

Características de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Experiencia en vida real

Juan José Gorgojo-Martínez

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN. POR QUÉ DEBERÍAMOS PRESCRIBIR UN AGONISTA DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) humano es un miembro de la familia de hormonas glucorreguladoras denominadas incretinas. El efecto incretina parece estar disminuido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en comparación con sujetos sanos, en probable relación con una reducción de la masa de células β , aunque estos pacientes conservan una cierta capacidad de respuesta glucémica a la modulación farmacológica del GLP-1. La reducción de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) se produce a través del efecto del GLP-1 sobre las células α y β , mientras que el efecto sobre la glucemia posprandial (GPP) parece mediado por el retraso en el vaciamiento gástrico. En pacientes en ayunas con DM2, las acciones insulínica y glucagonostática del GLP-1 contribuyen de forma similar a la reducción de la GPA¹. La activación del receptor del GLP-1 induce, además, efectos no glucémicos en múltiples tejidos, bien por mecanismos directos, bien indirectos a través de vías neurales y endocrinas, como la inhibición de la apoptosis en los islotes de Langerhans, los efectos inotrópicos, cronotrópicos y protectores del miocardio, las acciones neurotróficas y neuroprotectoras en el sistema nervioso central, los efectos antiinflamatorios sistémicos, el efecto nefroprotector, la reducción de la presión arterial (PA), la mejoría del perfil lipídico, el efecto inhibitorio sobre la progresión de la placa de ateroma, el retardo en el vaciamiento gástrico, la pérdida de peso a expensas de masa grasa o la mejoría de la esteatosis hepática. La pérdida ponderal es secundaria al efecto anorexígeno mediado por receptores localizados en diversas regiones del sistema nervioso central, como el núcleo arcuato del hipotálamo y el circuito de recompensa mesolímbico²⁻⁵.

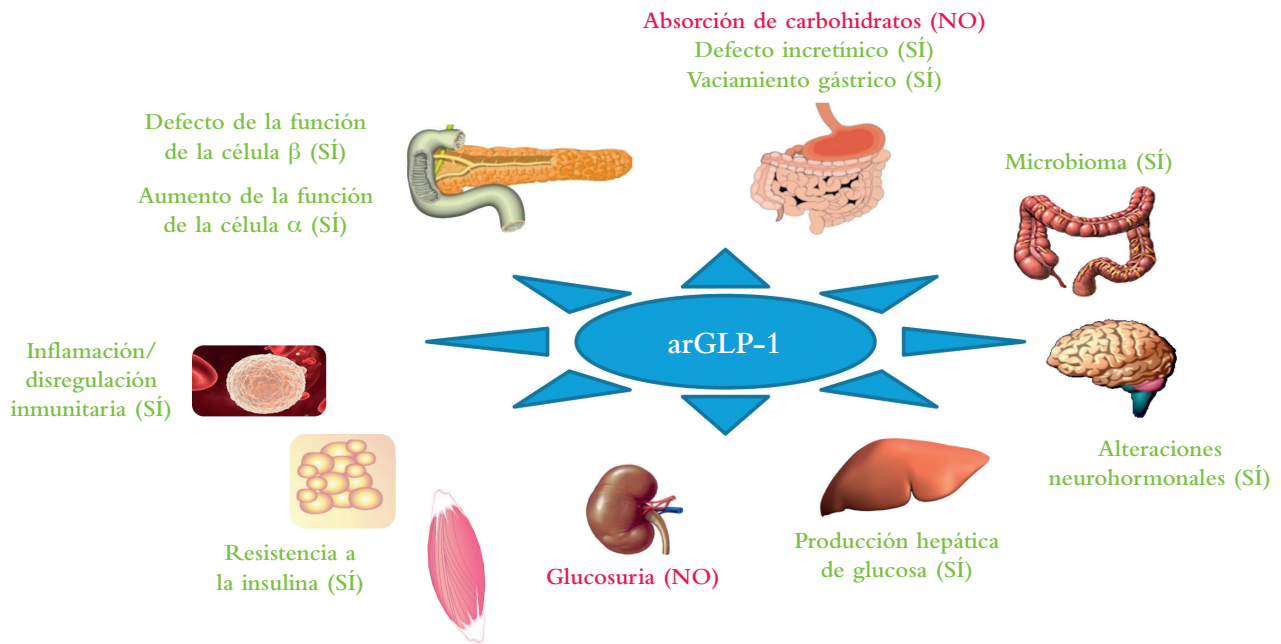
La vida media del GLP-1 es tan solo de 2-3 minutos y se degrada en el tubo digestivo cuando se administra por vía oral, por lo que la industria farmacéutica ha desarrollado distintas estrategias para incrementar su efecto. Una de ellas

son los agonistas del receptor del GLP-1 (arGLP-1), familia de péptidos de administración subcutánea que estimulan el receptor del GLP-1 humano. Los arGLP-1 son el grupo farmacológico que, de forma directa o indirecta, cubre un mayor número de vías patogénicas de la DM2, tales como la reducción del efecto incretina, el defecto de las células α y β pancreáticas, la resistencia insulínica en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, la alteración de la regulación del metabolismo de la glucosa mediada por el sistema nervioso central, las alteraciones de la microbiota intestinal, las alteraciones inmunológicas y la inflamación o la alteración en el vaciamiento gástrico (figura 1)^{6,7}.

Varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con arGLP-1 en pacientes con DM2 han mostrado superioridad de estos fármacos en el descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), peso o PA sistólica frente a la gran mayoría de medicamentos antihiper glucemiantes, como la metformina, las sulfonilureas, las glitazonas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) o la insulina basal⁸⁻¹¹.

Además, estos fármacos no inducen hipoglucemias, al cesar su efecto en rangos bajos de glucosa plasmática. Algunos arGLP-1 han demostrado en pacientes con DM2 reducción de la morbimortalidad cardiovascular (CV), medida como un objetivo compuesto llamado *three-point major adverse cardiovascular events* (MACE3), que engloba muerte CV, infarto no mortal o ictus no mortal: liraglutida (estudio LEADER [$n = 9340$], prevención primaria y secundaria)^{12,13}, semaglutida (SUSTAIN 6 [$n = 3297$], prevención primaria y secundaria)¹⁴, albiglutida (HARMONY OUTCOMES [$n = 9463$], prevención secundaria)¹⁵ y dulaglutida (REWIND [$n = 9901$], prevención primaria y secundaria)^{16,17}. En el estudio LEADER, una dosis de 1,8 mg/día s.c. de liraglutida redujo de forma significativa frente a placebo el MACE3, la mortalidad CV, la mortalidad por todas las causas y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) a expensas de la evolución a proteinuria. El componente significativo del MACE3 fue la mortalidad CV,

