

UNIVERSITAT JAUME I. GRAU EN MEDICINA.



TRABAJO DE FIN DE GRADO

**EL PAPEL DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 EN EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 Y SU
REPERCUSIÓN EN LA PÉRDIDA DE PESO**

Revisión sistemática

Autora: Núria Llopis Almela

DNI: 21013312Y

Tutor: Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés

Departamento: Medicina

Curso: 2020/2021



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: EL PAPEL DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 Y SU REPERCUSIÓN EN LA PÉRDIDA DE PESO.

ALUMNO/A: Núria Llopis Almela

DNI: 21013312Y

PROFESOR/A TUTOR/A: Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés

Fdo (Tutor/a):

ÍNDICE

1. Abreviaturas
2. Resumen
 - 2.1. *Abstract*
3. *Extended summary*
4. Introducción
 - 4.1. Diabetes *mellitus* tipo 2
 - 4.1.1. Epidemiología de la diabetes *mellitus* tipo 2
 - 4.1.2. Fisiopatología de la diabetes *mellitus* tipo 2
 - 4.1.3. Tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2
 - 4.2. Diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad
 - 4.3. Incretinas: GIP y GLP-1
 - 4.4. Los agonistas del receptor GLP-1
5. Justificación
 - 5.1. Objetivo
 - 5.2. Pregunta PICO
6. Metodología de búsqueda
 - 6.1. Criterios de inclusión y exclusión
 - 6.2. Bases de datos y ecuaciones de búsqueda elaboradas
 - 6.3. Selección de estudios, extracción de datos y limitaciones
 - 6.4. Evaluación de calidad metodológica y de la evaluación científica
7. Resultados
 - 7.1. Características de los artículos
 - 7.2. Efecto sobre el control glucémico
 - 7.3. Efecto sobre la pérdida de peso corporal
 - 7.4. Variables cardiometabólicas
 - 7.5. Efectos adversos de los agonistas del receptor GLP-1
 - 7.5.1. Efectos gastrointestinales con los AR-GLP-1
 - 7.5.2. Hipoglucemias
8. Discusión
9. Conclusiones
10. Bibliografía
11. Anexos

1. ABREVIATURAS

- ADA: *American Diabetes Association*.
- AR-GLP-1: agonistas del receptor GLP-1.
- Asint: asintomáticos.
- BG: *gastric bypass*.
- DM2: *diabetes mellitus* tipo 2.
- DPP-4: dipeptidil peptidasa-4 (fármaco: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4).
- EX: exenatida.
- EX BID: exenatida dos veces al día.
- GA: glucosa en ayunas.
- GIP: polipéptido inhibidor gástrico.
- GLP-1: *glucagon-like peptide-1* (péptido similar al glucagón tipo 1).
- GPP: glucosa posprandial.
- HbA1c: hemoglobina glicosilada.
- HDL: *high density lipoprotein* o lipoproteína de alta densidad.
- IAPP: hormona polipeptídica amiloide de los islotes.
- IL-1: interleucina 1.
- IL-6: interleucina 6.
- IMC: índice de masa corporal.
- Kg: kilogramo.
- LDL: *low density lipoprotein* o lipoproteína de baja densidad.
- m²: metros cuadrados.
- Min: minutos.
- Ml: mililitros.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (fármaco: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2).
- T2D: *type 2 diabetes*.
- TFG- β : *transforming growth factor beta* o factor de crecimiento transformante beta.
- TNF- α : *tumor necrosis factor α* o factor de necrosis tumoral α .
- VS: versus, en comparación, en contraposición.
- WHO: *World Health Organization*.

2. RESUMEN

Introducción. La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y la obesidad son dos de las patologías con mayor incidencia en nuestra sociedad y se encuentran muy relacionadas entre sí. El tratamiento actual de la DM2 ofrece un gran número de alternativas, pero los agonistas del receptor GLP-1 se postulan como una opción válida para pacientes que padezcan estas dos patologías. Con su mecanismo de acción, se consigue reducir la glucosa plasmática, pero solo en contextos de hiperglucemia. Además, producen un enlentecimiento del vaciado gástrico, lo que consigue una reducción del peso corporal. Aún así, su elevado coste y algunos de sus efectos adversos pueden poner en duda su impacto sobre el tratamiento de la DM2.

Objetivo. Analizar el papel de los AR-GLP-1 en el tratamiento de la DM2 en personas que padecen obesidad y considerar los posibles efectos secundarios.

Material y métodos. Se trata de una revisión sistemática en la que se han analizado en profundidad 18 artículos primarios, extraídos después de una búsqueda en las bases de datos PubMed, SciELO y Cochrane.

Resultados. Se observó una disminución de la HbA1c, de la glucosa plasmática en ayunas y de la glucosa posprandial con el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 en diez artículos. Por otra parte, se ha podido constatar una reducción del peso corporal por acción de la ralentización del vaciado gástrico en siete artículos. Los efectos adversos más frecuentes de los AR-GLP-1 son los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), y han aparecido en todos los fármacos de esta familia que se han examinado en esta revisión (en trece artículos se reporta la aparición de tales síntomas). Además, los síntomas gastrointestinales se proponen como la primera causa de interrupción del tratamiento. No se ha demostrado una reducción de las tasas de hipoglucemia con el tratamiento con AR-GLP-1 en seis de los artículos analizados.

Conclusiones. Los agonistas del receptor GLP-1 se consideran una alternativa adecuada para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes con obesidad, tras un mal control glucémico con otros tratamientos, por su efecto en la reducción de la HbA1c y la glucosa posprandial. Por otro lado, no se ha constatado una reducción de la tasa de hipoglucemias en contraste con otras de las terapias comparadas. Es necesario prolongar el tiempo de seguimiento establecido en los artículos analizados y estandarizar sus poblaciones, para poder elucidar conclusiones de una alta fiabilidad.

Palabras clave. Diabetes *mellitus* tipo 2, agonistas del receptor GLP-1, obesidad, incretinas, *glucagon-like peptide-1*, hipoglucemia.

4.1. Abstract

Introduction. Type 2 diabetes *mellitus* (DM2) and obesity are two of the most prevalent diseases in our society and are closely related. Current treatment for DM2 offers a large number of alternatives, but GLP-1 receptor agonists are a valid option for patients suffering from these two diseases. Their mechanism of action reduces plasma glucose, but only in the context of hyperglycaemia. In addition, they slow down gastric emptying, leading to a reduction in body weight. However, their high cost and some of their adverse effects may call into question their impact on the treatment of DM2.

Objective. To analyse the role of AR-GLP-1 in the treatment of DM2 in people suffering from obesity and to consider possible adverse effects.

Material and methods. This is a systematic review in which 18 primary articles, extracted after a search of the PubMed, SciELO and Cochrane databases, were analysed in depth.

Results. A decrease in HbA1c, fasting plasma glucose and postprandial glucose was observed with GLP-1 receptor analogue treatment in ten articles. In addition, a reduction in body weight due to the slowing of gastric emptying was observed in seven articles. The most common adverse effects of GLP-1-RAs are gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting and diarrhoea), and they have been reported in all the drugs in this family examined in this review (thirteen articles report the occurrence of such symptoms). In addition, gastrointestinal symptoms are proposed as the first cause of treatment discontinuation. No reduction in hypoglycaemia rates with AR-GLP-1 treatment has been demonstrated in six of the articles reviewed.

Conclusions. GLP-1 receptor analogues are considered a suitable alternative for the treatment of type 2 diabetes *mellitus* in patients with obesity, after poor glycaemic control with other treatments, because of their effect in reducing HbA1c and postprandial glucose. On the other hand, no reduction in the rate of hypoglycaemia has been observed in contrast to other therapies compared. It is necessary to extend the follow-up time established in the articles analysed and to standardise their populations in order to draw highly reliable conclusions.

Keyword. Type 2 diabetes *mellitus*, GLP-1 receptor agonists, obesity, incretins, glucagon-like peptide-1, hypoglycaemia.

3. EXTENDED SUMMARY

Objective.

The aim of this systematic review is to analyse the role of different GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes *mellitus*, as well to observe the effect of these drugs in patients with obesity. Throughout this work, the mechanism of action, adverse effects and potential benefits of this therapy will be studied.

Summary.

Type 2 diabetes *mellitus* is one of the most prevalent diseases, with a huge socio-economic impact in today's society. This rising trend is due to different of interacting factors, such as the increasing prevalence of obesity, sedentary lifestyle, and an unbalanced diet. Obesity and type 2 diabetes *mellitus* are closely related, as obesity is responsible for a certain degree of insulin resistance, as well as expressing a large number of inflammatory cytokines that directly affect glucose uptake. GLP-1 is an incretin hormone secreted by the gut in response to food intake and stimulates insulin secretion by pancreatic cells. In addition, it also regulates gastric emptying and satiety, and promotes the suppression of inappropriate glucagon secretion.

GLP-1 receptor agonists have become a supplementary therapy to metformin for patients with T2D and obesity, who have not achieved an adequate glycaemic control. This is due to their different mechanisms of action. These drugs decrease postprandial glucose, have a high efficacy in stimulating glucose-dependent insulin secretion and have the ability to produce a reduction in body weight by slowing gastric emptying and regulating satiety. As will be noted bellow, GLP-1 receptor agonists have no negative effects on cardiovascular risk in patients with T2D. On the other hand, possible adverse effects of these drugs have to be taken into account, as they have a high incidence of gastrointestinal symptoms, such as nausea, vomiting and diarrhoea. Other common side effects are injection site reactions or headache, and these effects often lead to discontinuation of treatment.

Materials and methods.

After clarifying the objective of this systematic review, several searches were carried out in the following databases: PubMed, Cochrane and SciELO. Other search platforms have also been chosen such as Elsevier, clinical guidelines and WHO data. The MESH terms used for search equation were "Type 2 Diabetes *Mellitus*", "Glucagon-Like Peptide-1", "GLP-1 receptor agonist", "Obesity", "Liraglutide", "Dulaglutide", "Semaglutide".

The following criteria have been used in order to achieve a selection of articles of a certain relevance for this systematic review:

Inclusion criteria:

- Articles with a publication date within the last 15 years: from 2006 to 2021.
- According to the type of study: clinical trials, systematic reviews and cohort studies.
- Articles conducted in humans.
- Trials in overweight or obese patients with or without type 2 diabetes *mellitus*.
- Possibility of reading the original text.
- Language of publication: English or Spanish.

Exclusion criteria:

- Articles published before 2006.
- Case-control studies.
- Articles carried out on animals.
- Incomplete studies.

Finally, 65 articles were comprehensively analysed, of which 18 studies were selected for the systematic review. The quality evidence and risk of bias of these 18 articles was evaluated through GRADE system, SIGN method and chapter 8 of Cochrane Handbook (as we can see in appendix 2, table 2; appendix 3, table 3; appendix 4, table 4; appendix 5, table 5).

Discussion and conclusion.

In the studies reviewed, there is no standardisation between the populations compared, which may be necessary to observe the true effects of GLP-1 receptor analogues in patients with type 2 diabetes. With the information obtained from the study of the articles, a reduction in postprandial glucose and fasting plasma glucose, a decrease in HbA1c and a slowing of gastric emptying are observed with GLP-1 receptor analogues, so they could be an option for diabetic patients with obesity in treatment with metformin. On the other hand, it has been difficult to find a reduction in hypoglycaemias produced by these drugs compared to other antidiabetic drugs, so they would not be indicated for the treatment of diabetic patients with poor tolerance to other treatments, as the rate of hypoglycaemias is similar.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Diabetes

4.1.1. Epidemiología de la diabetes *mellitus* tipo 2

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más prevalentes y una de las que causa más impacto socioeconómico en el mundo. Aproximadamente 463 millones de adultos (considerando adultos personas de entre 20 y 79 años) viven con diabetes, lo que supone un 9,3 % de los adultos. En el 2045 esta cifra alcanzará los 700 millones de personas. Esta prevalencia en aumento se debe a un conjunto de factores que interaccionan entre sí, como son los factores socioeconómicos, demográficos, genéticos y ambientales. El incremento sin cese se explica principalmente por el aumento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), que se acompaña por el establecimiento cotidiano de factores de riesgo relacionados, como la creciente prevalencia de obesidad, el estilo de vida sedentario y una incorrecta alimentación. Sin embargo, los diagnosticados con diabetes tipo 1 en la infancia también se encuentran en aumento.¹

Esta enfermedad aumenta el riesgo de muerte a una edad temprana, esto causa 4,2 millones de muertes, como resultado de la enfermedad y sus complicaciones. Esto corresponde a una muerte cada 8 segundos. Globalmente, 11,3 % de muertes se deben a la diabetes. Casi la mitad de estas muertes se producen en personas de menos de 60 años.²

