

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Eficacia de la Efpeglenatida en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos: revisión sistemática y meta-análisis.

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Ugarte Carbajal, Sergio Robert

Jurado Evaluador:

Presidente: Katherine Yolanda Lozano Peralta

Secretario: Niler Manuel Segura Plasencia

Vocal: Hugo Nelson Alva Guarniz

Asesor:

José Antonio Caballero Alvarado

Código Orcid:<https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 09/08/2023

Eficacia de la Efpeglenatida en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos: revisión sistemática y meta-análisis.

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.frontiersin.org Fuente de Internet	4%
2	cmhnaaa.org.pe Fuente de Internet	3%
3	repositorio.unal.edu.co Fuente de Internet	2%
4	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%


José Antonio Caballero Alvarado
MD, FACS
CRUCIA GENERAL - TRAUMA
C.A.A. S.A.S. RUC 1711

Excluir citas Apagado Excluir coincidencias < 2%
Excluir bibliografía Apagado

Declaración de originalidad

Yo, Jose Antonio Caballero Alvarado, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Eficacia de la Efglenatida en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos: revisión sistemática y meta-análisis.”, dejo constancia de lo siguiente:

- *El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 10 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el miércoles 09 de agosto de 2023.*
- *He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.*
- *Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.*

Lugar y fecha: Trujillo, 09 de agosto de 2023

ASESOR

Dr. Caballero Alvarado, Jose Antonio

DNI: 18886226

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

AUTOR

Ugarte Carbajal, Sergio Robert

DNI: 72539360

FIRMA:



José Antonio Caballero Alvarado
M.D., FACS
CIRUJIA GENERAL - TRAUMATA
C.M.P. EMER. PUNLE (1986)

FIRMA:



ÍNDICE

Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Resumen	v
Abstract	vi
I. INTRODUCCIÓN:	1
1.1. Enunciado del problema:	5
1.2. Objetivos:	5
1.2.1. Objetivo General:	5
1.2.2. Objetivos Específicos	5
1.3. Hipótesis:	5
II. MATERIAL Y MÉTODO:	6
2.1. Diseño de estudio:	6
2.2. Población, muestra y muestreo:	6
2.3. Criterios de inclusión:	6
2.4. Criterios de exclusión:	6
2.5. Operacionalización de las variables	7
2.6. Procedimientos y técnicas	8
III. RESULTADOS	10
3.1. Selección de los estudios	10
3.2. Características de los estudios incluidos	11
3.3. Efectos del Efépeglatide en los desenlaces primarios y secundarios.....	15
3.4. Riesgo de sesgo	17
3.5. Certeza de la evidencia GRADE	17
IV. DISCUSIÓN	20
V. RECOMENDACIONES	24
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	25
ANEXO	31

Dedicatoria

A Dios por permitirme alcanzar este logro.

A mis padres, Elena y Robert por brindarme su apoyo incondicional, por enseñarme los verdaderos valores que se tienen en la vida, por inculcarme a ser un mejor profesional, y por enseñarme a ser valiente.

A mi hermano, Cristhian por estar acompañándome en este largo proceso y nunca dejarme solo. quien ha sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quien estuvo siempre a mi lado en los días y noches más difíciles.

A mi abuela, por siempre arrodillarse ante el todo poderoso, para que me guíe y proteja en este camino de la vida.

A Estela, por siempre estar de manera incondicional alado mío quien sabe entenderme y darme respuestas necesarias en momentos determinantes; y brindarme su amor incondicional.

Y sin dejar atrás a toda mi familia, por nunca dudar de mí y por permitirme ser parte de su orgullo.

Agradecimiento

Expreso mi más profundo agradecimiento a Dios por darme el privilegio de vivir cada día.

A mi padre, por su gran ejemplo, por su esfuerzo y por siempre tener la mejor disposición para apoyarme en cada una de mis metas.

A mi madre, por ser mi soporte, por confiar siempre en mí, por su esfuerzo, por su apoyo incondicional, por mantenerse a mi lado con todo su amor y brindarme su aliento para nunca rendirme.

A mi asesor el Dr. José Antonio Caballero Alvarado por haberme guiado en la realización de este proyecto, en base a su experiencia y sabiduría ha sabido direccionar mis conocimientos y sin él no hubiese podido culminarlo.

A mis docentes que me dedicaron tiempo y grandes enseñanzas durante todos estos años de carrera.

A mis tíos, primos y familiares que supieron hasta con un consejo brindarme un camino a la formación que ahora tengo.

Y a todas las personas que de una u otra forma Me apoyaron a la realización de todo este trabajo.

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de la Efpeglenatide en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos a través de la síntesis de evidencia en una revisión sistemática y meta-análisis.

Métodos: Se realizaron búsquedas en cuatro bases de datos médicas y se incluyeron ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o fase 3 que evaluaron pacientes adultos obesos con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron efpeglenatida. Se evaluaron los estudios mediante el método RoB 2.0 y tablas de resumen de resultados (SoF). Tanto el enfoque de la varianza inversa como el modelo de efectos aleatorios se aplicaron al metaanálisis.

Resultado: Se incluyeron seis estudios en la revisión sistemática después de la selección de texto completo. Se inscribieron un total de 3493 pacientes que tomaban efpeglenatida y 1582 pacientes que recibían un placebo. La efpeglenatida no reduce significativamente el % de HbA1c en comparación con el placebo, tanto en dosis de 4 a 8 mg (MD -0.32, CI95% -0.95 a 0.31), como en dosis de 16 mg (MD -0.82, CI95% -1.18 a -0.46); Efpeglenatide reduce glucosa plasmática en ayunas (FPG) a dosis de 4 a 8 mg (MD -7.38, CI95% -23.38 a 8.52); en dosis de 16 mg, Efpeglenatide reduce de forma significativa la FPG comparado con placebo (MD -16.20, CI95% -29.95 a -2.45); de forma general, Efpeglenatide disminuye la FPG comparada con placebo (MD -11.63; CI95% -20.60 a -2.66; $p= 0.01$). Cuando se administra a una dosis de 16 mg, la efpeglenatida se relaciona con un mayor riesgo de hipoglucemia que un placebo (RR 4,45, IC95% 1,16 a 17,10). La efpeglenatida no reduce significativamente el peso corporal en adultos obesos con diabetes mellitus en dosis de 4 a 8 mg (DM -1,49, IC95 % -6,95 a 3,97), en dosis de 16 mg (MD -5.75, CI95% -12.75 a 1.25), o en general (DM -3,10, IC95 % -7,41 a 1,20, $p = 0,15$).

Conclusiones: Nuestro meta-análisis demuestra que la Efpeglenatida, especialmente en dosis de 16 mg, es útil en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en personas obesas al reducir la glucosa plasmática en ayunas pero aumenta el riesgo de hipoglucemia.

Palabras claves: efpeglenatida; Obesidad; Diabetes mellitus tipo 2; Revisión sistemática.

Abstract

Purpose: To evaluate the efficacy of efpeglenatide in the management of type 2 diabetes mellitus in obese adults through evidence synthesis in a systematic review and meta-analysis.

Methods: Four medical databases were searched and included phase 2 or phase 3 randomized controlled trials evaluating obese adult patients with type 2 diabetes mellitus receiving efpeglenatide. Studies were evaluated using the RoB 2.0 method and summary of results (SoF) tables. Both the inverse variance approach and the random effects model were applied to the meta-analysis.

