la masa muscular, se inhiben los procesos inflamatorios, disminuye el nivel de glucosa en sangre, disminuye la acumulación de grasa total y mejora la sensibilidad a la insulina entre las personas con DM2 [7,10,11].

La resistencia a la insulina es otro factor de riesgo para la DM2. Este factor de riesgo se caracteriza por una disminución de la sensibilidad a la insulina y se define clínicamente como falta de respuesta por parte de las células de los músculos, del tejido

graso y del hígado a la insulina que impide una absorción adecuada y fácil de la glucosa en la sangre [12]. Los mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo de la insulinoresistencia siguen siendo dudosos, incluyendo diferentes anormalidades de origen genético, la malnutrición fetal, adiposidad visceral, disminución de actividad física, incremento de hormonas del “estrés” o “contra reguladoras de la glucosa” o incluso agentes farmacológicos [13]. Una revisión recientemente publicada, apunta como causa para la resistencia a la insulina el exceso de nutrientes [14]. Cada uno de los mecanismos fisiopatológicos discutidos en la revisión previamente mencionada, relacionan la insulinoresistencia ya sea como consecuencia al aumento de los metabolitos tóxicos derivados de nutrientes (diacilglicerol, ceramida, acilcarnitina, aminoácidos circulantes de cadena ramificada), o saturando los procesos de utilización de nutrientes (estrés del retículo endoplásmico, estrés oxidativo) o como respuesta a la toxicidad celular por el estrés nutricional (inflamación) [14].

Las hormonas o citoquinas pueden ser también factores de riesgo de la DM2. Hasta ahora se han descubierto varias hormonas que están relacionadas con el metabolismo de la glucosa. Por ejemplo, la adiponectina, es una hormona que se secreta por las células adiposas, con propiedades antiinflamatorias y efecto de aumento de la sensibilidad a la insulina. Esta hormona se observó que se reduce con la obesidad [15]. Otra hormona es la resistina, también se secreta por los adipocitos, aumenta la resistencia a la insulina, aunque su papel en la diabetes todavía se está investigando, se observaron altos niveles de esta hormona entre las personas con DM2 [1]. Respecto a las citoquinas, se sabe que el tejido adiposo produce una serie de estas sustancias (TNF- α , IL-6). En modelos experimentales se observó su interacción con la insulina, especialmente el TNF- α que inhibe la actividad en el receptor de insulina [16]. La predisposición genética en combinación con la obesidad y el exceso en ingesta calórica puede incrementar la secreción de las citoquinas (TNF- α , IL-6) por el tejido adiposo disfuncional, provocando resistencia a la insulina en los músculos esqueléticos, disfunción endotelial en los vasos sanguíneos y liberación de proteínas de fase aguda (Proteína C Reactiva) por el hígado [17–19]. Estos procesos de una inflamación sistémica crónica de bajo grado están involucrados en el desarrollo de la diabetes [20].

En los últimos años también se menciona el factor genético como otro factor de riesgo de la DM2. Hasta ahora, 19 diferentes variantes genéticas se han descrito y han descrito que están relacionadas con la DM2. Uno de los genes que tiene una mayor

asociación con la DM2 es el TCF7L2, presente en 15 % de la población europea adulta y puede duplicar el riesgo para desarrollar la DM2. Los portadores de mutaciones en el alelo T tienen una secreción deficiente de insulina y una mayor producción de glucosa hepática y afectan la función de la célula beta [21,22]. Habitualmente en el momento de diagnóstico de la DM2, las células beta ya tienen reducida su función cerca de 50% y sigue disminuyendo independientemente del tratamiento [23]. Muchas de las alteraciones en la función de la célula beta se han observado incluso entre las personas con intolerancia a la glucosa o entre las personas con una normo glucemia, familiares de primer grado de personas con DM2, que indica que la función alterada de la célula beta es de posible origen genético y podría ser un defecto temprano en el desarrollo de la DM2 [1].

Otro factor de riesgo para la DM2, que se ha sugerido es la malnutrición fetal durante embarazo. Sin embargo, los resultados de meta-análisis son controvertidos [24]. En algunos estudios se observa una asociación positiva entre el peso de recién nacidos y la DM2, mientras en otros estudios se observa asociación negativa. Especialmente una asociación positiva se observó entre poblaciones norte americanas posiblemente como consecuencia de la obesidad maternal y la diabetes gestacional [24].

2.3 Complicaciones de la diabetes tipo 2

La DM2 es la principal causa de enfermedad renal terminal, ceguera, y amputaciones [25]. Adicionalmente, la diabetes es un importante factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (ECV), tanto por sí misma como por su asociación a otros factores de riesgo, como la dislipemia o hipertensión arterial [26]. Tradicionalmente las complicaciones de la diabetes se clasifican según la afectación del tipo de vasos sanguíneos en: macro vasculares y micro vasculares. Los vasos sanguíneos grandes se ven afectados por complicaciones macro vasculares y, según la ubicación, existen tres tipos de complicaciones: las que afectan las arterias coronarias, las arterias periféricas y las arterias en nivel de cerebro. Por otro lado, las complicaciones micro vasculares afectan a los micro vasos sanguíneos, dando lugar a complicaciones como la neuropatía diabética periférica, la nefropatía diabética y la retinopatía diabética. Además de los vasos sanguíneos, hoy en día se sabe que la DM2 puede afectar a casi todos los sistemas orgánicos y dañar diferentes tejidos o tipos de células [27].

El impacto que tiene la DM2 sobre diferentes tejidos ha sido investigado en los últimos años, por lo que el concepto de complicaciones estrictamente macro y micro vasculares se abandona cada vez más. Por ejemplo, se observó que debido a la estructura neurovascular particular de la retina, la retinopatía diabética no es solo una complicación micro vascular, pero implica también neuro-disfunción y neurodegeneración causada por la DM. Estos cambios incluyen diferentes procesos patológicos y clínicos como la pérdida de dendritas y actividad sináptica, apoptosis neuronal, adelgazamiento de la retina interna, pérdida de células ganglionares, activación microglial reactiva y déficits en la actividad electrofisiológica de la retina (pérdida de la adaptación a la oscuridad, sensibilidad al contraste o visión del color) [28,29].

La nefropatía diabética tradicionalmente se había considerado como una complicación micro vascular a nivel del riñón caracterizándose por una disminución de filtrado glomerular y la presencia de albuminuria. Actualmente se sabe que la fisiopatología de nefropatía diabética es compleja. La DM2 con sus cambios bioquímicos provoca diferentes procesos patológicos como la degeneración epitelial, glomeruloesclerosis, acumulación de miofibroblastos, atrofia tubular e hialinosis arteriolar renal, daño de las estructuras glomerulares pero también los túbulos renales [30].

Otra complicación que tradicionalmente se considera como micro vascular es la neuropatía diabética como consecuencia de la isquemia vascular de los nervios periféricos. Sin embargo, la isquemia no es solo la causa del daño los nervios. La DM2 con los cambios metabólicos (hiperglicemia y dislipemia), provoca hipoxemia, hipoperfusión de los nervios, disfunción neuronal y finalmente apoptosis de las neuronas [31]. Más de la mitad de las personas con DM2 durante su vida desarrollan neuropatía que aumenta el riesgo de amputaciones de extremidades inferiores, que en algunas poblaciones de personas con DM2 pueden llegar ser 15% [32].

La DM2 incrementa el riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Se ha llegado a afirmar que el riesgo que pudiera generar es equivalente al riesgo que tendría una persona sin diabetes pero con antecedentes de infarto de miocardio [33]. La enfermedad cardiovascular entre los pacientes con DM2, incluye una arteriosclerosis prematura acelerada, en la que se aumenta la formación de placas ateroscleróticas

complejas, se debilita y promueve la ruptura del endotelio de los vasos sanguíneos que puede resultar en desarrollo de infarto de miocardio o ictus [34]. La DM2 puede provocar el daño del miocardio en ausencia de una enfermedad hipertensiva o arteriopatía coronaria. Esta complicación de la DM2 se llama cardiomiopatía diabética, que se comporta como falta de aire (disnea) y disfunción diastólica que puede progresar a un fallo cardíaco diastólico [35,36].

Las complicaciones “no clásicas” de la DM2 han despertado un especial interés en los últimos años e incluyen complicaciones pulmonares, de hígado, neurodegenerativas y neoplásicas. La microangiopatía a nivel pulmonar, puede provocar engrosamiento de láminas basales capilares y epitelio alveolar, que a nivel funcional puede disminuir la capacidad y el volumen de este órgano [37–40]. La esteatosis hepática no relacionada con el consumo de alcohol, tiene una mayor incidencia entre los pacientes con DM2 [41]. Este trastorno hepático, afecta la estructura y la función de los hepatocitos, pero además puede provocar anomalías en la función y el metabolismo del miocardio lo que respalda el papel de la lipotoxicidad cardíaca entre las personas con DM2 [27]. En los últimos años se han publicado estudios con datos emergentes relacionando la DM2 con una alta incidencia de enfermedades sistémicas neurodegenerativas como Alzheimer o Parkinson [42–44]. Detrás de estas complicaciones “no clásicas”, están los cambios metabólicos, vasculares e inflamatorios como consecuencia de la DM2 que pueden modular potencialmente los procesos fisiopatológicos de estas enfermedades neurodegenerativas. Algunos de estos procesos incluyen la reducción de la dopamina, aumento de la expresión de α -sinucleína y expresión anormal de factores neurotróficos relacionados con la actividad de la dopamina interrumpida, ya que tanto el cerebro como la retina expresan receptores de dopamina similares a D1 y D2 [45]. La fosforilación de la α -sinucleína como resultado de la regulación anormal de la dopamina en las capas retinianas puede ser la causa de la neurodegeneración en la retina y el cerebro [29]. La DM2 también se ha considerado como factor de riesgo para algunas neoplasias y progresión de los tumores [46]. Posibles motivos para esta asociación son la hiperglicemia, resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia, que en algunos estudios se han relacionado con progresión rápida de las células cancerígenas, disminución de la anti apoptosis, aumento de la migración celular y la invasión en otros tejidos [47,48].

2.4 Heterogeneidad de la DM2

Actualmente, el diagnóstico de DM2 se basa en la exclusión de otros tipos de diabetes (DM1, secundaria, gestacional y otros), que muchas veces hace que en la misma categoría se incluyan subgrupos de sujetos diferentes en cuanto a sus características clínicas, respuesta al tratamiento o desarrollo de complicaciones. La presentación y la progresión de la DM2 pueden variar entre los pacientes, lo que conduce a un control metabólico y glucémico deficiente [49]. Gracias a los estudios epidemiológicos publicados en los últimos años, la disponibilidad de macro datos de salud, diferentes técnicas estadísticas y de clusterización, se han podido identificar diferentes sub-grupos clínicos de sujetos con DM2. Por ejemplo, un estudio recientemente publicado por Ahlqvist et al., los autores identificaron cinco grupos diferentes entre los pacientes diagnosticados con DM2, basados en seis variables diferentes, es decir, anticuerpos de descarboxilasa del ácido glutámico (“*glutamic acid decarboxylase-GAD*”), edad al momento del diagnóstico, IMC, HbA1c y estimaciones del modelo de homeostasis de la función de las células β (HOMA-B) y la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Según la agrupación de sujetos en función de estas variables fenotípicas, se definieron cinco subgrupos: SAID (*severe autoimmune diabetes*) diabetes autoinmune grave; SIDD (*severe insulin-deficient diabetes*) diabetes grave por deficiencia de insulina; SIRD (*severe insulin-resistant diabetes*), diabetes severa resistente a la insulina; MOD (*mild obesity-related diabetes*), diabetes leve relacionada con la obesidad; MARD (*mild age-related diabetes*), diabetes leve relacionada con la edad [50]. Otro estudio publicado en 2015 por Li et al., los autores identificaron tres tipos distintos de sujetos con DM2 que combinaban macro datos de salud y datos genéticos de 11.210 sujetos con DM2 [51]. Se utilizó un agrupamiento no supervisado llamado análisis de datos topológicos, la mayoría de los sujetos (43%) se agruparon en los grupos del subtipo 3, donde los sujetos se asociaron con enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, alergias e infecciones por VIH [51].

Solo en Europa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para el período comprendido entre 2005 y 2017, aprobó 40 nuevos medicamentos para tratar la DM2 [52]. En Cataluña, según los datos publicados anteriormente, alrededor del 43,9% de los pacientes con DM2 tratados no alcanzaron un control glucémico adecuado [53]. La presencia de estos sub-grupos de la DM2 podría ser el motivo de fracaso terapéutico

debido a la falta de precisión e individualización a la hora de selección de tratamiento antidiabético. Este fracaso terapéutico también podría deberse a que el diagnóstico de DM2 se simplifica demasiado, únicamente teniendo en cuenta los niveles de glucosa en sangre. Un factor adicional es que faltan biomarcadores de estados de prediabetes o factores relacionados con la autoinmunidad o características genéticas [50].

2.5 Manejo terapéutico de la DM2

El objetivo final del tratamiento de la DM2 es reducir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de las personas que la padecen. Aunque debe contemplar el control de todos los factores de riesgo, el objetivo más inmediato es reducir la hiperglucemia, que está claramente asociada con la morbilidad micro-vascular [54,55], y en menor grado con la macro-vascular y con la mortalidad [56].

Las intervenciones sobre los estilos de vida y dieta (medidas higiénico-dietéticas) se consideran como terapia inicial de primera línea para la mayoría de guías terapéuticas siempre y cuando las características clínicas (comorbilidades, factores de riesgo, niveles de HbA1c) de los pacientes y otros factores de manejo (factores de tratamiento, costes, consideraciones de acceso al tratamiento, y las necesidades de gestión del paciente) lo permiten. En ausencia de buen control metabólico y presencia de diferentes factores de riesgo, se inicia el tratamiento farmacológico.

En ausencia de contraindicaciones, las mayorías de las guías terapéuticas recomiendan que, la metformina en monoterapia debe utilizarse como tratamiento de primera línea para reducir la glucemia excepto en los casos en que esté contraindicada o no se tolere [57–60]. La metformina es un fármaco antidiabético oral del grupo biguanida. Su efecto hipoglucemiante se debe a diferentes mecanismos de actuación sobre diferentes órganos y tejidos que se explican a continuación. La metformina disminuye la glucogenolisis y producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis. Aumenta ligeramente la sensibilidad a la insulina, y la captación y utilización periférica de la glucosa en el músculo. Actúa a nivel intestinal, retrasando la absorción de la glucosa. Además, estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintetasa y aumenta la capacidad de transporte de diferentes transportadores de glucosa en la membrana celular [61]. La metformina en monoterapia no tiene efecto sobre la secreción de la insulina por lo que no produce hipoglucemias.

La eficacia de la metformina en monoterapia en la reducción de la glicemia está bien demostrada. En los ensayos clínicos con un seguimiento entre 3 y 6 meses, con metformina se han demostrado reducciones medias de HbA1c entre 1 % y 1,5 %, dependiendo de del valor basal de la HbA1c [61]. En comparación con otros fármacos antidiabéticos en monoterapia tiene una reducción de HbA1c similar a las sulfonilureas, tiazolidinedionas, agonistas de GLP1 y más potentes comparando con los IDPP-4[62,63].

En la práctica clínica habitual la situación que se plantea con más frecuencia es la de un paciente en tratamiento con metformina en monoterapia y un insuficiente control glucémico, por lo que se debe añadir un segundo fármaco antidiabético, puesto que el incremento de la dosis de metformina generalmente no suele acompañarse de grandes reducciones de la HbA1c pero sí incrementa notablemente los efectos indeseables gastrointestinales [64]. Los datos actuales de prescripción del segundo antidiabético difieren según las poblaciones estudiadas, pero apuntan al uso preferente de antidiabéticos orales como las sulfonilureas (SU), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4) o inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) como principales opciones.

En la elección de este segundo antidiabético existen dudas importantes que no han sido despejadas por los estudios actualmente publicados, puesto que, de entrada, suelen ser ensayos clínicos en pacientes con determinados criterios de inclusión y no representan la heterogeneidad poblacional y las condiciones asistenciales reales (*real-world evidence*). La *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) en 2011 publicó una revisión sistemática y meta-análisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados disponibles en aquel periodo para evaluar el uso de segunda línea de las terapias antidiabéticas después de un control inadecuado con monoterapia con metformina. Todas las clases de fármacos antidiabéticos añadidos a la metformina lograron reducciones similares, y estadísticamente significativas de HbA1c, pero con una conclusión importante que indica a la falta general de evidencia con respecto al efecto de estos fármacos sobre complicaciones clínicamente importantes a largo plazo de la diabetes (ceguera, amputaciones y enfermedad renal terminal) [65]. Un meta-análisis publicado por Mishriky et al.[66], que incluye estudios que comparaban la IDPP-4 y las SU en pacientes con DM2 tratados con metformina en monoterapia, sugiere que tanto los IDPP-4 como las SU reducen con éxito la HbA1c cuando se

añaden a la metformina. La reducción de la HbA1c fue significativamente mayor en el grupo de SU más metformina (-0.7%) en un corto periodo de tratamiento (12 semanas) en comparación con el grupo de IDPP-4 más metformina (-0.5%), pero sin diferencias significativas a las 52 y 104 semanas. La incidencia de hipoglucemia fue significativamente mayor en el grupo de SU. Por su parte, otro meta-análisis de Clar et al. incluye ensayos aleatorios controlados de inhibidores de SGLT2 en comparación con placebo o comparador activo en DM2 en terapia combinada, observó que los inhibidores de SGLT2 son eficaces a corto plazo para reducción de la HbA1c, y de manera similar a las sulfonilureas y parecen seguros [67]. *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK), ha iniciado en 2013 un gran ensayo clínico de efectividad comparativa entre los cuatro clases principales de medicamentos hipoglucemiantes en pacientes con DM2 y tratados con metformina (GRADE) [68], el estudio finalizó en 2020 y los resultados preliminares indican que los GLP-1RA y la insulina fueron más efectivos para mantener la HbA1c por debajo del 7% que una sulfonilurea o un inhibidor de DPP-4 [69].

A continuación se resumen los mecanismos de actuación de los fármacos más utilizados como doble terapia a metformina:

Las sulfonilureas actúan sobre la célula beta del páncreas mediante un estímulo de la secreción de insulina provocando un efecto hipoglucemiante agudo. Por otro lado tienen un efecto hipoglucemiante crónico mediado por la potenciación de la acción de la insulina a través de un aumento del número de receptores para la insulina o de su unión a ellos en los tejidos sensibles a la misma [70]. Las sulfonilureas en combinación con la metformina tradicionalmente ha sido la combinación de antidiabéticos orales más utilizada y con más experiencia clínica en Catalunya tras el fracaso de la monoterapia con metformina. Por su menor coste, es la actualmente recomendada en las "Pautes d'harmonització del tractament de la diabetes". Sin embargo, existen importantes dudas sobre su utilidad especialmente por su riesgo de producir hipoglucemias [71], o la falta de estudios en seguridad cardiovascular [72]. Está desaconsejada en pacientes frágiles o con insuficiencia cardíaca [73].

Los IDPP-4 (también conocidos como gliptinas) potencian la secreción postprandial de insulina y suprimen la secreción de glucagón mediante el bloqueo temporal de la degradación de las incretinas (péptido similar al glucagón GLP -1. Las

incretinas son un grupo de hormonas gastrointestinales implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células betas pancreáticas cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas. La reducción de la producción de glucosa hepática ocurre también como consecuencia de la GLP-1 que reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas. Cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos, no se suprime la secreción de glucagón y no se potencia la liberación de insulina [74]. Estos fármacos ofrecen un excelente perfil de seguridad, sin riesgo aumentado de hipoglucemia, aumento de peso y eventos cardiovasculares en comparación con el placebo [75–77]. Se utilizan cada vez más en el tratamiento de la DM2 como una alternativa a las sulfonilureas, o terapia adicional con otros antidiabéticos orales, especialmente en presencia de enfermedad renal o en pacientes ancianos [73].

Los iSGLT2 (también conocidos como gliflozinas), son una nueva clase fármacos antidiabéticos de efecto glucosúrico. Los co-transportadores de la glucosa acoplado a sodio tipo 2 se expresan de forma selectiva en el riñón. Este co-transportador es responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. La reabsorción de la glucosa filtrada continúa a pesar de la presencia de hiperglucemia en la DM2 [78]. Este grupo farmacológico, inhiben la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal y, por lo tanto, promueven la glucosuria, un efecto independiente de la insulina. Al reducir la hiperglucemia, los iSGLT2 reducen la glucotoxicidad, lo que indirectamente da como resultado una mejora tanto de la función de las células beta como de la sensibilidad periférica a la insulina [79]. En un ensayo clínico (EMPAREG), empagliflozina ha demostrado una reducción de la morbimortalidad cardiovascular y frenar la progresión de la nefropatía diabética en pacientes con enfermedad vascular establecida [80,81]. También otro iSGLT2, canagliflozina, en el ensayo clínico CANVAS, ha demostrado una reducción de la morbimortalidad cardiovascular, aunque no de la mortalidad [82]. En el ensayo DECLARE–TIMI 58, la dapagliflozina en comparación con placebo, demostró una reducción de la tasa de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca [83].

2.6 Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en Cataluña

Cataluña dispone de un sistema sanitario público y universal donde los centros de atención primaria son el primer contacto de las personas para acceder a otros niveles sanitarios. Cada ciudadano de Cataluña en su zona de residencia tiene asignado un equipo de atención primaria compuesto por médico y enfermera de familia. La gran parte de los pacientes con DM2 son controlados en los centros de atención primaria y solo unos pocos, los que reciben múltiples dosis de insulina, son visitados adicionalmente en centros especializados. Los medicamentos antidiabéticos son gratuitos para las personas jubiladas, gravemente enfermas o discapacitadas y a un costo muy reducido para el resto de los pacientes [84]. La prescripción de los fármacos por los profesionales de los centros de atención primaria de ICS está controlada por el CatSalut (Servei Català de la Salut) a partir de diferentes recomendaciones establecidas por la pautas de armonización del ICS. Como consecuencia a estas pautas, existen varias restricciones administrativas por parte de un inspector farmacéutico e incentivos económicos negativos para los profesionales para limitar el uso de agentes diferentes de la metformina, sulfonilureas o insulina que estuvieron en vigor durante el período de estudio. Durante el periodo de inclusión de los sujetos (2010-2015), la versión 1 de las pautas de armonización de tratamiento de DM2 era la versión vigente [85]. Según estas pautas, la metformina era el fármaco de elección para iniciar el tratamiento antidiabético, en el caso de intolerancia a metformina, se recomendaba empezar con una sulfonilurea (excepto glibenclamida), mientras para los pacientes con insuficiencia renal grave ($FGe < 30 \text{ ml/min}$) como tratamiento de inicio se recomendaba el uso de una repaglinida, pioglitazona, iDPP4 o insulina. Como tratamiento combinado para los pacientes con mal control glucémico con metformina en monoterapia se recomendaba la adición de una sulfonilurea como combinación con más experiencia y mejor perfil de coste-efectividad [85].

2.7 Farmacoepidemiología con grandes bases de datos de práctica clínica real

Existen diferentes métodos farmacoepidemiológicos para estudiar los fármacos utilizados en la diabetes. Dependiendo de la presencia o ausencia de intervención, pueden ser o de naturaleza observacional o ensayos clínicos. Los ensayos clínicos,

especialmente los ensayos clínicos controlados aleatorizados se consideran “gold standard” para demostrar una relación causal imparcial entre la intervención y el evento (outcome) de interés [86]. Sin embargo los ensayos clínicos habitualmente se realizan en poblaciones pequeñas y con participantes muy seleccionados, con lo cual, tienen mucha validez interna, pero pierden validez externa ya que no representan la heterogeneidad de la población general-“real” especialmente entre los pacientes con diabetes [87]. Por otro lado los estudios observacionales, en los últimos años gracias a la disponibilidad de grandes bases de datos poblacionales con macro datos de salud de práctica clínica real y los avances en las técnicas de manejo y el análisis de datos tienen cada vez más importancia en la investigación clínica, creando evidencia de práctica clínica habitual (real world evidence- RWE) [88,89]. Los estudios farmacoepidemiológicos RWE, especialmente los estudios de eficacia comparativa, pueden complementar la evidencia obtenida en los ECA y son metodológicamente diferentes a los estudios RWE habitualmente utilizados con éxito para evaluación de la seguridad de los fármacos en el periodo de post- autorización [90].

Gracias a la completa digitalización del sistema público de salud de Cataluña que empezó en los años 90 y finalizó en 2005, se dio posibilidad de creación de diferentes bases de datos poblacionales. La base de datos SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) es una de las bases de datos poblacionales cuyos macro datos provienen de los usuarios atendidos en los centros de atención primaria de Instituto Catalán de la Salud. Actualmente esta base de datos recoge registros de seguimiento de salud de los usuarios atendidos por los 287 Equipos de Atención Primaria (EAP) de ICS formados por médicos de familia, enfermeras, pediatras, asistentes sociales, odontólogos y personal de soporte. Aproximadamente el 76% de la población anualmente se visita al menos una vez en su EAP [91]. La población atendida por los EAP es de 5.564.292 ciudadanos aproximadamente el 80% de la población catalana.

El SIDIAP incluye diferentes datos de salud de la historia clínica: hábitos tóxicos, características sociodemográficas, enfermedades diagnosticadas según la décima versión de la Clasificación internacional de enfermedades (CIE10), variables clínicas, de procedimientos diagnósticos, datos de analíticas y datos de medicación dispensada en las oficinas de farmacia. También incluye datos relacionados con las inmunizaciones, derivaciones, defunciones, prescripción de medicamentos y bajas

laborales. Adicionalmente, SIDIAP permite la vinculación de datos con otras bases de datos de Cataluña a nivel individual y a través de un mecanismo que garantiza en todo momento la confidencialidad de los usuarios. Algunas de estas bases de datos son: Mortalidad (Departamento de Salud), CMBD-AH (altas hospitalarias CatSalut,) u otros registros poblacionales de cáncer, registro de trasplantes renales y diálisis, entre otros [91]. La base de datos SIDIAP se ha utilizado ampliamente para diferentes investigaciones epidemiológicas y farmacoepidemiológicas de la diabetes, y está establecida como una base de datos de atención primaria validada para investigar la diabetes [91].

3. Hipótesis y objetivos

3.1 Hipótesis de trabajo

Tras la adición de una sulfonilurea, un iDPP-4 o un iSGLT2 al tratamiento de metformina en monoterapia en pacientes con DM2 y con mal control glucémico se observarán, en función del tratamiento prescrito, diferencias en cuanto a la intensidad de la reducción de la HbA1c, la reducción del peso a medio-largo plazo (hasta 24 meses) y la aparición de efectos adversos.

3.2 Objetivo principal

Comparar la proporción de pacientes que alcanzan una reducción de la HbA1c de al menos un 0,5%, una reducción del peso de al menos un 3%, tras la adición de una sulfonilurea, un IDPP-4 o un iSGLT2 al tratamiento con metformina en pacientes con DM2 e insuficiente control glucémico a medio-largo plazo, hasta un máximo de 24 meses.

3.3 Objetivos secundarios clínicos

1. Estimar la reducción media (hasta los 24 meses) de la HbA1c y del peso corporal separadamente tras la adición de una sulfonilurea, un IDPP-4 o un iSGLT2 en los pacientes con DM2 en tratamiento con metformina e insuficiente control glucémico.
2. Describir el perfil y características clínicas basales de los pacientes con DM2 e insuficiente control con metformina en monoterapia según se les añade un tratamiento con Sulfonilurea, IDPP-4 o iSGLT2.
3. Conocer la reducción media de la presión arterial sistólica y la evolución de los lípidos (media de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos) asociados a la DM2 tras la adición de una sulfonilurea, un IDPP-4 o un iSGLT2
4. Conocer la adherencia al tratamiento tras la adición de una sulfonilurea, un IDPP-4 o un iSGLT2 en los pacientes con DM2 en tratamiento con metformina e insuficiente control glucémico.
5. Conocer el porcentaje de suspensiones / abandonos del tratamiento a los 6, 12 y 24 meses (persistencia del tratamiento).
6. Describir las características clínicas de los pacientes que no lograron buen control glucémico antes del final de seguimiento (reducción de la HbA1c <7%).
7. Describir las características clínicas de los pacientes que lograron el objetivo de estudio compuesto (pacientes con una reducción de la HbA1c de más de 0,5% y una reducción del peso de al menos un 3% antes del final de seguimiento).

3.4 Objetivos secundarios de seguridad:

1. Describir las reacciones adversas relevantes producidas tras la adición de una sulfonilurea, un IDPP-4 o un iSGLT2 en los pacientes con DM2 en tratamiento con metformina e insuficiente control glucémico.

3.5 Objetivos relacionados con los eventos cardiovasculares/renales y de mortalidad por cualquier causa en pacientes con DM2 que inician tratamiento con iSGLT2:

1. Comparar el riesgo de eventos cardiovasculares, renales o mortalidad por cualquier causa entre los nuevos usuarios de iSGLT-2 frente a nuevos usuarios de otros fármacos antidiabéticos.

4. Material y métodos: Artículos publicados

4.1 Primer Artículo: Análisis de la efectividad de la segunda terapia hipoglucemiante oral en la práctica clínica habitual del área mediterránea: un estudio de cohorte retrospectivo.

Diabetes Research and Clinical Practice

Factor de impacto: 5.602, Q1 Endocrinology

Vlacho B, Mundet-Tuduri X, Mata-Cases M, et al. Analysis of the effectiveness of second oral glucose-lowering therapy in routine clinical practice from the mediterranean area: A retrospective cohort study. Diabetes Res Clin Pract 2021; 171: 108616.



Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practicejournal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres

Analysis of the effectiveness of second oral glucose-lowering therapy in routine clinical practice from the mediterranean area: A retrospective cohort study

Bogdan Vlacho^{a,b,1}, Xavier Mundet-Tudurí^{a,c,1}, Manel Mata-Cases^{a,d},
Joan Antoni Vallès-Callol^a, Jordi Real^{a,d}, Magí Farré^{b,e}, Francesc Xavier Cos^{a,c,f},
Kamlesh Khunti^g, Dídac Mauricio^{a,d,h,i,*}, Josep Franch-Nadal^{a,d,*}

^a DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

^b Universitat Autònoma de Barcelona (UAB, Pharmacology Department), Cerdanyola del Vallès, and Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spain.

^c Departament of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

^d CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

^e Clinical Pharmacology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

^f Innovation office at Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

^g Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, UK

^h Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

ⁱ Departament of Medicine, University of Vic – Central University of Catalonia, Vic, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 October 2020

Received in revised form

3 December 2020

Accepted 7 December 2020

Available online 10 December 2020

Keywords:

DPP-IV inhibitor

Glycaemic control

SGLT2 inhibitor

Sulphonylureas

Type 2 diabetes

Weight control

ABSTRACT

Aim: To compare the changes in HbA1c, the effect on body weight or both combined after the addition of a DPP-4i, SGLT-2i, or sulphonylureas (SU) to metformin in real-world condition.

Methods: We used a primary care SIDIAP database. The included subjects were matched by propensity score according to baseline age, sex, HbA1c, weight, inclusion date, diabetes duration, and kidney function.

Results: Mean absolute HbA1c reduction was: 1.28% for DPP4i, 1.29% for SGLT2i and 1.26% for SU. Mean weight reduction was: 1.21 kg for DPP4i, 3.47 kg for SGLT2i and 0.04 kg for SU. The proportion of patients who achieved combined target HbA1c ($\geq 0.5\%$) and weight ($\geq 3\%$) reductions after the addition of DPP-4i, SGLT-2i or SU, was: 24.2%, 41.3%, and 15.2%, respectively. Small differences in systolic blood pressure reduction (1.07, 3.10 and 0.96 mmHg, respectively) were observed in favour of SGLT-2i. Concerning the lipids, we

* Corresponding authors at: Centre d'Atenció Primària Raval Sud, Av. Drassanes, 17-21, 08001cBarcelona, Spain (J. Franch-Nadal). Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Quintí, 89, 08041 Barcelona, Spain (D. Mauricio).

E-mail addresses: DMauricio@santpau.cat (D. Mauricio), jfranch.bcn.ics@gencat.cat (J. Franch-Nadal).

¹ B. Vlacho and X. Mundet contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108616>

0168-8227/© 2020 The Authors. Published by Elsevier B.V.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

observed small differences, with an HDL-cholesterol increase with SGLT-2i.

Conclusion: Our real-world study showed that the addition of SGLT-2i to metformin was associated with greater reductions in weight and the combination target of weight-HbA1c compared to SU and DPP4 inhibitors. However, similar hypoglycaemic effectiveness was observed among the three-drug classes.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a heterogeneous condition characterized by progressive deterioration of glycaemic control that with time usually requires the combination of several antidiabetic drugs with different mechanisms of action. Additionally, T2DM carries a high risk for cardiovascular diseases (CVD) due to cardiovascular risk factors including overweight, hypertension, smoking, family history of premature coronary disease, chronic kidney disease, albuminuria and dyslipidaemia [1].

Most current clinical guidelines recommend metformin as the drug of choice for the initial pharmacological treatment of T2DM. However, the recommendations for second-line therapy in case of contraindications or intolerance to metformin are less specific, and the selection of a drug class is usually based on patient-specific treatment goals and preferences, presence of comorbidities, drug efficacy, and safety profile [1–3]. In clinical practice, there is often a need for the addition of second-line therapies to improve glycaemic control and to reduce risks from macrovascular and microvascular complications. Three classes of oral antidiabetics, namely dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i), sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT-2i) and sulfonylureas (SU) are the most widely prescribed second-line oral therapy options as add-on therapy to metformin [1,4].

A recently published meta-analysis, including 36,746 adults in 68 randomized clinical trials, concluded that all classes of oral antidiabetic drugs result in similar reductions in HbA1c levels when added to metformin, although SGLT-2i showed the additional benefit on body weight reduction [5]. However, subjects included in randomized clinical trials are not representative of the population heterogeneity and the real healthcare conditions (real-world data evidence) due to the strict eligibility criteria [6,7]. Moreover, health policy variations across countries (e.g., national reimbursement strategies), local professional expertise, physician's and patient's personal choice, and study settings may be associated with different patterns of prescription of second-line treatment [8–10]. In view of these limitations, routine data from primary healthcare databases could provide relevant information on the effectiveness of intensification with a second antidiabetic drug.

The primary objective of the current study was to compare the changes in glycated haemoglobin (HbA1c) and the effect on body weight following the addition of DPP-4i, SGLT-2i, or SU as second-line therapies to metformin in a primary care population with T2DM.

2. Material and methods

2.1. Study design and setting

We designed a matched retrospective cohort study with a follow-up period of up to 24-months. Data were obtained for the period between January 1st, 2010, and December 31st, 2017. We used the primary care SIDIAP (The Information System for the development of Primary Care Research) database [11], which contains anonymized data from electronic medical records of the people attending 279 Primary Health Care Centres (Spain) of the Institut Català de la Salut (ICS). SIDIAP database has been extensively used for national and international epidemiologic and pharmacoepidemiological studies and has been validated in primary care [12,13].

2.2. Inclusion and exclusion criteria

Subjects were included if they were 18 years and older, had been diagnosed with T2DM (ICD-10 codes E11), and had HbA1c values $\geq 7\%$ (53 mmol/mol). The inclusion date for each cohort was defined by the day of the addition of second-line therapy for the first time to metformin. We excluded subjects with a code for other types of diabetes (such as diabetes mellitus type 1, gestational or secondary; ICD-10 codes: E8, E9, E10, O24, E13), as well as those with missing baseline values of HbA1c or weight. The users in each cohort were followed for 24 months or up to premature discontinuation of the study, defined as death, treatment switch, the addition of a third antidiabetic treatment, transfer to non-ICS centres or end date 31/12/2017. No minimum follow-up time was established.

2.3. Study variables

Baseline clinical and medication data were extracted for the inclusion date or, failing this, for the nearest date prior to the inclusion (maximum of 12 months apart). We collected information on (1) demographic characteristics, including age, gender, and smoking habit; (2) the presence of comorbidities, including heart failure, peripheral vascular disease, ischemic heart disease, hypertension, hyperlipidaemia, acute/chronic pancreatitis, chronic kidney disease, relevant liver diseases, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, and relevant mental disorders; (3) variables related to T2DM, including diabetes duration and HbA1c value; and (4) additional clinical variables such as body weight, BMI, blood pressure (BP), lipid profile,

estimated glomerular filtration rate (eGFR; CDK-EPI equation), and albumin/creatinine ratio.

2.4. Study outcomes

For each cohort (i.e., addition of DPP-4i, SGLT-2i, or SU), we defined the primary study outcomes as the percentage of patients with a reduction of HbA1c of at least 0.5% (5.5 mmol/mol), a weight reduction of at least 3%, or both (main composite binary outcome). The reductions in the HbA1c value and body weight were calculated as change between the baseline and after three months following the addition of second-line therapy (with a maximum of 24 months of follow-up); we calculated percentage of users reaching target of HbA1c below 7% (53 mmol/mol). Secondary outcomes included changes in systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) and lipid profile.

2.5. Statistical analysis

2.5.1. Propensity score matching

The basal characteristics of the three groups were assessed for homogeneity and, based on the observed differences, they were matched to ensure the balance of covariates. Baseline weight, HbA1c, sex, age, diabetes duration, year of inclusion, and kidney function were used as the matching variables. Since the SGLT-2i group was the least represented cohort, for each user in this group we selected participants from the other two cohorts. This was done in two steps, firstly matching against the DPP-4i group, and thereafter against the SU group. Matching was done by the "Nearest Neighbor algorithm" (caliper = 0.01), using the "MatchIt" library of the R (v3.6.1) statistical package [14,15].

2.5.2. Main analysis

Mean, median, and standard deviation for continuous variables, frequency and percentage for categorical variables, were used to describe the baseline characteristics of the cohorts. We calculated the average changes from baseline as well as the proportion of patients that achieved the reduction of HbA1c \geq 0.5% or weight reduction \geq 3%. The composite outcome (reduction in both HbA1c \geq 0.5% and weight \geq 3%) was analysed using logistic regression and the findings summarized as absolute percentage risk differences and odds ratios (ORs), with confidence intervals (CI). As a sensitivity analysis, adjusted estimates were calculated with multivariate models (multivariate logistic for the binary outcome and linear regression models for continuous response) including the following baseline variables: weight, HbA1c, age, diabetes duration, year of inclusion, eGFR and number of comorbidities. All pairwise comparisons were conducted between groups (i.e., no reference group), where the significance individual level was prefixed at $\alpha = 0.017$ (familywise significance level = 5%) and individual confidence level at 0.98 (familywise confidence level = 95%). The statistical analyses were performed using R3.6.1 (<https://www.r-project.org/>).

2.5.3. Missing data and sensitivity analysis

Incomplete cases during the follow-up period were handled using multiple imputation cases analysis (MICA). For this, we draw 10 resamples with the "mice-package" for the R3.6.0 statistical software [16]. The estimates of the parameters for each imputed data set were combined using Rubin's rules [15]. We then conducted a sensitivity analysis comparing the results obtained with only subjects who had all variables observed (complete cases analysis [CCA]) vs those obtained with the MICA approach.

2.5.4. Effect size estimate

To assess the magnitude of the effect of each treatment on the outcomes, we calculated the effect size through the standardized mean differences between drug classes. This analysis was conducted with "parameters" [17] and "effect size" [18] for the R3.6.1 statistical software.

2.6. Ethical review

The study was approved by the Ethics Committee of the Primary Health Care University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol, Barcelona (P17/205).

3. Results

The flow chart of the study is shown in [Supplementary Fig. 1](#). A total of 75,808 patients with T2DM initiating a second treatment in addition to metformin during the study period met the study inclusion criteria: 27,878 (36.7%) initiated a DPP-4i, 2,198 (2.89%) an SGLT-2i and 45,732 (60.3%) a SU. After the matching procedure for baseline variables, the three treatment groups were well balanced ([Supplementary Fig. 2](#)), with 6,310 subjects available overall for comparisons and follow-up: 2,124 for DPP-4i, 2,124 for SGLT-2i and 2,062 for SU. [Table 1](#) provides the baseline characteristics of the study population. Across treatment groups, the mean age ranged between 60.5 and 61.2 years, the mean T2DM duration between 7.28 and 7.89 years, and the mean HbA1c before treatment addition varied between 8.75% and 8.78%. The average length of follow-up was similar between treatment groups, with a median of 350, 472, and 381 days for DPP-4i users, SGLT-2i users, and SU users, respectively ([Supplementary Table 1](#)). In combination to metformin, the most frequently prescribed DPP-4i was sitagliptin (45.0%), and for SGLT-2i it was dapagliflozin (25.4%), while for SU it was glimepiride (83.2%) ([Supplementary Table 5](#)).

3.1. Changes from baseline in HbA1c value and body weight

The composite main outcome (HbA1c reduction of at least 0.5%, weight reduction of at least 3%, or both) was achieved more frequently by SGLT-2i users (41.3%) than by DPP-4i users (24.2%) and SU users (15.2%) ([Fig. 1](#) and [Supplementary Table 2](#)). When comparing the drug cohorts, we observed that the likelihood of achieving this composite outcome was 2.2-fold higher among SGLT-2i users compared to DPP-4i users

Table 1 – Baseline characteristics of the study population for users initiating second add-on treatment to metformin with DPP-4i, an SGLT-2i, or an SU.

