



Revisión

Impacto del tratamiento antidiabético con fármacos agonistas del receptor de péptido de tipo 1 similar al glucagón en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Miguel Camafort-Babkowski

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Instituto Clínico de Medicina y Dermatología, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de noviembre de 2012

Aceptado el 8 de noviembre de 2012

On-line el 18 de enero de 2013

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 2

Péptido tipo 1 similar al glucagón

Riesgo cardiovascular

Los fármacos antidiabéticos tienen, además de su conocido efecto hipoglucemiante, diferentes efectos sobre el resto de los factores de riesgo cardiovascular asociados a diabetes mellitus. Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico de la diabetes mellitus de tipo 2 los agonistas del receptor del *glucagon-like peptide-1* (AR-GLP-1, «péptido tipo 1 similar al glucagón»). El objetivo de este trabajo es resumir la evidencia disponible sobre el efecto de los AR-GLP-1 en diferentes factores de riesgo cardiovascular, mediado tanto por el efecto hipoglucemiante de los AR-GLP-1 como por su efecto sobre los demás factores de riesgo cardiovascular (control del peso, presión arterial, perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular). Además, se presenta la incipiente evidencia con respecto al impacto que el tratamiento con AR-GLP-1 pudiera tener en la reducción de los episodios cardiovasculares y los estudios que hay actualmente en marcha para abordar este aspecto.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Impact of anti-diabetic therapy based on glucagon-like peptide-1 receptor agonists on the cardiovascular risk of patients with type 2 diabetes mellitus

ABSTRACT

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus

Glucagon-like peptide-1

Cardiovascular risk

Anti-diabetic drugs have, in addition to their well-known glucose lowering-effect, different effects in the rest of cardiovascular factors that are associated with diabetes mellitus. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists have recently been incorporated to the therapeutic arsenal of type 2 diabetes mellitus. The objective of this review is to summarize the available evidence on the effect of the GLP-1 receptor agonists on different cardiovascular risk factors, mediated by the effect of GLP-1 receptor agonists on the control of hyperglycaemia and the GLP-1 receptor agonists effect on other cardiovascular risk factors (weight control, blood pressure control, lipid profile and all other cardiovascular risk biomarkers). In addition, we present the emerging evidence with regards to the impact that GLP-1 receptor agonists therapy could have in the reduction of cardiovascular events and the currently ongoing studies addressing this issue.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 2 se define clásicamente por un incremento de los valores plasmáticos de glucosa en sangre, que son causados por una resistencia a la acción de la insulina. Por motivos fisiopatológicos, dicha situación se asocia necesariamente a otros factores de riesgo cardiovascular, como son la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia¹. Esta asociación resulta en un

incremento del riesgo de padecer episodios cardiovasculares en los pacientes diabéticos.

Por otro lado, la eficacia de los fármacos antidiabéticos se ha medido clásicamente por su efecto en el control glucémico, respecto al cual las diferencias entre diferentes grupos de fármacos son poco relevantes. Sin embargo, cualquier fármaco antidiabético tiene, además de los efectos hipoglucemiantes, diferentes efectos sobre el resto de los factores de riesgo cardiovascular, pudiendo mejorar o empeorar su control. Por tanto, muy probablemente sus características diferenciales con respecto a sus efectos sobre el riesgo cardiovascular radiquen en el efecto que producen los

Correo electrónico: camafort@clinic.ub.es

diferentes grupos de fármacos en cada uno de los factores de riesgo, que es diferente entre ellos, además de en su efecto hipoglucemiante, que está presente en todos y cada uno de ellos por definición. Estos pueden ser favorables, como por ejemplo la pérdida de peso o la disminución de las cifras de presión arterial, o deletéreos, como en el caso de las tiazolidinedionas y su conocido efecto de aumento de peso por retención líquida.

De entre todos los antidiabéticos, uno de los últimos en incorporarse al arsenal terapéutico han sido los llamados incretínicos. Dichos fármacos basan su efecto en el de las incretinas, que como es bien conocido son hormonas segregadas por las células enteroendocrinas del intestino en respuesta a la elevación de la glucosa después de la ingesta, estimulando la secreción de insulina e inhibiendo la secreción de glucagón. Se sabe, además, que este efecto está alterado en pacientes con diabetes mellitus^{2,3}. El *glucagon-like peptide-1* (GLP-1, «péptido tipo 1 similar al glucagón») es una incretina que posee diferentes efectos. Por un lado, actúa mediante la interacción con receptores específicos de membrana (receptor GLP-1), estimulando la secreción de insulina dependiente de la glucosa por parte de los islotes pancreáticos, ayudando a una mejor homeostasis de la glucosa y reduciendo la velocidad de absorción de los nutrientes. Por otro lado, activa vías neuronales específicas en el sistema nervioso central que tienen un efecto positivo sobre el apetito, reduciendo la ingesta e induciendo pérdida de peso^{3,4}. La utilización de GLP-1 como fármaco tiene unos efectos terapéuticos limitados, ya que la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DDP-4) lo degrada rápidamente tras su administración por infusión intravenosa. Para poder utilizar tratamientos basados en GLP-1 y compensar su corta vida media, se han desarrollado fármacos que consiguen aumentar los efectos de GLP-1 por medio de 2

estrategias: mediante la inhibición de la enzima DDP-4 (los llamados inhibidores de DDP-4) o mediante el desarrollo de fármacos que estimulen el receptor de GLP-1, ya sean derivados de GLP-1 nativo mediante la adición de un ácido graso como liraglutida, o bien fármacos desarrollados a partir de exendina, que es una sustancia similar en un 70% a GLP-1. En ambos casos su naturaleza química les permite ser resistentes a la enzima DDP-4^{5,6}. En dichos fármacos, la estimulación de la secreción de insulina y la inhibición de la secreción de glucagón dependen de la concentración de glucosa, lo cual les confiere un riesgo bajo de hipoglucemia^{7,8}. Además, el hecho de que la diana terapéutica de los agonistas del receptor de GLP-1 (AR-GLP-1) se expresen no solo en los islotes del páncreas, sino también en tejido extrapancreático (riñón, pulmón, endotelio y determinadas localizaciones del sistema nervioso central y periférico), confiere a los AR-GLP-1 un valor añadido, mas allá del control glucémico, por su potencial beneficio mediado por su actividad extrapancreática (fig. 1)^{3,4}.