La prevalencia global de diabetes en zonas urbanas alcanza el 10,8 % y en las zonas rurales, el 7,2 %. Pero esta diferencia se está reduciendo, ya que las zonas rurales están experimentando un continuo incremento. 3 de cada 4 personas con esta enfermedad, es decir, 352 millones, están en edad productiva (entre 20 y 64 años), y esto se encuentra en aumento, lo que generará un impacto económico, productivo y social en las próximas décadas. 1 de cada 5 personas mayores de 65 años la tienen diagnosticada. Esta patología supuso un gasto sanitario de al menos 760.000 millones de dólares en 2019, lo que significa un 10 % del total en adultos. Además, existen los costes intangibles para las personas que viven con la diabetes, como la preocupación por el manejo de la enfermedad, las futuras complicaciones o el gran impacto que representa en su calidad de vida y su independencia. El 79 % de los adultos con diabetes viven en países con ingresos bajos o medios. En los países en vías de desarrollo existe un grave problema en el diagnóstico y correcto tratamiento de la enfermedad, y esto es a causa de la dificultad en el acceso al sistema de salud, la desinformación sanitaria y el desabastecimiento de tratamientos adecuados (por ejemplo, la disponibilidad limitada de insulina). En muchos de estos países, las posibilidades de diagnóstico correcto de la diabetes tipo 1 son muy limitadas, lo que significa que muchas veces se confunde con otras enfermedades.¹

Según la Fundación para la Diabetes, en España, el 13,8 % de los mayores de 18 años presentan DM2, lo que equivale a más de 5,3 millones de personas.^{2,3}

4.1.2. Fisiopatología de la diabetes *mellitus* tipo 2

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas y crónicas caracterizada por una hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, defectos en la acción de esta, o una combinación de estos dos fenómenos. La hiperglucemia crónica produce disfunción y daño a largo plazo en diferentes órganos diana, como son la retina, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.^{2,4}

La fisiopatología de la diabetes es el resultado de alteraciones metabólicas y celulares que deterioran la homeostasis de la glucosa. La diabetes está afectada por diferentes procesos: puede que exista una destrucción de las células β pancreáticas por parte del sistema autoinmune, y esto produzca una deficiencia de insulina. Por otro lado, existe la incapacidad del cuerpo de responder de forma óptima a la insulina, un fenómeno conocido como “resistencia a la insulina”. La acción deficiente de la insulina es el resultado de una secreción inadecuada y/o un deterioro de la respuesta de los tejidos a la insulina. Estos dos fenómenos pueden, muchas veces, encontrarse a la vez en el mismo paciente, sin tener claro cuál es la predominante.⁵

La insulina es secretada por las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans. La principal función de la insulina es mantener normales los niveles de glucosa en sangre, con tal de que esta pueda almacenarse en el músculo, el tejido adiposo y el hígado. También regula el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Cuando existe una ingesta de glucosa, esta estimula la liberación de insulina, y en este estado de hiperinsulinemia e hiperglucemia se estimulan la captación de glucosa por parte del hígado, intestino y músculo, aparte de suprimir la producción de glucosa por parte del hígado. En la DM2, en ausencia de hiperinsulinemia estos mecanismos se ven alterados. La captación de glucosa por parte del músculo se realiza de manera independiente, mientras que se elimina la secreción endógena de glucosa de forma dosis-dependiente.⁶

La DM2 representa entre el 90 y 95 % del total de las diabetes¹. La causa principal se trata de una combinación que incluye la secreción deficiente de insulina por parte de las células de los islotes pancreáticos, la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y la supresión inadecuada de la producción de glucagón. Aunque no esté claramente definida, la DM2 cuenta con una gran predisposición genética o de antecedentes de primer grado, mucho mayor que la diabetes tipo 1. En los estadios iniciales de esta enfermedad, los niveles de hiperglucemia crean problemas funcionales y cambios patológicos en los órganos diana, ya que la hiperglucemia se

desarrolla gradualmente, pero sin causar síntomas clínicos, y esto crea un obstáculo a la hora de diagnosticarla precozmente. Los niveles de insulina en estos pacientes suelen estar normales o incluso elevados, pero los de glucosa aparecen incrementados en sangre. Estos resultados en los niveles de glucosa darían unos valores de insulina más elevados si las células β funcionaran con normalidad; por esto, estos pacientes tienen una defectuosa secreción de insulina que compromete la compensación de la resistencia a la insulina.⁷

La alteración principal en la DM2 que ocurre en los islotes pancreáticos de Langerhans es el depósito de amiloide que deriva de la hormona polipeptídica amiloide de los islotes (IAPP). Aun así, se sugiere que este tipo de enfermedad es heterogénea y que, en ciertos pacientes, la agregación de IAPP en fibrillas amiloides podría determinar una pérdida progresiva de células β . Por otra parte, varios estudios revelan una pérdida progresiva de estas células β en la DM2. Se encuentra en estudio dilucidar si se trata de un déficit de función o de un deterioro de la masa de estas células. Esta disminución progresiva de la masa de las células β se explica por un aumento de los mecanismos proapoptóticos en esta enfermedad, y estos son la secreción de IL-1 inducida por glucosa, la sobrecarga mitocondrial y la secreción del péptido amiloide *pro-islet*.^{6,7}

4.1.3. Tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2

La diabetes tipo 2 tiene múltiples posibilidades de tratamiento, aunque tiene que individualizarse según el paciente afectado por esta enfermedad. El tratamiento tiene como objetivos mantener una adecuada calidad de vida, reducir el riesgo de complicaciones cardiacas y cerebrovasculares, y enfermedades que afectan a la circulación periférica (como la retinopatía diabética, la insuficiencia renal o el pie diabético), dotar al paciente de competencias para lidiar con esta enfermedad, reducir la tasa de efectos secundarios y conseguir una buena adherencia a este. La primera de las intervenciones que se proponen son las modificaciones no farmacológicas:²

- Reducción del peso corporal en pacientes con sobrepeso u obesidad. La magnitud de pérdida de peso corporal se ha relacionado directamente con una reducción de la HbA1c, de las concentraciones de triglicéridos, de la presión arterial tanto sistólica, como diastólica, así como un aumento del colesterol HDL.⁸
- La realización de ejercicio físico de, al menos, 30 minutos diarios.²
- Intervenciones individualizadas en la dieta. Los carbohidratos deben consumirse principalmente en forma de verduras, las verduras con almidón deben reducirse y la fruta debe ser ingerida con moderación.²

Por otra parte, encontramos las medidas farmacológicas. Todos los fármacos disponibles, excepto la insulina, requieren cierto grado de secreción residual de insulina y no son totalmente eficaces por sí mismos para conseguir un control glucémico óptimo. Al diagnóstico, suele ser suficiente el tratamiento con monoterapia, pero más adelante suele ser necesario añadir un segundo fármaco con un mecanismo de acción diferente al primero. La elección del fármaco adecuado debe individualizarse con las características del paciente y del grado de DM2 que padece. La primera línea de tratamiento para la DM2 es la metformina, junto con las modificaciones en el estilo de vida.^{2, 8}

Los mecanismos de acción de los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de la DM2, los dividen en dos grupos:

1. Se produce un aumento de la concentración de insulina, independientemente de los niveles de glucosa plasmáticos. Esto conlleva un riesgo aumento de hipoglucemia, además de producir una sobreinsulinización temporal o persistente, que puede producir un incremento del peso corporal. En este grupo se encuentran las sulfonilureas, las glinidas y la insulina.⁸
2. Se produce un aumento de la secreción de insulina, solo cuando existe un exceso de concentración de glucosa plasmática y disminuye cuando esta es baja. Estos fármacos no tienen un riesgo aumentado de hipoglucemias en la mayoría de los casos. En este grupo se encuentran los inhibidores de la DPP-4, los agonistas del receptor GLP-1, la metformina, la pioglitazona, los inhibidores de SGLT-2 y la acarbosa.⁸

4.2. Diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 1975, la obesidad se ha triplicado en todo el mundo. Más de 1900 millones de adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso, de los cuales, 650 millones eran obesos. En 2016, el 39 % de las personas mayores de 18 años tenían sobrepeso, y el 13 % eran obesas. En España, según el Ministerio de Sanidad, el 17,4 % de los adultos de más de 18 años y el 10,3 % de los niños de adolescentes entre 2 y 17 años tienen obesidad (datos del 2017).⁹

Una gran mayoría de los pacientes con DM2 padecen obesidad, ya que esta enfermedad es responsable de un cierto grado de resistencia a la insulina. Los pacientes diagnosticados de obesidad suelen tener un mayor porcentaje de grasa distribuida mayoritariamente en la región abdominal.¹⁰

El tejido adiposo visceral secreta un gran número de citoquinas inflamatorias, como el TNF- α , el TFG- β y la IL-6, sustancias que afectan directamente a la captación de glucosa. Estas sustancias y la liberación de ácidos grasos libres por parte de este tejido, además de favorecer la acumulación de grasa hepática, puede ser la causa de la resistencia a la insulina.¹¹

Ciertos fenotipos se han relacionado con una mayor predisposición de padecer DM2.¹² Además, la localización del tejido adiposo tiene concordancia con un mayor riesgo metabólico, por esto, se ha estudiado que la acumulación visceral de tejido adiposo predispone a alteraciones lipídicas y metabólicas, en cambio, esta correlación no se observa cuando el acúmulo de tejido adiposo se encuentra en la parte inferior del cuerpo.¹¹

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido la fuerte asociación que existe entre la DM2 y la obesidad. Un IMC de 25 tiene 20 más probabilidades de desarrollar DM2, en comparación con personas con un IMC dentro del rango de la normalidad (entre 18 y 24,9).¹¹ También proponen que el sobrepeso y la obesidad se consolidan como los factores predictivos más relevantes de la DM2 en mujeres de entre 30 y 55 años. Por otro lado, se ha apuntado que existen subfenotipos de obesidad con predisposición a alteraciones como la resistencia a la insulina, el incremento de adiposidad central, los niveles disminuidos de HDL y los niveles elevados de triglicéridos, dislipemias y la hipertensión (el denominado síndrome metabólico).¹⁰

11

4.3. Incretinas: GIP y GLP-1

Las incretinas son hormonas que se producen a nivel del tracto gastrointestinal, y que se liberan con la llegada de los alimentos al intestino. La importancia de estas hormonas reside en que son insulino-trópicas, es decir, que estimulan la secreción de insulina. Estas aumentan la sensibilidad de las células β a la glucosa. Actualmente, se ha descubierto que hasta un 60 % de la liberación de insulina posprandial es a consecuencia de las incretinas. Los dos péptidos intestinales más determinantes en este fenómeno son el GLP-1 y el GIP, que estimulan la secreción de insulina a través de un receptor específico en la célula β .¹³

Los perfiles de estas dos incretinas se encuentran alterados en la DM2: la concentración de GIP suele ser normal en estos pacientes, pero su acción insulino-trópica se encuentra característicamente disminuida. Por otra parte, la secreción de GLP-1 en pacientes con DM2 es defectuosa.¹⁴

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) es una hormona intestinal sintetizada en las células L intestinales, cuya secreción depende de la presencia de alimentos con glucosa en la luz del

intestino delgado. Una vez que el GLP-1 alcanza la circulación, tiene una vida media de unos pocos minutos, debido a la rápida degradación por parte de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).¹⁶

Su función fisiológica se fundamenta en el control de la concentración sanguínea de glucosa, aunque desempeña múltiples funciones en la homeostasis metabólica después de la absorción de nutrientes¹⁴. Las actividades biológicas del GLP-1 incluyen la estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la biosíntesis de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón y del vaciado gástrico, y la inhibición de la ingesta de alimentos.^{13, 14}

El hallazgo de que el GLP-1 reduce los niveles plasmáticos de glucosa en pacientes con DM2, junto con otros datos que sugieren que el GLP-1 puede restaurar la sensibilidad de las células beta a secretagogos exógenos, sugiere que aumentar la señalización del GLP-1 es una estrategia útil para el tratamiento de pacientes con DM2.¹⁶

4.4. Los agonistas del receptor GLP-1

El sistema incretina facilita una regulación de la digestión y la eliminación de nutrientes, además de limitar la glucemia posprandial excesiva, lo que evita daños en el endotelio vascular, que son los precursores de la enfermedad cardiovascular.¹³ Según varios estudios, el 60 % de los tratados con insulina basal consiguen el objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c), del 7 %. Esto provoca una adición de insulina rápida preprandial, con una administración múltiple y diversos autocontroles de glucemia diarios.¹⁵

Los agonistas del receptor GLP-1 se convierten en una opción muy atractiva para el tratamiento de la DM2.¹⁷ Estos fármacos disminuyen la glucosa en sangre solo en contextos de hiperglucemias. Esto rebaja el riesgo de hipoglucemias en ausencia de secretagogos de insulina coadyuvantes o una terapia con suplementos de insulina, por tanto, los eventos hipoglucémicos después de las primeras semanas de tratamiento se consideran poco frecuentes y breves. Además de los efectos hipoglucemiantes, estos fármacos producen una reducción del peso corporal, asociado a un enlentecimiento del vaciado gástrico y un aumento de la saciedad. Todo esto lo hacen en una magnitud mayor en comparación con otros hipoglucemiantes.¹⁸

En relación con los tipos de agonistas del receptor GLP-1 podemos diferenciar varios tipos:¹⁹

- Agonistas del receptor GLP-1 de acción corta. Podemos encontrar exenatida de administración dos veces al día, con una vida media corta de 2 horas. Por otro lado, encontramos lixisenatida, con una vida media de 2,8 horas, con una alta afinidad por el receptor humano GLP-1. Tras su administración se producen variaciones en los niveles

plasmáticos de GLP-1, que se asocian a un mayor retraso en el vaciamiento gástrico. Tienen un menor efecto sobre la glucemia basal en ayunas. Se han postulado como una alternativa a la insulina prandial cuando el tratamiento con insulina basal no consigue el control glucémico óptimo.

