ARTÍCULO DE REVISIÓN

Agonistas del receptor de GLP-1 ¿Cómo escoger el agente adecuado en una clase terapéutica tan heterogénea?

GLP-1 receptor agonists. How to choose the adequate agent in such a heterogeneous therapeutic class?

Chih H. Chen-Ku^{1,2*}

¹Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, San José; ²Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica, San Pedro. Costa Rica

RESUMEN

Los agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) son una clase terapéutica muy heterogénea, cuyos miembros difieren en su estructura química, duración de efecto y vía de administración. Esto se ve reflejado en diferencias farmacodinámicas (reducción de hemoglobina glucosilada, peso, eventos cardiovasculares), farmacocinéticas (ajuste de dosis en insuficiencia renal) y de eventos adversos. Así mismo, estos fármacos han sido evaluados en diferentes escenarios clínicos. Todos estos factores deben tomarse en cuenta a la hora de decidir cuál agonista del receptor de GLP-1 se va a utilizar en cada paciente.

Palabras clave: Liraglutida. Dulaglutida. Exenatida. Lixisenatida. Semaglutida. Eventos cardiovasculares.

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are a very heterogeneous therapeutic class; they differ in their chemical structure, duration of effect, and administration route. These differences are translated into pharmacodynamic (decrease in glycosylated hemoglobin, weight, and cardiovascular events) and pharmacokinetic effects (dose adjustment in renal failure) as well as in adverse events. Also, these agents have been evaluated in different clinical scenarios. All of these factors must be considered when choosing which GLP-1 receptor agonist should we use in each patient.

Key words: Liraglutide. Dulaglutide. Exenatide. Lixisenatide. Semaglutide. Cardiovascular events.

Correspondencia:

*Chih H. Chen-Ku
E-mail: chenku2409@gmail.com

Fecha de recepción: 24-01-2020
Fecha de aceptación: 13-04-2020
DOI: 10.24875/ALAD.20000002

Disponible en internet: 18-05-2020
Rev ALAD. 2020;10:97-111

INTRODUCCIÓN

Los análogos del péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) o agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) están disponibles para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 desde hace más de una década.

Su mecanismo de acción se basa en ser agonistas del receptor de GLP-1. Tienen modificaciones en su estructura que los hacen resistentes a la degradación por la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), lo que les permite prolongar su vida media. Al actuar sobre este receptor, presenta varios efectos farmacológicos:

- Por su acción sobre las células beta, estimulan la secreción de insulina en presencia de glucosa.
- Por su acción sobre las células alfa, suprimen los niveles de glucagón y esto contribuye a la reducción de hiperglucemias posprandiales.
- Actúa a nivel gástrico produciendo retardo del vaciamiento de este. Sin embargo, este efecto a largo plazo va a depender de la duración del efecto del arGLP-1, como se explicará más adelante.
- Actúa a nivel hipotalámico produciendo saciedad, reduce la ingesta calórica y promueve la pérdida de peso.

Los efectos extrapancreáticos, como el vaciamiento gástrico y la supresión del apetito, son los responsables de la pérdida de peso que se presenta con estos fármacos. Esto les confiere una gran diferencia con los inhibidores de la DPP4 (iDPP4), ya que estos últimos fármacos no logran estos efectos. Esta diferencia se debe a que los niveles sanguíneos alcanzados con los arGLP-1, por ejemplo, con

exenatida, son hasta cuatro veces más altos que lo alcanzado fisiológicamente o con los iDPP4¹.

Hoy en día están disponibles comercialmente múltiples agentes de esta clase terapéutica, incluyendo exenatida de acción corta (administración dos veces al día [BID]), exenatida LAR (de acción prolongada, semanal), liraglutida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida, semaglutida subcutánea (SC) y semaglutida oral. Esta clase terapéutica en especial es muy heterogénea en sus efectos farmacológicos. El objetivo del presente artículo es revisar el efecto de estos agentes para poder orientar un poco en la escogencia del mejor agente para cada paciente según el objetivo terapéutico.

CLASIFICACIÓN

Hay varias formas de clasificar esta clase terapéutica. Las dos más utilizadas están relacionadas con su duración de acción (y efectos farmacológicos) y con el origen de su estructura.

Cuando se clasifica según su duración de acción, se pueden clasificar en acción corta y acción larga (Tabla 1).

Los arGLP-1 de acción corta tienen un efecto marcado sobre el retardo de vaciamiento gástrico. Esto lleva a una menor hiperglucemia posprandial, pero producen náuseas y vómitos como efecto adverso. Los agonistas de acción prolongada, al producir un estímulo sostenido sobre el receptor a largo plazo, producen una regulación hacia abajo de los receptores, que se traduce en un menor efecto sobre el vaciamiento gástrico y menos efectos adversos gastrointestinales. A pesar de ser una de las clasificaciones más utilizadas, el efecto final no siempre es así. En el apartado de eficacia clínica vamos a ver que los de acción prolongada tienen efectos similares a los

TABLA 1. Clasificación de los agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (arGLP-1) según su duración de acción

	Acción corta	Acción larga
Agentes	Exenatida BID Lixisenatida	Exenatida LAR Liraglutida Albiglutida Dulaglutida Semaglutida
Frecuencia de administración	BID o OD	OD o semanal
Glucemia sobre la que actúa	Posprandial	Ayunas
Efectos adversos	Más náuseas y vómitos a largo plazo	Menos náuseas y vómitos a largo plazo

BID: dos veces al día; LAR: liberación prolongada; OD: una vez al día.

bolos de insulina, por lo que su efecto no se limita a la glucemia en ayunas y al igual que los de acción corta tienen efectos sobre la glucemia posprandial.

La otra clasificación divide estos agentes según la estructura de la cual se derivan. De esta forma se pueden agrupar en dos: los derivados del GLP-1 humano y los derivados de la exendina-4. La exendina-4 es una proteína derivada de la saliva del monstruo de Gila, un reptil. La secuencia de aminoácidos de la exendina-4 comparte una analogía de aproximadamente un 47% con el GLP-1 y por lo tanto podría ser más antigénica (Tabla 2).