Result: Six studies were included in the systematic review after full-text screening. A total of 3493 patients taking efpeglenatide and 1582 patients receiving placebo were enrolled. Efpeglenatide does not significantly reduce % HbA1c compared with placebo, both at doses of 4 to 8 mg (MD -0.32, CI95% -0.95 to 0.31) and at doses of 16 mg (MD -0.82, CI95% -1.18 to -0.46); Efpeglenatide reduces fasting plasma glucose (FPG) at doses of 4 to 8 mg (MD -7.38, CI95% -23.38 to 8.52); at 16 mg doses, Efpeglenatide significantly reduces FPG compared to placebo (MD -16.20, CI95% -29.95 to -2.45); overall, Efpeglenatide decreases FPG compared to placebo (MD -11.63; CI95% -20.60 to -2.66; $p = 0.01$). When administered at a dose of 16 mg, efpeglenatide is associated with a higher risk of hypoglycemia than placebo (RR 4.45, CI95% 1.16 to 17.10). Efpeglenatide does not significantly reduce body weight in obese adults with diabetes mellitus at doses of 4 to 8 mg (MD -1.49, CI95% -6.95 to 3.97), at doses of 16 mg (MD -5.75, CI95% -12.75 to 1.25), or overall (MD -3.10, CI95% -7.41 to 1.20, $p = 0.15$).

Conclusions: Our meta-analysis demonstrates that Efpeglenatide, especially at a dose of 16 mg, is useful in the treatment of type 2 diabetes in obese individuals by reducing fasting plasma glucose but increases the risk of hypoglycemia.

Keywords: efpeglenatide; Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Systematic review.

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha considerado un factor de riesgo asociado a múltiples enfermedades no transmisibles, como la diabetes de tipo 2, la hipertensión, la dislipidemia, problemas cardiovasculares y varios tumores malignos, ya que se refiere a la acumulación de un exceso de grasa corporal debido a un desequilibrio en la ingesta y el gasto de energía (1).

La obesidad, que se define como un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m² o más, se encontró en el 45,4% de los hombres adultos y en el 26,5% de las mujeres adultas en 2018 (2). El 10,8% de los hombres y el 4,9% de las mujeres de entre 20 y 30 años eran obesos, con un IMC de 30 kg/m² o superior, lo que representa un aumento drástico con respecto a la década anterior (3).

Como resultado, la carga mundial de la obesidad en términos de salud pública y desarrollo socioeconómico sigue aumentando. La obesidad también se reconoce ahora como un componente de la "sindemia global", que identifica la obesidad, la desnutrición y el cambio climático como los tres problemas de salud más acuciantes a los que se enfrentará la humanidad y el medio ambiente en un futuro próximo (4).

A pesar de ello, los enfoques terapéuticos para las personas obesas siguen siendo insuficientes. Dado que la obesidad está causada por una serie de factores complejos, como los genéticos, los fisiológicos, los conductuales, los socioculturales y los ambientales, para lograr una disminución de peso adecuada en los pacientes con obesidad se requiere un enfoque integrado y global basado en la dieta, el ejercicio y la terapia conductual, así como la consideración de la terapia farmacológica (5).

Aunque existen alternativas terapéuticas novedosas para el tratamiento de los individuos con diabetes tipo 2 (T2D), sigue siendo difícil alcanzar objetivos personalizados. Además de lograr el control glucémico, las recomendaciones también instan a evitar la hipoglucemia y el aumento de peso como objetivos terapéuticos importantes para muchos pacientes (6).

Aunque los cambios en el estilo de vida y el comportamiento son las piedras angulares del tratamiento de la obesidad, debe buscarse un tratamiento farmacológico lo antes posible para las personas que no responden a los cambios

en el estilo de vida o que tienen dificultades para mantener la pérdida de peso conseguida por sus estilos de vida saludable (7). Mantener la pérdida de peso requiere una disminución continua de la ingesta de energía y/o un aumento del gasto energético, ya que la tasa metabólica basal disminuye con la pérdida de peso; por lo tanto, la pérdida de peso adicional y el mantenimiento del peso reducido es más difícil con los meros cambios en el estilo de vida (8).

El GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) es una incretina que reduce el hambre y la ingesta de alimentos al tiempo que inhibe la liberación de glucagón y ralentiza el vaciado gástrico al reducir la motilidad gastrointestinal superior. Por ello, los agonistas de los receptores de GLP-1 (GLP-1RAs) tienen la hipótesis de tratar la DM2 de diversas maneras (9). Los GLP-1RA aumentan el control de la glucemia al tiempo que reducen el riesgo de hipoglucemia, y están relacionados con la pérdida de peso debido a la menor ingesta de calorías (10).

A pesar de los riesgos reconocidos del subtratamiento, la adherencia a los medicamentos antidiabéticos inyectables es frecuentemente baja. La reducción de la frecuencia de las inyecciones puede reducir la carga de las mismas y mejorar el cumplimiento de los pacientes (11).

Se prevé que la dosificación flexible potencie la utilidad de un tratamiento inyectable para la DM2. Los GLP-1RA de acción prolongada, en comparación con los anteriores medicamentos de acción corta, se han diseñado para permitir una dosificación menos frecuente y pueden ofrecer una dosificación relativamente variable. Sin embargo, una mayor reducción de la frecuencia de administración de los GLP-1RA de acción prolongada (p. ej., quincenal, mensual) puede dar lugar a cambios en las relaciones pico-caudal, lo que puede asociarse a un aumento de los efectos secundarios (EA) gastrointestinales (12).

La mayoría de los GLP-1RA se toman una o dos veces al día, o una vez a la semana. Sin embargo, existe una necesidad insatisfecha de un GLP-1RA con una duración de acción más prolongada, lo que permitiría una dosificación menos frecuente (por ejemplo, >1 semana) y, por tanto, mejoraría la adherencia al tratamiento y el control glucémico. Los GLP-1RA de acción prolongada que se administran una vez a la semana también pueden proporcionar una mayor

flexibilidad en la dosificación, ya que la eficacia puede mantenerse incluso si se omite una dosis (13).

La efpeglenatida es un GLP-1RA de acción prolongada que se está desarrollando para su administración subcutánea una vez a la semana con el fin de mejorar el control de la glucosa en pacientes con DM2. Mediante la tecnología de péptidos/proteínas de acción prolongada, se une una exendina modificada con un aminoácido a un fragmento cristalizante de IgG humana (14, 15).

La efpeglenatida está basado en un análogo de la exendina modificado con un solo aminoácido y en la tecnología de péptidos/proteínas de acción prolongada; se está desarrollando una formulación subcutánea (s.c.) de una vez por semana para ayudar a las personas con DM2 a mejorar su control glucémico (16, 17). In vitro, la efpeglenatida difiere de otros GLP-1RAs en cuanto a la participación del receptor GLP-1: la efpeglenatida se asocia con una disociación más rápida del receptor GLP-1, una menor internalización del receptor (lo que permite que queden más receptores en la superficie de la célula para la señalización), y una mayor acumulación de monofosfato de adenosina cíclico y actividad insulínica (18, 19). Tras la exposición continuada a efpeglenatida frente a otros GLP-1RA en pruebas bioquímicas y preclínicas, estas características distintas de los receptores pueden contribuir a explicar el aumento de la señalización máxima y la menor desensibilización observada con efpeglenatida (20).