Characteristic	MET + DPP-4i (n = 2124)	MET + SGLT-2i (n = 2124)	MET + SU (n = 2062)
Age, mean (SD), years	61.2 (12.1)	60.5 (11.1)	60.6 (12.0)
Gender, n (%)			
Female	892 (42.0)	924 (43.5)	868 (42.1)
Male	1232 (58.0)	1200 (56.5)	1194 (57.9)
Smoking habit, n (%)			
Non-smoker	1010 (47.9)	957 (45.3)	996 (48.5)
Ex-smoker	700 (33.2)	758 (35.9)	616 (30.0)
Smoker	398 (18.9)	398 (18.8)	440 (21.4)
Clinical variables			
Diabetes duration, mean (SD), years	7.64 (7.12)	7.89 (6.67)	7.28 (5.89)
HbA1c, mean (SD), %	8.78 (1.48)	8.77 (1.49)	8.75 (1.39)
HbA1c, mean (SD), (mmol/mol)	72.3 (15.9)	72.5 (16.2)	72.4 (16.2)
Weight, mean (SD), kg	89.2 (18.5)	91.4 (17.5)	89.5 (18.2)
BMI, mean (SD), kg/m ²	32.8 (5.72)	33.9 (5.80)	32.8 (5.87)
Blood pressure, mean (SD), mmHg			
SBP	134 (14.4)	133 (13.8)	134 (13.5)
DBP	78.8 (10.2)	78.0 (9.55)	79.4 (9.46)
Renal function			
Albumin / creatinine ratio, mean (SD)	57.1 (21.7)	72.0 (25.4)	43.4 (14.5)
eGFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	81.2 (13.4)	81.0 (13.0)	82.2 (12.9)
eGFR groups (mL/min/1.73 m ²), n (%)			
<30	5 (0.24)	6 (0.28)	10 (0.48)
30–44	31 (1.46)	36 (1.69)	34 (1.65)
45–59	182 (8.57)	155 (7.30)	140 (6.79)
≥60	1871 (88.1)	1892 (89.1)	1845 (89.5)
Lipid profile, mean (SD), mg/dL			
Total Cholesterol	191 (45.2)	186 (44.2)	193 (41.4)
HDL-cholesterol	46.7 (11.3)	46.2 (12.1)	46.9 (11.5)
LDL-cholesterol	106 (33.3)	102 (34.1)	108 (33.0)
Triglycerides	207 (152)	216 (180)	207 (167)
Number of comorbidities, mean (SD)	1.86 (1.22)	2.05 (1.25)	1.76 (1.16)
Comorbidities, n (%)			
Heart failure	89 (4.19)	104 (4.90)	73 (3.54)
Peripheral vascular disease	79 (3.72)	116 (5.46)	77 (3.73)
Stroke	125 (5.89)	156 (7.34)	99 (4.80)
Ischemic heart disease	205 (9.65)	334 (15.7)	164 (7.95)
Hypertension	1426 (67.1)	1527 (71.9)	1363 (66.1)
Hyperlipidaemia	1220 (57.4)	1318 (62.1)	1193 (57.9)
Diabetic neuropathy	77 (3.63)	155 (7.30)	42 (2.04)
Diabetic retinopathy	179 (8.43)	350 (16.5)	116 (5.63)
Acute/chronic pancreatitis	29 (1.37)	53 (2.50)	19 (0.92)
COPD	160 (7.53)	167 (7.86)	136 (6.60)
Renal failure	159 (7.49)	140 (6.59)	124 (6.01)
Relevant liver disease (excluding steatosis)	75 (3.53)	86 (4.05)	47 (2.28)
Major Mental disorders	431 (20.3)	422 (19.9)	375 (18.2)

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CDK-EPI formula); HbA1c, glycated haemoglobin A1c; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

(OR2.23, 98% CI: 1.7, 2.9) and 3.9-fold higher than in SU users (OR0.25, 98% CI 0.4, 0.8), and it was 1.7-fold higher in DPP-4i users than in SU users (OR0.56, 98% CI: 0.2, 0.3) (Fig. 1).

The proportion of patients achieving a reduction in HbA1c $\geq 0.5\%$, considered as a single outcome, was very similar across drug classes (71.6% for DPP-4i and 72.5% for SGLT-2i, and 74.1% for SU; Fig. 1 and Supplementary Table 2). Similar tendency across the cohorts was observed for users reaching target of HbA1c $< 7\%$. The mean in HbA1c values were similar across the cohorts with a reduction of 1.28%, 1.29%, and 1.26% for DPP-4i, SGLT-2i, and SU, respectively

(Fig. 2A; Supplementary Table 2). As such, we did not observe significant differences between drug classes when we compared the likelihood of a reduction of $\geq 0.5\%$ in HbA1c from baseline or for users reaching target of HbA1c $< 7\%$ (Fig. 1; Supplementary Table 3).

Regarding body weight as a secondary outcome, SGLT-2i was the drug class that was associated with the greatest proportion of patients achieving a $\geq 3\%$ reduction (53.6%; Fig. 1; Supplementary Table 2) and also the drug associated with the greatest decrease from baseline (-3.47 kg) (Fig. 2B). In contrast, the mean change in weight with DPP-4i was -1.21 kg

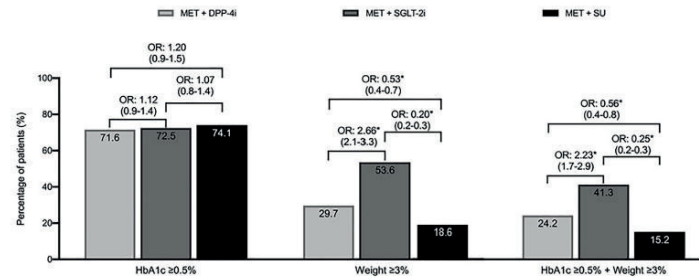


Fig. 1 – Percentage of patients that achieved the main outcomes for each treatment group and adjusted comparisons (odds ratio [OR] and 98% CI) between drug classes. *Statistically significant p-value after multiple testing correction (<0.017) HbA1c, glycated haemoglobin; IDPP4, inhibitors dipeptidyl peptidase-4; MET, metformin; SGLT-2i, inhibitors sodium/glucose cotransporter 2; SU, sulphonylureas.

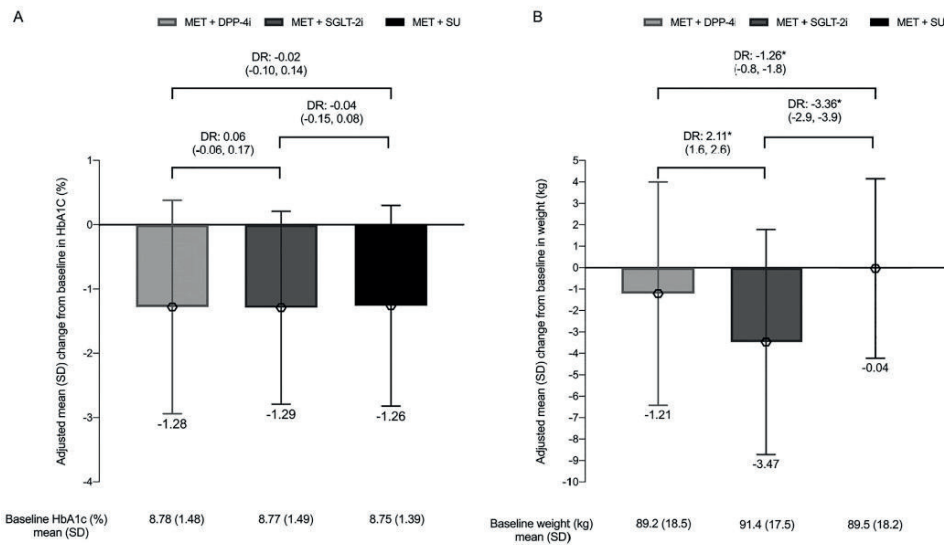


Fig. 2 – Adjusted mean changes from baseline by treatment group and differences in the reduction (DR and 98% CI) between drug classes in HbA1c values (A) and body weight (B). *Statistically significant p-value after multiple testing correction (<0.017). HbA1c, glycated haemoglobin; IDPP4, inhibitors dipeptidyl peptidase-4; MET, metformin; SGLT-2i, inhibitors sodium/glucose cotransporter 2; SU, sulphonylureas.

(29.7% of patients achieving $\geq 3\%$ reduction) and only -0.04 kg with SU (18.6% of patients with $\geq 3\%$ weight loss). When comparing the drug cohorts, patients who initiated add-on therapy with SGLT-2i were 2.7 times more likely to achieve weight loss $\geq 3\%$ compared to DPP-4i users (OR2.66, 98% CI 2.1, 3.3) and 5.0 times more likely than SU users (OR0.2, 98% CI 0.2, 0.3) (Fig. 1). Overall there was a 2.11 kg (98% CI: 1.6, 2.6) reduction in weight in those initiated on SGLT-2i compared to those initiated on DPP-4i and a 3.36 kg

(98% CI: 2.9, 3.9) weight loss compared to those initiated on an SU (Fig. 2 B; Supplementary Table 4). Patients initiated on DPP-4i users had a mean of 1.26 kg (98% CI: 0.8, 1.8) reduction in weight compared to SU users.

The median time to achieve the reduction in HbA1c and weight was shorter for DPP-4i users (277 days and 295 days, respectively) compared to SGLT-2i users (343 days and 348 days, respectively) and SU users (286.5 and 301 days, respectively) (Supplementary Table 1).

3.2. Reduction of blood pressure and lipid parameters

Regarding SBP, There was a mean reduction in SBP of 3.10 mmHg (± 15.0), 1.07 mmHg (± 15.5), and 0.96 mmHg (± 15.2) in those initiated on SGLT-2i, DPP-4i and SU respectively (Supplementary Table 2). Comparable changes were observed for DBP, with reductions of 1.75 mmHg (± 9.94), 0.63 mmHg (± 9.86), and 0.53 mmHg (± 9.41) for SGLT-2i, DPP-4i, and SU, respectively.

Regarding the effects in the lipid profile (Supplementary Table 2), SU users had the greatest average reductions in total cholesterol 10.4 mg/dL (± 36.2) triglycerides 29.7 mg/dL (± 159) and LDL cholesterol 5.68 mg/dL (± 27.5). In contrast, those initiated on an SGLT-2i had a mean increase for HDL cholesterol 2.36 mg/dL (± 7.42). This effect on HDL was confirmed when we compared the differences between the SGLT-2i and the DPP-4i cohort, as SGLT-2i users experienced an average HDL additional increase of 2.33 mg/dL (98% CI: $-3.14, -1.52$) (Supplementary Table 4).

3.3. Effect size analysis

The clinical relevance of the observed differences between treatments was assessed through the effect sizes. The results

are shown in Fig. 3 and summarized in Table 2. The effect of SGLT-2i compared to DPP-4i was moderate regarding the composite reduction of HbA1c $\geq 0.5\%$ and weight $\geq 3\%$, but it was large compared to SU. Moreover, SGLT-2i had a large effect on weight reduction of $\geq 3\%$ compared to both DPP-4i and SU. As per blood pressure, there was a small effect favouring SGLT-2i compared to DPP-4i and SU. The only non-trivial differences in the lipid profile were a small benefit of SGLT-2i over SU in total cholesterol decrease, and a moderate effect of SGLT-2i in HDL increase compared to both DPP-4i and SU.

3.4. Sensitivity analysis

The magnitude of the results of sensitivity analysis with the multiple missing imputations approach was similar to those from the analyses only considering complete cases. SGLT-2i remained as the drug class with the highest percentage of patients achieving the composite outcome (i.e., HbA1c reduction of at least 0.5% and weight reduction of at least 3%) (Supplementary Table 2) and the drug with the highest probability of such achievements compared to the two other treatments (Supplementary Table 3). In addition, SGLT-2i was the drug class that was associated with the greatest mean weight loss from baseline, although the difference in reduction was only

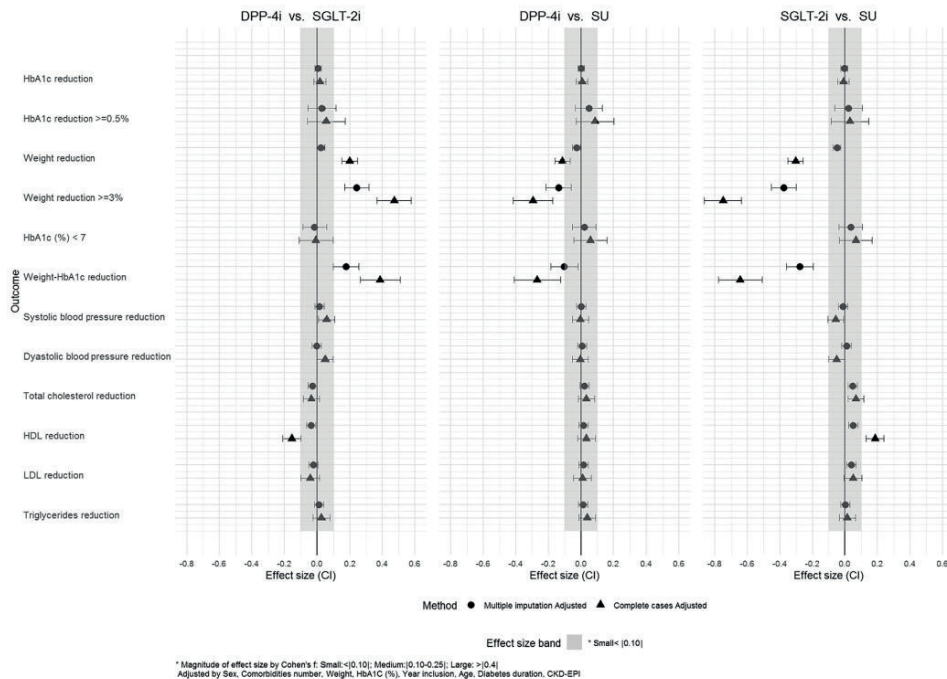


Fig. 3 – Forest plot of the standardized mean differences (effect sizes) between the different drug classes. HbA1c, glycated haemoglobin; IDPP4, inhibitors dipeptidyl peptidase-4; MET, metformin; SGLT-2i, inhibitors sodium/glucose cotransporter 2; SU, sulphonylureas.

Table 2 – Magnitude of the effect sizes between treatments for the different outcomes.

Clinical outcome	DPP-4i vs. SGLT-2i	DPP-4i vs. SU	SGLT-2i vs SU
HbA1c Reduction	Trivial effect	Trivial effect	Trivial effect
Weight reduction	Medium effect favouring SGLT-2i	Medium-small effect favouring DPP4i	Medium effect favouring SGLT-2i
HbA1c $\geq 0.5\%$ Reduction	Trivial effect	Trivial effect	Trivial effect
Weight reduction of $\geq 3\%$	Large effect favouring SGLT-2i	Medium effect favouring DPP4i	Large effect favouring SGLT-2i
HbA1c $\geq 0.5\%$ + weight reduction $\geq 3\%$	Medium effect favouring SGLT-2i	Medium effect favouring DPP4i	Large effect favouring SGLT-2i
Users reaching target of HbA1c < 7%	Trivial effect	Trivial effect	Trivial effect
SBP and DBP decrease	Small effect favouring SGLT-2i	Trivial effect	Small effect favouring SGLT-2i
Total Cholesterol decrease	Trivial effect	Trivial effect	Small effect favouring SU
HDL increase	Medium effect favouring SGLT-2i	Trivial effect	Medium effect favouring SGLT-2i
LDL decrease	Trivial effect	Trivial effect	Trivial effect
Triglycerides decrease	Trivial effect	Trivial effect	Trivial effect

HbA1c, glycated haemoglobin; DPP4i, inhibitors dipeptidyl peptidase-4; MET, metformin; SGLT-2i, inhibitors sodium/glucose cotransporter 2; SU, sulphonylureas.

Magnitude of effect size by Cohen's f: Small < 0.10; Medium 0.10–0.25; Large > 0.4.

significant when compared to SU users (Supplementary Table 4). Finally, the magnitude and direction of the effect sizes did not change when assessed with the multiple imputation approach (Fig. 3).

4. Discussion

This real-world study based on a large representative cohort of people with type 2 diabetes from Spain suggests that SGLT2i, DPP4i, and SU had similar effectiveness in terms of HbA1c reduction, but significant differences for weight reductions and the composite outcome of HbA1c and weight reduction in favour of SGLT-2i.

The important reduction in HbA1c, when compared to the one usually found in clinical trials (1.29% greater in our study), may be related to the higher baseline HbA1c values when second-line therapies are initiated in clinical practice [19]. This is in line with the findings of a meta-analysis by DeFronzo et al., which reported a positive relationship between baseline HbA1c values and the magnitude of the HbA1c change across 10 categories of glucose-lowering therapies, irrespective of the class or mode of action [20]. In our study, treatment intensification with second-line therapy occurred at a mean HbA1c level of 8.8% (72.3 mmol/mol), which is far from the HbA1c > 7% threshold recommended in current guidelines, thus confirming the delay in intensification observed in previous similar real-world studies [21–24]. The high HbA1c level at the time of treatment intensification suggests the need to tackle therapeutic inertia, in particular in early disease, with the addition of a second antidiabetic drug [25]. We have recently addressed the issue of clinical inertia in a previous study using the same database in which

we found a lack of treatment intensification in a relevant proportion of subjects type 2 diabetes with HbA1c values over 8% at baseline [26]. Indeed, the NICE guidelines suggest adding the second antidiabetic drug when HbA1c is above 6.5% [3]. The recent data suggest that early combination glucose-lowering therapy provides greater and durable long term benefits [27]. Furthermore, this has recently been also recommended in primary care position statement [27].

Similar retrospective studies have been recently published using data collected from electronic medical records from the UK, US, Denmark, and Germany on patients who initiate add-on therapy to metformin [23,24,28–31], where the prescription patterns for these three antidiabetic combinations are different. The data in our study are quite similar to those observed in the UK, where the most common add-on treatment to metformin were sulphonylureas, then DPP-4i and SGLT-2i [23,28,29]. Conversely, the addition of SU was rarely chosen in Germany (4.4%) [28]. The use of SU in our study was superior to the rest of drugs probably due to the in-force CatSalut local current guidelines during that period that recommend the use of SU as the second line therapy of choice [32].

Comparing the baseline characteristics of our study with others, there were similarities in terms of age, gender, and baseline HbA1c at the time of intensification with the second-line therapy. For instance, baseline HbA1c was higher in the UK study (9.0%) [23] than the US cohort (8.4%) [24], while in our study the average baseline HbA1c values between the cohorts were slightly different, i.e. 8.8% for all drug classes investigated. These HbA1c values are too high and far from those recommended by current guidelines as the level for timely intensification of treatment in daily clinical practice [1–4].

In general, and before the propensity score matching procedure, the SGLT-2i group was younger, more obese, and with a longer duration of diabetes compared to the rest of the groups. Moreover, these patients had the worst comorbidity profile, notably mainly cardiovascular disease. Similar results were observed in the US study where users intensified with SGLT2i were younger, more likely to be female, and obese, as compared with those who initiated dual therapy with DPP-4i, or SU [24]. The higher presence of the CVD comorbidity among these users could be explained by the recommendations issued in guidelines that SGLT2i should be used in patients with established CVD or at high cardiovascular risk [1]. Moreover, previous clinical trials have demonstrated cardio-renal benefits of these drugs in patients with T2DM and established cardiovascular disease [33–35] or high cardiovascular risk [34] that seems independent of the reduction on the HbA1c.

The composite primary outcome of HbA1c and weight reduction was achieved in 41.3% of subjects in the SGLT-2i group, followed by lower target achievement among DPP-4i (24.2%), and SU (15.2%) groups. Moreover, SGLT-2i users were more likely to achieve this outcome than DPP-4i and SU users, and the magnitude of this effect was estimated as large. The results observed in our study are in concordance with a similar study performed in the UK with an 18-month follow-up period, where the composite outcome was HbA1c reductions of $\geq 0.5\%$ (5.5 mmol/mol), and body weight loss ≥ 2 kg; 36.5% of users intensified with SGLT-2i achieved this composite outcome, while this percentage was lower for DPP-4i (17.1%) and SU (9.6%) users [23].

Regarding outcomes individually, we did not find significant differences in terms of HbA1c reduction between the therapy cohorts, independently of the type of analysis (complete cases and imputation case analysis). However, we did observe significant differences in terms of weight changes among the cohorts (-1.21 kg for DPP-4i, -3.47 kg for SGLT-2i, and -0.04 kg for SU). As such, the effect size of the HbA1c reduction (and reduction $\geq 5\%$) was trivial between drug classes, while the effect on weight for SGLT-2i was large compared to both DPP-4i and SU regarding weight reduction $\geq 3\%$. Our real-world findings are consistent with a recent randomized clinical trials meta-analysis, in which all investigated glucose-lowering drugs lowered HbA1c to a similar extent when combined with metformin, but only SGLT-2i showed superiority in weight reduction [5,36].

Regarding changes in systolic blood pressure between the three therapy groups, results were in favour of the use of SGLT-2i compared to DPP4i or SUs (reductions of 3.10, 1.07, and 0.96 mmHg, respectively). When comparisons among the different cohorts were made, there were statistically significant differences in favour of SGLT-2i compared to the other 2 drug classes, although the magnitude of this effect was small. These findings are similar with those of a recently published study in a cohort study in UK primary care by Wilkinson et al, where the mean difference (mmHg) over 96 weeks of follow-up for SGLT2i users was -1.82 (95% CI $-3.18, -0.45$) compared to DPP4i and -3.06 (95% CI $-4.43, -1.68$) compared to SU [31].

Small numerical, although statistically significant differences were observed regarding lipid profile: an increase in

HDL-cholesterol with SGLT-2i, a greater decrease in total and LDL-cholesterol with DPP4i and SU, and a greater decrease in triglycerides with SGLT-2i and SU. We only observed moderate beneficial effect of SGLT-2i in the increase of HDL-cholesterol compared to the other 2 drug classes.

The main strength of our study is a large number of subjects included and a population based representative (SIDAP information comes from ICS, which manages >75% of the Catalan population) sample from primary care. However, there are some limitations in our study, typically inherent to observational studies using real-world databases such as the non-availability of some data. Despite this potential source of confounding bias, the sensitivity analysis showed that the results were comparable to the ones obtained using only complete cases. Another limitation is the possibility of indication bias or confounding by severity of disease. Using propensity matching, we could establish well-balanced groups and we would have minimized this possibility of this bias but not completely eliminated this. The time of follow-up was different in the cohorts, and this is mainly because the SGLT-2i were commercialized later in the study period in comparison with the other groups, but we may assume that there is no differential bias since the cohorts were matched for year of inclusion. We did not use BMI in the propensity matching due to quality of the variable and primary objective of our study. Despite this we obtained well balanced cohort groups for weight and BMI. This is an observational study; therefore, it shows associations but does not allow establishing a causal relationship that is exclusive of randomized clinical trials.

In summary, the present study showed similar effectiveness on HbA1c reduction among the different drug classes as second-line antidiabetic drug following metformin failure. However, SGLT-2i were associated with significantly greater reductions in weight or the combination target of weight-HbA1c compared to SU and DPP4 inhibitors. Moreover, our findings confirm the existence of far from optimal treatment intensification practice and suggest the need to overcome therapeutic inertia also in the early stages of treatment progression. There is a need for more studies on effectiveness in real-world conditions as they can help in better selection of treatment for poorly controlled T2DM patients.

Disclosures

M. M.-C. has received an advisory and/or speaking fees from Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi. J. F.-N. has received advisory and/or speaking fees from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. D.M. has received advisory and/or speaking fees from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. KK has acted as a consultant, speaker or received grants for investigator-initiated studies for Astra Zeneca, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Lilly

and Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Bayer, Berlin-Chemie AG / Menarini Group, Janssen, and Napp. J.R, J.A.V, X.M-T, M.F and B.V, have no conflict of interest to declare.

Data sharing statement

The data controller for SIDIAP does not allow the sharing of raw data. Statistical codes are available upon request from the corresponding authors (J.F.-N or D.M).

Author contributions

J.F.-N, M.M.-C, J.R, D.M, X.M-T, J.A.V, and B.V, conceived the research and participated in its design. J.R performed statistical analysis. B.V wrote the initial draft of the manuscript, which J.F.-N, M.M.-C, J.R, D.M, X.M-T, J.A.V, M.F and K.K edited. All authors approved the final manuscript.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgement

We thank Mónica Gratacòs for the editorial support of this manuscript. This study was supported by AstraZeneca, Spain [grant number ESR-16-12628]. Kamlesh Khunti is supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Applied Research Collaboration East Midlands (ARC EM) and the NIHR Leicester Biomedical Research Centre (BRC). Bogdan Vlachos is supported by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Fondo Investigación sanitaria-FIS-Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER: Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos-SCREN.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108616>.

REFERENCES

- [1] Association AD. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43:S98.
- [2] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;2018(41):2669–701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
- [3] NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NG28. December 2015.
- [4] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. *Endocr Pract* 2016;22:84–113. <https://doi.org/10.4158/EP151126.CS>.
- [5] Qian D, Zhang T, Zheng P, Liang Z, Wang S, Xie J, et al. Comparison of oral antidiabetic drugs as add-on treatments in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: a network meta-analysis. *Diabetes Ther* 2018;9:1945–58. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0482-5>.
- [6] Boye KS, Riddle MC, Gerstein HC, Mody R, Garcia-Perez L, Karanikas CA, et al. Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials to the overall type 2 diabetes population in the United States. *Diabetes, Obes Metab* 2019;21:1299–304. <https://doi.org/10.1111/dom.13649>.
- [7] Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, Kuiper JG, Georgiadeo E, Beekman-Hendriks WL, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes, Obes Metab* 2019;21:968–74. <https://doi.org/10.1111/dom.13612>.
- [8] Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007–2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open* 2016;6:e012463. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012463>.
- [9] Persson F, Bodegard J, Lahtela JT, Nyström T, Jørgensen ME, Jensen ML, et al. Different patterns of second-line treatment in type 2 diabetes after metformin monotherapy in Denmark, Finland, Norway and Sweden (D360 Nordic): A multinational observational study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2018;1:e00036. <https://doi.org/10.1002/edm2.36>.
- [10] Nicolucci A, Charbonnel B, Gomes MB, Khunti K, Kosiborod M, Shestakova MV, et al. Treatment patterns and associated factors in 14 668 people with type 2 diabetes initiating a second-line therapy: Results from the global DISCOVER study programme. *Diabetes, Obes Metab* 2019;21:2474–85. <https://doi.org/10.1111/dom.13830>.
- [11] Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, del Mar G-G, Hermosilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc)* 2012;138:617–21. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.01.020>.
- [12] Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D, Bolibar B. Investigar en diabetes desde una base de datos de atención primaria: la experiencia del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP). *Av En Diabetol* 2013;29:169–74. <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.09.002>.
- [13] Mata-Cases M, Mauricio D, Real J, Bolibar B, Franch-Nadal J. Is diabetes mellitus correctly registered and classified in primary care? A population-based study in Catalonia, Spain. *Endocrinol y Nutr* 2016;63:440–8. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.004>.
- [14] Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt : nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *J Stat Softw* 2011;42. <https://doi.org/10.18637/jss.v042.i08>.
- [15] Team RC. R: A language and environment for statistical computing 2013.
- [16] van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice : multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw* 2011;45:2007. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>.
- [17] Lüdtke D, Ben-Shachar M, Patil I, Makowski D. Extracting, computing and exploring the parameters of statistical models using R. *J Open Source Softw* 2020;5:2445. <https://doi.org/10.21105/joss.02445>.
- [18] Ben-Shachar M, Makowski D, Lüdtke D. Compute and interpret indices of effect size. R package: CRAN; 2020. <https://github.com/easystats/effectsize>.
- [19] Type 2 Diabetes in Adults. Staged Diabetes Manag, Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011, p. 77–137. DOI: 10.1002/9781119950424.ch5.

- [20] DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME. Relationship of baseline HbA_{1c} and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 2010;27:309–17. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02941.x>.
- [21] Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013;36:3411–7. <https://doi.org/10.2337/dc13-0331>.
- [22] Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Anaya SF, et al. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:108–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.10.002>.
- [23] Wilding J, Godec T, Khunti K, Pocock S, Fox R, Smeeth L, et al. Changes in HbA_{1c} and weight, and treatment persistence, over the 18 months following initiation of second-line therapy in patients with type 2 diabetes: results from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. *BMC Med* 2018;16:116. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1085-8>.
- [24] Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, Stringer F, Paul SK. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: Real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes 41:69–78. *Diabetes Care* 2018. <https://doi.org/10.2337/dc17-1414>.
- [25] Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Gratacòs M, Mauricio D. Therapeutic inertia: still a long way to go that cannot be postponed. *Diabetes Spectr* 2020;33:50–7. <https://doi.org/10.2337/ds19-0018>.
- [26] Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes, Obes Metab* 2018;20:103–12. <https://doi.org/10.1111/dom.1304>.
- [27] Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004>.
- [28] Khunti K, Godec TR, Medina J, Garcia-Alvarez L, Hiller J, Gomes MB, et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes, Obes Metab* 2018;20:389–99. <https://doi.org/10.1111/dom.13083>.
- [29] Thomsen RW, Baggesen LM, Søgaard M, Pedersen L, Nørrelund H, Buhl ES, et al. Early glycaemic control in metformin users receiving their first add-on therapy: a population-based study of 4,734 people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:2247–53. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3698-1>.
- [30] Desai U, Kirson NY, Kim J, Khunti K, King S, Trieschman E, et al. Time to treatment intensification after monotherapy failure and its association with subsequent glycaemic control among 93,515 patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:2096–104. <https://doi.org/10.2337/dc17-0662>.
- [31] Wilkinson S, Williamson E, Pokrajac A, Fogarty D, Stimadel-Farrant H, Smeeth L, et al. Comparative effects of sulphonylureas, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors added to metformin monotherapy: a propensity-score matched cohort study in UK primary care. *Diabetes, Obes Metab* 2020;22:847–56. <https://doi.org/10.1111/dom.13970>.
- [32] Fau E, Mata-Cases M, Morros R, Pellicer À, Ricart W, Vallès JA, et al. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Agència Qual i Avaluació Sanitàries Catalunya 2013. <http://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/1403> (accessed November 28, 2020).
- [33] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
- [34] Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab* 2017;19:387–93. <https://doi.org/10.1111/dom.12829>.
- [35] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
- [36] Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc* 2016;316:313–24. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9400>.

ONLINE-ONLY SUPPLEMENTARY MATERIALS

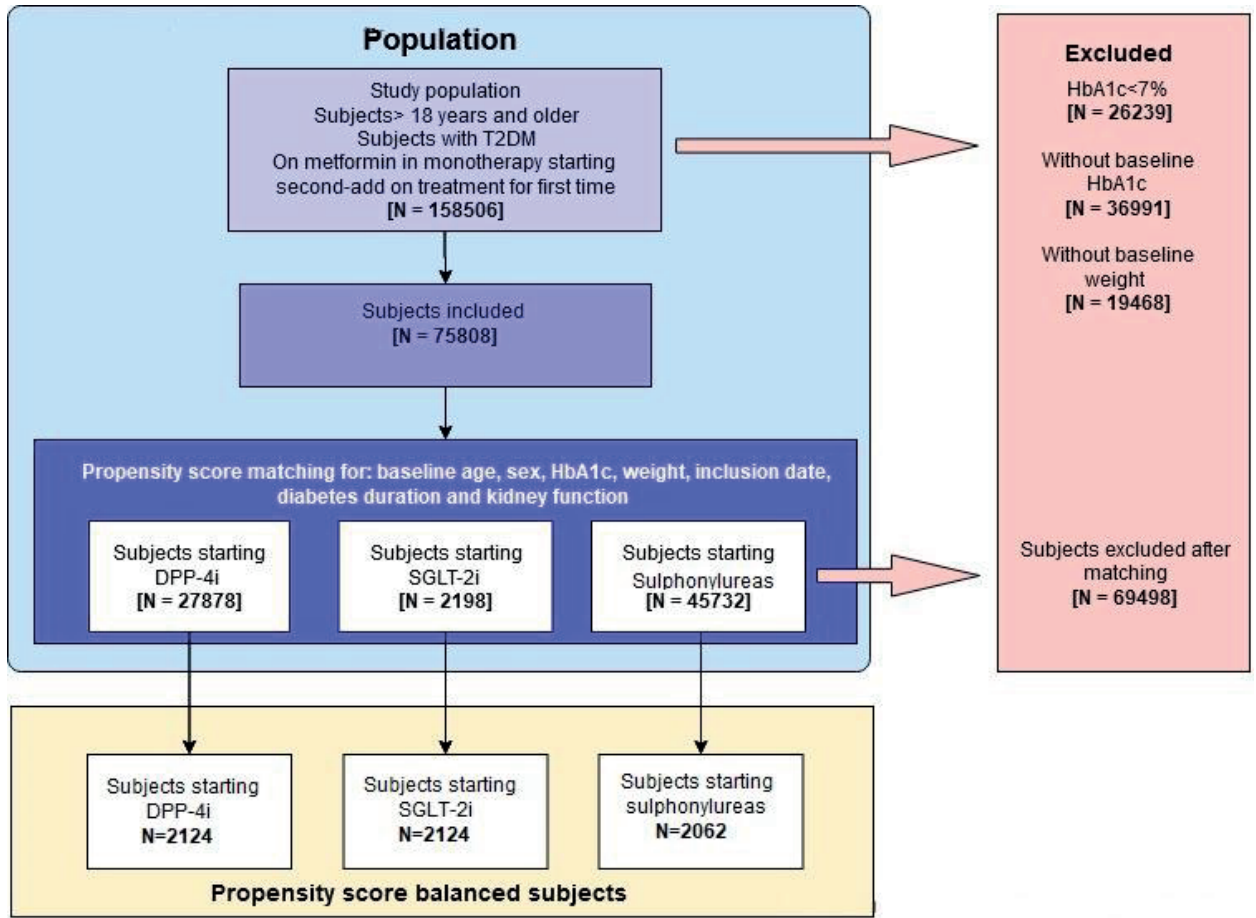
These supplemental materials have been provided by the authors to give the readers additional information about the study.

“Analysis of the effectiveness of second oral glucose-lowering therapy in routine clinical practice from the Mediterranean area: A retrospective cohort study

Bogdan Vlachou, Xavier Mundet-Tudurí, Manel Mata-Cases, Joan Antoni Vallès-Callol, Jordi Real, Magí Farré, Xavier Cos, Kamlesh Khunti, Dídac Mauricio, Josep Franch-Nadal

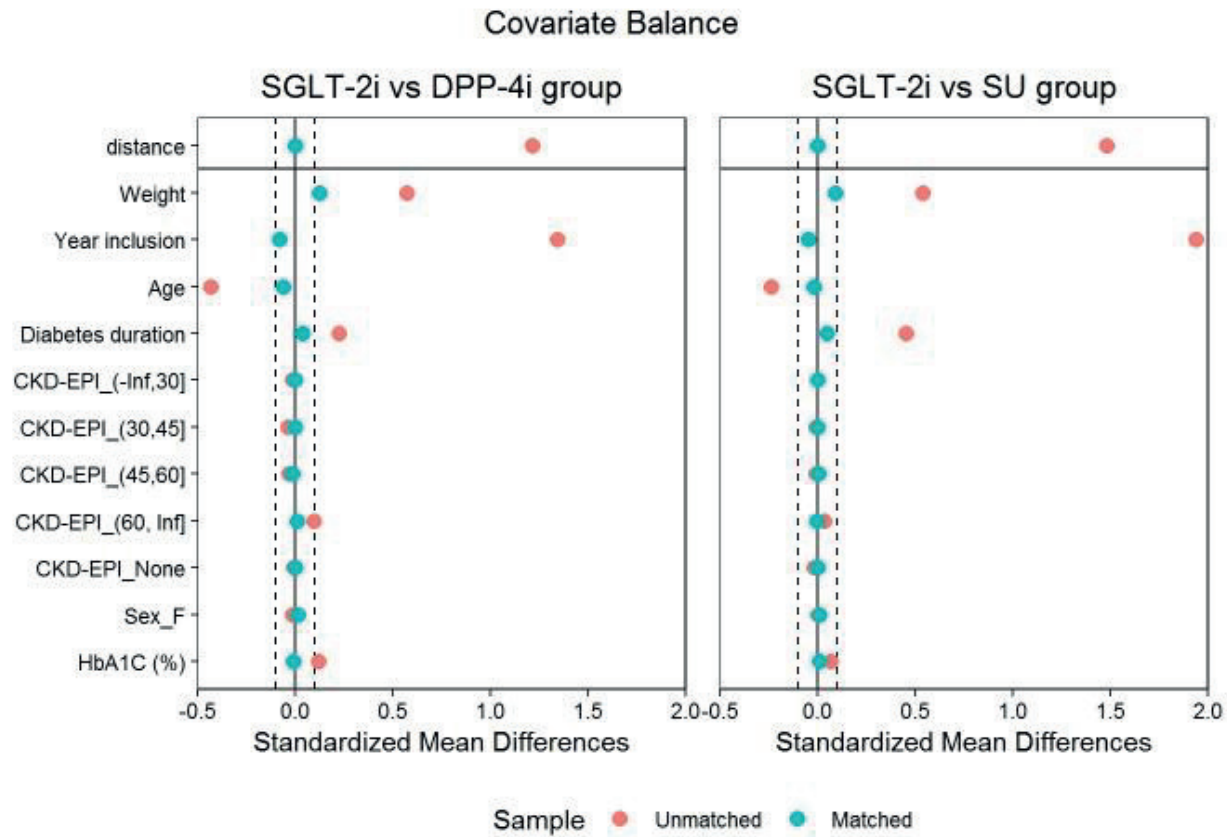
TABLE OF CONTENTS		
		PAGE
Supplementary Figure 1	Flow chart of the patients included in the study	2
Supplementary Figure 2	Cohorts' balancing for baseline variables before and after propensity-score matching	3
Supplementary Table 1	Users' follow-up in the three-drug cohorts	4
Supplementary Table 2	Percentage of patients that achieved a reduction of HbA1c and weight and mean reductions for secondary outcomes in the different cohorts	5
Supplementary Table 3	Comparison between the cohorts in the reduction of HbA1c and weight	6
Supplementary Table 4	Mean differences in reduction (DR) between cohorts for HbA1c, weight, SBP and lipid profile	7

Supplementary Figure 1. Flow chart of the patients included in the study



HbA1c, glycated hemoglobin; DPP-4i, inhibitors dipeptidyl peptidase-4; MET, metformin; SGLT-2i, inhibitors sodium/glucose cotransporter 2; SU, sulphonylureas

Supplementary Figure 2. Cohorts' balancing for baseline variables before and after propensity-score matching



HbA1c, glyated hemoglobin; CDK-EPI, estimated glomerular filtration rate (CDK-EPI formula); F, female; IDPP4, inhibitors dipeptidyl peptidase-4; MET, metformin; SGLT-2i, inhibitors sodium/glucose cotransporter 2; SU, sulphonylureas

Supplementary Table 1. Users' follow-up in the three drug cohorts

Follow-up period	MET+DPP-4i (n = 2124)	MET+SGLT-2i (n = 2124)	MET+ SU (n = 2062)
Length of follow-up*, mean (SD), days	455 (377)	508 (303)	488 (362)
Length of follow-up*, median [25th;75th], days	350 [199;656]	472 [260;716]	381 [230;685]
Users during follow-up period, n (%)	2065 (97.2%)	2066 (97.3%)	1998 (96.9%)
Overall deaths during the follow-up, n (%)	33 (1.55%)	29 (1.37%)	39 (1.89%)
Users translated to other centers during follow-up period, n (%)	26 (1.22%)	29 (1.37%)	25 (1.21%)
Time until the HbA1c reduction (3-24m), median [25th;75th], days	277.00 [471.50; 169.25]	343.00 [515.00;183.50]	286.50 [490.00;171.00]
Time until the weight reduction (3-24m), median [25th;75th], days	295.00 [489.00; 183.00]	348.00 [522.50; 191.00]	301.00 [493.75;177.00]

*Days between inclusion date and end date (premature discontinuation or 31/12/2017)

Supplementary Table 2. Percentage of patients that achieved a reduction of HbA1c and weight and mean reductions for secondary outcomes in the different cohorts

Clinical Variable	Complete case analysis				Imputation cases analysis (m=10)			
	Total	MET+DPP-4i (n =1078)	MET+SGLT-2i (n = 1147)	MET+ SU (n = 1076)	Total	MET+ DPP-4i (n = 2124)	MET+SGLT-2i (n = 2124)	MET+ SU (n = 2062)
HbA1c,(%), reduction, mean (SD)	3301	1.28 (1.66)	1.29 (1.50)	1.26 (1.51)	6310	1.35 (1.82)	1.35 (1.75)	1.33 (1.68)
HbA1c ≥0.5% reduction, n (%)	3301	772 (71.6%)	832 (72.5%)	797 (74.1%)	6310	1506 (70.9%)	1509 (71.0%)	1496 (72.5%)
Weight reduction, mean (SD)	3056	1.21 (5.21)	3.47 (5.25)	0.04 (4.19)	6310	0.06 (16.7)	1.94 (15.2)	-0.74 (16.6)
Weight reduction ≥3%, n (%)	3056	292 (29.7%)	595 (53.6%)	179 (18.6)	6310	770 (36.3%)	1045 (49.2%)	623 (30.4%)
HbA1c≥0.5% + weight reduction ≥3%, n (%)	2570	203 (24.2%)	378 (41.3%)	124 (15.2%)	6310	576 (27.1%)	749 (35.3%)	481 (23.3%)
Users reaching target of HbA1c below 7%n (%)	3301	428 (39.7%)	437 (38.1%)	458 (42.6%)	6310	854 (40.2%)	822 (38.7%)	850 (41.2%)
SBP reduction, mean (SD)	3244	1.07 (15.5)	3.10 (15.0)	0.96 (15.2)	6310	1.02 (17.0)	1.70 (16.4)	1.00 (16.4)
DBP reduction, mean (SD)	3244	0.63 (9.86)	1.75 (9.94)	0.53 (9.41)	6310	1.25 (11.4)	1.25 (10.9)	1.42 (10.8)
Total cholesterol reduction, mean (SD)	3067	7.83 (46.3)	4.63 (40.4)	10.4 (36.2)	6310	8.47 (50.4)	5.77 (48.7)	10.8 (46.8)
HDL-c reduction, mean (SD)	2463	-0.03 (7.10)	-2.36 (7.42)	0.53 (6.71)	6310	-0.52 (12.0)	-1.56 (12.2)	-0.17 (12.1)
LDL-c reduction, mean (SD)	2463	5.26 (30.2)	2.62 (30.1)	5.68 (27.5)	6310	4.92 (39.1)	2.88 (39.3)	6.44 (38.4)