Otra forma de clasificar los arGLP-1 es por su vía de administración. Al ser moléculas peptídicas, todas son de administración SC. La excepción es la semaglutida, que se puede administrar tanto por vía SC como por vía oral (VO). Para la formulación oral, la semaglutida se liga a una molécula de SNAC (salcaprozato de sodio), lo que permite aumentar su absorción a través del tracto gastrointestinal. Este proceso pareciera ocurrir predominantemente por vía transcelular en el estómago. El SNAC puede ayudar a prevenir la degradación gástrica de la

TABLA 2. Clasificación de los agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (arGLP-1) según su estructura química

	Derivados del GLP-1 humano	Derivados de la exendina-4
Agentes	Liraglutida Albiglutida Dulaglutida Semaglutida	Exenatida BID Exenatida LAR Lixisenatida
Impacto en eventos cardiovasculares	Reducción	Neutro
Frecuencia de administración	OD o semanal	BID o OD o semanal

BID: dos veces al día; LAR: liberación prolongada; OD: una vez al día.

semaglutida al neutralizar el microambiente de pH bajo que rodea a la tableta².

EFICACIA CLÍNICA

Primera línea de tratamiento

Palmer, et al.³ hicieron una revisión sistemática de los diferentes agentes antidiabéticos. Cuando se compara con metformina como primera línea de tratamiento (en pacientes sin tratamiento previo), los arGLP-1 producen una reducción de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) similar y una menor posibilidad de falla terapéutica. Este último desenlace no alcanzó la significancia estadística (odds ratio [OR]: 0.62; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.37-1.04). Los arGLP-1 fueron la clase terapéutica que más pérdida de peso produjo, incluso mayor que la metformina y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) en este contexto clínico.

Segunda línea de tratamiento

Varios metaanálisis han analizado la eficacia de diferentes clases terapéuticas después de la falla de

control glucémico con metformina. Palmer, et al.³ muestran que los arGLP-1 produjeron una reducción de HbA1c y peso similar a otras clases terapéuticas, como iSGLT-2 e incluso insulina basal, pero con mayor pérdida de peso comparado con las sulfonilureas. Por otro lado, el metaanálisis de Liu⁴ mostró que la estrategia más potente en reducción de HbA1c fue la insulina bifásica seguida de arGLP-1 y luego insulina basal. El arGLP-1 fue más eficaz que todos los antidiabéticos orales. Cuando se compara con estas dos opciones de insulina, los arGLP-1 están asociados a mayor pérdida de peso sin aumentar el riesgo de hipoglucemias.

Qian, et al.⁵ analizaron la eficacia y seguridad de un segundo agente antidiabético tras la falla con sulfonilureas como monoterapia. Los arGLP-1 se asociaron a una reducción de 1.05% de la HbA1c comparado con placebo, 0.47% comparado con iSGLT-2, 0.45% comparado con iDPP4 y 0.53% comparado con inhibidores de la alfa-glucosidasa. Los iSGLT-2 se asociaron a una pérdida de peso de 1 kg y los arGLP-1 de 0.56 kg. La combinación de sulfonilureas y arGLP-1 fue la que más episodios de hipoglucemia produjo. Por lo tanto, la recomendación es que cuando se combina un arGLP-1 con sulfonilureas, debe reducirse la dosis de esta última con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Tercera línea de tratamiento

En el contexto de pacientes que vienen tratados con metformina más sulfonilureas, Zaccardi, et al.⁶ indican que, a las semanas 24-36, agregar un arGLP-1 provee una reducción adicional del 1.0% en la HbA1c, comparado con el 0.7% alcanzado con los iSGLT2, insulina basal (0.8%) e insulina de acción rápida (1.6%). La diferencia entre el arGLP-1 y el iSGLT2 fue no significativa. El uso de insulinas se asoció a mayor aumento de peso, contrario a lo observado

con los otros fármacos⁶. Para las semanas 52-54, el agregar arGLP-1 produjo una reducción de HbA1c de 0.9% (que fue del 0.8% al agregar un iSGLT2). Otro metaanálisis⁷ muestra resultados similares a largo plazo, indicando además que solo los iSGLT-2 y los arGLP-1 producen pérdida de peso.

En caso de que el paciente esté siendo tratado con metformina más tiazolidinediona, agregar un arGLP-1 provee una reducción del 0.9% en la HbA1c comparado con la disminución del 0.7% que se obtiene con iSGLT-2 e iDPP4. A las 24 semanas, agregar una sulfonilurea se tradujo en una reducción de la HbA1c del 1.0%. Tanto el arGLP-1 como el iSGLT2 se asociaron a reducciones de peso de 3.7 kg, comparado con aumento de 1.1 kg con sulfonilureas⁶. Como era de esperar, las sulfonilureas aumentaron el riesgo de episodios de hipoglucemia, en comparación con los otros grupos terapéuticos.

Si el paciente viene tomando la combinación de metformina más iDPP4, el agregar o cambiar por arGLP-1 cuenta con menos evidencia. Por su mecanismo de acción, la recomendación usual es que si se va a utilizar un arGLP-1 se debe suspender el iDPP4. En el estudio realizado por Violante, et al.⁸, se tomaron pacientes que venían usando sitagliptina combinada con metformina y se evaluó el agregar exenatida BID comparado con el cambiar la sitagliptina por la exenatida. El grupo de terapia combinada (exenatida más sitagliptina y metformina) logró una reducción de la HbA1c del 0.68%, mientras que los pacientes que hicieron el switch (exenatida más metformina) redujeron en un 0.38%. Por otro lado, Bailey, et al.⁹ evaluaron en pacientes que venían siendo tratados con sitagliptina más metformina con control inadecuado el continuar con la misma terapia o hacer el cambio de sitagliptina por liraglutida. En los pacientes que continuaron con sitagliptina, hubo una reducción de la HbA1c del 0.54%, mientras que los que hicieron el cambio a

liraglutida redujeron un 1.14%, para una diferencia del 0.61%. Los pacientes que hicieron el cambio a liraglutida tuvieron mayor pérdida de peso.