La tecnología de péptidos/proteínas de acción prolongada (LAPS) se utiliza para unir una exendina modificada con un solo aminoácido a una región de fragmentos cristalizables (Fc) de la inmunoglobulina humana G4 (IgG4) a través de un enlazador de minipolietilenglicol de 3,4 kDa. El uso de la tecnología LAPS para conjugar el fragmento cristalizante de la IgG humana da lugar a una mayor duración de la acción, lo que puede contribuir a la baja inmunogenicidad de la efpeglenatida (21).

Se ha demostrado que la efpeglenatida se disocia más rápidamente del receptor de GLP-1 in vitro, lo que da lugar a una menor internalización y desensibilización del receptor, una mayor disponibilidad del receptor en la superficie celular y una mayor señalización intracelular tras la exposición crónica (22).

Es así, que en nuestra búsqueda exploratoria se encontró que diversos estudios han evaluado la eficacia de la efpeglenatida. Por ejemplo, el estudio de Del Prato (23), realizaron un ensayo controlado aleatorizado doble ciego (n=207) donde administraron efpeglenatida comparada con placebo a adultos con diabetes mellitus y obesidad. Los autores encontraron que todas las dosis de efpeglenatida redujeron significativamente la HbA1c frente al placebo ($p < 0,0001$ para todas). En general, la diferencia media en la reducción de la HbA1c entre efpeglenatida y placebo fue de $-7,7$ mmol/mol ($-0,71\%$; desde el inicio hasta la semana 17). Se produjo una pérdida de peso corporal significativa en todas las dosis de efpeglenatida ($-2,0$ kg; $p = 0,0003$).

Otro ensayo controlado aleatorizado fue el realizado por Pratley (24) que trataron a pacientes pre-diabéticos HbA1c $>6.5\%$ (48 mmol/mol) obesos con efpeglenatida de 4 mg o 6 mg una vez por semana, 6 mg u 8 mg una vez cada 2 semanas, o placebo. Los autores encontraron que en los pacientes con prediabetes al inicio del estudio, todas las dosis de efpeglenatida condujeron a una mayor proporción de pacientes que volvieron a la normoglucemia (40.6% - 64.3%) frente al placebo (10.0%), y a una mayor reducción de la HbA1c (0.30% - 0.38%), así como de la FPG (7.7 - 14.1 mg/dL) y del peso (5.6 - 7.3 kg) frente al placebo ($p < 0.05$ para todos). Los autores sugieren efectos beneficiosos de la efpeglenatida sobre el control glucémico y el peso corporal, independientemente del estado de prediabetes, la edad o el IMC al inicio del estudio.

Nuestra revisión sistemática es factible de realizar, puesto que, pese a haberse publicado una revisión sistemática previa por Abdelhaleem et al (19), esta fue sólo una carta científica, por lo que no se pudo determinar todo el proceso de revisión sistemática. Además, se puede observar que en la revisión sistemática en mención, no se establecen métodos específicos de meta-análisis y análisis de subgrupos por dosis, por lo que nuestra revisión sistemática y meta-análisis además tendrá un valor de interesante y novedoso.

Por otro lado, la relevancia de este estudio estará enfocado al análisis de los desenlaces clínicos relacionados a la utilización del fármaco, y evaluará de forma exhaustiva los resultados mediante el grado de recomendación y certeza de la evidencia.

1.1. Enunciado del problema:

¿Cuál es la eficacia de la Efpeglenatida en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos?

1.2. Objetivos:

1.2.1. Objetivo General:

Evaluar la eficacia de la Efpeglenatide en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos.

1.2.2. Objetivos Específicos

- Describir las características de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la Efpeglenatida en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos que sean incluidos en la revisión sistemática.
- Determinar las medidas de efecto de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la Efpeglenatida en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos que sean incluidos en la revisión sistemática.
- Evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la Efpeglenatida en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos que sean incluidos en la revisión sistemática.
- Evaluar la certeza de la evidencia mediante la metodología GRADE en los desenlaces de los de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la Efpeglenatida en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos que sean incluidos en la revisión sistemática.

1.3. Hipótesis:

H₁: La Efpeglenatida es eficaz en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos.

H₀: La Efpeglenatida no es eficaz en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos obesos.

II. MATERIAL Y MÉTODO:

2.1. Diseño de estudio:

Este estudio se trata de una revisión sistemática con el objetivo de determinar la eficacia de la efpeglenatida en el tratamiento de personas con diabetes tipo 2 y obesidad. Para informar de esta revisión se utilizó los elementos de referencia para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA-2020).

2.2. Población, muestra y muestreo:

Al tratarse de un estudio secundario de revisión sistemática, la población diana-estudio-accesible serán los ensayos controlados aleatorizados, de fase 2 o 3, que han evaluado la eficacia-seguridad de la Efpeglenatida comparada con placebo en pacientes adultos obesos con diabetes mellitus tipo 2.

2.3. Criterios de inclusión:

Se incluyeron en este estudio todos los trabajos que cumplan los criterios: Ensayos controlados aleatorizados, de fase 2 o fase 3; que hayan tratado a pacientes adultos obesos con diabetes mellitus tipo 2 con Efpeglenatida (independientemente de su tratamiento de base), comparado placebo (siendo cualquier sustancia que carece de una actividad específica objetiva, establecido por cada estudio).

2.4. Criterios de exclusión:

Se excluyeron los resúmenes de congreso, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, reportes y series de casos, y cartas al editor.

2.5. Operacionalización de las variables

Nombre de Variable	Definición operacional	Tipo – Escala de Medición	Registro
HbA1c	Valor que refleja el estatus glucémico, demostrando el promedio de glucosa en sangre de los últimos 3 meses.	Cuantitativa – discreta	% de HbA1c
Glucosa Plasmática en ayunas	Prueba que mide el nivel de glucosa en la sangre en un momento concreto	Cuantitativa - continua	Valor de glucosa en mg/dl
Peso corporal	Fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano	Cuantitativa - continua	Peso en Kg
Índice de masa corporal	Es el valor cociente del peso sobre la talla al cuadrado	Cuantitativa - continua	Valor de IMC en kg/cm ²

2.6. Procedimientos y técnicas

2.6.1. Fuentes de datos: Se utilizaron las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science y EMBASE. Las búsquedas se realizaron sin límite de tiempo hasta el 30 de enero 2023, e incluyeron frases clave, MESH (Pubmed) y tesauros Emtree (Scopus, Embase). Finalmente, para cada base de datos, se aplicará una estrategia de búsqueda (Anexo 1). (Efpeglenatide) AND ("Type 2 diabetes mellitus") AND (Obesity) fueron las principales frases de búsqueda. No hubo limitaciones en cuanto al idioma o la fecha de publicación. Además, se realizaron búsquedas manuales en todas las listas de referencias de los estudios pertinentes y en los artículos de revisión incluidos para encontrar otros ensayos potencialmente aptos.

2.6.2. Selección de los estudios: Tras las búsquedas electrónicas, ambos autores realizamos el primer paso del cribado, evaluando los títulos, las muestras y aplicando los criterios de inclusión y exclusión a cada resultado revisado. Así mismo, se descargaron todos los títulos y resúmenes de la búsqueda electrónica al software EndNote 20 y se eliminarán los registros duplicados. Tras esta fase, se buscaron y analizaron los textos completos de los estudios seleccionados, justificando los criterios de inclusión y exclusión. La revisión sistemática incluyó todas las investigaciones y se procedió a la extracción de datos.