TG reduction, mean (SD)	2913	18.1 (135)	25.5 (159)	29.7 (159)	6310	18.3 (169)	24.3 (189)	23.4 (175)
--------------------------------	------	------------	------------	------------	------	------------	------------	------------

DBP, diastolic blood pressure; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; HDL-c, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MET, metformin; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 Inhibitors; SU, sulfonylurea; TG, triglycerides

Supplementary Table 3. Comparison between the cohorts in the reduction of HbA1c and weight

	Complete cases analysis		Imputation cases analysis	
	Unadjusted OR (CI)	Adjusted OR (CI)	Unadjusted OR (CI)	Adjusted OR (CI)
HbA1c \geq0.5% Reduction				
DPP-4i vs. SGLT-2i	1.047 (0.835, 1.312)	1.123 (0.881, 1.432)	1.006 (0.828, 1.223)	1.062 (0.851, 1.324)
DPP-4i vs. SU	1.132 (0.898, 1.427)	1.199 (0.936, 1.535)	1.085 (0.893, 1.317)	1.109 (0.895, 1.375)
SGLT-2i vs SU	1.082 (0.860, 1.360)	1.067 (0.834, 1.365)	1.078 (0.880, 1.320)	1.048 (0.833, 1.311)
Weight reduction \geq3%				
DPP-4i vs. SGLT-2i	2.729* (2.190, 3.400)	2.661* (2.130, 3.325)	1.702* (1.433, 2.023)	1.665* (1.382, 2.006)
DPP-4i vs. SU	0.541* (0.418, 0.701)	0.528* (0.407, 0.686)	0.769* (0.645, 0.918)	0.745* (0.618, 0.899)
SGLT-2i vs SU	0.198* (0.155, 0.253)	0.199* (0.155, 0.254)	0.452* (0.380, 0.537)	0.447* (0.371, 0.539)
HbA1c \geq0.5% + weight reduction \geq3%				
DPP-4i vs. SGLT-2i	2.209* (1.720, 2.837)	2.236* (1.732, 2.887)	1.466* (1.234, 1.742)	1.450* (1.206, 1.744)
DPP-4i vs. SU	0.563* (0.416, 0.762)	0.561* (0.413, 0.761)	0.819 (0.676, 0.992)	0.803 (0.656, 0.983)
SGLT-2i vs SU	0.255* (0.192, 0.338)	0.251* (0.188, 0.334)	0.559* (0.464, 0.673)	0.554* (0.452, 0.678)
HbA1c < 7% during the follow-up				
DPP-4i vs. SGLT-2i	0.935 (0.759, 1.151)	0.985 (0.793, 1.224)	0.938 (0.770, 1.144)	0.967 (0.791, 1.182)

DPP-4i vs. SU	1.126 (0.913, 1.387)	1.133 (0.913, 1.408)	1.044 (0.886, 1.230)	1.042 (0.882, 1.232)
SGLT-2i vs SU	1.204 (0.979, 1.481)	1.150 (0.928, 1.427)	1.112 (0.916, 1.351)	1.078 (0.886, 1.312)

*Statistically significant p-value after multiple testing correction (p-value <0.017)

CI, 98%, confidence interval; HbA1c, glycated hemoglobin; IDPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; OR, odds ratio; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylurea

Supplementary Table 4. Mean differences in reduction (DR) between cohorts for HbA1c, weight, SBP and lipid profile

	Complete case analysis		Imputation cases analysis	
	Unadjusted DR (CI)	Adjusted DR (CI)	Unadjusted DR (CI)	Adjusted DR (CI)
HbA1c Reduction				
DPP4i vs. SGLT-2i	0.013 (-0.141, 0.167)	0.055 (-0.059, 0.169)	-0.005 (-0.145, 0.135)	0.025 (-0.084, 0.133)
DPP4i vs. SU	-0.022 (-0.178, 0.134)	0.021 (-0.095, 0.136)	-0.025 (-0.160, 0.109)	0.004 (-0.095, 0.104)
SGLT-2i vs SU	-0.035 (-0.189, 0.119)	-0.035 (-0.149, 0.080)	-0.020 (-0.157, 0.116)	-0.020 (-0.124, 0.083)
Weight reduction				
DPP4i vs. SGLT-2i	2.254* (1.752, 2.756)	2.106* (1.612, 2.601)	1.880* (0.355, 3.404)	0.769 (-0.623, 2.160)
DPP4i vs. SU	-1.178* (-1.698, -0.658)	-1.258* (-1.768, -0.749)	-0.801 (-2.208, 0.607)	-0.972* (-2.227, 0.283)
SGLT-2i vs SU	-3.432* (-3.937, -2.927)	-3.364* (-3.862, -2.867)	-2.680* (-4.074, -1.286)	-1.741* (-2.991, -0.491)
SBP reduction				
DPP4i vs. SGLT-2i	2.030* (0.518, 3.542)	1.803* (0.286, 3.320)	0.683 (-0.756, 2.121)	0.482 (-0.961, 1.924)
DPP4i vs. SU	-0.115 (-1.662, 1.433)	-0.111 (-1.654, 1.433)	-0.021 (-1.410, 1.368)	0.012 (-1.358, 1.382)
SGLT-2i vs SU	-2.144* (-3.666, -0.623)	-1.914* (-3.443, -0.385)	-0.704 (-2.122, 0.714)	-0.470 (-1.903, 0.964)
DBP reduction				
DPP4i vs. SGLT-2i	1.126* (0.159, 2.092)	0.989* (0.018, 1.960)	0.000* (-0.980, 0.979)	-0.071 (-1.036, 0.893)
DPP4i vs. SU	-0.094 (-1.083, 0.895)	-0.106 (-1.094, 0.883)	0.161 (-0.792, 1.113)	0.133 (-0.807, 1.073)
SGLT-2i vs SU	-1.219* (-2.438, -0.001)	-1.094* (-2.288, 0.100)	0.161 (-0.859, 0.537)	0.204 (-0.796, 0.388)

	(-2.192-0.247)	(-2.073, -0.116)	(-0.845, 1.166)	(-0.792, 1.201)
HDL-c reduction				
DPP4i vs. SGLT-2i	-2.326* (-3.134, -1.517)	-2.335* (-3.146, -1.524)	-1.047 (-2.142, 0.048)	-0.931 (-2.044, 0.183)
DPP4i vs. SU	0.562 (-0.265, 1.389)	0.501 (-0.326, 1.328)	0.349 (-0.712, 1.410)	0.367 (-0.689, 1.423)
SGLT-2i vs SU	2.888* (2.078, 3.697)	2.836* (2.019, 3.652)	1.396* (0.255, 2.538)	1.297* (0.156, 2.439)
LDL-c reduction				
DPP4i vs. SGLT-2i	-2.637 (-5.977, 0.703)	-2.559 (-5.915, 0.797)	-2.037 (-5.294, 1.220)	-1.915 (-5.158, 1.329)
DPP4i vs. SU	0.418 (-2.999, 3.836)	0.534 (-2.888, 3.956)	1.521 (-2.105, 5.147)	1.164 (-2.425, 4.752)
SGLT-2i vs SU	3.055 (-0.291, 6.401)	3.093 (-0.286, 6.472)	3.558* (0.225, 6.891)	3.078 (-0.259, 6.416)
Total cholesterol reduction				
DPP4i vs. SGLT-2i	-3.201 (-7.390, 0.988)	-3.000 (-7.167, 1.166)	-2.700 (-6.662, 1.263)	-2.758 (-6.667, 1.151)
DPP4i vs. SU	2.549 (-1.773, 6.872)	2.882 (-1.397, 7.160)	2.376 (-2.045, 6.796)	2.050 (-2.322, 6.421)
SGLT-2i vs SU	5.750* (1.529, 9.971)	5.882* (1.667, 10.097)	5.075 (1.029, 9.121)	4.808* (0.771, 8.844)
TG reduction				
DPP4i vs. SGLT-2i	7.457 (-8.398, 23.312)	8.075 (-7.570, 23.720)	6.058 (-7.265, 19.382)	4.458 (-8.617, 17.534)
DPP4i vs. SU	11.565 (-4.795, 27.926)	12.472 (-3.600, 28.543)	5.160 (-8.253, 18.572)	4.915 (-8.196, 18.026)
SGLT-2i vs SU	4.108 (-11.810, 20.026)	4.397 (-11.356, 20.150)	-0.899 (-14.811, 13.013)	0.457 (-13.007, 13.921)

*Statistically significant p-value after multiple testing correction (p-value <0.017)

CI, 98%, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; DR, estimate differences between groups; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; IDPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylurea; TG, triglycerides

Supplementary Table 5. Drugs represented in each cohort after matching

Drugs	MET+DPP-4i (n = 2124)	MET+SGLT-2i (n = 2124)	MET+ SU (n = 2062)
Metformin and sitagliptin	956 (45.0%)	-	-
Sitagliptin	559 (26.3%)	-	-
Metformin and vildagliptin	292 (13.7%)	-	-
Linagliptin	99 (4.7%)	-	-
Metformin and Linagliptin	87 (4.1%)	-	-
Vildagliptin	70 (3.3%)	-	-
Metformin y alogliptin	34 (1.6%)	-	-
Alogliptin	22 (1.0%)	-	-
Saxagliptin	3 (0.1%)	-	-
Metformin y Saxagliptin	2 (0.1%)	-	-

Dapagliflozin	-	539 (25.4%)	-
Metformin y Dapagliflozin	-	521 (24.5%)	-
Empagliflozin	-	501 (23.6%)	-
Metformin y Empagliflozin	-	284 (13.4%)	-
Canagliflozin	-	175 (8.2%)	-
Metformin y Canagliflozin	-	104 (4.9%)	-
Gliclazide	-	-	1716 (83.2%)
Glimepiride	-	-	198 (9.6%)
Glibenclamide	-	-	124 (6.0%)
Glipizide	-	-	22 (1.1%)
Gliquidone	-	-	1 (0.0%)
Glisentide	-	-	1 (0.0%)

4.2 Segundo Artículo: Análisis de la adherencia y seguridad de la segunda terapia oral hipoglucemiante en la práctica habitual del área mediterránea: un estudio de cohorte retrospectivo

Frontiers in Endocrinology

Factor de impacto: 5.5 , Q1 Endocrinology

Vlacho B, Mata-Cases M, Mundet-Tuduri X, et al. Analysis of the Adherence and Safety of Second Oral Glucose-Lowering Therapy in Routine Practice From the Mediterranean Area: A Retrospective Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 708372.



Analysis of the Adherence and Safety of Second Oral Glucose-Lowering Therapy in Routine Practice From the Mediterranean Area: A Retrospective Cohort Study

Bogdan Vlachó^{1,2,3}, Manel Mata-Cases^{1,4}, Xavier Mundet-Tudurí^{1,5}, Joan-Antoni Vallès-Callol¹, Jordi Real^{1,4}, Magi Farre^{3,6}, Xavier Cos^{1,7}, Kamlesh Khunti⁸, Didac Mauricio^{1,4,9,10*} and Josep Franch-Nadal^{1,4*}

OPEN ACCESS

Edited by:

Alexandre Gabarra Oliveira,
São Paulo State University, Brazil

Reviewed by:

Karel Kostev,
IQVIA, Germany
Mario Saad,
State University of Campinas,
Brazil

*Correspondence:

Didac Mauricio
didacmauricio@gmail.com
Josep Franch-Nadal
josep.franch@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Obesity,
a section of the journal
Frontiers in Endocrinology

Received: 11 May 2021

Accepted: 29 June 2021

Published: 14 July 2021

Citation:

Vlachó B, Mata-Cases M,
Mundet-Tudurí X, Vallès-Callol J-A,
Real J, Farre M, Cos X, Khunti K,
Mauricio D and Franch-Nadal J (2021)
Analysis of the Adherence and Safety
of Second Oral Glucose-Lowering
Therapy in Routine Practice
From the Mediterranean Area: A
Retrospective Cohort Study.
Front. Endocrinol. 12:708372.
doi: 10.3389/fendo.2021.708372

¹ Grup de Recerca Epidemiològica en Diabetis des de l'Atenció Primària (DAP-CAT) Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain, ² Clinical Trials Unit, Germans Trias i Pujol Health Science Research Institute (IGTP), Barcelona, Spain, ³ Pharmacology Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Cerdanyola del Valès, Spain, ⁴ CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain, ⁵ Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, ⁶ Clinical Pharmacology Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, ⁷ Primary and Hospital Innovation Department, Innovation Office at Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, ⁸ Diabetes Research Centre, College of Life Sciences, University of Leicester, Leicester, United Kingdom, ⁹ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain, ¹⁰ Departament de Medicina, University of Vic - Central University of Catalonia, Vic, Spain

The aims of our study was compare adherence measured by the medical possession ratio (MPR), time until discontinuation and describe adverse events after adding a DPP-4i, SGLT-2i, or sulfonylureas (SU) to metformin in a primary care population with insufficient glycemic control. We used routinely-collected health data from the SIDIAP database. The included subjects were matched by propensity score. The follow-up period was up to 24 months or premature discontinuation. The primary outcomes were the percentage of subjects with good adherence, treatment discontinuation and adverse events among treatment groups. The proportion of patients with good adherence (MPR > 0.8) after the addition of DPP-4i, SGLT-2i or SU was 53.6%, 68.7%, and 43.0%, respectively. SGLT-2i users were 1.7 times more likely to achieve good adherence compared with DPP-4i users (odds ratio [OR]: 1.72, 98% confidence interval [CI]: 1.51, 1.96), and 2.8 times more likely compared with SU users (OR: 0.35, 98% CI: 0.07, 0.29). The discontinuation hazard ratios were 1.43 (98%CI: 1.26; 1.62) and 1.60 (98%CI: 1.42; 1.81) times higher among SGLT-2i and SU users than DPP-4i users during the follow-up period. No differences were observed for adverse events among the treatment groups. In conclusion, in our real-world setting, the combination of SGLT-2i with metformin was associated with better adherence. The mean time until discontinuation was longer in the SGLT-2i group in comparison with the DPP-4i or SU groups.

Keywords: adherence - compliance - persistence, glycemia control, type 2 diabetes, primary care, observational study

INTRODUCTION

Good quality management of type 2 diabetes mellitus (T2DM) involves a combination of changes in lifestyle and pharmacological interventions to achieve target glycated hemoglobin (HbA1c) and, thus, reduced risk of macrovascular and microvascular complications (1). However, over time, insulin secretory capacity declines, and most people with T2DM will require escalation of pharmacotherapy to achieve good metabolic control (2). This is common in real clinical practice where first-line treatment with metformin will, in time, require intensification with a second antidiabetic drug to achieve good glycemic control (3–5). According to the current therapeutic guidelines, the selection of a second antidiabetic drug should be based on patient-specific treatment goals, presence of comorbidities, and drug characteristics (6–10). Unfortunately, intensification with additional antidiabetic drugs is often delayed, leaving patients with prolonged periods of poor glycemic control with worse long term outcomes (11). We recently reported a lack of treatment intensification in 1 in 5 patients with HbA1c values >8% (12) and only 20% of the persons with T2DM were treated with dual antidiabetic therapy (13).

There are a number of complex barriers to the proper implementation of antidiabetic treatment both on the healthcare professionals' and patients' side. Adherence to pharmacological treatment plays an important role in achieving treatment goals (2). Moreover, data from a meta-analysis suggests that good adherence to antidiabetic treatment was associated with a lower hospitalization rate and all-cause mortality among the persons with T2DM (14). Treatment adherence and persistence are similar, yet distinct, measurements of the degree to which a patient continues treatment after initiation (15). Adherence is defined as "the extent to which a patient acts following the prescribed interval and dosing regimen" (16). Treatment persistence is defined as the length of time from initiation until discontinuation of therapy (16), measured by the drug's availability, expressed as the continuous filling of prescriptions (17).

Evidence suggests that adherence to medication in T2DM is less than optimal, and many patient factors could influence it, such as comprehension of the treatment regimen and its benefits, emotional well-being, regimen complexity, medication cost and adverse events (18). RWE (real-world evidence) studies have shown that non-adherence to oral antidiabetic drugs is frequent: over 50% in the first year and even higher at the two-year follow-up (19). Low adherence may explain, at least in part, the efficacy gap in the reduction of HbA1c between RWE studies and randomized clinical trials (RCT) (20).

In RWE studies, where prescription or pharmacy claims data are available, adherence is usually measured through the medication possession ratio (MPR), where a value of 0.80 (80%) is the cut-off point that stratifies adherent and non-adherent patients (21). Results from a recently published meta-analysis confirm the high variability in adherence (38.5 to 93.1%) among different observational studies (2). In another meta-analysis, the proportion of adherent patients was found to be

suboptimal (67.9%), while the persistence to initial oral antihyperglycemic agents ranged from 41.0% to 81.1% (22). Adverse events can directly influence adherence and persistence to antidiabetic treatment. Hypoglycemia associated with sulphonylureas (SU) and genital tract infections associated with sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT-2i) combined with metformin were the most frequently reported adverse events in recently published meta-analyses (23–25).

We previously published efficacy results regarding the addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i), SGLT-2i, or SU as second-line therapies to metformin, showing that users initiating SGLT-2i in combination with metformin achieved greater reduction in weight and combined target HbA1c ($\geq 0.5\%$) and weight ($\geq 3\%$) reduction among the cohorts (26). In the present study, we assessed adherence using the MPR and time till discontinuation of DPP-4i, SGLT-2i, or SU added to metformin in subjects with T2DM with insufficient glycemic control in a primary care setting. Additionally, we described the adverse events associated with these drug combinations.

MATERIAL AND METHODS

Study Design and Data Source

This was a retrospective cohort study to compare subjects initiating add-on treatment with DPP-4i, SGLT-2i, or SU to metformin. Exposure to these drugs was defined if the user had more than one drug dispensation/prescription register for the first time between January 1st, 2010, and December 31st, 2017. Subjects were followed up for a period of 24 months or until premature discontinuation.

Data were obtained from the primary care SIDIAP database (The Information System for the development of Primary Care Research) (27). This database contains anonymized data from electronic medical records of the people attended in the 279 Primary Care Teams that belong to the Catalan Health Institute, Catalonia, Spain. The Institute's assigned population is about 5,835,000 individuals (75% of the total Catalan population). Furthermore, the SIDIAP database incorporates laboratory data, prescriptions, and data on drug dispensations extracted from pharmacy-billing records provided by the Catalan Health Service (CatSalut). The SIDIAP database has been extensively used for other epidemiologic and pharmacoepidemiologic national and international research studies, and it is established as a well-validated primary care Spanish database for the study of diabetes (28, 29).

Inclusion and Exclusion Criteria

Patients were included if they were 18 years or older, diagnosed with T2DM (ICD-10: E11), and had poor glycemic control (HbA1c $\geq 7\%$). We defined the inclusion date when the second add-on treatment (DPP-4i, SGLT-2i, or SU) was introduced to metformin for the first time. For each treatment group, we identified drug exposure (index medication) using ATC codes (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) from the World Health Organization (WHO) (30), the date of

prescription and dispensation. Patients registered with other types of diabetes such as diabetes mellitus type 1, gestational or secondary (ICD-10: E8, E9, E10, O24, E13), and those subjects with missing baseline values for HbA1c and weight were excluded. Subjects could enter the study groups only once.

Study Variables

At inclusion, we collected routine information on the social-demographic characteristics of subjects (age, gender and toxic habits) and clinical characteristics such as laboratory and clinical parameters related to diabetes control and comorbidities. We collected information about drug prescriptions in each treatment group, dispensations, and both adverse events and discontinuation events during the follow-up period.

Outcomes

Adherence was estimated using the medication possession ratio (MPR), calculated as the number of days covered by dispensation divided by the number of days covered by prescription, which is defined as days between the date of initiation of index medication and discontinuation event or up to 24 months. MPR is a validated and standard method to evaluate adherence in studies with routinely-collected health data; good adherence was defined as an MPR value >0.8 ($>80\%$), whereas poor adherence was defined as an MPR value ≤ 0.8 ($\leq 80\%$) (21).

Persistence was defined as the time between index treatment initiation and the first discontinuation event. For this study, we considered treatment discontinuation events if there was any gap of at least 90 days (15) without index medication dispensation, any changes in antidiabetic treatment, death, or moving to another healthcare provider. We calculated the proportion of subjects who discontinued treatment for each treatment group at 6, 12, and up to 24 months of follow-up period.

Adverse events were classified into eight categories based on the affected system organ class (SOC) (metabolic, gastrointestinal, hepatic, renal, musculoskeletal, dermatological, hematological, and genitourinary events); these SOCs were chosen as they are the most frequently reported adverse reactions in the summary of product characteristics for each drug group. We described the mortality events (any cause) for the three groups during the follow-up period.

Statistical Methods

Propensity Score Matching

The matching criteria were the same as for the previously published effectiveness analysis related to changes in glycated hemoglobin (HbA1c) and the effect on body weight following the addition of DPP-4i, SGLT-2i, or SU as second-line therapies to metformin (26). The three treatment groups were matched for the following baseline characteristics: weight, HbA1c, sex, age, diabetes duration, year of inclusion, and kidney function. Matching was done by the "Nearest Neighbor algorithm" (caliper=0.01), using the "MatchIt" library of the R (v3.6.1) statistical package (31).

Main Analysis

The MPR and persistence were described by mean, standard deviation, median and interquartile range, while good and poor adherence and adverse events were reported by frequency and percentage. We used linear regression models to analyze the differences in MPR as an interval variable among the three treatment groups. The associations between good/poor adherence among the treatment groups were analyzed by logistic regression models, summarized as odds ratios (OR), with 98% confidence intervals (CI). All pairwise comparisons (2X2) was conducted between the three groups, where the family significance level ($\alpha=0.05$) was corrected for multiple paired groups (Bonferroni correction), so the individual test was prefixed at 0.017, and the confidence level at 98%. To analyze the time to a discontinuation event, we used Cox proportional hazards analysis, and hazard ratio (HR), CI, and p-value were summarized. We used Kaplan-Meier curves to graphically visualize treatment persistence up to 24 months of the observation period in each treatment group. As a sensitivity analysis, adjusted estimates were calculated with multivariable models. The variables used for adjustment were age, sex, number of comorbidities, weight, HbA1c, year of inclusion, duration of diabetes, and glomerular filtration rate. The statistical analyses were performed using R3.6.1 software (<https://www.r-project.org/>).

Ethical Review

The study was approved by the Ethics Committee of the Primary Health Care University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol, Barcelona (approval code: P17/205).

RESULTS

Patient Characteristics

A total of 75,808 poorly controlled T2DM subjects initiating a second antidiabetic drug in addition to metformin were included: 27,878 (36.7%) initiated a DPP-4i, 2,198 (2.89%) a SGLT-2i and 45,732 (60.3%) an SU. The study flow chart is shown in **Supplementary Figure 1**. After matching, 6,310 subjects were compared: 2,124 for DPP-4i, 2,124 for SGLT-2i and 2,062 for SU (**Supplementary Figure 2**). The baseline characteristics of subjects in each study group are shown in **Supplementary Table 1**. Overall, the mean age was 60.8 years (± 11.7), with a mean diabetes duration of 7.61 years (± 6.59), and an HbA1c of 8.8% (± 1.45) (72.3 mmol/mol (± 15.9)). Subjects in the DPP-4i group were older with a mean age of 61.2 (± 12.1), while those in the SGLT-2i treatment group had a longer diabetes duration of 7.89 (± 6.67) and had a higher BMI 33.9 (± 5.80) compared to the other groups. SGLT-2i users also had slightly higher triglycerides and a worse comorbidity profile, especially for cardiovascular complications. The baseline characteristics and analysis of effectiveness among the three treatment groups have been recently published (26).

Adherence to Treatment

Table 1 summarises the data related to adherence and drug dispensations. Comparison between study groups showed that good adherence (MPR>0.8) was achieved for most of the SGLT-2i and DPP-4i treated subjects (68.7% and 53.6%, respectively), while the majority of SU users had poor adherence (43.0%).

Supplementary Table 2 shows adherence for different drug within the drug groups. Alogliptin in combination with metformin had the highest mean MPR in the DPP-4i group (0.81 ± 0.28), canagliflozin in combination with metformin in the SGLT-2i group (0.82 ± 0.30), and glimepiride in combination with metformin in the SU group (0.91 ± 0.21). Multiple logistic regression analysis showed that SGLT-2i users were 1.7 and 2.8 times more likely to be associated with good adherence than DPP-4i users (adjusted OR: 1.72, 98% CI: 1.51, 1.96), or SU users (adjusted OR: 0.35, 98% CI: 0.07, 0.29), respectively.

The DPP-4i users were 1.6 times more likely to be associated with good adherence than SU users (OR: 0.59, 98% CI: 0.52, 0.67). A mean difference in MPR of 6% was observed between SGLT-2i users and DPP-4i users (adjusted DR: 0.06, 98% CI: 0.04, 0.08) and 14% compared with SU users (adjusted DR: -0.14, 98% CI: -0.16, -0.11); the difference was 8% between DPP-4i and SU users (adjusted DR: -0.08, 98% CI: -0.10, -0.06). Comparing the difference in number of packages dispensed between groups,

we only observed statistical differences between SU and DPP-4i users (1.02 fewer packages in the former group; adjusted DR: -1.02, 98% CI: -1.59, -0.46). The odds ratios for good adherence, MPR differences and the number of dispensed packages among the treatment groups are shown in **Table 2**.

Treatment Persistence

Table 1 summarizes the results of discontinuation and persistence in the 3 study groups. The mean time until discontinuation was longer in the SGLT-2i group in comparison with the DPP-4i or SU groups: 385 (± 289), 372 (± 330) and 343 (± 306) days, respectively. During the initial six month period, 21.3% of SU users discontinued treatment, compared with 18.6% of SGLT-2i users and only 12.9% of DPP-4i users. At the end of the 24-month follow-up period, 43.0% of SU users, 39.7% of SGLT-2i users, and 28.8% of DPP-4i users had ceased treatment.

The Kaplan-Meier curves of persistence are shown in **Figure 1** and summarized in **Supplementary Table 3**. We performed a Cox proportional hazards analysis to compare the hazard risk ratios for discontinuation events. The risk of discontinuation was 1.4 times higher for SGLT-2i (HR: 1.43, 98% CI: 1.26, 1.62) and 1.6 times higher for SU (HR: 1.60, 98% CI: 1.42, 1.81) compared to DPP-4i. Furthermore, the risk of

TABLE 1 | Medical possession ratio, adherence, persistence (time until discontinuation and discontinuations) among the three treatment groups.

	MET+ DPP-4i (n = 2113)	MET+SGLT-2i (n = 2117)	MET+ SU (n = 2056)
Medical possession ratio (MPR)			
Medication possession ratio, Mean (SD)	0.71 (0.34)**	0.78 (0.34)**	0.63 (0.35)**
Medication possession ratio, Median [IQR: 25th;75th]	0.86 [0.43;1.00]**	1.00 [0.62;1.00]**	0.64[0.33;1.00]**
Number medicine packages dispensed, Mean (SD)	10.6 (8.62)*	10.7 (8.52)*	9.88 (12.9)*
Poor adherence (≤ 0.8)	981 (46.4%)**	662 (31.3%)**	1172 (57.0%)**
Good adherence (>0.8)	1132 (53.6%)**	1455 (68.7%)**	884 (43.0%)**
Persistence			
Persistence time on treatment, Mean (SD)	372 (330)**	385 (289)**	343 (306)**
Persistence time on treatment, Median, [IQR: 25th;75th]	274 [121;548]**	333 [150;600]**	272 [91.2;486]**
Discontinuation events			
Discontinuation of treatment 6 m: % (98% CI Linf, Lsup)	12.9 (11.4, 14.5)	18.6 (16.8, 20.4)	21.3 (19.4, 23.2)
Discontinuation of treatment 12 m: % (98% CI Linf, Lsup)	20.1(18.0, 22.0)	28.6 (26.4, 30.7)	32.1 (29.7, 34.3)
Discontinuation of treatment 24 m: % (98% CI Linf, Lsup)	28.8 (26.0, 31.4)	39.7(36.8, 42.5)	43.0 (39.8, 48.9)

CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; IQR, inter-quartile range; Linf, inferior limit; Lsup, superior limit; m, months; MET, metformin; SD, standard deviation; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas; *p-value =0.018; **p-value <0.001.

TABLE 2 | Odds ratios for good adherence, MPR differences and number of dispensed packages among the cohorts.

	Good adherence (MPR>0.8)		MPR differences		Number of dispensed packages differences	
	Unadjusted OR (98% CI)	Adjusted OR (98% CI)	Unadjusted DR (98% CI)	Adjusted DR (98% CI)	Unadjusted DR (98% CI)	Adjusted DR (98% CI)
SGLT-2i+MET, ref: DPP-4i+MET	1.90 (1.67, 2.16)*	1.72 (1.51, 1.96)*	0.08 (0.06, 0.11)*	0.06 (0.04, 0.08)*	0.13 (-0.49, 0.74)	-0.63 (-1.19,-0.06)
SU+ MET, ref: DPP-4i+MET	0.65 (0.57,0.73)*	0.59 (0.52, 0.67)*	-0.07 (-0.09,-0.05)*	-0.08 (-0.10, -0.06)*	-0.71 (-1.33,-0.06)	-1.02 (-1.59,-0.46)*
SU +MET, ref: SGLT-2i+MET	0.34 (0.29, 0.40)*	0.35 (0.07, 0.29)*	-0.15(-0.17, -0.13)*	-0.14 (-0.16, -0.11)*	-0.83 (-1.6, -0.08)*	-0.34 (-1.09,0.29)

*Statistically significant p-value (p-value <0.017).

CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; OR, odds ratio; DR, differences; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas; MET, metformin.

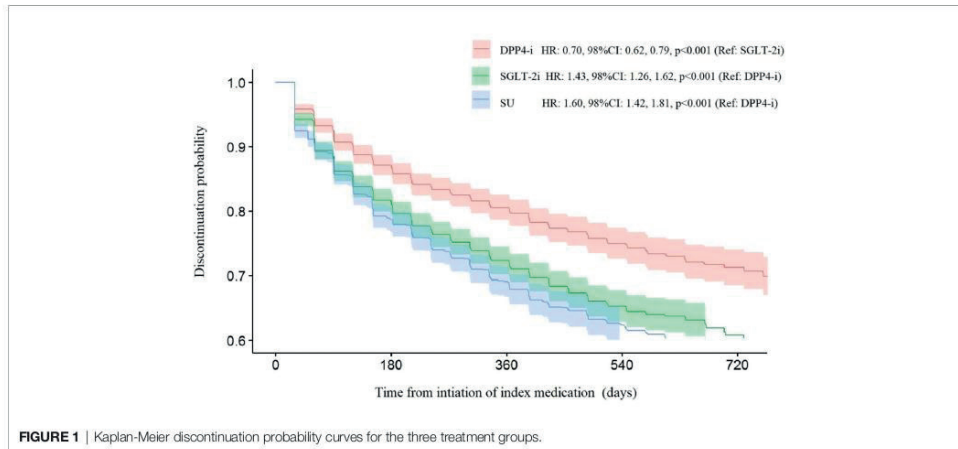


FIGURE 1 | Kaplan-Meier discontinuation probability curves for the three treatment groups.

discontinuation among SU users was 1.1 times higher than that of SGLT-2i users (HR: 1.12, 98% CI: 1.00, 1.26).

Adverse Events

The results for adverse events are reported in **Table 3**. We observed that gastrointestinal, musculoskeletal, dermatological, and urogenital were the most frequent adverse events during the follow-up period in all three groups. In the SGLT-2i group, urogenital, metabolic and dermatological adverse reactions were more frequent than in the other treatment groups (10.5%, 0.19% and 3.01%, respectively) but without statistically significant differences between groups. There were no significant differences in the frequency of gastrointestinal adverse events between the groups.

DISCUSSION

In the current study, among 6,310 propensity score-matched users who initiated a second line add-on therapy to metformin with DPP-4i, SGLT-2i or SU in Catalonia, the highest adherence and persistence was observed in SGLT-2i users.

Comparing the adherence among the study groups, 68.7% of users in the SGLT-2i treatment group had good adherence (MPR>0.8), while this percentage was lower in both DPP-4i and SU users (53.6% and 43%, respectively). In an observational study with 11,961 subjects in the US, the percentage of good adherence (MPR≥0.8) for subjects initiating an SGLT-2i was 56.2-58.8% for canagliflozin, 36.4-36.7% for dapagliflozin and 45.7% for sitagliptin after 12 months (15). Our study showed a similar tendency, although with a higher level of good adherence: canagliflozin 62.5-73.7%, dapagliflozin 71.2-71.7%, and sitagliptin 49.9-51.8%. In an observational study with 171,220 T2DM subjects from Sweden during 2005 and 2006, the refill adherence for dual therapy with SUs (glibenclamide, glipizide, glimepiride) was high (91.3%, 91.0%, and 91.7%, respectively) (32), however the proportion of subjects with good adherence in our study was lower for the same drugs (50%, 85.3% and 44.4%, respectively).

Our results show that SGLT-2i users were more likely to have good adherence to treatment than DPP-4i and SU users (1.7 and 2.8 times higher, respectively). Results from an administrative-claims study in the US reported that patients who initiated an

TABLE 3 | Adverse events among the treatment groups.

Adverse event, n (%)	MET+ DPP-4i (n = 2113)	MET+SGLT-2i (n = 2117)	MET+ SU (n = 2056)
Metabolic adverse event	0 (0.00%)	4 (0.19%)	0 (0.00%)
Gastrointestinal adverse events	156 (7.34%)	149 (7.02%)	145 (7.03%)
Hepatic adverse events	25 (1.22%)	20 (0.94%)	23 (1.12%)
Kidney adverse events	25 (1.18%)	28 (1.32%)	12 (0.58%)
Musculoskeletal system adverse events	57 (2.68%)	57 (2.68%)	48 (2.37%)
Dermatological adverse events	54 (2.54%)	64 (3.01%)	49 (2.38%)
Hematological adverse events	1 (0.05%)	2 (0.09%)	0 (0.00%)
Urogenital adverse events	161 (7.58%)	223 (10.5%)	160 (7.76%)
Death by any cause	33 (1.55%)	29 (1.37%)	39 (1.89%)

*No statistically significant difference were observed among the groups; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas; MET, metformin.

SGLT-2 inhibitor were 1.36 times more likely to be adherent to their medication and 1.35 times less likely to discontinue their medication than patients who initiated an SU (33). In another RWE study from the US, comparing the DPP-4i sitagliptin with SUs as an add-on therapy to metformin, subjects in the SU group had lower adherence and persistence (34). Similar findings were observed in a retrospective RWE study with 238,372 subjects, where DPP-4i users had a significantly greater OR of being adherent than users initiating an SU; the authors pointed to a better tolerability profile of DPP-4i as an explanation of their findings (19).

About 79.9% of DPP-4i users, 71.4% of SGLT-2i users, and 67.9% of SU users persisted with their initial therapy during the first year of treatment in our study. In an RWE study by Farr et al. (19), the authors reported that over 40% of SU initiators stopped refilling in the first year. In another RWE study from Hungary, the persistence rate after the first 12 months was 69.6% for DPP-4i users and 67.8% for SGLT-2i users (35). A meta-analysis of previous studies of treatment persistence to oral antidiabetic drugs reported persistence rates ranging from 33 to 61%, with an overall mean percentage of persistence of 49.2% (95% CI: 40.1%–58.3%) among the studies that investigated only persistence to the index medication (22). We found that the risk of treatment discontinuation among SGLT-2i and SU users compared with DPP-4i users during the follow-up period was 43% and 60% higher, respectively. These results are in line with other RWE studies, where the risk of discontinuation was 40% higher among SU initiators (adjusted HR: 1.390, 95% CI: 1.363, 1.418) (19) and 6% higher among SGLT-2i users (HR: 1.066, 95% CI: 1.036–1.096) (35) compared with DPP-4i users. High discontinuation rates and poor adherence are important factors that may induce possible issues with the initially prescribed treatment. In the current study, among the users who initiated SU in combination with metformin, despite the relatively large gap period (90 days) without dispensation, two of ten subjects stopped the initial treatment during the initial six months. On the other hand, in the SGLT-2i group, the percentage of users with good adherence was higher, but discontinuation rates were higher than in the DPP-4i users. A possible explanation for this could be an improved tolerability in the DPP-4i group (36).

With regards to safety, the most frequently reported adverse events were gastrointestinal and urogenital disturbances. We found higher percentages of urogenital, metabolic and dermatological adverse events in the SGLT-2i group and more frequent gastrointestinal events in the DPP-4i group but without significant differences. Indeed, it is well reported that SGLT-2i drugs are often associated with a higher incidence of urogenital infections (mycotic genital infections such as vaginitis in women and balanitis in man) (37–39). However, despite the occurrence of these adverse effects, these episodes are often regarded as mild by patients (40); additionally, their incidence tends to decline over time without the need for halting SGLT-2i therapy (41).

Studies have previously shown that achieving better adherence is associated with improved glycemic control (17), but many factors could influence adherence and persistence to treatment. The patient is the primary driver of treatment

adherence and may be influenced by both efficacy and tolerability; a subject who experiences undesired side effects of medication is less likely to take the prescribed drug (15). One UK study reported that gastrointestinal side effects, hypoglycemia, weight change, and efficacy were the most important factors determining patient preferences for oral antidiabetic drugs (42).

In our study, efficacy in combination with weight reduction could be the reason for good adherence and persistence among the SGLT-2i and DPP-4i users. Our previous study showed that the addition of SGLT-2i or DPP-4i to metformin was associated with a greater weight reduction (3.47 kg and 1.21 kg, respectively) (26). Additionally, the proportion of subjects who achieved a combined target of HbA1c ($\geq 0.5\%$) and weight ($\geq 3\%$) reduction was greater in these two treatment groups (26). Previous studies have shown that the presence of certain conditions, such as depression and mental disorders, before the first antidiabetic drug prescription is associated with non-persistence to antidiabetic treatment (43). In our study, the lowest persistence and adherence were observed among SU users; however, at baseline, these users had fewer mental disorder comorbidities than the users included in the other treatment groups.

There are some limitations to our study. As per the study design, we only included subjects with complete data for baseline HbA1c and weight; the study population is a highly selected sample which potentially diminishes the external validity. Moreover, we cannot rule out that patients having both variables at baseline were treated more proactively to favor a better T2DM control; however, due to the matching process, we would expect this limitation to be the same for the three study groups. Another limitation is the relatively small sample size to observe the number of adverse events, mainly due to the propensity score matching, which drastically reduces the population size and, thus, the total number of adverse events. However, our goal was to describe the number of events among the treatment groups as opposed to analyzing statistically significant differences. Finally, the retrospective nature of the study precludes explaining the reason for treatment discontinuation, so we are not able to discern whether the differences in adherence could be due to the drug itself, to the risk of adverse events, to the number of pills per day or to the use of available fixed-dose combinations. Strengths of our study include a population-based cohort, long follow-up of two years, propensity matching and outcomes for adherence, persistence and adverse events.

