

Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores

Incretinomimetic therapy: clinical evidence of the effectiveness of the GLP-1R agonists and their cardio-protecting effects

400

Ana Lucía Carpio Duran, MD, MgSc^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-0031-0135>, María Fernanda Duran Medina, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-5017-2594>
 Marco Rafael Andrade Valdivieso, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0001-9687-3639>, Marcelo Antonio Espinoza Dunn, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-4020-8215>
 Wilma Patricia Rodas Torres, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4592-8481>, Laura Narciza Abad Barrera, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0003-2175-3557>
 Cynthia Verónica Rodríguez Barzola, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0001-5217-6516>, Oswaldo Alexis Yagual Villon, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0002-0544-2735>

¹Médico de Urgencia del Adulto. Hospital Provincial de Talagante - Santiago de Chile. República de Chile.

²Magister en Salud Pública. Universidad Andrés Bello. Santiago de Chile. República de Chile.

³Médico General de Urgencia. Clínica Red Salud Bicentenario. República de Chile.

⁴Médico General. Centro Médico y Dental Zapadores. República de Chile.

⁵Médico general. Centro Ambulatorio Clínico-Quirúrgicas Hospital del Día IESS. Azogues. República del Ecuador.

⁶Médico general. Hospital Dario Machuca Palacios, La Troncal. República del Ecuador.

⁷Médico general. Centro de Salud Bastión Popular Tipo C. Guayaquil. República del Ecuador.

⁸Médico General. Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Ana Lucía Carpio Duran, MgSc. Médico de Urgencia del Adulto. Hospital Provincial de Talagante - Santiago de Chile. República de Chile. Teléfono: +56964618136 Correo electrónico: ana_lu_69@hotmail.com

Resumen

El GLP-1 es una hormona gastrointestinal con efecto incretina que participa en la regulación del apetito, en el metabolismo de los carbohidratos, en la función pancreática y en funciones fisiológicas del sistema cardiovascular. El GLP-1 se une a su receptor en la célula beta pancreática y estimula la secreción de insulina de una manera glucosa-dependiente, además es necesaria para el proceso de adaptación a la hiperglucemia promoviendo su supervivencia pero a medida que avanza la historia natural de la enfermedad se origina resistencia a sus efectos. Esta situación impide el cumplimiento de sus actividades. Por esta razón han surgido los incretinomiméticos como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, los cuales se encargan de restaurar el efecto incretina. Dentro de éstos se encuentran los agonistas del receptor del GLP-1, que han demostrado mayor eficacia para alcanzar el control glucémico que otros fármacos clásicos como las sulfonilureas, tiazolidinedionas y la insulina, e incluso con otros incretinomiméticos como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4. Sin embargo, más allá de la eficacia para el control metabólico, los lineamientos actuales en la terapia farmacológica de la diabetes mellitus se dirigen hacia la protección en el ámbito cardiovascular y sus complicaciones, por lo que este grupo farmacológico se posiciona como una opción importante al demostrar reducción de los eventos cardiovasculares comparados con placebo que podrían ser equiparables a los presentados recientemente por los inhibidores del SGLT-2. En esta revisión se discute la principal evidencia clínica que muestra a estos medicamentos como primeras opciones para el beneficio global del paciente diabético.

Palabras clave: GLP-1, diabetes mellitus, cardiovascular, liraglutida.

Abstract

GLP-1 is a gastrointestinal hormone with an incretin effect that participates in the appetite regulation, carbohydrate metabolism, pancreatic function and physiological functions of the cardiovascular system. GLP-1 binds to its receptor in the pancreatic beta cell and stimulates glucose-dependent insulin secretion; it is also necessary for the process of adapting it to hyperglycemia, promoting its survival, but as the natural history of disease progresses there is resistance to its effects which prevents compliance with its activities. For this reason, incretinomimetics have emerged as a treatment for type 2 diabetes mellitus, which are responsible for restoring the incretin effect. Among these are the GLP-1 receptor agonists, which have demonstrated greater efficacy for glycemic control than other classic drugs such as sulfonylureas, thiazolidinediones and insulin, and even with other incretinomimetics such as dipeptidylpeptidase inhibitors 4. However, beyond the efficacy for metabolic control, the current guidelines of diabetes mellitus pharmacotherapy are directed towards protection in the cardiovascular health and other complications, for which this pharmacological group is positioned as an important option, demonstrating a reduction of cardiovascular events compared to placebo which may be comparable to recent result from SGLT-2 inhibitors. This review refers to the main clinical evidence published that support these drugs as the first options for the overall benefit of the diabetic patient.

Key words: GLP-1, diabetes mellitus, cardiovascular, liraglutide.

E

l sistema gastrointestinal contiene un conjunto de células entero-endocrinas especializadas en el epitelio gástrico e intestinal, las cuales secretan neuropéptidos y hormonas que se encargan de la regulación del apetito, la captación de nutrientes, la motilidad intestinal y el metabolismo. Estas células especializadas tienen la capacidad de censurar el contenido gastrointestinal, es decir el contenido de carbohidratos, proteínas, lípidos y otras moléculas, los cuales estimulan la secreción de hormonas o péptidos gastrointestinales desde la membrana basolateral hacia la circulación sistémica y hacia el sistema nervioso central¹.

Este eje neuro-endocrino involucra a otros tejidos periféricos como el hígado, tejido adiposo, tejido músculo-esquelético y páncreas, que orquestan el proceso saciedad-hambre e intervienen en el metabolismo de los macronutrientes. Unas de las hormonas más importantes que participan en este eje son las incretinas, denominadas así por su efecto insulínico sobre las células beta pancreáticas (CBP), por lo que, en respuesta a la ingestión alimentaria, estimulan la secreción de insulina por parte del islote pancreático de una manera dependiente a la glucosa. Las incretinas más estudiadas en la actualidad son el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP), demostrándose su importancia para el mantenimiento de la función de la CBP normal y la euglucemia².

En contraparte, en la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se encuentran alteraciones en la función de las incretinas con resistencia a sus efectos, lo que se relaciona con un peor perfil cardiometabólico y riesgo cardiovascular. Es por esta razón que surgieron los incretinomiméticos, una familia de fármacos enfocados en aumentar el efecto incretina de manera directa mediante agonistas del receptor del GLP-1, o de forma indirecta aumentando la actividad de las incretinas endógenas al disminuir su metabolismo por parte de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), restaurando las anomalías metabólicas de este eje en la DM2³. Estas terapias han demostrado eficacia al disminuir la concentración de HbA1c, glucemia plasmática y glucemia postprandial, mejorando el control glucémico de estos pacientes, sin embargo, los efectos en la mortalidad cardiovascular difieren en los dos grupos farmacológicos presentes donde la liraglutida, un agonista del receptor GLP-1 (GLP-1R), demostró recientemente en el ensayo clínico denominado "LEADER" un beneficio cardiovascular, que es equivalente al recientemente constatado por los inhibidores del SGLT-2⁴.

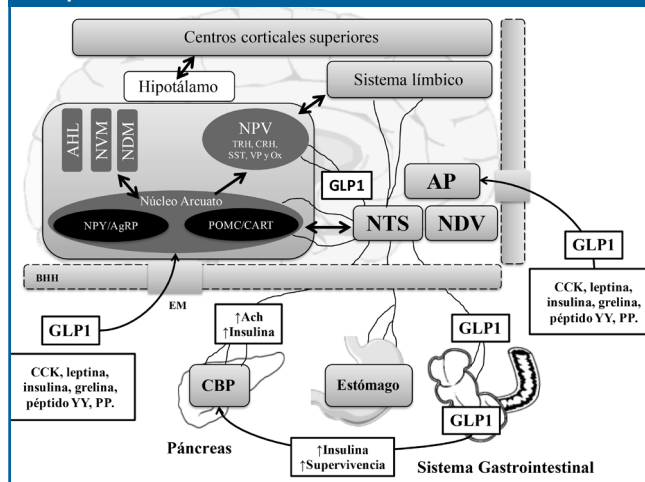
En base a la evidencia obtenida en los ensayos clínicos de los últimos años, la terapia farmacológica en la DM2 requiere un cambio del paradigma desde la búsqueda de niveles normales de glucemia, hacia el alcance de efectos

protectores o beneficiosos en el sistema cardiovascular renal. En este sentido, el uso de los agonistas del GLP-1R se posicionan como importante alternativa para el tratamiento de esta enfermedad, en caso de que la metformina esté contraindicada, ante su eficacia y sus beneficios globales en la salud cardiometabólica⁵. Esta revisión tiene como objetivo describir los mecanismos de regulación del apetito y el metabolismo en donde interviene el GLP-1, demostrando la utilidad de los fármacos agonistas a su receptor en el control glucémico y la reducción del riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2.

Regulación gastrointestinal del apetito y efecto incretina

La regulación del apetito engloba la interrelación de múltiples estructuras nerviosas, gastrointestinales y endocrinas que mantienen de forma equilibrada el proceso hambre-saciedad según los requerimientos energéticos del organismo. La principal estructura del sistema nervioso central que participa en la regulación del apetito es el hipotálamo, especialmente el núcleo arcuato y el núcleo paraventricular, los cuales reciben aferencias vagales y señales de los péptidos u hormonas tanto del sistema gastrointestinal como del tejido adiposo. Estas señales son integradas con núcleos superiores del sistema nervioso central, determinando las necesidades energéticas del cuerpo y comandando las acciones necesarias (Figura 1)⁶.

Tabla 1. Fármacos incluidos en la familia de los agonistas del receptor del GLP-1.



El núcleo arcuato del hipotálamo está cercano a la eminencia media, un órgano circunventricular que posee una barrera hemato-encefálica defectuosa (rica en capilares fenestrados), por ende puede identificar nutrientes y hormonas contenidas en la circulación y enviar estas señales al núcleo arcuato. A su vez, este núcleo rodea al tercer ventrículo y las señales provenientes del líquido cefalorraquídeo pueden difundirse hacia esta estructura. Desde este núcleo se envían eferencias hacia otras estructuras del hipotálamo, como el núcleo ventromedial, interrelacionándose con el núcleo dorsomedial y el área hipotalámica lateral⁷.

Las hormonas o péptidos que promueven el hambre son denominadas orexígenas, mientras que las señales anorexígenas son las que promueven la saciedad. En el núcleo arcuato del hipotálamo existen un grupo de neuronas que expresan el neuropéptido Y (NPY) y la proteína r-agouti (AgRP), cuya activación promueve el hambre. Por otro lado, también hay un grupo de neuronas con efecto contrario u anorexígeno, que expresan péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC) y el transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART), cuyo producto de secreción principal es la hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH), el cual se une a su receptor de melanocortina-4 (MC4R) ubicados en el núcleo paraventricular, promoviendo la saciedad^{8,9}.

