

Experiencia clínica en endocrinología con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Virginia Bellido Castañeda

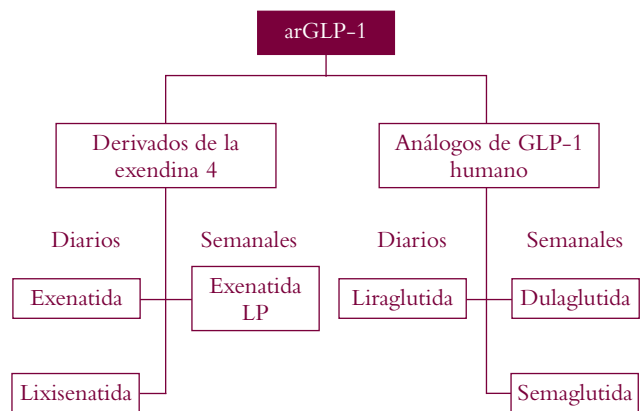
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces

El número cada vez mayor de opciones disponibles para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la complejidad de los pacientes suponen un reto constante a la hora de identificar el enfoque de tratamiento más adecuado. En los últimos años hemos asistido a un cambio de paradigma en el manejo de la diabetes mellitus (DM). Actualmente, se aboga por un enfoque integral, individualizado y multifactorial, que debe ir más allá del control glucémico por sí solo. Es importante tener en cuenta las comorbilidades de cada paciente, priorizar la pérdida ponderal o minimizar la ganancia de peso y evitar otros efectos secundarios, como las hipoglucemias. Además, en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) o renal, se recomienda priorizar el uso de fármacos que hayan demostrado beneficio en este sentido¹⁻⁴.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) son un grupo farmacológico cuyos efectos facilitan la consecución de estos objetivos. Mejoran el control glucémico por su efecto incretínico, inducen pérdida ponderal por su efecto anorexigénico central y el retraso del vaciamiento gástrico, con bajo riesgo intrínseco de hipoglucemias y con beneficio sobre otros factores de riesgo cardiovascular (RCV), como la hipertensión arterial o el perfil lipídico⁵. Se clasifican según su estructura química en arGLP-1 derivados de la exendina 4 (lixisenatida, exenatida y exenatida de liberación prolongada [LP]) y análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) humano (liraglutida, albiglutida y semaglutida)⁶. Según su duración de acción se clasifican en arGLP-1 de corta duración (lixisenatida y exenatida) y larga duración (exenatida LP, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida). La lixisenatida, la exenatida y la liraglutida son de administración diaria, mientras que la exenatida LP, la albiglutida (actualmente retirada del mercado), la dulaglutida y la semaglutida son de administración semanal (figura 1).

En esta revisión se intenta dar una visión práctica de la eficacia y seguridad de los arGLP-1 y su posicionamiento en el tratamiento, a través de la experiencia clínica en en-

Figura 1. Clasificación de los arGLP-1 disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2



arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; LP: liberación prolongada.

docrinología y la evidencia científica, tomando como base los principales determinantes que conducen a la elección de un fármaco en el manejo de la DM2, las cinco P: Potencia (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]), pérdida de Peso, Plus más allá de HbA_{1c} y peso, Precauciones (seguridad y efectos adversos) y aspectos Prácticos (tabla 1).

POTENCIA EN TÉRMINOS DE CONTROL GLUCÉMICO

Los arGLP-1 producen una reducción consistente y potente de la HbA_{1c}, del 0,4-1,8 %. La eficacia es mayor con los arGLP-1 de larga duración, a excepción de la albiglutida. Han demostrado superioridad frente al resto de antihiperoglucemiantes orales, y una eficacia generalmente mayor frente a la insulina basal, con menor riesgo de hipoglucemia^{7,8}. Si bien existen todavía pocos datos que comparen los arGLP-1 con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), la semaglutida (1 mg) ha demostrado recientemente

Tabla 1. Comparación de los diferentes agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 disponibles