In conclusion, the results of the present study show better drug adherence and longer persistence among subjects on SGLT-2i as an add-on to metformin compared with DPP-4i or SU users. Subjects being treated with DPP-4i combined with metformin had the fewest discontinuation events during the follow-up period. These results may help clinicians better understand the treatment trajectory following the addition of DPP-4i, SGLT-2i, or SU to metformin. However, further studies in real-world conditions are needed to identify factors related to good adherence, persistence and safety amongst these three commonly prescribed drug combinations.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data analyzed in this study is subject to the following licenses/restrictions: The data controller for SIDIAP does not allow the sharing of raw data. The source code is available at <https://github.com/jrealgatus/METPLUS>. Requests to access these datasets should be directed to JF-N, dap.cat.info@gmail.com.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Primary Health Care University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol, Barcelona (approval code: P17/205). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JF-N, MM-C, JR, DM, XM-T, JAV-C, and BV conceived the research and participated in its design. JR performed the statistical analysis. BV wrote the initial draft of the manuscript, which JF-N, MM-C, JR, DM, XM-T, JAV-C, XC MF and KK edited. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

REFERENCES

- Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-Stage Renal Failure in Type 2 Diabetes: A Medical Catastrophe of Worldwide Dimensions. *Am J Kidney Dis* (1999) 34:795–808. doi: 10.1016/S0272-6386(99)70035-1
- Krass I, Schieback P, Dhappayom T. Adherence to Diabetes Medication: A Systematic Review. *Diabetes Med* (2015) 32:725–37. doi: 10.1111/dme.12651
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR Group for the UKPDS (UKPDS). Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). *JAMA* (1999) 281:2005–12. doi: 10.1001/jama.281.21.2005
- Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic Control and Antidiabetic Treatment Trends in Primary Care Centres in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus During 2007–2013 in Catalonia: A Population-Based Study. *BMJ Open* (2016) 6:e012463. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012463
- Turner LW, Nartey D, Stafford RS, Singh S, Alexander GC. Ambulatory Treatment of Type 2 Diabetes in the U.S., 1997–2012. *Diabetes Care* (2014) 37:985–92. doi: 10.2337/dc13-2097
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* (2020) 43:S98–S110. doi: 10.2337/dc20-S009
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kerman WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2018) 61:2461–98. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
- Mediavilla Bravo JJ, Guías En El Manejo De La Diabetes Mellitus Tipo 2. *Semer - Med Fam* (2014) 40:11–8. doi: 10.1016/S1138-3593(14)74392-8
- Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A, et al. Diabetes Mellitus Y Riesgo Cardiovascular: Recomendaciones Del Grupo De Trabajo Diabetes Y Enfermedad Cardiovascular De La Sociedad Española De

FUNDING

This study received funding from AstraZeneca, Spain [grant number ESR-16-12628]. The funder was not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Amanda Prowse for the editorial support of this manuscript. KK is supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Applied Research Collaboration East Midlands (ARC EM) and the NIHR Leicester Biomedical Research Centre (BRC). BV is supported by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Fondo Investigación sanitaria-FIS-Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER: Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos-SCREN.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.708372/full#supplementary-material>

- Diabetes (SED, 2015). *Atención Primaria* (2016) 48:325–36. doi: 10.1016/j.aprim.2015.05.002
- Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A Disease State Approach to the Pharmacological Management of Type 2 Diabetes in Primary Care: A Position Statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes* (2021) 15:31–51. doi: 10.1016/j.pcd.2020.05.004
- Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical Inertia in People With Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of More Than 80,000 People. *Diabetes Care* (2013) 36:3411–7. doi: 10.2337/dc13-0331
- Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacós M, López-Simarro F, Khunti K, et al. Therapeutic Inertia in Patients Treated With Two or More Antidiabetics in Primary Care: Factors Predicting Intensification of Treatment. *Diabetes Obes Metab* (2018) 20:103–12. doi: 10.1111/dom.13045
- Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and Coprevalence of Chronic Comorbid Conditions in Patients With Type 2 Diabetes in Catalonia: A Population-Based Cross-Sectional Study. *BMJ Open* (2019) 9:e031281. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031281
- Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care* (2017) 40:1588–96. doi: 10.2337/dc16-1925
- Cai J, Wang Y, Baser O, Xie L, Chow W. Comparative Persistence and Adherence With Newer Anti-Hyperglycemic Agents to Treat Patients With Type 2 Diabetes in the United States. *J Med Econ* (2016) 19:1175–86. doi: 10.1080/13696998.2016.1208208
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health* (2008) 11:44–7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- Guerci B, Chanan N, Kaur S, Jasso-Mosqueda JG, Lew E. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* (2019) 10:437–49. doi: 10.1007/s13300-019-0590-x
- Rubin RR. Adherence to Pharmacologic Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* (2005) 118:27–34. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.04.012

19. Farr AM, Sheehan JJ, Curkendall SM, Smith DM, Johnston SS, Kalsekar I. Retrospective Analysis of Long-Term Adherence to and Persistence With DPP-4 Inhibitors in US Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther* (2014) 31:1287–305. doi: 10.1007/s12325-014-0171-3
20. Carls GS, Tuttle E, Tan R-D, Huynh J, Yee J, Edelman SV, et al. Understanding the Gap Between Efficacy in Randomized Controlled Trials and Effectiveness in Real-World Use of GLP-1 RA and DPP-4 Therapies in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* (2017) 40:1469–78. doi: 10.2337/dcl16-2725
21. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and Poor Adherence: Optimal Cut-Point for Adherence Measures Using Administrative Claims Data. *Curr Med Res Opin* (2009) 25:2303–10. doi: 10.1185/03007990903126833
22. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, Zarotsky V, Rajpathak SN, Radican L, et al. Meta-Analysis of Studies Examining Medication Adherence, Persistence, and Discontinuation of Oral Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes. *Curr Med Res Opin* (2015) 31:1283–96. doi: 10.1185/03007995.2015.1053048
23. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors as Monotherapy or Add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Obes Metab* (2018) 20:113–20. doi: 10.1111/dom.13047
24. Maruthur NM, Tseng E, Huttless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* (2016) 164:740. doi: 10.7326/M15-2650
25. Li J, Gong Y, Li C, Lu Y, Liu Y, Shao Y. Long-Term Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors as Add-On to Metformin Treatment in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Med (Baltimore)* (2017) 96:e7201. doi: 10.1097/MD.00000000000007201
26. Vlacho B, Mundet-Tuduri X, Mata-Cases M, Vallès-Callol JA, Real J, Farré M, et al. Analysis of the Effectiveness of Second Oral Glucose-Lowering Therapy in Routine Clinical Practice From the Mediterranean Area: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract* (2021) 171:108616. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108616
27. Bolibar B, Avilés FF, Morros R, Gil M del MG, Hermsilla E, Blanes RR, et al. Base De Datos SIDIAPI. La Historia Clínica Informatizada De Atención Primaria Como Fuente De Información Para La Investigación Epidemiológica. *Med Clin (Barc)* (2012) 138:617–21. doi: 10.1016/j.medch.2012.01.020
28. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D, Bolibar B. Investigar En Diabetes Desde Una Base De Datos De Atención Primaria: La Experiencia Del Sistema De Información Para El Desarrollo De La Investigación En Atención Primaria (SIDIAPI). *Av en Diabetol* (2013) 29:169–74. doi: 10.1016/j.avdiab.2013.09.002
29. Mata-Cases M, Mauricio D, Real J, Bolibar B, Franch-Nadal J. Is Diabetes Mellitus Correctly Registered and Classified in Primary Care? A Population-Based Study in Catalonia, Spain. *Endocrinol Nutr* (2016) 63:440–8. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.004
30. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Purpose of the ATC/DDD System*. Norwegian Institute for Public Health (2018). Available at: https://www.whooc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/.
31. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. Matching as Nonparametric Preprocessing for Reducing Model Dependence in Parametric Causal Inference. *Polit Anal* (2007) 15(3):199–236. doi: 10.1093/pan/mpl013
32. Haupt D, Weitof GR, Nilsson JLG. Refill Adherence to Oral Antihyperglycaemic Drugs in Sweden. *Acta Diabetol* (2009) 46:203–8. doi: 10.1007/s00592-008-0076-1
33. Bell KF, Cappell K, Liang M, Kong AM. Comparing Medication Adherence and Persistence Among Patients With Type 2 Diabetes Using Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors or Sulfonylureas. *Am Health Drug Benefits* (2017) 10:165–74.
34. Bloomgarden ZT, Tunçeli K, Liu J, Brodovitz KG, Mavros P, Engel SS, et al. Adherence, Persistence, and Treatment Discontinuation With Sitagliptin Compared With Sulfonylureas as Add-Ons to Metformin: A Retrospective Cohort Database Study. *J Diabetes* (2017) 9:677–88. doi: 10.1111/1753-0407.12461
35. Jeremendy G, Kiss Z, Rokszi G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Persistence to Treatment With Novel Antidiabetic Drugs (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors, and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) in People With Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Ther* (2018) 9:2133–41. doi: 10.1007/s13300-018-0483-4
36. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When Metformin Is Not Enough: Pros and Cons of SGLT2 and DPP-4 Inhibitors as a Second Line Therapy. *Diabetes Metab Res Rev* (2018) 34:e2981. doi: 10.1002/dmrr.2981
37. Chen Z, Li G. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Compared With Sulfonylureas in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* (2019) 39:521–31. doi: 10.1007/s40261-019-00781-w
38. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary Tract and Genital Infections in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Obes Metab* (2017) 19:348–55. doi: 10.1111/dom.12825
39. Zaccardi F, Webb DR, Hlike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Obes Metab* (2016) 18:783–94. doi: 10.1111/dom.12670
40. Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Langset G, Xie J, Balis DA, et al. Canagliflozin Provides Durable Glycemic Improvements and Body Weight Reduction Over 104 Weeks Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study. *Diabetes Care* (2015) 38:355–64. doi: 10.2337/dc13-2762
41. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-Term Glycemic Response and Tolerability of Dapagliflozin Versus a Sulphonylurea as Add-On Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: 4-Year Data. *Diabetes Obes Metab* (2015) 17:581–90. doi: 10.1111/dom.12459
42. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for Medication Attributes Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes Obes Metab* (2013) 15:802–9. doi: 10.1111/dom.12091
43. Guénette L, Moisan J, Brette M-C, Sirois C, Grégoire J-P. Difficulty Adhering to Antidiabetic Treatment: Factors Associated With Persistence and Compliance. *Diabetes Metab* (2013) 39:250–7. doi: 10.1016/j.diabet.2012.12.005

Conflict of Interest: MM-C has received an advisory and or speaking fees from Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi. JF-N has received advisory and or speaking fees from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. DM has received advisory and/or speaking fees from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. KK has acted as a consultant, speaker or received grants for investigator-initiated studies for Astra Zeneca, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Lilly and Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Bayer, Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Janssen, and Napp.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Vlacho, Mata-Cases, Mundet-Tuduri, Vallès-Callol, Real, Farré, Cos, Khunti, Mauricio and Franch-Nadal. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ONLINE-ONLY SUPPLEMENTARY MATERIALS

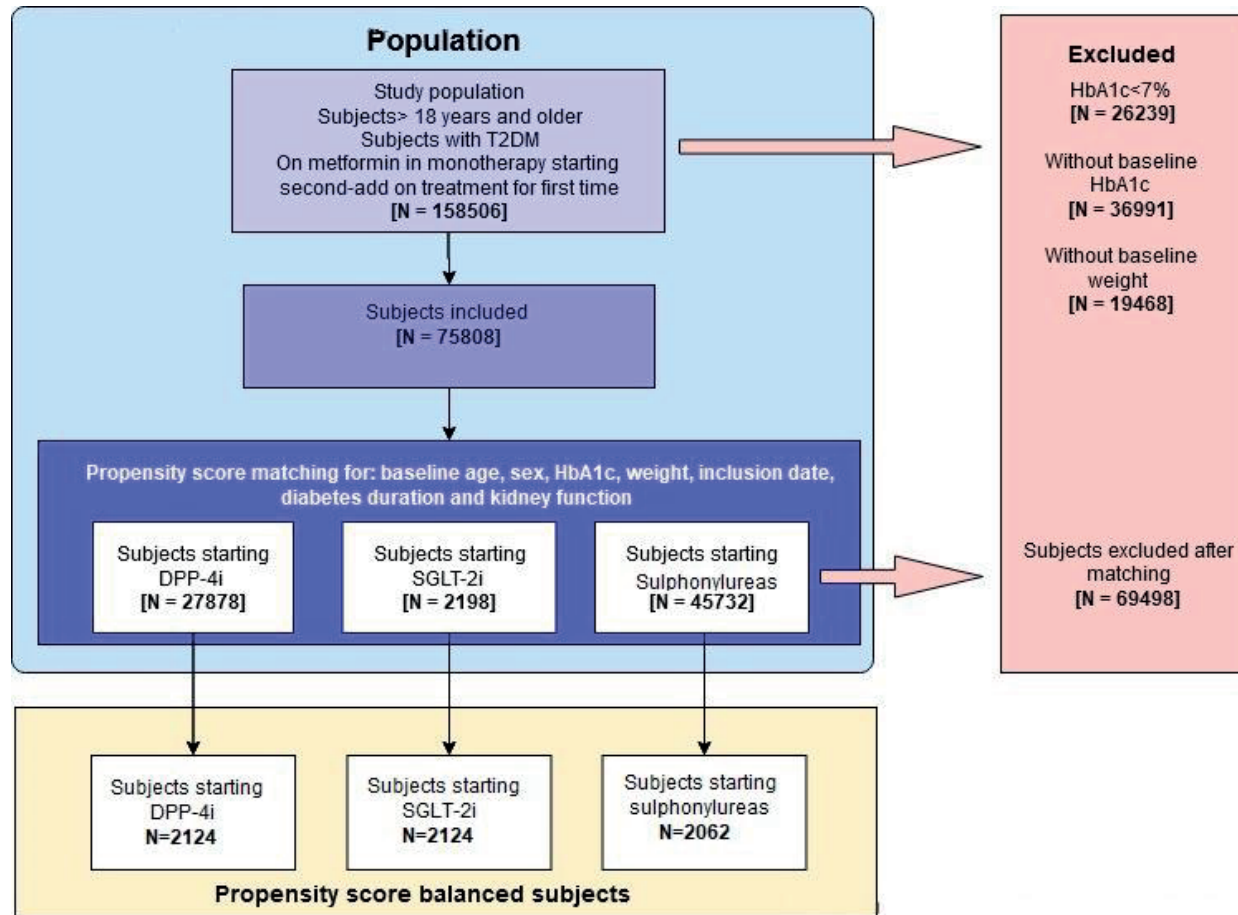
The authors have provided these supplemental materials to give the readers additional information about the study.

Analysis of the adherence and safety of second oral glucose-lowering therapy in routine practice from the Mediterranean area: A retrospective cohort study

Bogdan Vlachou, Manel Mata-Cases, Xavier Mundet-Tudurí, Joan Antoni Vallès-Callol, Jordi Real, Magí Farré, Xavier Cos, Kamlesh Khunti, Dídac Mauricio, Josep Franch-Nadal

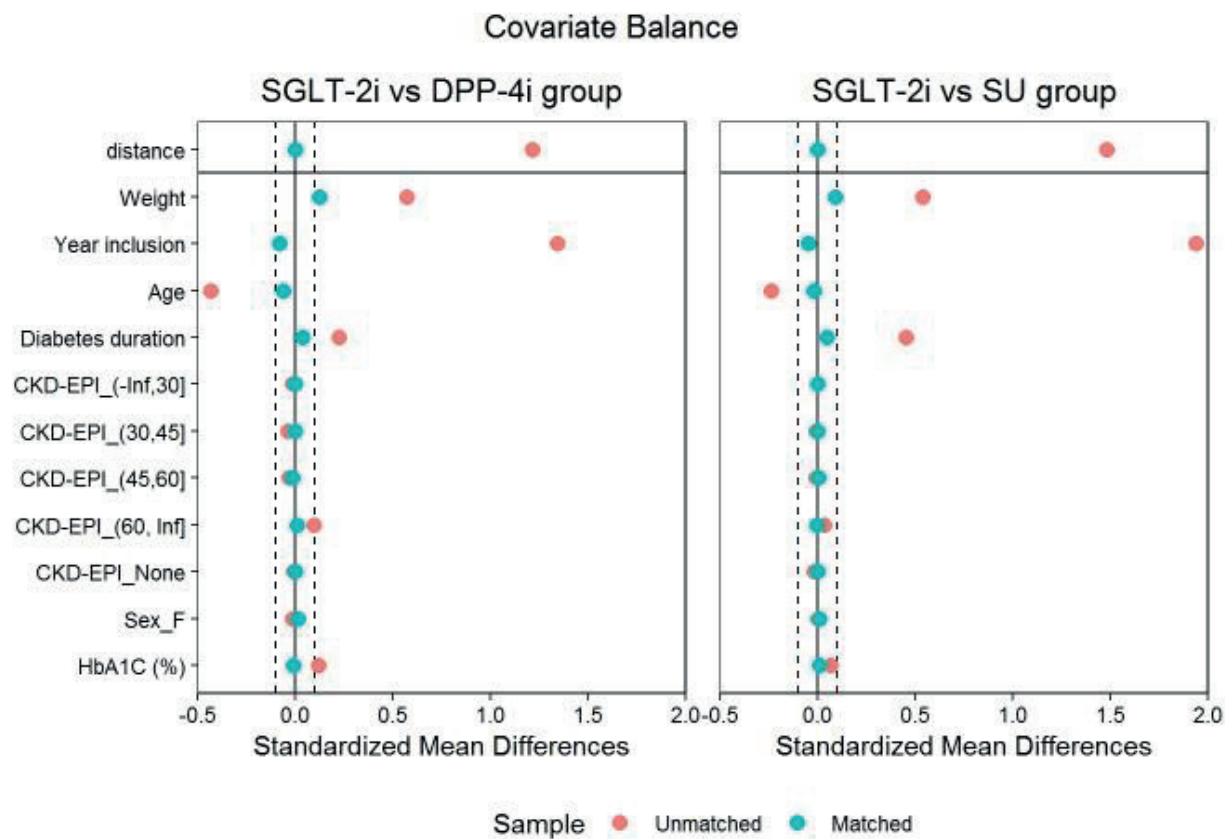
TABLE OF CONTENTS		PAGE
Supplementary Figure 1	Flow chart of the patients included in the study	2
Supplementary Figure 2	Balancing for baseline variables before and after propensity-score matching across the different treatment cohorts	3
Supplementary Table 1	Baseline characteristics of the study population for users initiating second add-on treatment to metformin with DPP-4i, an SGLT-2i, or an SU	4-5
Supplementary Table 2	Medical possession ration for each cohort drug	6
Supplementary Table 3	Hazard ratios for discontinuation events among the cohorts	7

Supplementary Figure 1. Flow chart of the patients included in the study



HbA1c, glycated hemoglobin; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; MET, metformin; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas

Supplementary Figure 2. Balancing for baseline variables before and after propensity-score matching across the different treatment cohorts



HbA1c, glycated hemoglobin; CDK-EPI, estimated glomerular filtration rate (CDK-EPI formula); F, female; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; MET, metformin; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas

Supplementary Table 1. Baseline characteristics of the study population for users initiating second add-on treatment to metformin with DPP-4i, an SGLT-2i, or an SU.

Characteristic	Met+DPP-4i (n = 2124)	Met+SGLT-2i (n = 2124)	Met+ SU (n = 2062)
Age, mean (SD), years	61.2 (12.1)	60.5 (11.1)	60.6 (12.0)
Gender, n (%)			
Female	892 (42.0)	924 (43.5)	868 (42.1)
Male	1232 (58.0)	1200 (56.5)	1194 (57.9)
Smoking habit, n (%)			
Non-smoker	1010 (47.9)	957 (45.3)	996 (48.5)
Ex-smoker	700 (33.2)	758 (35.9)	616 (30.0)
Smoker	398 (18.9)	398 (18.8)	440 (21.4)
Clinical variables			
Diabetes duration, mean (SD), years	7.64 (7.12)	7.89 (6.67)	7.28 (5.89)
HbA1c, mean (SD), %	8.78 (1.48)	8.77 (1.49)	8.75 (1.39)
HbA1c, mean (SD), mmol/mol	72.3 (15.9)	72.5 (16.2)	72.4 (16.2)
Weight, mean (SD), kg	89.2 (18.5)	91.4 (17.5)	89.5 (18.2)
BMI, mean (SD), kg/m²	32.8 (5.72)	33.9 (5.80)	32.8 (5.87)
Blood pressure, mean (SD), mmHg			
SBP	134 (14.4)	133 (13.8)	134 (13.5)
DBP	78.8 (10.2)	78.0 (9.55)	79.4 (9.46)
Renal function			
Albumin / creatinine ratio, mean (SD)	57.1 (217)	72.0 (254)	43.4 (145)
eGFR, mean (SD), mL/min/1.73 m²	81.2 (13.4)	81.0 (13.0)	82.2 (12.9)
eGFR groups (mL/min/1.73 m²), n (%)			
< 30	5 (0.24)	6 (0.28)	10 (0.48)
30 – 44	31 (1.46)	36 (1.69)	34 (1.65)
45 – 59	182 (8.57)	155 (7.30)	140 (6.79)
≥ 60	1871 (88.1)	1892 (89.1)	1845 (89.5)

Characteristic	Met+DPP-4i (n = 2124)	Met+SGLT-2i (n = 2124)	Met+ SU (n = 2062)
Lipid profile, mean (SD), mg/dL			
Total Cholesterol	191 (45.2)	186 (44.2)	193 (41.4)
HDL-cholesterol	46.7 (11.3)	46.2 (12.1)	46.9 (11.5)
LDL-cholesterol	106 (33.3)	102 (34.1)	108 (33.0)
Triglycerides	207 (152)	216 (180)	207 (167)
Number of comorbidities, mean (SD)	1.86 (1.22)	2.05 (1.25)	1.76 (1.16)
Comorbidities, n (%)			
Heart failure	89 (4.19)	104 (4.90)	73 (3.54)
Peripheral vascular disease	79 (3.72)	116 (5.46)	77 (3.73)
Stroke	125 (5.89)	156 (7.34)	99 (4.80)
Ischemic heart disease	205 (9.65)	334 (15.7)	164 (7.95)
Hypertension	1426 (67.1)	1527 (71.9)	1363 (66.1)
Hyperlipidemia	1220 (57.4)	1318 (62.1)	1193 (57.9)
Diabetic neuropathy	77 (3.63)	155 (7.30)	42 (2.04)
Diabetic retinopathy	179 (8.43)	350 (16.5)	116 (5.63)
Acute/chronic pancreatitis	29 (1.37)	53 (2.50)	19 (0.92)
COPD	160 (7.53)	167 (7.86)	136 (6.60)
Renal failure	159 (7.49)	140 (6.59)	124 (6.01)
Relevant liver disease (excluding steatosis)	75 (3.53)	86 (4.05)	47 (2.28)
Major Mental disorders	431 (20.3)	422 (19.9)	375 (18.2)

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CDK-EPI formula); HbA1c, glycated hemoglobin A1c; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas; MET, metformin

Supplementary Table 2. Medical possession ratio for each cohort drug

	Drugs	Number of subjects	MPR (mean)	MPR (SD)	Number of subjects with MPR >0.8	Percentage of subjects with MPR >0.8
MET+DPP-4i	Metformin and sitagliptin fixed-dose	956	0.6905992	0.3366032	477	49.90
	Sitagliptin and metformin	559	0.6928648	0.3479330	290	51.88
	Metformin and vildagliptin fixed-dose	292	0.7563656	0.3205071	178	60.96
	Linagliptin and metformin	99	0.7234033	0.3603052	60	60.61
	Metformin and linagliptin fixed-dose	87	0.8112913	0.2919534	58	66.67
	Vildagliptin and metformin	70	0.7150758	0.3289317	38	54.29
	Metformin and alogliptin fixed-dose	34	0.5928021	0.3713236	13	38.24
	Alogliptin and metformin	22	0.8181361	0.2844784	16	72.73
	Saxagliptin and metformin	3	0.6666667	0.5773503	2	66.67
	Metformin and saxagliptin fixed-dose	2	0.2688730	0.3802439	0	0.00
MET+SGLT-2i	Dapagliflozin and metformin	539	0.8022109	0.3331420	384	71.24
	Metformin and dapagliflozin fixed-dose	521	0.8149182	0.3139571	374	71.79
	Empagliflozin and metformin	501	0.7641476	0.3572087	334	66.67
	Metformin and empagliflozin fixed-dose	284	0.7172564	0.3751410	169	59.51
	Canagliflozin and metformin	175	0.8242860	0.3077732	129	73.71
	Metformin and canagliflozin fixed-dose	104	0.7552019	0.3457346	65	62.50
MET+SU	Gliclazide and metformin	1716	0.5983946	0.3463613	648	37.76
	Glimepiride and metformin	198	0.9146698	0.2179803	169	85.35
	Glibenclamide and metformin	125	0.6599701	0.3414771	55	44.35
	Glipizide and metformin	23	0.7276963	0.3251168	11	50.00

MPR: Medical possession ratio; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; SD, standard deviation; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas; MET, metformin

Supplementary Table 3. Hazard ratios for discontinuation events among the cohorts

	With stopping event N=4305	Without stopping event N=1674	HR (98% CI)	p-value
MET+DPP-4i	1602 (37.2%)	429 (25.6%)	Ref.	Ref.
MET+SGLT-2i	1341 (31.1%)	609 (36.4%)	1.43 (1.26;1.62)	<0.001
MET+ SU	1362 (31.6%)	636 (38.0%)	1.60 (1.42;1.81)	<0.001
MET+DPP-4i	1602 (37.2%)	429 (25.6%)	0.70 (0.62;0.79)	<0.001
MET+SGLT-2i	1341 (31.1%)	609 (36.4%)	Ref.	Ref.
MET+ SU	1362 (31.6%)	636 (38.0%)	1.12 (1.00;1.26)	0.041

CI, confidence interval; IDPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; HR, hazard ratio; SGLT-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors; SU, sulphonylureas; MET, metformin

4.3 Tercer Artículo: Beneficios cardiovasculares y en mortalidad de los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: CVD-Real Cataluña

Cardiovascular diabetology

Factor de impacto 9.9, D1 Endocrinology

Real J, Vlachos B, Ortega E, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. Cardiovasc Diabetol 2021; 20: 139.

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access



Cardiovascular and mortality benefits of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia

Jordi Real^{1,2†}, Bogdan Vlachou^{1†}, Emilio Ortega^{3,4}, Joan Antoni Vallés^{1,5}, Manel Mata-Cases^{1,2,6}, Esmeralda Castelblanco^{1,2}, Eric T. Wittbrodt⁷, Peter Fenici⁸, Mikhail Kosiborod⁹, Didac Mauricio^{1,2,10,11*} and Josep Franch-Nadal^{1,2,12*}

Abstract

Background: Evidence from prospective cardiovascular (CV) outcome trials in type 2 diabetes (T2DM) patients supports the use of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) to reduce the risk of CV events. In this study, we compared the incidence rates and hazard ratio (HR) for all-cause death, hospitalization for heart failure, chronic kidney disease, and modified major adverse CV event (MACE; all-cause mortality, myocardial infarction, or stroke).

Methods: CVD-REAL Catalonia was a retrospective cohort study using real-world data routinely collected between 2013 and 2016. The cohorts of new users of SGLT2i and oGLDs were matched by propensity score on a 1:1 ratio. We compared the incidence rates and hazard ratio (HR) for all-cause death, hospitalization for heart failure, chronic kidney disease, and modified major adverse CV event (MACE; all-cause mortality, myocardial infarction, or stroke).

Results: After propensity score matching, 12,917 new users were included in each group. About 27% of users had a previous history of CV disease. In the SGLT2i group, the exposure time was 60% for dapagliflozin, 26% for empagliflozin and 14% for canagliflozin. The use of SGLT2i was associated with a lower risk of heart failure (HR: 0.59; 95% confidence interval [CI] 0.47–0.74; $p < 0.001$), all-cause death (HR = 0.41; 95% CI 0.31–0.54; $p < 0.001$), all-cause death or heart failure (HR = 0.55; 95% CI 0.47–0.63; $p < 0.001$), modified MACE (HR = 0.62; 95% CI 0.52–0.74; $p < 0.001$), and chronic kidney disease (HR = 0.66; 95% CI 0.54–0.80; $p < 0.001$).

Conclusions: In this large, retrospective observational study of patients with T2DM from a Catalonia, initiation of SGLT-2i was associated with lower risk of mortality, as well as heart failure and CKD.

Keywords: SGLT2i, Heart failure, All-cause mortality, Type 2 diabetes mellitus

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality among individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [1, 2]. Indeed, people with T2DM have a two- to fourfold increased risk for coronary heart disease compared to subjects without diabetes [3, 4], and heart failure (HF) is another common complication of T2DM associated with high risk of CV

*Correspondence: didacmauricio@gmail.com; josep.franch@gmail.com
†Jordi Real, and Bogdan Vlachou contributed equally to this work

¹⁰ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Sant Quintí, 89, 08041 Barcelona, Spain

¹² Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Av. Drassanes, 17-21, 08001 Barcelona, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

death [5]. Moreover, different studies have shown that glycaemic control does not significantly reduce CV risk, stressing the need for novel treatments that can prevent the development of CVD complications independent of glucose lowering [6–8].

So far, meta-analyses of prospective CV outcome trials (CVOTs) have consistently shown that treatment with sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) modestly reduces the incidence of major adverse cardiovascular outcomes (MACE) and have a consistent and robust beneficial effect on hospitalizations for heart failure and progression of kidney disease regardless of prior history of CVD or established CKD [9–12]. Besides, trials studying kidney function as a secondary outcome or subgroup analysis have reported additional positive benefits, including reduced risk of end-stage renal disease and renal failure death [13–17].

In the real-world setting, several large multinational, observational studies assessed the comparative effectiveness of initiating treatment with a SGLT2i vs. other glucose-lowering drugs (oGLDs) (CVD-REAL; NCT02993614). The results of the CVD-REAL 1 and 2 studies showed that the use of SGLT2i was associated with decreased risk of hospitalisation for HF and all-cause mortality in subjects with a broad range of CV risk [18, 19]. Moreover, the CVD-REAL Nordic (conducted in Denmark, Norway, and Sweden) reported an association between SGLT2i initiation and a decreased risk of CV mortality and MACE compared with oGLDs [20]. Regarding dapagliflozin in particular, treatment initiation was associated with a lower risk of nonfatal myocardial infarction (MI), nonfatal stroke or CV death, and all-cause mortality compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) [21]. The results from the CVD-REAL 2 Study (conducted in Asia Pacific, the Middle East, North America and also Spain) confirmed that the use of SGLT2i was associated with a lower risk of death, death or hospitalisation for HF, MI, and stroke in a broad range of T2DM subjects with or without CVD [19]. Lastly, the recent CVD-REAL 3 Study (conducted in Israel, Italy, Japan, Taiwan, and the UK) showed that new users of an SGLT2i had a slower rate of kidney function decline and a lower risk of clinically meaningful kidney events compared with those on oGLDs [22]. Other retrospective observational cohort studies conducted by independent groups in different populations and applying different methodologies have produced consistent results to what already observed in the CVD REAL studies [23–26].

Available observational, real-world studies suggested that there might be a class effect of SGLT2i on CV and renal outcomes, and that the benefits could be extended to a broader population with diabetes (i.e., with a broad CV risk profile and different stages of renal disease)

[27, 28]. As such, SGLT2i are nowadays endorsed as second line therapy by European and American clinical guidelines for patients with T2DM and CV risk factors, history of HF, or chronic kidney disease (CKD) [29, 30]. However, it is important to examine whether these results can be replicated in Southern Europe areas other than Italy, the only countries of this region included and only regarding the assessment of renal outcomes in the CVD REAL available studies [19]. It is also important to consider that Fadini et al. reported that there are country-specific differences in the profile and characteristics of patients initiating dapagliflozin in Southern Europe [31]. In their real-world practice study, including patients from Italy, Spain, and Greece, the authors found that the SGLT2i dapagliflozin was initiated at different stages depending on the country, with significant differences regarding age, mean T2DM duration, and the presence of comorbidities (e.g., retinopathy, prior stroke, MI, or CVD) [31]. The authors concluded that the observed geographic heterogeneity might not only have an impact in the glucose-lowering effectiveness of SGLT2i but also in the protective CV and renal outcomes. Moreover, the CV risk factors and the prevalence of CVD in persons with T2DM differ across regions in Europe [32, 33]. For example, Spain has a lower prevalence of CVD than Northern European countries but higher than Italy [33]. Considering these potential differences, we hypothesised that the CVD-Real outcomes could be different when the general T2D population is estimated in a Southern European country—region such as Catalonia (Spain).

Based on the need to confirm the applicability of results from other observational, real-world studies, the primary aim of the present study was to investigate, in a primary care population database in Catalonia (Spain), whether the risk for HF among users initiating SGLT2i was different from those initiating oGLDs. Secondarily, we aimed to compare all-cause mortality, modified MACE (i.e., all-cause mortality, MI, or stroke), all-cause mortality or HF, MI, stroke, and CKD between these two groups of new users.

Methods

Study design and data sources

This was a retrospective cohort study of adult subjects with T2DM between January 2013 and December 2016. Data from patients were extracted from the electronic medical records of the SIDIAP database (Information System for the development of Primary Care Research) and the CMDB register (Hospital Discharge Records in the National Health System) from the Catalan Institute of Health (ICS) [34]. The assigned population of the ICS is around 5.6 million individuals (approximately 74% of the total Catalan population) organised in 288 primary care

teams. These electronic datasets include anonymised demographic data, visits to primary care services, specialist referrals, diagnoses and procedure codes (International Classification of Diseases [ICD]-9 and 10 systems), clinical data, laboratory test results, all-cause mortality, information on drugs prescriptions, and pharmacy dispensations.

Subjects

To identify patients initiating glucose-lowering treatment with either an SGLT2i (canagliflozin, dapagliflozin, or empagliflozin) or oGLDs in our databases we used the codes of the Anatomical Therapeutic Chemical (ACT) classification system from the World Health Organization (WHO) [35]. New users were defined as individuals with a registered prescription or drug dispensation (either as initial or add-on therapy) for any SGLT-2i (i.e., canagliflozin, dapagliflozin or empagliflozin) or oGLDs, including fixed-dose combinations, with no prior prescriptions of an SGLT-2i during the preceding year [18]. If the subject in the oGLDs group started with more than one drug, one of these drugs was randomly selected as the index drug.

New users were eligible if they initiated treatment with either an SGLT2i or oGLD between the 1st December 2013 and the 31st December 2016. In our approach, all episodes of SGLT-2i and oGLD initiation were eligible to be included, thus one patient might be included more than once and might have contributed with more than one episode of new glucose-lowering medication initiation for different drug classes (e.g., SGLT-2i and various classes of oGLDs) and at different time points. Furthermore, subjects were not selected hierarchically; therefore, the potential risk period from the oGLD group was removed, which could lead to mortality bias [36]. This methodological approach allowed all oGLD exposure episodes to contribute to oGLD estimates and all SGLT2i exposure episodes to contribute to SGLT2i estimates. Additionally, the groups were built with 1:1 propensity matching for new glucose-lowering agent (oGLD or SGLT2i) episodes rather than individual subjects, taking into account each drug episode within subjects. This methodologic approach was made in order to minimize immortal time bias. Moreover, subjects were included in the study by the index date (defined as the prescription/dispensation date for the new SGLT2i or oGLD) were ≥ 18 years and had more than 1-year medical history in the database. Subjects with a diagnosis of type 1 diabetes (ICD10 code E10), gestational diabetes (ICD10 code O24.4), or on dialysis treatment (ICD10 code Z49) were excluded from the study. All subjects were followed from the index date to the earliest end of the use of the given treatment or the date that the subject moved to another

healthcare region not served by ICS (thus withdrawn from the database), last date of data collection, or to the death date in the on treatment approach. In the intention to treat approach, subjects were followed until the last date of data collection independently if they discontinued their index treatment or switched to another treatment.

Variables

Variables were captured for all patients at the index date inclusive or before (1 year prior to the index date). At baseline, we collected data for social-demographic characteristics, including age, gender, toxic habits (smoking), and deprivation index (DI). The DI assesses five socioeconomic indicators related with work and education (i.e., unemployment, manual and eventual workers, and insufficient education overall and in young people) extracted from census tracks [37]. It detects small areas of large cities in Spain with unfavorable socioeconomic characteristics and is associated with overall mortality. The higher is the DI, the worse the social deprivation is.

Clinical characteristics included diabetes-related parameters [e.g., glycosylated haemoglobin (HbA1c) and diabetes duration], concomitant medications, comorbidities, and laboratory parameters (with the baseline value defined as the last available value during the prior year including the index date). During the follow-up, we collected data (ICD10 diagnostic codes) on the following events as single outcomes: all-cause mortality, HF [hospitalisation for HF or diagnostic code (ICD10: I50), atrial fibrillation (ICD10: I48), stroke (ICD10: I60–I62), ischemic stroke (ICD10: I63–I64), MI (ICD10: I21–I22), and CKD (ICD10: N18, N08.3, E11.2)]. In addition, we also analysed the following composite outcomes: (a) all-cause mortality or HF (hospitalisation for HF or diagnostic code), and (b) modified MACE, defined as all-cause mortality, MI or stroke.

Statistical methods

The SGLT-2i group was matched to the oGLDs group (comparator) based on propensity score and calendar period of study entry. For matching, we used the nearest neighbour calliper width of 0.25 multiplied by the standard deviation (SD) of the propensity score distribution [38]. The variables considered for the estimation of the propensity score included age at study date entry (index date), gender, CV risk factors, indicators of diabetes severity, and use of concomitant medications (Additional file 1: Table S1). Once the propensity score was performed, new treatment episodes of initiators of SGLT2i and oGLDs were matched 1:1.

The baseline characteristics for each cohort were summarised by frequencies and percentages for categorical variable, and as mean (\pm SD or median and quartiles) for

continuous and count variables. For the main on-treatment analysis, we calculated the person-time at risk for each patient as the length of the index exposure episode, defined as the number of days from the day after the index prescription start date to the last day of follow-up. For each outcome of interest, the crude incidence rate (IR) in each index exposure group was estimated as the number of incident events divided by the total number of patient-years (PY) at risk and was expressed as per 100 PY. The IRs for the SGLT2i group and oGLD group were then compared using a hazard ratio (HR) and the corresponding 95% confidence interval (CI). This analysis was performed using Cox proportional hazards regression by clusters (patient ID) with robust estimation of standard errors. Both crude and adjusted HR were estimated for all endpoints. As covariates for adjustment, we used gender, age, T2DM duration, hypertension, body mass index (BMI), use of antihypertensive drugs, and HF or MI (Additional file 1: Table S2). In addition, Kaplan–Meier plots were also generated for each of the analysed outcomes. A sensitivity analysis was further conducted with an intent-to-treat approach with those subjects who continued in the study even after they discontinued their index treatment or switched to another treatment. Finally, a subgroup analysis was performed within the following pre-specified subgroups: prior CV disease, prior heart failure, ≥ 65 years of age at the index date, gender, prior kidney disease, and baseline treatment with antihypertensive drugs, insulin, sulfonylureas, GLP1-RA, thiazolidinedione and statins. All statistical analyses were performed using the free R statistical software, version 3.6.1 (<https://www.r-project.org/>). The source code is available at https://github.com/jrealgatus/CVD_REAL_OP2, and a dashboard with interactive Additional material at https://dapcat.shinyapps.io/CVD_REAL.

Results

A total of 239,733 subjects with T2DM were identified as new user episodes of glucose-lowering drugs during the observational period in the SIDAP database, with 226,452 of them (94.5%) initiating treatment with and the remaining 13,281 with an SGLT2i (5.5%). Baseline characteristics before propensity-score matching are shown in Additional file 1: Table S3. Briefly, we observed that SGLT2i new users were younger, with a longer duration of T2DM, higher BMI, and poorer glycemic control than oGLDs new users. Moreover, the proportion of patients with microvascular disease, hypertension, previous MI, and peripheral artery disease (PAD) was higher among those initiating an SGLT2i.

After propensity-score matching, we obtained well-balanced cohorts for patients' baseline characteristics with standardised differences for all of the variables less than

10%, which resulted in a total of 25,834 new user episodes, 12,917 in each drug cohort (Additional file 1: Figures S1 and S2; http://dapcat.shinyapps.io/CVD_REAL). In the overall population, more than two-thirds of users at the moment of initiation with a new glucose-lowering drug had a diabetes duration of ≥ 5 years (77.7%), suboptimal glycemic control (mean HbA1c = 8.69%; SD = 4.8), and nearly two-thirds (65.1%) were on statins treatment (Table 1).

In the SGLT2i group, the overall exposure to the drug class was 9484 years. The dapagliflozin, empagliflozin and canagliflozin accounted for 60%, 26%, and 14% of the total exposure time, respectively. The overall exposure time for oGLDs was 10,012 years (see Additional file 1: Table S4 for detailed information on exposure time for the different drugs). New users of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4i) had the highest proportion of exposure time (20.8%), followed by metformin (20.7%), insulin (20.6%), sulphonylurea (15.5%), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1RA; 10.3%), meglitinide (9.1%), and other drugs (3.4%).

Incidence rate and risk of CV events and renal impairment

At baseline, 27% of patients had established CVD, and 6.6% CKD. The incident rate (i.e., new events per 100 patient-years) of HF, all-cause death, the combination of both outcomes, and modified MACE was lower in patients with T2DM receiving SGLT2i than in patients initiating oGLDs (IR = 1.24 vs. 2.16, 0.72 vs. 1.97, 1.88 vs. 3.90, and 1.96 vs. 3.31, respectively; Fig. 1). However, the IRs of the other studied CV events (i.e., non-fatal MI, non-fatal stroke, ischemic stroke, and atrial fibrillation) were similar between the two groups (Fig. 1). Finally, the occurrence of CKD during the follow-up period was lower after initiation of SGLT2i compared with initiation of oGLDs (IR 1.65 vs. 2.58).

The initiation of an SGLT2i was associated with 41% lower adjusted risk of incident HF, 59% lower risk of all-cause death, 54% lower risk of the composite outcome, and 38% lower risk of modified MACE compared with matched patients on oGLDs (all $p < 0.001$; Fig. 2). In contrast, no statistically significant difference was detected in the risk for incident non-fatal MI, non-fatal stroke, ischemic stroke, and atrial fibrillation between the two treatment groups. Lastly, we observed that patients receiving SGLT2i had significantly reduced incident CKD compared with those on oGLDs ($p < 0.001$; Fig. 2).