2.6.3. Desenlaces: Los desenlaces primarios evaluados fueron HbA1c (mmol/mol) y la glucosa plasmática en ayunas (FPG); mientras que los desenlaces secundarios fueron el peso corporal (kg) y el índice de masa corporal (IMC).

2.6.4. Extracción de datos: Se extrajo la información de cada estudio, utilizando un formulario de hoja de cálculo Excel previamente preparado, dos autores extrajeron los datos de cada estudio de forma individual y en ciego. De cada estudio se extrajo los datos del autor, año de publicación, país, tipo de estudio, el número

de participantes por brazo de intervención, los criterios de selección, la descripción de la intervención y el control, y los resultados primarios y secundarios.

2.6.5. Análisis de riesgo de sesgo: se evaluó de forma independiente el riesgo de sesgo (RoB) mediante el uso de la herramienta RoB 2.0. El RoB por dominio y estudio se describirá como bajo, algunas preocupaciones y alto para los ECA.

2.6.6. Evaluación GRADE: Se utilizó la metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia y el grado de recomendación de la intervención en función de todos los desenlaces. GRADE se fundamenta en sus dominios, tales como riesgo de sesgo, la incoherencia, la indirección, la imprecisión y el sesgo de publicación, que son algunos de los criterios que se evaluarán. La certeza de la evidencia se determinará según el resultado y se describió en tablas de resumen de resultados (SoF), que se crearon utilizando el software online GRADEpro GDT.

2.6.7. Plan de análisis de datos: Para el meta-análisis, se empleó el modelo de efectos aleatorios, así como el método de varianza inversa. Se utilizó la diferencia de medias (DM) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para los desenlaces continuos, mientras que se utilizará el riesgo relativo (RR) con IC del 95% para los desenlaces dicotómicos. El índice I^2 se utilizó para evaluar la heterogeneidad estadística de los efectos entre los ECA, con valores correspondientes a niveles de heterogeneidad bajos (30%), medios (30-60%) y altos (>60%).

2.6.8. Aspectos éticos

Se trata de una revisión sistemática de la información publicada y abierta en la que no participaron sujetos humanos. No fue necesario contar con la aprobación de un comité de ética.

III. RESULTADOS

3.1. Selección de los estudios

Luego de la búsqueda sistemática en las bases de datos, se obtuvieron 68 registros, siendo 28 duplicados, que luego de eliminarse, se procedieron a seleccionar según su correspondencia con los criterios de elegibilidad a través de la evaluación del título y resumen, excluyéndose 30 registros. Los 10 registros evaluados resultantes, se evaluaron a texto completo, excluyéndose 4 por resúmenes de congreso. Finalmente, se incluyeron 6 estudios en la revisión sistemática (22, 24-28) (Figura 1).

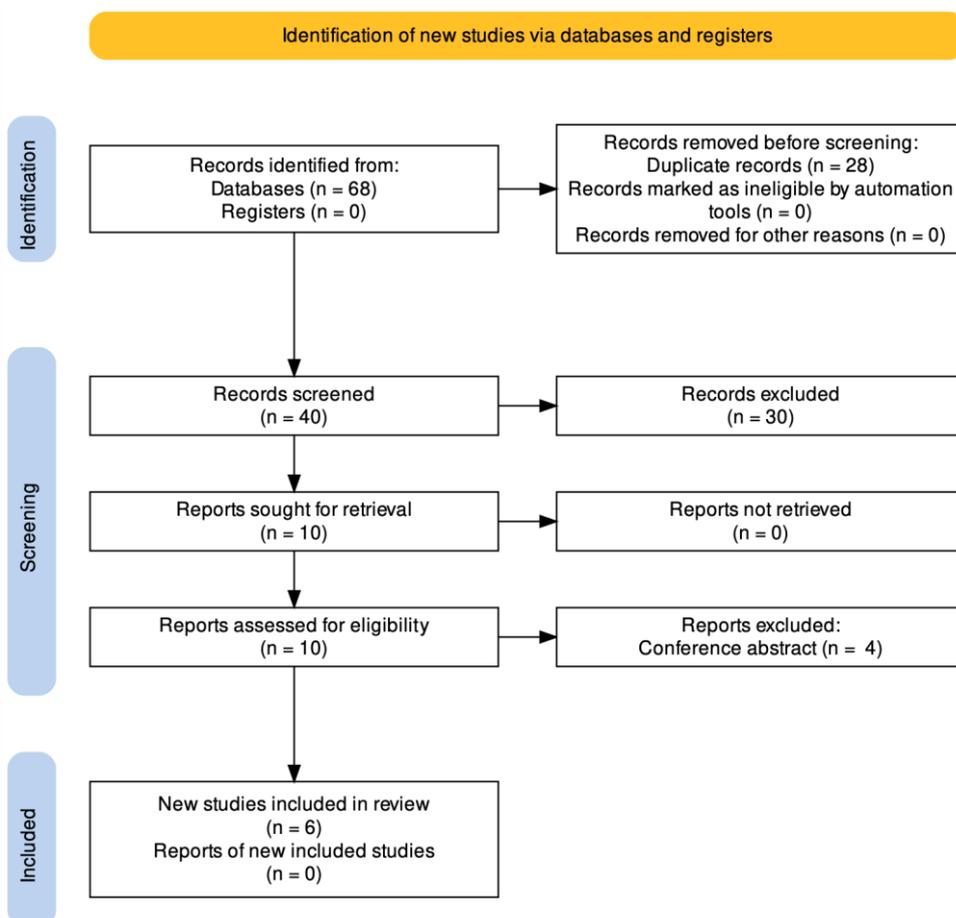


Figura 1. Flujo de selección PRISMA

3.2. Características de los estudios incluidos

Luego de la selección por texto completo, seis estudios fueron incluidos en la revisión sistemática. Cinco fueron realizados en USA, mientras que sólo uno fue en Italia. Sin embargo, dentro de las características de los estudios incluidos, todos fueron ensayos controlados, aleatorizados, de fase 2 y fase 3, doble ciego, multicéntricos y sólo un estudio fue unicéntrico. Todos los estudios evaluaron como intervención la Efglenatide subcutánea comparada con placebo. El tiempo de tratamiento osciló entre las 12 y 56 semanas entre los estudios incluidos. Se incluyó un total de 3493 pacientes que recibieron Efglenatide, comparado con 1582 pacientes que recibieron placebo. La edad media del grupo Efglenatide fue 55.1 (SD 7.1), mientras que en el grupo placebo fue 55.7 (SD 6.9) (tabla 1).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Tipo de estudio	Intervención	Control	Tiempo de tratamiento	Nº pacientes por brazo	Desenlaces evaluados por estudio
Rosenstock, et al. 2019	USA	Fase 2, aleatorizado, controlada con placebo, doble ciego, multicéntrica	Efpeglenatide 0.3 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, or 4 mg q.w.	Placebo	12 semanas	Efpeglenatide 0.3 mg=	Cambio en HbA1c% de base a semana 13
						37	
						Efpeglenatide 1 mg=	
						37	
						Efpeglenatide 2 mg=	
33							
Efpeglenatide 3 mg=							
36							
Efpeglenatide 4 mg=							
36							
						Placebo= 37	