Figura 1. Efectos de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) sobre las 11 vías patogénicas descritas en la diabetes mellitus tipo 2 (en verde, efecto directo o indirecto; en rojo, sin efecto)^{6,7}



y el resto mostró una tendencia protectora. No hubo reducción significativa en la hospitalización por insuficiencia cardíaca. En el estudio SUSTAIN 6, las dosis de 0,5-1 mg/semana s.c. de semaglutida, a pesar de estar diseñada para no inferioridad, alcanzó la superioridad frente al placebo en el MACE3 y en la progresión de la ERC a expensas de la evolución a proteinuria. El componente significativo del MACE fue el ictus no mortal; hubo una tendencia protectora no significativa para el infarto agudo de miocardio no mortal. No se observó reducción significativa de la mortalidad CV o mortalidad por todas las causas ni de la hospitalización por insuficiencia cardíaca. En el estudio HARMONY OUTCOMES, una dosis de 30-50 mg/semana s.c. de albiglutida mostró superioridad en el MACE frente al placebo (el componente significativo era el infarto agudo de miocardio no mortal); el ictus no mortal evidenció una tendencia favorable no significativa. No se observó reducción significativa de la mortalidad CV o mortalidad por todas las causas ni de la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Paradójicamente, se retiró la albiglutida del mercado por motivos comerciales. En el estudio REWIND, una dosis de 1,5 mg/semana s.c. de dulaglutida, en una población mayoritariamente en prevención primaria (68,5 %), también mostró superioridad en el MACE3 y en la progresión de la ERC a expensas de la evolución a proteinuria. El componente significativo del MACE3 fue el ictus no mortal. No se observó reducción significativa de la mortalidad CV o mortalidad por todas las causas ni de la hospitalización por insuficiencia cardíaca. El estudio con 14 mg/día de semaglutida oral (PIONEER 6 [n = 3183], estudio de no

inferioridad preaprobación en prevención primaria y secundaria), con poca potencia estadística para mostrar superioridad en MACE3, evidenció, no obstante, superioridad en los objetivos secundarios de mortalidad CV y de mortalidad por todas las causas¹⁸.

Sin embargo, otros tres ECA de seguridad CV con arGLP-1 frente al placebo han resultado neutros en el objetivo primario CV: lixisenatida (ELIXA [n = 6068], pacientes tras síndrome coronario agudo, con un objetivo MACE4 que incluía MACE3 + hospitalización por angina inestable)¹⁹, exenatida de liberación prolongada (LP) (EXSCEL [n = 14 752], prevención primaria y secundaria)²⁰ y el estudio no publicado con la bomba de exenatida ITCA-650 (FREEDOM-CV [n = 4156], estudio de no inferioridad preaprobación en prevención primaria y secundaria)²¹. Actualmente, están en marcha otros ensayos clínicos de seguridad CV con arGLP-1, como el SOUL con semaglutida oral y el AMPLITUDE-O con efpeglenatida s.c. semanal, y un ensayo clínico de seguridad renal con semaglutida s.c. (FLOW).

La evidencia es tan abrumadora que algunas sociedades científicas recomiendan ya el uso de arGLP-1 cardioprotectores como antihiper glucemiantes de primera línea (antes que la metformina) en pacientes con enfermedad CV o riesgo CV alto, puesto que no hay heterogeneidad de su efecto CV en los subgrupos con y sin metformina como tratamiento de base²²⁻²⁴. Para un número creciente de médicos, los

arGLP-1 han pasado a ser fármacos CV que también mejoran el control glucémico.

Además de su alta eficacia antihiper glucemiante y de sus efectos cardio y nefroprotectores observados en pacientes con DM2, cabe destacar la utilidad de los arGLP-1 como fármacos para el tratamiento de la obesidad. En el momento actual disponemos de la liraglutida en dosis de 3 mg/día²⁵ y se están llevando a cabo ECA con otros arGLP-1 como la semaglutida y la efpeglenatida. También se está explorando la eficacia de estos fármacos en enfermedades neurodegenerativas y en la enfermedad por hígado graso no alcohólico. En un ECA en fase 2, la exenatida LP (2 mg/semana) mostró una mejoría en la escala motora MDS-UPDRS en pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con placebo²⁶, y en otro ECA en fase 2 la liraglutida incrementó la probabilidad de resolución histológica de la esteatohepatitis frente al placebo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica²⁷. Estos resultados prometedores se tienen que confirmar en ECA en fase 3 actualmente en marcha.

En definitiva, los arGLP-1 se sitúan hoy en día como una opción preferente en el tratamiento del paciente con DM2 tras metformina, pero es probable que en los próximos años se posicionen como primer escalón terapéutico en determinados subgrupos de pacientes.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1. ¿TIENE IMPORTANCIA CLÍNICA?

Los arGLP-1 pueden clasificarse según diferentes características: estructura química, duración de acción, tamaño molecular, presentación galénica y número de receptores sobre los que actúan (tabla 1)²⁸⁻³⁰. Los arGLP-1 de gran tamaño, unidos a grandes proteínas, tienen dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica y llegar a los centros de la saciedad, por lo que es esperable, como en el caso de la albiglutida, un menor efecto sobre el peso corporal, en comparación con los arGLP-1 de tamaño pequeño²⁸. En función de su estructura química, los arGLP-1 se dividen en dos grupos: análogos de la exendina 4 (incretin-miméticos) y análogos del GLP-1 humano (tabla 2). Los análogos de la exendina 4 derivan de un péptido de 39 aminoácidos aislado en la saliva del lagarto *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila) y que tiene una homología del 53 % con el GLP-1 humano. La diferencia estructural con el GLP-1 humano confiere a la exendina 4 (y, por extensión, a los incretin-miméticos) resistencia a la inactivación por la DPP4. En nuestro país están actualmente aprobadas la exenatida diaria, la exenatida

Tabla 1. Clasificación de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1²⁸⁻³⁰

- | |
|--|
| <p>a. Por su estructura química:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Análogos de la exendina 4 (incretin-miméticos): exenatida, exenatida LP, ITCA 650 (bomba de exenatida, en investigación)*, lixisenatida, efpeglenatida (en investigación)* 2. Análogos del GLP-1 humano: liraglutida, albiglutida (retirada)*, dulaglutida, semaglutida <p>b. Por su duración de acción:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vida media corta: exenatida, lixisenatida 2. Vida media intermedia: liraglutida 3. Vida media larga: exenatida LP, albiglutida (retirada)*, dulaglutida, semaglutida, efpeglenatida (en investigación)*, ITCA 650 (bomba de exenatida, en investigación)* <p>c. Por el tamaño molecular:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tamaño pequeño: exenatida, exenatida LP, ITCA 650 (bomba de exenatida, en investigación)*, lixisenatida, liraglutida, semaglutida 2. Gran tamaño: dulaglutida, albiglutida (retirada)*, efpeglenatida (en investigación)* <p>d. Por su presentación galénica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Administración subcutánea: <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia: exenatida, exenatida LP, ITCA 650 (bomba de exenatida, en investigación)*, lixisenatida, liraglutida, semaglutida, dulaglutida, albiglutida (retirada)*, efpeglenatida (en investigación)* • Combinación fija con insulina basal: iDegLira*, iGlarLixi (100 UI/ml)* 2. Administración oral: semaglutida oral* <p>e. Por el número de receptores sobre los que actúan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Agonistas selectivos del GLP-1 (monoagonistas): todos los anteriores 2. Agonistas duales GLP-1/GIP (<i>twincretinas</i>): tirzepatida (en investigación)* 3. Agonistas duales GLP-1/glucagón: cotadutida (en investigación)* 4. Triagonistas GLP-1/GIP/glucagón (en investigación)* |
|--|

* Fármacos no comercializados en España.

GIP: péptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; iDegLira: insulina degludec y liraglutida; iGlarLixi: insulina glargina y lixisenatida; LP: liberación prolongada.