Tanto el propio control glucémico proporcionado por los AR-GLP-1, como los efectos secundarios positivos asociados a los mismos, como son el riesgo bajo de hipoglucemia (que redundará en una mayor adherencia al tratamiento y un mejor control glucémico) o la reducción de peso, podrían mejorar el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos^{9,10}. El objetivo de este trabajo es resumir la evidencia proporcionada por estudios clínicos sobre el efecto de los AR-GLP-1 en cada uno de los factores de riesgo cardiovascular. Para ello revisaremos en primer lugar el papel de estos fármacos sobre el control de factores de riesgo cardiovascular mediado tanto por su efecto pancreático (control de la hiperglucemia) como por los extrapancreáticos (control del peso, presión arterial, el perfil lipídico y marcadores de riesgo cardiovascular). Finalmente revisaremos el impacto que el

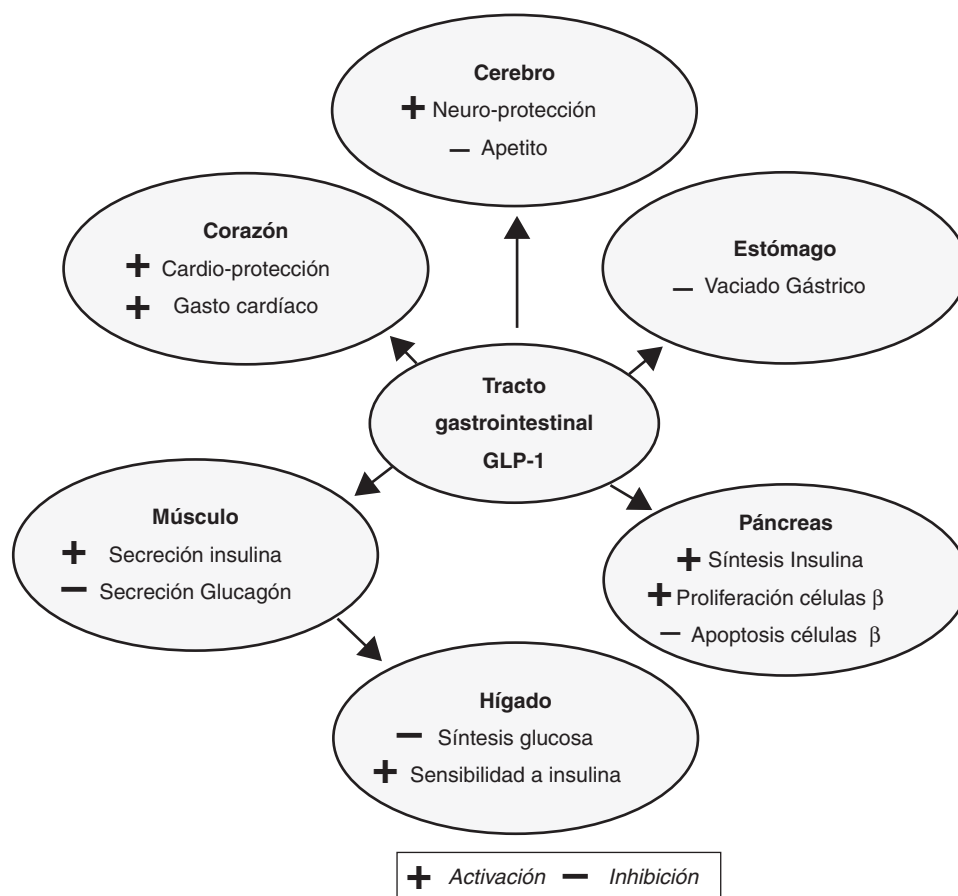


Figura 1. Actividad extrapancreática de péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1).

tratamiento con AR-GLP-1 pudiera tener en la reducción de los episodios cardiovasculares, la incipiente evidencia al respecto y los estudios actualmente en marcha para evaluar este aspecto.

Control de la hiperglucemia

En el desarrollo clínico tanto de exenatida como de liraglutida quedó demostrada su capacidad para reducir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})^{11,12}, motivo por el cual fueron autorizados por la Agencia Europea del Medicamento en 2006 y en 2009, respectivamente^{13,14}, para su utilización, en combinación con otros antidiabéticos, para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no alcancen un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de los antidiabéticos de primera línea (en términos generales, metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas).

La evidencia proporcionada por los metaanálisis de los ensayos clínicos con los AR-GLP-1¹⁵⁻²³ pone de manifiesto que estos contribuyen a mejorar el control glucémico cuando se añaden a otros antidiabéticos (tabla 1). Cuando se comparan con el otro grupo de fármacos basado en el sistema de incretinas, los inhibidores de la DDP-4, los AR-GLP-1 se asocian a una mayor reducción de la HbA_{1c}, tanto en los metaanálisis (tabla 1) como en los ensayos clínicos individuales²¹. Al comparar los diferentes AR-GLP-1 entre sí, se obtuvo un mayor control glucémico con liraglutida (dosis de 1,8 mg una vez/24 h) que con exenatida (10 µg 2 veces/24 h) (diferencia media del cambio de HbA_{1c} =

-0,33%, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] -0,47 a -0,18)²⁴. El control glucémico fue también superior con exenatida a dosis de 2 mg una vez/semana, que con exenatida a dosis de 10 µg 2 veces/24 h (diferencia media del cambio de HbA_{1c} = -0,40%, IC 95% -0,54 a -0,12)²⁵ y similar entre las diferentes dosis de liraglutida (diferencia media del cambio de HbA_{1c} = 0,10%, IC 95% -0,03 a 0,23)²¹.

