

## REVISIÓN

# Mi experiencia con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 frente a otros agonistas del receptor del GLP-1

Juan José Gorgojo-Martínez

Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España

### PALABRAS CLAVE

Agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1; liraglutida; diabetes mellitus de tipo 2

**Resumen** Liraglutida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (ARGLP-1) aprobado para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), que mejora el control glucémico con bajo riesgo de hipoglucemias, reducción del peso corporal, un efecto favorable sobre otros factores de riesgo cardiovascular y un potencial efecto protector sobre la función de la célula  $\beta$ . En este artículo se revisan los ensayos clínicos comparativos directos con otros ARGLP-1, en los cuales liraglutida ha mostrado superioridad o no inferioridad en el descenso de HbA1c y un efecto similar o superior en términos de reducción del peso, con un buen perfil de seguridad. Además, se presentan varios estudios del autor con liraglutida en la vida real que corroboran los resultados de los ensayos clínicos y amplían el espectro de posibilidades de indicación, como la nefroprotección o el tratamiento de la DM2 tras cirugía bariátrica.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

GLP-1 receptor agonists; liraglutide; type 2 diabetes

**My experience with liraglutide vs. other GLP-1 receptor agonists in patients with DM2**

**Abstract** Liraglutide is a GLP-1 receptor agonist (GLP-1-RA) approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), which improves glycemic control with a low risk of hypoglycaemia, aids weight reduction, and has a favourable effect on other cardiovascular risk factors and a potential protective effect on beta cell function. This article reviews head-to-head comparisons with other GLP-1-RAs. In those trials, liraglutide has been shown to be superior or non-inferior in reducing HbA1c and to have a similar or greater effect in terms of weight reduction, with a good safety profile. In addition, several real-life studies with liraglutide undertaken by the author of this article are presented which corroborate the results of clinical trials and broaden the spectrum of possibilities of indication, such as renal protection or management of type 2 diabetes after bariatric surgery.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

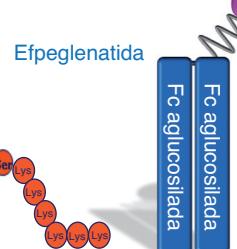
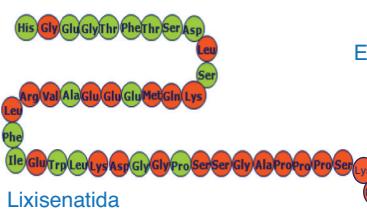
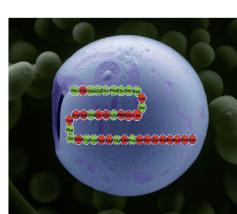
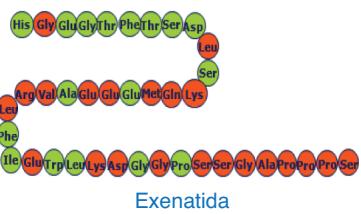
El péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) humano es un miembro de la familia de hormonas glucorreguladoras denominadas incretinas. El efecto incretina está disminuido en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) en comparación con individuos sanos<sup>1</sup>, aunque estos pacientes conservan cierta capacidad de respuesta glucémica a la modulación farmacológica del GLP-1<sup>2</sup>. La reducción de la hiperglucemia de ayuno se produce mediante el efecto del GLP-1 sobre las células  $\alpha$  y  $\beta$ , mientras que el efecto sobre la hiperglucemia posprandial parece mediado por el retraso en el vaciamiento gástrico<sup>3</sup>. En pacientes en ayunas con DM2, las acciones insulinotrópica y glucagonostática del GLP-1 contribuyen de forma similar a la reducción de la glucemia plasmática. La activación del receptor del GLP-1 provoca, además, efectos no glucémicos en múltiples tejidos, bien por efecto directo o bien mediante mecanismos indirectos a través de vías neurales y endocrinas, como la inhibición de la apoptosis en los islotes de Langerhans, el efecto inotrópico, cronotrópico y protector del miocardio, el retraso en el vaciamiento gástrico o el efecto anorexígeno y citoprotector en el sistema nervioso central<sup>4</sup>.

La vida media del GLP-1 es de tan solo 2-3 minutos y se degrada en el tubo digestivo cuando se administra por vía oral, por lo que se han desarrollado distintas estrategias para incrementar su efecto. Una de ellas son los agonistas del receptor del GLP-1 (ARGLP-1), familia farmacológica de pépti-

dos de administración subcutánea que estimulan el receptor del GLP-1 humano (fig. 1 y tabla 1)<sup>5</sup>. Actualmente se está investigando en la modificación de la estructura química de los ARGLP-1 y en el desarrollo de agonistas no peptídicos de molécula pequeña que permitan su administración oral<sup>6</sup>. Los ensayos clínicos con ARGLP-1 han mostrado superioridad o no inferioridad de estos fármacos frente a otros fármacos antidiabéticos (metformina, sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 [DPP-4] e insulina) en el descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y un efecto similar o superior sobre el peso y la presión arterial sistólica, con bajo riesgo de hipoglucemias<sup>5</sup>.

Los ARGLP-1 pueden clasificarse según diferentes características, como estructura química, duración de acción y tamaño molecular (tablas 1 y 2)<sup>5,7</sup>. En función de su estructura química, los ARGLP-1 se dividen en dos grupos: incretinomiméticos y análogos del GLP-1 humano. Los ARGLP-1 incretinomiméticos derivan de la exendina 4, péptido de 39 aminoácidos aislado en la saliva de *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila) y que tiene una homología del 53% con el GLP-1 humano<sup>8</sup>. La diferencia estructural con el GLP-1 humano confiere a exendina 4 y, por extensión, a los incretinomiméticos, resistencia a la inactivación por DPP-4. En nuestro país están actualmente aprobados exenatida, exenatida de liberación prolongada (LAR) y lixisenatida (fig. 1)<sup>9-11</sup>. Los fármacos incretinomiméticos se eliminan principalmente por filtración glomerular, reabsorción tubular y posterior degradación proteolítica, por lo que su aclara-

**Derivados de exendina 4  
(incretinomiméticos «-natida»)**



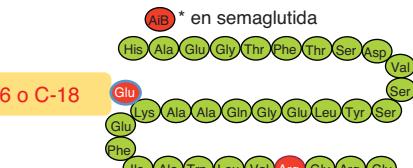
**Derivados de GLP-1 humano  
(análogos del GLP-1 «-glutida»)**



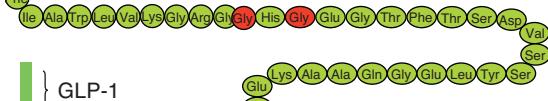
**Liraglutida**

**Semaglutida**

**C-16 o C-18**



**Albiglutida**



**Dulaglutida**

**Albúmina**

**Figura 1** Clasificación de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (ARGLP-1) según su estructura química. Modificado de Gorgojo-Martínez, 2014. Fc: fracción constante.