LP y la lixisenatida, y la efpeglenatida se encuentra ya en un desarrollo clínico avanzado. Los análogos de la exendina 4 se eliminan, principalmente, por filtración glomerular, reabsorción tubular y posterior degradación proteolítica, por lo que su aclaramiento se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Al tratarse de péptidos con una homología parcial con el GLP-1 humano, estos fármacos pueden provocar la formación de anticuerpos; aproximadamente el 2-3 % de los pacientes desarrollan anticuerpos inactivadores. Los análogos del GLP-1 humano tienen una homología estructural con el GLP-1 nativo y aumentan su vida media mediante modifi-

Tabla 2. Características diferenciales de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 aprobados (se ha retirado la albiglutida por motivos comerciales; la semaglutida oral está aprobada por la Food and Drug Administration, pero no comercializada)¹

Grupo	Análogos de la exenatida 4			Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 humano			
	Exenatida	Exenatida LP	Lixisenatida	Liraglutida	Dulaglutida	Albiglutida	Semaglutida
Administración	2 inyecciones/día s.c. (plumas de 5 y 10 µg)	1 inyección/semana s.c. (pluma de 2 mg)	1 inyección/día s.c. (plumas de 10 y 20 µg) Combinación fija con glargina (2 UI de iGlar/1 µg de lixisenatida o 3 UI de iGlar/1 µg de lixisenatida)	1 inyección/día s.c. (pluma multidosis de 0,6, 1,2 y 1,8 mg) Combinación fija con degludec (1 UI de degludec/ 0,036 mg de liraglutida)	1 inyección/semana s.c. (plumas de 0,75 y 1,5 mg)	1 inyección/semana s.c. (plumas de 30 y 50 mg)	1 inyección/semana s.c. (plumas de 0,25, 0,5 y 1,0 mg) Comprimidos de 3, 7 y 14 mg (1 vez/día en ayunas)
Dosis	10 µg 2 veces/día	2 mg/semana	20 µg/día	1,2-1,8 mg/día	0,75-1,5 mg/semana	30-50 mg/semana	0,5-1,0 mg/semana (s.c.) 3-14 mg/día (oral)
Vida media	2,4 h	2,4 h una vez liberada (liberación sostenida)*	3 h	13 h	4 días	5 días	7 días
Metabolismo	Proteólisis renal			Degradación proteolítica en los órganos diana por endopeptidasas			
Eliminación	Renal			Mínima			
Indicación en insuficiencia renal	FGe >30 ml/min/1,73 m ²	FGe >50 ml/min/1,73 m ²	FGe >30 ml/min/1,73 m ²	FGe >15 ml/min/1,73 m ²	FGe >15 ml/min/1,73 m ²	FGe >30 ml/min/1,73 m ²	FGe >15 ml/min/1,73 m ²
Descenso de la HbA _{1c} **	<1 %	1-1,5 %	<1 %	1-1,5 %	1-1,5 %	<1 %	1,5-1,8 % (s.c.) 1,0-1,4 % (oral)
Hiperglucemia basal	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción marcada	Reducción intermedia	Reducción marcada
Excursiones de glucemia posprandial	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción modesta	Reducción modesta	Reducción intermedia
Insulina en ayunas	Incremento modesto			Incremento marcado			
Insulina posprandial	Reducción			Incremento modesto			
Glucagón basal	Reducción modesta			Reducción marcada			
Descenso de peso**	1-3 kg	1-3 kg	1-3 kg	2-3,5 kg	1-3 kg	<1 kg	4,5-6,5 kg (s.c.) 3,1-4,4 kg (oral)
Retraso del vaciamiento gástrico	Sí	No (taquifilaxia)	Sí	No (taquifilaxia)			
Frecuencia cardíaca	Sin cambios	Incremento moderado	Sin cambios	Incremento moderado			
Reducción del riesgo cardiovascular	No			Sí			
Protección renal	No			Sí	Sí	No	Sí
Inmunogenicidad	44 %	45 %	70 %	9 %	1,6 %	4 %	1-4 %
Efectos adversos	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea, reacción local	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea, reacción local	Náuseas, vómitos, diarrea, complicaciones de la retinopatía (rápido descenso de la HbA _{1c} en pacientes con retinopatía previa)

* La exenatida LP se libera gradualmente de las microesferas y alcanza dos picos de concentración (semana 2 y semana 6-7).

** Descenso respecto a los valores basales.

FGe: filtrado glomerular estimado; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iGlar: insulina glargina; LP: liberación prolongada.

caciones en su molécula, como la adición de un ácido graso (liraglutida y semaglutida), una molécula de albúmina (albiglutida) o la fracción constante de la inmunoglobulina G4 (dulaglutida). En nuestro país están comercializadas la liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida, ya que se ha retirado del mercado la albiglutida. Los análogos del GLP-1 se metabolizan en los tejidos diana por la vía común de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación. Están protegidos del aclaramiento renal por su gran tamaño molecular o por su unión no covalente a la albúmina. Debido a su similitud estructural con el GLP-1 nativo, su inmunogenicidad es baja.

Los análogos de GLP-1 humano (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) han demostrado una reducción de morbimortalidad CV. Por el contrario, los análogos de la exendina 4 (exenatida, exenatida LP y lixisenatida) no han alcanzado la superioridad en ECA de seguridad CV. Una explicación podría ser que el diseño de los estudios, la población estudiada, la potencia, las retiradas o el mero azar son la causa de estas diferencias. Sin embargo, existen diferencias moleculares que pueden haber contribuido, al menos parcialmente, a estos resultados⁹:

- Inmunogenicidad: los análogos de la exendina 4 son inmunogénicos y en algunos pacientes el fármaco se inactiva por anticuerpos; esto no sucede con los análogos del GLP-1 humano.
- Tolerabilidad: los análogos de la exendina 4 se metabolizan y se eliminan por el riñón, por lo que pueden acumularse en pacientes con ERC (precisamente los que tienen mayor riesgo CV) y favorecer su retirada por intolerancia gastrointestinal. Los análogos del GLP-1 humano no se eliminan por el riñón.
- Producción del metabolito GLP-1 (9-36): los análogos de la exendina 4 son totalmente resistentes a la inactivación por DPP4. Por el contrario, los análogos del GLP-1 humano se pueden metabolizar parcialmente en pequeñas cantidades de GLP-1 (9-36), lo que podría tener un efecto cardioprotector adicional^{31,32}.