Estas neuronas se ven influenciadas tanto por factores extraintestinales, como la insulina (páncreas) y la leptina (tejido adiposo), así como factores gastrointestinales. Dentro de los factores orexígenos, la ghrelina o la "hormona del hambre" es un péptido de 28 aminoácidos producida principalmente en las células endocrinas tipo X/A del sistema gastrointestinal. La ghrelina es la hormona intestinal con efecto orexígeno más importante, cuya función es estimular la ingestión de alimentos y el aumento de peso, activando las neuronas orexígenas en el núcleo arcuato del hipotálamo a través de la modulación de la señalización mTORC1/S6K1 y la regulación de las ceramidas^{10,11}.

En relación a los factores anorexígenos, se encuentra la colecistoquinina, secretada por las células L del duodeno e intestino delgado; el péptido YY; sintetizado por las células L del colon y recto; el polipéptido pancreático (PP), secretado por las células PP del islote pancreático y en menor medida en colon y recto. De igual forma, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) sintetizado por las células L del intestino y la oxintomodulina, la cual deriva del pre-proglucagón y es secretada en conjunto con el GLP-1¹². No obstante, los factores anorexígenos más importantes son la leptina y la insulina, las cuales activan las neuronas POMC/CART en el núcleo arcuato, promoviendo la saciedad. La insulina es producida por la CBP y la leptina por el tejido adiposo, respectivamente¹³.

El núcleo paraventricular recibe aferencias de ambos grupos neuronales del núcleo arcuato e interviene en la síntesis y secreción de neuropéptidos con efectos catabólicos como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona liberadora de tirotrina (TRH), somatostatina, vasopresina y oxitocina. Por otro lado, provee al tejido adiposo y el hígado eferencias simpáticas que promueven la lipólisis y oxidación de ácidos grasos. Los núcleos paraventriculares, ventromedial y dorsomedial constituyen centros de saciedad, mientras que la zona hipotalámica lateral es considerada un centro del hambre¹⁴.

En la regulación del apetito también intervienen otras estructuras nerviosas como el complejo vagal dorsal del tallo encefálico, que comprende tres regiones: el núcleo del tracto solitario, el área postrema y el núcleo dorsal vagal. Tanto el núcleo del tracto solitario (por medio de

aferencias vagas provenientes del sistema gastrointestinal) como el área postrema (por medio de la identificación de señales hormonales y nutrientes) participan en la regulación del apetito. Las terminaciones nerviosas de estos núcleos también son ricas en neurotransmisores y neuropéptidos orexígenos y anorexígenos. El sistema límbico también interviene en la regulación del apetito, a través del complejo amigdaloides, que recibe aferencias del núcleo del tracto solitario y se interrelaciona con el hipotálamo, regulando tanto la saciedad como el hambre desde un punto de vista hedónico basado en la recompensa⁷.

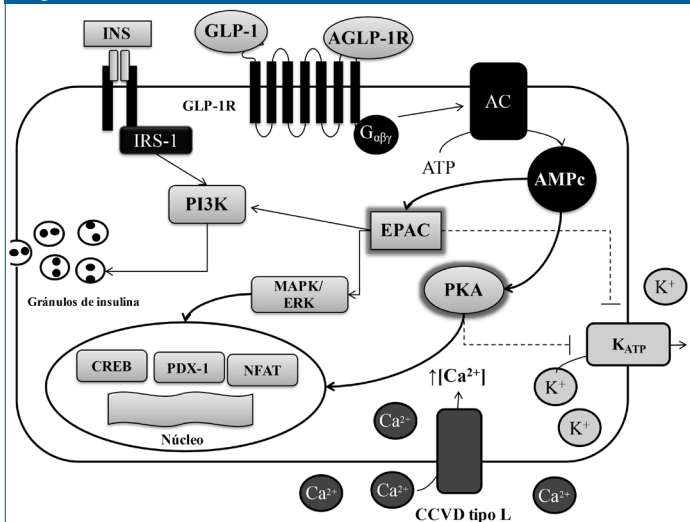
Efecto incretina

El término incretina fue utilizado por primera vez en el año 1932 por La Barre, haciendo referencia a los efectos hipoglucemiantes a la estimulación de la secreción de insulina por parte del intestino ("INtestine SeCRETion INsuline", o "Incretin", por sus siglas en inglés)¹⁵. Las incretinas son un conjunto de hormonas que se caracterizan por promover la secreción de insulina por parte de la CBP en respuesta a la ingestión de alimentos, lo cual es denominado también "efecto insulínico". El efecto incretina surgió de la comparación de la secreción de insulina ante una carga oral de glucosa en relación a la administración isoglucémica endovenosa de glucosa, lo que sugirió que péptidos u hormonas gastrointestinales actuaban sobre la CBP¹⁶.

Las incretinas más estudiadas en la actualidad son el GLP-1 y el GIP. El GLP-1 es una hormona de 30 aminoácidos con efecto incretina sintetizada por las células neuroendocrinas L del sistema gastrointestinal (íleon y colon) y en algunos grupos neuronales del tallo cerebral e hipotálamo. El GLP-1 deriva del pre-proglucagón, al igual que la oxintomodulina y el GLP-2, sufriendo modificaciones postraduccionales específicas en cada tejido donde se expresa, a través de las convertasas. Hay dos isoformas de esta hormona, el GLP-1₇₋₃₇ y el GLP-1₇₋₃₆ amida, siendo esta última la forma bioactiva predominante. Su secreción a la circulación hepato-portal está dada en respuesta a la ingestión alimentaria de carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos¹⁷.

El GLP-1 es degradado de forma rápida en la circulación por parte de la DPP-4, la cual escinde residuos de alanina o prolina ubicados en la penúltima posición del extremo N-terminal, lo que explica su vida media corta (1-2 minutos)¹⁵, pero que permite que a niveles fisiológicos se cumpla su efecto incretina en la CBP¹⁸. El receptor de esta hormona es el GLP-1R, un receptor acoplado a proteína Gs que estimula el aumento de las concentraciones intracelulares de AMPc por medio de la activación de la adenilato ciclasa. El GLP-1R se encuentra en múltiples tejidos periféricos como páncreas, intestino, riñón, tejido mamario, pulmón, corazón y cerebro^{19,20}, mediando la activación de la proteína cinasa A (PKA) o del factor intercambiador de nucleótidos de guanina regulador por AMPc (EPAC) (Figura 2)²¹.

Tabla 2. Evidencia clínica de la seguridad cardiovascular de los análogos del GLP-1.



En el sistema nervioso central, el GLP-1 se encarga de regular el apetito y disminuir la absorción intestinal por retraso del vaciamiento gástrico, actuando a nivel del hipotálamo y en el nervio vago, uniéndose a su receptor activando la señalización dependiente de las MAPK cinasas y modulando la actividad de los canales de Ca^{2+} ²². El GLP-1 derivado del cerebro es producido principalmente en neuronas del área caudal del núcleo del tracto solitario, que proyectan sus terminaciones nerviosas hacia el núcleo paraventricular y estimula la secreción de la CRH para promover un efecto anorexígeno²³. A su vez, interviene motilidad gastrointestinal por medio de eferencias vagales, retardando el vaciamiento gástrico por aumento de la motilidad pilórica y la relajación gástrica²⁴.

Si bien cumple una función en la regulación del apetito, su principal actividad es la regulación del metabolismo de la glucosa al aumentar la secreción de insulina. El GLP-1 puede activar las neuronas del complejo dorsal del vago, lo que puede iniciar un reflejo vagal eferente mediado por el sistema nervioso parasimpático que culmine en la secreción de acetilcolina en los islotes pancreáticos activando los receptores muscarínicos y estimulando la movilización de Ca^{2+} en la CBP, lo cual describiría un efecto neuronal insulínico rápido de esta hormona²¹. Por otro lado, la unión del GLP-1 con su receptor en la CBP tendría un efecto directo sobre la secreción de insulina, potenciando las dos fases de secreción de insulina y estimulando la transcripción del gen y la traducción del ARNm, incrementando así la biosíntesis de proinsulina^{25,26}.

El efecto secretagogo del GLP-1 es dependiente de la actividad de los canales de K^+ dependientes de ATP (K_{ATP}), potenciando la respuesta de estos al incremento citosólico del ATP que ocurre frente al metabolismo de la glucosa (por lo que se considera un efecto glucosa-dependiente), con la subsecuente despolarización de la célula y apertura de los canales de Ca^{2+} voltaje dependientes. Este mecanismo de acción es mediado por la unión con el GLP-1R, aumentando la concentración de AMPc y activando a dos proteínas efectoras: la PKA y la EPAC, las cuales actúan

inhibiendo a los canales K_{ATP} y los canales K_v ²⁷. Asimismo, el GLP-1 promueve la proliferación y supervivencia de la CBP, activando la vía de señalización de la PI3K/Akt/mTOR, fosforilando al factor de transcripción FoxO1, excluyéndolo del núcleo y estimulando al PDX-1, aumentando la masa pancreática al promover la proliferación celular, la neogénesis y disminuir la apoptosis²⁸. En cambio, el GLP-1 inhibe la secreción de glucagón de forma directa, ya que se conoce la presencia del GLP-1R en la célula alfa pancreática, y de forma indirecta al estimular la secreción de insulina y somatostatina²⁹.

Por otro lado, el GIP es un péptido de 42 aminoácidos secretado por la mucosa gástrica y las células K en la mucosa del intestino delgado (duodeno, yeyuno y porción proximal del íleon), el cual tiene un efecto incretina a través de su receptor, el GIP-R acoplado a proteína G^{30} . La activación de este receptor activa la adenilato-ciclase e incrementa los niveles de AMPc en la CBP, ejerciendo de esta forma su efecto insulínico³¹. Los receptores del GIP están expresados en diversos tejidos como la CBP, el tejido adiposo, el sistema nervioso central, corazón, glándula suprarrenal, endotelio vascular y páncreas^{32,33}. La secreción de estas hormonas con efecto incretina es dependiente de la comida ingerida como la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos³⁴. La vida media del GIP es entre 5-7 minutos por su rápida degradación por parte de la DPP-4³.