Sensitivity and subgroup analyses

Similar results regarding the number of events and IRs were observed for all of the study outcomes in the sensitivity analysis using the intention-to-treat approach population (Additional file 1: Table S5 and <http://>

Table 1 Baseline characteristics of the study participants after propensity score matching

	Total population N = 25,834	oGLD N = 12,917	SGLT2i N = 12,917	Standardized mean differences
Age, mean (SD), years	62.9 (11.1)	62.8 (11.8)	62.9 (10.4)	0.007
Gender, n (%), females	11,331 (43.9)	5682 (44.0)	5649 (43.7)	0.005
Smoking, n (%)	4145 (16.3)	2081 (16.3)	2064 (16.2)	0.004
Diabetes duration \geq 5 years, n (%)	20,065 (77.7)	10,037 (77.7)	10,028 (77.6)	0.002
HbA1c (%), mean (SD)	8.69 (1.57)	8.79 (1.64)	8.59 (1.48)	0.128
Missings, n (%)	5980 (23.1)	2948 (22.8)	3032 (23.5)	
Deprivation index (medium–high), n (%)	12,356 (47.9)	6156 (47.6)	6200 (48.0)	0.016
Comorbidities, n (%)				
Cardiovascular disease	7019 (27.2)	3466 (26.8)	3553 (27.5)	0.015
Heart failure	1421 (5.5)	692 (5.4)	729 (5.6)	0.013
Myocardial infarction	1624 (6.3)	800 (6.2)	824 (6.4)	0.008
Unstable angina	383 (1.5)	197 (1.5)	186 (1.4)	0.007
Atrial fibrillation	1343 (5.2)	668 (5.2)	675 (5.2)	0.002
Stroke	1488 (5.8)	752 (5.8)	736 (5.7)	0.005
Chronic kidney disease	1697 (6.6)	1021 (7.9)	676 (5.2)	0.108
Peripheral artery disease	1895 (7.3)	942 (7.3)	953 (7.4)	0.003
Microvascular disease ^a	5749 (22.3)	2884 (22.3)	2865 (22.2)	0.004
Cancer	2975 (11.5)	1589 (12.3)	1386 (10.7)	0.049
eGFR, mL/min/1.73 m ² , mean (SD)	58.8 (4.82)	58.5 (5.5)	59.0 (3.98)	0.100
Missings, n (%)	6058 (23.4)	3003 (23.2)	3055 (23.7)	
Concomitant medications, n (%)				
Anti-hypertensives	19,453 (75.3)	9645 (74.7)	9808 (75.9)	0.029
ACE inhibitors	9891 (38.3)	4950 (38.3)	4941 (38.3)	0.001
Angiotensin II receptor blockers	8577 (33.2)	4272 (33.1)	4305 (33.3)	0.005
Beta blockers	6926 (26.8)	3441 (26.6)	3485 (27.0)	0.008
Calcium channel blockers	540 (2.1)	290 (2.3)	250 (1.9)	0.022
Thiazides	2431 (9.4)	1219 (9.4)	1212 (9.4)	0.002
Loop-diuretics	3008 (11.6)	1492 (11.6)	1516 (11.7)	0.006
Statins	16,812 (65.1)	8381 (64.9)	8431 (65.3)	0.008

^a Defined as diabetic neuropathy, retinopathy, or nephropathy

eGFR estimated glomerular filtration rate by Chronic Kidney Disease Epidemiology formula, oGLD other glucose-lowering drugs, SGLT2i sodium–glucose co-transporter inhibitors

dapcat.shinyapps.io/CVD_REAL). Moreover, crude and adjusted Cox regression analyses (i.e., by gender, age, T2DM duration, hypertension, BMI, and antihypertensive drugs) showed magnitude and effects similar to the ones detected in the on-treatment analysis approach (Additional file 1: Table S6 and http://dapcat.shinyapps.io/CVD_REAL).

The subgroup analyses showed no statistically significant interactions with users' characteristics, including age (\geq 65 years), gender, comorbidity profile (i.e., prior CVD, HF, or CKD), or CV and baseline medication (i.e., treatment with antihypertensive drugs, insulin, sulfonylureas, GLP1-RA thiazolidinedione, and statins). As such, none of these variables modified

the association between SGLT2i use and reduced risk of HF, all-cause death, all-cause death or HF, MACE, and CKD (Additional file 1: Figures S3 to S11 or http://dapcat.shinyapps.io/CVD_REAL).

Discussion

In the present study involving a primary care population with T2DM from Catalonia starting new antidiabetic treatment we observed a significantly lower risk of HF associated with initiation of SGLT2i compared with matched patients initiating oGLDs. We also detected lower risk of all-cause mortality, CKD, modified MACE, and all-cause death or HF. In contrast, we did not identify

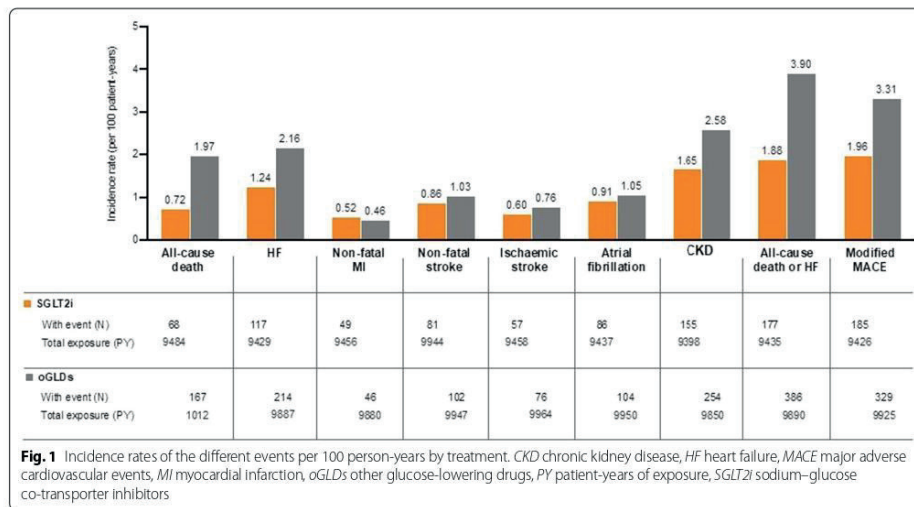


Fig. 1 Incidence rates of the different events per 100 person-years by treatment. *CKD* chronic kidney disease, *HF* heart failure, *MACE* major adverse cardiovascular events, *MI* myocardial infarction, *oGLDs* other glucose-lowering drugs, *PY* patient-years of exposure, *SGLT2i* sodium-glucose co-transporter inhibitors

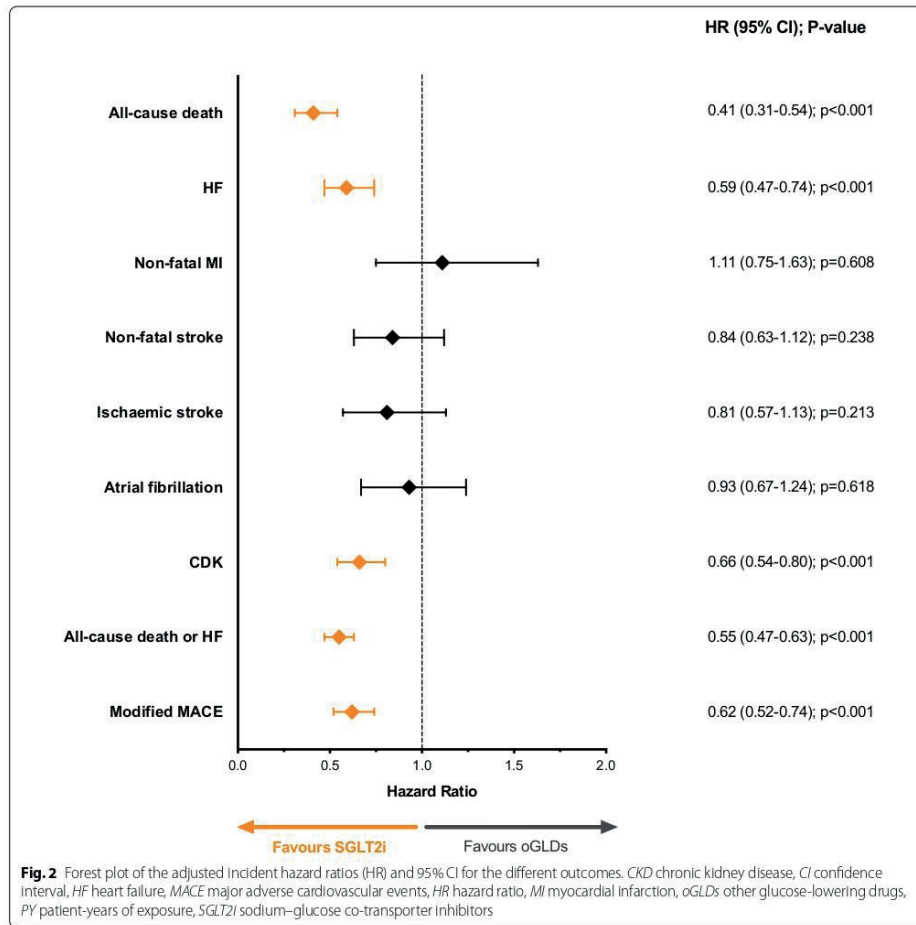
any significant differences between groups regarding MI, non-fatal stroke, ischemic stroke and atrial fibrillation.

Several real-world observational studies have been published with routinely collected data from different countries [18–22, 39–41]. The baseline characteristics of the subjects included in our study are similar to those reported regarding age, prevalence of CVD, microvascular complications, and prior CV therapies. Moreover, the highest proportion of exposure time was to dapagliflozin, which was also the case in other RW studies (60% in our population, and between 51 and 94% in other observational studies) [18–22, 41].

The main outcome of our study was the reduction in the incidence rate of HF, which is a common complication associated with CV death in T2DM [5]. The relative risk reduction of HF was 41%, which is in line with the 30–39% reduction observed in other RW studies for hospitalizations for HF [18–22, 41]. In addition, the risk reduction for HF or all-cause mortality was 45% in our analysis, which is as well in agreement with the 31–46% range reported in observational studies [18–21, 40]. It is possible that the greater risk reduction observed in our study was due to the fact that we had no data on hospital events for HF admissions. Indeed, the need for hospitalization among patients with HF is frequent due to recurrent decompensation, with an estimated 12–45% incidence of hospitalizations for HF at 1 year [42, 43]. In addition, we had a higher exposition to empagliflozin in our study compared with the other observational

studies (26% vs. 5–9%) [22, 27, 28]. The users who initiated SGLT2i in our study reported 68 events related to all-cause mortality compared with 197 events in the oGLD group, corresponding to a risk reduction of 59%. These results were slightly higher, but in line with the other real-world studies, in which the risk reduction of all-cause mortality ranged from 46 to 56% [18–22, 37–39]. It could be hypothesized that the differences between our results and those of other RCTs or RW studies could be related to different exposure to the individual SGLT2i across studies. However, the relative effectiveness of each product on the different outcomes remains to be elucidated, because study populations and designs are different. Recent attempts to indirectly address this issue through network meta-analyses led to differing conclusions regarding the differential effect of individual SGLT2i on outcomes such as HF and all-cause mortality [44, 45]. Therefore, in the absence of prospective or retrospective head-to-head trials comparing individual SGLT2i, it cannot be ascertained to what extent the exposure to the individual SGLT2i in CVD-REAL Catalonia vs. other studies could have contributed to the observed differences.

New use of SGLT2i was associated with a 38% lower risk of MACE compared to a new use of oGLDs, which is higher than the 21–22% reported by two other observational studies [19, 20]. In the absence of data on CV death, we used a modified MACE and replaced CV death by all-cause mortality. It is then conceivable that we included



a greater number of events, thus resulting in a higher-than-expected reduction in this particular outcome.

In the moment of realization of the study SGLT2i were not recommended in severe renal impairment, namely <45 mL/min/1.73 m² for empagliflozin and canagliflozin, and <60 mL/min/1.73 m² for dapagliflozin [46, 47]. Regarding the assessed renal outcome, we found that the risk of CKD after initiation with SGLT2i was 34% less than in the oGLDs group, while the risk of the composite outcome eGFR decline or end stage renal disease

(ESRD) was 50% lower in the CVD REAL 3 cohort [22]. On the one hand, the mean eGFR value in our study was 58.8 mL/min/1.73 m², indicating a mild to moderate loss of kidney function, while in CVD REAL 3 the mean value was above 90 mL/min/1.73 m² (normal range) and only 8% of initiators had values below 60 mL/min/1.73 m². In that study, the annual rate of change in eGFR from baseline showed the benefit of initiating an SGLT2i regardless the eGFR subgroup, although the magnitude of the change was lower among those with compromised kidney

function (30% and 79% in those with < 60 and 60–90 mL/min/1.73 m², respectively). Another RW study conducted in Italy, the DARWIN-T2D, assessed the albumin excretion rate (AER) as a surrogate of kidney outcome in T2DM patients treated with dapagliflozin vs. active comparators (i.e., GLP-1a, DPP-4i, or glicazide) [48]. The mean eGFR was 83 mL/min/1.73 m² at baseline and the authors reported a decline of 37% in the AER irrespective of baseline eGFR, while there was no change among those who received a comparator. Lastly, a systematic review and meta-analysis of RCTs in patients with T2DM and CKD (defined as eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) treated with SGLT2i found that these agents slowed the annual loss in kidney function (eGFR slope) and led to a 29% reduction in the risk of the composite outcome doubling serum creatinine, ESRD, or renal death [15]. A reduction of 34% vs. placebo in the composite outcome was as well reported in the CREDENCE trial, conducted in patients with T2DM and albuminuric CKD receiving canagliflozin [17]. Besides, in the DAPA-CKD trial with dapagliflozin, which included 68% of patients with CKD and T2DM, reductions of 39% and 31% vs. placebo were observed in the primary composite outcome and in all-cause mortality, respectively [16].

The incident rates of non-fatal MI, stroke (non-fatal or ischemic), and atrial fibrillation were not different between patients initiating SGLT2i or other oGLDs in our study. A neutral or small effect of SGLT2i on all of these particular outcomes has been as well observed in previous RW studies [20, 21, 39, 49]. There is also a possibility that the diagnostic codes used and proposed by the global CVD Real study protocol for these events had low prevalence in our database. Moreover, this modest or even nonsignificant association of SGLT2i with atherothrombotic events has been as well observed in several meta-analyses of RCTs comparing this drug class against placebo or active comparators [10, 50–52].

The results of our study should be considered in the context of several potential strengths and limitations. The main strength of our study is a large number of patients included the representativeness of the diabetic population [19]. Moreover, our study involves real-world data from a South European region where the prevalence of CV risk factors and CV disease in patients with T2DM is expected to be different from that in Northern Europe or the US [53]. Indeed, our results go in the same direction as other CVD-Real studies, besides differences in the studied populations. Moreover, the SIDIAP database has been extensively used for different epidemiologic and pharmacoepidemiologic national and international research, and it is established as the well-validated primary care Spanish database for the study of diabetes [33, 54]. One limitation of the study is that inherent to all

observational studies based on health care records of real clinical practice, the possibility of residual and unmeasured confounding factors cannot be ruled out. However, we used robust statistical techniques, including well-balanced groups created by propensity-matching and sensitivity analyses. Another limitation is that we did not have information on CV mortality, which could have impacted the estimation of the incident rates of MACE if defined as including CV death. Moreover, our average follow-up time was relatively limited, as SGLT2i use in real-world settings is still relatively recent; thus, longer period analyses will be needed to evaluate if the positive effects of SGLT2i are sustained over time. Since the comparator group was oGLD's in our study, there was a possibility of "immortal time bias," which occurs when two patient groups are hierarchically formed within a time interval. However, the new user episodes design combined with propensity score matching for index date and time since initiation eliminate this bias. Furthermore, if the comparator group was DPP4i instead of OGLD's, a similar tendency in outcomes favouring SGLT2i users was observed and published [55]. Lastly, we had limited socio-economic data and no information on lifestyle variables for patients. For instance, dietary differences between European countries may modulate CV outcomes, since it is well known that subjects highly adherent to the Mediterranean diet have about 30% lower risk of CVD morbidity and mortality, and this raises up to 40–45% in randomized clinical trials (RCTs) with patients at high CVD risk [56–58].

Conclusion

In this real-world study of patients with T2DM attended in routine clinical practice from a South European region, new use of SGLT2i was associated with a lower risk of HF, mortality and renal events compared with the use of oGLDs. These results expand previous observational studies supporting the use of SGLT2i in patients with a broad CV risk profile in real-world clinical practice. Moreover, they show that the magnitudes of the associated CV and renal benefits are similar to those observed in other European geographical regions.

Abbreviations

CVD: Cardiovascular disease; CKD: Chronic kidney disease; HF: Heart failure; MACE: Major adverse cardiovascular outcomes; MI: Myocardial infarction; oGLDs: Other glucose-lowering drugs; RW: Real world; RCT: Randomized clinical trials; SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors; T2DM: Type 2 diabetes mellitus.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01323-5>.

Additional file 1: Figure S1. Flow chart of the patients included in the study. **Figure S2.** Pre and post propensity score matching and standardised differences. **Table S1.** Variables included in the propensity score. **Table S2.** Variables included in the adjustments of Cox regression analysis. **Table S4.** Number of patients and follow-up time (years). **Table S5.** Sensitivity crude analysis of intention-to-treat. **Table S6.** Sensitivity analysis of intention-to-treat output from Cox regression models. **Figure S3.** Subgroup analysis for heart failure outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach). **Figure S4.** Subgroup analysis for all-cause death or heart failure outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach). **Figure S5.** Subgroup analysis for modified MACE outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach). **Figure S6.** Subgroup analysis for all-cause death outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach). **Figure S7.** Subgroup analysis for nonfatal myocardial infarction outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach). **Figure S8.** Subgroup analysis for non-fatal stroke outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach). **Figure S9.** Subgroup analysis for ischemic stroke outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach). **Figure S10.** Subgroup analysis for atrial fibrillation outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach). **Figure S11.** Subgroup analysis for chronic kidney disease outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach). **Table S7.** Specification of diseases codes used. **Table S8.** Specification of ATC/DDD codes used.

Acknowledgements

We thank Mónica Gratacòs for the editorial support of this manuscript. CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), from Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. This work has been carried out within the framework of the Bogdan Vlaho Doctorate in Pharmacology of the Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Faculty of Medicine, Autonomous University of Barcelona.

Authors' contributions

Conceptualisation: JFN, MMC, DM and JR; methodology: JR; formal analysis: JR; resources and data curation: BV and JR; writing—original draft preparation: EC and BV; writing—review and editing: JFN, EC, BV, EO, DM, MMC, MK, PF, ETW and JR; supervision: JFN and DM; project administration: BV and JFN; funding acquisition: JFN. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was sponsored by AstraZeneca, Spain [Grant Number 4R17/071-3].

Availability of data and materials

The data controller for SIDAP does not allow the sharing of raw data. Statistical codes are available upon request from the corresponding authors (J.F.-N or D.M.).

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethics Committee of the Primary Health Care University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol following the Spanish regulations on observational studies (Approval Number: P17/153).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The CVD REAL study was conceived and funded by AstraZeneca, and led by its independent Executive Scientific Board. The CVD REAL Catalonia study design adaptation, data collection and analyses have been conducted independently from AstraZeneca. The manuscript writing, results interpretation and conclusions are those of the authors alone. M. M.-C. has received advisory honorarium from Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received speaker honorarium from Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, Menarini, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi. J. F.-N. has received advisory and/or speaking fees from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. D. M. has received advisory and/or speaking fees from Astra-Zeneca. Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. M. K. reports research grants fees from Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim; consultant/Advisory Board fees from Amgen, Applied Therapeutics, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck (Diabetes), Novo Nordisk, Sanofi and Vifor Pharma; other research support fees from Astra Zeneca, and Honorarium fees from Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk. P. F. and E. T. W. are full time employees of AstraZeneca. P. F., M. K. and E. T. W. are members of the CVD REAL Executive Scientific Committee, conceived and led the initial CVD REAL global studies and analyses. J. R. B. V. and E. C. have no conflict of interest to declare.

Author details

¹DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain. ²CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. ³Department of Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Suñer, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. ⁴CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. ⁵Drug Area, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain. ⁶Primary Health Care Center La Mina, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Sant Adrià de Besòs, Spain. ⁷AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA. ⁸Cardiovascular Renal Metabolisms, BioPharmaceuticals Global Medical, AstraZeneca, Cambridge, UK. ⁹Saint Luke's Mid America Heart Institute and University of Missouri-Kansas City, Kansas City, MO, USA. ¹⁰Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Sant Quintí, 89, 08041 Barcelona, Spain. ¹¹Departament de Medicina, University of Vic-Central University of Catalonia, Vic, Barcelona, Spain. ¹²Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Av. Drassanes, 17-21, 08001 Barcelona, Spain.

Received: 10 March 2021 Accepted: 23 June 2021
Published online: 09 July 2021

References

- Leon BM. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6:1246. <https://doi.org/10.4239/wjdv6.i13.1246>.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–13. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death.

- Circulation. 2015;132:923–31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>.
6. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>.
 7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>.
 8. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
 9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X).
 10. Wu JHY, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:411–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00052-8).
 11. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:37. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0356-y>.
 12. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017;54:19–36. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0892-7>.
 13. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:606–17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).
 14. Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, et al. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: results from the EMPA-REG OUTCOME[®] trial. *J Diabetes Investig*. 2019;10:760–70. <https://doi.org/10.1111/jdi.12971>.
 15. Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:1237–50. <https://doi.org/10.1111/dom.13648>.
 16. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–46.
 17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
 18. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *Circulation*. 2017;136:249–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>.
 19. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2628–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>.
 20. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:709–17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30258-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30258-9).
 21. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:344–51. <https://doi.org/10.1111/dom.13077>.
 22. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:27–35. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30384-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30384-5).
 23. Udell JA, Yuan Z, Rush T, et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor. *Circulation*. 2018;137:1450–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227>.
 24. Udell JA, Yuan Z, Ryan P, et al. Cardiovascular outcomes and mortality after initiation of canagliflozin: analyses from the EASEL study. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;3:e00096. <https://doi.org/10.1002/edm2.96>.
 25. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation*. 2019;139:2822–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>.
 26. Pasternak B, Wintzell V, Melbye M, et al. Use of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1186. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1186>.
 27. Gallwitz B. The cardiovascular benefits associated with the use of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors—real-world data. *Eur Endocrinol*. 2018;14:17. <https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.1.17>.
 28. Kluger AY. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. In: *Textbook of cardiorenal medicine*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 279–94. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57460-4_22.
 29. American diabetes association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43:598–110. <https://doi.org/10.2337/dc20-5009>.
 30. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61:2461–98. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
 31. Fadini GP, Tentolouris N, Caballero Mateos I, et al. A multinational real-world study on the clinical characteristics of patients with type 2 diabetes initiating dapagliflozin in southern Europe. *Diabetes Ther*. 2020;11:423–36. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00744-6>.
 32. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:206–17.
 33. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.
 34. Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, Del Mar G-G, Hermsilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: La historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin*. 2012;138(14):617–21.
 35. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Purpose of the ATC/DDD system. Norwegian Institute for Public Health; 2018.
 36. Suissa S, Moodie EE, Dell'Aniello S. Prevalent new-user cohort designs for comparative drug effect studies by time-conditional propensity scores. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:459–68.
 37. Felicitas Domínguez-Berjón M, Borrell C, Cano-Serral G, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. 2008;22:179–87. <https://doi.org/10.1157/13123961>.
 38. Ho D, Imai K, King G, Stuart E. Matching as nonparametric preprocessing for reducing model dependence in parametric causal inference. *Political Anal*. 2007;15(3):199–236.
 39. Toulis KA, Willis BH, Marshall T, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in the health improvement network database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1719–25.
 40. Nyström T, Bodegård J, Nathanson D, et al. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:831–41. <https://doi.org/10.1111/dom.12889>.
 41. Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, et al. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: a nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:1136–45. <https://doi.org/10.1111/dom.13627>.
 42. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure

- Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1574–85. <https://doi.org/10.1002/ehfj.813>.
43. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: a national observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:158–68. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.01.012>.
 44. Zheng C, Lin M, Chen Y, Xu H, Yan L, Dai H. Effects of sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors on cardiovascular, renal, and safety outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:83. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01272-z>.
 45. Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JG, Clark AL, Fröhlich H, Frankenstein L. Comparative efficacy of sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09954-8>.
 46. Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6:92–102. <https://doi.org/10.1177/2042018815575273>.
 47. Scheen AJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:691–708. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0264-4>.
 48. Fadini GP, Solini A, Manca ML, et al. Effectiveness of dapagliflozin versus comparators on renal endpoints in the real world: a multicentre retrospective study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:252–60. <https://doi.org/10.1111/dom.13508>.
 49. Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1983–7. <https://doi.org/10.1111/dom.13299>.
 50. Giugliano D, Maiorino MI, Longo M, et al. Type 2 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials. *Endocrine*. 2019;65:15–24. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01931-y>.
 51. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:8–16. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.014>.
 52. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2018;319:1580. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3024>.
 53. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D, et al. Investigar en diabetes desde una base de datos de atención primaria: la experiencia del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDiAP). *Av en Diabetol*. 2013;29:169–74. <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.09.002>.
 54. Mata-Cases M, Mauricio D, Real J, et al. Is diabetes mellitus correctly registered and classified in primary care? A population-based study in Catalonia, Spain. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:440–8. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.0048>.
 55. Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, Cavender MA, Norhammar A, Jørgensen ME, et al. Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of SGLT2 inhibitors compared with DPP-4 inhibitors: an analysis from the CVD-REAL 2 multinational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:606–15.
 56. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health. *Circ Res*. 2019;124:779–98. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313348>.
 57. Grosso G, Marventano S, Yang J, et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57:3218–32. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1107021>.
 58. Razquin C, Martínez-González MA. A traditional mediterranean diet effectively reduces inflammation and improves cardiovascular health. *Nutrients*. 2019;11:1842. <https://doi.org/10.3390/nu11081842>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Material suplementario tercer artículo

ONLINE-Only Additional Materials

These supplemental materials have been provided by the authors to give the readers additional information about the study.

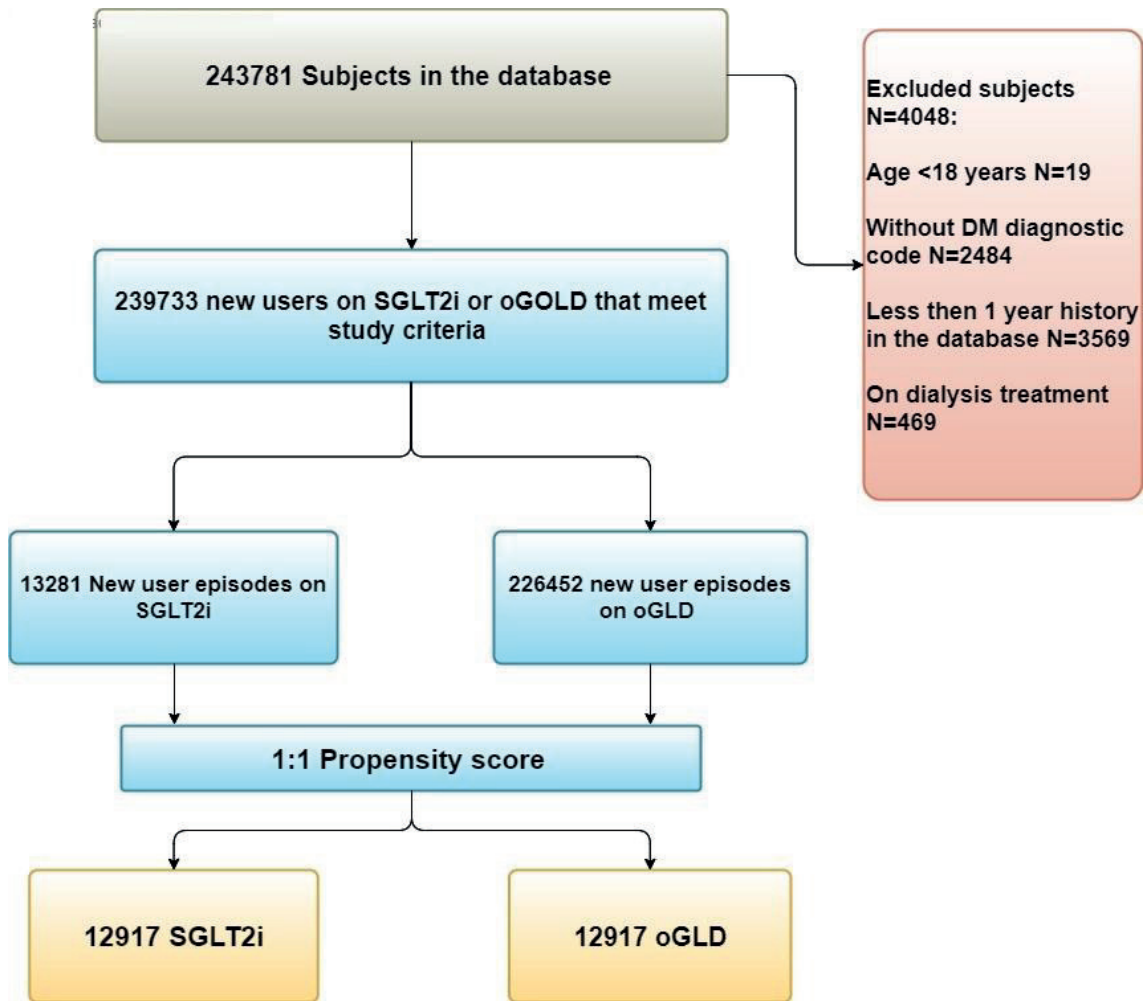
**Cardiovascular and Mortality Benefits of Sodium-glucose co-transporter-2 Inhibitors in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus: CVD-Real Catalonia**

Jordi Real ^{1,2}, Bogdan Vlachó ¹, Emilio Ortega^{3,4}, Joan Antoni Vallés ^{1,5}, Manel Mata-Cases ^{1,2,6},

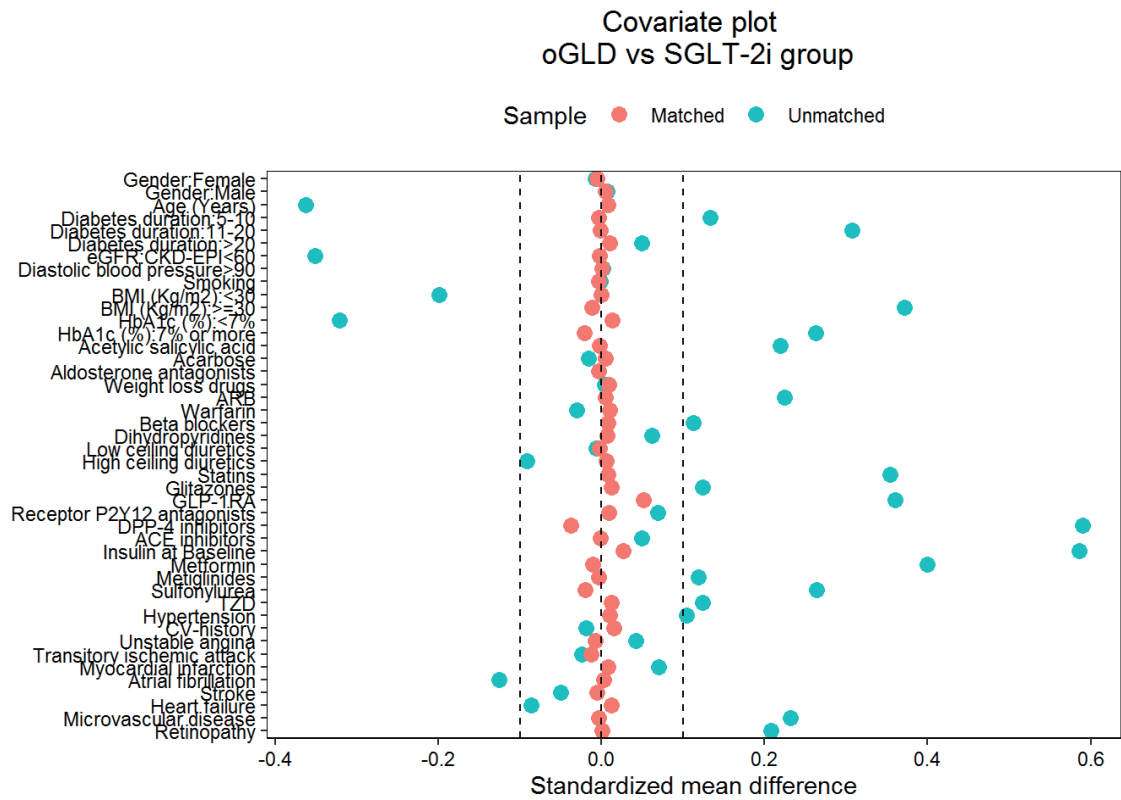
Esmeralda Castelblanco^{1,2}, Eric T. Wittbrodt ⁷, Peter Fenici ⁸, Mikhail Kosiborod ⁹, Dídac Mauricio

^{1,2,10,11} * and Josep Franch-Nadal ^{1,2,12*}

Additional figure 1. Flow chart of the patients included in the study



Additional figure 2. Pre and post propensity score matching and standardised differences



Additional Table 1. Variables included in the propensity score

Propensity score variables

Gender
Age (Years)
Duration of Type 2 diabetes
Year-semester of Index date
Deprivation index)
estimate Glomerular Filtration Rate <60
Chronic kidney disease according eGFR or CAC
Peripheral artery disease >90
Smoking
Body mass index
HbA1c
Low dose acetylic salicylic acid
Acarbose
Aldosterone antagonists
Weight loss drugs
Angiotensin II receptor blockers
Warfarin
Beta blockers
Dihydropyridines
Low ceiling diuretics (thiazides)
High ceiling diuretics (loop-diuretics)
Statins
Glitazones
GLP-1RA
Receptor P2Y12 antagonists
DPP-4 inhibitors
Angiotensin-converting enzyme inhibitors
Insulin at Baseline
Metformin
Meglitinide
Sulfonylurea
Thiazolidinedione
Hypertension
Cardiovascular history
Unstable angina
Transitory ischemic attack
Myocardial infarction
Atrial fibrillation
Stroke
Heart failure
Microvascular disease
Retinopathy

Additional Table 2. Variables included in the adjustments of Cox regression analysis

Adjustment variables
Group
Gender
Age (Years)
Duration of Type 2 diabetes
Hipertension (PAS/PAD>140/90)
Body mass index
Beta blockers
Non-hydropyridines (calcium channel blockers)
Low ceiling diuretics (thiazides)
High ceiling diuretics (loop-diuretics)
RAAS inhibitors (ARB/ACEi)
Myocardial infarction
Heart failure
Angiotensin II receptor blockers
ACE inhibitors

Additional Table 3.

	All	oGLD	SGLT2i	
N	239,733	226,452	13,281	
Gender (female)	105,653 (44.1%)	99,845 (44.1%)	5,808 (43.7%)	
Age (Years)	66.4 (13.1)	66.6 (13.2)	62.8 (10.4)	
Cardiovascular disease	67,827 (28.3%)	64,178 (28.3%)	3,649 (27.5%)	
Heart failure	17,902 (7.5%)	17,160 (7.6%)	742 (5.6%)	
Myocardial infarction	11,730 (4.9%)	10,863 (4.8%)	867 (6.5%)	
Unstable angina	2,333 (1%)	2,140 (1.0%)	193 (1.5%)	
Atrial fibrillation	18,664 (7.8%)	17,978 (7.9%)	686 (5.2%)	
Stroke	16,313 (6.8%)	15,556 (6.9%)	757 (5.7%)	
Peripheral artery disease	16,184 (6.8%)	15,209 (6.7%)	975 (7.3%)	
Microvascular disease	32,159 (13.4%)	29,164 (12.9%)	2,995 (22.6%)	
Cancer	32,910 (13.7%)	31,487 (13.9%)	1,423 (10.7%)	
Deprivation index (medium-high)	116,940 (48.8%)	110,559 (48.9%)	6,381 (48.1%)	
Diabetes duration (≥ 5 years)	136,799 (57%)	126,444 (55.8%)	10,355 (78.0%)	
Acarbose	357 (0.2%)	357 (0.2%)	0 (0.0%)	
Insulin	35,015 (14.6%)	35,015 (15.5%)	0 (0.0%)	
GLP1RA	6,311 (2.6%)	6,311 (2.8%)	0 (0.0%)	
IDPP4	48,137 (20.1%)	48,137 (21.3%)	0 (0.0%)	
SGLT2i	13,281 (5.5%)	0 (0.0%)	13,281 (100%)	
Metformin	84,862 (35.4%)	84,862 (37.5%)	0 (0.0%)	
Meglitinide	14,926 (6.2%)	14,926 (6.6%)	0 (0.0%)	
Sulphonylurea	34,785 (14.5%)	34,785 (15.4%)	0 (0.0%)	
Thiazolidinedione	2,059 (0.9%)	2,059 (0.9%)	0 (0.0%)	
eGFR	56.9 (8.00)	56.7 (8.16)	59.0 (3.95)	
CKD-EPI <60	36,761 (15.3%)	35,842 (15.8%)	919 (6.9%)	
CKD according eGFR or CAC	54,528 (22.7%)	52,030 (23.0%)	2,498 (18.8%)	
Hypertension (PAS/PAD $>140/90$)	61,689 (25.7%)	58,064 (25.6%)	3,625 (27.3%)	
Smoking	38,267 (16.0%)	36,155 (16.0%)	2,112 (15.9%)	
Body mass index	31.1 (5.67)	31.0 (5.64)	33.3 (5.74)	
HbA1c (%)	8.26 (1.69)	8.24 (1.70)	8.61 (1.48)	
Antihypertensive	160,229 (66.8%)	150,110 (66.3%)	10,119 (76.2%)	
ARB	56,688 (23.6%)	52,217 (23.1%)	4,471 (33.7%)	
Beta blockers	53,733 (22.4%)	50,130 (22.1%)	3,603 (27.1%)	
Calcium channel blockers	5,574 (2.33%)	5,319 (2.4%)	255 (1.92%)	
Low ceiling diuretics (thiazides)	22,918 (9.6%)	21,673 (9.6%)	1,245 (9.4%)	
High ceiling diuretics (loop-diuretics)	34,773 (14.5%)	33,216 (14.7%)	1,557 (11.7%)	
ACE inhibitors	86,409 (36.0%)	81,323 (35.9%)	5,086 (38.3%)	
Statins	119,424 (49.8%)	110,702 (48.9%)	8,722 (65.7%)	
Hypertension	159,857 (66.7%)	150,410 (66.4%)	9,447 (71.1%)	
Year of Index date:				
	2013	6,224 (2.6%)	6,198 (2.74%)	26 (0.2%)
	2014	75,885 (31.7%)	75,097 (33.2%)	788 (5.9%)
	2015	77,459 (32.3%)	72,884 (32.2%)	4,575 (34.4%)
	2016	80,165 (33.4%)	72,273 (31.9%)	7,892 (59.4%)
Days of follow-up	524 (330)	536 (332)	331 (234)	

Additional Table 4. Number of patients and follow-up time (years)

Drugs	N	Sum	Mean	SD	Max
SGTL2i	12,917	9,483.52	0.73	0.57	3.06
Dapagliflozin	6,692	5,686.18	0.85	0.65	3.06
Canagliflozin	2,062	1,333.79	0.65	0.46	1.66
Empagliflozin	4,163	2,463.55	0.59	0.43	1.72
oGLD	12,917	10,012.01	0.78	0.62	3.07
Acarbose	30	19.48	0.65	0.53	2.80
Insulin	2,466	2,069.92	0.84	0.66	3.07
GLP1RA	1,321	1,035.32	0.78	0.59	2.98
IDPP4	2,804	2,083.04	0.74	0.58	2.96
Metformin	2,679	2,081.39	0.78	0.63	3.04
Meglitinide	1,279	910.83	0.71	0.60	3.05
Sulphonylurea	2,026	1,561.32	0.77	0.62	3.07
Thiazolidinedione	312	250.70	0.80	0.67	3.04

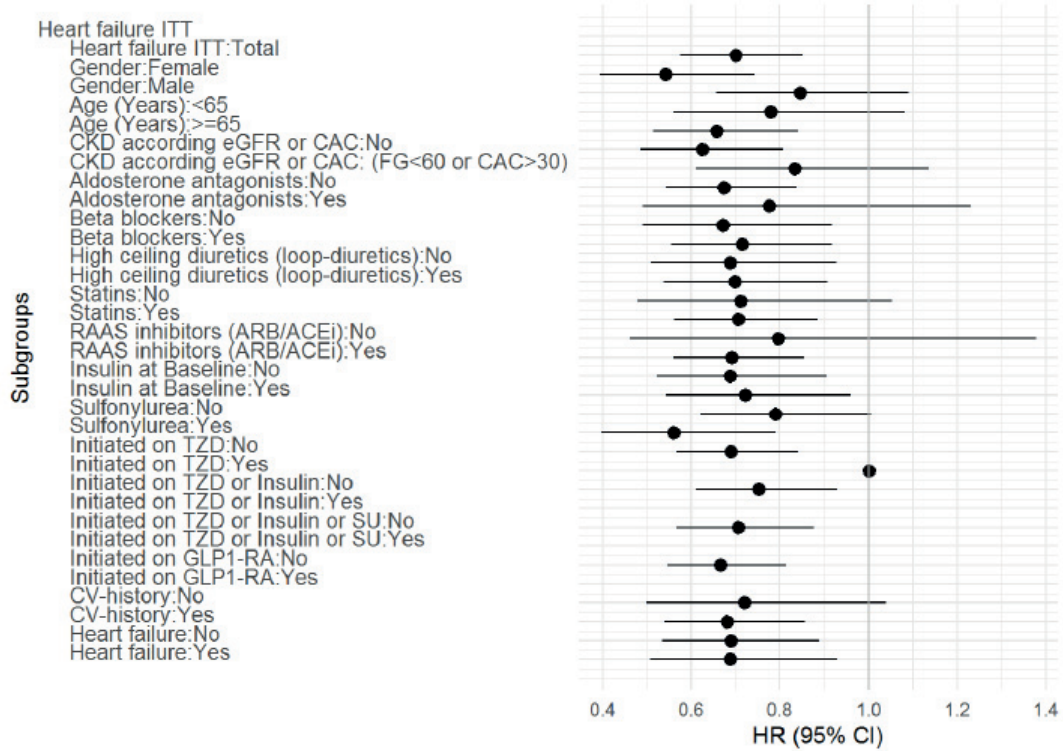
Additional Table 5. Sensitivity crude analysis of intention-to-treat