- Agonistas del receptor GLP-1 de acción prolongada: se asocian con niveles plasmáticos de GLP-1 más prolongados y estables. Con estos fármacos, se consigue una disminución mayor de la glucemia basal en ayunas, además de conseguir también una pequeña reducción de la glucemia posprandial y, por tanto, un descenso de la HbA1c. El retardo en el vaciado gástrico es menos acentuado y puede existir un cierto grado de tolerancia con el tiempo. Son exenatida de liberación prolongada, liraglutida (administración 1 vez al día), albiglutida, dulaglutida y semaglutida.

A continuación, se ha adjuntado una tabla (TABLA 1) en la que se puede observar un resumen de los efectos de los agonistas del receptor, clasificados según su posología:

Tabla 1. Clasificación de los agonistas del receptor GLP-1

CLASIFICACIÓN DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1					
Acción corta		Acción prolongada			
2 veces al día	1 vez al día		1 vez a la semana		
Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Exenatida de acción prolongada	Albiglutida	Dulaglutida
↑ retraso en el vaciamiento gástrico. ↑ efectos adversos gastrointestinales. ↑ efecto sobre la glucemia posprandial. También reducción de peso, pero en menor medida.		↑ efecto sobre glucemia basal. ↑ efecto en la reducción de peso. ↓ efectos adversos gastrointestinales. ↓ retraso en el vaciamiento gástrico.			

Fuente: Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials¹⁷

Los agonistas del receptor GLP-1 aprobados para el tratamiento de la DM2 en España son exenatida, liraglutida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida. Liraglutida, albiglutida y dulaglutida tienen indicación en monoterapia, en pacientes que no esté indicado el uso de metformina, aunque no se incluyen en las guías clínicas como primera opción de tratamiento por su elevado coste. Cuando se incluyen en terapia combinada con antidiabéticos orales o con insulina, se indican en pacientes con un control glucémico inadecuado y un IMC ≥ 30 kg/m².²

Los agonistas del receptor GLP-1 tienen algunos efectos adversos. Los más frecuentes son la intolerancia gastrointestinal, principalmente las náuseas, los vómitos y la diarrea. También es habitual la aparición de lesiones cutáneas en el lugar de inyección, como prurito o eritema. Las tasas de hipoglucemia con el uso de estos fármacos son bajas y de carácter leve, y principalmente aparecen en pacientes tratados coadyuvantemente con sulfonilurea.²⁰ Como otros fármacos utilizados para la diabetes, su uso está contraindicado en pacientes con un filtrado glomerular <30 ml/min (insuficiencia renal grave), aunque sí que se pueden usar, con precaución y con escalamiento de dosis, en pacientes con un filtrado glomerular de entre 30 y 50 ml/min. Aunque no hay estudios concluyentes y no se ha visto una relación directa, no se recomienda el uso de estos fármacos en personas con antecedentes personales o familiares de cáncer tiroideo, ni en neoplasia endocrina múltiple tipo 2. También existe una cierta incertidumbre en cuanto a los posibles efectos pancreáticos de estos fármacos, aunque los datos actualmente disponibles no muestran una relación causal entre pancreatitis, cáncer de páncreas y el uso de los agonistas del receptor GLP-1.²¹

5. JUSTIFICACIÓN

5.1. Objetivo

El objetivo principal de esta revisión sistemática fue esclarecer el papel de los agonistas del receptor GLP-1 para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2.

Como objetivos secundarios se establecieron la relación y la eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento de la obesidad y la comparación con otros antidiabéticos disponibles en la práctica clínica actual.

5.2. Pregunta PICO

Con tal de elaborar y estructurar la pregunta clínica en la que se ha fundamentado el estudio y a partir de la cual se ha orientado la búsqueda de artículo, se ha empleado la metodología PICO (P = paciente; I = intervención; C = comparador; O = resultados).

La pregunta PICO es: ¿Son los agonistas del receptor GLP-1 una línea de tratamiento efectiva y segura para el tratamiento de la DM2, en comparación con los tratamientos de primera línea disponibles en la actualidad?

P: pacientes con DM2 con o sin obesidad.

I: tratamientos con los agonistas del receptor GLP-1.

C: otros tratamientos farmacológicos disponibles actualmente para el tratamiento de la DM2.

O: los agonistas del receptor GLP-1 se postulan como una alternativa con la que se consigue una mejora del control glucémico y una reducción del peso corporal.

En la presente revisión sistemática se busca definir si resulta seguro la utilización de los agonistas del receptor GLP-1 para el tratamiento de la DM2. Actualmente, el precio de estos fármacos es muy elevado. Se propone la utilización de estos fármacos en pacientes que, además de DM2, la obesidad se encuentre entre uno de los factores determinantes en el avance de la enfermedad y que resulte dificultoso el control de efectos secundarios de otras medicaciones, como la hipoglucemia.

6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

6.1. Criterios de inclusión y de exclusión

Los siguientes criterios son los que se han utilizado para poder conseguir una selección de artículos de una cierta relevancia para la presente revisión sistemática:

Criterios de inclusión:

- Artículos con fecha de publicación en los últimos 15 años: del 2006 al 2021.
- Según el tipo de estudio: ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios de cohortes.
- Artículos realizados en humanos.
- Ensayos en pacientes con sobrepeso u obesidad, sin DM2.
- Posibilidad de lectura del texto original.
- Idioma de publicación: español.

Criterios de exclusión

- Artículos con fecha de publicación anterior al 2006.
- Estudios de casos y controles.
- Artículos realizados en animales.
- Estudios incompletos.

6.2. Bases de datos y ecuaciones de búsqueda elaboradas

La revisión sistemática que he realizado trata de dilucidar y obtener la información más actualizada sobre el papel de los agonistas del receptor GLP-1 para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2, y su relación con la obesidad y el sobrepeso. La base de datos en la cual se ha basado la búsqueda de los artículos ha sido principalmente PubMed, ya que es donde se encuentran la mayoría de las publicaciones de las revistas más importantes en el panorama actual, además de la facilidad de su uso. Seguidamente, se ha completado la búsqueda con otras bases de datos, como Cochrane y SciELO. Por último, se han utilizado otras plataformas de búsqueda como Elsevier, las guías clínicas y datos epidemiológicos de la OMS y diversas guías de práctica clínica.

La búsqueda de los artículos se ha producido con una lectura generalizada de los artículos que podrían ser interesantes para la revisión, y mediante la resolución de la pregunta PICO, con tal de orientar la búsqueda bibliográfica.

Las palabras clave que se han utilizado en la búsqueda han sido: “Diabetes *Mellitus* Type 2”[Mesh], “Glucagon-Like Peptide-1”[Mesh], “Glucagon-Like Peptide-1 Agonist”[Mesh], “GLP-1 receptor agonist”[Mesh], “Obesity”[Mesh], “Liraglutide”[Mesh], “Dulaglutide”[Mesh], “Semaglutide”[Mesh].

Para realizar una búsqueda lo más amplia y completa posible, se ha empleado la palabra “AND” entre dos de las palabras clave anteriores. Además, se han utilizado las ecuaciones de búsqueda elaboradas mediante lenguaje científico con los descriptores del tesoro MeSH (Medical Subject Headings), que se trata de una herramienta perteneciente a PubMed.

En las tablas siguientes aparecen expuestos los artículos obtenidos, según las ecuaciones de búsqueda utilizadas (tablas 2, 3 y 4):

Tabla 2. PUBMED

Ecuaciones de búsqueda	Resultados sin criterios de inclusión	Resultados con criterios de inclusión
(“Diabetes <i>Mellitus</i> Type 2”[Mesh]) AND (“Glucagon-Like Peptide 1”[Mesh])	3237	256
(“Diabetes <i>Mellitus</i> Type 2”[Mesh]) AND (“Obesity” [Mesh]) AND (“GLP-1 Receptor Agonist” [Mesh])	193	15
(“Diabetes <i>Mellitus</i> Type 2”[Mesh]) AND (“GLP-1 Receptor Agonist” [Mesh])	2197	164
(“Obesity” [Mesh]) AND (“GLP-1 Receptor Agonist” [Mesh])	428	38
(“Diabetes <i>Mellitus</i> Type 2”[Mesh]) AND (“Liraglutide” [Mesh]) AND (“GLP-1 Receptor Agonist”)	447	41
(“Diabetes <i>Mellitus</i> Type 2”[Mesh]) AND (“Dulaglutide” [Mesh])	236	41

("Diabetes <i>Mellitus</i> Type 2"[Mesh]) AND ("Semaglutide" [Mesh])	269	27
--	-----	----

Fuente: elaboración propia

Tabla 3. COCHRANE

Ecuaciones de búsqueda	Resultados sin criterios de inclusión	Resultados con criterios de inclusión
("Diabetes <i>Mellitus</i> Type 2") AND ("Glucagon Like Peptide 1")	5	4
("Diabetes <i>Mellitus</i> Type 2") AND ("GLP-1 Receptor Agonist")	1	0

Fuente: elaboración propia

Tabla 4. SciELO

Ecuaciones de búsqueda	Resultados sin criterios de inclusión	Resultados con criterios de inclusión
("Diabetes <i>Mellitus</i> Type 2") AND ("GLP-1 Receptor Agonist")	1	0
("Obesity") AND ("GLP-1 Receptor Agonist")	1	0

Fuente: elaboración propia

6.3. Selección de estudios, extracción de datos y limitaciones

Inicialmente, se localizaron 7007 artículos en una primera búsqueda en PubMed, utilizando las ecuaciones de búsqueda indicadas en el apartado anterior. Seguidamente, tras la búsqueda en otras bases de datos (Cochrane y SciELO), se obtuvieron 8 artículos más, lo que hacen un total de **7015** artículos. Tras realizar una lectura más exhaustiva de los artículos, se decidió escoger 3 ecuaciones de búsqueda de referencia: ("Diabetes *Mellitus* Type 2"[Mesh]) AND ("Obesity"

[Mesh]) AND (“GLP-1 Receptor Agonist”[Mesh]); (“Diabetes *Mellitus* Type 2”[Mesh]) AND (“GLP-1 Receptor Agonist” [Mesh]); (“Obesity”[Mesh]) AND (“GLP-1 Receptor Agonist” [Mesh]). Con esto, se obtuvieron un total de **2818** artículos.

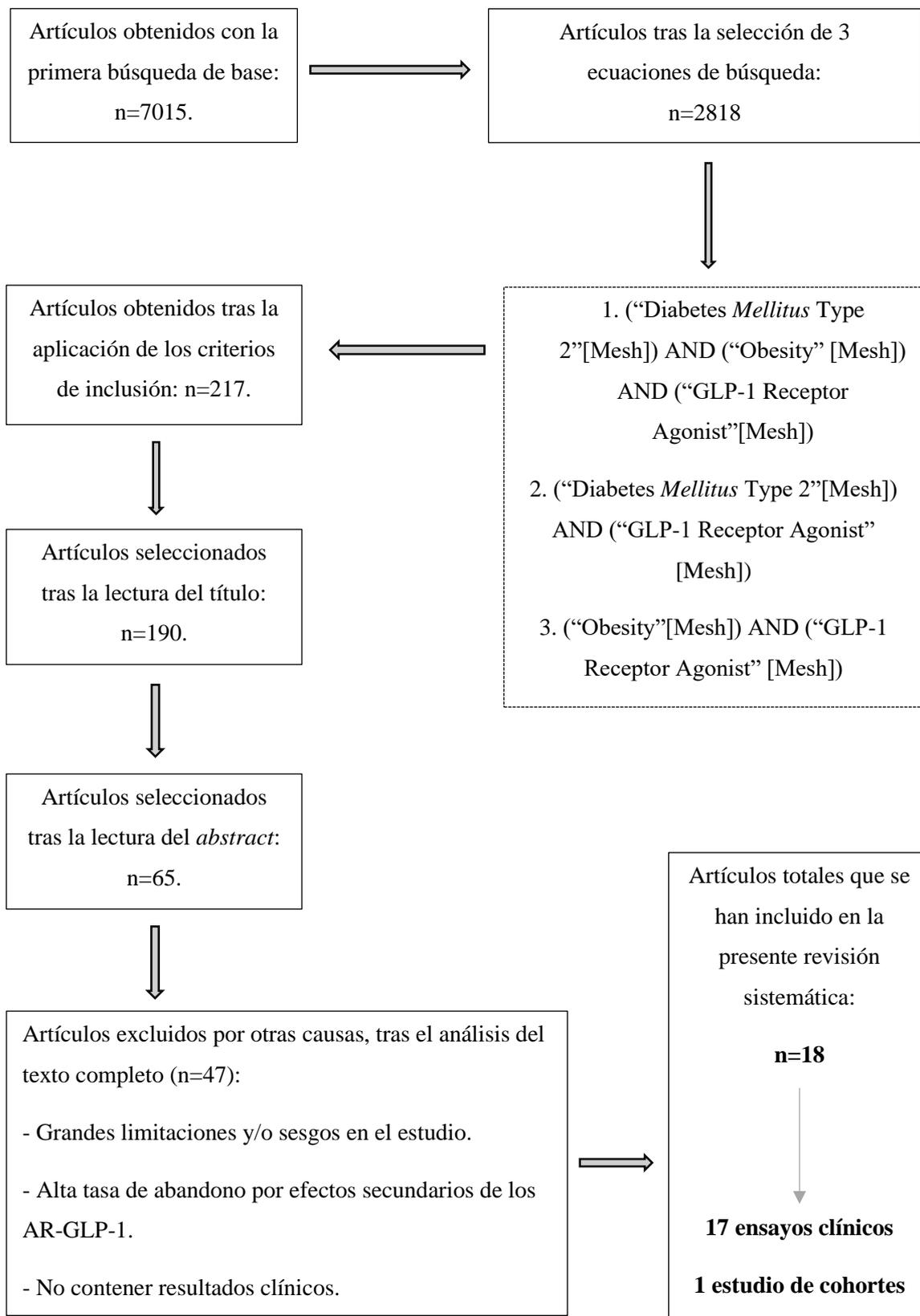
Al no encontrar artículos con un interés mayor en las bases de datos Cochrane y SciELO, y hallar una cantidad de artículos muy extensa, se decidió centrar la búsqueda en PubMed principalmente.