En el análisis principal del trabajo de Liu et al.¹⁸, además de las comparaciones directas presentadas en la tabla 1, se realizaron comparaciones indirectas entre antidiabéticos que no habían sido directamente comparados en los ensayos clínicos identificados. Este análisis situó a los AR-GLP-1 en el tercer lugar en el ranking de antidiabéticos que obtienen una mayor reducción de la HbA_{1c}, detrás de la insulina bifásica y la insulina basal¹⁸. En esta revisión se identificaron también ensayos clínicos individuales que no fueron objeto de metaanálisis, pero en los que se observó que los AR-GLP-1 reducen de forma significativa la HbA_{1c} frente a placebo (diferencia media del cambio de HbA_{1c} = -0,80%, IC 95% -0,98 a -0,63), frente a inhibidores de la DDP-4 (diferencia media del cambio de HbA_{1c} = -0,55%, IC 95% -0,70 a -0,41) y tiazolidinedionas (diferencia media del cambio de HbA_{1c} = -0,3%, IC 95% -0,6 a -0,1)¹⁸.

Así pues, y en términos generales, cuando se añaden al tratamiento antidiabético preexistente, los AR-GLP-1 reducen la HbA_{1c} en un intervalo de 0,7 a 1,25% (tabla 1). Cuando se realizan comparaciones dentro del grupo de fármacos involucrados en el sistema incretina, se alcanza una mayor reducción de HbA_{1c} con AR-GLP-1 que con inhibidores de la DDP-4. A su vez, los AR-GLP de

Tabla 1

Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con agonistas del receptor de péptido tipo 1 similar al glucagón: resultados en la reducción de hemoglobina glucosilada

Autor, año (población; N ^a)	Variable principal	Intervención	Diferencia media de la variable principal. Grupo referencia (N ^b): estimación puntual combinada (IC 95%) [heterogeneidad]
Deacon et al., 2012 ¹⁵ (DM2; 2.061)	Δ HbA _{1c} (%) (16-30 sem)	AR-GLP-1 (acción corta) ^c AR-GLP-1 (acción larga) ^d	Placebo (2): -0,7 (-0,9 a -0,50) [ND] SU (2): -0,1 (-0,6 a 0,50) [ND] I-DDP-4 (2): -0,5 (-0,8 a -0,2) SU (2): -0,1 (-0,2 a 0,00) [ND]
Esposito et al., 2011 ¹⁶ (DM2; 9.771)	Δ HbA _{1c} (%) (≥ 12 sem)	EXA (10 µg × 2/24 h) LIRA	Placebo (ND): -0,89 (-1,02 a -0,76) [ND] Comparadores activos (ND): -0,19 (-0,17 a 0,54) [ND] Placebo (ND): -1,25 (-1,62 a -0,88) [ND] Comparadores activos (ND): -0,42 (-0,70 a -0,14) [ND]
Gross et al., 2011 ¹⁷ (DM2; 2.486)	Δ HbA _{1c} (%) (24-52 sem)	AR-GLP-1	Placebo (2): -1,04 (-1,24 a -0,85) [ND] Insulina (3): 0,10 (-0,28 a 0,42) [ND] SU (3): -0,0 (-0,12 a 0,12) [ND]
Liu et al., 2012 ¹⁸ (DM2; 1.280)	Δ HbA _{1c} (%) (16-52 sem)	AR-GLP-1 Insulina basal	AR-GLP-1 (2): -0,01 (-0,26 a 0,27) [ND] I-DDP-4 (2): -0,42 (-0,54 a -0,3) [ND] TZD (2): -0,41 (-0,81 a -0,02) [ND] SU (4): -0,23 (-0,58 a 0,12) [ND] Insulina (6): -0,06 (-0,18 a -0,06) [ND] Placebo (9): -0,86 (-1,25 a -0,46) [ND]
Monami et al., 2012 ¹⁹ (DM2; ND)	Δ HbA _{1c} (%) (a las 24 sem)	AR-GLP-1	AR-GLP-1 ^c (3): -0,47 (-0,69 a -0,25) [I ² = 4,3%] I-DDP-4 (2): -0,60 (-0,75 a -0,45) [I ² = 0,0%] Placebo (6): -0,92 (-1,14 a -0,70) [I ² = 81%] BIAsp (2): 0,41 (-0,72 a 1,55) [I ² = 96%] I Glar (3): -0,01 (-0,15 a 0,14) [I ² = 0%] Placebo (4): -1,14 (-1,30 a -0,98) [I ² = 37%] Placebo (4) = -1,15 (-1,33 a -0,96) [I ² = 32%] LIRA 1,8 mg (3): 0,10 (-0,03 a 0,23) [I ² = 29%] Global (18): -0,63 (-0,80 a -0,46) [ND]
Pinelli y Hurren, 2011 ²⁰ (DM2; 1.777)	Δ HbA _{1c} (%) (≥ 24 sem)	AR-GLP-1 ^d	Insulina (8): -0,14 (-0,27 a -0,02) [I ² = 62%]
Shyangdan et al., 2010 ²¹ (DM2; ND)	Δ HbA _{1c} (%) (12-52 sem)	EXA (10 µg × 2/24 h) LIRA 1,8 mg LIRA 1,2 mg	
Viltsboll et al., 2012 ²² (sobrepeso y DM2; 5.415)	Δ HbA _{1c} (%) a las 20 sem	AR-GLP-1	
Wang et al., 2011 ²³ (DM2; 2.730)	Δ HbA _{1c} (%) (≥ 16 sem)	AR-GLP-1	

Δ: cambio; AR-GLP-1: agonistas del receptor de péptido tipo 1 similar al glucagón; BIAsp: insulina aspart bifásica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EXA: exenatida; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; I-DDP-4: inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4; IGLar: insulina glargina; IMC: índice de masa corporal; LIRA: liraglutida; ND: no disponible; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas.