Grup	Event	PYear	Events	Rate/100 pyear
oGLD	Heart failure	11,745.96	244	2.08
SGLT2	Heart failure	11,659.24	164	1.41
oGLD	All-casuse death or heart failure	11,745.96	485	4.13
SGLT2	All-casuse death or heart failure	11,659.24	263	2.26
oGLD	modified MACE	11,789.12	432	3.66
SGLT2	modified MACE	11,662.54	255	2.19
oGLD	All-cause death	11,922.32	270	2.26
SGLT2	All-cause death	11,763.23	112	0.95
oGLD	Myocardial infarction	11,879.50	54	0.45
SGLT2	Myocardial infarction	11,724.25	56	0.48
oGLD	Stroke	11,830.85	123	1.04
SGLT2	Stroke	11,699.72	96	0.82
oGLD	Ischemic stroke	11,850.74	94	0.79
SGLT2	Ischemic stroke	11,715.42	74	0.63
oGLD	Atrial fibrillation	11,833.81	119	1.01
SGLT2	Atrial fibrillation	11,689.60	105	0.90
oGLD	Kidney disease	11,703.00	300	2.56
SGLT2	Kidney disease	11,599.45	212	1.83

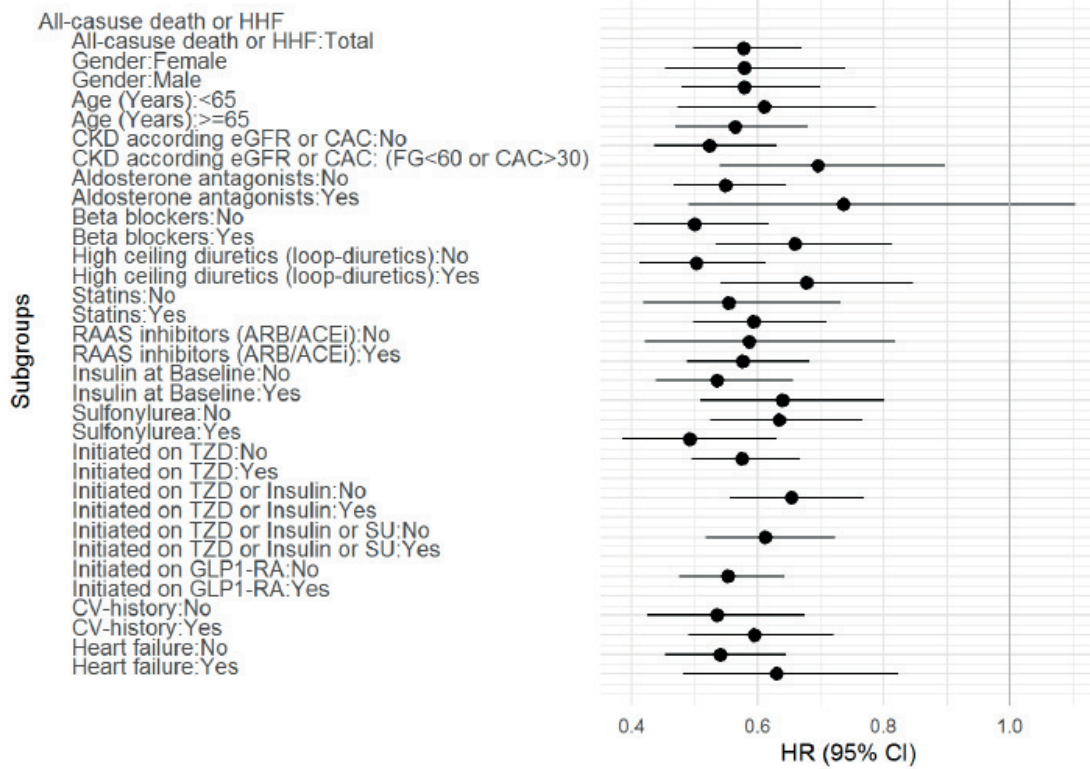
Additional Table 6. Sensitivity analysis of intention-to-treat output from Cox regression models

	PT.Year	EVENTS	HR	IC951	IC952	p
All-cause death ITT	23,685.55	382	0.423	0.341	0.524	0.000
ITT adjusted	23,685.55	382	0.457	0.368	0.569	0.000
Heart failure ITT	23,405.20	408	0.672	0.553	0.816	0.000
ITT adjusted1	23,405.20	408	0.700	0.575	0.852	0.000
Atrial fibrillation ITT	23,523.41	224	0.890	0.693	1.142	0.359
ITT adjusted2	23,523.41	224	0.927	0.720	1.194	0.559
Stroke ITT	23,530.56	219	0.785	0.604	1.020	0.070
ITT adjusted3	23,530.56	219	0.799	0.615	1.039	0.094
Myocardial infarction ITT	23,603.74	110	1.037	0.723	1.487	0.842
ITT adjusted4	23,603.74	110	1.057	0.737	1.515	0.765
All-casuse death or HHF	23,405.20	748	0.546	0.471	0.632	0.000
ITT adjusted	23,405.20	748	0.577	0.497	0.670	0.000
Ischemic stroke	23,566.17	168	0.793	0.588	1.067	0.126
ITT adjusted1	23,566.17	168	0.808	0.601	1.086	0.158
Modified MACE	23,451.65	687	0.596	0.513	0.693	0.000
ITT adjusted2	23,451.65	687	0.620	0.533	0.721	0.000
Kidney disease	23,302.45	512	0.714	0.599	0.851	0.000
ITT adjusted3	23,302.45	512	0.730	0.612	0.871	0.000

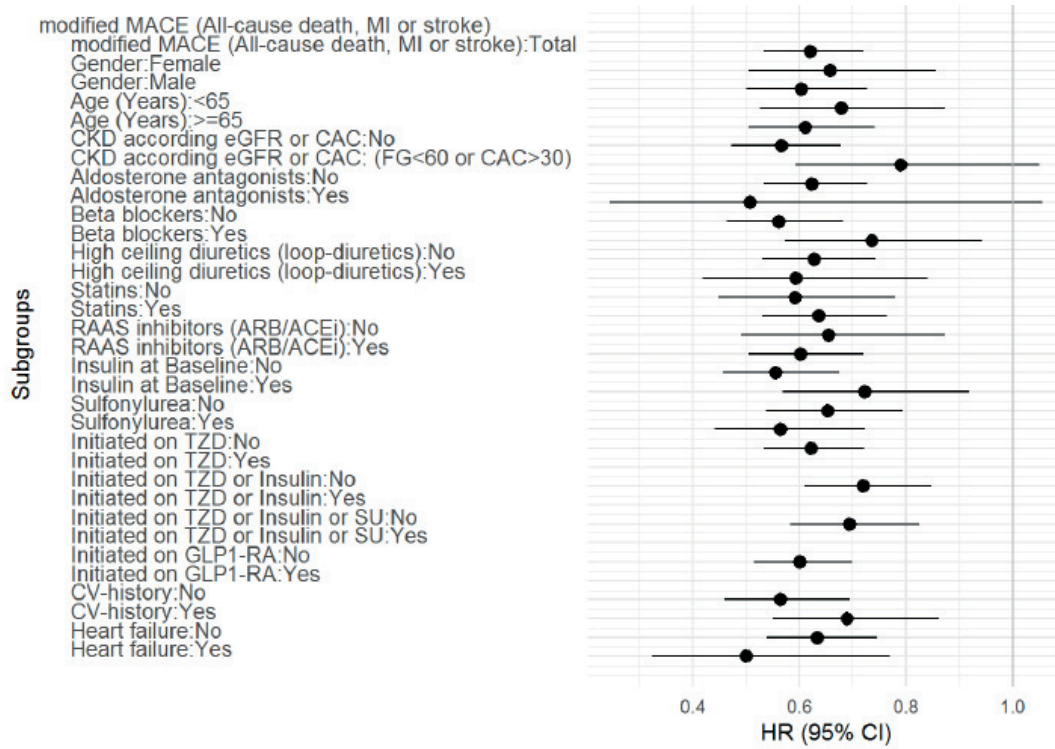
Additional figure 3. Subgroup analysis for heart failure outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach)



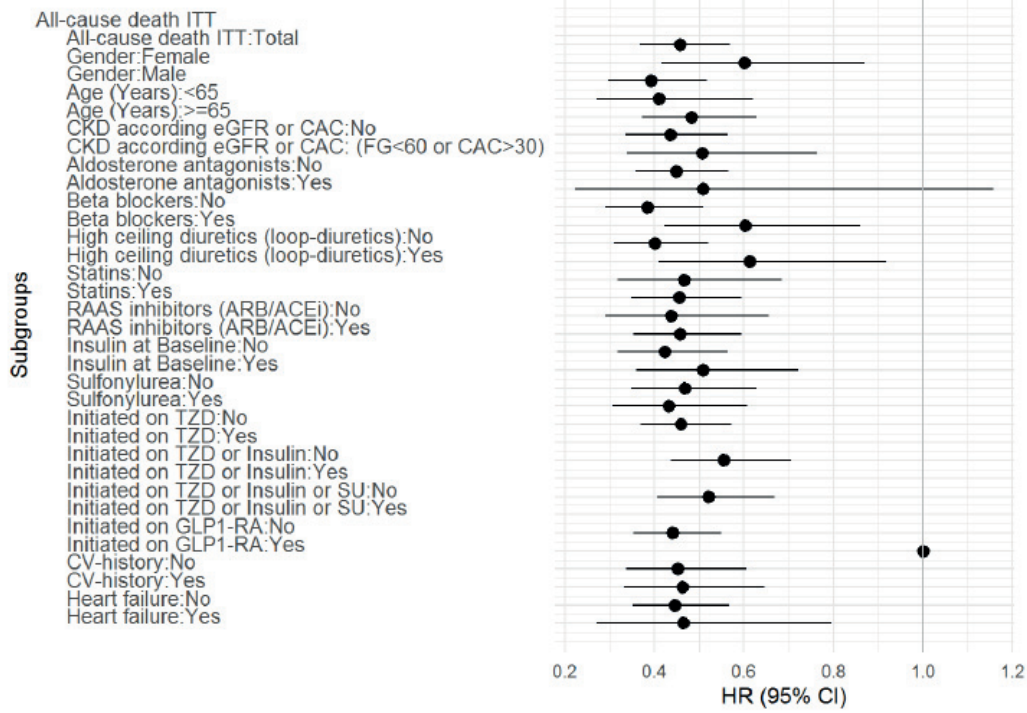
Additional figure 4. Subgroup analysis for all-cause death or hearth failure outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach)



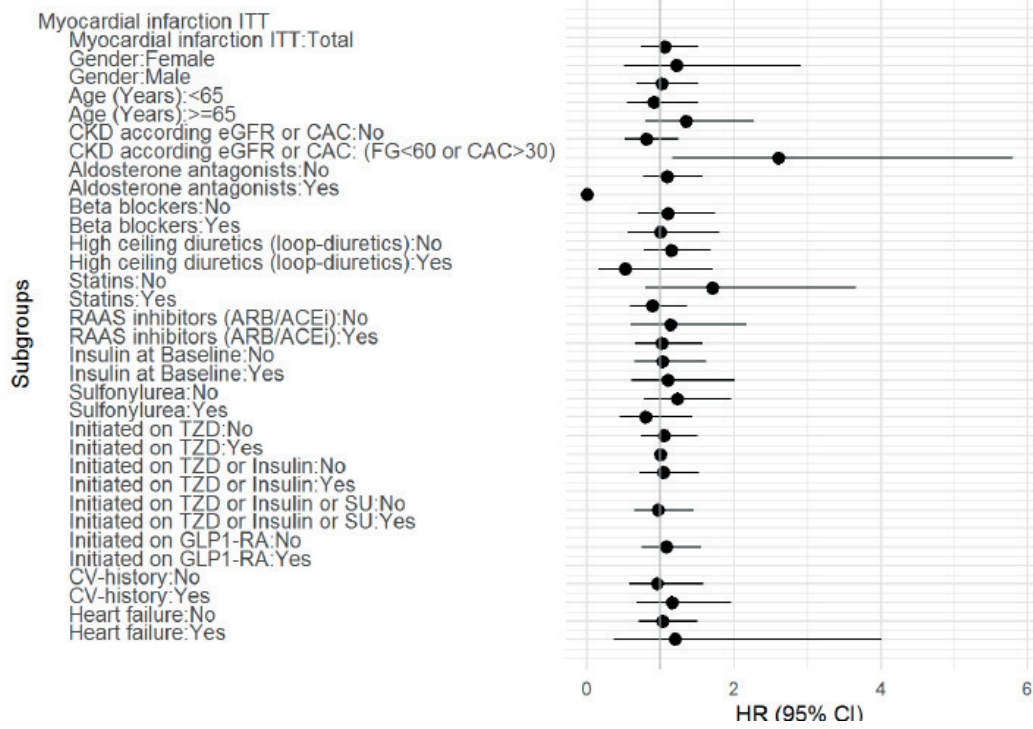
Additional figure 5. Subgroup analysis for modified MACE outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach)



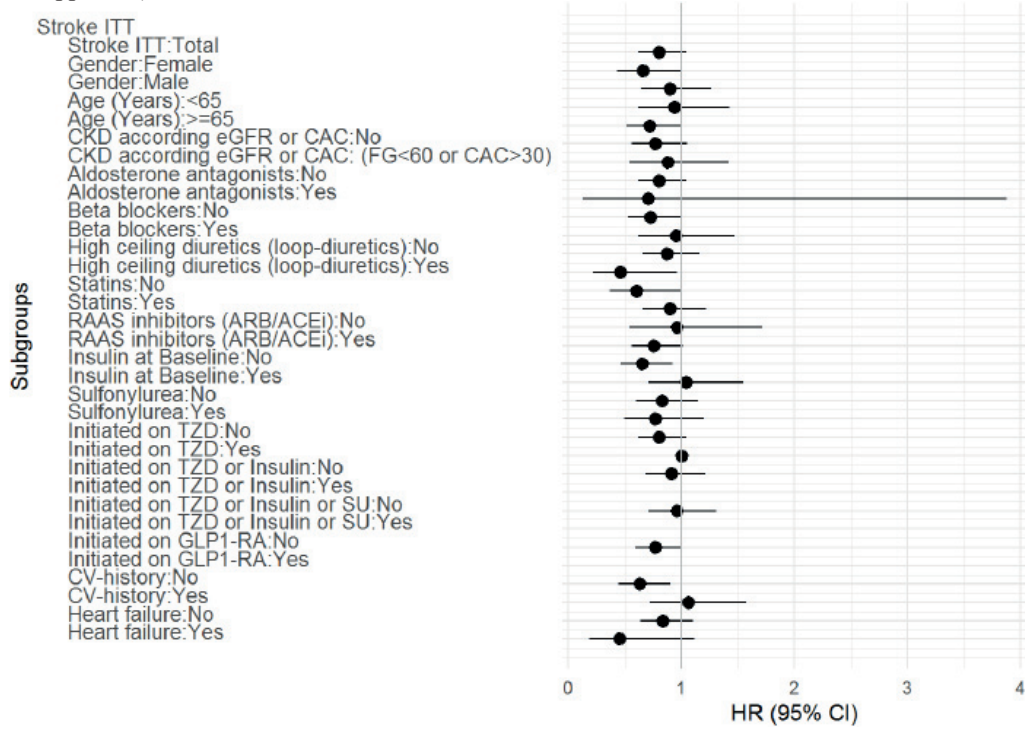
Additional figure 6. Subgroup analysis for all-cause death outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach)



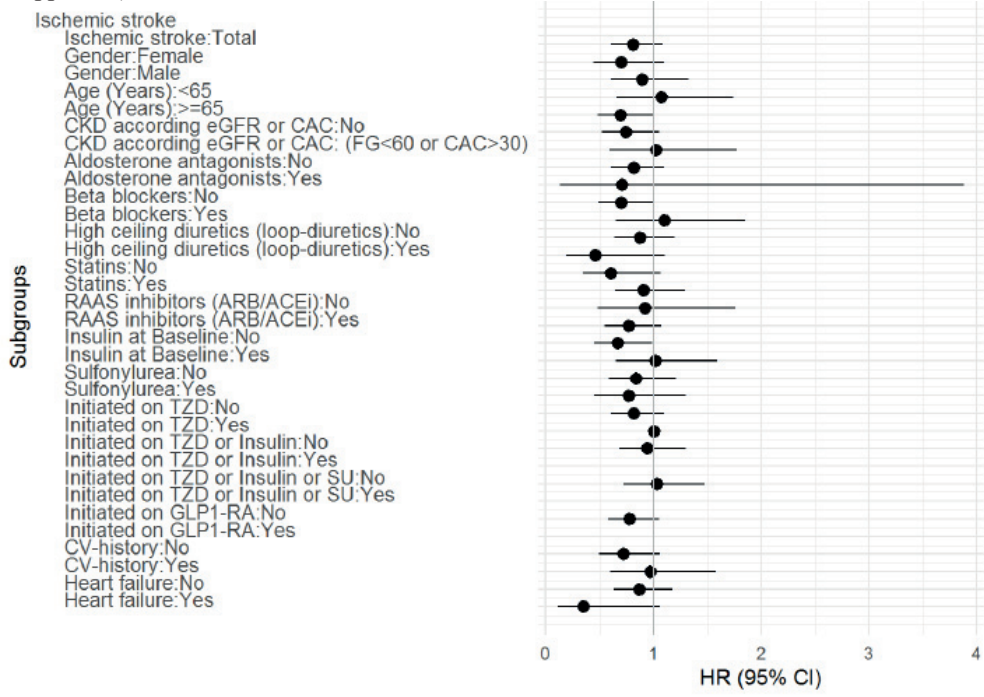
Additional figure 7. Subgroup analysis for nonfatal myocardial infarction outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach)



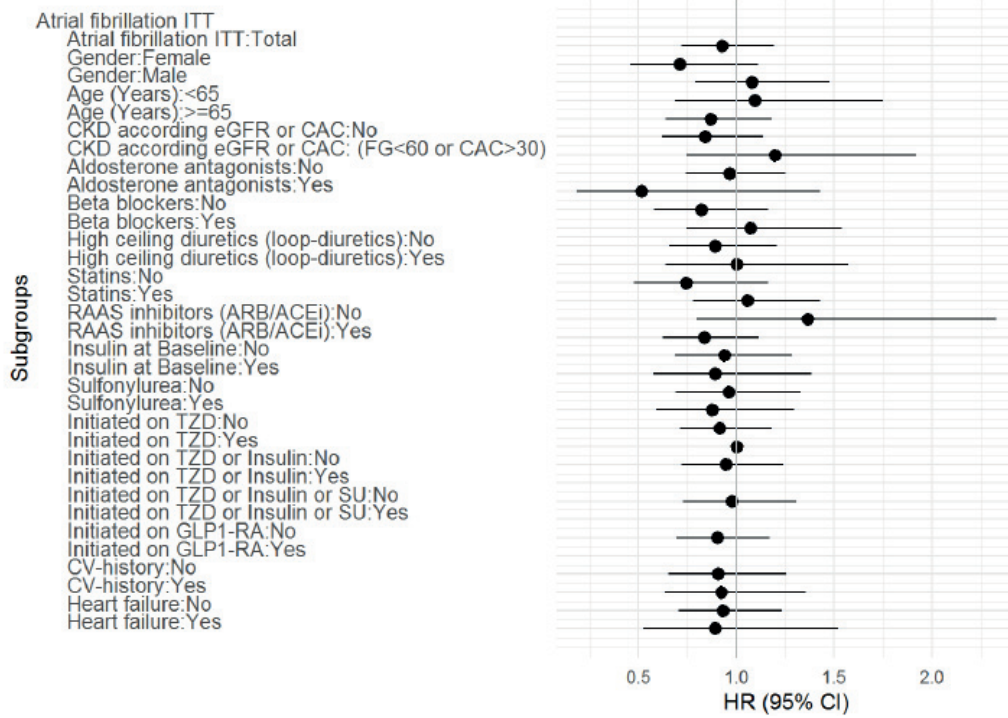
Additional figure 8. Subgroup analysis for non-fatal stroke outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach)



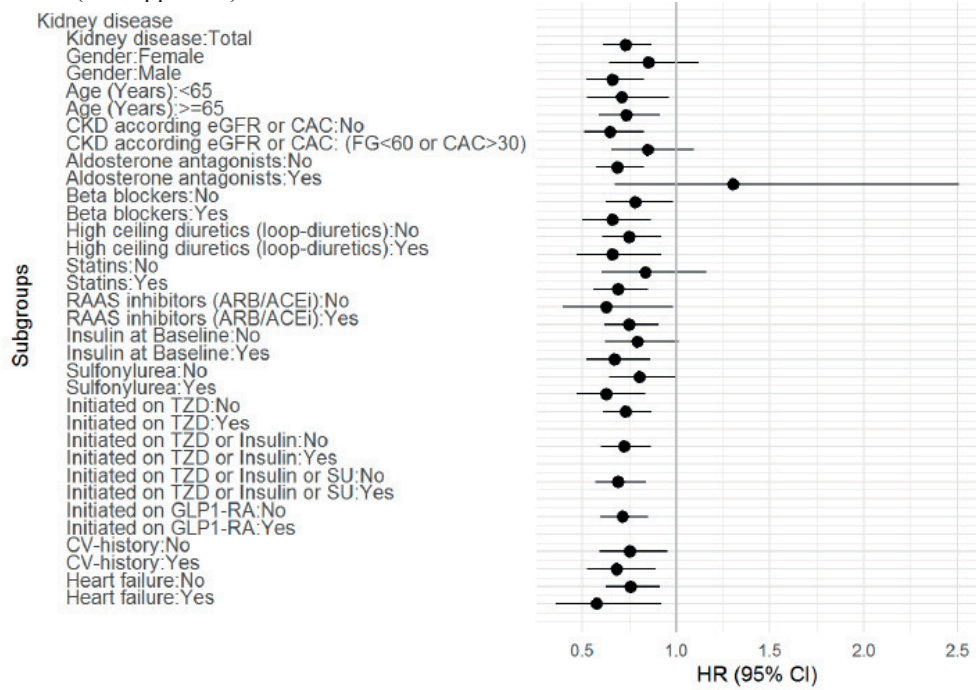
Additional figure 9. Subgroup analysis for ischemic stroke outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach)



Additional figure 10. Subgroup analysis for atrial fibrillation outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach)



Additional figure 11. Subgroup analysis for chronic kidney disease outcome, including gender, age, chronic kidney disease, history of cardiovascular disease, cardiovascular and diabetes medications at baseline (ITT approach)



Additional Table 7. Specification of diseases codes used

Disease	ICD-9	ICD 10
CVD		
Myocardial infarction	410	I21-I22
CABG	414.02-07, V45.81-82	
PCI with stent		
Unstable angina	411	I20.0
Angina pectoris	413, 414.0	I20.1, I20.8, I20.9
Heart failure	428	I50
Atrial fibrillation	427.3	I48
Stroke	430-438, V125	I60-I66, G45
Hemorrhagic	430-432	I60-I62
Ischemic	433-434, 436	I63-I64
Transitory ischemic attack	V12.5, 435	G45
Peripheral artery disease	440/441/444	I70-I79
		D629, I60, I61, I62, I850, K226, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K625, K920, K921, K922
Major organ specific bleeding	578.0/578.1	
Bariatric surgery		
Chronic kidney disease	585	N18 N08.3, E11.2, E14.2
Dialysis		Z49
Microvascular complications		
Diabetic mono-/polyneuropathy	354.0-355.9, 357.2, 250F	G99.0, G59.0, G63.2, E10.4, E11.4, E12.4, E13.4, E14.4
Diabetic eye complications	362, 366.41, 365.44, 362.07, 250E	H28.0, H35.8, H36.0, E10.3, E11.3, E12.3, E13.3, E14.3
Diabetic foot/Peripheral angiopathy	713.5, 250.7, 250G	E11.6B, M14.2, M14.6, M90.8, L98.4, E10.5, E11.5, E12.5, E13.5, E14.5
Diabetic kidney disease	583.81, 250D	N08.3, E10.2, E11.2, E12.2, E13.2, E14.2
Diabetes with several-/unspecified complications	250H-X	E11.6, E10.6, E13.6, E14.6, E10.7, E11.7, E12.7, E13.7, E14.7, E10.8, E11.8, E12.0, E12.8, E13.8, E14.8
Severe hypoglycemia	251,9623	E10.0, E11.0, E12.0, E13.0, E14.0, E11.6A, E16.0-2
Keto-/lactate acidosis	249.1/250.	E10.1, E11.1, E12.1, E13.1, E14.1, E87.2
Cancer	140-239	C00-C99
COPD	491	J44
Lower limb amputations		

CABG, coronary artery bypass grafting; PCI Percutaneous coronary intervention; CVD Cardiovascular disease, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Additional Table 8. Specification of ATC/DDD codes used

Drug	ATC code
Blood glucose lowering drugs	
Metformin	A10BA
Sulfonylureas	A10BB
DPP-4 inhibitors	A10BH
SGLT-2 inhibitors	A10BX09, A10BX11, A10BX12 or A10BD15, A10BD16, A10BD20
GLP-1RA	A10BX04, A10BX07, A10BX10, A10BX14
Metiglinides	A10BX02 and A10BX03
Glitazones	A10BG
Acarbose	A10BF
Insulins	A10
Short-acting	A10AB
Intermediate-acting (isophane)	A10AC
Premixed insulin	A10AD
Long-acting	A10AE
Combination metformin+DPP-4 inhibitors	A10BD07, A10BD08, A10BD10
Combination metformin+metiglinid	A10BD03, A10BD04, A10BD05
Combination metformin+SGLT-2 inhibitors	A10BD15, A10BD16, A10BD20
CVD risk treatment	
Low dose acetylic salicylic acid	B01AC06
Statins	C10AA
Antihypertensives	
ACE inhibitors	C09A, C09B
ARB	C09C, C09D (exclude C09DX04)
Dihydropyridines (calcium channel blockers)	C08C
Low ceiling diuretics (thiazides)	C03A
Beta blockers	C07
Non-hydropyridines (calcium channel blockers)	C08D
High ceiling diuretics (loop-diuretics)	C03C
Aldosterone antagonists	C03DA
Warfarin	B01AA03
Receptor P2Y12 antagonists	B01AC04, B01AC22, B01AC24
Other antiplatelets	B01AC07, B01AC09, B01AC11, B01AC13, B01AC16, B01AC17, B01AC21
Corticosteroids	H02
Weight loss drugs	A08A

5. Discusión conjunta de los artículos

A continuación se comentan los principales hallazgos descritos en las publicaciones de esta tesis. Para los objetivos relacionados con la eficacia, adherencia y seguridad (**artículo 1 y 2**) se utilizó la misma cohorte de personas con DM2, mal control glucémico ($HbA1c \geq 7\%$) y en tratamiento con metformina en monoterapia a los que se les añade algún fármaco del grupo de las sulfonilureas, los iDPP-4 o los iSGLT2 durante el periodo de inclusión (2010-2015). Para comparar el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad por cualquier causa, eventos cardiovasculares graves, fibrilación auricular, infarto de miocardio no letal, ictus no letal, ictus isquémico, enfermedad renal crónica, mortalidad por cualquier causa o insuficiencia cardíaca (**artículo 3**) se utilizó la cohorte de personas con DM2 que iniciaban un tratamiento hipoglucemiante con un iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina) u otros fármacos hipoglucemiantes (other glucose-lowering drugs oGLD) entre el 1 de diciembre de 2013 y el 31 de diciembre de 2016.

5.1 Patrón de utilización de las combinaciones con metformina de interés

Para el período entre 2010 y 2015, los resultados de estudio observacional eControl Met+ con macro datos de práctica clínica real muestran que la mayoría de los usuarios con DM2 y deficiente control glucémico iniciaban doble terapia principalmente con alguna sulfonilurea 60,3% (45732) como tratamiento adicional a la metformina, en segundo lugar con 36,7% (27878) de los sujetos iniciaban algún iDPP-4 en combinación con metformina, y solo 2,89% (2198) de los sujetos iniciaban tratamiento combinado de metformina con algún iSGLT-2. Recientemente se han publicado estudios retrospectivos similares utilizando macro datos recopilados de registros médicos electrónicos del Reino Unido, EE. UU, Dinamarca y Alemania sobre pacientes que iniciaban terapia combinada con la metformina [92–97], donde los patrones de prescripción para estas tres combinaciones de antidiabéticos eran diferentes. Los datos de nuestro estudio son bastante similares a los observados en el Reino Unido, donde el tratamiento adicional más frecuente a la metformina fueron las sulfonilureas, luego iDPP-4 y iSGLT-2 [89,91,92]. Por el contrario, en Alemania la elección de adición de SU fue poco frecuente (4,4%) [94]. El uso de SU en nuestro estudio fue superior al resto de fármacos probablemente debido a las pautas de armonización del CatSalut vigentes

durante el periodo de inclusión que recomiendan el uso de SU como terapia de elección de segunda línea a la metformina [85]. Según el estudio recientemente publicado de tendencias en control glucémico y otros factores de riesgo cardiovasculares con la misma base de datos en Cataluña, para el periodo entre 2007 y 2018, la doble terapia con cualquier fármaco antidiabético no insulínicos, disminuyó durante los años, empezando con 18,5% en 2007, con el punto más bajo de 16,9% en 2016 y llegando a 17,5% en 2018 [98]. Esta fluctuación en la prescripción podría ser la consecuencia directa de las pautas de armonización, ya que durante este periodo se actualizaron en dos momentos (en 2013 y 2017). En 2013, se recomendaba exclusivamente la doble terapia de SU y metformina, mientras en 2017, la combinación de iSGLT-2 con metformina se podía utilizar solo en determinadas situaciones clínicas. Independientemente de estas restricciones durante estos años el uso de SU (sola o en combinación), en general disminuyó, mientras que el uso de iDPP-4 y iSGLT-2 aumentó [98].

5.2 Características clínicas de los sujetos que iniciaban tratamiento con una sulfonilurea, un iDPP-4 o un iSGLT2 como segundo fármaco añadido al tratamiento de metformina

Antes de aplicar el apareamiento por puntuación de propensión (Propensity Score Matching -PSM), los sujetos del grupo iSGLT-2 y metformina eran más jóvenes, más obesos y con una duración media más larga de la DM2. Comparando las características en el momento de adición del segundo fármaco con un estudio similar con macro datos de registros médicos electrónicos de centros de atención primaria de EE. UU, se observaron resultados similares. Los usuarios que iniciaban tratamiento combinado con iSGLT2 eran más jóvenes comparando con los que iniciaban tratamiento con iDPP4 o SU [93]. Comparando con nuestros usuarios en el grupo iSGLT-2, nuestros sujetos eran de promedio 4 años más mayores, mayoritariamente hombres, con una media de HbA1c más elevada, media de peso o IMC menor [93].

Tabla 1. Características basales de las tres cohortes antes del apareamiento por el método del Propensity Score (**Artículo1**)

	Total (N=75808)	MET+IDPP4 (N=27878)	MET+ iSGLT- 2 (N=2198)	MET+ SU (N=45732)
Edad, media años, (DS)	63,8 (11,9)	65,2 (12,1)	60,1 (11,2)	63,2 (11,8)
Sexo, hombres	3626 (57,5%)	1232 (58,0%)	1200 (56,5%)	1194 (57,9%)
Duración de diabetes, años				
0-2	16095 (21,2%)	5391 (19,3%)	395 (18,0%)	10309 (22,5%)
3-5	19771 (26,1%)	6383 (22,9%)	426 (19,4%)	12962 (28,3%)
6-7	12228 (16,1%)	4389 (15,7%)	269 (12,2%)	7570 (16,6%)
8-10	12867 (17,0%)	4831 (17,3%)	301 (13,7%)	7735 (16,9%)
11-77	14847 (19,6%)	6884 (24,7%)	807 (36,7%)	7156 (15,6%)
Duración de diabetes, media años (DS)	5,82 (5,28)	6,56 (5,87)	8,00 (6,84)	5,27 (4,70)
HbA1c media,%, (DS)	8,66 (1,45)	8,62 (1,42)	8,79 (1,50)	8,68 (1,46)
Peso, kg				
30-71,2	19043 (25,1%)	7268 (26,1%)	245 (11,1%)	11530 (25,2%)
71,3-81,1	19479 (25,7%)	7089 (25,4%)	381 (17,3%)	12009 (26,3%)
81,2-92,1	18738 (24,7%)	6803 (24,4%)	574 (26,1%)	11361 (24,8%)
92,2-200,0	18548 (24,5%)	6718 (24,1%)	998 (45,4%)	10832 (23,7%)
Peso media (DS)	82,6 (16,5)	82,3 (16,6)	92,3 (18,6)	82,3 (16,2)
IMC media, kg/m2, (DS)	31,2 (5,39)	31,1 (5,39)	34,2 (6,00)	31,1 (5,32)
Presión sanguínea, mmHg , (DS)				
Sistólica media	135 (14,8)	134 (14,8)	133 (13,7)	135 (14,9)
Diastólica media	77,7 (9,76)	77,0 (9,98)	78,1 (9,55)	78,2 (9,61)
Filtrado glomerular , (mL/min/1.73m ²),				
< 30	634 (0,84%)	456 (1,64%)	6 (0,27%)	172 (0,38%)
30 - 44	2706 (3,57%)	1543 (5,53%)	36 (1,64%)	1127 (2,46%)
45 - 59	6720 (8,86%)	2898 (10,4%)	155 (7,05%)	3667 (8,02%)
≥ 60	63503 (83,8%)	22311 (80,0%)	1966 (89,4%)	39226 (85,8%)
Faltantes	2245 (2,96%)	670 (2,40%)	35 (1,59%)	1540 (3,37%)
Filtrado glomerular media, (DS)	78,8 (15,3)	76,5 (17,1)	81,2 (12,9)	80,0 (13,9)
Perfil lipídico, mg/dl, (DS)				
Total Colesterol media	194 (42,7)	192 (43,3)	186 (44,5)	196 (42,1)
Triglicéridos media	197 (154)	195 (158)	217 (188)	196 (150)
HDL Colesterol media	47,5 (12,2)	47,6 (12,3)	46,0 (12,0)	47,5 (12,1)
LDL Colesterol media	111 (34,2)	108 (34,3)	101 (34,0)	113 (33,9)

DS: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; HDL: high density lipoprotein/ Lipoproteína de alta densidad; LDL: low density lipoprotein/ Lipoproteína de baja densidad

Después del PSM, los sujetos en la cohorte iSGLT-2 mantenían las mismas características previamente descritas para la edad, duración de la diabetes y la obesidad (**Tabla 2**). También tenían un peor perfil de comorbilidades, principalmente enfermedad

cardiovascular. Se observaron resultados similares en el estudio de EE. UU, en el que los usuarios intensificados con iSGLT-2 eran más jóvenes, la mayoría mujeres y con obesidad, en comparación con los que iniciaron la terapia doble con iDPP-4 o SU [93]. La mayor presencia de la ECV entre estos usuarios podría explicarse por las recomendaciones emitidas en las guías terapéuticas donde se recomienda que los iSGLT2 deban usarse en pacientes con ECV establecida o con alto riesgo cardiovascular [99]. Además, los ensayos clínicos anteriores han demostrado los beneficios cardiorrenales de estos fármacos en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida [80,83 ,100], o alto riesgo cardiovascular [83] independientemente de la reducción de la HbA1c.

Tabla 2. Características basales de las tres cohortes después el apareamiento por el método del Propensity Score (**Artículo1**)

	Total (n = 6310)	MET+IDPP 4 (n = 2124)	MET+SGLT -2i (n = 2124)	MET+ SU (n = 2062)
Edad, media años, (DS)	60.8 (11.7)	61.2 (12.1)	60.5 (11.1)	60.6 (12.0)
Sexo, hombres,	3626(57.5%)	1232 (58.0%)	1200(56.5%)	1194 (57.9%)
Duración de diabetes, años				
0-2	1074 (17.0%)	387 (18.2%)	382 (18.0%)	305 (14.8%)
3-5	1305 (20.7%)	439 (20.7%)	411 (19.4%)	455 (22.1%)
6-7	844 (13.4%)	269 (12.7%)	264 (12.4%)	311 (15.1%)
8-10	996 (15.8%)	330 (15.5%)	296 (13.9%)	370 (17.9%)
11-77	2091 (33.1%)	699 (32.9%)	771 (36.3%)	621 (30.1%)
Duración de diabetes, media años (DS)	7.61 (6.59)	7.64 (7.12)	7.89 (6.67)	7.28 (5.89)
HbA1c media, %, (DS)	8.77 (1.45)	8.78 (1.48)	8.77 (1.49)	8.75 (1.39)
Peso, kg				
30-71,2	850 (13.5%)	319 (15.0%)	245 (11.5%)	286 (13.9%)
71,3-81,1	1281 (20.3%)	460 (21.7%)	376 (17.7%)	445 (21.6%)
81,2-92,1	1641 (26.0%)	538 (25.3%)	570 (26.8%)	533 (25.8%)
92,2-200,0	2538 (40.2%)	807 (38.0%)	933(43.9%)	798 (38.7%)
Peso media (DS)	90.0 (18.1)	89.2 (18.5)	91.4 (17.5)	89.5 (18.2)
IMC media, kg/m2, (DS)	33.2 (5.82)	32.8 (5.72)	33.9 (5.80)	32.8 (5.87)
Presión sanguínea, mmHg , (DS)				
Sistólica media	134 (13.9)	134 (14.4)	133 (13.8)	134 (13.5)
Diastólica media	78.7 (9.76)	78.8 (10.2)	78.0 (9.55)	79.4 (9.46)
Filtrado glomerular (mL/min/1.73m ²)				
< 30	21 (0.33%)	5 (0.24%)	6 (0.28%)	10 (0.48%)
30 - 44	101 (1.60%)	31 (1.46%)	36 (1.69%)	34 (1.65%)
45 - 59	477 (7.56%)	182 (8.57%)	155 (7.30%)	140 (6.79%)
≥ 60	5608 (88.9%)	1871 (88.1%)	1892 (89.1%)	1845 (89.5%)
Faltantes	103 (1.63%)	35 (1.65%)	35 (1.65%)	33 (1.60%)

Filtrado glomerular media, (DS)	81.5 (13.1)	81.2 (13.4)	81.0 (13.0)	82.2 (12.9)
Perfil lipídico, mg/dl, (DS)				
Total Colesterol media	190 (43.7)	191 (45.2)	186 (44.2)	193 (41.4)
Triglicéridos media	210 (167)	207 (152)	216 (180)	207 (167)
HDL Colesterol media	46.6 (11.6)	46.7 (11.3)	46.2 (12.1)	46.9 (11.5)
LDL Colesterol media	105 (33.6)	106 (33.3)	102 (34.1)	108 (33.0)

DS: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; HDL: high density lipoprotein/ Lipoproteína de alta densidad; LDL: low density lipoprotein/ Lipoproteína de baja densidad

Comparando las características basales post-matching del estudio eControl Met+ con otros estudios similares, hubo semejanzas en términos de edad, sexo y HbA1c basal en el momento de la intensificación con la terapia de segunda línea. Por ejemplo, la HbA1c basal fue más alta en el estudio del Reino Unido (9,0%) [92], y mas baja en la cohorte de EE. UU. (8,4%) [93], mientras que en nuestro estudio los valores medios de HbA1c basal entre las cohortes fueron ligeramente diferentes, es decir, 8,8% para todas las combinaciones farmacológicas de interés. Estos valores de HbA1c son altos y distantes de los recomendados por las guías actuales como nivel para la intensificación oportuna del tratamiento antidiabético en la práctica clínica diaria [99,100–103].

5.3 Análisis de la eficacia

Durante el periodo de 2010-2015 se observó una eficacia similar en términos de reducción de HbA1c de los pacientes con DM2 en tratamiento con metformina que iniciaban doble terapia con iSGLT-2, iDPP-4 o SU. Diferencias significativas se observaron para las reducciones del peso y de la HbA1c y reducción del peso a favor de tratamiento combinado de iSGLT-2 y metformina.

