

Evidencias de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1

Ana María Cebrián Cuenca¹, Domingo Orozco Beltrán²

¹ CS San Antón. Cartagena. ² Unidad de Investigación. CS Cabo Huertas. Alicante

Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) son un grupo de fármacos que mimetizan la acción de la hormona *glucagon-like peptide-1* (GLP1) endógena. Reducen efectivamente la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) sin riesgo de hipoglucemia al aumentar la secreción de insulina en forma dependiente de glucosa y disminuir la secreción de glucagón. Además, producen bajada de peso al retardar el vaciado gástrico e incrementar la saciedad. Actualmente, disponemos de seis moléculas de arGLP1 comercializadas. Todas se administran por vía subcutánea y se diferencian en su origen, estructura molecular, farmacocinética, dosificación y administración, así como en su eficacia y tolerabilidad¹. Se clasifican según sus características farmacocinéticas en agonistas de acción corta y de acción prolongada y, en cuanto a la forma de administración, en una vez al día, una vez a la semana o dos veces al día (tabla 1).

EFICACIA

Una de las características de mayor interés para clínicos y pacientes acerca de los fármacos antidiabéticos es su

grado de eficacia clínica, su potencia. Y el parámetro más utilizado para valorarla es la HbA_{1c}, aunque se valoran también otros parámetros, como la glucemia basal o la glucemia posprandial.

Los arGLP1 son, actualmente, los fármacos más potentes para la reducción de la HbA_{1c}, ya que igualan o superan incluso al tratamiento con insulina basal⁸⁻¹¹. En relación con la insulina, aportan una ventaja adicional al no precisar controles de glucemia capilar con tiras reactivas ni ajustar la dosis en función de los valores de glucemia capilar.

Respecto a los arGLP1, hay más de 400 ensayos clínicos y 74 metanálisis que avalan la validez de los datos de su eficacia.

Además del beneficio hipoglucemiante, tienen un efecto reductor de peso, a diferencia de las sulfonilureas o las glitazonas, que lo incrementan.

En las tablas 2-4 se describe la reducción de HbA_{1c} con arGLP1 en comparación con otros antidiabéticos. La ma-

Tabla 1. Clasificación de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1²⁻⁷

Liraglutida (Victoza®)	Exenatida LAR (Byetta®)	Albiglutida (Eperzan®)	Dulaglutida (Trulicity®)	Exenatida (Byetta®)	Lixisenatida (Lyxumia®)
Acción prolongada				Acción corta	
1 vez/día	Una vez/semana			2 veces/día	1 vez/día
Monoterapia o terapia combinada con cualquier antidiabético, incluida la insulina. Independiente del IMC*				Terapia combinada. No indicado en monoterapia. Independiente del IMC*	
Predomina el efecto sobre la glucemia basal				Predomina el efecto sobre la glucemia posprandial	
Disminuye los eventos cardiovasculares	Sin datos actuales				No aumenta los eventos cardiovasculares

IMC: índice de masa corporal.

* La ficha técnica permite prescribir agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 en pacientes con o sin sobrepeso u obesidad, pero el visado de inspección en España solo lo autoriza en pacientes con IMC > 30 kg/m². Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 no se deben combinar con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, debido a que comparten un mecanismo de acción similar.

Tabla 2. Reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con liraglutida en comparación con otros antidiabéticos

Tratamiento previo	Duración del estudio	Tratamiento activo	Reducción de la HbA _{1c} (%)	Comparador	Reducción de la HbA _{1c} (%)
Monoterapia	52 semanas	Glimepirida (8 mg)	-0,51	Liraglutida (1,8 mg)	-1,14
Biterapia con metformina	52 semanas	Glimepirida (8 mg)	-0,64	Liraglutida (1,8 mg)	-1,31
	26 semanas	Glimepirida (4 mg)	-0,98	Liraglutida (1,8 mg)	-1,0
Biterapia con glimepirida	26 semanas	Rosiglitazona (4 mg)	-0,44	Liraglutida (1,8 mg)	-1,13
Triple terapia con metformina y sulfonilurea	26 semanas	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,42	Liraglutida (1,8 mg)	-1,36