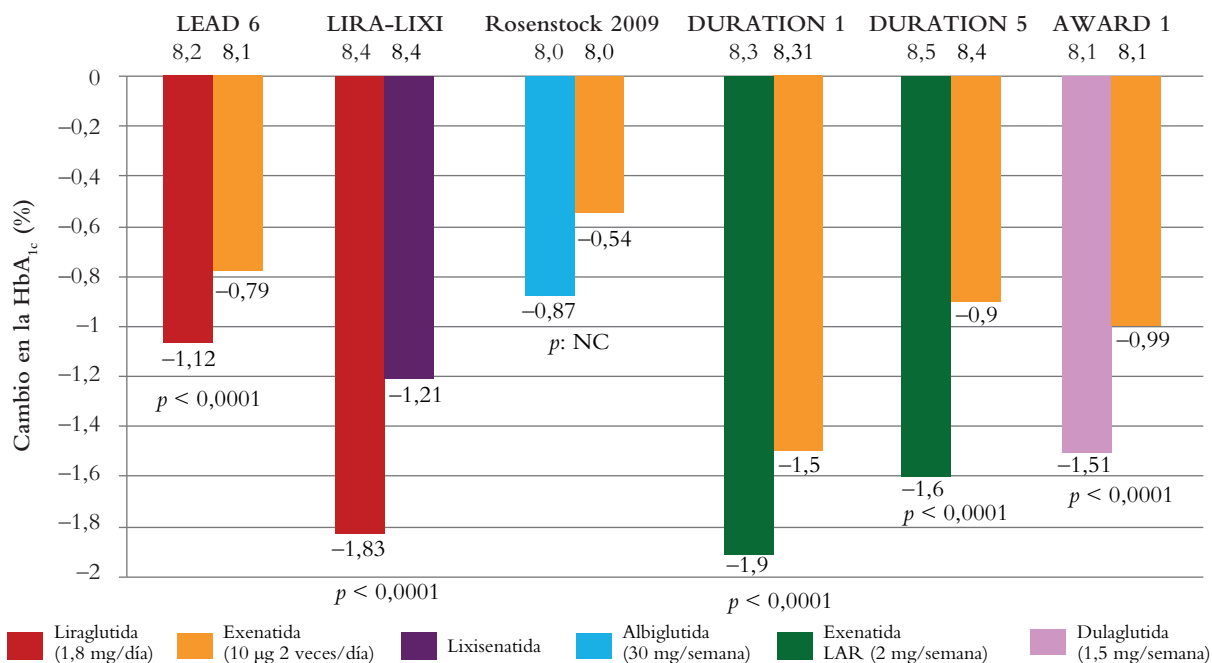
En función de su duración de acción, los arGLP-1 se clasifican en agonistas de vida media corta y larga. Los arGLP-1 de vida media larga producen una estimulación prolongada del receptor de GLP-1, que condiciona un mejor control de la GPA y de la HbA_{1c}. Los arGLP-1 de vida media corta tienen un efecto menos marcado sobre la glucemia en ayunas y la secreción de insulina basal, pero inducen un descenso más acentuado de la GPP en la comida en la que se administran. El efecto sobre la GPP de los arGLP-1 de vida media corta parece mediado por un retardo en el vaciamiento gástrico, que condiciona una absorción más

lenta de glucosa, puesto que los valores de insulina posprandial tras su administración son bajos. Además, parte del efecto ponderal y también de la intolerancia gastrointestinal de los arGLP-1 de vida media corta está causada por la sensación de plenitud gástrica. Por el contrario, el efecto sobre el vaciamiento gástrico de los arGLP-1 de vida media larga se pierde tras unas semanas de tratamiento por un mecanismo de taquifilaxia, por lo que estos fármacos reducen la GPP mediante la estimulación de la secreción de insulina y la supresión de glucagón y presentan una mejor tolerancia gastrointestinal^{8,33}.

Se han comunicado los resultados de varios ECA que han comparado arGLP-1 de vida media larga y corta³⁴⁻³⁹. Las conclusiones que podemos extraer de estos ensayos y de otros estudios farmacodinámicos¹ es que los arGLP-1 de vida media larga tienen un efecto más prolongado sobre el receptor del GLP-1 que la exenatida o la lixisenatida, por lo que su efecto sobre la GPA y la HbA_{1c} es mayor (figura 2). Los dos arGLP-1 de vida media corta muestran un efecto mantenido sobre el retardo en el vaciamiento gástrico en la comida en la que se administran, por lo que el efecto sobre la GPP en esa comida es mayor que con los arGLP-1 de vida media larga e independiente de la secreción posprandial de insulina. Sin embargo, el efecto sobre el perfil glucémico de 24 horas es superior con los arGLP-1 de vida media larga.

De acuerdo con su presentación galénica, podemos dividir los arGLP-1 en agonistas de administración en monoterapia (todos los que se han mencionado previamente) y en combinaciones fijas de arGLP-1 con insulina basal. Como resultado de su efecto sobre la GPP, todos los arGLP-1 tienen una acción sinérgica con la insulina basal que se ha demostrado en varios ECA, hasta el punto de que ya están comercializadas dos combinaciones fijas de insulina basal y arGLP-1 en el mismo dispositivo de inyección: iGlarLixi (combinación de 100 UI/ml [U100] de insulina glargina y lixisenatida) e iDegLira (combinación de insulina degludec U100 y liraglutida)²⁹. En un estudio realizado con la combinación fija iGlarLixi en pacientes con DM2 mal controlados con insulina basal, la iGlarLixi redujo de forma significativa la HbA_{1c} frente al grupo que tituló glargina U100⁴⁰. Hubo un modesto beneficio en el peso, pero no se observaron diferencias en hipoglucemias. En los ensayos clínicos del programa DUAL con la combinación fija de iDegLira, se ha observado superioridad en la reducción de HbA_{1c} frente al grupo de titulación de insulina basal (DUAL II y V) y no inferioridad frente a la terapia bolo basal (DUAL VII); se ha evidenciado, además, beneficio en la pérdida de peso, reducción de hipoglucemias y menores dosis diarias de insulina⁴¹⁻⁴³.

Figura 2. Reducción de la hemoglobina glucosilada observada en ensayos clínicos comparativos directos con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 de acción corta frente a los de acción prolongada³⁴⁻³⁹



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; LP: liberación prolongada; NC: significación estadística no comunicada.

Recientemente se ha desarrollado una forma galénica de semaglutida que permite su administración oral mediante su formulación conjunta con un ácido graso de pequeño tamaño potenciador de la absorción, el sodio N- [8 (2-hidroxiilbenzoil) amino] caprilato (SNAC)^{11,44}. Los comprimidos de 3,7 y 14 mg (junto con 300 mg de SNAC) se absorben en el estómago, donde el SNAC provoca un aumento localizado en el pH, lo que lleva a una mayor solubilidad y protección contra la degradación proteolítica y permite a la semaglutida su absorción gástrica por vía transcelular. A pesar de que esta absorción se caracteriza por una baja biodisponibilidad (se absorbe aproximadamente un 1 % de la semaglutida administrada) y cierta variabilidad día a día, estos factores pueden verse compensados por la administración diaria de una molécula cuya vida media es de una semana. La medicación se debe tomar en ayunas 30 minutos antes del desayuno, con medio vaso de agua y sin la administración conjunta de otros medicamentos. Los resultados del desarrollo clínico en fase 3 de la semaglutida oral se expondrán en el siguiente apartado.

En el momento actual se están desarrollando moléculas quiméricas de diseño capaces de actuar sobre varios receptores (poliagonistas), como los agonistas duales GLP-1/péptido inhibidor gástrico (GIP) (*twincetinas*), los agonistas duales GLP-1/glucagón y los triagonistas GLP-1/GIP/glucagón³⁰. La acción multirreceptor incrementa la eficacia

sobre el control glucémico y el peso, y en modelos preclínicos llega a tener un resultado ponderal similar al de la cirugía bariátrica⁴⁵. En un ECA en fase 2, varias dosis del agonista dual semanal GLP-1/GIP tirzepatida fueron superiores a las de dulaglutida en descenso de HbA_{1c} y peso a 26 semanas. La dosis más alta de tirzepatida (15 mg) redujo la HbA_{1c} un 1,94 % y el peso un 11,3 kg⁴⁶. Otro fármaco en desarrollo clínico es la cotadutida, un agonista dual de GLP-1/glucagón⁴⁷.