	Diarios			Semanales		
	Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Exenatida LP	Dulaglutida	Semaglutida
Potencia (HbA _{1c})	+	+	++	+	++	+++
Pérdida de peso	+	+	++	+	++	+++
Plus:						
• Beneficio cardiovascular (MACE)	No conocido	±	++	(+)	++	++
• Beneficio renal	±	(+)	+	±	+	+
Precauciones (seguridad):						
• Náuseas/vómitos	-	-	-	-	-	-
Aspectos Prácticos:						
• Administración	2 veces/día	1 vez/día	1 vez/día	1 vez/semana	1 vez/semana	1 vez/semana
• Posología	10 µg 2 veces/día	20 µg/día →	1,2-1,8 mg/día →	2 µg/semana	0,75 mg/semana 1,5 mg/semana	0,50-1 mg/semana →
• Dispositivo:						
- Uso único o múltiple	Múltiple	Múltiple	Múltiple	Único	Único	Múltiple
- Dispositivos disponibles (dosis máxima)	5 o 10 µg	10 o 20 µg	1,8 mg	2 mg	0,75 o 1,5 mg	0,25, 0,5 o 1 mg
• Adherencia	(+)	+	++	+	+++	+++
• Uso en ERC (FG límite)	30 ml/min/ 1,73 m ²	30 ml/min/ 1,73 m ²	15 ml/min/ 1,73 m ²	50 ml/min/ 1,73 m ²	15 ml/min/ 1,73 m ²	15 ml/min/ 1,73 m ²

→: necesidad de titulación; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; LP: liberación prolongada; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

te, en el estudio SUSTAIN 8, superioridad frente a la dosis diaria de la canagliflozina (300 mg) en pacientes no controlados con metformina⁹.

Entre los arGLP-1 de larga duración, la semaglutida es el que ha demostrado una mayor potencia en términos de reducción de HbA_{1c}, seguido por la dulaglutida y la liraglutida (eficacia comparable entre ambos en reducción de HbA_{1c}¹⁰) y la exenatida LAR¹¹. 1 mg de semaglutida ha demostrado superioridad frente a 1,5 mg de dulaglutida (-1,8 frente al -1,4 %), 1,2 mg de liraglutida (-1,5 frente al -1,0 %) y exenatida LP (-1,5 frente al -0,9 %), y 0,5 mg de semaglutida han demostrado superioridad frente a 0,75 mg de dulaglutida (-1,5 frente al -1,1 %)¹²⁻¹⁴.

La eficacia observada en vida real es coherente con los resultados de los ensayos clínicos^{15,16}. La mejoría del control glucémico es mayor cuanto mayor es la HbA_{1c} basal, con reducciones de HbA_{1c} de hasta >2 %, pero mantienen su eficacia independientemente del nivel de HbA_{1c} basal, lo que permite alcanzar objetivos de control glucémico en un número significativo de pacientes en la práctica clínica. Esto sitúa a los arGLP-1 como una de las opciones preferentes de tratamiento después de la metformina, o en escalones posteriores asociados a otros antihiperglucemiantes orales o

insulina, y como opción preferente, en términos de control glucémico, cuando la distancia al objetivo de HbA_{1c} es >1 %, siempre que no existan datos de insulinopenia². Asimismo, se consideran de elección en pacientes que precisen un primer inyectable¹.

PÉRDIDA DE PESO

Más del 80 % de las personas con DM tienen sobrepeso u obesidad. Una reducción moderada de peso (≥5 %), mantenida en el tiempo, ha demostrado mejorar el control glucémico y otros factores de RCV, y reducir la necesidad de fármacos hipoglucemiantes¹⁷. El efecto sobre el peso es, por tanto, un factor determinante a la hora de seleccionar un tratamiento. Fármacos como las sulfonilureas, la pioglitazona y la insulina producen aumento de peso, mientras que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) son neutros, y otros, como los iSGLT-2 y los arGLP-1, inducen pérdida ponderal.

En pacientes con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal ≥25 kg/m²), en los que es prioritaria la pérdida de peso, se recomiendan como terapias preferentes de segunda línea tras la metformina los iSGLT-2 y los arGLP-1^{1,2}, aunque hay que

considerar que los arGLP-1 solo están financiados en España en pacientes con un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m².

La pérdida de peso es un componente importante del efecto de los arGLP-1, tanto en la mejoría del control como en la sensación de bienestar de los pacientes, lo que les motiva en muchos casos a seguir perdiendo peso en vida real. Un estudio danés que evaluó las preferencias de los pacientes con DM2 teniendo en cuenta varios atributos que pueden estar asociados con el tratamiento, encontró que los pacientes valoraban más la pérdida de peso frente a la reducción de la HbA_{1c}, las hipoglucemias, la necesidad de inyecciones o la necesidad de controles de glucemia capilar¹⁸.