El GIP es un factor de crecimiento y supervivencia para la CBP actuando sinérgicamente con la glucosa y el Ca^{2+} , mediante la activación de vías mitogénicas como PKA/CREB, MAPK/ERK y PI3K/Akt y varios factores de transcripción³⁵⁻³⁷. A nivel gastrointestinal el GIP, a diferencia del GLP-1, ha demostrado tener poco efecto en la motilidad intestinal y por ende en el vaciamiento gástrico y control de la saciedad³⁸. Por último, a diferencia del GLP-1, el GIP estimula la secreción de glucagón en la CAP³⁹.

Incretinas y diabetes mellitus tipo 2

La DM2 se caracteriza por un estado de insulinoresistencia (IR) que conlleva a hiperglucemia, por lo que la CBP sufre una serie de adaptaciones en respuesta a este panorama metabólico, siendo necesario la expresión del EPAC para llevarlas a cabo ya que amplifica la secreción de insulina, manteniendo el control de la glucemia en estadios iniciales⁴⁰. Sin embargo, con el tiempo, la CBP pierde la capacidad de generar hiperinsulinemia compensatoria y se produce déficit de insulina, lo que conlleva a la pérdida de la regulación de la glucosa y a la hiperglucemia sostenida, que genera glucotoxicidad y lipotoxicidad, conllevando a la disfunción y muerte de la CBP, lo cual denota un importante ciclo vicioso⁴¹.

En la DM2 también se encuentra alterado el efecto incretina como un evento secundario a otros defectos metabólicos y no como un evento primario de la fisiopatología de esta enfermedad⁴², demostrándose una resistencia a la acción de estas hormonas, en especial a la última fase de respuesta del GLP-1⁴³⁻⁴⁵. Uno de los mecanismos planteados es la disminución de la expresión de los receptores de esta hormona en la superficie de la CBP, debido al decre-

mento de ARNm y proteínas de este receptor en pacientes con esta patología, lo que produce pérdida de la sensibilidad de la CBP ante las incretinas⁴⁴.

No obstante, en modelos experimentales, se plantea que en estadios iniciales de IR existe un aumento de la expresión del GLP-1R, con el objetivo de aumentar la sensibilidad a esta hormona, lo que generaría una respuesta adicional del GLP-1 sobre la secreción de insulina⁴⁶, por lo que esta hormona podría ser participe en la respuesta compensatoria de la CBP⁴⁷. Por vías independientes al AMPc, el GLP-1 disminuye el estrés del retículo endoplasmático, promoviendo la supervivencia de la CBP⁴⁸. Es así como a medida que progresa la historia natural de la enfermedad, incluso desde la prediabetes, se pierden los efectos insulíntricos de esta hormona, lo que es responsable en parte de la hiperglucemia y la disfunción de la CBP al no poder cumplir el efecto incretina, considerándose una marca distintiva de la enfermedad⁴⁹.

También se han descrito otros efectos beneficiosos de las incretinas sobre las alteraciones metabólicas producidas en la DM2 como la inflamación de bajo grado generada en estos pacientes, la cual se ve atenuada por la presencia del GLP-1 en la circulación al disminuir la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, lo cual mejora la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa⁵⁰.

Así mismo, el GLP-1 disminuye el estrés oxidativo generado en la DM2, incrementa la expresión mitocondrial de ATP sintasa, restablece la actividad oxidasa del citocromo C, deteniendo la injuria en el ADN. Además, ejerce efecto antioxidante en el músculo cardíaco, lo que traería efectos beneficiosos en el área cardiometabólica de estos pacientes⁵¹. Se ha demostrado que en pacientes con prediabetes y DM2 se restauran las fases de secreción de la insulina con la administración del GLP-1, de igual forma con el auge de la cirugía bariátrica en pacientes con DM2, se ha constatado la importancia de un mejor perfil de hormonas y péptidos gastrointestinales en la regulación del apetito⁵². Por lo tanto, es factible que las alteraciones metabólicas producidas en la DM2 que inciden negativamente en el eje neuro-endocrino de las incretinas pueden ser atenuadas con el uso de fármacos que mimeticen las incretinas.

Terapia incretinomimética: restaurando la función incretina

La necesidad de desarrollar nuevos fármacos antidiabéticos con menos efectos adversos que los hipoglucemiantes orales comunes, como la sulfonilureas o tiazolidinedionas que incrementan el riesgo de hipoglucemia, aumento de peso o mortalidad cardiovascular, dio lugar a dos enfoques basados en el efecto incretina: los inhibidores de la DPP-4 (IDPP-4) y los agonistas del receptor del GLP-1 (GLP1-RA). Estos últimos facilitan el control glucémico a largo plazo debido a que en la historia natural de la DM2, mejoran la supervivencia y función de la CBP⁵³.

Se han llevado a cabo estudios para comparar la acción insulíntrica del GIP y el GLP-1 en pacientes con DM2 arrojando que el GIP no exhibe un efecto insulíntrico significativo, incluso con concentraciones suprafisiológicas,

a diferencia del GLP-1. Además, no tiene efectos sobre el vaciamiento gástrico, por lo que no se han implementado agonistas del receptor del GIP en la terapia de la DM2^{54,55}.

Los fármacos de la familia de los GLP1-RA son péptidos muy similares al GLP-1 endógeno, a diferencia de que éstas poseen una mayor vida media debido a que no son inactivadas por efecto de la DPP-4. Los GLP1-RA facilitan el tratamiento individualizado de cada paciente al contar con opciones de acción corta como la exenatida y lixisenatida que actúan en la reducción de la glucemia postprandial al retardar en mayor medida el vaciamiento gástrico. Por otro lado, los fármacos de acción prolongada, permiten un mayor control de la glucemia basal, como la exenatida de liberación prolongada, liraglutida, dulaglutida, albiglutida y por último semaglutida, aprobada recientemente por la FDA⁵⁶.

Además, se ha demostrado que los GLP1-RA disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares al influir positivamente en factores de riesgo como obesidad, presión arterial y perfil lipídico¹⁵. Debido a los beneficios en el control glucémico y en la salud cardiovascular, estos fármacos pueden ser implementados en monoterapia de primera línea cuando está contraindicada la metformina, en combinación con otros agentes hipoglucemiantes orales, excepto los IDPP-4, incluso pudiéndose combinar con insulina⁵.

Por otra parte, los IDPP-4, como su nombre lo indica, actúan inactivando la enzima proteolítica DPP-4, que es responsable de la degradación del GLP-1 y el GIP, lo que permite reducir la velocidad de degradación. Actualmente, dentro de esta familia de fármacos se encuentra la sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina y linagliptina. Sus efectos beneficiosos han sido observados al actuar sinérgicamente con otros hipoglucemiantes orales en aquellos pacientes que están cerca de alcanzar la meta de HbA1c, pero que mantienen niveles elevados de glucemia postprandial⁵⁷. A diferencia de los GLP1-RA, se ha observado en la evidencia clínica que los IDPP-4 no tienen beneficios cardiovasculares en pacientes con DM2 a pesar de contribuir en el control glucémico, por lo que no cumplen con los nuevos lineamientos en el tratamiento de la DM2, donde se busca reducir la incidencia de complicaciones más allá del control glucémico⁵⁸.

Agonistas del receptor del GLP-1: clasificación y evidencia clínica de la eficacia hipoglucemiante

El primer agonista del receptor de GLP-1 fue la exendina-4, péptido natural de 39 aminoácidos aislado de secreciones salivales del reptil *Heloderma suspectum* con un secuencia homóloga del 53% del péptido nativo. Una característica farmacocinética de este agonista del GLP1-R fue su mayor vida media de aproximadamente 2,4 horas, debido a que su penúltimo residuo del extremo N-terminal es glicina y no alanina, lo que confería resistencia a la DPP-IV⁵⁹. En la actualidad, esta familia farmacológica está compuesta de diversos fármacos aprobados tanto en Estados Unidos como en Europa, siendo clasificados en dos grupos: de acción corta (<24 horas) y de acción prolongada (>24 horas), Tabla 1.

Tabla 1. Fármacos incluidos en la familia de los agonistas del receptor del GLP-1.

Fármaco	Nombre comercial	Presentación	Dosis	Año de aprobación (FDA)	Referencia
Acción corta (<24 horas)					
Exenatida	BYETTA®	Lápices prellenados de 1,2 ml (5 mcg por dosis por 60 dosis) y 2,4 ml (10 mcg por 60 dosis).	5 mcg SC b.i.d y aumentar a 10 mcg SC b.i.d según respuesta clínica. 60 minutos antes de las dos comidas principales.	2005	(60)
Lixisenatida	ADLYXIN®	Lápices prellenados de 3 ml (50 mcg/ml y 100 mcg/ml), conteniendo 14 dosis de 10 y 20 mcg.	10 mcg SC o.d. por 14 días, luego iniciar 20 mcg SC o.d.	2016	(70)
Acción prolongada (>24 horas)					
Liraglutida	VICTOZA®	Lápices prellenados, multidosis con dosis de 0,6 mg, 1,2 mg y 1,8 mg (6 mg/1ml).	0,6 mg SC o.d. por una semana y luego incrementar según respuesta clínica.	2010	(80)
Exenatida XR	BYDUREON®	Suspensión para inyección de liberación prolongada de 2 mg	2 mg SC q.w., a cualquier hora del día	2012	(94)
Dulaglutida	TRULICITY®	Lápices y jeringas prellenadas para dosis únicas de 0,75 mg y 1,5 mg.	0,75 mg SC q.w., pudiéndose incrementar a 1,5 mg SC q.w.	2014	(105)
Albiglutida	TANZEUM®	Lápices de dosis única de 30 y 50 mg	30 mg SC q.w., que pueden incrementarse a 50 mg SC q.2.	2014	(116)
Semaglutida	OZEMPIC®	Lápices prellenados de 0,25 y 0,50 mg por inyección (2 mg/1,5 ml).	0,25 mg SC q.w., luego de 14 días aumentar a 0,5 mg SC q.w.	2017	(127)

o.d.: una vez al día; b.i.d.: dos veces al día; q.w: una vez a la semana; SC: subcutáneo.

Exenatida

Los GLP-1RA entraron a la fase clínica por primera vez por medio de la exenatida, la cual es una forma recombinante de la exendina-4, con una secuencia homóloga del 53% con el GLP-1, que se administra de forma subcutánea dos veces al día (b.i.d.). Este fármaco fue el primero de esta familia en ser aprobado para su comercialización en Estados Unidos en el año 2005 y Europa en el año 2006, contando con una vida media similar a la exendina-4 debido a su resistencia a la DPP-IV⁶⁰. La depuración de este fármaco disminuye significativamente en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis ya que su eliminación es principalmente por filtración glomerular, por lo que no está recomendada en pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min⁶¹.