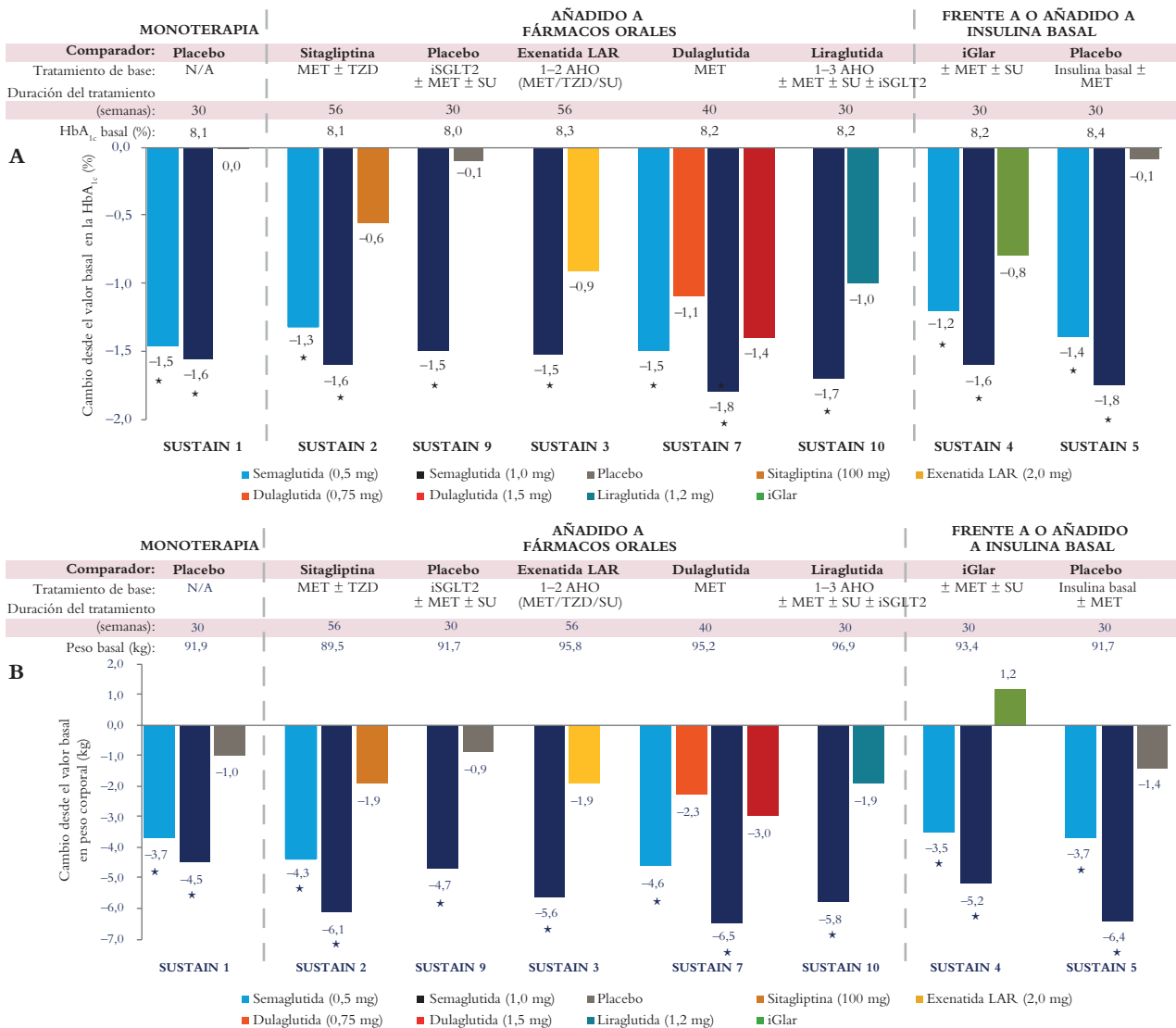
LA SEMAGLUTIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2. BIENVENIDOS A LA ERA DE LOS SUPERFÁRMACOS

El desarrollo farmacológico de los arGLP-1 se inició con la exenatida, un fármaco de tan solo 2,4 h de vida media que tenía que administrarse 2 veces/día y que conseguía descensos de HbA_{1c} de alrededor de un 1 %, y ha culminado en el momento actual con el lanzamiento de la semaglutida semanal, un arGLP-1 que podríamos denominar de cuarta generación. Nadie se hubiera imaginado hace tan solo unos años que en 2019 dispondríamos de un fármaco inyectable semanal que reduce la HbA_{1c} un 1,4-1,8 % a expensas tanto de la GPA como la GPP, que consigue descensos de peso de 4,5-6,5 kg a expensas de masa grasa, que es superior en control

glucémico y ponderal a la sitagliptina, la insulina glargina, la exenatida LP, la liraglutida, la dulaglutida y la canagliflozina (tabla 2 y figura 3), que no presenta riesgo de hipoglucemias ni interacciones farmacológicas y que además reduce la PA sistólica entre 3 y 7 mmHg, el riesgo de morbimortalidad CV un 26 %, el riesgo de ictus un 39 % y el riesgo de progresión de enfermedad renal un 36 %^{10,14,48,49}. De hecho, para igualar los descensos de HbA_{1c} observados con la semaglutida en los ensayos clínicos, tendríamos que seleccionar combinaciones potentes de fármacos como iDegLira⁵⁰. Se trata de un hito histórico en el tratamiento farmacológico de la DM2.

¿Por qué la semaglutida es no solo el mejor arGLP-1, sino también el mejor fármaco antihiper glucemiante comercializado en el momento actual? Aunque no tenemos todas las respuestas, las características estructurales de la molécula nos pueden ayudar a comprender su alta eficacia⁵¹. En primer lugar, se trata de un arGLP-1 de vida media larga (una semana), lo que permite una unión prolongada del fármaco a los receptores de GLP-1 distribuidos en múltiples órganos y una acción más duradera que otros arGLP-1 como la exenatida, la lixisenatida o la liraglutida. En segundo lugar, es una molécula de tamaño pequeño, lo que facilita su acceso a regiones del sistema nervioso central impli-

Figura 3. Eficacia de la semaglutida subcutánea semanal en control glucémico (A) y reducción de peso (B) en el programa de desarrollo clínico en fase 3 SUSTAIN^{10,48,49}



* $p < 0,0001$ frente al comparador.

AHO: antihiper glucemiante oral; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iGlar: insulina glargina; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; LP: liberación prolongada; MET: metformina; N/A: no aplicable; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas (glitazonas).

cadadas en el control de la ingesta, como el núcleo arcuato del hipotálamo o el sistema mesolímbico; gracias a ello la pérdida ponderal con semaglutida es superior a la de otros arGLP-1 de gran tamaño, como la albiglutida o la dulaglutida, cuya entrada en el sistema nervioso central es más limitada. Finalmente, la semaglutida es un análogo del GLP-1 humano, es decir, tiene una elevada homología con el GLP-1 nativo, a diferencia de los análogos de la exendina 4, cuya homología con el GLP-1 humano es solo de un 50 %. Esta característica resulta clave en términos de inmunogenicidad, eliminación renal y, probablemente, de cardioprotección, como se ha comentado previamente.

El desarrollo clínico en fase 3 de la semaglutida (SUSTAIN) incluye 11 ECA (más otros 3 en países asiáticos) con pacientes en diferentes estadios de la historia natural de la enfermedad. En todos los casos la semaglutida se ha mostrado eficaz y superior a diferentes comparadores, tanto en las poblaciones globales como en distintos subgrupos estudiados en función de edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), etc. Entre un 67 y un 80 % de los pacientes consiguen alcanzar una $HbA_{1c} < 7\%$ y entre un 45 y un 66 % de pacientes bajan $> 5\%$ el peso corporal con la dosis de 1 mg semanal. Hay muy pocos pacientes no respondedores al fármaco^{10,14,48,49}. La semaglutida es, además, un fármaco seguro. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, propios de la clase terapéutica, pero se pueden minimizar titulando la dosis de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica. En el estudio de seguridad CV SUSTAIN 6 hubo un incremento de las complicaciones relacionadas con la retinopatía, pero análisis posteriores sugieren que el efecto no parece relacionado con el fármaco, sino con su alta eficacia, de tal modo que aquellos pacientes con retinopatía diabética avanzada previa, HbA_{1c} basal elevada, insulinizados y que bajaron más del 1,5 % la HbA_{1c} en las primeras 16 semanas de tratamiento tuvieron mayor riesgo de estas complicaciones, pero esto también sucedió en el grupo de placebo⁵².