Pratley, et al. 2022	USA	Fase 3, aleatorizado, controlada con placebo, doble ciego, multicéntrica	Efpeglenatide 4 mg, 6 mg QW, 6 mg, 8 mg Q2W.	Placebo	20 semanas	Efpeglenatide 4mg QW= 28 Efpeglenatide 6mg QW= 26 Efpeglenatide 6mg Q2W= 32 Efpeglenatide 8mg Q2W= 24 Placebo= 30	Proporción de pacientes que vuelven a la normoglucemia (definida como HbA1c <5,7% y FPG <100 mg/dL) al final del estudio, así como cambio respecto al valor basal en HbA1c , FPG, peso corporal y otros.
Hompesch et al. 2021	USA	Fase 2, aleatorizado, paralelo, controlada con placebo, doble ciego, multicéntrica	Cohorte A: Efpeglenatide 6 mg QW Cohorte B: Efpeglenatide 16 mg QM	Placebo	Cohort e A: 4 weeks Cohorte B: 12 weeks	Cohorte A: Efpeglenatide 6 mg QW= 13 Placebo= 4 Cohorte B: Efpeglenatide 16 mg QM= 13 Placebo= 4	Concentraciones de FPG, niveles de PPG, concentraciones plasmáticas de glucagón, concentraciones de péptido C y niveles plasmáticos de insulina.

Frias, et al. 2022	USA	Fase 3, aleatorizado, controlada con placebo, doble ciego, multicéntrica paralela	Efpeglenatide 2, 4, 6mg s.c. QW	Placebo	56 semanas	Efpeglenatide 2 mg QW= 100 Efpeglenatide 4 mg QW= 101 Efpeglenatide 6 mg Q2W= 103 Placebo= 102	Cambio en el % de HbA1c desde el inicio hasta la semana 30
Del Prato, 2020	Italia	Fase 2, aleatorizado, paralelo, controlada con placebo, doble ciego, multicéntrica	Efpeglenatide 8, 12, 16mg s.c. QW	Placebo	16 semanas	Efpeglenatide 8 mg QW: 52 Efpeglenatide 12 mg QW: 52 Efpeglenatide 16 mg Q2W: 53 Placebo: 50	Cambio en el % de HbA1c desde el inicio hasta la semana 17
Gerstein, 2021	USA	Fase 3, aleatorizado, controlada con placebo, doble ciego, multicéntrica paralela	Efpeglenatide 4 o 6 mg s.c. QW	Placebo	24 semanas	Efpeglenatide 4 mg or 6 mg QW: 2717 Placebo: 1359	Primera aparición de un evento cardiovascular adverso grave

QW: Una vez por semana; Q2W: Cada 2 semanas

3.3. Efectos del Efpeglenatide en los desenlaces primarios y secundarios

En pacientes diabéticos con obesidad, Efpeglenatide no reduce de forma significativa la HbA1c% comparada con placebo, tanto en dosis de 4 a 8 mg (MD -0.32, CI95% -0.95 a 0.31, $I^2=82\%$), como en dosis de 16 mg (MD -0.82, CI95% -1.18 a -0.46, $I^2=81\%$). Finalmente, de forma general, Efpeglenatida no disminuye la HbA1c% (MD -0.49, CI95% -0.98 a 0.001: $p=0.057$). (Figura 2).

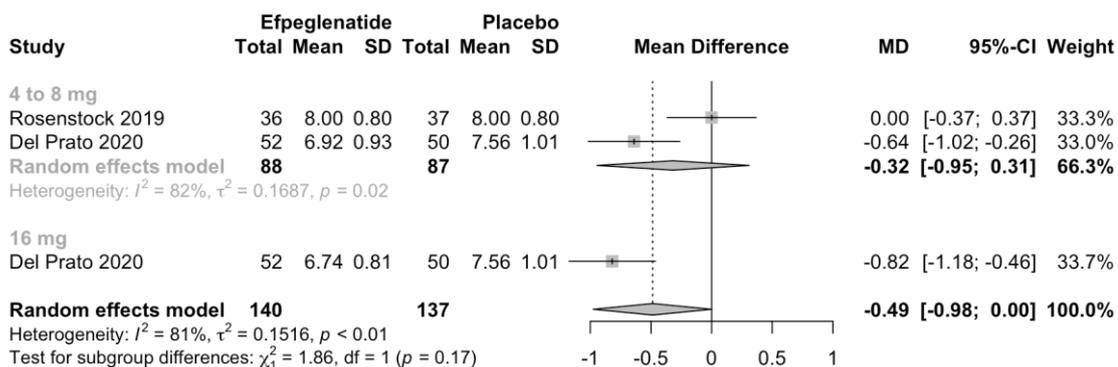


Figura 2. Efecto de Efpeglenatide en HbA1c%

En pacientes diabéticos con obesidad, Efpeglenatide en dosis de 4 a 8 mg no reduce la glucosa plasmática en ayunas (FPG), en comparación con placebo (MD -7.38, CI95% -23.38 a 8.52, $I^2=42\%$). Sin embargo, en dosis de 16 mg, Efpeglenatide reduce de forma significativa la FPG comparado con placebo (MD -16.20, CI95% -29.95 a -2.45). Finalmente, de forma general, Efpeglenatide disminuye la FPG comparada con placebo (MD -11.63; CI95% -20.60 a -2.66; $p=0.01$) (Figura 3).

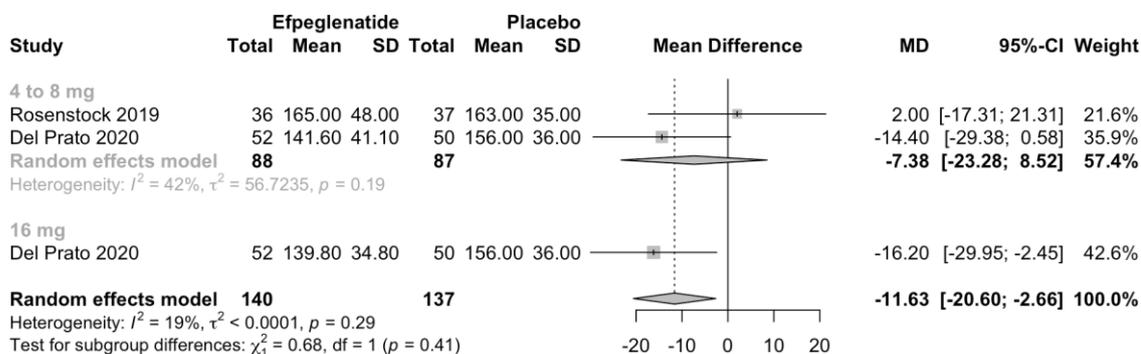


Figura 3. Efecto de la efpeglenatide en la FPG

En pacientes obesos con diabetes mellitus, Efpeglenatide en dosis de 4 a 8 mg no está asociado a mayor evento de hipoglucemia, comparado con placebo (RR 1.65, CI95% 0.56 a 4.90, I2=36%). Por el contrario, efpeglenatide en dosis de 16 mg, se asocia a mayor evento de hipoglucemia, comparado con placebo (RR 4.45, CI95% 1.16 a 17.10, I2=0%). Sin embargo, de forma general, efpeglenatide no se asocia a mayor evento de hipoglicemia, comparado con placebo (RR 2.06, CI95% 0.92 a 4.60, p=0.07, I2=34%; p=0.07) (Figura 4).