**Tabla 1** Clasificación de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1)

- a. Por su estructura química:
  - 1. Incretinomiméticos (derivados de la exendina 4): exenatida, exenatida LAR, lixisenatida y efpeglenatida
  - 2. Análogos del GLP-1 humano: liraglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida
- b. Por su duración de acción:
  - 1. Vida media corta: exenatida y lixisenatida
  - 2. Vida media larga: liraglutida, exenatida LAR, minibomba osmótica de exenatida, albiglutida, dulaglutida, semaglutida y efpeglenatida
- c. Por el tamaño molecular:
  - 1. Tamaño pequeño: exenatida, lixisenatida, liraglutida, exenatida LAR y semaglutida
  - 2. Gran tamaño: dulaglutida, albiglutida y efpeglenatida

ramento 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 forma-

ción de anticuerpos y se describen títulos positivos en el 44, 57 y 70% de pacientes tratados con exenatida, exenatida LAR y lixisenatida, respectivamente<sup>5</sup>. En la mayor parte de los casos, los anticuerpos son positivos a título bajo, no reducen la eficacia del fármaco y tienden a disminuir con el tiempo, aunque aproximadamente el 2-3% de los pacientes desarrollan anticuerpos inactivadores<sup>3</sup>.

Los análogos del GLP-1 humano tienen una homología estructural con el GLP-1 nativo y aumentan su vida media mediante modificaciones en su molécula, como la adición de un ácido graso (liraglutida y semaglutida), una molécula de albúmina (albiglutida) o la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina G4 (dulaglutida)<sup>12-14</sup>. En nuestro país están comercializados liraglutida, albiglutida y dulaglutida (fig. 1). 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 (1,0, 3,7 y 8,7% de pacientes tratados con dulaglutida, albiglutida y liraglutida, respectivamente, presentan títulos positivos de anticuerpos)<sup>7</sup>.

**Tabla 2** Características de los agonistas del receptor del GLP-1<sup>5,7</sup>

Grupo	Incretinomiméticos			Análogos del GLP-1 humano		
Fármaco	Exenatida	Exenatida LAR	Lixisenatida	Liraglutida	Dulaglutida	Albiglutida
Propiedades	Resistente a DPP-4 por cambio en aminoácidos	Encapsulado en microesferas de polímero biodegradable	Resistente a DPP-4 por cambio en aminoácidos	Unión a la albúmina y formación de heptámeros mediante ácido graso de 16 C	2 GLP-1 unidos a Fc de inmunoglobulina G4, que limitan aclaramiento renal	Dímero de GLP-1 unido a la albúmina
Dosis	10 µg 2 veces al día	2 mg semana	20 µg 1 vez al día	1,2-1,8 mg 1 vez al día	0,75-1,5 mg semana	30-50 mg semana
Vida media	2,4 h	No publicado (equilibrio a las 6-7 semanas)	2,7-4,3 h	11-15 h	5 días	6-8 días
Metabolismo	Proteólisis renal	Proteólisis renal	Proteólisis renal	Proteólisis generalizada	Proteólisis generalizada	Proteólisis generalizada
Eliminación	Renal	Renal	Renal	Mínima eliminación	Mínima eliminación	Mínima eliminación
Descenso de la HbA1c*	≤ 1%	1-1,5%	< 1%	1-1,5%	1-1,5%	≤ 1%
Hiperglucemia basal	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción marcada	Reducción marcada
Hiperglucemia posprandial	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción modesta	Reducción modesta
Descenso del peso*	1-3 kg	1-3 kg	< 1,5 kg	1-3 kg	1-3 kg	< 1 kg
Frecuencia cardíaca	Sin cambios	Moderado incremento	Sin cambios	Moderado incremento	Moderado incremento	Leve incremento
Efectos adversos	Náuseas y vómitos	Náuseas, vómitos y reacción local	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos	Náuseas, vómitos y reacción local

DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4; Fc: fracción constante.

\*Resultados frente a placebo.

Desde un punto de vista práctico, resulta más útil la clasificación de los ARGLP-1 en agonistas de vida media corta y larga (tabla 1). Los ARGLP-1 de vida media larga producen una estimulación prolongada del receptor de GLP-1 que condiciona mejor control de la glucemia basal, interprandial y nocturna. Los ARGLP-1 de vida media corta tienen un efecto menos marcado sobre la glucemia en ayunas y la secreción de insulina basal (medida por el índice HOMA), pero provocan un descenso más acentuado de la glucemia posprandial en la comida en que se administran<sup>3</sup>. El efecto sobre la glucemia posprandial de los ARGLP-1 de vida media corta parece mediado por un retraso 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 causado por la sensación de plenitud gástrica. En cambio, 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 glucemia posprandial mediante la estimulación de la secreción de insulina y la supresión de glucagón y presentan mejor tolerancia gastrointestinal.

Liraglutida es el análogo del GLP-1 humano del cual se tiene mayor experiencia en el mundo. Esta molécula tiene el 97% de identidad estructural con el GLP-1 nativo, sustituye a Lys en posición 34 por Arg y conjuga un ácido palmítico con Lys en posición 26 a través de un espaciador de glutamato. Los mecanismos para la prolongación de la acción son múltiples: liberación lenta desde el sitio de inyección

ción por autoasociación en heptámeros, unión a la albúmina sérica (99%), resistencia a la inactivación por DPP-4 y reducción del aclaramiento renal. Su vida media es de 11-13 h y se administra una vez al día a dosis de 1,2-1,8 mg, sin precisar su inyección un tiempo determinado antes de una comida<sup>12</sup>. En los estudios con liraglutida, la HbA1c bajó el 1-1,5% respecto al valor basal. Liraglutida se ha mostrado superior en control glucémico a sulfonilureas en monoterapia, no inferior a sulfonilureas en combinación con metformina y superior a sitagliptina, rosiglitazona e insulina glargina en pacientes mal controlados con antidiabéticos orales<sup>15</sup>. En todos los estudios, liraglutida consiguió mayor pérdida ponderal que el comparador activo.

Debido a las importantes diferencias existentes entre los ARGLP-1, no podemos asumir un efecto de clase de todo el grupo. Cada ARGLP-1 debe ser evaluado y comparado con los demás en ensayos clínicos de distribución aleatoria con objeto de seleccionar el más adecuado en determinado paciente en función de su eficacia, tolerabilidad, eficiencia y facilidad de administración<sup>7,16</sup>. El objetivo del presente artículo es revisar los estudios comparativos directos de eficacia y seguridad entre liraglutida y otros ARGLP-1, y mostrar la experiencia del autor en su práctica clínica.