En este análisis, la reducción media de la HbA1c oscilaba entre 1,26% para grupo de SU, 1,28% para el grupo de iDPP-4 y 1,29% para grupo de iSGLT-2 (**Tabla 3**). Comparando con los diferentes ensayos clínicos para cada grupo farmacológico en las fichas técnicas (**Tabla 4**) se pueden observar diferencias en la media de reducción de la HbA1c, sobre todo para los grupos de iDPP-4 o SU. Las no diferencias significativas o mínima diferencia en reducción de HbA1c (0,11%-0,17%) en favor de la combinación de iSGLT2 con metformina comparando con la combinación de iDPP4 y metformina, ha sido previamente observada en diferentes meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados [66,104,105]. Por otro lado, la importante reducción de la HbA1c observada en nuestro estudio, en comparación con la que se encuentra habitualmente en los ensayos clínicos, puede estar relacionada con los valores basales más altos de

HbA1c cuando se inician terapias de segunda línea en la práctica clínica real [100]. Esto está en línea con los hallazgos de un meta análisis de DeFronzo et al., donde se observó una relación positiva entre los valores iniciales de HbA1c y la magnitud del cambio de HbA1c en 10 categorías de terapias hipoglucemiantes, independientemente de la clase o modo de acción [106]. En el estudio eControl Met+, la intensificación del tratamiento con terapia de segunda línea se produjo a un nivel medio de HbA1c del 8,8% (72,3 mmol/mol), que está lejos del umbral de HbA1c > 7% recomendado por las guías actuales, lo que confirma el retraso en la intensificación del tratamiento antidiabético, observado en estudios previos similares del mundo real [92,93,107,108]. El alto nivel de HbA1c en el momento de la intensificación del tratamiento sugiere la necesidad de abordar la inercia terapéutica, en particular en las primeras etapas de la enfermedad, con la adición de un segundo fármaco antidiabético [93]. Recientemente se estudió la inercia clínica, utilizando la misma fuente de datos (SIDIAP) en la que se encontró una falta de intensificación del tratamiento en una proporción relevante de sujetos con DM2 con valores de HbA1c superiores al 8% al inicio [109]. De hecho, las directrices de la guía NICE sugieren añadir el segundo fármaco antidiabético cuando la HbA1c está por encima del 6,5% [110]. Los datos recientes sugieren que la terapia temprana combinada para reducir la glicemia proporciona beneficios mayores y duraderos a largo plazo [111]. Además, esto también se ha recomendado recientemente en la declaración de posición de la atención primaria [111].

Tabla 3. Variables principales de estudio eControl Met+

	N	MET+IDPP 4	MET+ i SGLT-2	MET+ SU
Objetivo principal				
HbA1c ≥ 0.5% + reducción de peso ≥ 3%	2570	203 (24,2%)*	378 (41,3%)*	124 (15,2%)*
Objetivos secundarios				
HbA1c reducción (%), promedio (DS),	3301	1,28 (1,66)	1,29 (1,50)	1,26 (1,51)
HbA1c ≥ 0.5% Reducción	3301	772 (71,6%)	832 (72,5%)	797 (74,1%)
Tiempo (días) hasta reducción de HbA1c, mediana [25th;75th]	3301	277,0 [471,5;169,3]	343,0 [515,0;183,5]	286,5 [490,0;171,0]
HbA1c Reducción < 7 %	3301	428 (39,7%)	437 (38,1%)	458 (42,6%)
Reducción de peso (Kg), promedio (DS)	3056	1,21 (5,21)*	3,47 (5,25)*	0,04 (4,19)*

Reducción de peso $\geq 3\%$	3056	292 (29,7%)*	595 (53,6%)*	179 (18,6%)*
Tiempo (días) hasta reducción de peso, mediana [25th;75th]	3056	295,0 [489,0;183,0]	348,0 [522,5;191,0]	301,0 [493,8;177,0]

*estadísticamente significativo ($p < 0.05$); DS: desviación standard

En relación al resultado primario compuesto de reducción de HbA1c $\geq 0.5\%$ y reducción de peso $\geq 3\%$, este objetivo se logró en el 41,3 % de los sujetos del grupo iSGLT-2, seguido con un menor porcentaje de usuarios con este objetivo entre los grupos iDPP-4 (24,2%) y SU (15,2%). Además, los usuarios de iSGLT-2 tenían más probabilidades de lograr este objetivo que los usuarios de iDPP-4 y SU, y se estimó que la magnitud de este efecto era grande en el estudio eControl Met+. Los resultados observados en nuestro estudio están en concordancia con un estudio similar realizado en el Reino Unido con un período de seguimiento de 18 meses, donde el resultado combinado fue reducciones de HbA1c de $\geq 0,5\%$ (5,5 mmol / mol) y pérdida de peso corporal ≥ 2 kg; El 36,5% de los usuarios intensificados con iSGLT-2 lograron este objetivo compuesto, mientras que este porcentaje fue menor para los usuarios de iDPP-4 (17,1%) y SU (9,6%) [92].

En cuanto a los resultados de reducción de peso como objetivo único, se observaron diferencias significativas entre los grupos, principalmente entre los usuarios de grupo iSGLT-2. El cambio de media fue de -3,47 kg con respecto al valor basal, seguido por el grupo iDPP-4 con un cambio de -1,21kg, mientras en el grupo de SU este cambio de peso respecto al valor basal fue de solo -0,04 kg. Comparando con las medias de reducción de peso observadas en los ensayos clínicos incluidos en las fichas técnicas de los medicamentos, los cambios observados en el estudio eControl Met+ van a la misma dirección pero con unos valores más elevados para el grupo iSGLT-2 e iDPP4. En los ensayos clínicos de las fichas técnicas, las SU habitualmente se relacionan con aumento de peso (**Tabla 4**), mientras en el estudio eControl Met+ se observó una mínima reducción. Esta superioridad en la reducción del peso del grupo iSGLT-2, pero una reducción de la HbA1c similar entre los fármacos hipoglucemiantes en combinación con metformina ha sido observada en un meta análisis reciente de ensayos clínicos aleatorizados, de esta forma se confirma que nuestros hallazgos del mundo real son consistentes [112,113].

Tabla 4. Reducciones de HbA1c y peso para diferentes combinaciones de fármacos según las fichas técnicas.

Estudio eControl Met			Fichas técnicas			
Grupo farmacológico	N de usuarios en el estudio Met+	Combinaciones	Reducción HbA1c (%) en fichas técnicas (Cambio con respecto al valor inicial)*	Reducción peso (Kg) en fichas técnicas (Cambio con respecto al valor inicial)**	Media de reducciones de HbA1c (%) en fichas técnicas por grupo farmacológico***	Media de reducciones de peso (Kg) en fichas técnicas por grupo farmacológico***
MET+i DPP-4 (n = 2124)	1515	Metformina y sitagliptina	-0,43; -0,7; -1,9; -0,6; -0,6	-2,35; -1,5	-0,83	-0,99
	362	Metformina y vildagliptina	-0,7; -1,1; -0,4; -0,81; -1,82; -1,61; -0,76	-0,2; +0,1		
	186	Metformina y Linagliptina	-1,2; -1,1; -1,6; -0,80; -0,74;	-		
	56	Metformina y alogliptina	-0,59; -0,52; -0,76; -0,72	-		
	5	Metformina y Saxagliptina	-0,8; -0,6; -0,34; -0,7; -0,5; -0,4; -0,5	-		
MET+i SGLT-2 (n = 2124)	1060	Metformina y Dapagliflozina	-0,52; -0,84; -0,65; -1,98	-3,22; -2,86; -2,74	-1,25	-2,96
	785	Metformina y Empagliflozina	-0,70; -0,77; -1,98; -2,07; -1,93; -2,08;	-2,08; -2,46;		
	279	Metformina y Canagliflozina	-0,79; -0,94; -0,82; -0,93; -1,77; -1,78	-2,5; -2,9; -4,2; -4,7; -3,5; -4,2		
MET+SU (n = 2062)	1716	Metformina y Gliclazida	-0,85; -0,8	1,1; +1,4	-0,67	1,33
	198	Metformina y Glimepirida	-0,81; -0,5	1,0; 1,6		
	124	Metformina y Glibenclamida	-	-		
	22	Metformina y Glipizida	-0,52	+1,44		
	1	Metformina y Gliquidona	-	-		
	1	Metformina y Glisentida	-	-		

Fuente CIMA; *Media reducción HbA1c (%) de diferentes ensayos clínicos en las fichas técnicas utilizados para demostrar la eficacia de la ficha técnica de cada fármaco; ** Media reducción peso (Kg) observados en diferentes ensayos clínicos de la ficha técnica de cada fármaco; *** Media de reducciones de HbA1c (%) o peso (Kg) según las fichas técnicas para cada grupo farmacológico.

5.4 Características clínicas basales de las personas que no lograron buen control glucémico

Casi 6 de cada 10 personas (59,9%) en el estudio eControl Met+, al final de seguimiento no han conseguido el objetivo de control de glucemia recomendado por las mayorías de las guías terapéuticas ($HbA1C < 7$), tras iniciar tratamiento combinado con metformina. Este porcentaje ha sido más elevado entre los usuarios del grupo iSGLT2 (61.9%), seguido por el grupo de iDPP4 (60.3%) y SU (57.4%). Actualmente, la mayoría de las guías terapéuticas de manejo de la DM2, recomiendan que el tratamiento de primera línea deba ser la metformina, mientras que la intensificación del tratamiento con un segundo fármaco añadido a la metformina debe de ser individualizado basado en las características clínicas de los pacientes y propiedades farmacológicas [99,114]. Los altos porcentajes de personas que no han conseguido el control glucémico en nuestra población ya ha sido previamente observado en otros estudios con la misma base de datos. Por ejemplo, en 2015 (fin de periodo de estudio eControl Met+), el porcentaje de personas sin buen control glucémico global (no teniendo en cuenta tipo de tratamiento ni escalón terapéutico), era de 43,9% [98]. El porcentaje de sujetos que no alcanzaron buen control glucémico se mantiene bastante estable a lo largo de los años entre las personas con DM2 en nuestra población y el motivo principal de esta tendencia podrían ser diferentes mecanismos de “restricciones” por parte de la institución en contra de la prescripción de fármacos antidiabéticos de reciente comercialización, por motivos de falta de seguridad o económicos. Durante el periodo de estudio, sobretudo antes de la comercialización de los iSGLT2 únicamente estaban recomendados (incentivados) metformina y sulfonilureas que seguramente contribuyo a que en los pacientes no se le intensifique el tratamiento correctamente [115–117]. También otro factor importante para conseguir un buen control es la participación y el compromiso del paciente al tratamiento antidiabético, y que la inercia clínica en realidad es reflejo a una baja adherencia al tratamiento [118–120]. En el estudio eControl Met+ los pacientes que iniciaron el tratamiento con un segundo fármaco son aquellos con un mal control glucémico a los que el tratamiento inicial con metformina fracaso, por lo tanto son pacientes complejos de base con varios factores que podrían afectar un buen control de la enfermedad. Además los “buenos” resultados de control glucémico observado en el

grupo de SU se tienen que interpretar con precaución, teniendo en cuenta el efecto hipoglucemiante agudo y también la persistencia y discontinuaciones. Las SU tenían peor persistencia y mayor tasa de discontinuaciones comparando con el resto de grupos. Si se recorta el periodo de seguimiento (observación) en este tipo de análisis, hay más posibilidades de captar el efecto hipoglucemiante agudo a corto plazo que a largo plazo.

La evidencia de eficacia y seguridad acumulada en los últimos años para los tres grupos de combinaciones (sobre todo para iSGLT2 e iDPP4) apunta a varias ventajas de utilización de estas dos combinaciones con metformina en comparación con el resto de fármacos hipoglucemiantes. Estas ventajas de la combinación de metformina con iSGLT2 o iDPP4 son: la administración oral, reducción del peso (iSGLT2) o son neutros en reducción de peso (iDPP4), tienen buen perfil de seguridad incluso efectos cardiovasculares favorables, pero varias características basales de los pacientes se deben tener en cuenta a la hora de iniciar tratamiento [121]. Estratificando por características basales de los usuarios de cada cohorte que no han logrado un buen control glucémico, en el estudio eControl Met+ se puede observar diferencias significativas entre los grupos para el sexo, grupos de edad, duración de diabetes, IMC, comorbilidades (excepto dislipidemia). Los hombres y tener menos de 55 años o más de 75 años al iniciar el tratamiento combinado de metformina con iDPP-4 fracasaban más en conseguir el objetivo de control de glucemia. Los usuarios con más comorbilidades, edades entre 55 y 75 años, duración de diabetes más larga e IMC más elevado se relacionaba con el fracaso de este objetivo del grupo iSGLT-2. Según los ensayos publicados hasta ahora y una reciente revisión, una mayor reducción de HbA1c se conseguiría con la combinación de metformina con iSGLT2 si el valor basal de la HbA1c sea mayor ($\geq 8,0\%$ – $8,5\%$), mientras que mejor reducciones de HbA1c se conseguirían con la combinación metformina con iDPP4 si valores basales de la HbA1c son más bajos $< 8,0\%$ – $8,5\%$ [121,122]. Esto ocurre así ya que los iSGLT2 actúan a nivel del riñón, provocando glucosuria, al mismo tiempo que se desencadenan otros mecanismos concomitantes de reducción de glucemia y gluco-toxicidad, de esta manera los iSGLT2 proporcionarían una reducción adicional a la HbA1c entre los pacientes con niveles altos de HbA1c [123]. Otras características basales que se tienen que tener en cuenta para conseguir una mejor reducción de la HbA1c son la edad de los pacientes y el filtrado glomerular. La eficacia de los iSGLT2 se puede perder potencialmente en individuos con una insuficiencia renal progresiva, esto lo confirman los ensayos clínicos

con pacientes mayores de edad, las reducciones de la HbA1c eran mínimas (0,4%-0,6%) posiblemente debido a bajos niveles de HbA1c basal observados entre estos pacientes y disminución de la filtración glomerular [124,125]. En el estudio eControl Met+ no se observaron diferencias significativas en los valores de filtrado glomerular entre los tres grupos para los pacientes que no consiguieron el objetivo de control glucémico (Tabla 5).

Tabla 5. Características basales de los pacientes que no lograron el objetivo de control glucémico (HbA1c<7%) al final de seguimiento (ref. artículos propios).

	Todos N=1978	MET+IDP P4 N=650	MET+ i SGLT-2 N=710	MET+ SU N=618	p-valor	
Edad, media, (DS)	61.0 (11.4)	61.1 (11.8)	61.5 (10.4)	60.5 (12.0)	0.262	
Edad grupos					<0.001	
	(-Inf,55]	627 (31.7%)	225 (34.6%)	190 (26.8%)	212 (34.3%)	
	(55,65]	625 (31.6%)	187 (28.8%)	254 (35.8%)	184 (29.8%)	
	(65,75]	528 (26.7%)	161 (24.8%)	211 (29.7%)	156 (25.2%)	
	(75, Inf]	198 (10.0%)	77 (11.8%)	55 (7.75%)	66 (10.7%)	
Sexo, hombres,	1096 (55.4%)	376 (57.8%)	364 (51.3%)	356 (57.6%)	0.021	
Fumadores	346 (17.6%)	100 (15.5%)	120 (17.0%)	126 (20.5%)	0.187	
Duración de diabetes, media, (DS)	8.75 (7.04)	8.78 (7.55)	9.50 (7.15)	7.87 (6.22)	<0.001	
HbA1c,%, media, (DS)	8.88 (1.37)	8.85 (1.34)	8.88 (1.35)	8.90 (1.42)	0.826	
HbA1c, mmol/mol, media, (DS)	73.5 (14.9)	73.3 (14.6)	73.5 (14.7)	73.8 (15.5)	0.826	
IMC,kg/m ² , media, (DS)	33.3 (5.70)	32.8 (5.55)	33.8 (5.69)	33.1 (5.82)	0.004	
Filtrado glomerular, (mL/min/1.73m ²)	81.3 (13.0)	81.1 (13.9)	80.7 (12.2)	82.3 (12.8)	0.077	
Insuficiencia cardíaca	98 (4.95%)	32 (4.92%)	39 (5.49%)	27 (4.37%)	0.641	
Arteriopatía periférica	106 (5.36%)	30 (4.62%)	56 (7.89%)	20 (3.24%)	0.001	
Ictus	118 (5.97%)	36 (5.54%)	55 (7.75%)	27 (4.37%)	0.030	
Cardiopatía isquémica	228 (11.5%)	61 (9.38%)	110 (15.5%)	57 (9.22%)	<0.001	
Enfermedad cardiovascular	393 (19.9%)	109 (16.8%)	187 (26.3%)	97 (15.7%)	<0.001	
Neuropatía diabética	129 (6.52%)	35 (5.38%)	77 (10.8%)	17 (2.75%)	<0.001	
Retinopatía diabética	282 (14.3%)	80 (12.3%)	162 (22.8%)	40 (6.47%)	<0.001	
Hipertensión	1411 (71.3%)	453 (69.7%)	540 (76.1%)	418 (67.6%)	0.002	
Dislipidemia	1163 (58.8%)	366 (56.3%)	440 (62.0%)	357 (57.8%)	0.087	
Numero de comorbilidades	1.91 (1.19)	1.83 (1.19)	2.12 (1.23)	1.76 (1.10)	<0.001	
Numero de comorbilidades agrupadas					<0.001	
	>3	549 (27.8%)	167 (25.7%)	237 (33.4%)	145 (23.5%)	
	1-2	1235 (62.4%)	414 (63.7%)	421 (59.3%)	400 (64.7%)	
	Ninguna	194 (9.81%)	69 (10.6%)	52 (7.32%)	73 (11.8%)	

DS: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, HbA1c: hemoglobina glicosilada

5.5 Características clínicas de las personas que lograron el objetivo primario compuesto del estudio al final de periodo de seguimiento

La DM2 es una enfermedad heterogénea cuyo manejo también se extiende no solo en el estricto control de la glucemia, si no también control de la presión arterial y perfil lipídico para reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes y la muerte. El control multifactorial de los factores de riesgo constituye la base de la atención clínica para los pacientes con DM2 [2-7]. Ha habido consenso con respecto a varios objetivos importantes del tratamiento de la diabetes durante más de dos décadas: lograr los objetivos de tratamiento para los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), niveles de presión arterial (PA) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), además de promover el abandono del hábito de fumar [111,126–130]. La obesidad es uno de los factores de riesgo más importante de la DM2, ya que entre el 80 y el 90% de los pacientes con DM2 existe algún grado de obesidad [131]. Además, las personas con DM2 tienen un riesgo de dos a cuatro veces mayor de enfermedad coronaria en comparación con los pacientes sin diabetes [132,133]. La insuficiencia cardíaca es una complicación particularmente común de la DM2 y se asocia una mayor tasa de mortalidad [134]. Todo esto indica que el control glucémico aislado es insuficiente en el manejo de la enfermedad y tiene un efecto menor o nulo en la reducción del riesgo cardiovascular, por lo cual existe una necesidad de tratamientos para la DM2 que mejoren no solo el control glucémico sino que también reduzcan el riesgo de enfermedad CV [135–137].

Comparando las características basales de las personas que lograron una reducción de $HbA1c \geq 0,5\%$ y una reducción de peso $\geq 3\%$ se pueden observar diferencias significativas para sexo, duración de la diabetes, valor basal de HbA1c e IMC. El objetivo combinado ha sido más prevalente entre las mujeres, aquellas personas con una menor duración de la DM2, mayor valor promedio de HbA1c e IMC independientemente del tratamiento combinado que habían iniciado (**Tabla 6**). Motivo para estas diferencias en características basales para los pacientes que consiguieron el objetivo compuesto puede ser debido a valores más altos basales para IMC y HbA1c de estos pacientes que se observó previamente en los ensayos clínicos como motivo de una mayor reducción [106], pero también podría ser debido a otros factores en nivel de

paciente como la adherencia al tratamiento, y la motivación por la reducción del peso [138].

Tabla 6. Comparación de características basales entre personas que no lograron y lograron el objetivo compuesto del estudio eControl Met+

	Personas que no lograron el objetivo compuesto N=1865	Personas que lograron el objetivo compuesto N=705	p-valor
Sexo, Hombres	1085 (58.2%)	365 (51.8%)	0.004
Consumo de tabaco			0.084
No fumador	886 (47.8%)	336 (47.9%)	
Fumador	309 (16.7%)	140 (20.0%)	
Ex fumador	660 (35.6%)	225 (32.1%)	
Edad, media, (DS)	61.5 (11.1)	61.1 (11.2)	0.383
Edad por grupos			0.525
(-Inf,55]	547 (29.3%)	224 (31.8%)	
(55,65]	611 (32.8%)	234 (33.2%)	
(65,75]	529 (28.4%)	183 (26.0%)	
(75, Inf]	178 (9.54%)	64 (9.08%)	
Duración de diabetes, media, (DS)	8.20 (6.75)	7.42 (6.42)	0.007
HbA1c, %, media, (DS)	8.64 (1.39)	8.80 (1.32)	0.006
HbA1c, mmol/mol, (DS)	70.9 (15.2)	72.7 (14.5)	0.006
IMC, kg/m ² , (DS)	33.2 (5.74)	34.4 (5.82)	<0.001
Filtrado glomerular, (mL/min/1.73m ²), DS	81.1 (13.0)	81.9 (12.0)	0.126
Insuficiencia cardiaca	72 (3.86%)	29 (4.11%)	0.857
Arteriopatía periférica	91 (4.88%)	27 (3.83%)	0.304
Ictus	109 (5.84%)	40 (5.67%)	0.944
Cardiopatía isquémica	196 (10.5%)	75 (10.6%)	0.982
Enfermedad cardiovascular	348 (18.7%)	119 (16.9%)	0.324
Neuropatía diabética	86 (4.61%)	35 (4.96%)	0.785
Retinopatía diabética	220 (11.8%)	71 (10.1%)	0.245
Hipertensión	1331 (71.4%)	511 (72.5%)	0.610
Dislipidemia	1139 (61.1%)	405 (57.4%)	0.103
Numero de comorbilidades	1.92 (1.15)	1.93 (1.21)	0.948
Numero de comorbilidades agrupado			0.375
>3	523 (28.0%)	196 (27.8%)	
1-2	1177 (63.1%)	434 (61.6%)	
Ninguna	165 (8.85%)	75 (10.6%)	

DS: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, HbA1c: hemoglobina glicosilada,

5.6 Adherencia y seguridad

Comparando la adherencia estimada con la fórmula de *Medication Possession Ratio* (MPR o la proporción del número de días cubiertos por la dispensación dividido por el número de días cubiertos por la prescripción), entre las diferentes combinaciones de fármacos en el estudio eControl Met+, el 68,7% de los usuarios en el grupo de tratamiento con iSGLT-2 tuvieron una buena adherencia (MPR > 0,8), mientras que este porcentaje fue menor en los usuarios de iDPP-4 y SU (53,6% y 43%, respectivamente). En un estudio observacional con 11961 sujetos en los EE.UU, el porcentaje de buena adherencia (MPR \geq 0,8) para los sujetos que iniciaron un iSGLT-2 fue del 56,2-58,8% para canagliflozina, 36,4-36,7% para dapagliflozina y 45,7% para sitagliptina después de 12 meses [139]. En el estudio eControl Met+ se observó una tendencia similar, aunque con un mayor nivel de buena adherencia para la canagliflozina 62,5-73,7%, dapagliflozina 71,2-71,7% y sitagliptina 49,9-51,8%. Comparando con un otro estudio observacional con 171220 sujetos con DM2 de Suecia durante 2005 y 2006, la adherencia al tratamiento combinado con sulfonilureas (glibenclamida, glipizida, glimepirida) fue alta (91,3%, 91,0% y 91,7%, respectivamente) [140], sin embargo la proporción de sujetos con buena adherencia en nuestro estudio fue menor para los mismos fármacos (50%, 85,3% y 44,4%, respectivamente). Hay que tener en cuenta que el estudio de Suecia se realizó durante 2005 y 2006, y en aquella época, las sulfonilureas junto con la metformina, glinidas y tiazolidinedionas fueron los únicos fármacos orales disponibles para el tratamiento de la DM2.

Los resultados de estudio eControl Met+ muestran que los usuarios de iSGLT-2 tenían más probabilidades de tener una buena adherencia al tratamiento que los usuarios de iDPP-4 y SU (1,7 y 2,8 veces más, respectivamente) en el modelo multivariable. Los resultados de un estudio observacional con macro datos administrativos de EE.UU. observó que los pacientes que iniciaron un iSGLT-2 tenían 1,36 veces más probabilidades de buena adherencia y 1,35 veces menos probabilidades de interrumpir el tratamiento inicial que los pacientes que iniciaron tratamiento con una SU [141]. En otro estudio de macro datos mundo real (real world evidence- RWE) de los EE. UU., en el que se comparó la sitagliptina (iDPP-4) con SU como terapia combinada a la metformina, los sujetos del grupo SU tuvieron una menor adherencia y persistencia [142]. También, se observaron resultados similares en un estudio retrospectivo de RWE

con 238372 sujetos, donde los usuarios de iDPP-4 tuvieron OR (odds ratios) de adherencia significativamente mayor que los usuarios que iniciaron tratamiento con una SU; los autores señalan un mejor perfil de tolerabilidad de iDPP-4 como una explicación de sus resultados [143].

En el estudio eControl Met+, aproximadamente el 79,9% de los usuarios de iDPP-4, el 71,4% de los usuarios de iSGLT-2 y el 67,9% de los usuarios de SU permanecieron con su terapia inicial durante el primer año del tratamiento. En un estudio de RWE realizado por Farr et al., [143] los autores observaron que más del 40% de las personas que iniciaron tratamiento con alguna SU lo dejaron en el primer año. En otro estudio de macro datos RWE de Hungría, la tasa de persistencia después de los primeros 12 meses fue del 69,6% para los usuarios de iDPP-4 y del 67,8% para los usuarios de iSGLT-2 [144]. Un meta análisis de estudios sobre la persistencia al tratamiento con fármacos antidiabéticos orales observó tasas de persistencia que oscilaron entre el 33% y el 61%, con un porcentaje medio general de persistencia del 49,2% (IC del 95%: 40,1% - 58,3%) entre los estudios que investigaron sólo persistencia a la medicación inicial [145]. En el estudio eControl Met+ se encontró que el riesgo de interrupción (HR hazards ratios) del tratamiento entre los usuarios de iSGLT-2 y SU en comparación con los usuarios de iDPP-4 durante el período de seguimiento fue 43% y 60% mayor, respectivamente. Estos resultados están en línea con otros estudios de macro datos RWE, donde el riesgo de interrupción fue un 40% mayor entre los que iniciaron SU (HR ajustado: 1.390, IC del 95%: 1.363, 1.418) [143] y un 6% más alto entre los usuarios de iSGLT-2 (HR: 1.066, IC del 95%: 1.036, 1.096) [144] en comparación con los usuarios de iDPP-4. Las altas tasas de interrupción y la mala adherencia son factores importantes que pueden inducir posibles problemas con el tratamiento prescrito inicialmente. En el estudio actual, entre los usuarios que iniciaron SU en combinación con metformina, a pesar del período de interrupción relativamente grande (definido como 90 días, periodo “GAP” sin dispensación de fármaco de inclusión), dos de diez sujetos interrumpieron el tratamiento inicial durante los seis meses iniciales. Por otro lado, en el grupo de iSGLT-2, el porcentaje de usuarios con buena adherencia fue mayor, pero las tasas de interrupción fueron mayores que en los usuarios de iDPP-4. Una posible explicación de esto podría ser una mejor tolerabilidad en el grupo iDPP-4 [146].

En relación a la seguridad, los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron eventos adversos gastrointestinales y urogenitales. Se observaron mayores porcentajes de eventos adversos urogenitales, metabólicos y dermatológicos en el grupo iSGLT-2 y eventos gastrointestinales más frecuentes en el grupo iDPP-4 pero sin diferencias significativas. La posible explicación de esto puede ser a la asociación conocida de los fármacos iSGLT-2 con una mayor incidencia de infecciones urogenitales (infecciones genitales micóticas como vaginitis en mujeres y balanitis en hombres) [147–149]. Sin embargo, a pesar de la aparición de estos efectos adversos, los pacientes suelen considerar estos episodios como leves [150]; además, su incidencia tiende a disminuir con el tiempo sin necesidad de interrumpir el tratamiento con iSGLT-2 [151]. Varias alertas habían sido publicadas por las agencias reguladoras de EE. UU y EU (FDA y EMA) [152,153] relacionadas con el incremento de riesgo de pielonefritis y urosepsis que requieren hospitalización y otras infecciones complicadas del tracto urinario como consecuencia del uso de iSGLT2, que causó cambios en las fichas técnicas aumento de farmacovigilancia de indicio de síntomas de estas infecciones y mejora de la información a los pacientes con respecto a los mismos [152]. Entre otras reacciones adversas que se asocian con el uso de iSGLT-2 previamente descritas y con alertas por las agencias reguladoras son la cetoacidosis diabética y amputaciones no traumáticas. En el análisis descriptivo del estudio eControl Met+, había solo 4 casos de eventos adversos metabólicos (que incluyen códigos diagnósticos de hipoglucemia, descompensación aguda por hipoglucemia o cetoacidosis diabética) todos entre los pacientes en tratamiento con metformina en combinación con iSGLT-2. Mientras para las reacciones adversas musculo esqueléticas (definidas como códigos diagnósticos de fracturas y amputaciones no traumáticas) se observó el mismo número de casos para los grupos iSGLT-2 y iDPP-4 (57 casos) y un número menor de casos para grupo de sulfonilureas (48 casos). Según las notas de seguridad de la AEMPS, la canagliflozina incrementa el riesgo de amputaciones no traumáticas con una incidencia anual de amputación de miembros inferiores de 6,3 eventos/1.000 pacientes vs 3,4 eventos/1.000 pacientes-año para placebo [154]. Las reacciones adversas gastrointestinales (dolores de estómago, náusea o vómitos) observadas en nuestro análisis, en el grupo de iDPP-4, principalmente podrían ser como consecuencia del uso de metformina. Según el ensayo clínico aleatorizado de Goldstein et al. los autores, no observaron aumento estadísticamente significativo de la incidencia de estos eventos adversos entre la metformina sola vs metformina en combinación con iDPP-4 [155].

Los estudios han demostrado anteriormente que lograr una mejor adherencia se asocia con un mejor control glucémico [156], pero muchos factores podrían influir en la adherencia y la persistencia del tratamiento. El paciente es el principal impulsor de la adherencia al tratamiento y puede verse influenciado tanto por la eficacia como por la tolerabilidad al tratamiento; un sujeto que experimenta efectos secundarios no deseados de la medicación tiene menor probabilidad de tomar la medicación recetada [139]. Un estudio del Reino Unido observó que los efectos secundarios gastrointestinales, la hipoglucemia, el cambio de peso y la eficacia del tratamiento eran los factores más importantes que determinaban las preferencias de los pacientes por los fármacos antidiabéticos orales [157]. Las SU tienen buena eficacia pero debido a su mecanismo de actuación a menudo provocan hipoglucemias que podría explicar la mala adherencia y persistencia observada en este grupo en comparación con resto de combinaciones con metformina. Estos resultados fueron observados en un estudio en Suecia donde las personas que experimentaban hipoglucemia clasificadas como moderadas o severas, se asociaban con peor adherencia entre las personas con DM2 y tratamiento combinado de metformina y sulfonilureas [158]. Asimismo, estas personas tenían mejor control glucémico comparando con las personas con hipoglucemias leves (media HbA1c 7,0% versus 7,3%, respectivamente) [158].

En el estudio eControl Met+, la eficacia en combinación con la reducción de peso podría ser la razón de una buena adherencia y persistencia entre los usuarios de iSGLT-2 y iDPP-4 donde la adición de iSGLT-2 o iDPP-4 a la metformina se asoció con una mayor reducción de peso (3,47 kg y 1,21 kg, respectivamente). Estudios previos han demostrado que la presencia de determinadas afecciones, como depresión y trastornos mentales, antes de la prescripción del primer fármaco antidiabético se asocia con la no persistencia del tratamiento antidiabético [159]. En nuestro estudio, la menor persistencia y adherencia se observó entre los usuarios de SU; sin embargo, al inicio del estudio, estos usuarios tenían menos comorbilidades de trastornos mentales que los usuarios incluidos en los otros grupos de tratamiento.

La adherencia al tratamiento antidiabético sigue siendo una cuestión importante para los pacientes y los profesionales sanitarios y es un indicador clave del control de la DM2 [160]. Lograr una buena adherencia al tratamiento antidiabético es crucial para alcanzar los objetivos del tratamiento y depende de muchos factores que se podrían clasificar en tres categorías: factores relacionados con el paciente, relacionados con el

tratamiento y relacionados con la atención médica [161]. Es importante identificar la mala adherencia y sus factores precozmente en todos los pacientes en tratamiento antidiabético. Especialmente identificación temprana de la mala adherencia y sus factores se debe hacer entre los pacientes mal controlados que inician terapia combinada con metformina, ya que estos pacientes de base son más complejos, con un fracaso terapéutico inicial y habrá que actuar rápido con el objetivo de mantener el control sobre la enfermedad.

5.7 Riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca, mortalidad por cualquier causa y otros eventos cardiovasculares-renales en personas con DM2 que iniciaban un tratamiento hipoglucemiante con un iSGLT-2

Desde la primera comercialización de la dapagliflozina en España en 2013, posteriormente la comercialización de canagliflozina y empagliflozina en 2015 y la última comercialización de ertugliflozina en 2019, los iSGLT-2 han causado importantes cambios y avances en el manejo terapéutico de la DM2 en nivel nacional y mundial. La combinación de un nuevo mecanismo de actuación por la inhibición de transportador SGLT-2 a nivel de riñón, produciendo glucosuria, pérdida calórica (reducción de peso), reducción de presión arterial y un efecto neutro sobre las hipoglucemias, habían posicionado estos fármacos como una alternativa importante y segura en el tratamiento de la DM2 en los últimos ocho años. Solo en Cataluña, según resultados del estudio recientemente publicado con la base de datos SIDIAP para el periodo 2014-2018, el uso de este grupo de fármacos incremento considerablemente (5,5%) en el último año de observación [98], independientemente de la presencia de diferentes restricciones de prescripción en vigor en aquel momento [162]. Por ejemplo en las pautas de armonización del ICS de 2017, los iSGLT-2 se recomendaban exclusivamente como terapia combinada y solo en determinadas situaciones clínicas o en pacientes con contraindicación en el resto de tratamientos [163]. Desde la retirada de rosiglitazona por evidencias del incremento de riesgo cardiovascular, la evaluación de la seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos no insulínicos se estableció como requisito por las agencias reguladoras. Como consecuencia a estos requerimientos en los últimos años se realizaron diferentes ensayos clínicos de gran tamaño muestral para demostrar la seguridad cardiovascular de los iSGLT-2.

El análisis de seguridad cardiovascular-renal de los 25.834 sujetos con DM2 (*CVD-Real Catalonia*) en tratamiento antidiabético con la base de datos SIDIAP mostró una reducción en el riesgo relativo de insuficiencia cardíaca entre los usuarios que iniciaron iSGLT-2. Entre otros resultados importantes, se observaron reducciones en el riesgo relativo para la mortalidad por todas las causas, enfermedad renal crónica, MACE (Major adverse cardiovascular events/eventos cardiovasculares graves) modificado y muerte por todas las causas o insuficiencia cardíaca comparando con las personas que iniciaron otros hipoglucemiantes (*oGLD other Glucose-Lowering Drugs*). Para el evento cerebrovascular no fatal, el evento cerebrovascular isquémico y la fibrilación auricular, se observó una tasa de incidencia más baja de eventos entre los usuarios de iSGLT-2, pero sin diferencias significativas en comparación con los usuarios de oGLD.

Recientemente, se publicaron diferentes estudios observacionales similares al estudio nuestro-*CVD-Real Catalonia*, con macro datos de la práctica clínica real de diferentes países [164–167]. Comparando las características basales con esos estudios, nuestros pacientes con DM2 eran ligeramente mayores en comparación con *CVD-REAL 1* y *2* [165,167], y similares a *CVD-REAL Nordic* [165], así como los ensayos clínicos *EMPA-REG OUTCOME* [80], Programa *CANVAS* [82] y *DECLARE-TIMI 58* [83]. Se observó que el 27% de nuestros sujetos tenían un registro previo de enfermedad CV establecida, que es alto en comparación con el estudio *CVD-REAL 1* (13%) [164], pero similar a *CVD-REAL Nordic* (25%) y *CVD- REAL 2* (26%) [165,166]. La dapagliflozina, en nuestro estudio, tuvo el tiempo de exposición más largo (52%) del tiempo de exposición total, el tiempo de exposición de este fármaco fue mayor en el estudio *CVD-REAL 2* [166] y *CVD-REAL Nordic* (75% y 94%, respectivamente) [165].

En cuanto a las variables principales de estudio, la insuficiencia cardíaca es una complicación común asociada con la muerte CV entre las personas con DM2 [134]. En el ensayo clínico *DECLARE-TIMI 58* [83] y los estudios con macro datos publicados anteriormente, *CVD-REAL Nordic* y *CVD-REAL 2* [165,166], la dapagliflozina reducía las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un amplio espectro de sujetos con DM2 y alto riesgo CV; además reducía la muerte CV y la mortalidad por todas las causas. La frecuencia de insuficiencia cardíaca en el estudio actual fue del 5,5%, similar a los 5% observados en el estudio *CVD-REAL Nordic* [165]. La reducción del riesgo relativo fue del 41% para la insuficiencia cardíaca en nuestro análisis, ligeramente

superior a la reducción observada (30%) en el *CVD-REAL Nordic* [165]. Estas diferencias pueden deberse a que nuestro estudio no tenía fuentes de datos disponibles donde se registran los ingresos hospitalarios. Además, tuvimos una mayor exposición a la empagliflozina en comparación con el estudio *CVD-REAL Nordic*. La empagliflozina en los ensayos clínicos demuestra una mayor reducción del riesgo relativo de insuficiencia cardíaca que la dapagliflozina [80,168].

Los usuarios que iniciaron tratamiento con iSGLT-2 en nuestro estudio tuvieron 68 eventos relacionados con la mortalidad por todas las causas en comparación con los 197 eventos en el grupo de oGLD, con una reducción del riesgo del 59%. Estos resultados fueron ligeramente superiores, pero en consonancia con los otros estudios con macro datos, *CVD-REAL* (51%), *CVD-REAL Nordic* (49%) y *CVD-REAL 2* (49%) [164,165,166]. En un meta-análisis de 97 ensayos clínicos aleatorizados se observó una reducción similar pero menor para esta variable a favor de iSGLT-2 en comparación con los grupos de control (HR, 0,80 [CrIs (credible intervals) 95%, 0,71 a 0,89] [169]. Otra meta-análisis con 25 ensayos clínicos aleatorizados, observó que los iSGLT-2 reducen significativamente la mortalidad por todas las causas, especialmente como terapia adicional [170].

Los resultados del estudio *CVD-Real Catalonia* muestran que el riesgo de un evento de enfermedad renal crónica después del inicio con iSGLT-2 fue de un 34% menor que en el grupo de oGLD. El efecto combinado de los iSGLT-2 de estabilizar el filtrado glomerular, reducir la fibrosis tubulointersticial y mejorar los factores de riesgo de enfermedad renal explica la menor incidencia y progresión de la albuminuria en personas con diabetes [171]. Se observaron resultados similares en los ensayos clínicos, *CREDENCE* con 34% [172], *DECLARE-TIMI 58* con 24% [173] y *EMPA-REG OUTCOME* con 39% [174]. En estudios con macro datos de mundo real, *CVD-REAL 3* confirmó que el uso de iSGLT2 se asoció con una tasa más lenta de deterioro de la función renal y un menor riesgo de eventos renales clínicamente significativos (50%) en comparación con el uso de oGLD [167]. Estas diferencias se debieron presumiblemente a la conformación variable de los resultados, es decir, función de filtración renal basal, albuminuria, relación albúmina-creatinina, duplicación de creatinina, enfermedad renal en etapa terminal (diálisis, trasplante o filtrado glomerular sostenido de <15 mL por minuto por 1,73 m²), terapia de reemplazo renal o muerte renal; además de la variabilidad de la población estudiada.

En relación a la variable combinada, muerte por todas las causas o insuficiencia cardíaca, el inicio con tratamiento iSGLT-2 se asoció con un menor riesgo de estos eventos (45%), lo que está en concordancia con los estudios *CVD-REAL 1* (46%) y *CVD-REAL 2* (40%) [164,166]. Se encontraron resultados similares en una meta-análisis con una reducción del 38% para la insuficiencia cardíaca [169].

El uso de los iSGLT-2 se asoció con un menor riesgo de MACE en comparación con los otros fármacos antidiabéticos (*other glucose lowering drugs-oGLD*) en una magnitud idéntica observada en los estudios *EMPA-REG OUTCOME* y *CANVAS* (14%), en *CVD-REAL Nordic*, la reducción fue de 22 % y, en el presente estudio, del 38%. Esta diferencia puede ser consecuencia de tener un mayor número de eventos, ya que, en ausencia de datos sobre muerte CV, se modificó la variable *MACE* cambiando la muerte CV por muerte por cualquier causa. A pesar de la modificación de la definición de *MACE*, nuestros resultados están en línea con los estudios mencionados y con un meta-análisis recientemente publicado de 37 ensayos clínicos aleatorizados en los que iSGLT-2 redujo significativamente la incidencia de *MACE* [170].

Este análisis es importante debido a su gran número de sujetos incluidos y la representatividad de la población diabética [165]. Además, incluye datos de la práctica clínica real de una región mediterránea donde se espera que la prevalencia de factores de riesgo CV y enfermedad CV en sujetos con DM2 sean diferentes de los sujetos del norte de Europa o de EE. UU. [175].