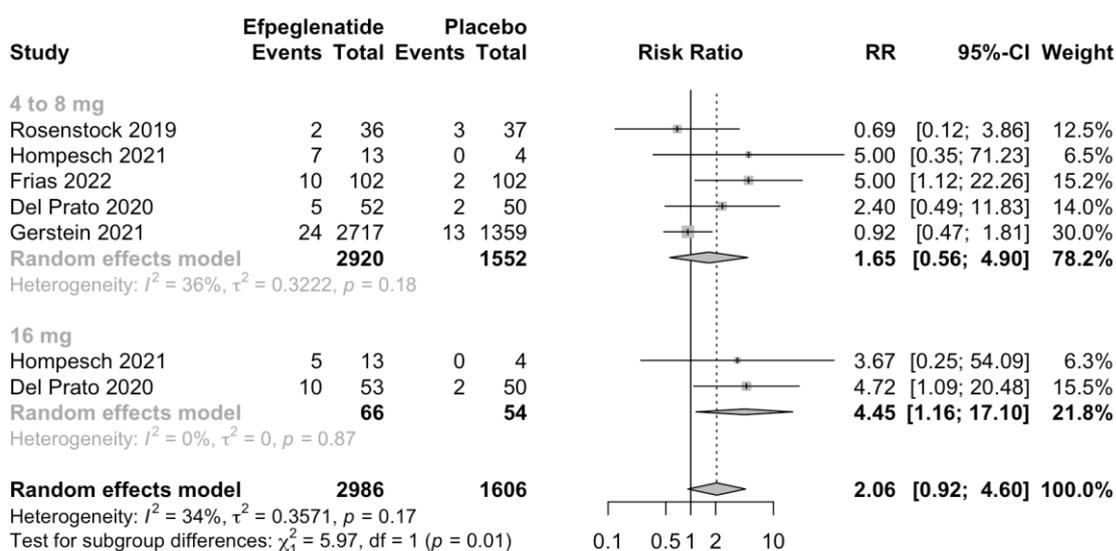


Figura 4. Efecto de Efpeglenatide en la hipoglucemia

En pacientes obesos con diabetes mellitus, efpeglenatide no reduce significativamente el peso corporal en dosis de 4 a 8 mg (MD -1.49, CI95% -6.95 a 3.97, I2=0%), así como en dosis de 16 mg (MD -5.75, CI95% -12.75 a 1.25), y de igual forma, en general (MD -3.10, CI95%-7.41 a 1.20, p=0.15, I2=0%; p= 0.15) (Figura 5)

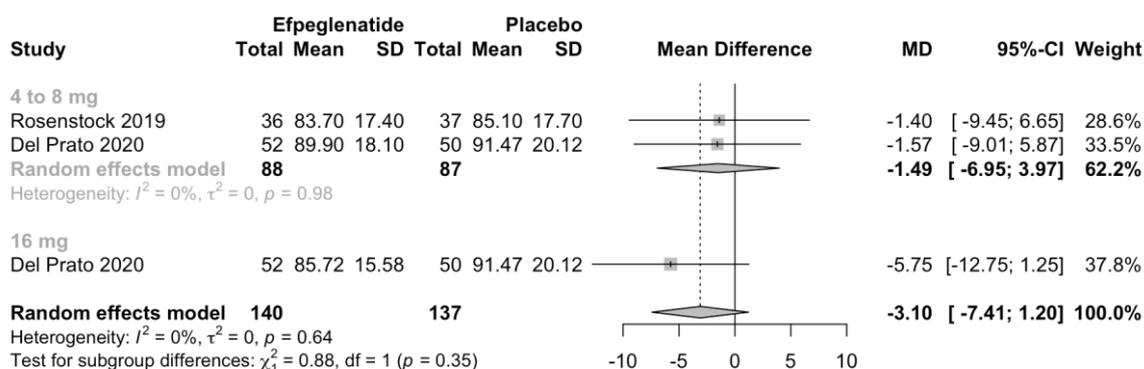


Figura 5. Efecto de Efpeglenatide en el peso corporal

3.4. Riesgo de sesgo

De los seis estudios evaluados, tres tuvieron algunas preocupaciones de riesgo de sesgo en el dominio relacionado al proceso de aleatorización. Finalmente, tres estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo.

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Rosenstock et al, 2019	!	+	+	+	+	!	+ Low risk ! Some concerns - High risk
Pratley et al, 2022	+	+	+	+	+	+	
Hompesch et al, 2021	!	+	+	+	+	!	
Frias et al, 2022	+	+	+	+	+	+	
Del Prato et al, 2020	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
Gerstein et al, 2021	!	+	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
							D3 Missing outcome data
							D4 Measurement of the outcome
							D5 Selection of the reported result

3.5. Certeza de la evidencia GRADE

La evaluación de la certeza de evidencia GRADE indica que el HbA1c% tiene un grado de recomendación bajo, relacionado con la alta inconsistencia. Por otro lado, los demás desenlaces como FPG, hipoglucemia y peso corporal, mostraron un moderado grado de recomendación (tabla 2).

Tabla 2. Certeza de evidencia GRADE

Efpeglenatide comparado con Placebo para in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus					
Paciente o población : in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus					
Configuración:					
Intervención: Efpeglenatide					
Comparación: Placebo					
Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Placebo	La diferencia de riesgo con Efpeglenatide
HbA1c% evaluado con : mean	277 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja	-		MD 0.49 % menor (0.98 menor a 0.01 más alto.)
FPG evaluado con : mg/dl	277 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado	-		MD 11.63 mg/dl menor (20.6 menor a 2.66 menor)
Hypoglycemia	4592 (7 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado	RR 2.06 (0.92 a 4.60)	14 por 1,000	15 más por 1,000 (1 menos a 49 más)
Body weight evaluado con : kg	277 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado	-		MD 3.1 Kg menor (7.41 menor a 1.2 más alto.)
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).					
CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo					

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

IV. DISCUSIÓN

El objetivo de la presente revisión sistemática y metaanálisis fue evaluar la eficacia de la efpeglenatida en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en personas obesas. Nuestro metaanálisis muestra que la efpeglenatida no puede reducir los niveles de HbA1c ni el peso corporal. Sin embargo, la efpeglenatida ha demostrado reducir la glucosa plasmática en ayunas, sobre todo en dosis de 16 mg, así como aumenta el riesgo de hipoglucemia en dosis de 16 mg.

De forma individual, algunos estudios demostraron que la efpeglenatida, un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) ayuda a tratar la diabetes de tipo 2 al aumentar la producción de insulina y disminuir la liberación de glucagón, lo que mejora el control de la glucosa (29), lo que es coherente con los resultados en nuestro meta-análisis.

Respecto a la reducción de la glucosa plasmática en ayunas, el estudio de Pratley (21) (BALANCE), de 20 semanas de duración, aleatorizó a pacientes con IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades y trataron con efpeglenatida 4mg o 6mg una vez por semana, 6mg u 8mg una vez cada 2 semanas, o placebo. Para estos subanálisis, los pacientes se estratificaron por estado de prediabetes (hemoglobina glucosilada (HbA1c) 5,7%-6,4% 39-46 mmol/mol) o glucosa plasmática en ayunas (FPG) 100-125 mg/dL) y por IMC o edad $<$ o \geq valores medios (34,9 kg/ m² y 44 años, respectivamente) al inicio del estudio. En cuanto a la FPG, las diferencias entre efpeglenatida y placebo oscilaron entre -7,72 mg/dL (-0,43 mmol/L, p = 0,0221) en el grupo de 4 mg QW y -14,06 mg/dL (-0,78 mmol/L, p= 0,0001) en el grupo de 6 mg Q2W. Estos resultados son consistentes con nuestros hallazgos.