Los ensayos clínicos de fase III han demostrado el potencial terapéutico de la exenatida administrada por vía subcutánea (SC) b.i.d., comparadas con placebo⁶², otros fármacos hipoglucemiantes como sulfonilureas⁶³ y rosiglitazona⁶⁴, e insulina^{65,66}. En todos estos estudios se encontró una reducción de la HbA1c entre -0,6% a -1,74%, con un incremento en las fases de secreción de la insulina, mayor reducción de peso y menor riesgo de hipoglucemia que la insulina^{62-64,66}. En un estudio doble ciego, placebo controlado, con una duración de 30 semanas, se encontró que la exenatida disminuyó la HbA1c entre 0,7-0,8% con una dosis de 10 mcg b.i.d. en pacientes con DM2, que no habían alcanzado su control metabólico con el uso de metformina o metformina+sulfonilurea^{67,68}.

Lixisenatida

El otro fármaco incluido en la clasificación de acción corta es la lixisenatida que fue aprobado en Europa en el año 2013⁶⁹ y en Estados Unidos en el año 2016⁷⁰, este GLP1-

RA es un fármaco sintético análogo a la exendina-4, pero contiene una modificación en su extremo C-terminal donde se le añaden 6 residuos de lisina y se elimina un residuo de prolina que aumenta su afinidad al GLP-1R y también su vida media entre 2-4 horas. A pesar de esta vida media corta, su alta afinidad permite la administración una vez al día (o.d.) obteniendo efectos terapéuticos, principalmente el retardo del vaciamiento gástrico y el control de la glucemia postprandial⁷¹. La lixisenatida no requiere ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal leve a moderada (depuración de creatinina >30 ml/min), pero debe monitorearse una posibilidad de mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales y renales, mientras que debido a la falta de datos en pacientes con enfermedad renal terminal, no se recomienda su uso^{69,70}.

La eficacia de este fármaco fue evaluado dentro del programa "GetGoal", que incluyó a pacientes de 3 continentes (América, Europa y Asia), comparada con placebo, con otros fármacos hipoglucemiantes orales, con insulina y otros GLP1-RA. El primer ensayo clínico denominado "GetGoal-Mono" determinó la eficacia de dos pautas terapéuticas de este fármaco luego de 2 semanas de tratamiento: iniciando con 10 mcg la primera semana o.d., luego 15 mcg y posteriormente 20 mcg; y 10 mcg o.d. en las primeras dos semanas y luego 20 mcg, comparada con grupos placebo. La HbA1c, la glucemia postprandial a las 2 horas y la excursión glucémica se redujo de forma significativa en comparación al placebo (p<0,05)⁷². Estos resultados se mantuvieron independientemente de que la dosis fuera administrada antes de la comida en la mañana o en la tarde⁷³.

Este efecto terapéutico se ha demostrado también en los ensayos clínicos "GetGoal-F1" en pacientes no controlados con metformina⁷⁴, en el "GetGoal-P" en pacientes

inadecuadamente controlados con metformina + pioglitazona⁷⁵ y en el "GetGoal-S" en pacientes que no alcanzaron el control metabólico con metformina + sulfonilureas⁷⁶. Por otro lado, en el "GetGoal-X", se comparó la lixisenatida (20 mcg d.o.) frente a la exenatida (10 mcg b.i.d) en pacientes previamente tratados con metformina, donde se evidenció no inferioridad de la lixisenatida con una reducción de la HbA1c de -0,79% frente al -0,96% del fármaco comparado y una menor incidencia de hipoglucemia y mejor tolerabilidad gastrointestinal⁷⁷. En última instancia, en pacientes que se mantienen con hiperglucemia postprandial, a pesar de utilizar hipoglucemiantes orales y requerir insulina basal, el uso de lixisenatida demostró corregir estos picos hiperglucémicos con un buen perfil de seguridad, lo que permitiría su uso como alternativa a insulina de acción rápida ("GetGoal-L y "GetGoal-Duo1")^{78,79}.

Liraglutida

La liraglutida recibió su aprobación para la comercialización como tratamiento de la DM2 en Estados Unidos en el año 2010 y en Europa en el año 2009^{80,81}, siendo aprobada posteriormente para el tratamiento de la obesidad en el año 2014 en Estados Unidos y en el año 2015 en Europa^{82,83}. La liraglutida es un GLP1-RA químicamente acilado con el N-palmitoil L-ácido glutámico, correspondiendo con una secuencia homóloga al GLP-1 nativo del 97%, lo que confiere una baja inmunogenicidad a la molécula. Las características farmacocinéticas del fármaco permiten su administración SC una vez al día, absorbiéndose de forma lenta al formar complejos heptaméricos, con una vida media entre 11-15 horas, mientras que el estado de equilibrio se alcanza luego de 3 días de su administración⁸⁴.

El metabolismo de este fármaco es dependiente de la DPP-4, pero en una forma más lenta al GLP-1 nativo siendo degradada a péptidos, aminoácidos y fragmentos de ácidos grasos, por lo que no es excretada por vía renal o biliar⁸⁵. Algunos estudios clínicos han observado que el uso de liraglutida en pacientes con deterioro renal o hepático no afecta las características farmacocinéticas de forma significativa, por lo que no se requiere ajuste farmacológico, sin embargo, por falta de datos debe utilizarse con precaución o no recomendarse su uso en pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min o Child-Pugh C^{80,81}.

La potencia terapéutica de este fármaco fue evaluado en el programa LEAD, que incluyó ensayos clínicos que evaluaron la eficacia en distintos escenarios terapéuticos de pacientes con DM2, es decir frente a placebo, frente a otros fármacos hipoglucemiantes orales, insulina y otros análogos del GLP-1. Inicialmente, el LEAD-1 SU evaluó la eficacia de este fármaco por 26 semanas, en pacientes con DM2 con régimen terapéutico basado en sulfonilureas, encontrando que la dosis de 1,2 mg o 1,8 mg de liraglutida añadida redujo en mayor medida la HbA1c (-1,1%) que la rosiglitazona (-0,4%) y el placebo (+0,2%)⁸⁶, mientras que el estudio LEAD-2, se evidenció que la eficacia de la liraglutida no fue inferior a la glimepirida luego de 2 años de tratamiento (-0,4% vs -0,5%), en pacientes utili-

zando metformina como terapia de primera línea, además de tener beneficiosos en la reducción de peso y en la seguridad, ya que exhibió menos riesgo de hipoglucemia⁸⁷.

Por otro lado, el LEAD-3 Mono se realizó para comparar la eficacia de la liraglutida con glimepirida como monoterapia para la DM2, siendo un estudio doble ciego, aleatorizado y paralelo que duró 52 semanas. Al final del estudio, la administración subcutánea de 1,2 mg (-0,84%) y 1,8 mg (-1,14%) de liraglutida redujo en mayor grado la HbA1c en comparación a esta sulfonilurea (-0,51%)⁸⁸. Similarmente, el LEAD-4 Met+TZD, demostró en un ensayo clínico doble ciego, placebo controlado y aleatorizado que en pacientes con DM2 no controlados con tratamiento farmacológico de metformina combinado con rosiglitazona, la adición de liraglutida mejoró en mayor medida el control glucémico que en el grupo placebo (-1,5% vs 0,5%)⁸⁹, mientras que en el LEAD-5 Met+SU se evidenció que la adición de liraglutida a la combinación farmacológica de metformina y glimepirida mejoró el control glucémico en márgenes de no inferioridad con la insulina glargina (-1,33% vs 1,09%, respectivamente)⁹⁰.

Al contrastarse con otros fármacos incretinomiméticos, el LEAD-6 comparó en un ensayo clínico abierto la eficacia de la liraglutida con la exenatida, en adultos con DM2 que no lograron alcanzar el control glucémico luego de dosis máximas tolerables de metformina, sulfonilurea o ambas, demostrando que la adición de 1,8 mg o.d. de liraglutida mejoró los niveles de HbA1c en -1,12%, mientras que la exenatida 10 mcg b.i.d. la redujo en -0,79% con menores efectos adversos gastrointestinales encontrados en el grupo con liraglutida⁹¹. A su vez, el tratamiento por 26 semanas con este fármaco fue superior a la sitagliptina (un IDPP-4), en mejorar el control glucémico de pacientes con DM2 tratados previamente con metformina (-1,29 % y -1,51% con 1,2 mg y 1,8 mg de liraglutida, y -0,88 con 100 mg diarios de sitagliptina). Si bien, hubo un mayor reporte de náuseas en el grupo con liraglutida, disminuyeron luego de semanas de tratamiento⁹².

Exenatida de liberación prolongada (XR)

Si bien, se observó un efecto terapéutico con la exenatida, su posología hacia compleja el uso de esta familia farmacológica, si se consideraba su uso a largo plazo, en comparación a otras terapias hipoglucemiantes. Por esta razón, se ideó una preparación de exenatida acción prolongada, donde se combinó el componente activo con una formulación de microesferas de ácido poli(láctico-co-glicólico) para la liberación controlada del fármaco, que permite la administración una vez a la semana con una dosis de 2 mg y alcanzando el estado de equilibrio luego de 6 a 7 semanas de tratamiento⁹³. Este fármaco fue aprobado para su comercialización en Europa en el año 2011 y en Estados Unidos en el año 2012, siendo el pionero de los GLP1-RA de acción prolongada^{94,95}.

El programa "DURATION" fue el encargado de evaluar la eficacia y la seguridad de esta terapia para el control glucémico de los pacientes con DM2, evidenciando en prime-

ra instancia (DURATION-1), en un ensayo clínico aleatorizado de 30 semanas de duración, que los pacientes con régimen de 2 mg una vez a la semana (q.w.) alcanzaron una reducción mayor de la HbA1c en comparación al régimen de exenatida 10 mcg dos veces al día (-1,9% vs -1,5%; $p=0,002$)⁹⁶. En pacientes con DM2, tratados con metformina (DURATION-2), la administración de exenatida de liberación prolongada por 32 semanas disminuyó en mayor medida la HbA1c (-1,5%), en comparación a la sitagliptina (-0,9%) o pioglitazona (-1,2%)⁹⁷, similar a lo observado en el ensayo DURATION-3 donde la exenatida de liberación prolongada presentó mayor reducción de esta variable que la insulina glargina (-1,5% vs -1,3%) en pacientes con dosis máximas de fármacos hipoglucemiantes sin encontrar el control metabólico⁹⁸.