Una vez aplicados los criterios de inclusión indicados con anterioridad (apartado “Criterios de inclusión y de exclusión”), se obtuvieron **217** artículos. Tras la lectura del título del estudio, se pudieron excluir 27, por lo que quedaron **190** artículos. Seguidamente, se procedió a la lectura del *abstract*, para acabar reduciendo los resultados a **65** artículos finales, que fueron analizados en su totalidad. Durante esta lectura exhaustiva, se pudieron descartar **47** artículos, por lo que se eligieron **18** estudios finalmente. Estos 47 artículos fueron excluidos principalmente por la aparición de grandes limitaciones y sesgos en su desarrollo. Una característica que se tuvo en cuenta fue la tasa de abandono de los participantes, ya que las características de posología y los efectos adversos de este tipo de fármacos, los AR-GLP-1, en ocasiones dificultaba unos resultados representativos y fácilmente extrapolables a la población general.

Las principales limitaciones en la realización del proceso de búsqueda han sido la restricción al acceso de ciertos artículos, la dificultad por encontrar una selección de pacientes con ciertas características comunes, es decir, la necesidad de incluir artículos con pacientes que padecían sobrepeso y/o obesidad sin DM2, por el bajo número de resultados de pacientes con estas características y que cumplieran con los criterios de inclusión. Además, el tema tratado se trata de una materia de gran interés de investigación actualmente, por lo que existen muchos estudios realizados hace relativamente poco tiempo, y sin posibilidad de obtener información sobre los efectos a largo plazo. Por último, también se han encontrado dificultades a la hora de encontrar estudios con un gran número de pacientes y a gran escala.

A continuación, se adjunta un diagrama de flujo para exponer gráficamente el proceso de búsqueda (Tabla 5. Proceso de búsqueda):

Tabla 5. Proceso de búsqueda



Fuente: elaboración propia

6.4. Evaluación de la calidad metodológica y de la evidencia científica

En la evaluación de la calidad de los artículos, se adjunta una tabla (ANEXO 1. Tabla 6) con una clasificación según diferentes características de cada uno de ellos. Entre los apartados encontramos el título, el diseño, los objetivos, la duración del estudio, los sesgos, los resultados y las conclusiones. Por otra parte, se ha elaborado otra tabla distinta (ANEXO 2. Tabla 7) con la calidad de evidencia científica de cada uno de los artículos seleccionados, basándose en el sistema GRADE (ANEXO 3. Tabla 8) y en el método SIGN (ANEXO 4. Tabla 9).

En la otra tabla que se adjunta en los anexos (ANEXO 5. Tabla 10) se evaluaron los diferentes tipos de sesgos más relevantes según el tipo de revisión bibliográfica. Esta clasificación se basa en el capítulo 8 del Manual Cochrane, del cual se extrajo los distintos sesgos: ciego (sesgo de realización), aleatorización (sesgo de selección) y grupo control, además de valorarse la muestra representativa de cada estudio. En cada apartado se valora individualmente cada estudio, asignándose una respuesta “sí”, “no” o “sí parcial”. Si un estudio cumplía un requisito, el riesgo global se clasificó como elevado; si cumplía dos de estos, moderado, y si cumplía tres, bajo.

7. RESULTADOS

En la revisión sistemática actual se están analizando un total de 18 artículos, con el fin de esclarecer el papel de los agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2. La reciente aparición de estos fármacos muestra una gran cantidad de artículos relacionados con el tema, aunque la mayoría tienen una duración corta y no existe un gran número de coincidencias entre los artículos existentes, con tal de establecer un consenso claro de prescripción de estos fármacos.

7.1. Características de los artículos

En la mayoría de los artículos, se llega a la conclusión que los agonistas del receptor GLP-1 constituyen una opción terapéutica mejor que el grupo comparador. Después del análisis exhaustivo, se puede observar claras diferencias en la elección de los integrantes del estudio, los parámetros estudiados, los grupos comparadores, ya sean fármacos o placebo, y la duración de los mismos. Esto dificulta poder llegar a una conclusión clarificadora con la que poder elaborar documentos de consenso.

Algunos estudios incluían pacientes sin tratamiento coadyuvante para la DM2 y sin enfermedad cardiovascular o renal en los últimos 90 días.²² Otros incluían pacientes que estuviesen en tratamiento con sulfonilureas, metformina o insulina de rescate, pero sin otros tratamientos activos, además de un IMC entre 25-45 kg/m².^{23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31} Entre los analizados, se encuentran tres estudios con pacientes con sobrepeso (IMC>27 kg/m²) y obesos (IMC>30 kg/m²), pero sin DM2, con tal de estudiar el efecto único de los agonistas del receptor GLP-1 en el sobrepeso/obesidad.^{32, 33, 34} Un estudio, unía las dos características, e incluye pacientes con un IMC≥40 kg/m² y con DM2 en tratamiento con antidiabéticos orales, excluyendo a los tratados con insulina en los 3 meses previos.³⁵ Existe un artículo entre los estudiados que se basa en la comparación de dos posologías de exenatida, por lo que el criterio de inclusión principal era la terapia preestudio con exenatida.³⁶ Otro de los analizados, estudia la pancreatitis como efecto adverso de los agonistas del receptor GLP-1, por lo que se incluyeron pacientes con un tratamiento previo con exenatida dos veces/día u otros antidiabéticos orales (grupo control), además de excluirse los pacientes mayores de 65 años.³⁷ Otro artículo, también estudia los efectos adversos pancreáticos durante el tratamiento con dulaglutida, por lo que los pacientes incluidos habían de tener un tratamiento previo con dulaglutida.³⁸ Por último, se incluye un artículo con pacientes con una cirugía bariátrica previa tipo by-pass, además de un grupo control.³⁹

En la gran mayoría de los estudios, los pacientes incluidos tienen un rango de edad muy extenso, de los 18 a los 70-75 años;^{23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39} pero se ha incluido 1 con pacientes mayores de 50 años con una enfermedad renal crónica o cardiovascular o, si son mayores de 60 años, con factores de riesgo cardiovascular.²² La elección de los pacientes en cuanto a los parámetros de HbA1c parece tener un consenso entre todos los estudios y establecer un rango de 7,0 % y 10,5-11 % (en los estudios que incluyen pacientes con DM2)^{23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 35, 36}. La mayoría de los artículos analizados han establecido un objetivo de buen control de la DM2 cuando la HbA1c ≤ 7 % o una disminución de la glucosa plasmática en ayunas, tal y como recogen los criterios de la ADA.⁴⁰

7.2. Control glucémico

Entre los estudios analizados, los niveles de la hemoglobina glicosilada disminuyeron más acusadamente con la mayoría de los agonistas del receptor GLP-1:

- Pacientes tratados con semaglutida tuvieron una disminución acusada de la HbA1c al inicio del tratamiento (de 8,2 % a 7,0 %), y se mantuvieron en esa cifra hasta el final del estudio, que resultó todo el tiempo más baja que en comparador con placebo.²⁴
- En pacientes tratados con liraglutida, la disminución de la HbA1c fue de $-0,30 \pm 0,28$ %, mientras que en el grupo placebo fue $-0,06 \pm 0,30$. También se observó una mayor reducción de la glucosa plasmática y de los niveles de insulina en ayunas con liraglutida, en comparación con placebo.³³
- En el estudio que compara la exenatida con la sitagliptina, la exenatida disminuyó sustancialmente la concentración de glucosa posprandial, sin diferencias significativas en la glucosa en ayunas entre los dos grupos.²⁶
- El tratamiento con dulaglutida junto con insulina glargina permitió a un 66,7 % de los pacientes alcanzar el objetivo de $<7,0$ % de HbA1c, en comparación con un 33,3 % del grupo de tratamiento de placebo junto con glargina. Además, un 50,0 % del grupo de dulaglutida junto con insulina basal redujo la HbA1c a $<6,5$ %, frente a un 16,7 % en el grupo del placebo (junto con insulina glargina). También se observó una reducción mayor de la glucosa plasmática en ayuna en el grupo de la dulaglutida.²⁸

Además de una disminución de la HbA1c hasta conseguir un buen control glucémico, en los estudios analizados aparece la reducción o mejora de otros parámetros necesarios para incrementar el control glucémico. Se consiguieron reducciones mayores de glucosa plasmática en ayunas con los agonistas del receptor GLP-1 (semaglutida^{23, 24}, con exenatida²⁵, liraglutida³³, lixisenatida²⁹, MEDI0382³⁰), en comparación con reducciones menos acusadas y más fluctúales

con la sitagliptina. Se observó una disminución de la concentración de glucosa posprandial^{25, 26, 28, 29, 30, 34}, además de una supresión del glucagón y un incremento en la secreción de insulina^{26, 29, 30} mayor con los agonistas del receptor GLP-1, en comparación con otros fármacos antidiabéticos analizados. En relación con la mejora de la glucosa posprandial, se advirtió una mejora de la función de las células β .²⁶

7.3. Peso corporal

Uno de los principales mecanismos de los agonistas de GLP-1 es la pérdida de peso corporal, y así lo demuestran los estudios analizados:

- Los pacientes percibieron una disminución progresiva del peso durante el tratamiento con semaglutida (-4,2 kg), mientras que los pacientes con placebo se mantuvieron en su peso inicial o con una mínima disminución (-0,8 kg).²⁴
- Los pacientes tratados con liraglutida tuvieron una disminución de peso más relevante que los del grupo placebo. El 92 % de los tratados con liraglutida perdieron peso (8,4 \pm 7,3 kg), en comparación con un 65 % en el grupo placebo. Un 63,2 % perdieron al menos un 5 % de su peso, un 33,1 % más de un 10 % y el 14,4 % más de un 15 % con el tratamiento con liraglutida³³. Además, se observó una menor ingesta de calorías y una mejora de la sensación de saciedad, que condujeron a una reducción de la grasa corporal total.^{32, 34}
- En un estudio que comparaba la exenatida con la sitagliptina, se observó una disminución del peso corporal similar entre los dos grupos (-1,37 kg vs -0,89).²⁶
- Los pacientes en tratamiento con dulaglutida junto con insulina glargina redujeron significativamente el peso corporal frente a modestos aumentos en el grupo en tratamiento con placebo junto con insulina basal. La reducción del peso supuso un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con dulaglutida.²⁸
- En los pacientes tratados con lixisenatide se observó una ralentización del vaciado gástrico y un cambio en la modulación de la motilidad gastrointestinal.²⁹
- El nuevo fármaco en estudio, MEDI0382, produjo una reducción sostenida y clínicamente significativa del peso corporal en pacientes con sobrepeso u obesidad con DM2. Esto se observó por un vaciamiento gástrico retardado y por una menor ingesta de calorías. También se advirtió de una reducción de los tejidos adiposos subcutáneos y de la grasa hepática³⁰ (similar grado de pérdida que cirugía bariátrica).³⁹

7.4. Variables cardiometabólicas

En los pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 se advirtió una mejora de los parámetros cardiometabólicos principales:

- En los pacientes en tratamiento con liraglutida se observó una disminución tanto de la presión sistólica ($-4,2 \pm 12,2$ mmHg), como de la diastólica ($-2,6 \pm 8,7$ mmHg), así como una reducción más acusada de los triglicéridos ($-13,3$ %) y el LDL ($-3,0$ %), mientras el HDL aumentaba ($+2,3$)³³. Además, se relacionó la reducción de reservas de tejido adiposo en regiones androide y ginecológica y del tercio superior corporal, que se consideró parcialmente responsable de la mejora de los factores de riesgo cardiovascular.³²
- En los pacientes tratados con semaglutida, la presión sistólica disminuyó más que en los pacientes tratados con placebo. Además, los triglicéridos también demostraron una leve disminución en comparativa.²⁴
- No se observó un cambio significativo en las cifras de presión sistólica ni diastólica en los pacientes en tratamiento con exenatida semanal, aunque sí una disminución del colesterol total³⁶. No se notificaron casos de arritmias de nueva aparición, ni de enfermedades cardiovasculares con el tratamiento con exenatida.²⁵

7.5. Efectos adversos de los agonistas del receptor GLP-1:

En los estudios clínicos analizados en esta revisión sistemática podemos encontrar varios efectos adversos secundarios al tratamiento con los agonistas del receptor GLP-1. Los efectos adversos más comunes con este tratamiento son los gastrointestinales³⁷, que revisaremos en apartado siguiente. Pero existen otras manifestaciones relacionadas con este tratamiento que también aparecen en la mayoría de los estudios analizados.