La irrupción de la semaglutida oral en el panorama de los arGLP-1 abre la opción de un uso generalizado de estos fármacos, actualmente poco prescritos por médicos de Atención Primaria o por especialistas no endocrinólogos. En el programa de desarrollo clínico PIONEER (ocho ECA con pacientes en diferentes estadios de la historia natural de la enfermedad), la semaglutida oral (dosis de 3,7 y 14 mg) ha conseguido descensos de HbA_{1c} del 1,0-1,4 % respecto al valor basal y reducciones de peso de 3,1-4,4 kg, algo inferiores a los obtenidos por la semaglutida semanal, aunque no hay comparaciones directas entre la semaglutida (1 mg) s.c. semanal y la semaglutida (14 mg) oral (figura 4). La semaglutida (14 mg) fue superior a la empagliflozina (25 mg) y la sitagliptina (100 mg) y no inferior a la liraglutida (1,8 mg)

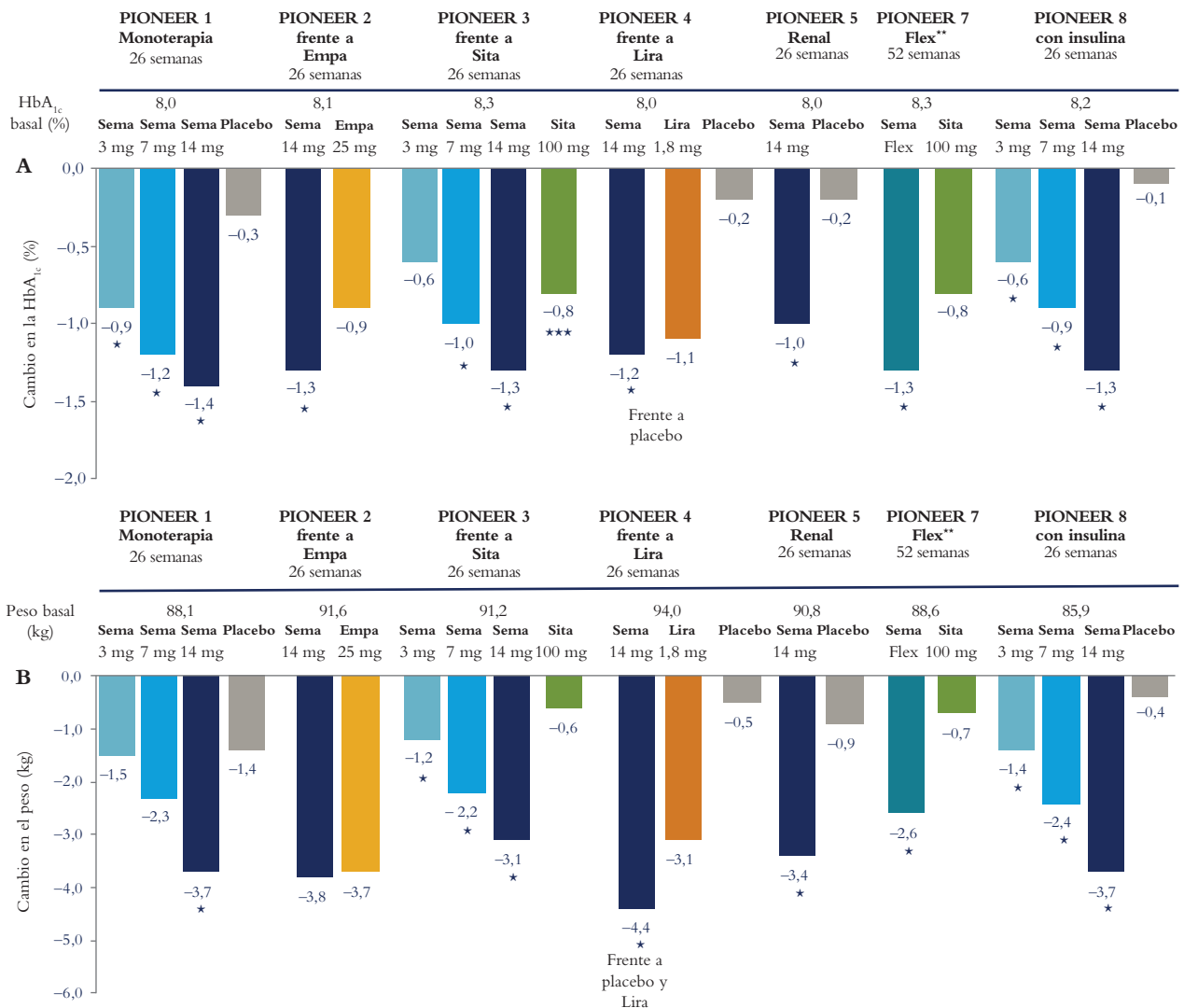
en el control glucémico a 26 semanas, y fue superior a la sitagliptina y la liraglutida y no inferior a la empagliflozina en la reducción de peso⁵³⁻⁵⁸. Como se ha comentado previamente, en el estudio PIONEER 6 la semaglutida oral redujo aproximadamente un 50 % la mortalidad CV y la mortalidad por todas las causas¹⁸. Está en marcha el estudio SOUL, que va a incluir a más de 9000 pacientes con el objetivo primario de demostrar una reducción significativa de MACE3 en población con DM2 y riesgo CV alto. La Food and Drug Administration (FDA) acaba de aprobar en EE. UU. la comercialización de la semaglutida oral en pacientes con DM2.

EXPERIENCIA CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 EN VIDA REAL: REDUCIR LA DISTANCIA ENTRE LA EFICACIA DEL ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y LA EFECTIVIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Se han publicado varios estudios en nuestro país que evaluaron la efectividad de los arGLP-1 en vida real⁵⁹⁻⁶⁴. El perfil del paciente en el que se indica un arGLP-1 en España tiene una edad media de 59 años, un IMC medio de 38 kg/m² y una HbA_{1c} media del 8-8,5 %. Los resultados de estos estudios son muy homogéneos y muestran un descenso de HbA_{1c} del 1 % y una pérdida de peso de 3,5-4,5 kg en períodos de seguimiento que oscilan entre 6 a 24 meses. Además, se aprecia mejoría de otros factores de riesgo CV como la PA y el perfil lipídico. Cuando el estudio se centra en aquellas subcohortes con HbA_{1c} basal $> 7\%$, el descenso de HbA_{1c} suele alcanzar el 1,5 %. El elevado IMC basal se explica por la restricción administrativa de financiación de arGLP-1 solo a los pacientes con IMC > 30 kg/m², decisión que carece de fundamento científico (los motivos son exclusivamente económicos y cortoplacistas) y que está privando de un tratamiento con beneficios metabólicos y CV demostrados a un gran número de pacientes.