### Ensayos clínicos comparativos directos de liraglutida con otros ARGLP-1

La tabla 3 y las figuras 1 y 2 muestran los ensayos clínicos en fase 3 publicados o presentados en congresos internacionales

**Tabla 3** Ensayos clínicos en fase 3 comparativos entre liraglutida y otros agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (ARGLP-1)

Nombre del estudio	Ramas de tratamiento	Duración	Criterios de inclusión
LEAD-6 <sup>17</sup>	Exenatida diaria frente a liraglutida	26 semanas (extensión: 14 semanas)	18-80 años Tratamiento con SU, MET o ambos HbA1c: 7-11% IMC < 45 kg/m <sup>2</sup>
LIRA-LIXI <sup>19</sup>	Lixisenatida frente a liraglutida	26 semanas	> 18 años Tratamiento con MET HbA1c: 7,5-10,5% IMC > 20 kg/m <sup>2</sup>
DURATION-6 <sup>20</sup>	Exenatida semanal frente a liraglutida	26 semanas	> 18 años Tratamiento con MET, SU, MET+SU o MET+PIO HbA1c: 7-11% IMC < 45 kg/m <sup>2</sup>
HARMONY-7 <sup>21</sup>	Albiglutida frente a liraglutida	32 semanas	> 18 años Tratamiento con SU, MET, TZD o combinación HbA1c: 7-10% IMC: 20-45 kg/m <sup>2</sup>
AWARD-6 <sup>22</sup>	Dulaglutida frente a liraglutida	26 semanas	> 18 años Tratamiento con MET HbA1c: 7-10% IMC < 45 kg/m <sup>2</sup>

HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas.

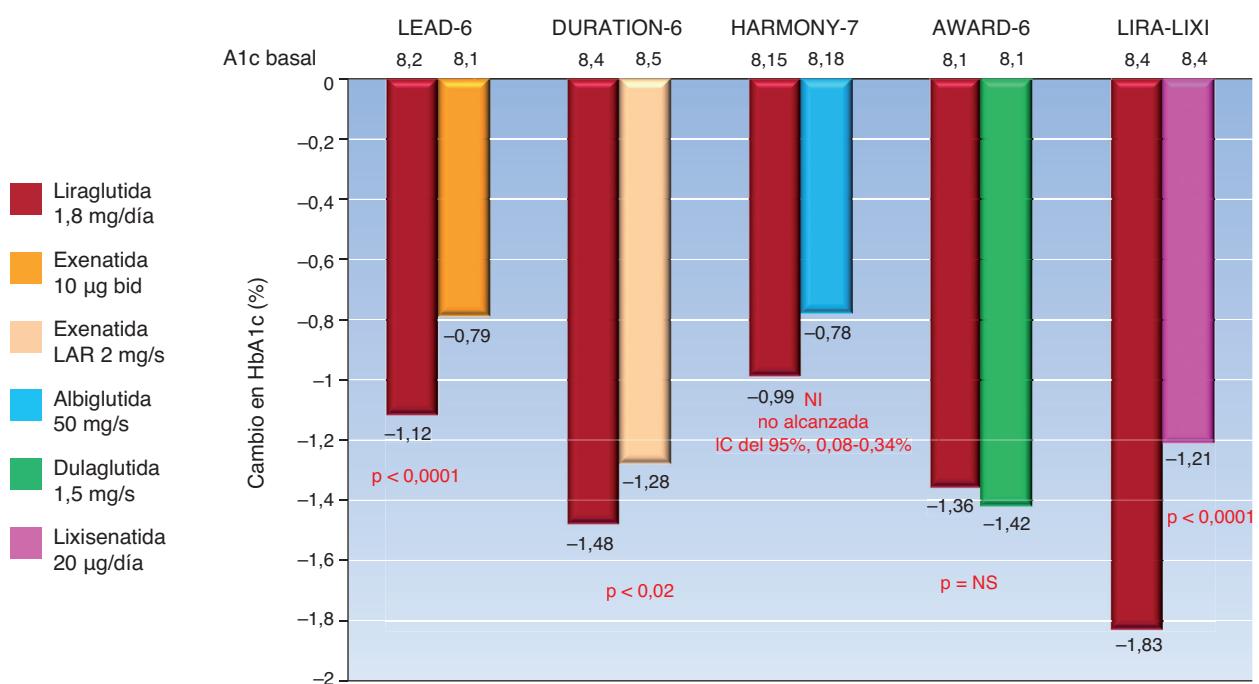


Figura 2 Estudios comparativos de liraglutida con otros agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (ARGLP-1). Efecto sobre la hemoglobina glucosilada (HbA1c). IC: intervalo de confianza; NI: no inferioridad. NS: no significativa<sup>17,19-22</sup>.

donde se ha comparado liraglutida con otro ARGLP-1<sup>17-22</sup>. Dividiremos el análisis en estudios comparativos con ARGLP-1 de vida media corta (exenatida y lixisenatida) y con ARGLP-1 de vida media larga (exenatida LAR, albiglutida y dulaglutida).

### Eficacia de liraglutida frente a ARGLP-1 de vida media corta

Hasta la fecha se han comunicado los resultados de dos ensayos clínicos en fase 3 que han comparado liraglutida con ARGLP-1 de vida media corta<sup>17-19</sup>. Además, se han publicado datos de dos ensayos farmacodinámicos en fase 2 en que se compara liraglutida con lixisenatida<sup>23,24</sup>.

El estudio LEAD-6 fue un ensayo en fase 3, no enmascarado, en que adultos con DM2 mal controlada con dosis máximas toleradas de metformina, sulfonilureas o ambos, fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir durante 26 semanas liraglutida, 1,8 mg una vez al día ( $n = 233$ ), o exenatida, 10 µg dos veces al día ( $n = 231$ )<sup>17</sup>. La HbA1c y el índice de masa corporal (IMC) basales medios para la población del estudio fueron 8,2% y 32,9 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Liraglutida redujo la HbA1c significativamente más que exenatida (-1,12% frente a -0,79%; diferencia estimada del tratamiento: -0,33; intervalo de confianza [IC] del 95%, entre -0,47 y -0,18;  $p < 0,0001$ ) y más pacientes lograron una HbA1c < 7% con liraglutida (54% frente a 43%;  $p = 0,0015$ ). La reducción de glucosa plasmática en ayunas (GPA) fue mayor con liraglutida (-1,61 mmol/l frente a -0,60 mmol/l;  $p < 0,0001$ ), pero el control de la glucemia posprandial (GPP) después del desayuno y la cena fue más eficaz con exenatida. El aumento de la insulinemia en ayunas y del índice HOMA-B fueron significativamente mayores con liraglutida. Ambos fármacos consiguieron pérdidas de

peso similares (-3,24 kg con liraglutida frente a -2,87 kg con exenatida). La reducción de triglicéridos (TG) y de ácidos grasos libres fue significativamente mayor en el grupo de liraglutida. No se observaron diferencias significativas en la presión arterial sistólica (PAS) o diastólica (PAD). La satisfacción general por el tratamiento evaluada mediante el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) fue significativamente mayor en el grupo de liraglutida (15,18 frente a 13,30;  $p = 0,0004$ ).