Tabla 3. Reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con dulaglutida en comparación con otros antidiabéticos

Tratamiento previo	Duración del estudio	Tratamiento activo	Reducción de la HbA _{1c} (%)	Comparador	Reducción de la HbA _{1c} (%)
Monoterapia	26 semanas	Metformina (1,5-2 g)	-0,56	Dulaglutida (1,5 mg)	-0,78
Monoterapia	52 semanas	Metformina (1,5-2 g)	-0,51	Dulaglutida (1,5 mg)	-0,70
Biterapia con metformina	26 semanas	Sitagliptina (100 mg)	-0,61	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,22
Biterapia con metformina	52 semanas	Sitagliptina (100 mg)	-0,39	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,1
Biterapia con metformina	104 semanas	Sitagliptina (100 mg)	-0,32	Dulaglutida (1,5 mg)	-0,99
Triple terapia con metformina y sulfonilurea	26 semanas	Liraglutida (1,8 mg)	-1,36	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,42
Triple terapia con metformina y rosiglitazona	26 semanas	Insulina glargina	-1,09	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,33

Tabla 4. Reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con albiglutida en comparación con otros antidiabéticos

Tratamiento previo	Duración del estudio	Tratamiento activo	Reducción de la HbA _{1c} (%)	Comparador	Reducción de la HbA _{1c} (%)
Monoterapia	52 semanas	Placebo	-0,0	Albiglutida (50 mg)	-0,10
Biterapia con metformina	104 semanas	Glimepirida (2-4)	-0,40	Albiglutida (50 mg)	-0,70
Biterapia con metformina	104 semanas	Sitagliptina (100 mg)	-0,30	Albiglutida (50 mg)	-0,70
Biterapia con pioglitazona	52 semanas	Placebo	-0,0	Albiglutida (50 mg)	-0,8
Triple terapia con metformina y sulfonilurea	52 semanas	Pioglitazona	-0,80	Albiglutida (50 mg)	-0,60
Biterapia con insulina	26 semanas	Insulina glargina	-0,60	Albiglutida (50 mg)	-0,80

yoría de estudios incluye a pacientes con HbA_{1c} basal entre el 8 y el 8,5 %. Puede comprobarse que, en general, las reducciones de HbA_{1c} rondan el 1 % o más con liraglutida o dulaglutida, y son algo inferiores con albiglutida⁸⁻¹¹.

Con 10 µg/12 h de exenatida de liberación inmediata, la reducción de HbA_{1c} a 30 semanas se situó en el 0,89 %. En un estudio a 26 semanas, la exenatida de liberación inmediata disminuyó los valores de HbA_{1c} un 1,13 %, mientras que la insulina glargina disminuyó los valores en un 1,10 % y la insulina aspártica bifásica en un 0,86 %. En otro estudio en pacientes tratados con insulina glargina que compara la adición

de exenatida o insulina lispro, la reducción fue similar: del 1 % en ambos casos.

Con lixisenatida (20 µg durante 24 semanas) en pacientes tratados previamente con metformina, se redujo la HbA_{1c} hasta un 0,92 % en comparación con placebo. Otro estudio que comparó la lixisenatida antes de la comida principal o antes del desayuno durante 24 semanas obtuvo reducciones similares de HbA_{1c} (del 0,65 % frente al 0,74 %). En pacientes tratados con fármacos orales más insulina glargina, la adición de lixisenatida tras 26 semanas redujo la HbA_{1c} un 0,63 % en comparación con la adición

de insulina glulisina una vez al día (0,58 %) o tres veces al día (0,84 %). Las reducciones de la glucosa plasmática en ayunas conseguidas oscilaron entre 7,6 y 21,4 mg/dl, y en relación con la glucosa posprandial oscilaron entre 81,2 y 143,3 mg/dl.