Comparado con insulina basal

El metaanálisis de Abd El Aziz¹⁰ concluye que comparados con la insulina basal, los arGLP-1 de acción corta logran reducciones similares de HbA_{1c}, mientras que los arGLP-1 de acción prolongada logran una reducción mayor de HbA_{1c} (0.17%; IC 95%: 0.22-0.07%; $p < 0.001$). Ambos tipos de arGLP-1 redujeron peso comparado con la insulina basal, siendo el efecto mayor con los arGLP-1 de acción corta (5.1 kg) que los de acción prolongada (3.3 kg). También se redujo la presión arterial sistólica (5.0 mmHg con arGLP-1 de acción corta y 2.4 mmHg con arGLP-1 de acción prolongada), siendo neutro con la insulina. Los arGLP-1 de acción prolongada se asociaron también a una reducción en los niveles de triglicéridos. Ambos tipos de arGLP-1 redujeron niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL). El riesgo de hipoglucemia se redujo con los arGLP-1 entre un 35 y un 45% en comparación con la insulina basal. Otro metaanálisis¹¹ analiza todos los estudios que comparan directamente arGLP-1 con insulinas basales. Concluyen que los arGLP-1 de administración diaria (liraglutida) o BID (exenatida) producen reducciones similares de HbA_{1c} comparado con insulina basal, mientras que los de administración semanal (dulaglutida, albiglutida y exenatida LAR) producen reducciones de HbA_{1c} mayores que la insulina basal. Todos los arGLP-1 produjeron pérdida de peso.

Esta evidencia en ensayos clínicos llevó a cambios en las guías de tratamiento. La Asociación Americana de Diabetes sugiere que, después de fallo a anti-diabéticos orales, el uso de arGLP-1 puede ser una alternativa en lugar de insulina basal para lograr el control glucémico, con reducción en peso, presión

arterial, LDL y triglicéridos, y además con menor riesgo de hipoglucemia. Debe recordarse que los arGLP-1 no se deben combinar con los iDPP4, aunque estudios como el de Violante, et al.⁸ muestran que podría ser una alternativa. Si los pacientes vienen con otros antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, iSGLT2), estos pueden continuarse y combinarse con el arGLP-1 en la medida en que el paciente lo tolere y no tenga una contraindicación específica para el uso de alguno de estos fármacos. Si se le agrega a una sulfonilurea, se debe reducir la dosis de esta última con el fin de evitar hipoglucemia.

Comparado con bolos de insulina

El siguiente paso sería qué hacer en el contexto del paciente que viene con una insulina basal más diferentes orales y no llega a la meta de tratamiento de HbA_{1c} a pesar de tener una glucemia en ayunas adecuada. Lo usual es agregar bolos de insulina de acción rápida para poder manejar las glucemias posprandiales. Los arGLP-1 podrían ser una alternativa en este caso, ya que al producir enlentecimiento del vaciamiento gástrico y disminuir la ingesta de alimentos, pueden contribuir a que la hiperglucemia posprandial sea menor. Por otro lado, si este fuese el único mecanismo, los arGLP-1 de acción corta son los que tendrían mayor utilidad, ya que son los que actúan más en las glucemias posprandiales.

Esta interrogante también fue analizada en el mismo metaanálisis de Abd El Aziz¹⁰. Independientemente del tipo de arGLP-1 que se utilizó, cuando se comparó con bolos de insulina, los arGLP-1 fueron igual de efectivos en la reducción de HbA_{1c}, con una reducción mayor de glucemia en ayunas, peso y menor riesgo de hipoglucemias. Por lo tanto, cuando se falla con la insulina basal, el agregar un arGLP-1 podría una opción terapéutica sencilla, ya que

además de ser más seguro (menos hipoglucemia y con pérdida de peso) no requiere titulación y es más sencillo de implementar.

Usado en combinación fija con insulina

Dada la eficacia que han mostrado los arGLP-1 comparados con insulinas de acción corta, una combinación atractiva es la mezcla de una insulina basal con un arGLP-1 en un solo dispositivo con el fin de administrar ambos fármacos en una sola aplicación diaria. Este concepto también tiene su reto, ya que implica que cuando se titula esta combinación, se aumentan las dosis de ambos fármacos simultáneamente. A diferencia de la insulina basal en monoterapia, en esta combinación la dosis máxima administrada estaría limitada por las dosis de los arGLP-1. Se han desarrollado dos combinaciones fijas, una con liraglutida/insulina degludec y otra con lixisenatida/insulina glargina.

Existen dos combinaciones con dosificaciones diferentes de la combinación lixisenatida/glargina. Un primer dispositivo (color amarillo) viene con una relación en la cual un paso de dosis contiene 1 UI de glargina y 0.50 µg de lixisenatida. La dosis máxima diaria de este primer dispositivo es de 40 pasos, equivalente a 40 UI diarias de glargina y 20 µg de lixisenatida. El segundo dispositivo (color verde) viene con una relación donde cada paso de dosis contiene una unidad de insulina glargina y 0.33 µg de lixisenatida. En este caso, la dosis máxima sería 60 pasos, equivalente a 60 UI de glargina con 20 µg de lixisenatida. La combinación de liraglutida/insulina degludec solo tiene una presentación, donde una unidad de la combinación contiene 1 UI de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La dosis máxima sería 50 UI (correspondientes a 50 UI de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). La titulación de dosis de estas combinaciones se hace con la

glucemia en ayunas, como se haría con una insulina basal de la forma usual.

Comparado con el uso de cada componente por separado, el uso de la combinación es igual de efectiva en reducción de glucosa, peso e hipoglucemia. La gran diferencia radica en menores efectos adversos gastrointestinales al titular de una forma más lenta y gradualmente la dosis de arGLP-1.