En relación con las manifestaciones pancreáticas, encontramos algunas manifestadas en un gran número de estudios. Existe una elevación de la concentración de enzimas pancreáticas dentro del rango normal, con el tratamiento con dulaglutida y sin episodios sintomáticos pancreáticos.³⁸ Las enzimas pancreáticas, lipasa y p-amilasa, durante el tratamiento con exenatida sufrieron sustanciales variaciones en sus concentraciones.²⁷ Las imágenes diagnósticas pancreáticas durante este aumento revelan una morfología pancreática normal. La pancreatitis aguda con el tratamiento con exenatida aparece con una incidencia de 1,32 por cada 1000 personas/año, muy similar a la que aparece con el placebo, 1,33 por cada 1000 personas/año.³⁷ Las tasas de incidencia de pancreatitis en pacientes en tratamiento con dulaglutida son menores que las

observadas con el placebo, además no se encontró un patrón de pancreatitis diferente entre los dos grupos.³⁸ Se notificaron 3 casos de pancreatitis en tratamiento con placebo, en comparación con 1 solo caso de pacientes tratado con semaglutida.²² Se observaron más eventos relacionados con la vesícula biliar en el grupo en tratamiento con liraglutida (2,5 %), que en el grupo placebo (1 %).³³

Se descubrió un aumento de la frecuencia cardiaca en relación con el tratamiento con algunos agonistas del receptor GLP-1 (semaglutida²², exenatida²⁵, liraglutida^{33, 34}).

Otro de los efectos adversos observados son las reacciones en el lugar de inyección. Con exenatida semanal apareció eritema, prurito y urticaria en el lugar de inyección en un 13 % de los pacientes.²⁷ También se informó de la aparición de prurito con la inyección de dulaglutida.²⁸

La retinopatía diabética no proliferativa apareció con más frecuencia en los pacientes tratados con semaglutida, que en los pacientes tratados con empaglifozina, aunque la incidencia se mantuvo baja en los dos grupos: 3,4 % en el grupo de semaglutida versus 1,2 % en el grupo de empaglifozina. Además, la gran mayoría de los casos fueron leves y sin necesidad de tratamiento.^{22, 24}

Los eventos cardiovasculares ocurrieron en un 1,2 % de los pacientes en tratamiento con semaglutida y en un 1,5 % en los pacientes con empaglifozina.²⁴ 10 de las 23 muertes en el grupo de semaglutida ocurrieron por causas cardiovasculares, mientras que en el grupo de placebo esta fue causa de muerte en 23 de 45 pacientes fallecidos.²²

En los estudios analizados, no se encontró asociación de los agonistas del receptor GLP-1 (exenatida²⁵, dulaglutida²⁷, semaglutida³¹, liraglutida³³) con el carcinoma medular de tiroides, ni con ninguna neoplasia maligna relacionada con la tiroides, ni con hiperplasia de las células C.

7.5.1. Efectos adversos gastrointestinales de los agonistas del receptor GLP-1:

Uno de los resultados más evidentes en la mayoría de los estudios analizados es la aparición y existencia de los efectos secundarios gastrointestinales. En la mayoría de los ensayos clínicos analizados (que comparan un agonista del receptor GLP-1)^{22, 23, 24, 25, 28, 30, 31}, existen más pacientes que abandonan el estudio en el grupo de los agonistas del receptor GLP-1, que en el grupo comparador o en el grupo del placebo, y esto puede explicarse mayoritariamente por la aparición de estos síntomas.

Los efectos adversos gastrointestinales más frecuentes informados en los estudios analizados son las náuseas, los vómitos y la diarrea, ordenados según la frecuencia de observación.

En los estudios que analizaban el impacto y la comparación de la semaglutida, con otros comparadores (sitagliptina²³, empaglifozina²⁴, semaglutida añadida a insulina basal³¹), muestran una tasa de interrupción del tratamiento con semaglutida mayor que la tasa de interrupción con el grupo comparador. Los tratamientos comparadores, como los inhibidores de la DPP-4²³ o la empaglifozina²⁴ (inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa), muestran una menor aparición de efectos adversos gastrointestinales. En otro estudio, que analiza los efectos cardiovasculares durante el tratamiento con semaglutida oral, los efectos gastrointestinales se convierten en el principal motivo de interrupción del tratamiento.²²

En los estudios que analizaban el efecto de la liraglutida^{33, 34, 35}, los resultados son similares, aunque menos relevantes. Los efectos adversos gastrointestinales se postulan como los efectos secundarios con más tendencia a aparecer durante el tratamiento. Los trastornos gastrointestinales aparecidos en estos estudios suelen ser de carácter leve y transitorio, y muy relacionados con el periodo de titulación de dosis. Los investigadores informan de la desaparición de estos efectos gastrointestinales a partir del fin de la titulación que, en la mayoría de los casos, suele durar entre dos y tres semanas.³⁵

Con los estudios que analizan la exenatida se observa una tendencia similar. Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales, náuseas, vómitos y diarrea, en orden de frecuencia.^{25, 26, 36} En este grupo encontramos una diferencia sustancial en cuanto a los efectos secundarios gastrointestinales, ya que un estudio compara la exenatida en diferente posología, subcutánea semanal y oral dos veces al día, y se observa una reducción de la incidencia de manifestaciones gastrointestinales con la dosis subcutánea semanal, ya que existe un aumento gradual de las concentraciones de exenatida plasmáticas.²⁵

En el resto de los estudios, podemos observar algunas diferencias en cuanto a las manifestaciones gastrointestinales. En los estudios con dulaglutida, la tendencia es la misma que en el resto. Las manifestaciones gastrointestinales aparecen más en el grupo en tratamiento con dulaglutida, que en el grupo comparador, y son la mayor causa de interrupción del tratamiento.²⁸ Con lixisenatida, los pacientes no manifiestan una mayor tasa de eventos gastrointestinales en comparación con el placebo, como hemos visto con el resto de los fármacos. No se registra ningún caso de vómitos, y los casos de náuseas y diarrea, no son relevantes.²⁹ Con un nuevo fármaco estudiado, el MEDI0382, las náuseas y los vómitos se convierten en eventos más frecuentes en el grupo con MEDI0382, que en el grupo con placebo. No aparece la diarrea como efecto adverso con este fármaco.³⁰

7.5.2. Hipoglucemias

Las hipoglucemias son uno de los principales efectos secundarios de la terapia antidiabética. Actualmente, se considera hipoglucemia un valor de glucosa <70 mg/dl. Por otra parte, un episodio de hipoglucemia se considera como severa, según la clasificación de la ADA, si requiere la asistencia de otra persona para administrar activamente la acción correctiva y si la concentración de glucemia en sangre es de <56 mg/dl.²⁴

Las hipoglucemias con semaglutida ocurrieron en un 11 % de los pacientes, con 1 caso de hipoglucemia severa, en comparación con la empaglifozina, que ocurrieron en un 9,5 %, con 1 caso de hipoglucemia severa.²³ En otro estudio analizado, se notificaron hipoglucemias en el 1,4 % de los pacientes tratados con semaglutida y en 0,8 % de los pacientes con placebo.²²

En los estudios que analizan a los pacientes en tratamiento con liraglutida ocurrieron hipoglucemias en un 1,3 %, en comparación con un 1,0 % en el grupo placebo, sin casos de hipoglucemia severa sintomática.³³ También se observó una reducción de las hipoglucemias en comparación con glimepirida.³⁵

Durante el tratamiento con exenatida, ocurrieron pocos eventos de hipoglucemias leves, aunque un poco aumentados en el grupo de la exenatida en comparación con el grupo de sitagliptina (3 vs 1).²⁵

La incidencia total de hipoglucemias en el tratamiento con dulaglutida (54,7 %) es similar a la que se observa en el grupo tratado con placebo (50,7 %). No se notificaron casos de hipoglucemias graves sintomáticas.²⁸

8. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta revisión sistemática era esclarecer el papel de los agonistas del receptor GLP-1 y compararlos con otros antidiabéticos disponibles actualmente en la práctica clínica, para la diabetes *mellitus* tipo 2. Después de realizar una búsqueda exhaustiva, los artículos que se han analizado en esta revisión han mostrado una superioridad de los agonistas del receptor GLP-1 sobre otros fármacos en ciertos pacientes, aunque cabe destacar las diferencias entre los participantes de los diferentes artículos. Esto dificulta encontrar puntos en común que puedan hacer que los pacientes se beneficien de esta terapia. Hay que tener en cuenta que los agonistas del receptor GLP-1 tienen, actualmente, unas indicaciones muy precisas en España: pacientes con DM2 con un mal control glucémico y un $IMC \leq 30$ kg/m², además, su uso regular en la práctica clínica resulta dificultoso por su alto precio.

El control glucémico y el peso corporal se ven íntimamente relacionados en su optimización con el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1. En los estudios comparados en esta revisión sistemática se ha visto que con este tratamiento se han reducido los niveles de glucosa posprandial, los de glucosa plasmática en ayunas y las cifras de HbA1c. En comparación con otros antidiabéticos, la diferencia que se ha observado demuestra que la mayoría de los tratamientos de la DM2 ejercen un efecto reductor de la glucosa plasmática en ayunas,^{24, 25, 26} pero que con el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 se consigue, además, una disminución mayor de la glucosa posprandial, lo que objetiva una reducción más sostenida de la glucosa plasmática en ayunas y de la glucosa plasmática de 24 horas. Además, se ha observado un efecto más pronunciado sobre la supresión del glucagón que, junto a una mayor estimulación de la secreción de insulina, se consigue una disminución accesoria de la glucosa posprandial. Todo esto propicia una mejora en la función de las células β pancreáticas.²⁶ Con todo esto se consigue una mayor optimización del control glucémico con cifras de HbA1c menores de 7 %. Muchos de los estudios analizados revelan la importancia de un tratamiento coadyuvante entre la metformina (el tratamiento de primera línea) con los AR-GLP-1. El estudio “The LEAD”³⁵ propone el tratamiento con liraglutida junto con metformina en combinación para pacientes en los que no se haya conseguido un buen control glucémico con la monoterapia o en los que los eventos de hipoglucemias o la ganancia de peso, supongan una preocupación y/o un empeoramiento del estado de salud del paciente. Como este, otros estudios también proponen la combinación de los AR-GLP-1 junto con otros agentes habituales, como la insulina basal^{28, 31}. Los aumentos de glucosa posprandial suelen producirse en pacientes con un perfil de DM2 de tipo moderado, mientras que los de glucosa plasmática en ayunas suelen ocurrir en pacientes con un perfil de enfermedad más avanzada.⁴¹ Esto adquiere importancia en la elección de AR-GLP-1 de acción corta o de acción más prolongada. Para los que tengan incrementos en la

glucosa posprandial, los AR-GLP-1 de acción corta y no prandial suelen ser más adecuados; mientras que los AR-GLP-1 de acción larga, no prandial suelen ser eficaces en pacientes con hiperglucemias sostenidas, debidas a aumentos de la glucosa plasmática en ayunas.^{29, 41}