El estudio GRADE, cuyo diseño se publicó en 2013, permitirá conocer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de menos de cinco años de duración, tratados previamente con metformina y con HbA_{1c} del 6,8-8,5 %, la eficacia de esta en comparación con 5000 pacientes tratados con sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, arGLP1 o insulina con un seguimiento de 4,8 años en 37 centros sanitarios de Estados Unidos¹².

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Otro de los temas importantes que hay que evaluar en los fármacos antidiabéticos es la seguridad cardiovascular (CV). Los arGLP1 han demostrado un efecto beneficioso sobre marcadores de disfunción endotelial y de riesgo CV, incluyendo disminución de la presión arterial, lípidos, peso, proteína C reactiva, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, péptido natriurético cerebral y los posibles efectos directos sobre el miocardio y la función ventricular, lo cual hace pensar que puedan tener un potencial papel protector de desarrollo de enfermedad CV en pacientes con DM2¹³. Actualmente, disponemos de tres estudios de seguridad CV de tres moléculas de arGLP1: el estudio ELIXA (con lixisenatida)¹⁴, el estudio LEADER (con liraglutida)¹⁵ y el estudio SUSTAIN (con semaglutida)¹⁶.

El estudio ELIXA fue el primer ensayo diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de un agonista del GLP1 en la DM2 y con riesgo de eventos CV alto. Es un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, de grupos paralelos, de lixisenatida en pacientes con DM2 y un evento de síndrome coronario agudo reciente. El estudio incluyó a 6068 pacientes que fueron

seguidos durante aproximadamente dos años. El objetivo principal fue evaluar los efectos de la lixisenatida sobre la morbilidad y la mortalidad CV en una población de alto riesgo CV. El objetivo primario de eficacia fue un objetivo compuesto por muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por angina inestable. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el objetivo compuesto primario (*hazard ratio* [HR]: 1,02; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,89-1,17) ni en los objetivos secundarios (tabla 5). Hubo una pequeña diferencia en la HbA_{1c} entre el grupo de lixisenatida (-0,27 % [IC del 95 %: de -0,31 a -0,22]) y el grupo placebo, aunque no hubo un aumento de hipoglucemia grave. Los pacientes tratados con lixisenatida tuvieron más pérdida de peso (-0,7 kg [IC del 95 %: de -0,9 a -0,5]) que los del grupo placebo.

Las náuseas y los vómitos fueron unas tres veces más frecuentes con lixisenatida y condujeron a la interrupción del tratamiento en el 3,8 % de los casos. Las pancreatitis (5 frente a 8 eventos), cáncer pancreático (3 frente a 9) y otros tipos de cáncer no se incrementaron con el tratamiento con lixisenatida.

El estudio ELIXA ha demostrado la seguridad CV de la lixisenatida, pero no su superioridad en la reducción de eventos CV.

El estudio de seguridad CV realizado con liraglutida (LEADER) se llevó a cabo en personas con DM2 y alto riesgo CV (haber sufrido un evento CV o arteriopatía periférica)¹⁷⁻²⁰. Es un ensayo clínico multicéntrico, con diseño doble ciego, que incluyó a 9340 pacientes con DM2 de alto riesgo CV que fueron aleatorizados a recibir liraglutida o placebo. La media de seguimiento fue de 3,8 años. Los criterios de inclusión del estudio fueron:

- DM2 con HbA_{1c} ≥ 7,0 %.
- No haber recibido fármacos para la diabetes mellitus (DM) previamente o bien haber recibido tratamiento con uno o más hipoglucemiantes orales o

Tabla 5. Objetivos del estudio ELIXA

	Placebo (n = 3034)	Lixisenatida (n = 3034)	<i>Hazard ratio</i> (IC del 95 %)
Variable principal: mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o angina inestable	399 (13,2 %)	406 (13,4 %)	1,02 (0,89-1,17)
Mortalidad cardiovascular	158 (5,2 %)	156 (5,1 %)	0,98 (0,78-1,22)
Infarto de miocardio (fatal/no fatal)	261 (8,6 %)	270 (8,9 %)	1,03 (0,87-1,22)
Ictus (fatal/no fatal)	60 (2,0 %)	67 (2,2 %)	1,12 (0,79-1,58)
Angina inestable	10 (0,3 %)	11 (0,4 %)	1,11 (0,47-2,62)

IC: intervalo de confianza.

insulina (*neutral protamine Hagedorn*, análogo o premezclas de acción prolongada) o una combinación de estos.