El beneficio CV de los arGLP-1 se ha corroborado en grandes estudios internacionales de cohorte. En un estudio poblacional retrospectivo de la base de datos británica THIN, se estudiaron cohortes emparejadas de pacientes con DM2 expuestos a arGLP-1 ($n = 8345$) y no expuestos a arGLP-1 ($n = 16\ 541$). El 55 % de la cohorte recibió liraglutida y el 42 % exenatida. Los pacientes tratados con arGLP-1 tuvieron una reducción de la mortalidad por todas las causas de un 36 % durante un período de observación medio de 32 meses, y este beneficio fue similar en los grupos de riesgo CV alto y bajo⁶⁵. En un estudio poblacio-

Figura 4. Eficacia de la semaglutida oral diaria en control glucémico (A) y reducción de peso (B) en el programa de desarrollo clínico en fase 3 PIONEER (los resultados mostrados corresponden al objetivo primario y al estimador por «política de tratamiento» [treatment policy estimand])⁵³⁻⁵⁸



* Superioridad estadística frente a placebo o comparador activo.

** El objetivo primario en el PIONEER 7 fue la proporción de pacientes con HbA_{1c} <7,0 %.

*** La Sita (100 mg) es estadísticamente superior a la Sema (3 mg).

Empa: empagliflozina; Flex: pauta flexible; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; Lira: liraglutida; Sema: semaglutida; Sita: sitagliptina.

nal de cohortes emparejadas (23 402 pacientes tratados con liraglutida y 23 402 pacientes tratados con iDPP4) realizado en Suecia y Dinamarca, se observó a lo largo de 3,3 años de seguimiento medio una reducción del 10 % en el MACE3 y del 22 % en la mortalidad CV en aquellos pacientes tratados con liraglutida⁶⁶.

Tenemos muy pocos datos en vida real con semaglutida y con escaso tiempo de seguimiento. En el registro canadiense SPARE (*n* = 887 pacientes), con un seguimiento de

3-6 meses y solo un 37 % con la dosis de 1 mg, se observó una reducción de HbA_{1c} del 0,9 % (HbA_{1c} basal del 8,3 %), una pérdida ponderal de 3,1 kg y una reducción de la PA sistólica de 5,1 mmHg⁶⁷. Cabe destacar que en el 60,5 % de esta cohorte se realizó un cambio desde un iDPP4 a semaglutida. En un estudio realizado con pacientes de la base de datos HIRD de EE. UU. (*n* = 107), la HbA_{1c} se redujo a los 4 meses un 1,3 % (HbA_{1c} basal del 8,5 %) ⁶⁸. En este estudio, un 30,8 y un 9,4 % de pacientes hicieron un cambio a semaglutida desde otro arGLP-1 y desde un iDPP4, respectivamente.

Los pacientes *naive* para arGLP-1 a los que se prescribió semaglutida mostraron un descenso de HbA_{1c} del 2,0 % (HbA_{1c} basal del 9,2 %). En los datos comunicados no se especifica el porcentaje de pacientes con 0,5 y 1 mg al final del seguimiento. Dada la lenta titulación de la semaglutida, necesitamos estudios con seguimiento de al menos un año para determinar la verdadera efectividad del fármaco en vida real.

A pesar de todos los datos publicados (tanto ECA como estudios observacionales en vida real), la prescripción de arGLP-1 sigue siendo marginal. En el estudio observacional prospectivo DISCOVER, que ha incluido a 15 992 pacientes de 38 países de todo el mundo, la prescripción de arGLP-1 tras metformina solo se realizó en un 1,9 % de los pacientes, con una variación interregional del 0,1-4,5 %⁶⁹. Además, otros estudios han mostrado una baja adherencia y persistencia con arGLP-1 a 12 meses, lo que impacta sobre la efectividad de estos fármacos en vida real⁷⁰. Las causas de este fenómeno son multifactoriales e incluyen los efectos adversos gastrointestinales, las expectativas exageradas de algunos médicos y pacientes, la complejidad del dispositivo de inyección o la frecuencia de administración. Es esperable que la aparición en el mercado de arGLP-1 semanales de alta eficacia con dispositivos de inyección simples y baja variabilidad de respuesta o el desarrollo de arGLP-1 orales reduzcan sensiblemente el problema de adherencia y persistencia de este grupo terapéutico.

CONCLUSIONES

El paradigma de fármaco antihiper glucemiante ideal debería ser una molécula de alta eficacia y posología sencilla que cubra el mayor número de mecanismos patogénicos de hiper glucemia en un paciente determinado, que pueda iniciarse precozmente en la historia natural de la diabetes mellitus, con objeto de prevenir un deterioro progresivo de la célula β , y que favorezca la pérdida ponderal, especialmente de grasa visceral, sin incrementar el riesgo de hipoglucemias y otros efectos adversos graves. Además, debería tener un efecto beneficioso sobre otros factores de riesgo CV como la PA o el perfil lipídico y sobre la propia morbimortalidad CV y renal. Los arGLP-1 de nueva generación como la semaglutida cumplen gran parte de estas premisas y se sitúan en el momento actual como una opción preferente en el tratamiento del paciente con DM2 tras metformina, o incluso antes, pero se necesita una mayor divulgación de los beneficios metabólicos y CV de este grupo entre la comunidad médica para incrementar notablemente su baja prescripción en la práctica clínica real. Si este artículo contribuye a ello, habrá cumplido con creces su objetivo.

PUNTOS CLAVE

- Varios ensayos clínicos han mostrado superioridad de los arGLP-1 frente a otros fármacos antihiper glucemiantes, incluida la insulina basal, en el descenso de HbA_{1c}, peso y PA sistólica, con bajo riesgo de hipoglucemias. Además, los análogos del GLP-1 humano (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) han demostrado una reducción de la morbimortalidad CV. Este efecto no se ha observado con los análogos de la exendina 4 (exenatida y lixisenatida).
- La semaglutida semanal es no solo el mejor arGLP-1, sino también el mejor fármaco antihiper glucemiante comercializado en el momento actual. En los ensayos clínicos reduce la HbA_{1c} entre el 1,4 y el 1,8 % a expensas tanto de la glucemia basal como de la GPP; consigue descensos de peso entre 4,5 y 6,5 kg a expensas de la masa grasa; es superior en control glucémico y ponderal a la sitagliptina, la insulina glargina, la exenatida LP, la liraglutida, la dulaglutida y la canagliflozina; no presenta riesgo de hipoglucemias ni interacciones farmacológicas y reduce la PA sistólica entre 3 y 7 mmHg, el riesgo de morbimortalidad CV un 26 %, el riesgo de ictus un 39 % y el riesgo de progresión de enfermedad renal un 36 %
- Los estudios en vida real con arGLP-1 en España muestran una efectividad similar a los resultados observados en los ensayos clínicos. Sin embargo, a pesar de toda la evidencia publicada y de su posicionamiento preferente en las guías tras metformina, la prescripción de este grupo terapéutico (no solo en nuestro país, sino en todo el mundo) sigue siendo marginal. La elevada eficacia de la semaglutida semanal, junto con la próxima comercialización de la semaglutida oral, probablemente contribuirá a un notable incremento en el uso de los arGLP-1.

CONFLICTO DE INTERESES

Juan José Gorgojo Martínez ha recibido en los últimos cinco años honorarios como asesor de AstraZeneca, Janssen Pharmaceuticals, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novo Nordisk y Pfizer; honorarios por conferencias de Abbott, AbbVie Inc., AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Esteve, Janssen Pharmaceuticals, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer, Roche Pharma y Sanofi-Aventis; y honorarios por actividades de investigación clínica de AstraZeneca, Novo Nordisk y Sanofi-Aventis.