Cai, et al.¹² comparan estas dos combinaciones fijas. A pesar de que la asociación insulina degludec/liraglutida logró reducir en promedio la HbA_{1c} en un 1.89% (IC 95%: 1.73-2.04%) y la de glargina/lixisenatida en un 1.5% (IC 95%: 1.12-1.89%), los intervalos de confianza se sobreponen y la conclusión de los autores es que la reducción de glucosa y peso son similares.

¿Cómo se comparan entre sí en eficacia?

Diversos estudios han evaluado comparaciones directas entre arGLP-1. La tabla 3 resume los resultados de estos ensayos clínicos. Como podemos observar, la mayoría de los estudios han sido comparaciones frente a liraglutida. Podemos concluir que la liraglutida es más eficaz y produce mayor pérdida de peso que la exenatida, tanto de acción corta como semanal. Comparado con la dulaglutida y la albiglutida, reduce de forma similar la HbA_{1c}, pero la liraglutida produce más pérdida de peso. Sin embargo, los efectos adversos gastrointestinales tienden a ser mayores en comparación con la exenatida semanal. La dulaglutida comparada con la exenatida de acción corta fue más potente en la reducción de HbA_{1c}, con pérdida de peso y efectos adversos similares. La semaglutida SC y oral parecen ser al menos igual de efectivas en la reducción de HbA_{1c} comparadas con la liraglutida, pero produce una pérdida de peso mayor. Por lo tanto, vemos que

TABLA 3. Resumen de los estudios comparativos directos entre agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (arGLP-1)

Estudio	Comparadores		Eficacia en HbA1c (%)		Eficacia en peso (kg)		Efectos adversos gastrointestinales (%)	
	Fármaco A	Fármaco B	Fármaco A	Fármaco B	Fármaco A	Fármaco B	Fármaco A	Fármaco B
LEAD-6 Buse, et al., 2009 ¹³	Exe 10 µg BID	Lira 1.8 mg OD	-0.79	-1.12*	-2.87	-3.24	42.7	45.5
GetGoal-X Rosenstock, et al., 2013 ¹⁴	Exe 10 µg BID	Lixi 20 µg OD	-0.79	-0.96	-3.98	-2.96	50.6	43.1*
DURATION-6 Buse, et al., 2013 ¹⁵	Exe 2 mg OW	Lira 1.8 mg OD	-1.28	-1.48*	-2.58	-3.57*	9	21*
AWARD-1 Wyshan, et al., 2014 ¹⁶	Dula 1.5 mg OW	Exe 10 µg BID	-1.51*	-0.99	-1.30	-1.07	51	46
AWARD-6 Duncan, et al., 2014 ¹⁷	Dula 1.5 mg OW	Lira 1.8 mg OD	-1.42	-1.36	-2.90	-3.60*	36	36
HARMONY 7 Pratley, et al., 2014 ¹⁸	Albi 50 mg OW	Lira 1.8 mg OD	-0.78	-0.99*	-0.64	-2.19*	35.9*	49.0
SUSTAIN 3 Ahmann, et al., 2018 ¹⁹	Sema 1 mg OW	Exe 2 mg OW	-1.5*	-0.90	-5.6*	-1.9	41.8	33.3*
Davies, 2017 ²⁰	Sema 1 mg OW	Sema 40 mg VO OD	-1.9	-1.6	-6.4	-5.7	54%	77%
PIONEER 4 Pratley, et al., 2019 ²¹	Sema 14 mg OD VO	Lira 1.8 mg SC OD	-1.2	-1.1	-4.4*	-3.1	20	18

*Intervención superior de forma estadísticamente significativa.

Sema: semaglutida; Lira: liraglutida; Exe: exenatida; OW: una vez a la semana; OD: una vez al día; BID: dos veces al día; HbA1c: hemoglobina glucosilada; VO: vía oral; SC: vía subcutánea.

la eficacia en reducción de HbA1c y peso difiere entre los diferentes agentes de esta clase terapéutica.

EFFECTOS MÁS ALLÁ DEL CONTROL GLUCÉMICO

Eventos cardiovasculares

En este apartado hay una gran diferencia entre los diferentes arGLP-1. Dos de las moléculas, la

lixisenatida y la exenatida LAR, han mostrado resultados neutros, mientras que la liraglutida, la semaglutida, la albiglutida y la dulaglutida han dado resultados positivos.

El primer estudio fue ELIXA, con lixisenatida²². Se realizó en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y que tuviesen menos de 180 días de haber tenido un infarto de miocardio o angina inestable. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir lixisenatida 20 µg por día o placebo. El desenlace

primario incluía muerte cardiovascular, infarto no fatal, ictus no fatal y angina inestable, y fue similar entre ambos grupos, con una *hazard ratio* de 1.02. Una de las explicaciones iniciales que se dio para que el estudio no diera resultados positivos fue que la vida media de la lixisenatida no la permitía cubrir el efecto las 24 horas del día.

Sin embargo, esta última teoría no explica los hallazgos del estudio EXSCEL²³. En este estudio se incluyeron pacientes con y sin eventos cardiovasculares previos y los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir exenatida LAR 2 mg semanal o placebo. El desenlace primario es el MACE clásico (muerte cardiovascular, infarto no fatal e ictus no fatal), que mostró una *hazard ratio* de 0.91 (IC 95%: 0.83-1.00). Por lo tanto, la exenatida semanal no es inferior al placebo, pero no es superior a esta. En el plan de análisis estadístico se preestableció que en caso de que este fuese el caso, todos los análisis posteriores eran solo de carácter exploratorio, como fue la observación de la reducción de mortalidad total en el grupo que recibió exenatida. Como el nombre indica, esta preparación de exenatida viene acoplada a un polímero que permite su liberación por mayor tiempo y administrarlo una vez a la semana, lo que descarta la teoría de que la lixisenatida fue neutra por su corta acción de duración.