^a Número de sujetos.

^b Número de estudios con AR-GLP-1 incluidos en el análisis combinado (es posible que se identificaran más ensayos en la revisión sistemática, pero en esta tabla solo se han resumido los resultados de las estimaciones puntuales combinadas de 2 o más ensayos).

^c AR-GLP-1 de acción corta (exenatida 10 µg 2 veces al día).

^d AR-GLP-1 de acción prolongada (exenatida 2 mg una vez a la semana; liraglutida 1,2 o 1,8 mg una vez al día).

acción prolongada (liraglutida 1,2 o 1,8 mg una vez al día o exenatida 2 mg una vez a la semana) proporcionan un mayor control glucémico que los AR-GLP-1 de acción corta (exenatida 10 µg 2 veces al día).

Reducción del peso

Uno de los efectos no hipoglucemiantes más importantes de los fármacos AR-GLP-1 se da sobre el peso. En la **tabla 2** se resumen los metaanálisis de los ensayos clínicos de liraglutida y exenatida en los cuales se recogió como objetivo secundario la magnitud de la reducción del peso o del índice de masa corporal y se pudieron combinar los resultados obtenidos al respecto^{16,17,19-22}. Cabe resaltar el hecho de que la reducción de peso asociada a AR-GLP-1 podría alcanzar los 1,9 kg frente a placebo (**tabla 2**). En comparación con los inhibidores de la DDP-4, los AR-GLP-1 consiguen una reducción del peso que podría llegar a los 3 kg y, frente a insulinas, se alcanzarían diferencias de 5 kg (**tabla 2**). No obstante, los resultados de estos metaanálisis hay que considerarlos con cautela, dado que la heterogeneidad entre estudios fue elevada en la mayor parte de ellos ($I^2 > 50\%$), seguramente por el hecho de que el peso se recogió como un objetivo secundario en estos ensayos clínicos.

En la **tabla 2** se representan las comparaciones directas con respecto a placebo y comparadores activos. Cuando se realizan comparaciones indirectas, se demuestra que los AR-GLP-1, seguidos de los inhibidores de la alfa-glucosidasa, se asocian a una mayor pérdida de peso^{17,18}. Por el contrario, antidiabéticos

como las sulfonilureas, glinidas, tiazolidinedionas, insulina basal e insulina bifásica se asocian a un incremento del peso^{17,18}.

El mecanismo que explicaría la reducción del peso asociada a AR-GLP-1 no se conoce bien. Sin embargo, es conocido que GLP-1, a concentraciones bajas, tiene efectos en el metabolismo de la insulina y el glucagón, y a concentraciones más elevadas retrasa el vaciado gástrico y aumenta la sensación de saciedad¹⁰. Por tanto, en un principio se pensó que la reducción del peso producida por AR-GLP-1 podría estar relacionada con el retraso del vaciado gástrico y el aumento de la sensación de saciedad mediado por concentraciones elevadas de GLP-1¹⁰. Según un trabajo reciente, parece ser que es la regulación de las señales del apetito en el cerebro, y no el vaciado gástrico, el principal mecanismo por el cual liraglutida reduce el peso²⁶.

Existen datos suficientes que demuestran que los AR-GLP-1 proporcionan una mayor reducción de peso que otros antidiabéticos. De hecho, la mayoría de los antidiabéticos se asocian a un incremento de peso, excepto los inhibidores de la DDP-4 o la metformina, que tienen un efecto neutro sobre el mismo, no produciendo ninguna ganancia¹. La reducción de peso observada con AR-GLP-1 frente al efecto neutro de los inhibidores de la DDP-4 podría explicarse por el hecho de que el aumento de valores de GLP-1 mediado por los inhibidores de la DDP-4 se obtiene de forma indirecta y, por tanto, no alcanza los niveles necesarios para conseguir activar los mecanismos relacionados con la reducción del peso^{10,27}. Por otro lado, la pérdida de peso producida por los AR-GLP-1 parece ser independiente de las náuseas asociadas al tratamiento con estos y no parecen existir diferencias entre liraglutida y exenatida en cuanto a la reducción de peso²¹.

Tabla 2

Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con agonistas del receptor de péptido tipo 1 similar al glucagón: resultados sobre el peso