Por otro lado, el DURATION-4 se encargó de comparar la eficacia de exenatida de liberación prolongada, metformina, pioglitazona y sitagliptina como fármacos de primera línea terapéutica, en un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego de 26 semanas de duración, encontrando que este agonista del GLP-1R no fue inferior a la metformina con similar reducción de la HbA1c (-1,53% vs -1,48, respectivamente) y otros beneficios como la reducción de peso y el bajo riesgo de hipoglucemia⁹⁹. Por último, los estudios DURATION-5 y DURATION-6 fueron ensayos clínicos abiertos, donde se comparó la eficacia de la exenatida de liberación prolongada con otros dos GLP1-RA, la exenatida b.i.d. y la liraglutida o.d., encontrando que la liraglutida presentó mayor reducción de la HbA1c pero con una menor frecuencia de efectos adversos con exenatida q.w.^{100,101}.

En este año 2018, ha surgido nueva data sobre la eficacia de la exenatida de liberación prolongada iniciando por el estudio DURATION-7, el cual fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, comparado con placebo en pacientes con DM2 con metformina e insulina glargina como tratamiento de base. Luego de 28 semanas de seguimiento, la combinación con exenatida q.w. mostró una mejor eficacia en reducción de la HbA1c que el grupo placebo, con similar riesgo de hipoglucemia¹⁰². En la publicación reciente del estudio DURATION-8 se evaluó la combinación de exenatida q.w. con dapagliflozina (un inhibidor del SGLT-2) por 52 semanas, encontrando que su uso combinado mejoró el control glucémico de pacientes con DM2 previamente tratados con metformina, que el uso solo de estos fármacos¹⁰³.

Dulaglutida

La dulaglutida es un análogo del GLP-1₇₋₃₇ con una secuencia homóloga del 90%, el cual presenta afinidad por el GLP-1R y activa señalizaciones intracelulares dependientes del AMPc. Farmacocinéticamente, la dulaglutida se administra una vez a la semana y alcanza su estado de equilibrio luego de 2 a 4 semanas de la primera administración, la vida media de eliminación es de 5 días aproximadamente¹⁰⁴. Este fármaco fue aprobado para su comercialización en el año 2014 en Estados Unidos y Europa^{105,106}. La estructura química de la dulaglutida es par-

ticular ya que está formada por dos cadenas unidas por puentes disulfuro, unida a su vez de forma covalente con una cadena pesada de IgG4, necesarias para disminuir su tasa de depuración, aumentar su actividad farmacológica y reducir su inmunogenicidad¹⁰⁷.

No es necesario el ajuste de la dosis, incluso en pacientes con enfermedad terminal, pero debe monitorearse la función renal en aquellos que presentan efectos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación, ya que puede predisponer a falla renal aguda o empeoramiento de enfermedad renal crónica. Por otro lado, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con hepatopatías, pero se recomienda precaución por falta de datos en estos pacientes^{105,106}.

Los ensayos clínicos que probaron la eficacia de este fármaco para el tratamiento de la DM2, se enmarcaron en el programa "AWARD", siendo evaluado como monoterapia y frente a otros fármacos hipoglucemiantes orales, así como insulinas y otros GLP1-RA. El primer estudio, denominado "AWARD-1", fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y paralelo donde se comparó la eficacia de dulaglutida de 0,75 mg y 1,5 mg q.w., exenatida 10 mcg b.i.d. y placebo, en pacientes con DM2 que ya habían sido tratados con metformina + pioglitazona, demostrando superioridad con los grupos de comparación¹⁰⁸, mientras que el estudio "AWARD-2", en un seguimiento de 78 semanas, demostró el mismo efecto de la dulaglutida frente a la insulina glargina en pacientes tratados con metformina + glimepirida¹⁰⁹.

Como monoterapia, el ensayo clínico "AWARD-3", con un diseño doble ciego y aleatorizado, comparó la eficacia de dulaglutida 1,5 mg, dulaglutida 0,75 mg y metformina. Luego de 26 semanas de seguimiento, 1,5 mg de dulaglutida redujo la HbA1c en -0,78%, 0,75 mg de dulaglutida en -0,71% y la metformina en -0,56, demostrando superioridad ($p<0,025$)¹¹⁰. A su vez, se ha evaluado el efecto terapéutico entre este fármaco y la sitagliptina por dos años de seguimiento en pacientes tratados basalmente con metformina, manteniendo más eficazmente el control glucémico que este IDPP-4 con un buen perfil de seguridad¹¹¹. Similarmente, la dulaglutida demostró una mayor reducción de la HbA1c que el placebo en pacientes que venían utilizando sulfonilureas por más de 3 meses¹¹².

Comparando con otro fármaco GLP1-RA, en pacientes con tratamiento con metformina y que no han logrado alcanzar su meta terapéutica, el "AWARD-6", ensayo clínico abierto y aleatorizado, encontró que el uso de 1,5 mg de dulaglutida no fue inferior a la liraglutida (1,8 mg o.d.) para reducir las cifras de HbA1c con perfil de seguridad y tolerabilidad similar¹¹³.

Cabe destacar que dos estudios evaluaron el uso de dulaglutida con insulina, en primer lugar, el "AWARD-4" comparó la administración de glargina basal nocturna frente a dulaglutida (0,75 mg y 1,5 mg q.w). Posterior a la culminación del estudio luego de 26 semanas de seguimiento, los grupos recibiendo dulaglutida exhibieron mayores re-

ducciones de HbA1c (-1,59% y -1,6%, respectivamente) en comparación a la glargina (-1,41%)¹¹⁴. Por otro lado, en pacientes que han iniciado insulina basal, se evidenció que el uso de 1,5 mg dulaglutida q.w., mejoró el control glucémico (-1,44%) en comparación a un grupo placebo que solo recibió la insulina basal (-0,67%)¹¹⁵. Estos dos regímenes terapéuticos son una alternativa en pacientes que no alcancen el control metabólico al utilizar insulino terapia.

Albiglutida

La albiglutida es un GLP-1RA de acción prolongada administrado 1 vez a la semana de forma subcutánea, que fue aprobado para su comercialización en Estados Unidos y en Europa en el año 2014^{116,117}. Esta difiere estructuralmente de los otros fármacos de acción prolongada previamente aprobados, siendo una proteína recombinante producto de la fusión de dos copias de una secuencia de 30 aminoácidos, con una modificación en la posición 8 de una alanina a una glicina. Este péptido comparte una secuencia homóloga del 97% al GLP-1 nativo, pero es resistente a la degradación por parte de la DPP-4 y posee mayores sitios de unión a la albúmina, lo que genera una vida media de 3-6 días¹¹⁸.

El estado de equilibrio de este fármaco es alcanzado luego de 3-4 semanas de iniciada la terapia, mientras que su ruta de metabolismo es la degradación a péptidos y aminoácidos, ya que por ser una molécula de alto peso molecular, no es filtrado por el glomérulo renal¹¹⁸. Al igual que la dulaglutida, no es necesario el ajuste de las dosis en pacientes con alteraciones hepáticas y renales, pero se recomienda el monitoreo de la función renal, ya que se han observado casos de falla renal aguda y empeoramiento de la enfermedad renal crónica con el uso de este fármaco^{116,117}.

El programa encargado de evaluar la eficacia de este fármaco fue el "HARMONY" que incluyó ensayos clínicos que analizaron el efecto terapéutico de la albiglutida como monoterapia, fármacos de segunda y tercera línea, así como su comparación con otros incretinomiméticos. En uno de estos estudios, el uso de 30 a 50 mg de albiglutida por 52 semanas de duración en pacientes con DM2 que habían sido tratados solo con dieta y ejercicio demostró una mayor reducción de HbA1c que el placebo con una diferencia entre estas de -0,84% para el grupo con 30 mg y -1,04% para el grupo con 50 mg, respectivamente¹¹⁹.

Como tratamiento de segunda línea en pacientes previamente tratados con metformina que no alcanzaron las metas terapéuticas, la albiglutida (30 mg) fue comparada con la glimepirida (4 mg), sitagliptina (100 mg) y placebo en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de 104 semanas de duración. Se encontró una mayor eficacia para la reducción de HbA1c de este fármaco en comparación a sitagliptina (diferencia de -0,4%) y el placebo (diferencia de -0,9%), mientras que fue similar a la sulfonilurea (diferencia de 0,0033), pero a comparación de este último, se encontró una mayor reducción de peso (albiglutida: -1,21 kg; glimepirida: +1,17 kg)¹²⁰.

En relación a su uso como terapia de tercera línea, tres estudios se han realizado donde se evaluó la eficacia de

albiglutida frente al placebo en pacientes con tratamiento de base de pioglitazona + metformina¹²¹, albiglutida frente a glargina en pacientes con terapia basada en metformina + sulfonilurea¹²² y albiglutida frente a pioglitazona o placebo en pacientes metformina + glimepirida¹²³, por un periodo de seguimiento de 52 semanas de duración. En estos estudios, la adición de albiglutida tuvo mayor eficacia en la reducción de la HbA1c que el placebo, no inferior a la glargina o pioglitazona, por lo que puede considerarse como alternativa en el tratamiento de tercera línea.

El ensayo clínico "HARMONY-6" fue pionero al evaluar la eficacia entre la administración semanal de albiglutida y la terapia triple diaria con insulina lispro en pacientes con insulina basal. Luego de 26 semanas de seguimiento, los pacientes en el grupo de albiglutida (30-50 mg) tuvieron una reducción del -0,82% de la HbA1c, mientras que en el grupo con insulina lispro 3 veces al día previo a las comidas, se evidenció un descenso del -0,66%, con menor incidencia de hipoglucemia y reducción de peso para la albiglutida¹²⁴. Por último, al compararse con otras terapias incretinomiméticas, la liraglutida o.d., por 32 semanas tuvo una mayor eficacia en la reducción de la HbA1c que la albiglutida q.w., (-0,99% vs -0,78%, respectivamente), en pacientes con tratamiento previo de hipoglucemiantes orales que no consiguieron los objetivos terapéuticos¹²⁵.

Semaglutida

La semaglutida es el último GLP1-RA que entró en fase de comercialización, siendo estructuralmente similar a la liraglutida pero con modificaciones en los residuos 8 y 34 de la molécula, que le confieren mayor resistencia a la degradación por parte de la DPP-4. Por otro lado, posee una acilación en la lisina del residuo 26, con una cadena de ácido grasos de 18 carbonos que mejora su unión con la albumina¹²⁶. Este fármaco fue recientemente aprobado en el año 2017 en Estados Unidos¹²⁷ y este año 2018 en Europa¹²⁸.