La efpeglenatida actúa disminuyendo la liberación de glucagón en pacientes obesos con diabetes (30). El glucagón es una hormona producida por las células alfa del páncreas, que estimula al hígado para que produzca glucosa. En los individuos con diabetes de tipo 2, los altos niveles de glucosa en el torrente sanguíneo pueden hacer que el páncreas produzca glucagón en exceso, lo que provoca hiperglucemia y aumento de peso (31).

La efpeglenatida actúa como agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), lo que significa que se une a los receptores GLP-1 del páncreas y estimula la liberación de insulina, una hormona que regula los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo (32). Al unirse a los receptores GLP-1, la efpeglenatida también reduce la liberación de glucagón, lo que contribuye a disminuir los niveles de glucosa y a reducir el aumento de peso. Este doble efecto de estimular la liberación de insulina y suprimir la de glucagón hace de la efpeglenatida una opción terapéutica eficaz contra la obesidad y la diabetes de tipo 2 (33).

La obesidad está relacionada con la resistencia a la insulina y la mala tolerancia a la glucosa, lo que la convierte en un importante factor de riesgo de diabetes de tipo 2. En nuestro metaanálisis se observó que la efpeglenatida no reducía sustancialmente el peso corporal en comparación con el placebo. Estos resultados coinciden con lo encontrado por Vosoughi et al (34), donde describieron a través de un meta-análisis en red, que la efpeglenatide no reduce significativamente (MD -3.20 kg, CI95% -6.53 to 0.15, k=3) el peso corporal, comparado con placebo.

La efpeglenatida reduce el peso corporal en pacientes con diabetes al influir en múltiples mecanismos del organismo que controlan el equilibrio energético, el metabolismo de la glucosa y la regulación del apetito (35). La efpeglenatida es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), lo que significa que se une a los receptores GLP-1 del páncreas y estimula la secreción de insulina, lo que conduce a un mejor control de la glucosa (36). Al mejorar el metabolismo de la glucosa, la efpeglenatida puede ayudar a reducir la acumulación de grasa y favorecer la pérdida de peso (16).

Como ya mencionamos anteriormente, la efpeglenatida también reduce la liberación de glucagón, una hormona que estimula el apetito. Al reducir la liberación de glucagón, la efpeglenatida ayuda a reducir la sensación de hambre y a mejorar la saciedad, lo que conduce a una reducción de la ingesta de calorías (37).

Se ha demostrado que la efpeglenatida aumenta el gasto energético al potenciar la oxidación de las grasas y la termogénesis (32). Esto se traduce en un aumento de la quema de calorías y una reducción de la grasa corporal (38).

La sensibilidad a la insulina se refiere a la capacidad de las células del organismo para responder a la insulina y absorber la glucosa de la sangre. Cuando las células son sensibles a la insulina, necesitan menos insulina para absorber la misma cantidad de glucosa, y cuando las células son resistentes a la insulina, necesitan más insulina para absorber la misma cantidad de glucosa (19). Al mejorar la sensibilidad a la insulina, la efpeglenatida puede ayudar a reducir la resistencia a la insulina y favorecer la pérdida de peso. La mejora de la sensibilidad a la insulina también conduce a un mejor control de la glucosa, lo que puede reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la obesidad, como las enfermedades cardiovasculares y la diabetes de tipo 2 (39).

Nuestro metaanálisis también evaluó la seguridad de la efpeglenatida y halló diferencias significativas entre la efpeglenatida y el placebo en cuanto a la frecuencia de hipoglucemia. Esto no puede demostrar que la efpeglenatida tiene un buen perfil de seguridad, lo cual es fundamental en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, ya que la disponibilidad de tratamientos eficaces a veces se ve limitada por cuestiones de seguridad.

Respecto a lo anterior, AMPLITUDE-M (28) fue un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que asignó aleatoriamente a adultos con diabetes tipo 2 controlada de forma subóptima sólo con dieta y ejercicio a efpeglenatida una vez a la semana (2, 4 ó 6 mg) o placebo durante un máximo de 56 semanas. Este estudio encontró que la proporción de hipoglucemia es mayor en el grupo de Efpeglenatide (14.8% en 6mg), comparado con placebo.

Nuestro metaanálisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, el escaso número de estudios incluidos en el metanálisis puede haber influido en la exactitud de las estimaciones. En segundo lugar, los ensayos que componían el metaanálisis tenían una duración diferente y heterogénea en

semanas, lo que hace que no esté claro cómo se alterarían los efectos de la efpeglenatida con el tiempo. Se necesitan estudios de mayor duración para determinar cuánto duran los efectos de la efpeglenatida en el control de la diabetes de tipo 2 en individuos obesos.

En conclusión, nuestro meta-análisis muestra que la efpeglenatida es útil en el control de la diabetes de tipo 2 en individuos obesos al reducir la glucosa plasmática en ayunas, sobre todo en dosis de 16 mg. Para validar estos resultados y determinar los efectos a largo plazo de la efpeglenatida en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en personas obesas, es necesario realizar más estudios. La efpeglenatida puede tener una función potencial como opción terapéutica para este grupo.

V. RECOMENDACIONES

- Realizar un seguimiento a los nuevos ensayos controlados aleatorizados registrados como protocolo en clinicaltrials.gov, para evaluar el cambio en la medida de efecto global.
- Evaluar los cambios con más dosis, sobre todo menores a 8mg, para evitar los efectos adversos a dosis más elevadas.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Son JW, Kim S. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2020;44(6):802-18. doi:10.4093/DMJ.2020.0258.
2. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity*. 2019;27(1):7-9. doi:10.1002/oby.22378.
3. Khan I, Ul-Haq Z, Taj AS, Iqbal AZ, Basharat S, Shah BH. Prevalence and Association of Obesity with Self-Reported Comorbidity: A Cross-Sectional Study of 1321 Adult Participants in Lasbela, Balochistan. *BioMed Research International*. 2017;2017:1076923. doi:10.1155/2017/1076923.
4. Andolfi C, Fisichella PM. Epidemiology of Obesity and Associated Comorbidities. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018;28(8):919-24. doi:10.1089/lap.2018.0380.
5. Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019;92:26-36. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.012.
6. Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, Attwood MM, Jonsson J, Trukhan V, et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12. doi:10.3389/fphar.2021.807548.
7. Elder MJ, Ashjian EJ. Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes Mellitus: What's Up and Coming in the Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Pipeline? *Journal of Pharmacy Practice*. 2021. doi:10.1177/08971900211049032.
8. Johansson KS, Sonne D, Knop FK, Christensen MB. What is on the horizon for type 2 diabetes pharmacotherapy?—An overview of the

antidiabetic drug development pipeline. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2020;1253-65. doi:10.1080/17460441.2020.1791078.