La pérdida de apetito a través de los receptores de GLP-1 central se ha descrito como el principal mecanismo implicado en la pérdida de peso. Todos los arGLP-1 han demostrado algún grado de pérdida de peso, aunque la magnitud varía entre las diferentes moléculas. Estas diferencias en el potencial de pérdida de peso pueden suponer una razón para elegir uno u otro fármaco. Los arGLP-1 de larga duración son los que han demostrado una mayor pérdida de peso, a excepción de la albiglutida. Esta pérdida de peso varía en los ensayos clínicos entre 1,5 y 6 kg a las 30 semanas. La semaglutida es el que ha demostrado una mayor pérdida de peso, seguido de la liraglutida (1,8 mg), la dulaglutida y la exenatida LAR¹⁹. La semaglutida en dosis de 1 mg ha demostrado superioridad, respectivamente, frente a la liraglutida en dosis de 1,2 mg (-5,8 frente a -1,9 kg), la dulaglutida en dosis de 1,5 mg (-6,5 frente a 3,0 kg) y la exenatida LP (-5,6 frente a -1,9 kg), y la semaglutida en dosis de 0,5 mg ha demostrado superioridad frente a la dulaglutida en dosis de 0,75 mg (-4,6 frente a -2,3 kg)¹²⁻¹⁴.

En vida real, la variabilidad interindividual respecto a la pérdida de peso es mayor que en el control glucémico, dado que algunos sujetos tratados con arGLP-1 pierden poco peso, mientras que otros pierden hasta 25 kg en seis meses^{16,20,21}. Habitualmente, se alcanza una meseta en la pérdida de peso a los seis meses de tratamiento que se mantiene siempre que exista una buena adherencia al tratamiento.

«PLUS» MÁS ALLÁ DE CONTROL GLUCÉMICO Y PESO

Efecto esperable sobre otros factores de riesgo cardiovascular

Todos los arGLP-1 reducen la presión arterial sistólica en 2-5 mmHg, con efectos menos consistentes sobre la presión

arterial diastólica. Además, modifican ligera pero favorablemente el perfil lipídico, fundamentalmente mediante disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos²².

Beneficio cardiovascular y renal

La ECV aterosclerótica (definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica) es la principal causa de morbimortalidad en personas con DM, y es el principal contribuyente a los costes directos e indirectos de la DM2.

Si bien existen diferencias en los diseños y las características de los pacientes incluidos en los estudios de seguridad cardiovascular, hasta la fecha actual, podemos decir que dos estudios con iSGLT-2 (EMPAREG-OUTCOME, con empagliflozina, y CANVAS, con canagliflozina) y cuatro estudios con arGLP-1 (LEADER, con liraglutida; SUSTAIN 6, con semaglutida; HARMONY, con albiglutida; y REWIND, con dulaglutida) han demostrado beneficio cardiovascular, con reducción del objetivo primario compuesto (eventos adversos cardiovasculares mayores [MACE]) en pacientes con ECV establecida o riesgo RCV alto. Además, los iSGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) han demostrado reducir la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca^{23,24}. El mecanismo de acción de los iSGLT-2 se produce rápidamente, lo que sugiere un mecanismo hemodinámico, mientras que el beneficio con los arGLP-1 se produce más lentamente, lo que sugiere un mecanismo antiaterotrombótico y antiinflamatorio²⁵.

Dentro de la familia de arGLP-1, la liraglutida ha demostrado una reducción del 13 % del MACE a 3,2 años, fundamentalmente a expensas de una disminución de la mortalidad cardiovascular; la semaglutida ha evidenciado una reducción del 26 % del MACE a 2,1 años, sobre todo a expensas de una disminución de los accidentes cerebrovasculares y, finalmente, la dulaglutida ha probado una reducción del 12 % del MACE a 5,4 años, también a expensas de una disminución de los accidentes cerebrovasculares. En los estudios con liraglutida y semaglutida, el 81 y el 83 % de los pacientes tenían ECV establecida, respectivamente. En el estudio REWIND, con dulaglutida, solo el 31,4 % de los pacientes incluidos tenía ECV establecida, lo que permite extender el beneficio cardiovascular con dulaglutida a un amplio abanico de pacientes, incluyendo aquellos sin ECV previa²⁴.