Por otro lado, el primer estudio de los arGLP-1 que mostró beneficio cardiovascular fue el LEADER²⁴. Este estudio incluyó pacientes con y sin eventos cardiovasculares previos y se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir liraglutida 1.8 mg o placebo. En el desenlace primario (MACE), hubo una reducción del 13% a favor del grupo tratado con liraglutida que fue estadísticamente significativo. Al ver la curva de eventos, vemos que este se separa después del primero año, lo cual sugiere que el mecanismo de cardioprotección es más bien la reducción de aterosclerosis. Al evaluar el subgrupo de

pacientes en prevención primaria, no hubo una reducción significativa en el MACE.

La semaglutida en su formulación SC semanal fue evaluada en el estudio SUSTAIN-6²⁵. Más del 80% de los pacientes en este estudio habían tenido un evento cardiovascular previo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a semaglutida 0.5 mg o 1.0 mg SC semanal, o a placebo. Se obtuvo una reducción del 26% en el MACE. Al evaluar el tipo de evento que se redujo, se vio un descenso en el número de pacientes que necesitaron revascularización e ictus no fatal. El uso de semaglutida se asoció a mayor número de complicaciones de retinopatía que no había sido visto en los otros estudios con arGLP-1.

HARMONY-OUTCOMES²⁶ incluyó pacientes con enfermedad cardiovascular que fueron asignados aleatoriamente a albiglutida semanal o a placebo y se obtuvo una reducción del 22% en el MACE. Hubo una reducción del infarto agudo de miocardio.

REWIND²⁷ comparó dulaglutida 1.5 mg semanales SC frente a placebo en una población predominantemente de prevención primaria, mostrando una reducción significativa de eventos cardiovasculares. Hasta el momento, es el único de los agentes que ha mostrado reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria, con la salvedad de que es el único de los estudios con un poder y tiempo de seguimiento suficiente para demostrar este efecto.

La semaglutida oral fue comparada al placebo en el estudio PIONEER-6²⁸ en pacientes con antecedente de eventos cardiovasculares o con alto riesgo cardiovascular. La semaglutida oral fue no inferior en cuanto a eventos cardiovasculares pero no logró una reducción estadísticamente significativa. Hubo una reducción en mortalidad total y mortalidad

cardiovascular con semaglutida oral, pero estos corresponden a desenlaces secundarios para los cuales el estudio no tenía potencia suficiente. Este fue un estudio exploratorio pequeño, de 3,183 pacientes, y en estos momentos se está realizando un estudio con mayor número de pacientes.

En resumen, tenemos evidencia de reducción de eventos cardiovasculares, predominantemente ateroscleróticos (ictus, infarto de miocardio, necesidad de revascularización) con algunos arGLP-1 como liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida, mientras dos de la clase, la lixisenatida y la exenatida semanal, fueron neutros desde el punto de vista cardiovascular. Al igual que en la eficacia para reducir glucosa y peso, tenemos heterogeneidad en los resultados dentro de la clase terapéutica.

¿Cómo se explica el beneficio cardiovascular de los diferentes agentes?

El corazón expresa receptores de GLP-1 en cardiomiocitos y células endoteliales. La infusión de arGLP-1 produce aumento de la frecuencia cardíaca. El mecanismo exacto por el cual se produce no es claro. Algunos han postulado que puede ser un efecto secundario a vasodilatación sistémica y en otros casos podría ser por aumento de la actividad simpática. En modelos animales, se ha visto que el GLP-1 produce estimulación del nodo sinusal, aunque no se ha demostrado aún en humanos. Por otro lado, se debe tomar en cuenta que más bien la reducción de frecuencia cardíaca es lo que está asociado a protección cardiovascular y no su aumento.

El efecto sobre la presión arterial es variable dependiendo del tiempo del estudio. La infusión de arGLP-1 produce aumento de presión arterial de forma aguda, mientras que el uso a largo plazo está

asociado a reducción de la presión arterial. Varios mecanismos podrían explicar la reducción en presión arterial, incluyendo la pérdida de peso, aunque no hay clara correlación entre el grado de pérdida de peso y la reducción de presión. No parece tener un efecto vasodilatador. A corto plazo, también se ha visto que los arGLP-1 inducen natriuresis, pero hay muy pocos datos a largo plazo en humanos como para saber si este efecto persiste a lo largo del tiempo. Se ha postulado que pueden reducir los niveles de angiotensina II y aumentar los niveles de péptido atrial natriurético en pacientes con insuficiencia cardíaca. Hay algunos datos en humanos que sugieren que los arGLP-1 pueden producir mejoría en la función endotelial, sobre todo la exenatida.

Parece que los arGLP-1 producen menos elevación posprandial de apo B-48, apo CIII y triglicéridos. No producen cambios en los niveles de apo B100. Al reducir la producción de apo B-48, reducen la elevación posprandial de quilomicrones y sus partículas remanentes. Desde el punto de vista teórico, al producir saciedad y retardo del vaciamiento gástrico, se reduce la ingesta de alimentos y esto contribuye también a la mejoría de la lipemia posprandial.

Otro mecanismo es la reducción de inflamación. Estudios en humanos con liraglutida han mostrado disminución de citocinas inflamatorias, proteína C reactiva, moléculas de adhesión y de células progenitoras endoteliales. Estos efectos son aún más pronunciados en presencia de hiperinsulinemia²⁹.

Como se puede ver, el efecto cardiovascular probablemente sea multifactorial, interviniendo en las diferentes vías que producen aterosclerosis, incluyendo presión arterial, lípidos e inflamación. Esto podría explicar por qué los efectos cardiovasculares observados en los ensayos clínicos se presentan luego de varios meses de exposición al fármaco, ya

que para modular el proceso aterosclerótico se requieren al menos 6-12 meses de intervención, como se vio con los ensayos con estatinas.

¿Por qué las diferencias?

Una primera teoría de por qué los resultados con lixisenatida fueron neutros es que su vida media no cubría todo el día. Sin embargo, la exenatida semanal, con una vida media mucho más prolongada de las 24 horas, tampoco logró reducir los eventos cardiovasculares.