- Edad \geq 50 años con enfermedad CV establecida o enfermedad renal crónica (ERC) (estadio ERC \geq 3).
- Edad \geq 60 años con factores de riesgo de enfermedad CV.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- DM tipo 1.
- Uso de agonistas del GLP1.
- Uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, pramlintida o insulina de acción rápida.
- Antecedentes familiares o personales de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o cáncer medular de tiroides.
- La ocurrencia de un evento coronario o cerebrovascular agudo dentro de los 14 días previos a la selección y la aleatorización.

En el grupo de liraglutida se trató con una dosis de 0,6–1,8 mg/día. Las características basales promedio de los pacientes al inicio del estudio fueron: el 64,5 % hombres, 64 años, DM de 13 años de duración, HbA_{1c} del 8,7 %, índice de masa corporal de 32,5 kg/m², el 82 % \geq 50 años con enfermedad CV, el 18 % \geq 60 años con factor de riesgo de enfermedad CV y el 24 % con ERC en estadio \geq 3.

El objetivo principal fue un compuesto por muerte CV, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal. El resultado principal se produjo en menor proporción en el grupo de liraglutida respecto al grupo placebo (el 13,0 % frente al 14,9 %; HR: 0,87 [IC del 95 %: 0,78–0,97]; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,01$ para superioridad). La mortalidad CV fue significativamente más baja en el grupo tratado con liraglutida que en el de placebo (el 4,7 % frente al 6,0 %; HR: 0,78 [IC del 95 %: 0,66–0,93]; $p < 0,007$). Sin embargo, las reducciones de infartos y accidentes cerebrovasculares no fatales y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca no fueron significativos (tabla 6).

Los tratados con liraglutida fueron más propensos a interrumpir el tratamiento que los que recibieron placebo, pero la frecuencia fue menor del 10 % (el 9,5 % frente al 7,3 %), y debido a eventos adversos que, por lo general, se relacionaron con efectos gastrointestinales.

Es estudio concluye que los pacientes con DM2 y alto riesgo CV pueden beneficiarse de añadir liraglutida a su tratamiento habitual.

Finalmente, el último estudio de seguridad CV de un arGLP1 publicado ha sido el SUSTAIN, con semaglutida, aún no comercializado en España. La semaglutida es un arGLP1 de administración semanal. El SUSTAIN es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego frente a placebo, realizado en 230 centros de 20 países sobre 3297 pacientes con DM2, con una aleatorización 1/1 a recibir 0,5 o 1,0 mg una vez a la semana vía subcutánea o placebo inyectable del mismo volumen, y un período de observación de 109 (104 efectivas) semanas. Los pacientes incluidos en el estudio tenían una edad media de 64,6 años, un peso medio de 92,1 kg y una duración media de la DM de 13,9 %. Su HbA_{1c} inicial era del 8,7 %. El 60,7 % era mujer, y el 83 %, de raza blanca. El 83 % era \geq 50 años con enfermedad CV establecida y el 17 % tenía \geq 60 años, con factores de riesgo CV. El período de seguimiento fue de 2,1 años. Respecto al control metabólico, la semaglutida (0,5 mg) redujo la HbA_{1c} un 0,6 % en comparación con placebo, mientras que con semaglutida de 1 mg ese descenso fue del 1,05 % respecto a placebo. El 39 % de los pacientes tratados con semaglutida de 0,5 mg y el 49 % de los pacientes tratados con semaglutida de 1 mg alcanzaron una HbA_{1c} por debajo del 7 %. La pérdida ponderal con 0,5 mg de semaglutida fue de 2,87 kg frente a placebo, y la asociada a 1 mg de semaglutida fue de 4,35 kg. El objetivo compuesto primario evaluado fue la aparición de muerte CV, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. El objetivo primario se manifestó en 108 (6,6 %) de los 1648 pacientes del grupo de intervención (semaglutida) y en 145 (8,9 %) de los 1649 del grupo placebo. La HR del grupo de inter-