Autor, año (población; N ^a)	Variable principal	Intervención	Diferencia media de la variable principal. Grupo referencia (N ^b): estimación puntual combinada (IC 95%) [heterogeneidad]
Esposito et al., 2011 ¹⁶ (DM2; 9.771)	Δ peso (kg) (≥ 12 sem)	EXA (10 µg \times 2/24 h)	Placebo (ND): -1,41 (-2,0 a -0,81) [ND] Comparadores activos (ND): -4,71 (-7,7 a -1,7) [ND]
		EXA (2 mg \times 1/sem)	Comparadores activos (ND): -2,67 (-6,6 a 0,93) [ND]
		LIRA	Placebo (ND): -1,32 (-2,42 a -0,22) [ND] Comparadores activos (ND): -2,61 (-3,88 a -1,32) [ND]
Gross et al., 2011 ¹⁷ (DM2; 2.486)	Δ peso (kg) (24-52 sem)	AR-GLP-1	Placebo (2): -1,40 (-2,90 a 0,08) [ND] Insulina (3): -4,99 (-5,80 a -4,18) [ND]
Monami et al., 2012 ¹⁹ (DM2; ND)	Δ IMC (kg/m ²) a los 12 meses	AR-GLP-1	Global (6): -1,9 (-3,0 a -0,8) [ND] I-DDP-4 (1): -1,7 (-2,7 a -0,7) [ND] SU (3): -2,3 (-4,2 a -0,5) [ND] Insulina (2): -1,5 (-2,1 a -0,8) [ND]
Pinelli y Hurren 2011 ²⁰ (DM2; 1.777)	Δ peso (kg) (≥ 24 sem)	AR-GLP-1(acción prolongada)‡	AR-GLP-1 de acción corta ^c (3): -0,48 (-1,11 a 0,44) [$I^2 = 0,0\%$] I-DDP-4 (2): -1,99 (-2,69 a -1,09) [$I^2 = 58,1\%$]
Shyangdan et al., 2010 ²¹ (DM2; ND)	Δ peso (kg) (12-52 sem)	EXA (10 µg \times 2/24 h)	Placebo (7): -1,20 (-1,61 a -0,79) [$I^2 = 51\%$] IGlar (3): -4,81 (-6,05 a -3,58) [$I^2 = 81\%$]
		LIRA (1,8 mg)	Placebo (4): -1,33 (-2,38 a -0,27) [$I^2 = 86\%$]
		LIRA (1,2 mg)	Placebo (3): -0,75 (-1,95 a 0,45) [$I^2 = 88\%$] LIRA 1,8 mg (3): 0,48 (0,16 a 0,80) [$I^2 = 0\%$]
Vilsboll et al., 2012 ²² (sobrepeso y DM2; 6.411)	Δ peso(kg) a las 20 sem	AR-GLP-1	Global (21): -2,90 (-3,59 a -2,22) [ND] Placebo (10): -1,9 (-2,9 a -0,9) [ND] Insulina (6): -4,8 (-5,1 a -4,5) [ND] ADO (3): -3,0 (-4,9 a -1,2) [ND] I-DDP-4 (2): -2,0 (-2,9 a -1,1) [ND] Insulina (8): -4,40 (-5,23 a -3,56) [$I^2 = 89\%$]
Wang et al., 2011 ²³ (DM2; 2.678)	Δ peso (kg) (≥ 16 sem)	AR-GLP-1	

Δ : cambio; ADO: antidiabéticos orales; AR-GLP-1: agonistas del receptor de péptido tipo 1 similar al glucagón; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EXA: exenatida; I-DDP-4: inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4; IGlar: insulina glargina; IMC: índice de masa corporal; LIRA: liraglutida; ND: no disponible; SU: sulfonilurea.

^a Número de sujetos.

^b Número de estudios con AR-GLP-1 incluidos en el análisis combinado (es posible que se identificaran más ensayos en la revisión sistemática, pero en esta tabla solo se han resumido los resultados de las estimaciones puntuales combinadas de 2 o más ensayos).

^c AR-GLP-1 de acción prolongada (exenatida 2 mg una vez a la semana; liraglutida 1,2 o 1,8 mg una vez al día).

Presión arterial y frecuencia cardíaca

Al igual que el peso, pero con menor frecuencia, las variaciones de la presión arterial se han recogido como objetivo secundario de los ensayos clínicos realizados con AR-GLP-1. Aquellos ensayos en los cuales se recogió esta información han sido objeto de un metaanálisis publicado recientemente, en el que se combinaron las variaciones en los valores de presión arterial de 12 ensayos clínicos realizados con AR-GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso²². Los resultados de este metaanálisis muestran que los AR-GLP-1 a dosis terapéuticas reducen de forma significativa la presión arterial sistólica (PAS) en comparación con los grupos de referencia, que incluían placebo, ningún tratamiento o comparadores activos (diferencia media del cambio de PAS a las 20 semanas [N = 12 ensayos clínicos]: -3,57 mmHg, IC 95% -5,49 a -1,66)²². Con respecto a la reducción de la presión arterial diastólica (PAD) obtenida con AR-GLP-1, aunque también resultó estadísticamente significativa en comparación con los grupos de referencia, fue más moderada (diferencia media del cambio de PAD a las 20 semanas [N = 11 ensayos clínicos]: -1,38 mmHg, IC 95%: -2,02 a -0,73)²². En concordancia con estos resultados, en todos menos en uno de los 28 ensayos clínicos incluidos en otra revisión sistemática, se observó una reducción de la PAS moderada con AR-GLP-1, mientras que en la mayoría de los ensayos clínicos identificados, las diferencias en la reducción de la PAD fueron no significativas²¹.

Cuando se comparan los fármacos incretínicos, se observa una reducción de la PAS significativa con los AR-GLP-1 de acción prolongada (liraglutida una vez al día o exenatida una vez a la semana) en comparación con AR-GLP-1 de acción corta (exenatida 10 µg una vez al día) o inhibidores de la DDP-4^{20,28}.

Con respecto a la frecuencia cardíaca, aunque la evidencia es más escasa, parece que tanto exenatida (una vez a la semana) como liraglutida (una vez al día) la incrementan de forma muy moderada en un intervalo de 2 a 4 lpm, en comparación con placebo o comparador activo²⁹.

En resumen, los AR-GLP-1 reducen de forma significativa la PAS y podrían tener un efecto moderado sobre la frecuencia cardíaca. Como ocurre con los mecanismos implicados en la reducción del peso, aquellos implicados en la reducción de PAS y el incremento de la frecuencia cardíaca asociados a AR-GLP-1 no se han dilucidado completamente. Existen modelos animales que sugieren que la estimulación de los receptores de GLP-1 mediada por exenatida inhibe la modulación parasimpática del corazón, aumentando con ello la frecuencia cardíaca³⁰.