Ante estos resultados, en pacientes con DM2 y ECV se recomienda incorporar un fármaco que haya demostrado

beneficio en este sentido. En una encuesta realizada a especialistas en endocrinología de España, en la que se exponían diferentes situaciones clínicas, no se llegó a un acuerdo respecto a elegir un iSGLT-2 o un arGLP-1 de eficacia demostrada para el tratamiento de pacientes con DM2 y ECV establecida, probablemente porque no se diferenció entre ECV ateroesclerótica y riesgo de insuficiencia cardíaca²⁶. A la luz de la evidencia actual, se recomienda el uso preferente de un arGLP-1 en caso de ECV ateroesclerótica preexistente y de un iSGLT-2 en caso de riesgo de insuficiencia cardíaca^{1,2}.

En cuanto al riñón, la liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida también han demostrado beneficio, fundamentalmente a expensas de una disminución de la progresión a albuminuria²⁴. A diferencia de los iSGLT-2, no frenan de manera significativa la caída del filtrado glomerular. Su uso debe considerarse, por tanto, en pacientes con enfermedad renal crónica, siempre que los iSGLT-2 estén contraindicados (por ejemplo, por la función renal).

PRECAUCIONES (SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS)

Los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea) son el principal efecto secundario de los arGLP-1, presentes hasta en el 30 % de los pacientes. En general son de intensidad leve-moderada, más frecuentes en las primeras 4-8 semanas, y disminuyen gradualmente con el tiempo. Son más habituales con los arGLP-1 de acción corta. Las moléculas que precisan titulación de dosis (liraglutida y semaglutida) permiten realizar un escalado más lento en caso de presentar náuseas o vómitos. Explicar a los pacientes la naturaleza leve y transitoria de estos síntomas, así como evitar comidas copiosas y ricas en grasa, puede ayudar a mejorar la tolerancia gastrointestinal.

El riesgo intrínseco de hipoglucemia con los arGLP-1 es muy bajo, por su mecanismo de acción incretínico. El riesgo aumenta con el uso concomitante con sulfonilureas o insulina. Por ello, en caso de combinación con una sulfonilurea, es recomendable reducir la dosis o suspenderla. En caso de combinación con insulina, también hay que considerar reducir la dosis un 10-20 %, especialmente si la HbA_{1c} es <8 %.

Actualmente, no existen datos epidemiológicos que sustenten sólidamente otros efectos secundarios que se han cuestionado, como el riesgo de pancreatitis o cáncer de páncreas. En los estudios de seguridad cardiovascular, que han incluido a un gran número de pacientes, con un seguimiento de 2-5 años, no se ha demostrado este riesgo, lo que confirma la seguridad de los arGLP-1.

ASPECTOS PRÁCTICOS

Frecuencia de administración y dispositivo de inyección

La frecuencia de administración ha ido evolucionando, desde 2 veces/día (exenatida) a 1 vez/día (lixisenatida y liraglutida) y, finalmente, a 1 vez/semana (exenatida LP, dulaglutida y semaglutida), lo que ha permitido simplificar el tratamiento.

Existen también diferencias en los dispositivos de administración. El más complejo actualmente es el dispositivo de exenatida LP, que requiere una agitación fuerte para alcanzar una suspensión uniforme, y el más sencillo es el dispositivo de dulaglutida, en el que el paciente ni ve ni manipula la aguja. Estos dos dispositivos son de un solo uso, mientras que el resto están preparados para la administración de múltiples dosis. En el caso de la exenatida diaria, la lixisenatida y la semaglutida, hay que cambiar de dispositivo al aumentar la dosis en la fase de titulación. Las diferencias entre unos y otros pueden condicionar diferencias en la adherencia y, por tanto, en la eficacia del tratamiento. Un factor determinante es la frecuencia de administración, con mayores tasas de adherencia y persistencia del tratamiento con la administración semanal²⁷.

Uso en la insuficiencia renal

A excepción de la exenatida, todos los arGLP-1 pueden usarse sin ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (filtrado glomerular estimado [FGe]: 50-80 ml/min/1,73 m²) o moderada (FGe: 30-50 ml/min/1,73 m²). La exenatida LP no se recomienda con FGe <50 ml/min/1,73 m², mientras que la liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida pueden usarse con FGe de hasta 15 ml/min/1,73 m², sin necesidad de ajuste de dosis¹⁹.