Tabla 6. Objetivos del estudio LEADER

	Liraglutida (n = 4668)	Placebo (n = 4672)	Hazard ratio (IC del 95 %)
Variable principal: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal	608 (13,0 %)	694 (14,9 %)	0,87 (0,78–0,97)
Mortalidad cardiovascular	219 (4,7 %)	278 (6,0 %)	0,78 (0,66–0,93)
Infarto de miocardio (no fatal)	281 (6,0 %)	317 (6,8 %)	0,88 (0,75–1,03)
Ictus (no fatal)	159 (3,4 %)	177 (3,8 %)	0,89 (0,72–1,11)
Insuficiencia cardíaca (hospitalización)	218 (4,7 %)	248 (5,3 %)	0,87 (0,73–1,05)

IC: intervalo de confianza.

vención fue de 0,74 (IC: 0,58-0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad) (tabla 7).

El infarto agudo de miocardio no fatal se manifestó en el 2,9 % de los pacientes del grupo de semaglutida y en el 3,9 % del grupo placebo (HR: 0,74 [IC del 95 % 0,51-1,08]; $p = 0,12$), y el accidente cerebrovascular no fatal en el 1,6 % del grupo de semaglutida y el 2,7 % de placebo (HR: 0,61 [IC del 95 %: 0,38-0,99]; $p = 0,04$). Las tasas de muerte de causa CV fueron parecidas en ambos grupos.

Las tasas de empeoramiento de la ERC fueron más reducidas en el grupo de semaglutida (el 3,8 % frente al 6,1 %; HR: 0,64 [IC del 95 %: 0,46-0,88]; $p = 0,005$). Las complicaciones derivadas de la retinopatía (hemorragia vítrea, ceguera o condiciones que requirieran tratamiento intravítreo o fotocoagulación), aun siendo muy pocas (el 3,0 % frente a 1,8 %), fueron significativamente más altas (HR: 1,76 [IC del 95 %: 1,11-2,78]; $p = 0,02$).

El tratamiento con semaglutida mostró un 26 % menor riesgo del objetivo compuesto primario, a expensas, fundamentalmente, de la reducción de ictus no fatales. Este efecto protector se detectó a partir de la semana 16. Además, en este grupo de pacientes se mostró como protector frente a

la progresión de nefropatía y redujo los procedimientos de revascularización tanto coronaria como periférica.

No se detectaron más eventos adversos en el grupo de semaglutida que en el de placebo, aunque hubo pacientes que interrumpieron el tratamiento por problemas gastrointestinales. Los efectos secundarios más comunes asociados al tratamiento fueron los de perfil gastrointestinal: náuseas, diarrea y vómitos. Fueron dependientes de la dosis. Se detectaron 12 casos de pancreatitis leve en el grupo placebo y 9 casos en el grupo de semaglutida, pese a que la amilasa y la lipasa aumentaron de forma estadísticamente significativa en este último grupo. Se comunicaron 4 casos de cáncer de páncreas en grupo placebo y 1 caso en el grupo de 1 mg de semaglutida. No apareció ningún caso de cáncer medular de tiroides.

El estudio concluye que, en pacientes con DM2 y alto riesgo CV, las tasas de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular fueron significativamente más bajas en los pacientes que recibieron semaglutida que placebo, lo que apoya la hipótesis de no inferioridad CV de la semaglutida.

En la tabla 8 se resumen de forma conjunta los resultados de los tres estudios: ELIXA, LEADER y SUSTAIN.