Perfil lipídico y marcadores de riesgo cardiovascular

La evidencia clínica disponible acerca del impacto de AR-GLP-1 en el perfil lipídico procede de un limitado número de ensayos clínicos en los cuales se analizaron los parámetros lipídicos como objetivo secundario, y los datos son todavía más escasos en lo que se refiere al impacto sobre los marcadores de riesgo cardiovascular.

En un metaanálisis publicado recientemente de ensayos clínicos realizados con AR-GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, los AR-GLP-1 se asociaron de forma significativa con una reducción de las concentraciones de colesterol total tras 20 semanas de tratamiento en comparación con los grupos de referencia (placebo, sin tratamiento o tratamiento activo) (diferencia media del cambio de colesterol [N = 10 ensayos]: -0,10 mmol, IC 95% -0,16 a -0,04)²².

En ensayos clínicos individuales de exenatida se observaron reducciones significativas de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), en comparación con rosiglitazona (cambio de colesterol total, -0,13 mmol/l con exenatida frente a +0,44 mmol/l con rosiglitazona, $p < 0,001$; cambio de colesterol LDL, -0,05 mmol/l con exenatida frente a

+0,33 mmol/l con rosiglitazona, $p = 0,008$)²⁷. Los resultados combinados de los ensayos clínicos fase III del desarrollo clínico de liraglutida ponen de manifiesto que esta reduce de forma significativa las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos respecto a basal³¹. En este metaanálisis, los triglicéridos fueron el único parámetro lipídico que se redujo de forma significativa en todos los grupos de referencia (rosiglitazona, glimepirida, insulina glargina, sitagliptina y exenatida), mientras que el colesterol total y el colesterol LDL solo aumentaron de forma significativa en el grupo de rosiglitazona³¹. Por otro lado, en este análisis combinado, liraglutida se asoció con una mayor reducción de las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL que insulina glargina, glimepirida y rosiglitazona, y no se observaron diferencias frente a exenatida³¹.

Cuando se compara el perfil lipídico de los pacientes tratados con fármacos incretínicos (AR-GLP-1 o inhibidores DDP-4), se obtienen resultados más favorables cuando se utilizan AR-GLP-1 de acción prolongada (liraglutida una vez al día o exenatida 2 mg una vez a la semana) que AR-GLP-1 de acción corta (exenatida 10 µg una vez al día/24 h) o inhibidores de la DDP-4, tanto en las concentraciones de colesterol, como colesterol LDL y triglicéridos²⁰. Los cambios en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad son menores y no se observan diferencias significativas entre los distintos fármacos basados en el sistema de incretinas²⁰.

Con respecto a los marcadores de riesgo cardiovascular, liraglutida fue el único antidiabético con el que se obtuvo una reducción significativa con respecto a basal en los valores de los 3 marcadores de riesgo cardiovascular (*plasminogen activator inhibitor-1* [PAI-1, «inhibidor del activador del plasminógeno»], *brain natriuretic peptide* [BNP, «péptido natriurético tipo B»] y proteína C reactiva ultrasensible [PCRus]) estudiados en análisis combinado de los ensayos clínicos fase III de liraglutida³¹. La reducción de BNP y PCRus observada con liraglutida fue significativamente mayor que con glimepirida o insulina glargina³¹. En este metaanálisis también se analizó la reducción del perímetro de cintura, que fue significativamente mayor con liraglutida que con cualquier otro antidiabético, excepto cuando se comparó con exenatida, que resultó similar³¹. Además, los resultados de un subanálisis realizado con los datos recogidos en un ensayo clínico de liraglutida frente a placebo demuestran que liraglutida reduce de forma significativa los marcadores PAI-1 y BNP frente a placebo, mientras que las reducciones de PCRus fueron no significativas, pero dependientes de la dosis³².

Aunque los análisis disponibles hasta ahora son de naturaleza exploratoria, sugieren una posible asociación de los AR-GLP-1 con una mejoría del perfil lipídico en comparación con otros antidiabéticos, fundamentalmente en lo que se refiere a los valores de colesterol y colesterol LDL. Con respecto a la incipiente evidencia sobre el impacto de AR-GLP-1 sobre marcadores cardiovasculares, se ha observado una mejoría en los pacientes tratados con liraglutida en comparación con otros antidiabéticos y frente a placebo.

Episodios cardiovasculares

Del mismo modo que se ha observado el efecto beneficioso de AR-GLP-1 sobre los factores de riesgo cardiovascular, se ha evaluado en análisis *post hoc* el riesgo de episodios cardiovasculares para comprobar hasta qué punto la mejoría en el perfil de riesgo cardiovascular observado en pacientes tratados con AR-GLP-1 se traduce en un beneficio en cuanto a la reducción de episodios cardiovasculares.

Con este propósito, se han realizado metaanálisis para estudiar el riesgo de los sucesos cardiovasculares mayores identificados de forma secundaria en los ensayos clínicos con liraglutida³³ y

Tabla 3

Ensayos clínicos actualmente en marcha para estudiar el impacto de los agonistas del receptor de péptido tipo 1 similar al glucagón en el riesgo cardiovascular

	Título/acrómino/referencia	Diseño/N/intervención	Variable principal
Episodios cardiovasculares	<i>Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial: A trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus/EXSCEL/</i> NCT01144338	Fase III/9.500/EXA frente a placebo	Tiempo hasta primer episodio cardiovascular mayor
	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results - A Long Term Evaluation/LEADER[®]/</i> NCT01179048	Fase III/9.341/LIRA frente a placebo	Tiempo hasta primer episodio cardiovascular mayor
Factores de riesgo cardiovascular	<i>Liraglutide Treatment to Patients With Severe Renal Insufficiency/</i> NCT01394341	Fase IV/40/LIRA	Factores de riesgo cardiovascular (lípidos y presión arterial)
	<i>A long-term trial to compare the effects of liraglutide and sulphonylurea (glimepiride) both in combination with metformin on clinical, endothelial and image markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes/ADELANTE/</i> NCT01593137	Fase IV/50/LIRA, MET, GLM	Niveles de células progenitoras endoteliales
	<i>Liraglutide and Heart Failure in Type 2 Diabetes/</i> NCT01425580	Fase II/80/LIRA, MET, GLM	Función ventricular izquierda y reserva funcional en reposo y/o después del ejercicio (18 sem)
	<i>The effect of liraglutide on left ventricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus/</i> NCT01472640	24/LIRA, placebo	Cambio en la función ventricular izquierda a las 24 sem