En una extensión de 14 semanas del estudio LEAD-6, se cambió a los pacientes tratados con exenatida dos veces al día a 1,8 mg de liraglutida una vez al día<sup>18</sup>. Este cambio consiguió un descenso adicional significativo de la HbA1c (0,32%), la GPA (0,9 mmol/l), el peso corporal (0,9 kg) y la PAS (3,8 mmHg) y una mejora de la puntuación del DTSQ.

El estudio LIRA-LIXI fue un ensayo en fase 3, no enmascarado, de 26 semanas de duración, en el cual pacientes con DM2 mal controlada con dosis máximas toleradas de metformina fueron distribuidos de manera aleatoria a 1,8 mg de liraglutida al día ( $n = 202$ ) o 20 µg de lixisenatida al día ( $n = 202$ ) al día<sup>19</sup>. La HbA1c y el IMC basales medios para la población del estudio fueron 8,4% y 35,0 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. En la semana 26, liraglutida consiguió mayor descenso de la HbA1c que lixisenatida (-1,83% frente a -1,21%; diferencia estimada del tratamiento: -0,62%; IC del 95%, entre -0,80 y -0,44;  $p < 0,0001$ ) y más pacientes lograron una HbA1c < 7% con liraglutida (74,2% frente a 45,5%;  $p < 0,0001$ ). Liraglutida se asoció con mayor reducción de la GPA (-2,85 mmol/l frente a -1,70 mmol/l;  $p < 0,0001$ ) y mayor reducción de la glucemia media en un perfil de 9 puntos. Los pacientes tratados con lixisenatida tuvieron menores incrementos de la GPP en la comida postinyección. Ambos fármacos consiguieron una disminución similar del peso corporal (-4,3 kg para liraglutida y -3,7 kg para lixisenatida;

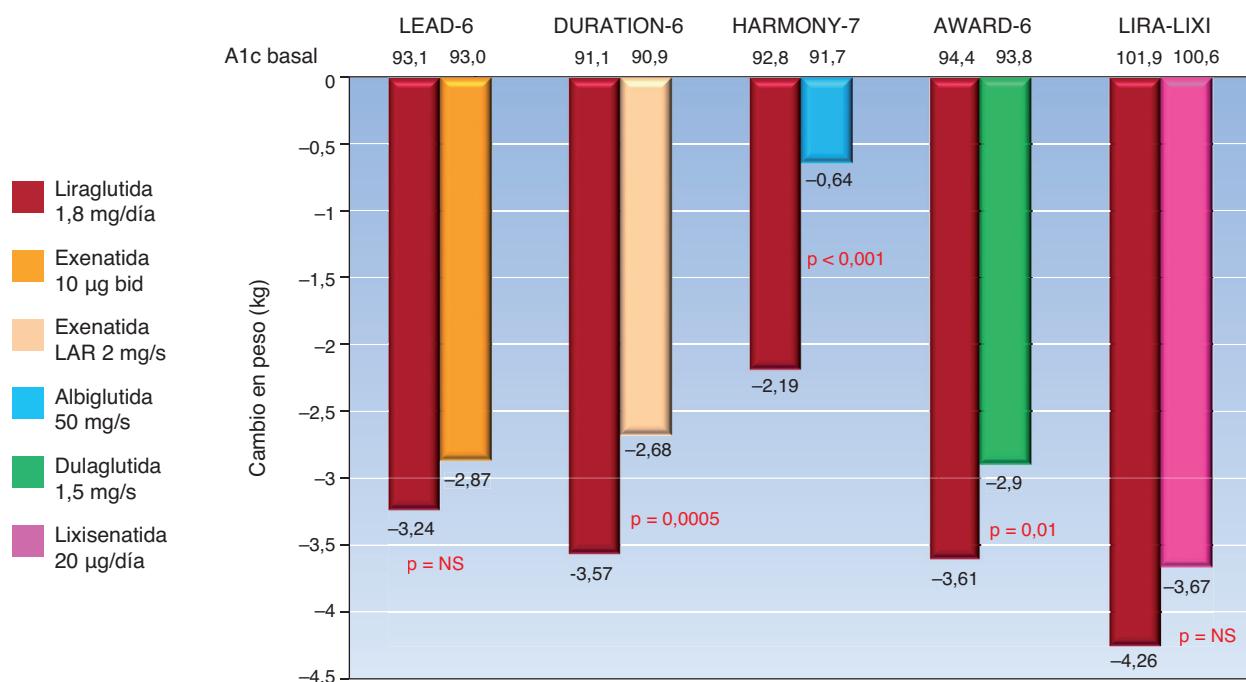


Figura 3 Estudios comparativos de liraglutida con otros agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (ARGLP-1). Efecto sobre el peso. NS: no significativa<sup>17,19-22</sup>.

p = no significativa) y tampoco se observaron diferencias en el descenso de la PAS y la PAD.

Se han publicado dos estudios farmacodinámicos de fase 2 en los que se compararon liraglutida con lixisenatida. El primero es un estudio aleatorizado, no enmascarado, de 28 días de duración en pacientes con DM2 mal controlados con metformina, que comparó 1,8 mg/día de liraglutida ( $n = 1$ ) frente a 20 µg/día de lixisenatida ( $n = 77$ ) administrados ambos 30 min antes del desayuno<sup>23</sup>. La HbA1c y el IMC basales medios para la población del estudio fueron 7,3% y 31,2 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Lixisenatida consiguió mayor reducción de la glucosa GPP tras un desayuno estandarizado (cambio en el área bajo la curva 4 h tras el desayuno: -12,6 h · mmol/l frente a -4,0 h · mmol/l;  $p < 0,0001$ ; cambio en la máxima excursión de la GPP: -3,9 mmol/l frente a -1,4 mmol/l;  $p < 0,0001$ ). El descenso de la GPA fue mayor con liraglutida (-1,3 mmol/l frente a -0,3 mmol/l;  $p < 0,0001$ ), así como la glucemia en todos los puntos del perfil glucémico más allá de las 4 h tras el desayuno. Lixisenatida indujo mayor disminución en el glucagón ( $p < 0,05$ ), la insulina ( $p < 0,0001$ ) y péptido C posprandiales ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes tratados con liraglutida presentaron mayor descenso de la HbA1c (del 7,4 al 6,9% con liraglutida y del 7,2 al 6,9% con lixisenatida;  $p < 0,01$  de la diferencia entre ambos grupos) y mayor descenso del peso (-2,4 kg frente a -1,6 kg;  $p < 0,01$ ). No hubo diferencias en el descenso de la PAS y la PAD entre ambos grupos.