Los agonistas del receptor GLP-1 se consideran una opción efectiva para la pérdida de peso, principalmente por su acción de enlentecimiento del vaciado gástrico. Con la reducción de peso, se consigue una reducción de los factores de riesgo cardiovascular y, por lo tanto, un mejor control glucémico.²³ Con semaglutida se vio un descenso más acusado del peso corporal a partir de la semana 26 y sin estabilizarse, en comparación con la empaglifozina.²⁴ Liraglutida en comparación con el grupo placebo, mostraron una reducción del peso corporal del 5 % en más de la mitad de los pacientes, con porcentajes inferiores en pacientes que perdieron entre el 10 y el 15 % de su peso corporal.^{32, 34} No se demostró una acusada pérdida de peso en los pacientes tratados con sitagliptina.²⁶ El tratamiento coadyuvante de un AR-GLP-1 junto con insulina, tiene un efecto sobre la magnitud de la reducción del peso²⁸. El efecto sobre el vaciado gástrico muestra un papel importante en el descenso de la glucosa posprandial,²⁶ y, de la misma forma, la reducción de la glucosa posprandial (al menos después de la primera comida del día) se relacionó estrechamente con el retraso en el vaciado gástrico.²⁹ El aumento del vaciado gástrico se observa desde el inicio del tratamiento.²⁹ Asimismo, se demostró que no había correlación entre la aparición de síntomas gastrointestinales y la pérdida de peso, es decir, que las náuseas y los vómitos no son los mecanismos responsables de la reducción del peso corporal, ya que no se observaron diferencias en la disminución del peso entre pacientes que los sufrieron y los que no³⁰. En los estudios con pacientes con sobrepeso u obesidad, además de la administración de los fármacos AR-GLP-1 para una reducción del peso corporal, se ofreció a los participantes asesoramiento conductual, que incluía la realización de ejercicio físico y el establecimiento de una dieta saludable, por lo que también se consideran necesarios en el mecanismo de reducción de peso corporal.^{30, 33} Por último, con el tratamiento con AR-GLP-1 también se observó un aumento de la saciedad y una reducción de la ingesta calórica, a consecuencia del enlentecimiento del vaciado gástrico.³⁰

Las incretinas, GIP y GLP-1, son las responsables de más de la mitad de la liberación de insulina posprandial en función de la concentración de glucosa plasmática. En la DM2 se ha observado una disminución de GLP-1 pero, al contrario de GIP, se puede suplir con la administración exógena de GLP-1.⁴² Este hecho revela la importancia que tienen los agonistas del receptor GLP-1 para la regulación de la secreción pancreática de insulina. Su uso incrementa la secreción de insulina e inhibe la de glucagón en contextos hiperglucémicos, pero lo hace dependiendo del nivel de glucemia, por lo que, cuando disminuye la glucosa progresivamente, los mecanismos se regulan automáticamente (reducción insulina y restauración glucagón). Este

mecanismo es el que explica la disminución de eventos de hipoglucemia con estos fármacos.³⁹

⁴² Como se ha observado en el apartado de resultados, no existe una diferencia sustancial en la reducción de episodios de hipoglucemia con estos fármacos, aunque sí se indica una leve reducción de estos eventos. La explicación puede deberse principalmente al uso coadyuvante de otros fármacos en terapia combinada. Como se ha explicado anteriormente, existen antidiabéticos que aumentan la secreción de insulina sin considerar las concentraciones de glucosa plasmáticas, como la propia insulina exógena o las sulfonilureas, que son fármacos muy utilizados en el tratamiento de la diabetes. Por lo que hay estudios que indican que el tratamiento coadyuvante de agonistas del receptor GLP-1 junto con uno de estos fármacos, puede producir eventos de hipoglucemias.^{23, 25, 36} Los estudios que compararon la eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 con un grupo placebo, muestran tasas de hipoglucemias más bajas que los indicados anteriormente, por lo que se puede llegar a la conclusión que los agonistas del receptor GLP-1 disminuyen los eventos hipoglucémicos en comparación con otros fármacos hipoglucemiantes.^{22, 28, 33} Esto se considera un descubrimiento relevante, ya que la aparición de hipoglucemias y su manejo se considera uno de los factores que más preocupan tanto a los profesionales sanitarios como a los propios pacientes, en la DM2. Aún así, con las tasas de hipoglucemias referidas, no queda totalmente claro la reducción de la tasa de hipoglucemias con estos fármacos, en comparación con otros antidiabéticos. Sí que se observa una disminución de estos eventos en comparación con el placebo, en cambio, se encuentra un leve aumento de las hipoglucemias en el tratamiento con exenatida, en comparación con el grupo tratado con sitagliptina.²⁵ Es necesario, realizar estudios más exhaustivos, con una mayor duración y comparando con otros fármacos antidiabéticos, con tal de poder esclarecer la reducción de las tasas de hipoglucemia con los agonistas del receptor GLP-1.

Otra de las principales preocupaciones tanto de los profesionales, así como de los pacientes son la aparición de ciertos efectos secundarios preocupantes, como la pancreatitis aguda, ya que se notificaron un aumento de casos desde la aprobación de los agonistas del receptor GLP-1.^{22, 38} Se ha visto en diversidad de artículos una elevación de las enzimas pancreáticas dentro de su rango normal con el tratamiento con estos fármacos.^{27, 38, 44} Con el análisis de alguna información sobre la enfermedad, se ha observado que los pacientes con DM2 existe una elevación de enzimas pancreáticas preexposición a la terapia, sin repercusión clínica relevante.⁴³ Además, se indica que la mayoría de los fármacos antidiabéticos se asociaron con aumentos asintomáticos de estas enzimas con imágenes pancreáticas normales, pero cuya relevancia clínica sigue siendo incierta.^{37, 38} Los ensayos analizados no demuestran una asociación entre un mayor riesgo de pancreatitis aguda y el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1, a causa de los reducidos casos que han aparecido en los artículos y posible relación entre la

hiperenzinemia pancreática y los antecedentes de cálculos biliares, que podrían explicar los casos observados.

Los efectos secundarios gastrointestinales debido al tratamiento con los agonistas del receptor GLP-1 supone la manifestación secundaria más frecuente. Además, después de analizar los artículos incluidos, la mayoría de las veces se convierte en la principal causa de abandono del tratamiento.^{22, 24} Otros tratamientos antidiabéticos no muestran una repercusión gastrointestinal tan acusada como los AR-GLP-1, como los inhibidores de la DPP-4.²³ Se ha mostrado una diferencia sustancial dentro de los agonistas de GLP-1, entre los de acción corta y los de acción más prolongada, ya que lixisenatida, de acción más corta, tiene un menor efecto en el sistema gastrointestinal y de menor duración, por lo que en su estudio se indica menos impacto de estos efectos adversos. Se ha de poner especial interés en el análisis de estos resultados, ya que este artículo contenía una muestra muy pequeña de la población y una duración más corta que otros estudios incluidos en los que sí que se han advertido de un mayor número de efectos adversos gastrointestinales.²⁹ Las soluciones que se proponen en los artículos para paliar la aparición de estos síntomas de forma tan frecuente es la titulación de la dosis, subiendo de dosis de manera lenta, ya que los efectos adversos gastrointestinales se han relacionado en la mayoría de los casos en el tiempo de aumentos de dosis.^{23, 27, 28, 31, 34}

Por otra parte, los niveles de glucosa plasmática en ayunas y los de glucosa posprandial se consideran directamente relacionados con la enfermedad cardiovascular. Fármacos de acción corta, como lixisenatida, ejercen una reducción rápida en la glucosa posprandial, por lo que se considera una acción preventiva directa de los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2.^{22, 29} Asimismo, un control glucémico óptimo disminuye la probabilidad de avance de la retinopatía diabética.^{22, 24} El aumento de frecuencia cardiaca que se ha asociado con el tratamiento con AR-GLP-1, no mostró eventos cardiovasculares asociados, ni aparición de comorbilidades o efectos sintomáticos, pero se ha de profundizar en el mecanismo hemodinámico de este fenómenos.^{22, 25, 33}

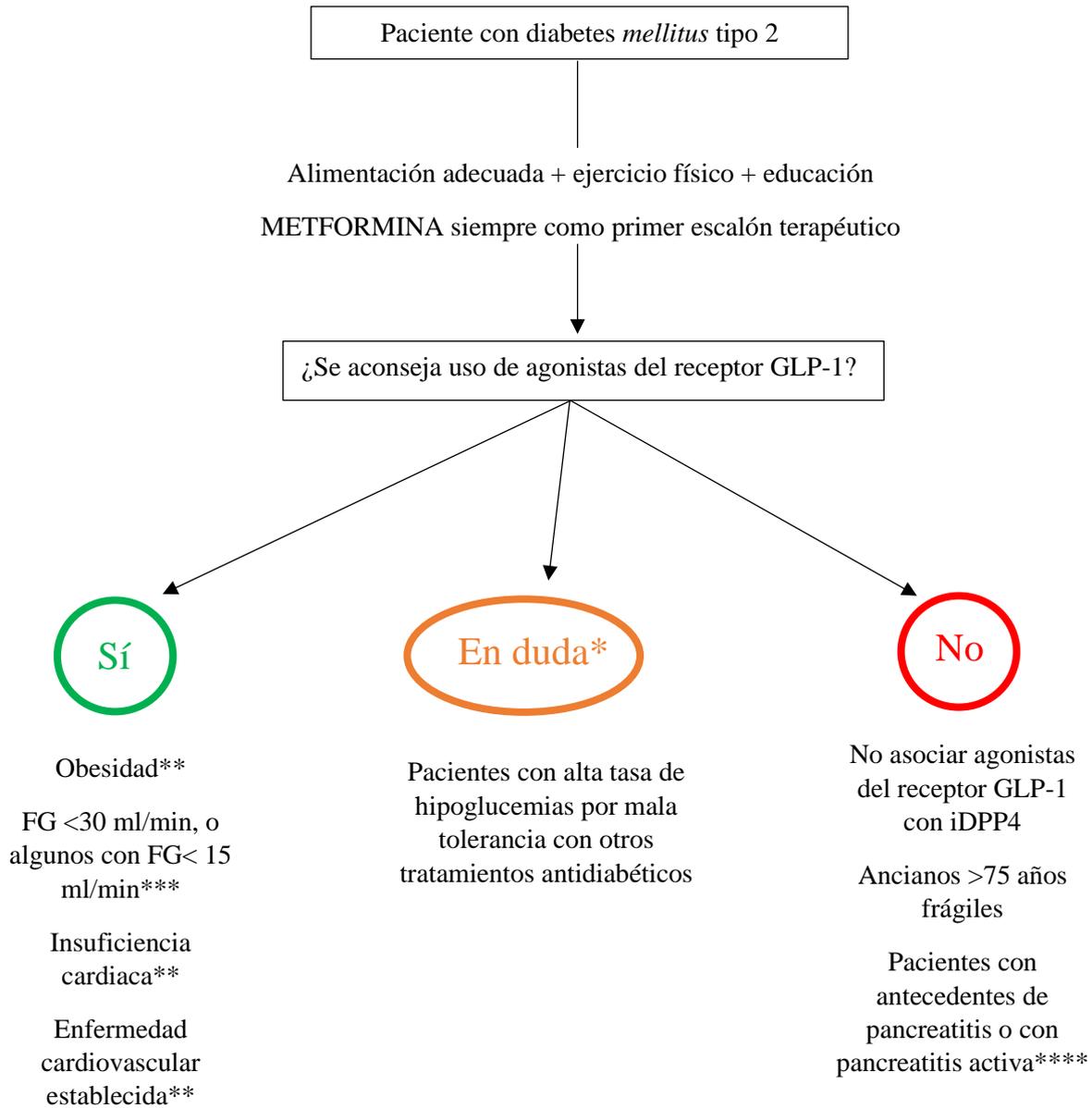
9. CONCLUSIONES

1. La diabetes *mellitus* tipo 2 se está convirtiendo en una de las enfermedades crónicas con una mayor incidencia en las sociedades actuales y que asocia numerosas comorbilidades que suponen un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes, además de importante consumo de los recursos sanitarios disponibles.¹
2. La estrecha relación entre la obesidad y la DM2 se considera de gran relevancia a la hora de decidir el tratamiento adecuado, por lo que los AR-GLP-1 se han convertido en una opción de tratamiento a tener en cuenta, por su efecto dual sobre estas dos patologías.⁹
3. La introducción de los agonistas del receptor GLP-1 ha supuesto una alternativa adicional para el tratamiento de pacientes con DM2, por su manejo de la hiperglucemia, el bajo riesgo de eventos hipoglucémicos y la posibilidad de pérdida de peso corporal.¹⁷ Actualmente, las incretinas, como GLP-1 o GIP, se están estableciendo como el principal foco para el desarrollo de las nuevas terapias en la DM2.⁴¹ En contraposición, como se trata de una opción novedosa, su precio todavía es muy elevado para poder convertirse en un tratamiento de primera línea para esta patología.²
4. Actualmente, en España, los agonistas del receptor GLP-1 están indicados en pacientes con un $IMC \geq 30$ kg/m² con comorbilidades, con DM2 y con un mal control glucémico con las opciones de tratamiento de primera línea.² Estos se añaden al tratamiento coadyuvante junto con la metformina o insulina basal (o insulina glargina), o se pueden usar en monoterapia en pacientes en los que el uso de metformina se encuentre contraindicado o exista alguna intolerancia. Es importante recalcar la importancia de un estilo de vida saludable, con la realización de ejercicio físico regular y una dieta equilibrada, como factores indispensables para un control glucémico óptimo.
5. El efecto de los AR-GLP-1 se basa en una reducción de la glucosa posprandial (sobre todo, los AR-GLP-1 de acción corta) y de la glucosa plasmática en ayunas (principalmente, los AR-GLP-1 de acción más prolongada), y así se consigue una reducción de la HbA1c (control óptimo $HbA1c \leq 7$ %). Este control glucémico también se consigue mediante la reducción del peso corporal, y esta ocurre gracias al mecanismo de enlentecimiento del vaciado gástrico, que se alcanza con el tratamiento con los AR-GLP-1.
6. La combinación de los agonistas del receptor GLP-1 junto con la metformina, no se asocia con una mayor tasa de eventos hipoglucémicos. Sin embargo, cuando se combinan con sulfonilureas o con insulina, se ve un aumento de hipoglucemias, por lo que se considera adecuado disminuir la dosis de sulfonilureas o de insulina para reducir el riesgo de aparición de estos eventos. Por esto se puede afirmar que la tasa de