La posibilidad de uso en la insuficiencia renal (sin necesidad de ajuste de dosis) manteniendo la eficacia en el control glucémico y el peso (sin hipoglucemias) y con buena tolerancia, sitúa a los arGLP-1 como una opción preferente de tratamiento en este tipo de pacientes. Así se refleja en los resultados de la encuesta realizada a especialistas en endocrinología comentada previamente, en la que se describe que en pacientes con FGe entre 30 y 60 ml/min/1,73 m² el uso de arGLP-1 está desplazando el uso de iDPP4 e incluso de insulina²⁶.

Ajuste de otros antihiperglucemiantes orales o insulina

Los arGLP-1 pueden combinarse con todos los antihiperglucemiantes orales o insulinas, salvo con iDPP4. Dado que comparten mecanismo de acción, habría que suspender el iDPP4 al iniciar el tratamiento con arGLP-1.

Para evitar el riesgo de hipoglucemias, en caso de combinación con una sulfonilurea, es recomendable reducir la dosis o suspenderla. En caso de combinación con insulina, hay que considerar reducir la dosis un 10-20 %, especialmente si la HbA_{1c} inicial es <8 %.

POSICIONAMIENTO DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

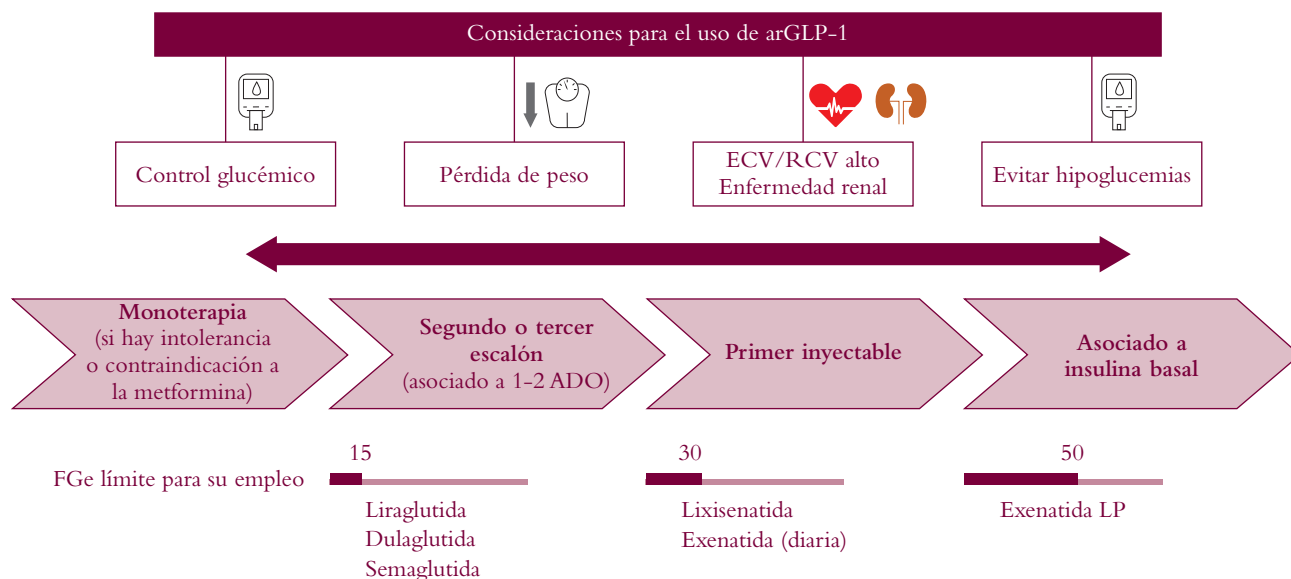
Los arGLP-1 pueden utilizarse en todas las fases evolutivas de la enfermedad: en monoterapia en pacientes no controlados con dieta y ejercicio, en los que la metformina no sea adecuada por intolerancia o contraindicaciones (liraglutida, dulaglutida o semaglutida) y en combinación con otros antihiperglucemiantes orales o insulina cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no alcancen los objetivos individualizados de control (figura 2).