El segundo estudio es un ensayo aleatorizado, no enmascarado, de 8 semanas que comparó 20 µg/día de lixisenatida ( $n = 48$ ), 1,2 mg/día de liraglutida ( $n = 47$ ) y 1,8 mg/día de liraglutida ( $n = 47$ ), administrados 30 minutos antes del desayuno, en pacientes con DM2 tratados con insulina glargina con metformina o sin ella tras un período de optimización del control glucémico con titulación de la dosis de in-

sulina<sup>24</sup>. La HbA1c preoptimización y el IMC basales medios de la población del estudio fueron 7,8% y 30,5-31,2 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. La HbA1c media tras optimización fue del 6,7-6,9%. Lixisenatida consiguió mayor reducción de la GPP tras un desayuno estandarizado (diferencia del tratamiento en el cambio en el área bajo la curva 4 h: 26,0 h · mmol/l frente a 1,2 mg de liraglutida y 24,6 h · mmol/l frente a 1,8 mg de liraglutida;  $p < 0,001$  para ambos). Se constató mayor retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida que con ambas dosis de liraglutida. No hubo diferencias significativas en el efecto sobre la GPA. Hubo mayor descenso con liraglutida en la GPP tras comida y cena. Los descensos en la HbA1c fueron comparables en lixisenatida y 1,2 mg de liraglutida (diferencia del tratamiento: -0,1%; IC del 95%, de -0,2 a 0,03;  $p = 0,17$ ), mientras que 1,8 mg de liraglutida consiguió un descenso estadísticamente superior (diferencia de tratamiento: -0,2%; IC del 95%, de -0,3 a -0,04;  $p = 0,007$ ). Lixisenatida provocó mayor disminución en el péptido C posprandial ( $p < 0,001$ ) sin diferencias en los valores de glucagón posprandial. La reducción del peso corporal fue numéricamente mayor con 1,8 mg de liraglutida en comparación con lixisenatida (-2,4 frente a -1,6 kg), pero esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0,07$ ). Hubo un descenso de 2,5 mmHg en la PAS con 1,8 mg de liraglutida, que permaneció sin cambios en los otros dos grupos.

Las conclusiones que pueden extraerse de estos estudios es que liraglutida tiene un efecto más prolongado sobre el receptor del GLP-1 que exenatida o lixisenatida, por lo que su efecto sobre la GPA, el HOMA y la HbA1c es mayor. Los dos ARGLP-1 de vida media corta muestran un efecto mantenido sobre el retraso en el vaciamiento gástrico en la comida en la cual se administran, por lo que el efecto sobre la GPP en esa comida es mayor que con liraglutida e independiente de la secreción posprandial de insulina,

pero el efecto sobre el perfil glucémico de 24 h es superior con liraglutida. Aunque en los dos ensayos en fase 3 se observaron algunas diferencias numéricas en la pérdida de peso con liraglutida en comparación con exenatida y lixisenatida, estas no fueron estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias en el efecto sobre la presión arterial.

### Eficacia de liraglutida frente a ARGLP-1 de vida media larga

Disponemos de 3 ensayos de fase 3 en que se compara liraglutida con ARGLP-1 de administración semanal: exenatida LAR, albiglutida y dulaglutida.

El estudio DURATION-6 fue un ensayo no enmascarado, de 26 semanas, en el cual se distribuyeron de manera aleatoria pacientes con DM2 mal controlada con antidiabéticos orales a recibir 1,8 mg de liraglutida una vez al día ( $n = 450$ ) o exenatida LAR una vez a la semana ( $n = 461$ )<sup>20</sup>. La HbA1c y el IMC basales medios para la población del estudio fueron 8,5% y 32,3 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Los pacientes tratados con liraglutida presentaron un descenso significativamente superior en la HbA1c (-1,48% frente a -1,28%, diferencia del tratamiento: 0,21%; IC del 95%, de 0,08 a 0,33), el peso corporal (-3,57 frente a -2,68 kg; diferencia del tratamiento: 0,90; IC del 95%, de 0,39 a 1,40) y en la GPA (-2,12 mmol/l frente a -1,76 mmol/l; diferencia del tratamiento: 0,36; IC del 95%, de 0,05 a 0,66). El 60% de pacientes tratados con liraglutida tenía la HbA1c < 7% al final del estudio frente al 53% con exenatida LAR ( $p = 0,0011$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la PAS, la PAD, los lípidos, la proteína C-reactiva, el péptido natriurético de tipo B (BNP) o la puntuación en cuestionarios de salud (*Diabetes Medication Satisfaction Tool* [DMSAT] y *Patient Mental Health* [PHQ-8]).

El estudio HARMONY-7 fue un ensayo aleatorizado, no enmascarado, de fase 3, de 32 semanas de duración, que comparó 1,8 mg de liraglutida al día ( $n = 408$ ) con 50 mg/semana de albiglutida ( $n = 404$ ) en pacientes con DM2 mal controlada con antidiabéticos orales<sup>21</sup>. La HbA1c y el IMC basales medios de la población del estudio fueron 8,2% y 32,8 kg/m<sup>2</sup> respectivamente. Liraglutida redujo la HbA1c -0,99% y albiglutida -0,78% (diferencia del tratamiento: 0,21; IC del 95%, de 0,08 a 0,34) aunque no se cumplió el criterio de no inferioridad de albiglutida. El 52% de pacientes tratados con liraglutida presentaban HbA1c < 7% al final del estudio frente al 42% con albiglutida ( $p = 0,0023$ ). Liraglutida consiguió mayor descenso de la GPA (-1,68 mmol/l frente a -1,22 mmol/l; diferencia del tratamiento: 0,46 mmol/l; IC del 95%, de 0,14 a 0,78) y el peso corporal (-2,19 frente a -0,64 kg; diferencia de tratamiento: 1,55; IC del 95%, de 1,05 a 2,06). No se encontraron diferencias en los cambios de la PAS, la PAD, el perfil lipídico o la puntuación en la escala de satisfacción con el tratamiento *Diabetes Medication Satisfaction questionnaire*.