9. Natali A, Nesti L, Tricò D, Ferrannini E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1). doi:10.1186/s12933-021-01385-5.
10. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women. 2015. p. 2909-17.
11. Fisher M. Clinical relevance of recent outcome trials with antidiabetic drugs. *Practical Diabetes*. 2021;38(6):3-6. doi:10.1002/pdi.2363.
12. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(11):2576-80. doi:10.1111/dom.13847.
13. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Tramontan L, Avogaro A, Fadini GP. Cardiovascular outcomes after initiating GLP-1 receptor agonist or basal insulin for the routine treatment of type 2 diabetes: a region-wide retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1). doi:10.1186/s12933-021-01414-3.
14. Gerstein HC, Khurmi NS. Efglenatide and Heart and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. *The New England journal of medicine*. 2021;385(22):2107. doi:10.1056/NEJMc2115776.
15. Grootjohf D, Vogelpohl FA, Bakker SJL. Efglenatide and Heart and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(22):2106. doi:10.1056/NEJMc2115776.
16. Pratley RE, Kang J, Trautmann ME, Hompesch M, Han O, Stewart J, et al. Body weight management and safety with efglenatide in adults

without diabetes: A phase II randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(11):2429-39. doi:10.1111/dom.13824.

17. Borderie G, Schnebelen M, Baynat L. Efpeglenatide and Heart and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(22):2105-6. doi:10.1056/NEJMc2115776.
18. Hompesch M, Kang J, Han O, Trautmann ME, Sorli CH, Ogbaa I, et al. Effects of efpeglenatide versus liraglutide on gastric emptying, glucose metabolism and beta-cell function in people with type 2 diabetes: An exploratory, randomized phase Ib study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1). doi:10.1136/bmjdr-2021-002208.
19. Abdelhaleem IA, Abd-Elhamied MA, Morsi AE, Kenawy S. Efficacy and safety of efpeglenatide in adults with obesity and its associated metabolic disturbance: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):555-60. doi:10.1111/dom.14602.
20. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Efpeglenatide and Clinical Outcomes With and Without Concomitant Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition Use in Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation.* 2022;145(8):565-74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934.
21. Pratley RE, Jacob S, Baek S, Trautmann ME, Hompesch M, Han O, et al. Efficacy and safety of efpeglenatide in key patient subgroups from the BALANCE randomized trial, stratified by pre-diabetes status, BMI, and age at baseline. *BMJ Open Diabetes Research and Care.* 2022;10(1). doi:10.1136/bmjdr-2021-002207.
22. Rosenstock J, Sorli CH, Trautmann ME, Morales C, Wendisch U, Dailey G, et al. Once-Weekly Efpeglenatide Dose-Range Effects on Glycemic Control and Body Weight in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin or Drug Naive, Referenced to Liraglutide. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1733-41. doi:10.2337/dc18-2648.

23. Del Prato S, Kang J, Trautmann ME, Stewart J, Sorli CH, Derwahl M, et al. Efficacy and safety of once-monthly efpeglenatide in patients with type 2 diabetes: Results of a phase 2 placebo-controlled, 16-week randomized dose-finding study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(7):1176-86. doi:10.1111/dom.14020.
24. Pratley RE, Jacob S, Baek S, Trautmann ME, Hompesch M, Han O, et al. Efficacy and safety of efpeglenatide in key patient subgroups from the BALANCE randomized trial, stratified by pre-diabetes status, BMI, and age at baseline. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022;10(1). doi:10.1136/bmjdr-2021-002207.
25. Del Prato S, Kang JH, Trautmann ME, Stewart J, Sorli CH, Derwahl M, et al. Efficacy and safety of once-monthly efpeglenatide in patients with type 2 diabetes: Results of a phase 2 placebo-controlled, 16-week randomized dose-finding study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(7):1176-86. doi:10.1111/dom.14020.
26. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(10):896-907. doi:10.1056/NEJMoa2108269.
27. Hompesch M, Kang J, Han O, Trautmann ME, Sorli CH, Ogbaa I, et al. Effects of efpeglenatide versus liraglutide on gastric emptying, glucose metabolism and beta-cell function in people with type 2 diabetes: an exploratory, randomized phase Ib study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1). doi:10.1136/bmjdr-2021-002208.
28. Frias JP, Choi J, Rosenstock J, Popescu L, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Efpeglenatide Monotherapy Versus Placebo in Type 2 Diabetes: The AMPLITUDE-M Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(7):1592-600. doi:10.2337/dc21-2656.
29. Reid J, Rana K, Segel SA, Sheikh-Ali M, Choksi RR, Goldfaden RF. Efpeglenatide Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist

- Treatment for type 2 diabetes. *Drugs of the Future*. 2019;44(6):435-41. doi:10.1358/dof.2019.44.6.2927591.
30. Trautmann ME, Choi IY, Kim JK, Sorli CH. Preclinical effects of efpeglenatide, a long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist, compared with liraglutide and dulaglutide. *Diabetes*. 2018;67:A293.
 31. Iqbal J, Wu HX, Hu N, Zhou YH, Li L, Xiao F, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obesity Reviews*. 2022. doi:10.1111/obr.13435.
 32. Goldenberg RM, Ahooja V, Clemens KK, Gilbert JD, Poddar M, Verma S. Practical Considerations and Rationale for Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Plus Sodium-Dependent Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*. 2021;45(3):291-302. doi:10.1016/j.jcjd.2020.09.005.
 33. Finan B, Clemmensen C, Müller TD. Emerging opportunities for the treatment of metabolic diseases: Glucagon-like peptide-1 based multi-agonists. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;418:42-54. doi:10.1016/j.mce.2015.07.003.
 34. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L, Khoshbin K, Prokop LJ, Davitkov P, et al. Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;42:101213. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101213.
 35. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, Chan P, Liu ZM. An overview of new GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2016;25(2):145-58. doi:10.1517/13543784.2016.1123249.
 36. Tomlinson B, Hu M, Zhang YZ, Chan P, Liu ZM. Investigational glucagon-like peptide-1 agonists for the treatment of obesity. *Expert*

Opinion on Investigational Drugs. 2016;25(10):1167-79.
doi:10.1080/13543784.2016.1221925.

37. Iepsen EW, Torekov SS, Holst JJ. Therapies for inter-relating diabetes and obesity - GLP-1 and obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(17):2487-500. doi:10.1517/14656566.2014.965678.
38. Tong Y, Xu S, Huang L, Chen C. Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment. *Drug Discovery Today.* 2022;27(3):822-30. doi:10.1016/j.drudis.2021.11.001.
39. Choi IY, Park SH, Trautmann M, Hwang SY, Kim JY, Lee YM, et al. Superagonistic mechanism of increased glucodynamic and weight loss effects of linsitinib (HM11260C). *Diabetes.* 2015;64:A286. doi:10.2337/db159321471.

ANEXO

Anexo 1

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA POR BASE DE DATOS

BASE	ESTRATEGIA	RESULTADOS
PUBMED	<p>#1: (Efpeglenatide)</p> <p>#2: ("Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "Type II diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus type II")</p> <p>#3: (Obesity OR "Obesity adults")</p>	5
SCOPUS	<p>#1: TITLE-ABS-KEY (Efpeglenatide)</p> <p>#2: TITLE-ABS-KEY ("Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "Type II diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus type II")</p> <p>#3: TITLE-ABS-KEY (Obesity OR "Obesity adults")</p>	18
WOS	<p>#1: (Efpeglenatide)</p> <p>#2: ("Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "Type II diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus type II")</p> <p>#3: (Obesity OR "Obesity adults")</p>	9
EMBASE	<p>#1: 'efpeglenatide'/exp OR 'efpeglenatide'</p> <p>#2: 'non insulin dependent diabetes mellitus'</p> <p>#3: 'obesity'</p>	36