La eficacia descrita en términos de control glucémico y peso, el beneficio cardiovascular y renal, sin riesgo de hipoglucemias, con buena tolerancia y con la posibilidad de utilización en insuficiencia renal, unido a la facilidad de administración y posología, sitúa a los arGLP-1 como una opción preferente de tratamiento en muchos pacientes. Cabe hacer hincapié en que más del 50 % de las personas con DM2 tienen obesidad (índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)²⁸, y, en muchos casos, se podrían beneficiar de un tratamiento con arGLP-1. Asimismo, por su eficacia en la reducción de la HbA_{1c}, se consideran de elección como primer inyectable, antes de la insulina basal. Y, en caso de pacientes ya insulinizados, suponen una alternativa para la optimización del tratamiento con insulina basal, en lugar de la adición de insulina rápida.

CONCLUSIONES

Los arGLP-1 ocupan un lugar importante en el tratamiento de la DM2. Con una potencia superior a otros antihiperglucemiantes orales e insulina, permiten alcanzar un buen control glucémico, una pérdida significativa de peso, mejoría de otros factores de RCV y (en el caso de la liraglutida, la dulaglutida, y la semaglutida) beneficio cardiovascular y renal. Su eficacia está contrastada en cualquier estadio de la enfermedad, y su seguridad ha quedado demostrada. La comodidad de administración, especialmente en aquellos semanales, y la posibilidad de uso combinado con otros antihiperglucemiantes orales o insulina basal, unido a su eficacia y efectos más allá

Figura 2. Posicionamiento de los arGLP-1 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2



ADO: antihiperglucemiantes orales; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; ECV: enfermedad cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; LP: liberación prolongada; RCV: riesgo cardiovascular.

del control glucémico, los sitúan como una opción preferente de tratamiento en muchas personas con DM2.

PUNTOS CLAVE

- Los arGLP-1 mejoran el control glucémico e inducen pérdida ponderal, en combinación con otros antihiper glucemiantes orales o insulina.

- La liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida han demostrado beneficio cardiovascular y renal.
- Los arGLP-1 son bien tolerados en general, con bajo riesgo de hipoglucemia.
- Las diferencias entre los distintos arGLP-1 en cuanto a frecuencia de administración y eficacia pueden ayudar a la elección de uno u otro en función de las características del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.
2. Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, De la Torre Casares ML, et al. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66:443-58.
3. 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. *Endocrine Practice* 2019;25:69-100.
4. Gomez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65:611-24.
5. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:390-403.
6. 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.
7. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:524-36.
8. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt E, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *DMSO* 2017;10:123-39.
9. Lingvay I, Catarig A-M, 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, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:834-44.
10. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisno 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* 2014;384:1349-57.
11. 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;45:409-18.
12. 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.]
13. 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;41:258-66.
14. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarra A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275-86.
15. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Ortega E, Real J, Gratacòs M, Vlacho B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: prescription according to reimbursement constraints and guideline recommendations in Catalonia. *J Clin Med* 2019;8:1389.
16. Tofé S, Argüelles I, Mena E, Serra G, Codina M, Urgeles JR, et al. Real-world GLP-1 RA therapy in type 2 diabetes: a long-term effectiveness observational study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2019;2:e00051.

17. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-63.
18. Bøgelund M, Vilsbøll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark – a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2175-83.
19. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 2019;181:R211-34.
20. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Escalada-San Martín J, Ángel Rubio Herrera M, López 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.
21. Chatterjee S, Davies MJ, Khunti K. What have we learnt from «real world» data, observational studies and meta-analyses. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:47-58.
22. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017;136:849-70.
23. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019;62:357-69.
24. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-85.
25. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, Weintraub HS, Berger JS, Schwartzbard AZ. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1856-69.
26. Morillas C, Escalada J, Palomares R, Bellido D, Gómez-Peralta F, Pérez A. Treatment of type 2 diabetes by patient profile in the clinical practice of endocrinology in Spain: Delphi study results from the Think Twice Program. *Diabetes Ther* 2019;10:1893-907.
27. Guerci B, Charbonnel B, Gourdy P, Hadjadj S, Hanair H, Marre M, et al. Efficacy and adherence of glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in real-life settings. *Diabetes Metabol* 2019;45:528-35.
28. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.