El estudio AWARD-6 fue un ensayo clínico aleatorizado, no enmascarado, de 26 semanas de duración, en pacientes con DM2 mal controlada con metformina, que comparó 1,8 mg/día de liraglutida ( $n = 300$ ) con 1,5 mg/semana de dulaglutida ( $n = 299$ )<sup>22</sup>. La HbA1c y el IMC basales medios para la población del estudio fueron 8,1% y 33,5 kg/m<sup>2</sup>, respectiva-

mente. No hubo diferencias significativas en la reducción de HbA1c al final del estudio (-1,42% para dulaglutida y -1,36% para liraglutida; diferencia del tratamiento: -0,06%; IC del 95%, de -0,19 a 0,07). Al final del tratamiento, el 68% de los pacientes de cada grupo consiguieron una HbA1c < 7%. Liraglutida consiguió mayor descenso del peso que dulaglutida (-3,61 frente a -2,90 kg; diferencia del tratamiento: 0,71; IC del 95%, de 0,17 a 1,26). No hubo diferencias en el perfil glucémico de 7 puntos, la GPP, el HOMA B, la PAS, la PAD, el perfil lipídico o las puntuaciones de medidas de calidad de vida relacionada con la salud (*European quality of life 5 dimensions*, capacidad para llevar a cabo actividades físicas cotidianas e impacto del peso sobre la autopercepción).

Las conclusiones que pueden extraerse de estos estudios es que liraglutida muestra mayor eficacia en el descenso de la HbA1c y la GPA que exenatida LAR y albiglutida, sin apreciarse diferencias con dulaglutida. Liraglutida se ha mostrado superior a los tres ARGLP-1 semanales en la pérdida de peso. No se aprecian diferencias de liraglutida con los ARGLP-1 de vida media larga en el efecto sobre la PAS, la PAD, los lípidos o las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud.

### Seguridad de liraglutida frente a ARGLP-1

#### Tolerancia gastrointestinal

Durante el desarrollo clínico de los ARGLP-1, los efectos adversos comunicados más frecuentemente fueron gastrointestinales (GI). En el estudio LEAD-6, los efectos secundarios GI fueron similares en ambos grupos de tratamiento, pero las náuseas fueron menos persistentes con liraglutida (razón de tasas de incidencia: 0,448;  $p < 0,0001$ ), con una frecuencia de participantes con náuseas a las 26 semanas del 3% con liraglutida y del 9% con exenatida diaria. El 6,0% de pacientes con liraglutida experimentaron vómitos frente al 9,9% con exenatida diaria<sup>17</sup>. En el estudio LIRA-LIXI, la frecuencia de náuseas fue similar con liraglutida y lixisenatida. Hubo mayor frecuencia de vómitos con lixisenatida (8,9 frente a 6,9%), pero más diarrea con liraglutida (12,4 frente a 9,9%)<sup>19</sup>. Este patrón de efectos adversos GI se observó también en uno de los estudios farmacodinámicos de liraglutida frente a lixisenatida<sup>23</sup>. En el otro estudio farmacodinámico en que se comparaban lixisenatida y liraglutida, 1,2 y 1,8 mg, la frecuencia de náuseas fue 18,8, 17,0, y 23,4%; la proporción de pacientes con vómitos fue 10,4, 4,3, y 10,6%, y la frecuencia de diarrea, 6,3, 8,5, y 10,6%, respectivamente. Hubo mayor proporción de pacientes con estreñimiento en ambos grupos de liraglutida en comparación con lixisenatida<sup>24</sup>.

En el estudio DURATION-6, los efectos adversos GI fueron más frecuentes con liraglutida que con exenatida LAR: náuseas (21 frente a 9% con exenatida LAR), diarrea (13 frente a 6%) y vómitos (11 frente a 4%). En ambos grupos se observó una atenuación de los síntomas con el tiempo<sup>20</sup>. En el estudio HARMONY-7 hubo mayor frecuencia de náuseas y vómitos en el grupo de liraglutida que en el de albiglutida (29,2 frente a 9,9% y 9,3 frente a 5,0%, respectivamente); la frecuencia de diarrea fue ligeramente superior en el grupo de albiglutida<sup>21</sup>. El estudio AWARD-6 no mostró diferencias en efectos adversos GI entre dulaglutida y liraglutida. La frecuencia de náuseas en ambos grupos alcanzó su punto máximo en la primera semana, descendiendo gradualmente<sup>22</sup>.

### Frecuencia cardíaca

Los ARGLP-1 de vida media larga se asocian con pequeños incrementos (2-4 latidos por minuto [lpm]) en la frecuencia cardíaca (FC). Se desconoce si este aumento es secundario a una reducción en la presión arterial o el resultado de otros mecanismos, como la acción directa del fármaco sobre los receptores del GLP-1 en el nodo sinusal o por estimulación del sistema nervioso simpático. En el estudio LEAD-6 hubo mayor incremento de la FC con liraglutida que con exenatida diaria (3,28 frente a 0,69 lpm)<sup>17</sup>. En el estudio LIRA-LIXI, liraglutida aumentó la FC 3,6 lpm respecto a lixisenatida<sup>19</sup>. En los 2 estudios de farmacodinamia también se observó un incremento de la FC mayor con liraglutida que con lixisenatida<sup>23,24</sup>. En el estudio HARMONY-7, liraglutida incrementó la FC 3 lpm a las 32 semanas frente a 1 lpm con albiglutida<sup>21</sup>. Finalmente, el estudio AWARD-6 mostró un incremento similar en la FC con liraglutida y dulaglutida (3,1 frente a 2,4 lpm)<sup>22</sup>.

Este discreto aumento de la FC en teoría podría tener un efecto cardiovascular no deseable. En el momento actual están en curso o han finalizado diversos ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados con ARGLP-1 en pacientes de alto riesgo o con enfermedad cardiovascular establecida, con el objetivo de demostrar la hipótesis primaria de no inferioridad frente a placebo en términos de riesgo cardiovascular y, en un segundo paso, demostrar la superioridad (esto es, disminución del riesgo cardiovascular): estudios ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (sema-glutida), EXSCEL (exenatida LAR), REWIND (dulaglutida) y HARMONY OUTCOMES (albiglutida). En el estudio ELIXA, llevado a cabo en pacientes con DM2 y síndrome coronario agudo reciente, la adición de lixisenatida no aumentó el riesgo de morbilidad cardiovascular en comparación con placebo<sup>25</sup>. Recientemente se han presentado los resultados del estudio de riesgo cardiovascular LEADER<sup>26</sup> donde el objetivo compuesto primario fue la reducción de la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal crónica o alto riesgo cardiovascular.

### Pancreatitis

La posibilidad de una asociación causal entre los ARGLP-1 y efectos adversos pancreáticos está siendo evaluada en los ensayos de seguridad cardiovascular en marcha. Los resultados del estudio ELIXA y del estudio LEADER no han mostrado un incremento en la incidencia de pancreatitis aguda con lixisenatida o liraglutida<sup>25,26</sup>. En los estudios comparativos directos entre liraglutida y otros ARGLP-1, la incidencia de pancreatitis aguda fue muy baja y no hubo diferencias entre los tratamientos<sup>7</sup>. En 2 estudios frente a lixisenatida, hubo mayor incremento de lipasa pancreática con liraglutida<sup>19,24</sup>. No se observaron diferencias en las variaciones de lipasa en los estudios comparativos con exenatida LAR, albiglutida o dulaglutida<sup>20-22</sup>. La elevación de lipasa sérica no ha sido predictiva de episodios de pancreatitis aguda en los estudios con ARGLP-1.