Una posible explicación de las diferencias radica en el origen de la molécula del arGLP-1. La exenatida y la lixisenatida son derivados de la exendina-4, proteína presente en la saliva del monstruo de Gila. Esta tiene una homología con el GLP-1 humano de menos del 50%, por lo que parece ser más antigénico. Por otro lado, es consistente que los arGLP-1 basados en la estructura del GLP-1 humano (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) son los que han mostrado reducción de eventos cardiovasculares.

Fineman, et al.³⁰ reportaron que el 32% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a la exenatida de acción corta y el 45% contra la exenatida semanal. Los anticuerpos se desarrollaron en las primeras 6-22 semanas para luego descender. La mayoría de los pacientes desarrollaron títulos bajos de anticuerpos, pero el 5 y el 12%, respectivamente, desarrollaron títulos altos. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos no tuvieron un perfil de efectos adversos diferentes. No hay reportes de la frecuencia de anticuerpos anti lixisenatida. En comparación, solo el 8.7 y el 8.3% de los pacientes tuvieron títulos bajos de anticuerpos con liraglutida 1.2 y 1.8 mg, respectivamente. En uno de los estudios (LEAD-6) el 61% de los pacientes tuvieron anticuerpos antiexenatida y la presencia de esta se asoció a

menor reducción de HbA1c. Interesantemente, en los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiexenatida al cambiarlos a liraglutida tuvieron una reducción adicional del 0.4% en la HbA1c³¹. Con la dulaglutida, está reportado que solo el 1.6% de los pacientes producen anticuerpos y de estos, el 0.9% son anticuerpos neutralizantes³². No hay reportes sobre la frecuencia de anticuerpos anti albiglutida, pero la farmacología básica indica que debería ser bajo, porque es la molécula del GLP-1 humano acoplado a albúmina.

La pérdida de peso parece ser similar entre los diferentes agentes. Un metaanálisis realizado por Petts, et al.³³ concluyó que la pérdida de peso fue similar cuando se comparó exenatida BID (1.37 kg), exenatida 2 mg semanales (1.62 kg) y liraglutida 1.8 mg por día (1.51 kg). En un análisis retrospectivo de una base de datos, Unni, et al.³⁴ reportaron que la pérdida de peso a los 6 meses fue de 1.4 kg para la exenatida semanal, 1.6 kg para la albiglutida y 2.7 kg para la dulaglutida. Por lo tanto, vemos que la pérdida de peso con exenatida y lixisenatida son similares a las asociadas a otros agentes. Como se ve en la tabla 3, muchos de estos estudios muestran pequeñas diferencias en la pérdida de peso entre estos diferentes agentes, pero usualmente no llegan a ser más de 1-2 kg. La semaglutida sí parece ser más potente en pérdida de peso comparada con los otros agentes. Es difícil explicar las diferencias en desenlaces cardiovasculares basados en las diferencias observadas en el peso.

Prácticamente todos los arGLP-1 producen reducciones de presión arterial sistólica y diastólica cuando se comparan con placebo. Los estudios comparativos directos han sido pocos y es difícil sacar conclusiones si hay diferencias en el efecto sobre presión arterial. El network metaanálisis realizado por Sun, et al.³⁵ concluye que el efecto sobre presión sistólica es similar entre todos los arGLP-1, pero

la reducción en presión diastólica se presenta únicamente con exenatida de acción corta (BID), que produce una reducción mayor que la exenatida semanal, mientras que en las demás comparaciones no hay diferencias significativas. En este metaanálisis, tanto la exenatida semanal como la liraglutida producen aumentos de la frecuencia cardíaca (2-3 latidos por minuto), mientras que la exenatida de acción corta (BID) más bien la reduce (en 2 latidos por minuto). No hay diferencias entre los diferentes agentes en la incidencia de hipertensión arterial³⁵. Por lo tanto, la heterogeneidad de la clase terapéutica en sus efectos cardiovasculares no se puede explicar por las diferencias en la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

El metaanálisis de Sun, et al.³⁶ compara el efecto sobre el perfil de lípidos que tienen los diferentes arGLP-1. En general, ninguno de los arGLP-1 a nivel individual produce un aumento significativo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), todos producen reducciones leves del LDL y cuando se comparan entre sí, la exenatida LAR produce una reducción mayor de LDL comparada con exenatida BID. Así mismo, los arGLP-1 reducen el colesterol total (en promedio 9.1 mg/dl). El efecto sobre los triglicéridos es diferente entre los diferentes agentes: la exenatida no reduce los triglicéridos, mientras que la liraglutida sí lo hace comparada con placebo (magnitud de reducción: 22.8 mg/dl) y con exenatida (magnitud de reducción: 17 mg/dl). Este metaanálisis no incluyó la dulaglutida, ya que sus datos no estaban publicados aún. En el estudio AWARD-1¹⁶, que comparó dulaglutida con exenatida, ambas ramas de tratamiento produjeron reducciones similares en colesterol total y LDL, mientras que la dulaglutida redujo más los niveles de triglicéridos. En el AWARD-6¹⁷, numéricamente la dulaglutida redujo más el colesterol total en comparación con la liraglutida, aunque esta diferencia no alcanzó la significancia estadística.

TABLA 4. Diferencias entre los diferentes agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (arGLP-1) que podrían explicar sus diferencias en desenlaces cardiovasculares

Diferencias teóricas	Diferencias clínicamente relevantes
Estructura molecular y antigenicidad	Sí, los basados en exendina-4 producen más anticuerpos que los basados en GLP-1 humano
Duración de acción	No, la lixisenatida y la exenatida LAR fueron neutros cardiovascular a pesar de las diferencias en duración de acción
Reducción en peso	No grandes diferencias entre los diferentes agentes
Reducción en presión arterial	No grandes diferencias entre los diferentes agentes
Mejoría en perfil de lípidos	No grandes diferencias entre los diferentes agentes (pequeñas diferencias en triglicéridos)
Aumento de frecuencia cardíaca	No grandes diferencias entre los diferentes agentes

LAR: liberación prolongada.