BIBLIOGRAFÍA

- Gorgojo-Martínez JJ. Efecto de los distintos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en la glucemia posprandial. *Diabetes Práctica* 2019;10(Supl Extr 1):S1-41.
- Drucker DJ. The ascending GLP1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes* 2018;67:1710-9.
- Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl 1):S5-21.
- Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:390-403.
- Kim DS, Choi HI, Wang Y, Luo Y, Hoffer BJ, Greig NH. A new treatment strategy for Parkinson's disease through the gut-brain axis: the glucagon-like peptide-1 receptor pathway. *Cell Transplant* 2017;26:1560-71.
- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39:179-86.
- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is It time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? Yes! GLP1 RAs should replace metformin in the type 2 diabetes algorithm. *Diabetes Care* 2017;40:1121-7.
- Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3070.
- Gorgojo-Martínez JJ. New glucose-lowering drugs for reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hipertens Riesgo Vasc* 2019;36:145-61.
- Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, Le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019. [Epub ahead of print.]
- Bucheit J, Pamulapati LG, Carter NM, Malloy K, Dixon D, Sisson E. Oral semaglutide: a review of the first oral glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Diabetes Technol Ther* 2019. [Epub ahead of print.]
- 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.
- Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al.; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-848.
- 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.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al.; Harmony Outcomes Committees and Investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131-8.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
- 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.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
- Intarcia. Intarcia Announces successful cardiovascular safety results in phase 3 FREEDOM-CVO trial for ITCA 650, an investigational therapy for type 2 diabetes. 2016. Disponible en: URL: <https://www.intarcia.com/media/media-archive/press-releases/intarcia-announces-successful-cardiovascular-safety-results-in-p.html> [último acceso: 20 de septiembre de 2019].
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2019 executive summary. *Endocr Pract* 2019;25:69-100.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019. [Epub ahead of print.]
- Castro A, Marzal D, Arrarte V, Campuzano R, Dalmau R, Fernández R, et al. Abordaje integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o de muy alto riesgo cardiovascular. *REC: CardioClinics* 2019 54:183-92.

25. Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, Serrano-Moreno C, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: the XENSOR Study. *Int J Clin Pract* 2019. [Epub ahead of print.]
26. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1664-75.
27. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
28. Gorgojo-Martínez JJ. Mi experiencia con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 frente a otros agonistas del receptor del GLP1. *Endocrinol Diabetes Nutr Supl* 2017;1:19-28
29. Valentine V, Goldman J, Shubrook JH. Rationale for, Initiation and Titration of the Basal Insulin/GLP1RA Fixed-Ratio Combination Products, IDegLira and IGLarLixi, for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8:739-52.
30. Brandt SJ, Götz A, Tschöp MH, Müller TD. Gut hormone polyagonists for the treatment of type 2 diabetes. *Peptides* 2018 Feb;100:190-201.
31. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43(Suppl 1):S20-7.
32. Hou J, Manaenko A, Hakon J, Hansen-Schwartz J, Tang J, Zhang JH. Liraglutide, a long-acting GLP1 mimetic, and its metabolite attenuate inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:2201-10.
33. Aroda VR. A review of GLP1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl 1):S22-33.
34. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al.; LEAD-6 Study Group. 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* 2009;374:39-47.
35. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39:1501-9.
36. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al.; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-50.
37. 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;96:1301-10.
38. 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;37:2159-67.
39. Rosenstock J, Reusch J, Bush M, Yang F, Stewart M; Albiglutide Study Group. Potential of albiglutide, a long-acting GLP1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* 2009;32:1880-6.
40. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972-80.
41. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, et al.; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014;37:2926-33.
42. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al.; DUAL V Investigators. Effect of Insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:898-907.
43. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:1009-16.
44. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, Golor G, Sondergaard FL, Thomsen M, et al. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human GLP1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:781-91.
45. Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015;21:27-36.
46. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:2180-93.
47. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, Posch MG, Heise T, Plum-Moerschel L, et al. MEDI0382, a GLP1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet* 2018;391:2607-18.
48. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes

- with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab* 2019. [Epub ahead of print.]
49. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2019. [Epub ahead of print.]
 50. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965-73.
 51. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:155.
 52. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al. Semaglutide, reduction in glycosylated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:889-97.
 53. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al.; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1724-32.
 54. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al.; PIONEER 2 investigators. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 2019. [Epub ahead of print.]
 55. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al.; PIONEER 3 Investigators. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycosylated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1466-80.
 56. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3A trial. *Lancet* 2019;394:39-50.
 57. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al.; PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3A trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:528-39.
 58. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al.; PIONEER 8 investigators. Efficacy, safety and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin \pm metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019. [Epub ahead of print]
 59. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Escalada-San Martín J, Ángel Rubio Herrera M, Lopez de la Torre Casares M. Clinical effects of liraglutide in a real-world setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. *Diabetes Ther* 2015;6:173-85.
 60. Gorgojo-Martínez JJ, Gargallo-Fernández MA, Brito-Sanfiel M, Lisbona-Catalán A. Real-world clinical outcomes and predictors of glycaemic and weight response to exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: the CIBELES project. *Int J Clin Pract* 2018;72:e13055.
 61. Gorgojo-Martínez JJ. Mi experiencia con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 frente a otros agonistas del receptor del GLP1. *Endocrinol Diabetes Nutr Supl* 2017;1:19-28
 62. Gorgojo-Martínez JJ, Feo-Ortega G, Serrano-Moreno C. Effectiveness and tolerability of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:1856-63.
 63. Tofé S, Argüelles I, Mena E, Serra G, Codina M, Urgeles JR, et al. Real-world GLP1 RA therapy in type 2 diabetes: a long-term effectiveness observational study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2018;2:e00051.
 64. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Ortega E, Real J, Gratacòs M, Vlachos B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: real-world evidence from a Mediterranean area. *Curr Med Res Opin* 2019;35:1735-44.
 65. Toulis KA, Hanif W, Saravanan P, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under glucagon-like peptide-1 agonists: a population-based, open cohort study. *Diabetes Metab* 2017;43:211-6.
 66. Svanström H, Ueda P, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Use of liraglutide and risk of major cardiovascular events: a register-based cohort study in Denmark and Sweden. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:106-14.
 67. Brown RE, Liu AR, Mahbubani R, Aronson R. Semaglutide in patients with type 2 diabetes: real-world analysis in the Canadian LMC Diabetes Registry: the SPARE Study. *Diabetes* 2019;68(Suppl 1):995-P.
 68. Visaria A, Dang-Tan T, Petraro PV, Nepal BK, Willey V. Real-world effectiveness of semaglutide in early users from a U.S. Commercially Insured (CI) and Medicare Advantage (MA) population. *Diabetes* 2019;68(Suppl 1): 1006-P.
 69. Nicolucci A, Charbonnel B, Gomes MB, Khunti K, Kosiborod M, Shestakova MV, et al. Treatment patterns and associated factors in 14 668 people with type 2 diabetes initiating a second-line therapy: results from the global DISCOVER study programme. *Diabetes Obes Metab* 2019. [Epub ahead of print.]
 70. Mody R, Huang Q, Yu M, Zhao R, Patel H, Grabner M, et al. Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month follow-up in a real-world setting in the United States. *Diabetes Obes Metab* 2018. [Epub ahead of print.]