La vida media de la semaglutida es de aproximadamente 7 días, consiguiendo el estado de equilibrio de 4 a 5 semanas luego de la primera dosis. Es metabolizada por degradación proteolítica y por beta oxidación de su cadena de ácido graso¹²⁹. La falla renal o hepática no afecta de forma clínicamente significativa las concentraciones de semaglutida, por lo que no es necesario el ajuste de dosis ante estas patologías^{127,128}.

El programa SUSTAIN, fue el encargado de evaluar la eficacia de este GLP1-RA en el ámbito clínico, iniciando con un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, placebo controlado y multicéntrico, en donde se comparó el uso de semaglutida con el placebo como farmacoterapia de primera línea. Los pacientes con DM2 incluidos solamente habían iniciado terapia no farmacológica (dieta y ejercicio), administrándosele 0,5 mg y 1 mg de semaglutida SC q.w. Al final de las 30 semanas de seguimiento, la HbA1c se redujo en un -1,45% en el primer grupo de tratamiento y -1,55% en el segundo, comparado al placebo (+0,02%)¹³⁰.

Como fármacos de segunda y tercera línea de manejo, el efecto terapéutico de 0,5 mg y 1 mg de semaglutida fue

evaluada en el "SUSTAIN 2" en pacientes con tratamiento de base con metformina, tiazolidinedionas o ambas, comparado con 100 mg de sitagliptina¹³¹. Mientras que en el ensayo clínico "SUSTAIN 3" se comparó la dosis de 1 mg SC de semaglutida q.w., y 2 mg SC q.w. de exenatida de liberación prolongada en pacientes que fueron tratados previamente con metformina + tiazolidinedionas o sulfonilureas¹³² y, por último, en el "SUSTAIN 4" se diferenció los efectos en la variables de resultado de las dosis de 0,5 y 1 mg de semaglutida, frente al tratamiento inicial de insulina glargina (10 UI por día y luego según respuesta clínica), en pacientes que ya habían sido tratados con metformina sola o en combinación con una sulfonilurea¹³³. En todos estos estudios, la semaglutida mostró una mayor eficacia en la reducción de HbA1c que el grupo con el que se comparó, con efectos beneficiosos en la reducción de peso y menor incidencia de hipoglucemia¹³¹⁻¹³³.

Efectos cardioprotectores de los GLP1-RA

Los fármacos GLP1-RA han demostrado ser una herramienta importante para el tratamiento de los pacientes con DM2, mejorando el control glucémico con menor riesgo de hipoglucemia y con otros beneficios como la reducción de peso que se contraponen con otros fármacos como las sulfonilureas o la insulina. Sin embargo, el uso de esta familia farmacológica va más allá de esto y se enfoca en la actualidad en los beneficios en los factores de riesgo cardiovascular, en las complicaciones micro o macro vasculares y en la mortalidad cardiovascular. El aislamiento de receptores en el sistema cardiovascular sustentan estas acciones de estos análogos, promoviendo vasodilatación, disminución de los mediadores pro-inflamatorios y promoviendo la supervivencia del miocardiocito¹³⁴⁻¹³⁶.

La FDA dictó una serie de lineamientos que las industrias farmacéuticas debían tener en consideración para evaluar la seguridad cardiovascular en fármacos para la DM2, donde debe demostrarse que estos medicamentos no aumenten de forma inaceptable el riesgo cardiovascular, siendo incluidos en las variables de análisis desde los estudios en Fase 2. Otras sugerencias fueron asegurar la adecuada metodología de los diseños de los ensayos de Fase 2 y 3 para poder realizar meta-análisis de los resultados. Además de incluir pacientes con alto riesgo cardiovascular (ancianos, enfermedades previas, enfermedad renal) para poder obtener una frecuencia de eventos cardiovasculares significativa y así realizar los análisis estadísticos. Por otro lado se recomendó un mínimo de seguimiento de 2 años¹³⁷.

En la Tabla 2 se presentan los estudios de seguridad cardiovascular llevados a cabo y publicados en relación a los del GLP1-RA^{4,138-140}. Uno de los fármacos de esta familia con mayor relevancia en el ámbito cardiovascular es la liraglutida, donde el ensayo clínico "LEADER" (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, por sus siglas en inglés) surgió como pionero del área al demostrar beneficios cardiovasculares importantes, similares a lo encontrado con la empagliflozina (un inhibidor del co-transportador del SGL2), lo que posiciona a ambos fármacos como principales opciones de segunda línea para el tratamiento de la DM2¹⁴¹. Los estudios llevados a cabo en otros fármacos como lixisenatida y exenatida de liberación prolongada demostraron no inferioridad frente al placebo en el perfil de seguridad cardiovascular, pero no demostraron superioridad, lo que refleja que no se encontró un menor riesgo de eventos cardiovasculares primarios al utilizar el medicamento frente al placebo^{138,140}.

Tabla 2. Evidencia clínica de la seguridad cardiovascular de los análogos del GLP-1.

Autor (Referencia)	Fármaco	Metodología	Principales resultados
Pfeffer y cols. (138)	Lixisenatida	Ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad en pacientes con DM2 que habían padecido síndrome coronario agudo en los 180 días previos, evaluando el efecto de la lixisenatida frente al placebo.	6068 pacientes fueron seguidos por una mediana de 25 meses, donde la lixisenatida no demostró inferioridad en relación al placebo ($p < 0,001$), pero tampoco se evidenció superioridad ($p = 0,80$), sin evidenciarse diferencias significativas en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los grupos (HR= 1,02; IC 95%= 0,89-1,17).
Marso y cols. (4)	Liraglutida	Ensayo clínico de no inferioridad con un total de 9340 pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular alto, donde se evaluó la administración de 1,8 mg de liraglutida frente al placebo.	El seguimiento del estudio se mantuvo con una mediana de 3,8 años, donde los pacientes recibiendo liraglutida exhibieron una menor incidencia de eventos cardiovasculares primarios (HR=0,87; IC 95%= 0,78-0,97) demostrando no inferioridad ($p < 0,001$) y superioridad ($p < 0,01$) en la seguridad cardiovascular.
Marso y cols. (139)	Semaglutida	Ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 3297 con DM2 (83% tenían enfermedad cardiovascular), a quienes se les administró 0,5 mg y 1 mg de semaglutida q.w., comparado al placebo, para evaluar la no inferioridad en seguridad cardiovascular	La mediana de seguimiento del estudio fue de 2,1 años, en donde 6,6% de los pacientes con tratados con semaglutida y 8,9% del grupo placebo padecieron eventos cardiovasculares primarios (HR=0,74; IC 95%= 0,58-0,95) demostrando no inferioridad ($p < 0,001$) y superioridad ($p = 0,02$). A su vez, se encontró una reducción de la progresión de nefropatía, pero una mayor incidencia de retinopatía y sus complicaciones.
Holman y cols. (140)	Exenatida de liberación prolongada	Ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad que incluyó a 14752 pacientes con DM2 con antecedentes o no de enfermedad cardiovascular, donde se comparó la seguridad cardiovascular de la exenatida de liberación prolongada con el placebo.	Se realizó un seguimiento con una mediana de 3,2 años. El tratamiento semanal con 2 mg de exenatida fue no inferior al placebo en relación a la seguridad cardiovascular ($p < 0,001$), sin diferencias significativas entre la incidencia de los eventos cardiovasculares primarios (HR=0,91; IC=0,83-1,00), entre los grupos.

Los eventos cardiovasculares primarios estaban definidos como: mortalidad por causas cardiovasculares, infartos al miocardio no fatales y enfermedad cerebrovascular aguda no fatales.

El estudio LEADER, fue un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico y placebo controlado que se realizó en 410 sitios de 32 países alrededor del mundo; los pacientes incluidos en el estudio eran diabéticos no controlados (HbA1c >7%) y tenían alto riesgo cardiovascular y fueron compilados en dos grupos: 1) liraglutida 1,8 mg o.d.; 2) placebo, seguidos entre 42-60 meses. Los criterios de no inferioridad describen la existencia del límite máximo del IC 95% siendo menor a 1,3, mientras que la superioridad estaba definida por un límite máximo del IC 95% menor a 1, reflejando una reducción significativa de los eventos estudiados comparados con el grupo control o placebo. En total 9340 individuos fueron incluidos y seguidos desde el 2010 al 2012, evidenciando un menor riesgo de eventos cardiovasculares primarios (mortalidad, infarto e ictus no fatal) en los pacientes tratados con liraglutida (HR=0,87; IC 95%= 0,78-0,97). Los resultados se mantuvieron en el sub-análisis por grupos, beneficiando en el perfil cardiovascular a los pacientes con tasa de depuración de creatinina <60 ml/min y a aquellos con enfermedad cardiovascular establecida⁴.

Estos resultados fueron encontrados también con semaglutida en el programa SUSTAIN con un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado y paralelo en 230 sitios de 30 países alrededor del mundo. 3297 pacientes con diabetes mellitus no controlados sin tratamiento farmacológico previo o con menos de dos fármacos utilizados fueron incluidos en 4 grupos de estudio: 2 grupos de tratamiento con 0,5 mg y 1 mg SC de semaglutida q.w., emparejados con dos grupos placebos. Los criterios de no inferioridad y superioridad, así como las variables del resultado, fueron iguales al ensayo clínico LEADER. La administración de semaglutida por 109 semanas de seguimiento redujo la incidencia de eventos cardiovasculares primarios (HR= 0,75; IC 95%=0,58-0,95). En el sub-análisis, hubo un menor riesgo de presentar ictus no fatal (HR= 0,61; IC 95%= 0,38-0,99; p<0,04) pero no se encontraron diferencias en la incidencia de infarto no fatal (HR= 0,74; IC 95%= 0,51-1,08; p<0,12)¹³⁹.

En un meta-análisis realizado de los principales ensayos clínicos publicados se evaluó el perfil de seguridad cardiovascular de la lixisenatida (ELIXA), liraglutida (LEADER), semaglutida (SUSTAIN-6) y exenatida de liberación prolongada (EXSCEL), siendo la mortalidad cardiovascular, el infarto al miocardio no fatal y el ictus no fatal las principales variables de resultado en los últimos tres, mientras que en el estudio ELIXA se estudió además como variable principal la hospitalización por angina inestable. En el análisis se evidenció una reducción del 13% de la mortalidad cardiovascular con el uso de estos fármacos (HR= 0,87; 0,79-0,96; p=0,007) sin heterogeneidad en los estudios (I²= 0%). En las otras variables de resultado no hubo diferencias significativas en la incidencia de infarto al miocardio fatal y no fatal, ictus fatal y no fatal, admisión hospitalaria por angina inestable o insuficiencia cardiaca¹⁴².