Tabla 7. Objetivos del estudio SUSTAIN

	Semaglutida (n = 1648)	Placebo (n = 1649)	Hazard ratio (IC del 95 %)
Variable principal: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal	108 (6,6 %)	145 (8,9 %)	0,74 (0,58-0,95)
Mortalidad cardiovascular	44 (2,7 %)	46 (2,8 %)	0,98 (0,65-1,48)
Infarto de miocardio (no fatal)	47 (2,9 %)	64 (3,9 %)	0,74 (0,51-1,08)
Ictus (no fatal)	27 (1,6 %)	44 (2,7 %)	0,61 (0,38-0,99)

IC: intervalo de confianza.

Tabla 8. Resumen de resultados de los estudios ELIXA, LEADER y SUSTAIN

	Lixisenatida HR (IC del 95 %)	Liraglutida HR (IC del 95 %)	Semaglutida HR (IC del 95 %)
Variable principal	1,02 (0,89-1,17)	0,87 (0,78-0,97)	0,74 (0,58-0,95)
Mortalidad cardiovascular	0,98 (0,78-1,22)	0,78 (0,66-0,93)	0,98 (0,65-1,48)
Infarto de miocardio (fatal/no fatal)	1,03 (0,87-1,22)		
Ictus (fatal/no fatal)	1,12 (0,79-1,58)		
Angina inestable	1,11 (0,47-2,62)		
Infarto de miocardio (no fatal)		0,88 (0,75-1,03)	0,74 (0,51-1,08)
Ictus (no fatal)		0,89 (0,72-1,11)	0,61 (0,38-0,99)
Insuficiencia cardíaca (hospitalización)		0,87 (0,73-1,05)	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

PUNTOS CLAVE

- Los arGLP1 presentan una alta eficacia de reducción de HbA_{1c}, mayor que otros antidiabéticos (incluso mayor que la insulina).
- Son los antidiabéticos que evidencian una mayor reducción de peso, una variable que los pacientes valoran de forma prioritaria. Ocasionalmente producen efectos adversos gastrointestinales pero limitados en el tiempo. Se administran por vía subcutánea pero sin necesidad de controles de glucemia capilar ni de titulación según controles ni de riesgo de hipoglucemia.

- La liraglutida y la semaglutida han demostrado reducir la incidencia de morbimortalidad CV, aunque la semaglutida no está comercializada en España. La lisixenatida no aumenta la incidencia de eventos CV, aunque tampoco los reduce. El resto de arGLP1 no dispone de estudios de prevención CV.
- En los pacientes con DM en prevención secundaria CV, los arGLP1 (en especial la liraglutida) son fármacos que presentan un beneficio diferenciado y deberían emplearse de forma preferente en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6:19-28.
2. Ficha técnica de liraglutida.
3. Ficha técnica de dulaglutida.
4. Ficha técnica de albiglutida.
5. Ficha técnica de exenatida.
6. Ficha técnica de exenatida-LAR.
7. Ficha técnica de lisixenatida.
8. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S279-84.
9. Zhang L, Zhang M, Zhang Y, Tong N. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2016;6:18904.
10. Rodbard HW, Buse JB, Woo V, Vilsbøll T, Langbakke IH, Kvist K, et al. Benefits of combination of insulin degludec and liraglutide are independent of baseline glycated haemoglobin level and duration of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:40-8.
11. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med* 2015;32:1530-40.
12. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Staten M, et al.; GRADE Study Research Group. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care* 2013;36:2254-61.
13. López-Jaramillo P, Velandia C, Castillo G, Sánchez T, Álvarez J. Análogos de incretina e inhibidores de la DPP-4: ¿qué papel desempeñan en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares? *Rev Colomb Cardiol* 2013;20:287-99.
14. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
17. García-Hernández P, Arechavaleta-Granell MR, Yamamoto J, Falahati A, González-Gálvez G; Grupo de Investigadores de LEAD-3 en México. Liraglutide and glimepiride on glycaemic control in type 2 diabetes in the Mexican cohort (LEAD3). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:543-8.
18. Bode BW, Testa MA, Magwire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, et al.; LEAD-3 Study Group. Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:604-12.
19. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. 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;52:2046-55.
20. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang CT, Xu Y, et al.; Liraglutide Effect Action in Diabetes-6 Study Group. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care* 2010;33:1300-3.