EXA: exenatida; GLM: glimepirida; LIRA: liraglutida; MET: metformina.

exenatida³⁴. La reducción del riesgo de episodios cardiovasculares mayores con liraglutida y exenatida, frente al grupo de referencia (placebo o antidiabéticos), fue similar para ambos fármacos (riesgo relativo [RR] con liraglutida 0,73, IC 95% 0,38 a 1,41; RR con exenatida 0,70, IC 95% 0,38 a 1,31)^{33,34}. En ambos casos, el límite superior del intervalo de confianza está por debajo del umbral de seguridad cardiovascular (que es de 1,8), y sin embargo, está por encima del umbral definido para confirmar la hipótesis de no inferioridad (que es de 1,3). Estos márgenes son los establecidos por las autoridades regulatorias norteamericanas para cualquier nuevo fármaco antidiabético en fase de investigación³⁵.

En otro metaanálisis realizado con 20 ensayos clínicos de AR-GLP-1 frente a placebo o comparadores activos, de al menos 12 semanas de duración, la exposición a AR-GLP-1 se asoció con una reducción de la posibilidad de episodios cardiovasculares frente al grupo de placebo (*odds ratio* [OR] 0,46, IC 95% 0,26 a 0,83), aunque no se apreció reducción frente al grupo de referencia global (placebo y antidiabéticos, conjuntamente) (OR 0,74, IC 95% 0,50 a 1,08) ni frente al grupo de antidiabéticos (OR 1,05, IC 95% 0,63 a 1,76)³⁶.

Además de los análisis *post hoc* de los ensayos clínicos, se ha realizado un análisis retrospectivo para evaluar el riesgo de sucesos cardiovasculares en pacientes tratados con exenatida en condiciones de práctica clínica habitual. Para ello se identificó una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con exenatida (N = 21.754) y una cohorte de referencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no tratados con exenatida (N = 361.771). Exenatida se asoció con una reducción del riesgo de episodios cardiovasculares (*hazard ratio* 0,81, IC 95% 0,68 a 0,95)³⁷.

Las limitaciones de los análisis disponibles hasta la fecha son claras. Por un lado, los metaanálisis se basan en ensayos clínicos cuyo objetivo principal era metabólico (control glucémico) y, por tanto, los episodios cardiovasculares se identificaron de forma secundaria a través del listado de efectos adversos comunicados en los ensayos. Por otro lado, el análisis observacional retrospectivo está limitado por la confusión residual de cualquier estudio realizado en el ámbito de la práctica clínica. Por tanto, los resultados obtenidos hasta la fecha, tanto de ensayos clínicos como de estudios observacionales, deben ser considerados con cautela. Con independencia de estas limitaciones, lo que sí sugieren estos

análisis, junto con la evidencia sobre el papel de AR-GLP-1 en factores de riesgo cardiovascular comentada previamente, es la necesidad de evaluar si existe una reducción del riesgo de episodios cardiovasculares mayores con los AR-GLP-1. En esta línea se está trabajando actualmente y para ello se han puesto en marcha 2 ensayos clínicos con el objetivo de evaluar si liraglutida o exenatida reducen la incidencia de episodios cardiovasculares mayores a largo plazo (tabla 3)^{38,39}. Así mismo, se han iniciado otros ensayos clínicos cuyo objetivo es evaluar *ad hoc* el impacto de los AR-GLP-1 sobre el control de factores de riesgo cardiovascular (tabla 3)⁴⁰⁻⁴³.

Conclusiones

Los AR-GLP-1 son similares a otros antidiabéticos en lo que se refiere al control glucémico cuando se añaden al tratamiento para la diabetes de primera elección. No obstante, sí parecen existir diferencias en cuanto al efecto de los AR-GLP-1 sobre el resto de factores de riesgo cardiovascular con respecto a otros antidiabéticos. Por tanto, en la elección del tratamiento para la diabetes debería tenerse en cuenta necesariamente el perfil de riesgo cardiovascular de cada paciente, y los beneficios que sobre la glucemia y sobre el resto de factores de riesgo tenga cada tratamiento, ya que ello nos permitirá un abordaje global de la diabetes que vaya más allá del simple control glucémico.

En este sentido, se ha demostrado que los AR-GLP-1 (liraglutida, exenatida) reducen el peso, a diferencia de otros antidiabéticos que lo aumentan, como la insulina, o el efecto neutro que tienen los inhibidores de la DDP-4¹. Además, los AR-GLP-1 se han asociado a una reducción de la PAS, el perfil lipídico y los valores de determinados marcadores de riesgo cardiovascular, en comparación con otros antidiabéticos. Todo ello hace de los AR-GLP-1 una opción a considerar para pacientes con problemas de sobrepeso, obesidad y riesgo cardiovascular añadido elevado.

Por otro lado, en las guías actuales de la *American Diabetes Association* se recomienda intensificar el tratamiento en pacientes seleccionados (es decir, aquellos con escasa comorbilidad y esperanza de vida elevada) con el objetivo de alcanzar un valor de HbA_{1c} más restrictivo del establecido con anterioridad (< 6,5 en lugar de < 7%), siempre y cuando este objetivo no aumente el riesgo de hipoglucemias¹. En este contexto, los AR-GLP-1 constituirían una buena opción de tratamiento de segunda línea,

puesto que, por un lado, cuando se añaden al tratamiento de primera línea reducen la HbA_{1c} en el mismo rango que otros antidiabéticos (de -0,9 a -1,1%)¹, y por otro lado, su mecanismo de acción dependiente de la concentración de glucosa le confiere un riesgo bajo de hipoglucemias⁸.