Si bien, este meta-análisis describe un efecto positivo global de esta familia de fármacos, aún no han surgido

estudios "Head-to-Head" entre estos fármacos para seguridad cardiovascular, donde la población estudiada sea comparable, por lo que una de los principales objetivos en los próximos años es la realización de estos análisis para conocer específicamente el efecto de individual de los GLP1-RA en los eventos cardiovasculares¹⁴².

Otros ensayos clínicos están activos a la espera de finalización y publicación de nuevos datos como el estudio "REWIND", donde se está evaluando la dulaglutida administrada semanalmente frente al placebo por un periodo de 8 años de seguimiento (NCT01394952). A su vez, la albiglutida está siendo analizada en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y placebo controlado para conocer su seguridad cardiovascular (NCT02465515). Otra estrategia que se está estudiando es el uso de mini-bomba para administrar exenatida de forma automática por 3-6 meses, frente a un grupo placebo cuyos resultados están en espera de publicación (NCT01455896).

Es necesario destacar ciertas diferencias con los inhibidores del SGLT-2, que han demostrado proveer beneficios cardiovasculares (empagliflozina), ya que son dos opciones viables en pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular. En relación a pacientes con insuficiencia cardíaca, los GLP1-RA parecen no ser la opción más adecuada ya que los inhibidores del SGLT-2 han demostrado de forma consistente la reducción del riesgo de esta enfermedad y su riesgo de hospitalización debido a su efecto diurético¹⁴³. El riesgo de pancreatitis, cáncer de páncreas y tiroides no ha sido confirmado aún como un evento adverso de los GLP1-RA, siendo los trastornos gastrointestinales lo más comunes, principalmente náuseas y vómitos, que son transitorios y varían dependiendo del fármaco. Por otro lado, los GLP1-RA pueden usarse en pacientes con enfermedad renal crónica moderada a severa, donde los inhibidores del SGLT-2 pierden su eficacia y no son recomendados¹⁴⁴.

Efectos de los agonistas del GLP-1R en los factores de riesgo cardiovascular

El mecanismo detrás del beneficio en la salud cardiovascular de los GLP1-RA no ha sido esclarecido totalmente, pero se plantea que pueda ser debido al control de factores de riesgo cardiovascular o a otros mecanismos no reconocidos previamente. Estudios experimentales han determinado que estos fármacos disminuyen la expresión de la metaloproteinasas 2, que se encargan del remodelamiento de la matriz extracelular, reduce la infiltración monocitaria en el endotelio vascular, la expresión de moléculas de adhesión celular y promueve el cambio fenotípico de los macrófagos M1 (pro-inflamatorios) al M2 (anti-inflamatorios). Por otro lado, mejoran la producción de óxido nítrico y disminuyen la producción de especies reactivas al oxígeno¹⁴⁵.

En un meta-análisis realizado que incluyó 13 ensayos clínicos con 3443 pacientes tratados con GLP1-RA y 2417 individuos en el grupo control se evidenció que la exenatida y liraglutida redujeron la presión arterial sistólica y diastólica

ca entre 1 a 5 mmHg, comparado a otros fármacos como la insulina, glimepirida y el placebo¹⁴⁶. En los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular previamente discutidos, la liraglutida se relacionó además con una pérdida de peso de -2,3 kg más a lo observado en el grupo placebo⁴

Por otro lado, el tratamiento con liraglutida en pacientes con DM2 disminuyó en un -36% la masa de tejido adiposo epicárdico luego de 6 meses de tratamiento con 1,8 mg SC o.d., en comparación al tratamiento estándar con metformina¹⁴⁷. Asimismo, redujo el tejido adiposo visceral y mejoró la funcionalidad de la CBP (β -index)¹⁴⁸. En pacientes previamente tratados con metformina y/o sulfonilureas la adición de por lo menos 3 años con GLP1-RA, evidenciándose una mejoría de marcadores lipídicos como triacilglicéridos (-12%), colesterol total (-5%), LDL (-6%) y HDL (+24%)¹⁴⁹. Con respecto a la nefroprotección, un sub-análisis del ensayo clínico LEADER demostró que el tratamiento con liraglutida disminuyó el riesgo de presentar macro-albuminuria por primera vez (HR=0,74; IC 95%=0,60-0,91; p=0,004)¹⁵⁰.

Esto es importante determinar para conocer si estos mismos efectos beneficiosos puedan ser alcanzados con el uso de un régimen intensivo de terapias más económicas que controlen estos factores de riesgo. Ya los agonistas del GLP-1R poseen el costo más elevado de los fármacos antidiabéticos (492-684 dólares para 30 días; vs 430-440 dólares para los inhibidores del SGLT-2 para 30 días; 173-397 dólares para los IDPP-4 para 30 días; y 5-9 dólares para la metformina en 30 días)¹⁵¹.

Conclusiones

Los fármacos pertenecientes a la familia de los GLP1-RA surgieron luego del entendimiento del efecto incretina que tenía el GLP-1, además de participar en la regulación del apetito, en el metabolismo de los carbohidratos y en funciones cardiovasculares. Por medio de los ensayos clínicos de fase 3 se demostró su eficacia para reducir la HbA1c, la glucemia basal y postprandial, además de tener efectos beneficiosos en la reducción de peso y de la presión arterial que podrían ser la causa subyacente a la reducción del riesgo y la mortalidad cardiovascular. Por ello, en la actualidad se cuenta con 7 presentaciones farmacológicas para su uso en el tratamiento de la DM2 como fármaco de segunda línea o de primera línea cuando la metformina esté contra-indicada.

Si bien los GLP1-RA deben administrarse de forma subcutánea como la insulina, tienen ventajas sobre ésta al ser más fácil de utilizar, con una o dos dosis diaria e incluso fármacos que se administran una vez a la semana y no necesita modificarse las dosis según la concentración

de glucemia. En relación a los efectos adversos de estos fármacos, generalmente son bien tolerados y transitorios, por lo que no constituyen una razón para su discontinuación. Los principales aspectos sobre la seguridad para los pacientes que usen estos medicamentos son los reportes previos de pancreatitis y cáncer de páncreas o tiroides, aunque no se ha confirmado su asociación. En los próximos años post-comercialización debe evaluarse la incidencia de estos efectos adversos para definir su relación causal o no.

Referencias

- Nagatake T, Fujita H, Minato N, Hamazaki Y. Enteroendocrine cells are specifically marked by cell surface expression of claudin-4 in mouse small intestine. *PLoS One*. 2014;9(6):e90638.
- Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;107(2):248-56.
- Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(5):354-71.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73-85.
- Marić G, Gazibara T, Zaletel I, Labudović Borović M, Tomanović N, Čirić M, et al. The role of gut hormones in appetite regulation (review). *Acta Physiol Hung*. 2014;101(4):395-407.
- Yu JH, Kim M-S. Molecular Mechanisms of Appetite Regulation. *Diabetes Metab J*. 2012;36(6):391-8.
- Adamska E, Ostrowska L, Górska M, Krętkowski A. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Przegląd Gastroenterol*. 2014;9(2):69-76.
- Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J*. 2010;57(5):359-72.
- Stevanovic D, Trajkovic V, Müller-Lühlhoff S, Brandt E, Abplanalp W, Bumke-Vogt C, et al. Ghrelin-induced food intake and adiposity depend on central mTORC1/S6K1 signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;381(1-2):280-90.
- Ramirez S, Martins L, Jacas J, Carrasco P, Pozo M, Clotet J, et al. Hypothalamic ceramide levels regulated by CPT1C mediate the orexigenic effect of ghrelin. *Diabetes*. 2013;62(7):2329-37.
- Chaudhri OB, Field BCT, Bloom SR. Gastrointestinal satiety signals. *Int J Obes*. 2008;32(Suppl 7):S28-31.
- Ahima RS, Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(4):811-23.
- Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 2017;10(6):679-89.
- Sfairopoulos D, Liatis S, Tigas S, Liberopoulos E. Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Horm Athens Greece*. 2018;1-18.
- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(2):492-8.
- Tolhurst G, Reimann F, Gribble FM. Nutritional regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *J Physiol*. 2009;587(1):27-32.