- hipoglucemias que se producen con los AR-GLP-1 depende de la terapia coadyuvante con la que el paciente se esté tratando.
7. Los efectos secundarios de los AR-GLP-1 tienen una incidencia baja de aparición. Los más frecuentes son los síntomas gastrointestinales: las náuseas, los vómitos y la diarrea. Se han relacionado con una escalada demasiado rápida de la dosis, por lo que se recomienda la titulación lenta de la dosis del AR-GLP-1 para evitar estos efectos adversos. Se han reportado unos pocos casos de pancreatitis aguda con el tratamiento de estos fármacos, aunque se relaciona con múltiples factores inherentes a la propia DM2.
 8. Los estudios analizados con frecuencia no están en concordancia entre sí, y se sería necesaria una estandarización entre la elección de los participantes en el estudio, el prolongamiento de los tiempos de seguimiento, además de la elección de un fármaco comparador común, con tal de poder establecer criterios unitarios para poder extrapolar la utilidad de los agonistas del receptor GLP-1 en la práctica clínica.
 9. Según la ADA, el primer escalón terapéutico para la DM2 es la modificación del estilo de vida además del tratamiento con la metformina. A partir de aquí, las principales indicaciones de los AR-GLP-1 son el sobrepeso y la obesidad; también se consideran adecuados en pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular, porque reducen los eventos cardiovasculares. Por otra parte, la liraglutida, la semaglutida y la dulaglutida pueden utilizarse con filtrados glomerulares de hasta 15 ml/min.

Finalmente, en las dos páginas siguientes, se han elaborado dos algoritmos sobre el uso de los agonistas del receptor GLP-1, con sus contraindicaciones relativas y absolutas, y sobre las características específicas de cada uno de ellos, con tal de poder ofrecer una visión más general de lo que se ha tratado en esta revisión sistemática (“Algoritmo 1. Uso de los agonistas del receptor GLP-1” y “Algoritmo 2. Tipos de agonistas del receptor GLP-1”).

Algoritmo 1 de uso de los agonistas del receptor GLP-1.



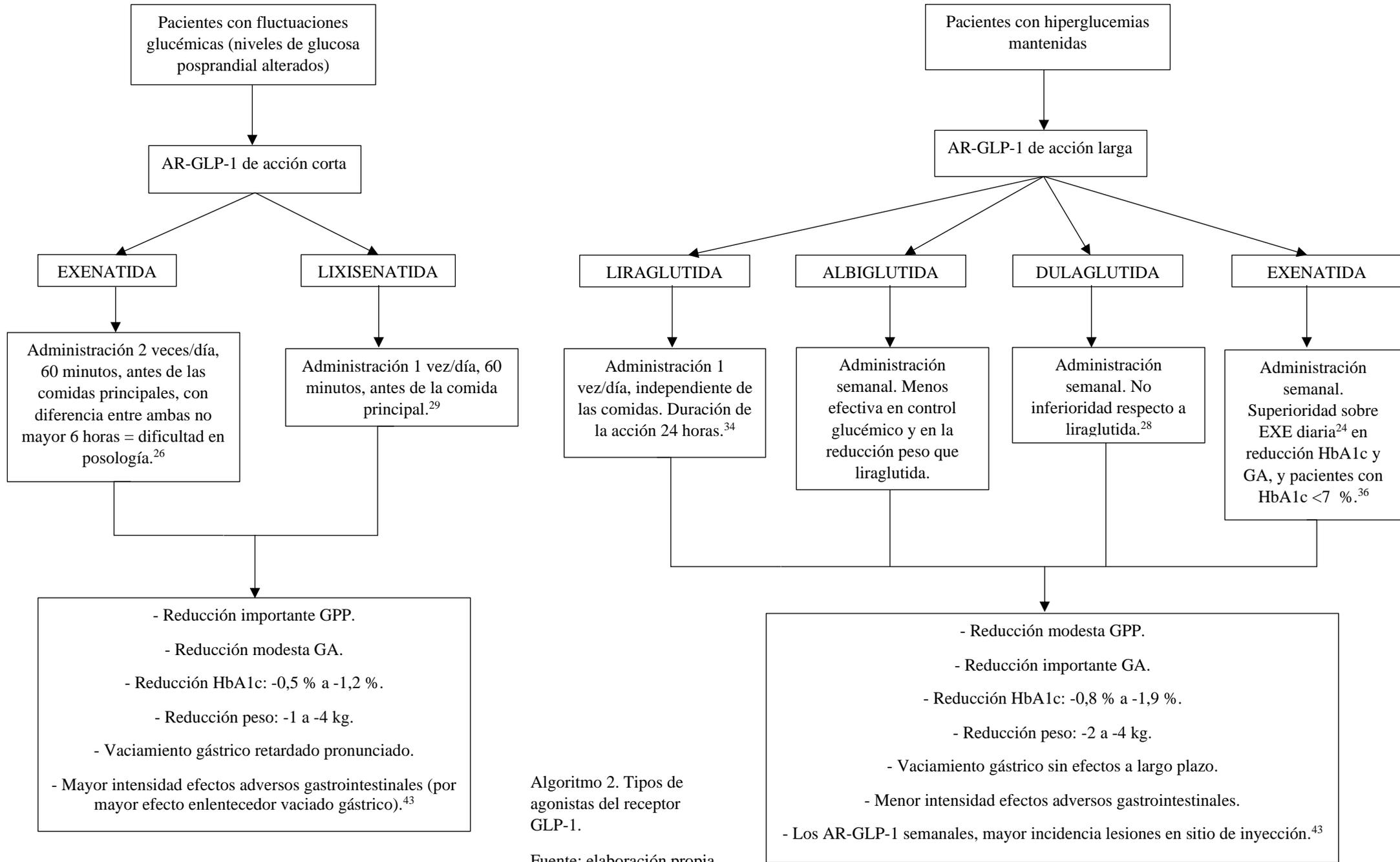
*Se puede observar un aumento de los eventos hipoglucémicos si se asocian los AR-GLP-1 junto con insulina o sulfonilureas.^{23, 25, 36}

**Junto con metformina.⁴²

***Si FG <15 ml/min, solo liraglutida, dulaglutida y semaglutida.⁴²

****Aunque estudios afirman que, con los datos disponibles, no existe una relación causal entre AR-GLP-1 y pancreatitis, se sigue manteniendo en las advertencias y recomendando no iniciar en los pacientes señalados.⁴²

Fuente: elaboración propia



Algoritmo 2. Tipos de agonistas del receptor GLP-1.

Fuente: elaboración propia

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Epidemiology Diabetes Mellitus - [Internet]. World Health Organization. 2021. Recuperado a partir de: www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es.
2. Diabetes – Federación Española de Diabetes FEDE [Internet]. Federación Española de la Diabetes [FEDE]. 2021. Recuperado a partir de: <https://fedesp.es/diabetes/>
3. Ministerio de Sanidad de España [Internet]. mscbs.gob.es. 2021. Recuperado a partir de: www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/diabetes
4. American diabetes association – Home [Internet]. diabetes.org. 2021. Recuperado a partir de: www.diabetes.org.
5. Carrera Boada, C.A., & Martínez-Moreno, J.M. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit”. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):78-87.
6. Skyler JS. Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies. *J Med Chem.* 2004;47(17):4113-7.
7. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6275.
8. Pfeiffer, A. F. H.; Klein, H. H. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(5):69-82.
9. Obesity - [Internet]. World Health Organization. 2021. Recuperado a partir de: www.who.int/health-topics/obesity.
10. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(4):805-22, viii.
11. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, Mohamed FFS, Atkin S, Dömling AS, *et al.* Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *J Transl Med.* 2019;22:17(1):348.
12. Malin SK, Kashyap SR. Type 2 Diabetes Treatment in the Patient with Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(3):553-64.
13. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: the role of GIP and GLP-1. *Metabolism.* 2019;96:46-55.
14. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function. *J Diabetes Res.* 2011;2011:279530.
15. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):525-36.

16. Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, Parkes DG. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(1):15-27.
17. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):22-33.
18. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524-536.
19. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):317-32.
20. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, Meier JJ, Nauck MA. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):336-347.
21. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud.* 2014;11(3-4):202-30.
22. Mansoor Husain, M.D., Andreas L. Birkenfeld, M.D., Morten Donsmark, Ph.D., Kathleen Dungan, M.D., M.P.H., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Denise R. Franco, M.D., *et al.* Oral Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841-851.
23. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, *et al.* Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycosylated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(15):1466-1480.
24. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, *et al.* Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2272-2281.
25. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, *et al.* DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1301-10.
26. Berg JK, Shenouda SK, Heilmann CR, Gray AL, Holcombe JH. Effects of exenatide twice daily versus sitagliptin on 24-h glucose, gluco-regulatory and hormonal measures: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(11):982-9.

27. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, *et al.* Efficacy and safety of dulaglutide 1,5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11). *Diabetes Care.* 2021;44(3):765-773.
28. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, *et al.* Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1024-1031.
29. Lorenz M, Pfeiffer C, Steinsträsser A, Becker RH, Rütten H, Ruus P, *et al.* Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes--relationship to postprandial glycemia. *Regul Pept.* 2013;185:1-8.
30. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, Posch MG, Heise T, Plum-Moerschel L, *et al.* MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet.* 2018;391(10140):2607-2618.
31. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, *et al.* Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291-2301.
32. Kadouh H, Chedid V, Halawi H, Burton DD, Clark MM, Khemani D, *et al.* GLP-1 Analog modulates appetite, taste preference, gut hormones, and regional body fat stores in adults with obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):1552-63.
33. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, *et al.* A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22.
34. Van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes.* 2014;38(6):784-93.
35. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009;32(1):84-90.
36. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, *et al.* DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1255-61.
37. Wenten M, Gaebler JA, Hussein M, Pelletier EM, Smith DB, Girase P, *et al.* Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication: a follow-up study. *Diabet Med.* 2012;29(11):1412-8.

38. Nauck MA, Frossard JL, Barkin JS, Anglin G, Hensley IE, Harper KD, *et al.* Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide. *Diabetes Care.* 2017;40(5):647-654.
39. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes.* 2011;60(9):2308-14.
40. Goday A, Franch J, Goday Arno, Mata M, Álvarez F, Díez J, *et al.* La terapia combinada en la diabetes mellitus tipos 2. Criterios y pautas. Elsevier. 2001;38(6):270-289.
41. Perreault L, Skyler JS, Rosenstock J. Novel therapies with precision mechanisms for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:364-377.
42. Mata M, Artola S, Díez J, Ezkurra P, Franch J, García FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la red GDPS. *Diabetes Práctica.* 2020;10(2):42-48.
43. Aylwin CG. New drugs for treatment of diabetes mellitus. Elsevier. 2016;27(2):235-256.