Los iSGLT-2 son nuevos agentes terapéuticos aprobados para tratamiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, enfermedad renal crónica y protección cardiovascular en sujetos con alto riesgo con DM2 [176]. Un meta-análisis recientemente publicado con 8 ensayos clínicos aleatorizados y total de 59747 participantes incluidos con o sin DM2, los iSGLT-2 mejoraron los eventos cardiovasculares y renales, independientemente de la presencia de DM2, insuficiencia cardíaca y/o enfermedad renal crónica [177]. No se conoce exactamente el mecanismo de actuación de protección cardio-renal. Sin embargo existen varias hipótesis, como por ejemplo, actuación de los iSGLT-2 sobre los túbulos proximales en nivel de riñón, frenando la reabsorción de glucosa y sodio, efecto diurético, o incluso efecto de “cuasi ayuno” como consecuencia de la glucosuria, induce la lipólisis en el tejido adiposo con la posterior generación de cuerpos cetónicos, como el β -hidroxibutirato [178]. En

relación a las variables de seguridad, no se observaron asociaciones de mayor riesgo de hipoglucemias o amputaciones. En toda la cohorte de participantes, había 0,23% de casos de cetoacidosis diabética o 3,3 % casos de infecciones genitales entre los pacientes tratados con iSGLT-2. El papel terapéutico de este grupo de fármacos cambiara en el futuro con la ampliación de las indicaciones para otros pacientes además de los que padecen de la DM2. Con el aumento de la población de posibles usuarios es de esperar que aumentaran los efectos adversos de estos fármacos, cuya identificación, manejo y prevención dependerá directamente del entrenamiento de los profesionales y correcta educación de los pacientes.

5.8 Las combinaciones con metformina y su futuro en el manejo de la DM2

La metformina solo o en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes se está utilizando en más de 200 millones de pacientes diabéticos en todo el mundo [179]. En los últimos años, especialmente desde el 2018, la evidencia acumulada sobre la eficacia y seguridad (CVOTs/*CardioVascular Outcome Trials*) de las combinaciones con metformina de diferentes ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales con macro datos de práctica clínica real indujeron modificaciones en las guías para el manejo terapéutico de la DM2. Para los médicos con una limitada experiencia en tratamiento de la DM2 esto está provocando una cierta confusión ya que a la hora de elegir la combinación de fármacos más adecuada hay que tener en cuenta diferentes consideraciones como: las características clínicas de los usuarios, las evidencias clínicas sobre la eficacia y seguridad de los fármacos, guías terapéuticas, costes, pero también y las restricciones/limitaciones locales de prescripción. Actualmente, según el algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM2 de la redGDPS (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud), la doble terapia con la metformina (iDPP4, iSGLT2, Pio o SU) se tiene que considerar como primera elección en caso de pacientes asintomáticos con una HbA1c basal >9%. En el caso de pacientes con diagnóstico reciente y una HbA1c basal entre 7-9% se tiene que iniciar doble terapia con metformina solo en caso de fracaso de tratamiento inicial con metformina sola. Los pacientes con una HbA1c <7% previamente tratados únicamente con medidas no farmacológicas se tiene que iniciar doble terapia con metformina solo en caso de fracaso previo de medidas no farmacológicas o metformina sola [129].

La terapia combinada de metformina y iSGLT-2 se tiene que considerar como primera elección en caso de enfermedad CV establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica con filtrado glomerular entre 30 y 59 mL por minuto por 1,73 m² o CAC > 30 mg/g. La combinación de metformina e iDPP-4, se tiene que considerar como primera elección en personas mayores de 75 años o con fragilidad después de fracaso con metformina inicial. En el caso de personas con obesidad (IMC > 35 kg/m²) la terapia combinada de metformina y iSGLT-2 se tiene que considerar como segunda elección después de fracaso con metformina [129]. Según la última versión 3 (de 21 de abril 2021) de las pautas de armonización de ICS, la combinación de metformina con iSGLT-2 o iDPP-4 se recomienda solo en caso de fracaso terapéutico con metformina o

si existe contraindicación de uso de metformina en combinación con sulfonilurea según el perfil de paciente y presencia de comorbilidades. En este caso los iSGTL-2 se consideran alternativas terapéuticas priorizadas a las sulfonilureas. Si los iSGLT-2, no son adecuados para el perfil del paciente, se recomienda escoger el tratamiento en función de las comorbilidades del paciente [180]. Como se puede ver y comparar con las versiones anteriores de las pautas de armonización, la intención es “racionalizar” el tratamiento antidiabético desde el punto de vista económico priorizando la utilización de fármacos más económicos en función del coste de sus DDD, pero salvo para la metformina es discutible que eso sea lo más coste-efectivo [161]. La selección del tratamiento antidiabético basándose principalmente en el coste es otro de los pilares del paradigma de simplificación clínica de la DM2 cuyo objetivo principal es control glucémico. El uso preferente de fármacos más económicos como las SU, en relación con los otros fármacos antidiabéticos puede ser una mala estrategia a largo plazo, ya que estos fármacos se asocian con mayor riesgo de hipoglucemias y aumento de peso. Los gastos directos e indirectos que se produce como consecuencia de manejo de estos problemas son más elevados y además podrían favorecer otras complicaciones de salud. Todo esto también influye a la adherencia al tratamiento, los pacientes que han experimentado reacciones adversas tienden ser menos adherentes, que también podría perjudicar el manejo terapéutico con otros fármacos antidiabéticos en futuro [181]. Sabemos que la DM2 es una enfermedad metabólica compleja cuyo manejo terapéutico debe ser individualizado en función de las características clínicas de los pacientes, eficacia y la seguridad. El efecto de protección cardio-renal, reducción del peso, efectos adversos, la complejidad del tratamiento, efectos sobre otras enfermedades como cáncer, complicaciones de la diabetes, se debe considerar en la selección de la combinación más adecuada también. Tener en cuenta las características ómicas, genéticas, fenotípicas de diferentes subgrupos de DM2 y escoger el tratamiento en función de estas características es el futuro del manejo de la DM2. El panorama completo de la medicina de precisión de la DM2 incluye diagnósticos de precisión, prevención de precisión, tratamiento de precisión, pronósticos de precisión y monitoreo de precisión. Diferentes cohortes ya han comprobado existencia de al menos cinco subgrupos de DM2: diabetes autoinmune grave (SAID); diabetes grave por deficiencia de insulina (SIDD); diabetes severa resistente a la insulina (SIRD); diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD); diabetes leve relacionada con la edad (MARD). Estos subgrupos se ha visto que tienen diferentes características clínicas, progresión y

complicaciones [182]. Aunque actualmente faltan ensayos clínicos aleatorizados para demostrar la utilidad de los posibles conceptos para futuras implicaciones de las nuevas subcategorías de la diabetes en selección más precisa del tratamiento, ya se están generando diferentes hipótesis sobre su utilidad. Por ejemplo, una de las hipótesis es que los pacientes con SAID necesitarían introducción temprana de la insulina debido a la autoinmunidad y deficiencia a la insulina, mientras que los pacientes con SIDD se beneficiarían más con un tratamiento inicial con iDPP-4 o si el coste de los fármacos lo impide, iniciar el tratamiento antidiabético con una SU. Los sujetos con SIRD o MOD diabetes se beneficiarían más de fármacos que reducen peso o tienen efecto cardiovascular protector (iSGLT-2, GLP-1RA) debido a la alta prevalencia de la obesidad, enfermedades cardiovasculares-renales en este subgrupo de DM2. Por otro lado para los pacientes con MARD se deberían evitar fármacos que reducen peso o sarcopenia, ya que estos pacientes de entrada son mayores, con un IMC baja [183]. A pesar de estos conocimientos sobre la heterogeneidad fisiopatológica de la DM2, descubiertos en los últimos años, las guías terapéuticas todavía no se posicionan sobre estos avances [169,184]. La **Figura 1** resume posibles futuras implicaciones de la diabetología de precisión basada en nuevos subgrupos de diabetes.

Figura 1. Posibles futuras implicaciones de la diabetología de precisión basada en nuevos subgrupos de diabetes

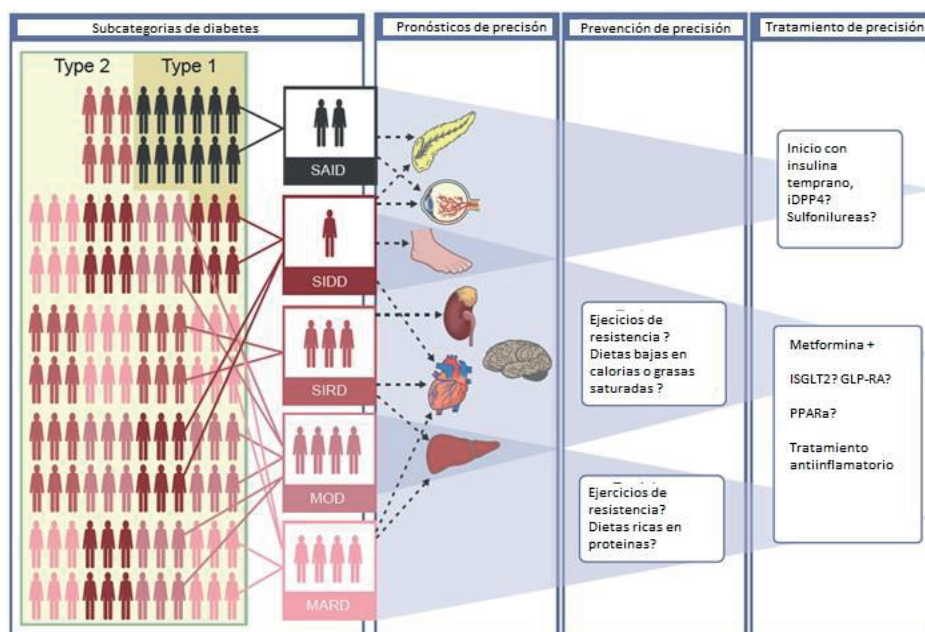


Imagen adaptada de artículo Herder and Roden (2022) Diabetologia DOI 10.1007/s00125-021-05625-x © The Authors 2021. Distributed under the terms of the CC BY 4.0 Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

5.9 Limitaciones

Los estudios observacionales con macro datos recogidos de la práctica clínica real, tienen sus limitaciones. Una de sus limitaciones es la ausencia o falta de disponibilidad de algunos datos en el momento de inclusión o durante el seguimiento. Esta limitación puede ser un sesgo de confusión por lo que requiere realización de diferentes medidas metodológicas y estadísticas. En concreto para el estudio eControl Met +, se incluyeron solo los usuarios que tenían datos basales para las variables principales, edad, sexo, peso y HbA1c. Por otro lado, durante el seguimiento, se hicieron dos análisis diferentes, un análisis para los sujetos con datos completos durante el seguimiento y otro análisis utilizando la técnica de imputación de datos faltantes (*missings imputation*). El análisis de sensibilidad mostró que los resultados utilizando la técnica de imputación de datos faltantes eran comparables e iban en la misma dirección, con los resultados obtenidos utilizando solo casos completos.

Otra limitación de este tipo de estudios es la posibilidad de sesgos de indicación, o sesgo de confusión por la severidad de la enfermedad. Para disminuir este sesgo, se utilizó otra técnica estadística llamada apareamiento por “*propensity score*”. Con esta técnica se aparean sujetos con similares características basales para algunas variables de interés según criterio clínico, y de esta manera se crearon grupos bien balanceados que permite minimizar la posibilidad de este tipo de sesgo pero no lo eliminarla por completo. La única manera de eliminar este tipo de sesgo por completo es utilizando la aleatorización, únicamente posible en caso de un ensayo clínico aleatorizado. El tiempo de seguimiento en la cohorte Met +, era diferente para cada grupo de fármacos. Esto ocurrió debido que los iSGLT-2 se comercializaron mucho más tarde que el resto de fármacos (iDPP-4 o SU). Sin embargo, con el apareamiento por “*propensity score*” se utilizó la variable, año de inclusión que nos permitió disminuir el efecto de este posible sesgo. En el apareamiento por “*propensity score*” no se utilizó la variable IMC, ya que la calidad de recogida de este dato en la base de datos SIDIAP es escasa, y no forma parte de los objetivos de estudio. A pesar de no utilizar esta variable, se obtuvieron grupos bien balanceados para el peso e IMC.

Otra limitación, como consecuencia de utilización de la técnica de apareamiento por “*propensity score*”, es la restricción de la posible población para encontrar posibles eventos adversos de interés. Se crearon grupos bien apareados, los sujetos que no se

podían aparearse se excluyeron del análisis, de esta manera se redujo la muestra y con esto el número de eventos adversos. También la naturaleza retrospectiva del estudio impide explicar el motivo de la interrupción del tratamiento, por lo que no podemos discernir si las diferencias en la adherencia podrían deberse al fármaco en sí, al riesgo de eventos adversos, al número de comprimidos por día o al uso de combinaciones de dosis fijas disponibles. Además, este es un estudio observacional; por tanto, muestra asociaciones pero no permite establecer una relación causal que sea exclusiva de los ensayos clínicos aleatorizados.

Para el análisis de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad por cualquier causa y otros eventos cardiovasculares-renales en personas con DM2 que iniciaban un tratamiento hipoglucemiante con un iSGLT-2 se utilizaron técnicas estadísticas sólidas para disminuir los sesgos previamente descritos como utilización de apareamiento por puntaje de propensión o análisis de sensibilidad entre los casos completos vs imputación de datos faltantes.

Una limitación importante en este análisis fue la falta de información específica relacionada con la mortalidad cardiovascular. La base de datos SIDIAP no existen datos de mortalidad específica, por lo que no se podía estimar la incidencia de eventos adversos graves cardiovasculares (MACE- *major adverse cardiovascular events*) que según la definición incluye la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, se observaron resultados que iban en la misma dirección comparando con estudios similares de otros países.

Debido a la comercialización reciente de los iSGLT-2, en este análisis también existía el sesgo de inmortalidad. Dado que el uso de iSGLT-2 en entornos del mundo real es todavía relativamente reciente; por lo tanto, se necesitarán análisis de períodos más largos para evaluar si los efectos positivos de iSGLT-2 se mantienen en el tiempo. En nuestro estudio el grupo comparador fue el de oGLD, existía la posibilidad de un “sesgo de tiempo inmortal”, que ocurre cuando dos grupos de sujetos se forman jerárquicamente dentro de un intervalo de tiempo. Sin embargo, el nuevo diseño de episodios de usuario combinado con el emparejamiento de puntajes de propensión para la fecha de inclusión y el tiempo desde iniciación de tratamiento, eliminó la posibilidad de este sesgo.

Finalmente otra limitación de este análisis es la falta de datos socio-económicos o variables relacionadas con los estilos de vida y dieta. Es conocido que estas variables varían entre diferentes países y pueden influir sobre los eventos cardiovasculares.

5.10. Fortalezas

La principal fortaleza de estos 2 o dos? análisis es la disponibilidad de gran número de sujetos incluidos y una muestra representativa de base poblacional (la información SIDIAP proviene del ICS, que gestiona más del 76% de la población catalana) de atención primaria. Por ese motivo, los 2 análisis tienen grande validez externa ya que representan la práctica clínica habitual.

Otras fortalezas de estos 2 análisis son la utilización de diferentes estrategias metodológicas y herramientas estadísticas previamente descritas como: *propensity score matching*, *multiple imputation for missing data analysis*, *intention to treat approach*, o diseño en el análisis 2 donde cada paciente podía contribuir con más de un episodio de inicio de nuevo tratamiento, se han podido disminuir algunos posibles sesgos inherentes para los estudios observacionales con macro datos.

6. Conclusiones

Objetivo principal

La proporción de pacientes que alcanzan una reducción de la HbA1c de al menos 0,5% entre los tres grupos (iDPP-4+met, iSGLT-2+met, SU+met) fue similar. Sin embargo, el objetivo reducción del peso de al menos 3% y objetivo combinado (una reducción de la HbA1c $\geq 0,5\%$, una reducción del peso $\geq 3\%$) se observó mayoritariamente entre los sujetos que iniciaron tratamiento combinado de iSGLT2 y metformina.

Objetivos secundarios

1. La reducción de la HbA1c fue similar entre los tres grupos, en promedio: 1,28%, 1,29% y 1,26% para iDPP-4, iSGLT-2 y SU, respectivamente. La reducción del peso corporal fue mayor para grupo iSGLT2 en combinación con metformina (en promedio - 3,47 kg).

2. Los usuarios que iniciaban tratamiento combinado con iSGLT2 y metformina, eran más jóvenes, con una duración de la DM2 más larga y con un peor perfil de comorbilidades, principalmente enfermedad cardiovascular comparando con los grupos iDPP4 o SU.

3. La reducción media de la presión arterial sistólica fue a favor en los pacientes en tratamiento con iSGLT-2 en comparación con iDPP4 o SU. Se observaron pequeñas diferencias numéricas, aunque estadísticamente significativas, como el aumento del colesterol HDL con iSGLT-2, mayor descenso del colesterol total y LDL con iDPP4 y SU, y mayor descenso de triglicéridos con iSGLT-2 y SU.

4. Los usuarios que iniciaron doble terapia de iSGLT-2 y metformina tuvieron mayor porcentaje (68,7%) de buena adherencia de (MPR > 0,8), comparando con los el resto de grupos.

5. La mayor persistencia durante el primer año de tratamiento fue observada entre los de los usuarios de iDPP-4 (79,9%), y la peor entre los usuarios de SU y metformina (67,9%). El riesgo de interrupción del tratamiento entre los usuarios de iSGLT-2 y SU en comparación con los usuarios de iDPP-4 durante el período de seguimiento fue 43% y 60% mayor, respectivamente.

6. Se observaron diferencias significativas para el sexo, grupos de edad, duración de diabetes, IMC, comorbilidades (excepto dislipidemia), para los usuarios de cada cohorte que no lograron buen control glucémico ($HbA1c < 7\%$) al final de seguimiento. Los pacientes del grupo iSGLT-2 y metformina que no lograron buen control glucémico eran más complejos en términos de comorbilidades basales comparando con el resto de grupos.

7. El objetivo combinado de estudio (reducción de la $HbA1c \leq 0,5\%$ y una reducción del peso $\geq 3\%$) se logró principalmente entre las mujeres, aquellas personas con una menor duración de la DM2, mayor valor promedio de $HbA1c$ e IMC independientemente del tratamiento combinado que habían iniciado.

Objetivos secundarios de seguridad:

1. Los eventos adversos observados con más frecuencia fueron alteraciones gastrointestinales y urogenitales. Se observaron porcentualmente más eventos adversos urogenitales, metabólicos y dermatológicos en el grupo iSGLT-2 y eventos gastrointestinales más frecuentes en el grupo iDPP-4 pero sin diferencias significativas.

Objetivos relacionados con los eventos cardiovasculares/renales y de mortalidad por cualquier causa en pacientes con DM2 que inician tratamiento con iSGLT2:

1. Los sujetos que iniciaron tratamiento con iSGLT2 se asociaban con un menor riesgo de insuficiencia cardíaca, mortalidad por cualquier causa y eventos renales en comparación con los sujetos que iniciaron tratamiento con otros fármacos hipoglucemiantes.

8. Bibliografía

1. Bilous R, Donnelly R, Idris I. Handbook of diabetes. John Wiley & Sons; 2021.
2. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes de la FID 2019 [Internet]. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* [Internet]. Springer; 2012;55:88–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-011-2336-9>
4. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774–9.
5. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. Diabetes India; 2017;11:73–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.06.017>
6. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol Metab* [Internet]. American Physiological Society Bethesda, MD; 1993;265:E380–91. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1993.265.3.E380>
7. Amanat S, Ghahri S, Dianatinasab A, Fararouei M, Dianatinasab M. Exercise and Type 2 Diabetes. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2020. p. 91–105. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-1792-1_6
8. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. Wiley Online Library; 2016;32:51–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.2660>
9. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in Response to Exercise

in Humans With and Without Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Oxford University Press; 2015;100:E453–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-2416>

10. Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernández-Quintela A, Martínez J, et al. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *Int J Mol Sci* [Internet]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2017;18:1770. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/8/1770>

11. Osama A, Shehab A. Psychological wellbeing and biochemical modulation in response to weight loss in obese type 2 diabetes patients. *Afr Health Sci* [Internet]. 2015;15:503. Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/117569>

12. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Resistencia a la Insulina y la prediabetes [Internet]. U.S. Dep. Heal. Serv. 2020. p. 1–5. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es/resistencia-insulina-prediabetes>

13. Lebovitz H. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. © Johann Ambrosius Barth; 2001;109:S135–48. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2001-18576>

14. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev* [Internet]. American Physiological Society Bethesda, MD; 2018;98:2133–223. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00063.2017>

15. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2009;302:179. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.976>

16. Guilherme A, Virbasius J V, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2008;9:367–77. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrm2391>

17. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* [Internet]. Am Soc Clin Investig; 2005;115:1111–9. Available from:

<http://www.jci.org/articles/view/25102>

18. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2006;444:860–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature05485>

19. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* [Internet]. Springer; 2003;46:1594–603. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-003-1228-z>

20. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* [Internet]. Elsevier; 2012;38:183–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363611002266>

21. Sparsø T, Grarup N, Andreasen C, Albrechtsen A, Holmkvist J, Andersen G, et al. Combined analysis of 19 common validated type 2 diabetes susceptibility gene variants shows moderate discriminative value and no evidence of gene–gene interaction. *Diabetologia* [Internet]. Springer; 2009;52:1308–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-009-1362-3>

22. Grant SFA. The TCF7L2 Locus: A Genetic Window Into the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. Am Diabetes Assoc; 2019;42:1624–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dci19-0001>

23. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* [Internet]. Springer; 1992;35:595–601. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00400248>

24. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2008;300:2886. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2008.886>

25. da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier; 2016;117:48–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822716300808>

26. Of S, Care diabetes M. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabet Retin.* 2010;40:1–36.
27. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. Elsevier; 2020;31:287–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043276020300072>
28. Lynch SK, Abràmoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res* [Internet]. 2017;139:101–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.003>
29. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* [Internet]. *Diabetologia*; 2018;61:1902–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-018-4692-1>
30. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;1:15018. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201518>
31. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;7:573–83. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2011.137>
32. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev* [Internet]. American Physiological Society Bethesda, MD; 2013;93:137–88. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00045.2011>
33. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. Mass Medical Soc; 1998;339:229–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199807233390404>
34. Rai V, Agrawal DK. Pathogenesis of the Plaque Vulnerability in Diabetes Mellitus. *Mech Vasc Defects Diabetes Mellit* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 95–107. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-60324-7_4

35. Boudina S, Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation* [Internet]. Am Heart Assoc; 2007;115:3213–23. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597>
36. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier; 1972;30:595–602. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002914972905954>
37. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* [Internet]. Wiley Online Library; 2010;27:977–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2010.03073.x>
38. Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. American Lung Association; 1979;120:973–83.
39. Kodolova IM, Lysenko L V, Saltykov BB. [Changes in the lungs in diabetes mellitus]. *Arkh Patol* [Internet]. 1982;44:35–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7125937>
40. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus Induces a Thickening of the Pulmonary Basal Lamina. *Respiration* [Internet]. Karger Publishers; 1999;66:14–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/29331>
41. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* [Internet]. Elsevier; 2015;62:S47–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827814009337>
42. Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, et al. Diabetes and Risk of Parkinson’s Disease. *Diabetes Care* [Internet]. Am Diabetes Assoc; 2011;34:910–5. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/34/4/910/38810/Diabetes-and-Risk-of-Parkinson-s-Disease>
43. Jayaraman A, Pike CJ. Alzheimer’s Disease and Type 2 Diabetes: Multiple Mechanisms Contribute to Interactions. *Curr Diab Rep* [Internet]. Springer;

- 2014;14:476. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-014-0476-2>
44. Xue M, Xu W, Ou Y-N, Cao X-P, Tan M-S, Tan L, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* [Internet]. Elsevier; 2019;55:100944. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163719300157>
45. Zhang Z, Zhou Y, Zhao H, Xu J, Yang X. Association Between Pathophysiological Mechanisms of Diabetic Retinopathy and Parkinson's Disease. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. Springer; 2020;1–11. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10571-020-00953-9>
46. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. © Georg Thieme Verlag KG; 2016;124:263–75. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-100910>
47. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a Risk Factor for Cancer Progression. *Diabetes Metab J* [Internet]. Korean Diabetes Association; 2014;38:330. Available from: <http://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2014.38.5.330>
48. Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, Yu Y, Li R, et al. Hyperglycemia, a Neglected Factor during Cancer Progression. *Biomed Res Int* [Internet]. Hindawi; 2014;2014:1–10. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/461917/>
49. Bonnefond A, Froguel P. Clustering for a better prediction of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2021;17:193–4. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41574-021-00475-4>
50. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:361–9.
51. Li L, Cheng W-Y, Glicksberg BS, Gottesman O, Tamler R, Chen R, et al. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. *Sci Transl Med* [Internet]. American Association for the Advancement of Science; 2015;7:311ra174-311ra174. Available from:

52. Blind E, Janssen H, Dunder K, de Graeff PA. The European Medicines Agency's approval of new medicines for type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2018;20:2059–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.13349>
53. Mata-Cases M, Mauricio D, Vinagre I, Morros R, Hermosilla E, Fina F, et al. Treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetic patients in a primary care population database in a Mediterranean area (Catalonia, Spain). *J Diabetes Metab*. 2014;5. <https://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.aaa9364>
54. Olafsdottir E, Andersson DKG, Dedorsson I, Stefánsson E. The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* [Internet]. Wiley Online Library; 2014;92:133–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12095>
55. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Elsevier; 2014;142:85.e1-85.e10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775313007495>
56. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. Elsevier; 2009;19:596–603. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475309001653>
57. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clin diabetes a Publ Am Diabetes Assoc. American Diabetes Association*; 2017;35:5.
58. Inzucchi SE, Matthews DR. Response to Comments on Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes. Diabetes Care* [Internet]. Am Diabetes Assoc; 2015;38:e128–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc15-0812>
59. Cheng AYY, Lau DCW. The Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines—Raising the Bar and Setting Higher Standards! *Can J Diabetes* [Internet].

Elsevier; 2013;37:137–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499267113007090>

60. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2014;312:2668. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.15298>

61. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. *Diabetologia*; 2017;60:1586–93.

62. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602.

63. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). *Diabetes Care* 2012; 35: 252–258.

64. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. Wiley Online Library; 2017;19:473–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12854>

65. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* [Internet]. Open Medicine; 2011;5:e35-48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22046219>

66. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The Efficacy and Safety of DPP4 Inhibitors compared to Sulfonylureas as add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.05.025>

67. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. 2012;

68. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Staten M, et al. Rationale and Design of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). *Diabetes Care* [Internet]. 2013;36:2254 LP – 2261. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/8/2254.abstract>
69. Rollet J. GRADE : GLP-1 agonists , insulin more effective than other diabetes drugs [Internet]. 2022. p. 2021–3. Available from: <https://www.healio.com/news/endocrinology/20210629/grade-glp1-agonists-insulin-more-effective-than-other-diabetes-drugs>
70. Llave Gomero FJ. Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en Atención Primaria. *Med Fam.* 2008;08:133–47.
71. Abrahamson MJ. Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? Yes, They Continue to Serve Us Well! *Diabetes Care* [Internet]. *Am Diabetes Assoc*; 2015;38:166–9. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/38/1/166/37764/Should-Sulfonylureas-Remain-an-Acceptable-First>
72. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* [Internet]. *Wiley Online Library*; 2013;30:1160–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.12232>
73. Huelgas RG, Díez-Espino J, Formiga F, Tejedor JL, Mañas LR, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. Elsevier; 2013;140:134-e1.
74. Agencia Española de Medicamentos y Productos A. Utilización de Medicamentos Antidiabéticos en España durante el Periodo 2000-2014. *Inf Util Medicam.* 2015;1–8.
75. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. The Safety of Incretin-Based Therapies—Review of the Scientific Evidence. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. *Oxford University Press*; 2011;96:2027–31. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2011-0599>
76. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes. *JAMA* [Internet]. *American Medical Association*; 2007;298:194. Available

from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.2.194>

77. Scheen AJ. A review of gliptins for 2014. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. Taylor & Francis; 2015;16:43–62. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2015.978289>

78. Loiola PE. Inhibidores de la SGLT2. ¿Cuál es el lugar en terapéutica? *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria*. 2020;27:419–27.

78. Scheen AJ. Pharmacokinetic Characteristics and Clinical Efficacy of an SGLT2 Inhibitor Plus DPP-4 Inhibitor Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. Springer; 2017;56:703–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-016-0498-9>

80. 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.

81. Muskiet MHA, van Raalte DH, van Bommel EJ, Smits MM, Tonneijck L. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Elsevier; 2015;3:928–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858715004246>

82. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. Mass Medical Soc; 2017;377:644–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925>

83. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380:347–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389>

84. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachos B, Gómez-García A, Mauricio D. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care Diabetes*. England; 2021;15:588–95.

85. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Pautes per a l'

harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. 2016;1–18.

86. Frieden TR. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. Drazen JM, Harrington DP, McMurray JJV, Ware JH, Woodcock J, editors. *N Engl J Med* [Internet]. Mass Medical Soc; 2017;377:465–75. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1614394>

87. Zaccardi F, Davies MJ, Khunti K. The present and future scope of real-world evidence research in diabetes: What questions can and cannot be answered and what might be possible in the future? *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. Wiley Online Library; 2020;22:21–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13929>

88. Evans K. Real World Evidence: Can We Really Expect It to Have Much Influence? *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. Springer; 2019;6:43–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40801-019-0155-3>

89. Ramamoorthy A, Huang S. What Does It Take to Transform Real-World Data Into Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. Wiley Online Library; 2019;106:10–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1486>

90. Navigation S, Deliveries L, Deliveries L. Key Database Statistics Sentinel Distributed Database (SDD) Statistics Summary: 2000-2021 Distribution of Cumulative Enrollment of Members in the Sentinel Distributed Database [Internet]. 2021. p. 1–9. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org>

91. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, Del Mar Garcia-Gil M, Hermosilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: La historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:617–21.

92. Wilding J, Godec T, Khunti K, Pocock S, Fox R, Smeeth L, et al. Changes in HbA1c and weight, and treatment persistence, over the 18 months following initiation of second-line therapy in patients with type 2 diabetes: results from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. *BMC Med* [Internet]. BMC Medicine; 2018;16:116. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1085-8>

93. Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, Stringer F, Paul SK. Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41:69–78. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/41/1/69.abstract>
94. Khunti K, Godec TR, Medina J, Garcia-Alvarez L, Hiller J, Gomes MB, et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2018;20:389–99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.13083>
95. Thomsen RW, Baggesen LM, Søgaard M, Pedersen L, Nørrelund H, Buhl ES, et al. Early glycaemic control in metformin users receiving their first add-on therapy: a population-based study of 4,734 people with type 2 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2015;58:2247–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-015-3698-1>
96. Desai U, Kirson NY, Kim J, Khunti K, King S, Trieschman E, et al. Time to Treatment Intensification After Monotherapy Failure and Its Association With Subsequent Glycemic Control Among 93,515 Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41:2096–104. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc17-0662>
97. Wilkinson S, Williamson E, Pokrajac A, Fogarty D, Stirnadel-Farrant H, Smeeth L, et al. Comparative effects of sulphonylureas, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors added to metformin monotherapy: a propensity-score matched cohort study in UK primary care. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2020;22:847–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.13970>
98. Mata-Cases M, Vlachos B, Real J, Puig-Treserra R, Bundó M, Franch-Nadal J, et al. Trends in the Degree of Control and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes in a Primary Care Setting in Catalonia During 2007–2018. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. *Frontiers*; 2022;12:1884. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.810757/full>
99. Association AD. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards

of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020;43:S98–110. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc20-S009>

100. Martyn A. Type 2 diabetes in adults. [Internet]. *Nurs. Stand.* 2006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16623295>

101. Persson F, Bodegard J, Lahtela JT, Nyström T, Jørgensen ME, Jensen ML, et al. Different patterns of second-line treatment in type 2 diabetes after metformin monotherapy in Denmark, Finland, Norway and Sweden (D360 Nordic): A multinational observational study. *Endocrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2018;1:e00036. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/edm2.36>

102. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41:2669–701. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dci18-0033>

103. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. *Endocr Pract* [Internet]. 2016;22:84–113. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP151126.CS>

104. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: <scp>A</scp> systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. Wiley Online Library; 2018;20:113–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.13047>

105. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians; 2016;164:740. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M15-2650>

106. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME. Relationship of baseline HbA

1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* [Internet]. 2010;27:309–17. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2010.02941.x>

107. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical Inertia in People With Type 2 Diabetes: A retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* [Internet]. 2013;36:3411–7. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc13-0331>

108. Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Anaya SF, et al. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011;91:108–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822710005097>

109. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Gratacòs M, Mauricio D. Therapeutic Inertia: Still a Long Way to Go That Cannot Be Postponed. *Diabetes Spectr* [Internet]. 2020;33:50–7. Available from: <http://spectrum.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/ds19-0018>

110. Type 2 Diabetes in Adults. *Staged Diabetes Manag* [Internet]. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011. p. 77–137. Available from: <https://doi.org/10.1002/9781119950424.ch5>

111. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2021;15:31–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751991820301893>

112. Qian D, Zhang T, Zheng P, Liang Z, Wang S, Xie J, et al. Comparison of Oral Antidiabetic Drugs as Add-On Treatments in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: A Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther* [Internet]. Springer Healthcare; 2018;9:1945–58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0482-5>

113. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-

Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA [Internet]. 2016;316:313. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.9400>

114. Fundación redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS [Internet]. 2018. Available from: https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia DM2_web.pdf

115. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch-Nadal J, Pepió-Vilaubí JM, Saez M, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin* [Internet]. England; 2013;29:1495–502. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2013.833089>

116. Escalada J, Orozco-Beltran D, Morillas C, Alvarez-Guisasola F, Gomez-Peralta F, Mata-Cases M, et al. Attitudes towards insulin initiation in type 2 diabetes patients among healthcare providers: A survey research. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Ireland; 2016;122:46–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822716305034>

117. Watson L, Das R, Farquhar R, Langerman H, Barnett AH. Consequences of delaying treatment intensification in type 2 diabetes: evidence from a UK database. *Curr Med Res Opin* [Internet]. Taylor & Francis; 2016;32:1465–75. Available from: <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1157462>

118. Strain WD, Blüher M, Paldánus P. Clinical Inertia in Individualising Care for Diabetes: Is There Time to do More in Type 2 Diabetes? *Diabetes Ther* [Internet]. 2014;5:347–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0077-8>

119. Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2011;65:314–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-1241.2010.02544.x>

120. Brown SA, García AA, Brown A, Becker BJ, Conn VS, Ramírez G, et al. Biobehavioral determinants of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* [Internet]. 2016;99:1558–67. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399116301422>

121. Goldenberg RM. Choosing Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors, or Both, as Add-ons to Metformin: Patient Baseline Characteristics Are Crucial. *Clin Ther* [Internet]. 2017;39:2438–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291817310561>
122. DeFronzo RA, Ferrannini E, Schernthaner G, Hantel S, Elsasser U, Lee C, et al. Slope of change in HbA(1c) from baseline with empagliflozin compared with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol diabetes Metab*. 2018;1:e00016.
123. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124:499–508.
124. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. England; 2015;17:294–303.
125. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc*. United States; 2014;62:1252–62.
126. Care D, Suppl SS. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021;44:S111–24. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S009>
127. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. United States; 2021;44:S125–50. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S125/30445/10-Cardiovascular-Disease-and-Risk-Management
128. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487–93.

129. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* [Internet]. 2020;11:41–76. Available from: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
130. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. England; 2020;41:255–323.
131. Of S, Carediabetes M. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41:2045–7. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-su09>
132. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–13.
133. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010;375:2215–22.
134. Cavender MA, Steg PG, Smith SCJ, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. United States; 2015;132:923–31.
135. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. Mass Medical Soc; 2013;369:1317–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1307684>
136. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DCJ, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
137. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive

blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med. United States*; 2008;358:2560–72.

138. Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2009;121:94–107.

139. Cai J, Wang Y, Baser O, Xie L, Chow W. Comparative persistence and adherence with newer anti-hyperglycemic agents to treat patients with type 2 diabetes in the United States. *J Med Econ [Internet]*. Taylor & Francis; 2016;19:1175–86. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2016.1208208>

140. Haupt D, Weitoft GR, Nilsson JLG. Refill adherence to oral antihyperglycaemic drugs in Sweden. *Acta Diabetol [Internet]*. Springer; 2009;46:203–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00592-008-0076-1>

141. Bell KF, Cappell K, Liang M, Kong AM. Comparing Medication Adherence and Persistence Among Patients with Type 2 Diabetes Using Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors or Sulfonylureas. *Am Heal drug benefits [Internet]*. Engage Healthcare Communications, LLC; 2017;10:165–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28794821>

142. Bloomgarden ZT, Tunceli K, Liu J, Brodovicz KG, Mavros P, Engel SS, et al. Adherence, persistence, and treatment discontinuation with sitagliptin compared with sulfonylureas as add-ons to metformin: A retrospective cohort database study. *J Diabetes [Internet]*. Wiley Online Library; 2017;9:677–88. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1753-0407.12461>

143. Farr AM, Sheehan JJ, Curkendall SM, Smith DM, Johnston SS, Kalsekar I. Retrospective Analysis of Long-Term Adherence to and Persistence with DPP-4 Inhibitors in US Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther [Internet]*. Springer; 2014;31:1287–305. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-014-0171-3>

144. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Persistence to Treatment with Novel Antidiabetic Drugs (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors, and Glucagon-Like Peptide-1

Receptor Agonists) in People with Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Ther* [Internet]. Springer; 2018;9:2133–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13300-018-0483-4>

145. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, Zarotsky V, Rajpathak SN, Radican L, et al. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* [Internet]. Taylor & Francis; 2015;31:1283–96. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2015.1053048>

146. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2 and DPP-4 inhibitors as a second line therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. England; 2018;34:e2981.

147. Chen Z, Li G. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Compared with Sulfonylureas in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. Springer International Publishing; 2019;39:521–31.

148. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. Wiley Online Library; 2017;19:348–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12825>.

149. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. Wiley Online Library; 2016;18:783–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12670>.

150. Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, et al. Canagliflozin Provides Durable Glycemic Improvements and Body Weight Reduction Over 104 Weeks Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study. *Diabetes Care* [Internet]. Am Diabetes Assoc; 2015;38:355–64. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc13-2762>

151. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. Wiley Online Library; 2015;17:581–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.12459>.
152. Tejón M, Arroyo E, Tejón E. Gliflozinas: no todo es seguridad cardiovascular. 2020;XXI:1–8.
153. FDA. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. *FDA Drug Saf Commun* [Internet]. 2015;2014:1–4. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm446954.pdf>
154. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. *Gac Medica Bilbao* [Internet]. 2017;114:45–6. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf?x59481.
155. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. United States; 2007;30:1979–87.
156. Guerci B, Chanan N, Kaur S, Jasso-Mosqueda JG, Lew E. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* [Internet]. Springer; 2019;10:437–49. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13300-019-0590-x>.
157. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. Wiley Online Library; 2013;15:802–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12091>.
158. Walz L, Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wändell P. Impact of symptomatic hypoglycemia on medication adherence, patient satisfaction with

treatment, and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:593–601.

159. Guénette L, Moisan J, Breton M-C, Sirois C, Grégoire J-P. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: Factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab* [Internet]. Elsevier; 2013;39:250–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363613000128>.

160. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication: A Systematic Review of the Literature. *Diabetes Educ*. United States; 2016;42:34–71.

161. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. England; 2015;32:725–37.

162. González-Clemente JM. New drugs for type 2 diabetes mellitus: Friends or foes. Reflections on new guidelines to standardize treatment of type 2 diabetes mellitus [Internet]. Av. en *Diabetol*. 2014. p. 91–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134323014000659>.

163. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. 2017;2:1–18.

164. Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2018;20:1983–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.13299>

165. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Elsevier; 2017;5:709–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858717302589>.

166. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-

Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2628–39.

167. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Elsevier; 2020;8:27–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858719303845>.

168. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41:14–31. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dci17-0057>

169. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* [Internet]. 2018;319:1580. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.3024>

170. Zou C-Y, Liu X-K, Sang Y-Q, Wang B, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e18245.

171. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Review of Cardiovascular and Renal Outcome Trials. *Diabetes Ther* [Internet]. 2020;11:369–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13300-019-00747-3>

172. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. United States; 2019;380:2295–306.

173. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Elsevier; 2019;7:606–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858719301809>

174. Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, Okamura T, Eynatten M, Wanner C, et al. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME[®] trial. *J Diabetes Investig* [Internet]. Wiley Online Library; 2019;10:760–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdi.12971>
175. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018;17:83. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-018-0728-6>
176. Chiang B, Chew DP, De Pasquale CG. Outcome trial data on sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Putting clinical benefits and risks in perspective. *Int J Cardiol* 2022; 349: 96–98.
177. Salah HM, Al’Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* [Internet]. 2021;232:10–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870320303501>
178. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure. *Circulation*. 2020;142:1028–39.
179. Schernthaner G, Schernthaner G-H. The right place for metformin today. *Diabetes Res Clin Pract*. Ireland; 2020;159:107946.
180. Fau E, Mata-Cases M, Morros R, Pellicer À, Ricart W, Vallès J, et al. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2 Versió del 21 d’abril de 2021*. *Scientia*. 2021;3.
181. Nau DP. Recommendations for improving adherence to type 2 diabetes mellitus therapy--focus on optimizing oral and non-insulin therapies. *Am J Manag Care*. United States; 2012;18:S49-54.
182. Paz S, González Segura D, Raya Torres A, Lizan L. Principales factores asociados al coste de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de la literatura. *Av en Diabetol* [Internet]. 2014;30:34–44. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134323014000118>

183. Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia*. Germany; 2022;

184. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia*. 2020;63:2040–8.