### Seguridad tiroidea

En modelos murinos, los ARGLP-1 provocan un aumento de liberación de calcitonina e incrementan el riesgo de tumores

de células C de tiroides, pero no hay evidencia de una relación causal entre estos fármacos y tumores tiroideos en los seres humanos, probablemente por una baja densidad de receptores del GLP-1 en las células C humanas. En los estudios comparativos directos entre liraglutida y otros ARGLP-1 no se han observado incrementos de calcitonina ni aumento en la incidencia de tumores tiroideos<sup>7</sup>.

### Reacciones locales

En el estudio DURATION-6, las reacciones locales en el sitio de la inyección fueron más frecuentes con exenatida LAR que con liraglutida, incluyendo formación de nódulos (4 frente a 0%)<sup>20</sup>. En el estudio HARMONY-7, las reacciones en el sitio de inyección fueron más frecuentes en el grupo de albiglutida (12,9%) frente a liraglutida (5,4%)<sup>21</sup>, mientras que el estudio AWARD-6 no mostró diferencias entre liraglutida y dulaglutida en la proporción de pacientes con reacciones en el punto de inyección<sup>22</sup>.

### Inmunogenicidad

No hay datos sobre el porcentaje de pacientes que desarrollan anticuerpos frente a los ARGLP-1 en los estudios comparativos directos con liraglutida. Como se ha indicado previamente, los incretinomiméticos presentaron mayor respuesta inmunogénica en los programas de desarrollo clínico que los análogos del GLP-1 humano como liraglutida.

Puede concluirse, tras revisar la seguridad y tolerabilidad de los ARGLP-1 en estudios comparativos directos, que liraglutida muestra menor frecuencia de vómitos que exenatida diaria y lixisenatida, similar a dulaglutida, y mayor que exenatida LAR y albiglutida. La incidencia de diarrea es mayor que con lixisenatida y exenatida LAR, pero similar a la del resto de ARGLP-1. Las reacciones locales en el punto de inyección con liraglutida son menos frecuentes que con exenatida LAR o albiglutida. Liraglutida provoca mayores aumentos en la FC que los ARGLP-1 de vida media corta o que albiglutida, pero parece que los resultados del estudio LEADER descartan que este efecto pueda tener un impacto cardiovascular negativo. Finalmente, aunque liraglutida aumenta los valores de lipasa en mayor proporción que lixisenatida, este efecto no parece que sea predictivo de mayor frecuencia de pancreatitis aguda.

### Experiencia en la vida real con liraglutida frente a otros ARGLP-1

En mi opinión, los ARGLP-1 deben posicionarse en segundo escalón terapéutico tras metformina en la mayoría de pacientes con DM2, especialmente cuando presentan aumento de la grasa visceral y complicaciones metabólicas y/o mecánicas por el exceso de peso, como síndrome metabólico, alto riesgo cardiovascular, apnea del sueño, hipoventilación, artrosis o esteatosis hepática<sup>27</sup>. Liraglutida ha mostrado en los ensayos clínicos comparativos directos superioridad o no inferioridad frente a otros ARGLP-1 en el descenso de la HbA1c y un efecto similar o superior sobre el peso, con un buen perfil de seguridad, datos que le han situado como el ARGLP-1 de referencia en el momento actual<sup>5</sup>.

Es aconsejable un inicio temprano de los ARGLP-1 en el tratamiento de pacientes con DM2, como sugieren los resultados de un estudio observacional prospectivo realizado por nuestro grupo, donde un menor tiempo de evolución de la DM2 fue predictivo de mejor respuesta glucémica en 278 pacientes tratados con los ARGLP-1 exenatida dos veces al día o liraglutida. Por cada 10 años de evolución de la enfermedad puede esperarse una respuesta en la HbA1c (ajustada por variables de confusión) de 0,3 puntos inferior a los 12 meses de tratamiento con el ARGLP-1<sup>28</sup>. Sin embargo, liraglutida también puede ser eficaz en fases avanzadas de la enfermedad. En un estudio retrospectivo realizado en nuestro centro, 15 pacientes con obesidad mórbida, a los cuales se les realizó cirugía bariátrica y con persistencia de la DM2 tras la cirugía, fueron tratados con liraglutida durante 2 años<sup>29</sup>. La mediana del tiempo de evolución de la DM en este grupo era de 10,3 años. El descenso de peso y de la HbA1c a los 2 años en esta cohorte fue similar al observado en pacientes con DM2 no intervenidos tratados con liraglutida, que presentaron, además, buena tolerancia y menor frecuencia de retiradas del tratamiento que el grupo no quirúrgico.

En un estudio observacional de 52 semanas en pacientes con DM2 tratados con exenatida diaria ( $n = 116$ ) o liraglutida ( $n = 162$ ), la HbA1c bajó de 7,46 a 6,96% en el grupo de exenatida y de 7,42 a 6,89% en el grupo de liraglutida<sup>30</sup>. El peso se redujo de 106,5 a 100,2 kg con exenatida y de 104,4 a 96,8 kg con liraglutida. La reducción de la HbA1c y del peso fue considerable en ambos grupos. Hubo mayor frecuencia de retirada del tratamiento en el grupo de exenatida que con liraglutida, por todas las causas (42,2 frente a 21,6%) y por vómitos (14,7 frente a 6,2%). Los pacientes tratados con liraglutida incrementaron su filtrado glomerular estimado a las 52 semanas, mientras que no se observaron cambios significativos con exenatida. Hay que reseñar que un bajo filtrado glomerular fue pronóstico de retirada de liraglutida por todas las causas y por efectos adversos GI.

La seguridad cardiovascular de los ARGLP-1 fue estudiada por nuestro grupo en un estudio retrospectivo de una cohorte de 332 pacientes con DM2 tratados con tres ARGLP-1: exenatida 2 veces al día, liraglutida y exenatida LAR<sup>31</sup>. El objetivo era estimar la tasa de incidencia de arritmias e insuficiencia cardíaca con cada uno de los fármacos. La mediana de seguimiento fue 17,4 meses. La HbA1c bajó a los 12 meses en la cohorte global de 7,5 a 6,9% y el peso de 104,9 a 98,1 kg, ambos descensos estadísticamente significativos. La FC se incrementó 2,5 y 1,5 lpm a los 3 y 6 meses, respectivamente. La incidencia de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca con los tres ARGLP-1 fue inferior a la publicada en pacientes diabéticos. Tras ajuste multivariado, no se observaron diferencias considerables en la incidencia de arritmias o insuficiencia cardíaca entre los 3 fármacos. En este estudio hubo más retiradas del tratamiento con exenatida diaria (47,4%) que con liraglutida (21,6%) o exenatida LAR (20,4%).