Por las características de la evidencia clínica disponible hasta la fecha, la mayoría basada en análisis *post hoc* y comparaciones indirectas, los resultados obtenidos en la clínica sobre el papel de AR-GLP-1 en la reducción del riesgo cardiovascular tienen todavía un carácter exploratorio. Mientras continuamos a la espera de los resultados de los ensayos clínicos confirmatorios, y lejos de establecer recomendaciones, debe aconsejarse a los clínicos personalizar el tratamiento según el perfil de riesgo cardiovascular de cada paciente.

En resumen, los AR-GLP-1 tienen, además del efecto hipoglucemiante, para el cual están indicados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, una serie de efectos no hipoglucemiantes mediados por su actividad extrapancreática que proporcionan una mejoría del perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Habrá que esperar a disponer de los resultados de los ensayos clínicos actualmente en marcha para saber hasta qué punto la mejoría del perfil cardiovascular asociado a AR-GLP-1 se traduce en una disminución de los episodios cardiovasculares.

Conflicto de intereses

El autor es coordinador nacional del estudio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes. Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)*.

Agradecimientos

El autor ha contado con la ayuda de Teresa Hernando, de Cociante S.L., para la redacción de este manuscrito, ayuda que ha sido financiada por Novo Nordisk Pharma,S.A. Novo Nordisk Pharma,S.A. ha revisado la fidelidad de la información presentada en este manuscrito.

Bibliografía

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11–63.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29:46–52.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3:153–65.
- Pratley RE, Gilbert M. Targeting incretins in type 2 diabetes: Role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Rev Diabet Stud*. 2008;5:73–94.
- Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007;28:187–218.
- Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009;49 Suppl 1:S16–29.
- Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 analogues for type 2 diabetes mellitus: Current and emerging agents. *Drugs*. 2011;71:1675–88.
- Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: A review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:528–42.
- Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:e146–55.
- Lebovitz HE, Banerji MA. Non-insulin injectable treatments (glucagon-like peptide-1 and its analogs) and cardiovascular disease. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14 Suppl 1:S43–50.
- Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2009;31:2472–88.
- Wajcberg E, Tavaría A. Exenatide: Clinical aspects of the first incretin-mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:135–42.
- Victoza[®]: Summary of products characteristics. European Medicines Agency [consultado 19 Jul 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf
- Byetta[®]: Summary of product characteristics. European Medicines Agency [consultado 19 Jul 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf
- Deacon CF, Mannucci E, Åhrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes: a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:762–7.
- Esposito K, Mosca C, Brancario C, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HbA_{1c} target of <7% in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1519–28.
- Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;154:672–9.
- 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. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:810–20.
- Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: A meta-analysis. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:672658.
- Pinelli NR, Hurren KM. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011;45:850–60.
- Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:20.
- Viltsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
- Wang Y, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:972–81.
- 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 randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374:39–47.
- Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372:1240–50.
- Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: Short-lived effect on gastric emptying-long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:531–8.
- DeFronzo RA, Triplitt C, Qu Y, Lewis MS, Maggs D, Glass LC. Effects of exenatide plus rosiglitazone on beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes on metformin. *Diabetes Care*. 2010;33:951–7.
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375:1447–56.
- Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: A clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9:95–108.
- Griffioen KJ, Wan R, Okun E, Wang X, Lovett-Barr MR, Li Y, et al. GLP-1 receptor stimulation depresses heart rate variability and inhibits neurotransmission to cardiac vagal neurons. *Cardiovasc Res*. 2011;89:72–8.
- Fonseca V, DeVries JH, Bain SC, Pratley RE, Jensen T, Hartvig H, et al. Liraglutide significantly improves lipid profile and cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. En: International Diabetes Federation 21st World Diabetes Congress, 4–8 December; 2011.
- Courreges JP, Viltsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:1129–31.
- Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, House JA, Martinez Ravn G, Kennedy KF, et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8:237–40.
- Ratner R, Han J, Nicewarner D, Yushmanova I, Hoogwerf BJ, Shen L. Cardiovascular safety of exenatide BID: An integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:22.
- Hirschberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetic drugs. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S101–6.
- Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:215764.
- Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M, et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: A retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care*. 2011;34:90–5.
- Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial (EXSCEL): A trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with exenatide once weekly

- in patients with type 2 diabetes mellitus [consultado 19 Jul 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338?term=EXSCEL&rank=1>
39. Liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results - A long term evaluation (LEADER[®]) [consultado 19 Jul 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048?term=Liraglutide+Effect+and+Action+in+Diabetes%3A&rank=1>
40. Liraglutide treatment to patients with severe renal insufficiency [consultado 19 Jul 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394341?term=Liraglutide+Treatment+to+Patients+With+Severe+Renal+Insufficiency&rank=1>
41. A long-term trial to compare the effects of liraglutide and sulphonylurea (glipepiride) both in combination with metformin on clinical, endothelial and image markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (ADELANTE) [consultado 19 Jul 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01593137?term=ADELANTE&rank=1>
42. Liraglutide and heart failure in type 2 diabetes [consultado 19 Jul 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01425580?term=Liraglutide+and+Heart+Failure+in+Type+2+Diabetes&rank=1>
43. The effect of liraglutide on left ventricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus [consultado 19 Jul 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01472640?term=The+Effect+of+Liraglutide+on+Left+Ventricular+Function+in+Chronic+Heart+Failure+Patients+With+and+Without+Type+2+Diabetes+Mellitus&rank=1>