La tabla 4 resume los potenciales mecanismos por los cuales se podría explicar la heterogeneidad en los efectos cardiovasculares de los arGLP-1.

OBESIDAD

La liraglutida a dosis más altas, 3.0 mg diarios, está aprobada y comercializada en varios países para el tratamiento de la obesidad. La aprobación se basó en el estudio SCALE³⁷, que comparó liraglutida 3.0 mg frente a placebo en pacientes con obesidad o índice de masa corporal mayor a 27 kg/m² en presencia de hipertensión o dislipidemia. No se incluyeron pacientes con diabetes. Después de 56 semanas, la liraglutida produjo una pérdida de peso del 8.0% comparado con un 2.6% con placebo. El 63% de los pacientes lograron perder al menos un 5% del peso con liraglutida y el 33% perdieron más del 10%, comparado con un 27 y un 10% con placebo, respectivamente. La tasa observada de efectos adversos

es similar a lo reportado con liraglutida usada en el contexto de pacientes con diabetes mellitus.

HÍGADO GRASO

La esteatohepatitis es una comorbilidad frecuente en pacientes con obesidad y/o diabetes mellitus. La consecuencia principal es la progresión hacia fibrosis y cirrosis. El método más fiable para determinar la progresión de la esteatohepatitis es la biopsia hepática, que es una herramienta invasiva y poco aplicable a grandes poblaciones.

Los arGLP-1 han mostrado reducciones en transaminasas y otros parámetros de laboratorio. Sin embargo, el único estudio que ha evaluado el impacto de arGLP-1 en esteatohepatitis y seguido con biopsia hepática es el LEAN³⁸, que comparó liraglutida 1.8 mg SC diarios con placebo. Este estudio evaluó la intervención por 48 semanas en 52 pacientes con esteatohepatitis demostrada por biopsia y que tuviesen o no diabetes mellitus. Al final del estudio, el 39% de los pacientes tratados con liraglutida resolvieron la esteatohepatitis comparado con el 9% del grupo placebo. En cuanto a la fibrosis, el 26% presentaron mejoría con liraglutida frente al 14% con placebo y se presentó empeoramiento en el 9 y el 36%, respectivamente.

APNEA DEL SUEÑO

Esta es otra de las comorbilidades que se presentan con frecuencia en pacientes con obesidad y/o diabetes mellitus. El estudio SCALE Sleep Apnea³⁹ comparó liraglutida 3.0 mg diarios, la dosis usada en obesidad, con placebo. Se incluyeron pacientes con obesidad y apnea obstructiva del sueño moderada a severa que no estuviesen usando terapia con dispositivos de presión positiva continua en la vía

aérea. El objetivo primario era evaluar si después de 32 semanas de tratamiento la liraglutida reducía la severidad de la apnea obstructiva del sueño. Al final del tratamiento, la liraglutida redujo más los índices de apnea-hipopnea que el placebo, y esta reducción fue mayor en los pacientes que presentaban índices mayores al inicio. Esto se tradujo en una mejoría en los índices de calidad de vida y el nivel de actividad.

EFFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES

Los efectos adversos más comunes de estos fármacos son gastrointestinales, especialmente náuseas y vómitos. Estos efectos adversos suelen ser más comunes en las primeras semanas de uso y tienden a disminuir a largo plazo. Los arGLP-1 de acción corta están asociados a mayor riesgo de estos efectos a largo plazo, presentándose hasta en el 30% de los pacientes, mientras que con los de acción prolongada lo presentan en alrededor del 10%. Cuando el arGLP-1 se titula más lentamente, como sucede con las combinaciones fijas con insulina basal, este riesgo es aún menor.

Un efecto adverso que no ha sido tan claro es la pancreatitis. Dos metaanálisis diferentes^{40,41} basados en ensayos clínicos aleatorizados mostraron que el uso de arGLP-1 no estuvo asociado a mayor riesgo de pancreatitis aguda ni cáncer pancreático. El estudio de Monami⁴¹ sí mostró un mayor riesgo de colelitiasis, con una OR de 1.30 (IC 95%: 1.01-1.68).

El metaanálisis de Zhang, et al.⁴² mostró que el uso crónico de arGLP-1 estuvo asociado a menor riesgo de fracturas comparado con placebo. Este efecto fue heterogéneo entre los diferentes agentes, siendo la exenatida el que confiere el menor riesgo de fracturas, seguido de la dulaglutida y la liraglutida.

En modelos animales, el uso durante tiempo prolongado de arGLP-1 produce carcinoma medular de tiroides. Esto ha llevado a que sea una contraindicación su uso en personas portadoras de carcinoma medular de tiroides o en alto riesgo de desarrollarlo, ya sea por historia familiar, o historia de ser portador de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o hiperplasia de células C. En humanos, el uso de arGLP-1 no tiene un efecto significativo sobre los niveles de calcitonina, pero aun así se debe mantener esta precaución.

¿CUÁL AGENTE UTILIZAR?

Finalmente, al tomar la decisión de cuál agente vamos a utilizar en el paciente, debemos tomar en cuenta varios factores:

- Eficacia en HbA_{1c} y pérdida de peso. Tienden a ser mayores con los arGLP-1 de acción prolongada comparado con los de acción corta, por lo que se favorecería el uso de liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida LAR o semaglutida.
- Efectos adversos. Los de acción prolongada tienden a producir menos náuseas y vómitos (a largo plazo), por lo que deben favorecerse estos agentes y además son más fáciles de administrar.
- Efectos cardiovasculares. Hasta el momento el único estudio con potencia suficiente que ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria en pacientes de alto riesgo sería la dulaglutida. Sin embargo, en pacientes que han tenido eventos cardiovasculares previos se favorecería los basados en GLP-1 humano, que son los que han mostrado reducción de eventos, siendo estos la liraglutida, la semaglutida y la dulaglutida. La albiglutida, a pesar de haber mostrado reducción de eventos cardiovasculares, ya no está disponible para su uso comercial.
- Presencia de esteatohepatitis. Hasta el momento, el único de los GLP-1 que ha mostrado reducción en la fibrosis hepática (medido por biopsia hepática), como un marcador sustituto de progresión hacia cirrosis, es la liraglutida.
- Combinado con insulina basal. Podría utilizarse cualquiera de los arGLP-1, independientemente de si tiene acción en glucemias en ayunas o posprandiales, ya que en la práctica todos van a mejorar el control glucémico. Por otro lado, por facilidad del paciente, se pueden favorecer las combinaciones de insulina basal con arGLP-1 en un único dispositivo, con menos aumento de peso, mejor tolerancia y mayor facilidad de uso. Por lo tanto, se podría favorecer el uso de insulina degludec combinada con liraglutida o glargina combinada con lixisenatida.
- Función renal. La exenatida de acción corta está contraindicada con un aclaramiento de creatinina menor a 30 cc/min, la exenatida semanal con un aclaramiento menor a 45 cc/min y la lixisenatida si el aclaramiento es menor a 15 cc/min. Por otro lado, liraglutida, semaglutida y dulaglutida no requieren ajuste de dosis independientemente de la función renal⁴³.
- Facilidad de administración. Los que se administran una vez por semana tienden a ser más fáciles para el paciente (dulaglutida, semaglutida, exenatida semanal), seguido por aquellos que se administran una vez al día (liraglutida, lixisenatida) y finalmente los que tienden a ser más incómodos son los que se inyectan dos veces al día (exenatida de acción corta).
- Disponibilidad y costos. Este último punto por supuesto es muy relevante en nuestro medio. No todos los países de América Latina cuentan con todos los arGLP-1 y los costos difieren según cada país y agente.

CONCLUSIONES

Como se ha discutido, los agonistas del receptor de GLP-1 son muy heterogéneos, tanto desde el punto de vista de estructura química, su farmacocinética y su farmacodinámica (efectos en HbA_{1c}, peso, presión arterial, efectos adversos y eventos cardiovasculares). Por lo tanto, es importante conocer estos aspectos para poder escoger el mejor agente para cada paciente. Esta clase terapéutica tiene la versatilidad de poder combinarse prácticamente con cualquier agente antidiabético, tanto oral como insulina, y constituye una de las alternativas terapéuticas más potentes y seguras que hay en control glucémico.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha recibido honorarios como conferencista de Astra Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Sanofi y Novo Nordisk. Y fondos para investigación clínica de Astra Zeneca y Novartis Pharma Logistics.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

- DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24:2943-52.
- Pearson S, Kietsiroje N, Aijan RA. Oral semaglutide in the management of type 2 diabetes: a report on the evidence to date. *Diab Metab Syndr Obes.* 2019;12:2512-29.
- Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:313-24.
- Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diab Obes Metab.* 2012;14:810-20.
- Qian D, Zhang T, Tan X, Zheng P, Liang Z, Xie J, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *PLOS One.* 2018;13: e020563.
- Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, et al. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20: 985-97.
- Lozano-Ortega G, Coring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:807-16.
- Violante R, Oliveira JH, Yoon KH, Reed VA, Yu MB, Bachman OP, et al. A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and sitagliptin. *Diabet Med.* 2012;29:e417-24.
- Bailey TS, Takács R, Tinahones FJ, Rao PV, Tsoukas GM, Thomsen AB, et al. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:1191-8.
- Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short or long acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetes. *Diab Obes Metab.* 2017;19:216-27.
- Singh S, Wright Jr. EE, Kwan AYM, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diab Obes Metab.* 2017;19:228-38.
- Cai X, Gao X, Yang W, Ji L. Comparison between insulin degludec/liraglutide treatment and insulin glargine/lixisenatide treatment in

- type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Exp Opin Pharmacother*. 2017;18:1789-98.
13. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;4374:39-47.
 14. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*. 2013;36:2945-51.
 15. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381:117-24.
 16. 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.
 17. Duncan KM, Povedano ST, Farst T, Gonzalez Gonzales JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomized, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384:1349-57.
 18. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehn I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomized, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diab Endocrinol*. 2014;2:289-97.
 19. 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.
 20. Davies M. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide in glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1460-70.
 21. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck MA, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomized, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394:39-50.
 22. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-57.
 23. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhngina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-39.
 24. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
 25. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
 26. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. 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.
 27. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-30.
 28. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:841-51.
 29. Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovascular Res*. 2019. doi: 10.1093/cvr/cvz323. [Epub ahead of print]
 30. Fineman MS, Mace KF, Diamant M, Darsow T, Cirincione BB, Booker Porter TK, et al. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy, and cross-reactivity with long term treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:546-54.
 31. Buse JB, Garber A, Rosenstock J, Schmidt WE, Brett JH, Videbaek N, et al. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycaemic control response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1695-702.
 32. Milicevic Z, Angilin G, Harper K, Konrad RJ, Skrivanek Z, Glaesner W, et al. Low incidence of anti-drug antibodies in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:533-6.
 33. Petts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: A systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0126769.
 34. Unni S, Wittbrodt E, Ma J, Schauerhamer M, Hurd J, Ruiz-Negrón N, et al. Comparative effectiveness of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to 6-month glycaemic control and weight outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:468-73.
 35. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diab Res Clin Pract*. 2015;110:26-37.
 36. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37:225-41.
 37. Pi-Suner X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22.
 38. 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 multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90.
 39. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronee L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes*. 2016;40:1310-9.
 40. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:906-8.
 41. Monami A, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1223-41.
 42. Zhang YS, Weng WY, Xie BC, Meng Y, Hao YH, Liang YM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis Int*. 2018;29:2639-44.
 43. Navarro-Solano J, Chen-Ku CH. Actualización del efecto de los antihiperglicémicos en la función renal en diabetes mellitus tipo 2. *Acta Médica Costarricense*. 2018;60:6-14.