En conclusión, nuestros datos de vida real confirman la efectividad de liraglutida en la reducción de la HbA1c y el peso, con mejor tolerabilidad GI que exenatida diaria y similar frecuencia de retiradas que exenatida LAR. Además, hemos observado un efecto nefroprotector con liraglutida superior a exenatida que debe ser confirmado en ensayos clínicos diseñados con este objetivo. A pesar del modesto

incremento en la FC inducido por liraglutida, no hemos observado diferencias en la incidencia de arritmias o insuficiencia cardíaca en comparación con un agonista de vida media corta como exenatida diaria u otro de vida media larga como exenatida LAR. Aunque liraglutida tiene mejor respuesta glucémica media en pacientes con un tiempo corto de evolución de la DM2, también es efectiva en pacientes más complejos, como aquellos intervenidos de cirugía bariátrica/metabólica con persistencia posquirúrgica de la DM2.

## Conclusiones

Los ARGLP-1 son un grupo farmacológico que induce un beneficio global sobre múltiples factores de riesgo cardiovascular del paciente con DM2. Los ensayos clínicos comparativos han demostrado que todos los ARGLP-1 son eficaces en la mejoría del control glucémico del paciente con DM2. Sin embargo, existen diferencias en la magnitud del efecto sobre la HbA1C y el peso, así como en la frecuencia y gravedad de los efectos adversos. Tras la revisión de estos estudios comparativos, puede concluirse que liraglutida tiene mayor efecto sobre la GPA, el HOMA y la HbA1c que los ARGLP-1 de vida media corta, mientras que estos muestran un efecto superior sobre la GPP en la comida en que se administran. No se observan diferencias en el descenso del peso ni sobre la presión arterial. Además, liraglutida muestra mayor eficacia en el descenso de la HbA1c y la GPA que exenatida LAR y albiglutida, sin apreciarse diferencias con dulaglutida. Liraglutida se ha mostrado superior a los tres ARGLP-1 semanales en la pérdida de peso, pero no se aprecian diferencias en el efecto sobre la presión arterial, los lípidos o las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud. Liraglutida muestra menor frecuencia de vómitos que exenatida diaria y lixisenatida, similar a dulaglutida y mayor que exenatida LAR y albiglutida. La incidencia de diarrea con liraglutida es mayor que con lixisenatida y exenatida LAR, pero similar al resto de ARGLP-1. Las reacciones locales en el punto de inyección con liraglutida son menos frecuentes que con exenatida LAR o albiglutida. Finalmente, liraglutida provoca mayores aumentos en la FC que los ARGLP-1 de vida media corta o que albiglutida.

Liraglutida es el análogo del GLP-1 humano del cual se tiene mayor experiencia en el mundo y es el ARGLP-1 de referencia en el momento actual, especialmente tras los resultados del estudio LEADER<sup>26</sup>. Mi experiencia con liraglutida en la práctica clínica habitual corrobora los resultados de los ensayos clínicos y amplía el espectro de posibilidades de indicación, como la nefroprotección o el manejo de la DM2 tras cirugía bariátrica.

## Conflicto de intereses

Juan José Gorgojo-Martínez declara que ha recibido honorarios en los últimos 5 años por conferencias, actividades formativas, asesorías científicas y trabajos de investigación de las siguientes empresas farmacéuticas: Abbott, Almirall, Astra Zeneca, Boehringer, Esteve, Ferrer, Janssen, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche y Sanofi.

## Bibliografía

1. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29:46-52.
2. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17:819-37.
3. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:728-42.
4. Cho YM, Merchant CE, Kieffer TJ. Targeting the glucagon receptor family for diabetes and obesity therapy. *Pharmacol Ther*. 2012;135:247-78.
5. Gorgojo-Martínez JJ. Nuevos fármacos antidiabéticos: avanzando hacia el control integral de la diabetes. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2014;31:45-57.
6. Araújo F, Fonte P, Santos HA, Sarmento B. Oral delivery of glucagon-like peptide-1 and analogs: alternatives for diabetes control? *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:1486-97.
7. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:317-32.
8. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterisation of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom: further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*. 1992;267:7402-5.
9. McCormack PL. Exenatide twice daily: a review of its use in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014;74:325-51.
10. Wysham C, Grimm M, Chen S. Once weekly exenatide: efficacy, tolerability and place in therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:871-81.
11. Bolli GB, Owens DR. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist: efficacy, safety and clinical implications for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:588-601.
12. Scott LJ. Liraglutide: a review of its use in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014;74:2161-74.
13. Davis PN, Ndefo UA, Oliver A, Payton E. Albiglutide: A once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist for type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72:1097-103.
14. Sanford M. Dulaglutide: first global approval. *Drugs*. 2014;74:2097-103.
15. Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:77-82.
16. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6:19-28.
17. 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 randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374:39-47.
18. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang CT, Xu Y, et al. Liraglutide effect action in diabetes-6 study group. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care*. 2010;33:1300-3.
19. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Caériou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: An 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2016. pii:dc152479. [Epub ahead of print]
20. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, 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.
21. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al; HARMONY 7 study group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:289-97.
22. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González 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 randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384:1349-57.
23. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:642-9.
24. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: A randomized, open-label trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1263-73.
25. 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.
26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
27. Gorgojo-Martínez JJ, Palomares-Ortega R. ¿A quién y cuándo plantear el tratamiento con liraglutida? *Endocrinol Nutr*. 2013;60 Supl 2:15-20.
28. Gorgojo Martínez JJ, Feo-Ortego G, Serrano-Moreno C. El tiempo de evolución de la diabetes tipo 2 es un factor predictivo de respuesta glucémica tras 1 año de tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(Espec Cong):78.
29. Gorgojo Martínez JJ, Feo-Ortego 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. pii: S1550-7289(16)00058-7. doi: 10.1016/j.sord.2016.02.013. [Epub ahead of print]
30. Gorgojo Martínez JJ, Serrano-Moreno C, Feo-Ortego G. Effect of renal impairment on the effectiveness and safety of two glp-1 receptor agonists, exenatide, and liraglutide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64 Suppl 1:A152.
31. Serrano-Moreno C, Feo-Ortego G, Gorgojo Martínez JJ. Incidencia de arritmias e insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con tres agonistas del receptor de GLP-1 con diferente perfil farmacocinético. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(Espec Cong):11.