18. Shiget M, Katsura M, Matsuda M, Ohkuma S, Kaku K. Low, but physiological, concentration of GLP-1 stimulates insulin secretion independent of the cAMP-dependent protein kinase pathway. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(3):274-9.
19. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology.* 2014;155(4):1280-90.
20. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2007;48(5):736-43.
21. Nadkarni P, Chopurny OG, Holz GG. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;121:23-65.
22. Kanoski SE, Fortin SM, Arnold M, Grill HJ, Hayes MR. Peripheral and central GLP-1 receptor populations mediate the anorectic effects of peripherally administered GLP-1 receptor agonists, liraglutide and exendin-4. *Endocrinology.* 2011;152(8):3103-12.
23. Katsurada K, Yada T. Neural effects of gut- and brain-derived glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist. *J Diabetes Investig.* 2016;7(Suppl 1):64-9.
24. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Effects of GLP-1 and Incretin-Based Therapies on Gastrointestinal Motor Function. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:279530.
25. Hay CW, Sinclair EM, Bermanno G, Durward E, Tadayyon M, Docherty K. Glucagon-like peptide-1 stimulates human insulin promoter activity in part through cAMP-responsive elements that lie upstream and downstream of the transcription start site. *J Endocrinol.* 2005;186(2):353-65.
26. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nanayakkara N, Nielsen LL, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):5991-7.
27. Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, Parkes DG. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(1):15-27.
28. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of Action of GLP-1 in the Pancreas. *Pharmacol Ther.* 2007;113(3):546-93.
29. Gautier J-F, Choukem S-P, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008;34 Suppl 2:S65-72.
30. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2007;117(1):24.
31. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 2010;1(1-2):8-23.
32. Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology.* 1993;133(6):2861-70.
33. McIntosh CHS, Widenmaier S, Kim S-J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP). *Vitam Horm.* 2009;80:409-71.
34. Karamanlis A, Chaikomin R, Doran S, Bellon M, Bartholomeusz FD, Wishart JM, et al. Effects of protein on glycemic and incretin responses and gastric emptying after oral glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1364-8.
35. Kim S-J, Winter K, Nian C, Tsuneoka M, Koda Y, McIntosh CHS. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J Biol Chem.* 2005;280(23):22297-307.
36. Song DH, Getty-Kaushik L, Tseng E, Simon J, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Enhances Adipocyte Development and Glucose Uptake in Part through Akt Activation. *Gastroenterology.* 2007;133(6):1796-805.
37. Trümper A, Trümper K, Trusheim H, Arnold R, Göke B, Hörsch D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is a growth factor for beta (INS-1) cells by pleiotropic signaling. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2001;15(9):1559-70.
38. Gasbjerg LS, Gabe MBN, Hartmann B, Christensen MB, Knop FK, Holst JJ, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor antagonists as anti-diabetic agents. *Peptides.* 2018;100:173-81.
39. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia.* 2003;46(6):798-801.
40. Song W-J, Mondal P, Li Y, Lee SE, Hussain MA. Pancreatic β -cell response to increased metabolic demand and to pharmacologic secretagogues requires EPAC2A. *Diabetes.* 2013;62(8):2796-807.
41. Kabadi UM. Major Pathophysiology in Prediabetes and Type 2 Diabetes: Decreased Insulin in Lean and Insulin Resistance in Obese. *J Endocr Soc.* 2017;1(6):742-50.
42. Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV, Larsen S, Madsbad S, Vølund A, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes.* 2007;56(8):1951-9.
43. Gupta D, Peshavaria M, Monga N, Jetton TL, Leahy JL. Physiologic and pharmacologic modulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in beta-cells by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma signaling: possible mechanism for the GIP resistance in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(6):1445-50.
44. Lynn FC, Pamir N, Ng EH, McIntosh CH, Kieffer TJ, Pederson RA. Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes.* 2001;50(5):1004-11.
45. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2001;50(3):609-13.
46. Ahlqvist L, Brown K, Ahrén B. Upregulated insulin secretion in insulin-resistant mice: evidence of increased islet GLP1 receptor levels and GPR119-activated GLP1 secretion. *Endocr Connect.* 2013;2(2):69-78.
47. Kaihara KA, Dickson LM, Jacobson DA, Tamarina N, Roe MW, Philipson LH, et al. β -Cell-specific protein kinase A activation enhances the efficiency of glucose control by increasing acute-phase insulin secretion. *Diabetes.* 2013;62(5):1527-36.
48. Yusta B, Baggio LL, Estall JL, Koehler JA, Holland DP, Li H, et al. GLP-1 receptor activation improves beta cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab.* 2006;4(5):391-406.
49. Færch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A, et al. GLP-1 Response to Oral Glucose Is Reduced in Prediabetes, Screen-Detected Type 2 Diabetes, and Obesity and Influenced by Sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes.* 2015;64(7):2513-25.
50. Kihira Y, Miyake M, Hirata M, Hoshina Y, Kato K, Shirakawa H, et al. Deletion of hypoxia-inducible factor-1 α in adipocytes enhances glucagon-like peptide-1 secretion and reduces adipose tissue inflammation. *PLoS One.* 2014;9(4):e93856.
51. Ravassa S, Beaumont J, Huerta A, Barba J, Coma-Canella I, González A, et al. Association of low GLP-1 with oxidative stress is related to cardiac disease and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Free Radic Biol Med.* 2015;81:1-12.
52. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2007;246(5):780-5.
53. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 2):S279-284.
54. Elahi D, McAloon-Dyke M, Fukagawa NK, Meneilly GS, Sclater AL, Minaker KL, et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept.* 1994;51(1):63-74.
55. Meier JJ, Goetze O, Anstipp J, Hagemann D, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Gastric inhibitory polypeptide does not inhibit gastric emptying in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(4):E621-625.
56. Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, Unnikrishnan AG, Uppal S, Adetunji O. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, pres-

- ent, and future. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(2):254-67.
57. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *Pharm Ther.* 2010;35(9):509-13.
 58. 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.* 2013;369(14):1317-26.
 59. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem.* 1992;267(11):7402-5.
 60. US Food and Drug Administration. Byetta (exenatide) injection: US prescribing information. [Internet]. 2009. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021773s9s11s18s22s25lbl.pdf
 61. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):317-27.
 62. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2011;154(2):103-12.
 63. Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG, et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Eur J Pharmacol.* 2011;666(1-3):251-6.
 64. DeFronzo RA, Triplitt C, Qu Y, Lewis MS, Maggs D, Glass LC. Effects of exenatide plus rosiglitazone on beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes on metformin. *Diabetes Care.* 2010;33(5):951-7.
 65. McCormack PL. Exenatide twice daily: a review of its use in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014;74(3):325-51.
 66. Gallwitz B, Böhmer M, Segiet T, Mölle A, Milek K, Becker B, et al. Exenatide twice daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2011;34(3):604-6.
 67. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1092-100.
 68. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1083-91.
 69. European Medicines Agency. Lyxumia, INN-lixisenatide [Internet]. 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf
 70. US Food and Drug Administration. ADLYXIN (lixisenatide) injection, for subcutaneous use [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208471Orig1s000lbl.pdf
 71. Anderson SL, Trujillo JM. Lixisenatide in type 2 diabetes: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(1):4-17.
 72. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE. Efficacy and Safety of the Once-Daily GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Monotherapy. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1225-31.
 73. Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care.* 2013;36(9):2543-50.
 74. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2014;31(2):176-84.
 75. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):1000-7.
 76. Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, Min KW, Boka G, Miossec P, et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):386-92.
 77. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care.* 2013;36(10):2945-51.
 78. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2497-503.
 79. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care.* 2013;36(9):2489-96.
 80. US Food and Drug Administration. VICTOZA® (liraglutide) injection, for subcutaneous use [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf
 81. European Medicines Agency. Victoza, INN-liraglutide [Internet]. 2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf
 82. US Food and Drug Administration. SAXENDA (liraglutide [rDNA origin] injection), solution for subcutaneous use [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206321Orig1s000lbl.pdf
 83. European Medicines Agency. Saxenda, INN-liraglutide [Internet]. 2015. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150323131125/anx_131125_es.pdf
 84. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:657-72.
 85. Malm-Erjefält M, Björnsdóttir I, Vanggaard J, Helleberg H, Larsen U, Oosterhuis B, et al. Metabolism and excretion of the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy male subjects and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2010;38(11):1944-53.
 86. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2009;26(3):268-78.
 87. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, Daring M, Shah N, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(3):204-12.
 88. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9662):473-81.
 89. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009;32(7):1224-30.
 90. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52(10):2046-55.

91. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet Lond Engl.* 2009;374(9683):39-47.
92. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract.* 2011;65(4):397-407.
93. Wysham C, Grimm M, Chen S. Once weekly exenatide: efficacy, tolerability and place in therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(10):871-81.
94. US Food and Drug Administration. BYDUREON™ (exenatide extended-release for injectable suspension) [Internet]. 2012. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022200s000lbl.pdf
95. EMA. Bydureon, INN-exenatida [Internet]. 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf
96. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9645):1240-50.
97. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9739):431-9.
98. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2010;375(9733):2234-43.
99. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, González JG, Chan 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): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care.* 2012;35(2):252-8.
100. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1301-10.
101. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH-H, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet Lond Engl.* 2013;381(9861):117-24.
102. Guja C, Frías JP, Somogyi A, Jabbour S, Wang H, Hardy E, et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(7):1602-14.
103. Jabbour SA, Frías JP, Hardy E, Ahmed A, Wang H, Öhman P, et al. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Plus Dapagliflozin Once Daily Versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2018;dc180680.
104. Smith LL, Mosley JF, Parke C, Brown J, Barris LS, Phan LD. Dulaglutide (Trulicity): The Third Once-Weekly GLP-1 Agonist. *Pharm Ther.* 2016;41(6):357-60.
105. US Food and Drug Administration. TRULICITY (dulaglutide) injection, for subcutaneous use [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125469s007s008lbl.pdf
106. European Medicines Agency. Trulicity, INN-dulaglutide [Internet]. 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf
107. Jimenez-Solem E, Rasmussen MH, Christensen M, Knop FK. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Mol Ther.* 2010;12(6):790-7.
108. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2159-67.
109. Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care.* 2015;38(12):2241-9.
110. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care.* 2014;37(8):2168-76.
111. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(9):849-58.
112. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, et al. A 24 week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(5):475-82.
113. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2014;384(9951):1349-57.
114. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9982):2057-66.
115. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1024-31.
116. US Food and Drug Administration. TANZEUM (albiglutide) for injection, for subcutaneous use [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125431s000lbl.pdf
117. European Medicines Agency. Eperzan, INN-albiglutide [Internet]. 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf
118. Rendell MS. Albiglutide: a unique GLP-1 receptor agonist. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(12):1557-69.
119. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia.* 2016;59(2):266-74.
120. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2141-8.
121. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(12):1257-64.
122. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia.* 2014;57(12):2475-84.

123. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(2):179-87.
124. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahrén B, Chow FCC, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2317-25.
125. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):289-97.
126. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370-80.
127. US Food and Drug Administration. OZEMPIC (semaglutide) injection, for subcutaneous use [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf
128. European Medicines Agency. Ozempic, INN-semaglutide [Internet]. 2018. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf
129. Tuschcherer RM, Thompson AM, Trujillo JM. Semaglutide: The Newest Once-Weekly GLP-1 RA for Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother*. 2018;1060028018784583.
130. Sorli C, Harashima S-I, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251-60.
131. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):341-54.
132. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258-66.
133. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Pileti M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355-66.
134. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*. 2005;54(1):146-51.
135. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1209-1215.
136. Green BD, Hand KV, Dougan JE, McDonnell BM, Cassidy RS, Grieve DJ. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys*. 2008;478(2):136-42.
137. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. Clinical/Medical; 2008. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>
138. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
139. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
140. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39.
141. McQuillan C, Gray A, Kearney A, Menown IBA. Advances in Clinical Cardiology 2017: A Summary of Key Clinical Trials. *Adv Ther*. 2018;35(7):899-927.
142. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105-13.
143. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(Suppl 1):2513-12519.
144. Scheen AJ. Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes: Comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:88-100.
145. Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: Class Effects versus Individual Patterns. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2018;29(4):238-48.
146. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):737-49.
147. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obes Silver Spring Md*. 2017;25(2):311-6.
148. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, Leo M, Maccarone MT, Di Castelnuovo A, et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and -Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1556-64.
149. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):275-86.
150. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-48.
151. Tran KL, Park Yi, Pandya S, Muliylil NJ, Jensen BD, Huynh K, et al. Overview of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *Am Health Drug Benefits*. 2017;10(4):178-88.