11. ANEXOS

ANEXO 1. Tabla 6

TÍTULOS	DISEÑO Y OBJETIVOS	DURACIÓN	SESGOS	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Oral semaglutide and Cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes. ²² (2019)	Estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo. n=3183. Edad media de 66,1 años; 31,6 % mujeres. 214 centros de 21 países. El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad cardiovascular de la semaglutida oral.	La media de tiempo en el estudio fue de 15,9 meses, incluyendo el seguimiento.	Tamaño de la muestra pequeño. Influencia de la acción de otros antidiabéticos coadyuvantes en los buenos resultados del estudio. Recibió financiación de algunas empresas farmacéuticas.	Se produjeron eventos cardiovasculares adversos importantes en 61 de 1591 pacientes (3,8 %) en el grupo con semaglutida y en 76 (4,8 %) en el grupo placebo. Cociente de riesgo 0,79; intervalo de confianza del 95 %. P<0,001 para la no inferioridad.	En este ensayo con pacientes con DM2 el perfil de riesgo cardiovascular de semaglutida oral no fue inferior al del placebo.
Effects of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with Metformin alone or with Sulfonylurea. ²³ (2019)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble simulación, realizado en 206 centros de 14 países. De los 2463 pacientes seleccionados, se aleatorizaron 1864 adultos con DM2 no controlada con metformina con o sin sulfonilurea. El objetivo es compara la eficacia y evaluar los	78 semanas desde febrero 2016 hasta marzo 2018.	Tasa de interrupción alta, mayor con semaglutida que con sitagliptina, lo que pudo haber influido en la evaluación del efecto del tratamiento. No se midió formalmente la adherencia al tratamiento. Se desconoce si esto afectó a los resultados.	Semaglutida, 7 y 14 mg/día, en comparación con sitagliptina, redujo significativamente la HbA1c (diferencias -0,3 % y -0,5 %, respectivamente, p<0,001 para ambos) y el peso corporal (diferencias -1,6 kg y -2,5 kg, respectivamente, p<0,001 para ambos) desde el inicio hasta la semana 26. No se demostró la no inferioridad de semaglutida en la dosis de 3 mg/d, con respecto a la HbA1c. Las reducciones en la semana 78 de ambos	En los pacientes con DM tipo 2 no controlada con Metformina con o sin Sulfonilurea, la semaglutida oral, en comparación con sitagliptina, dio lugar a reducciones significativamente mayores de la HbA1c, en las dosis de 7 mg/día y 14 mg/día, pero no hubo ningún beneficio significativo

	perfiles de eventos adversos a largo plazo de semaglutida oral frente a la Sitaagliptina, añadida a Metformina con o sin Sulfonilurea, en pacientes con DM2.			parámetros fueron estadísticamente significativas con Semaglutida 14 mg/d.	con la dosis de 3 mg/día.
Oral semaglutide versus empaglifozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on Metformin.²⁴ (2019)	<p>Estudio clínico aleatorizado.</p> <p>Pacientes fueron aleatorizados (1:1) para semaglutida 14 mg diaria (n=412) o empaglifozina 25 mg (n=410).</p> <p>El objetivo fue estudiar la eficacia y la seguridad de la semaglutida y la empaglifozina en pacientes con DM2 no controlada con Metformina.</p>	52 semanas.	No ciego (ensayo clínico abierto).	Semaglutida proporcionó reducciones superiores de la HbA1c frente a la empaglifozina en semana 26 (-1,3 % frente a -0,9 %; p<0,0001). La pérdida de peso superior no se confirmó en la semana 26, pero la semaglutida oral fue significativamente mejor que la empaglifozina en la semana 52 (24,7 frente a 23,8Kg; p0,0114). Los acontecimientos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes con la Semaglutida oral.	Semaglutida oral fue superior a la empaglifozina en cuanto a la reducción de la HbA1c a las 26 semanas, pero no del peso corporal, en pacientes con DM2 no óptimamente controlados con Metformina. En la semana 52, la HbA1c y el peso corporal se redujeron significativamente con la semaglutida. Buena tolerancia y perfil de seguridad correcto.
Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes.³¹ (2018)	<p>Estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase 3a.</p> <p>n=397 pacientes con DM2 mal controlada en</p>	30 semanas.	Duración corta. Observaciones de ensayos cruzados: algunos datos fueron comparados con otros estudios, por lo que no son directamente comparables. Falta de ajuste de la dosis en el grupo placebo puede haber	En la semana 30, las reducciones medias de HbA1c con semaglutida 0,5 y 1,0 mg fueron de 1,4 % y 1,8 % frente a 0,1 % con placebo. Se notificaron episodios hipoglucémicos graves en 11 y 14 pacientes con semaglutida	Semaglutida con su administración vía subcutánea semanalmente, proporcionó un control glucémico superior y una reducción del peso

	<p>tratamiento con insulina basal con o sin metformina.</p> <p>El objetivo del estudio fue demostrar la superioridad de la semaglutida frente al placebo en el control glucémico como complemento de la insulina basal en pacientes con DM2.</p>		<p>sido responsable de los elevados niveles de HbA1c y glucosa en ayunas.</p>	<p>0,5 y 1,0 mg, respectivamente; frente a 7 pacientes con placebo.</p> <p>El peso corporal medio disminuyó con semaglutida 0,5 y 1,0 mg frente a placebo desde el inicio hasta el final del tratamiento: 3,7; 6,4 y 1,4 kg.</p>	<p>corporal en comparación con el placebo en pacientes con DM2 que recibían insulina basal. El perfil de seguridad fue adecuado y la semaglutida fue bien tolerada.</p>
<p>GLP-1 analog modulates appetite, taste preference, gut hormones and regional body fat stores in adults with obesity.³² (2020)</p>	<p>Se trata de un estudio clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>n=35 (17 con liraglutida; 18 con placebo).</p> <p>El objetivo de este estudio es comparar con el placebo los efectos de liraglutida sobre el apetito, la preferencia de sabores, las reservas regionales de grasa y las mediciones antropométricas.</p>	<p>16 semanas.</p>	<p>Posibles factores de confusión: 1) falta de control del nivel de actividad de los participantes. 2) falta de estudio de los parámetros del apetito a las 5 semanas (hubiese ayudado comprender relación entre retraso vaciado gástrico y alteración del apetito con Liraglutida).</p>	<p>En comparación con el placebo, el grupo con liraglutida presentó reducciones en el volumen máximo tolerado (MTV), un aumento de la sensación de saciedad. Los niveles posprandiales de GLP-1 disminuyeron y los de péptido YY aumentaron con la liraglutida. Se observaron reducciones de la grasa corporal total, tronco y parte superior e inferior del cuerpo, sin reducción de la masa corporal magra.</p>	<p>El tratamiento con liraglutida 3 mg mejora la sensación de saciedad, reduce la ingesta de calorías, altera las hormonas gastrointestinales y reduce las reservas regionales de grasa de la parte superior del cuerpo y tronco. Con esto se sugiere un efecto central de la liraglutida sobre la apetencia por diferentes alimentos. Se describe un efecto favorable de la liraglutida en los riesgos metabólicos y cardiovasculares en la obesidad.</p>

<p>A randomized, controlled trial of 3,0 mg of liraglutide in weight management.³³ (2015)</p>	<p>Estudio clínico aleatorizado, doble ciego.</p> <p>n=3731 pacientes (de los cuales 2487 pacientes recibieron una dosis de 3,0 mg de liraglutida y 1244, fueron el grupo placebo).</p> <p>El objetivo es demostrar el potencial beneficio de liraglutida para el control del peso corporal con una dosis de 3,0 mg inyectados subcutáneamente.</p>	<p>56 semanas de periodo de tratamiento y un seguimiento posterior de 26 semanas.</p>	<p>El uso de “last observation carried forward”: es un método que se usa cuando faltan datos debido a que el paciente abandonó el estudio. Se toman los últimos resultados disponibles en reemplazo de los de la consulta final.</p>	<p>En la semana 56, los pacientes con liraglutida habían perdido una media de 8,4±7,3 kg, y los del grupo placebo, 2,8±6,5 kg (una diferencia de -5,6kg). El 63,2 % de los pacientes con liraglutida, respecto al 27,1 % del placebo, perdieron menos de un 5 % de su peso corporal; y el 33,1 % y el 10,6 %, respectivamente, perdieron más del 10 % de su peso corporal.</p>	<p>Liraglutida en una dosis diaria de 3,0 mg, como complemento de una dieta baja en calorías y un aumento de actividad física, se asoció con una reducción del peso corporal, una mejora en el control metabólico, así como mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud.</p>
<p>Effects of once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults.³⁴ (2014)</p>	<p>Se trata de un estudio clínico donde se han aleatorizado 2 de 3 tratamientos: liraglutida 1,8 mg, 3,0 mg o placebo. Doble ciego.</p> <p>n=49 pacientes, entre 18 y 75 años, con un IMC entre 30 y 40 kg/m².</p> <p>El objetivo de este estudio es investigar los efectos de la liraglutida en el vaciado gástrico, los parámetros glucémicos, el apetito y el metabolismo energético en</p>	<p>5 semanas.</p>	<p>Corto plazo de estudio. No se han podido analizar efectos a largo plazo.</p> <p>Muestra pequeña de población.</p> <p>Diseño cruzado incompleto, por lo que los pacientes no estuvieron expuestos a todos los tratamientos.</p> <p>Solo se utilizó para el criterio de valoración primario, y no se realizó ninguna corrección por multiplicidad.</p>	<p>El vaciado gástrico a las 5 horas resultó ser equivalente para liraglutida 1,8 frente a 3,0 mg, y para ambas dosis frente al placebo. Sin embargo, el vaciado gástrico en 1 hora fue un 23 % menor que el placebo con liraglutida 3,0 mg (p=0,007) y un 13 % no significativo menor con liraglutida 1,8 mg (p=0,14). Ambas dosis redujeron de forma similar la glucosa en ayunas, la C_{máx} de glucosa y el área bajo la curva de 1 hora frente al placebo. se observó la reducción de la oxidación de</p>	<p>El vaciado gástrico fue equivalente para la liraglutida de 1,8 y de 3,0 mg. Se observaron reducciones del vaciado gástrico del 23 % en 1 hora con liraglutida 3,0 mg y del 13 % con 1,8 % frente al placebo. Liraglutida 3,0 mg mejoró la glucemia posprandial en mayor medida que la de 1,8 mg. La pérdida de peso inducida por la liraglutida parece estar relacionada con la</p>

	individuos obesos no diabéticos.			los carbohidratos con liraglutida.	reducción del apetito y el consumo de energía.
Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. ³⁵ (2009)	<p>Ensayo clínico aleatorizado (2:2:2:1:2), doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>n=1091 pacientes entre 25 y 79 años con DM2, IMC 40 kg/m².</p> <p>El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y la seguridad de añadir liraglutida a la metformina, con la adición de glimepirida o placebo a la metformina en sujetos previamente tratados con antidiabéticos orales.</p>	26 semanas (los sujetos que completan el estudio podían inscribirse a un período de extensión abierto de 18 meses para seguimiento).	Los eventos adversos leves, como hipoglucemias leves, no fueron controladas por facultativos especializados, sino por los propios pacientes.	La HbA1c disminuyó en los grupos con liraglutida en comparación con placebo (p 0,0001). El peso corporal disminuyó en los grupos con liraglutida (1,8-2,8 kg), en comparación con un aumento en el grupo con Glimepirida (1,0 kg; p 0,0001). La incidencia de hipoglucemias fue menor con liraglutida (3 %), mayor con Glimepirida (17 %; p 0,001), y comparable a la del placebo. 11-19 % pacientes con liraglutida experimentaron náuseas, frente al 3-4 % en los grupos con placebo y glimepirida.	En pacientes con DM2, liraglutida administrada 1 vez al día, indujo un control glucémico similar, redujo el peso corporal y disminuyó la aparición de hipoglucemias en comparación con glimepirida, administrando conjuntamente ambos con metformina.
Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycaemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. ²⁵	<p>Estudio clínico aleatorizado, abierto y comparativo controlado.</p> <p>n=254 pacientes.</p> <p>El objetivo de este estudio fue comparar los efectos de la exenatida semanal (EX semanal) con exenatida administrada dos veces al día (EX 2diaria), en cuanto</p>	24 semanas.	No ciego (ensayo clínico abierto). Limitación en expectativas y/o comportamientos de los pacientes.	Al final del estudio, la EX semanal produjo cambios significativamente mayores en la glucemia basal, que la EX 2diaria (1,60,1 % frente a 0,90,1 %) y en la glucosa plasmática en ayunas (35,5 frente a 12,5 mg/dl). Se observaron reducciones similares en el peso medio en ambos grupos. No se produjo ninguna hipoglucemia	El tratamiento con exenatida administrada semanalmente produjo un control glucémico superior, con menos náuseas, en comparación con la preparación de exenatida administrada 2 veces al día en pacientes con

(2011)	al control glucémico, el peso corporal y su seguridad.			importante. Las náuseas transitorias fueron el efecto adverso más frecuente (menos común en EX semanal 14 %; frente EX 2diaria 35 %).	DM2. En ambos grupos se produjo una pérdida de peso similar.
Effects of exenatide twice daily versus sitagliptin on 24-h glucose, glucoregulatory and hormonal measures. ²⁶ (2011)	Estudio clínico aleatorizado, doble ciego. n=86 pacientes (58 % mujeres, IMC 35±5 kg/m ² , HbA1c 8,3±1 %). El objetivo de este estudio fue comparar la exenatida con la sitagliptina en relación con las medidas de glucosa en sujetos con DM2.	8 semanas.	Corta duración. “Efecto arrastre”, por lo que no se puede descartar la actividad biológica residual de ninguno de los fármacos (falta de un periodo de descanso entre los 2 tratamientos).	Ambos tratamientos redujeron el promedio de glucosa 24 horas, pero exenatida tuvo un efecto mayor (diferencia entre grupos: -0,67 mmol/l, IC del 95 %: -0,9 a -0,4 mmol/l). También disminuyeron la glucosa posprandial después de 2 horas, pero la Exenatida tuvo un mayor efecto (p<0,05). La exenatida disminuyó la ingesta calórica de 24 horas más que la sitagliptina (p<0,001). Ambos tratamientos redujeron la glucosa en sangre en ayunas en un grado similar (p = 0,766)	El estudio mostró disminuciones significativas de la glucosa media diaria, las concentraciones de glucagón, de la ingesta calórica, la glucosa posprandial (tras 2 horas) y de la mejora de la función de las células β con el tratamiento con Exenatida, en comparación con sitagliptina.
Exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. ³⁶ (2010)	Estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto. n=295 pacientes. El objetivo fue comparar la seguridad y la eficacia del tratamiento con exenatida semanal con exenatida BID en 295 pacientes con DM2.	30 semanas. Dos grupos: 1. pacientes que continuaron durante 22 semanas más (52 en total). 2. pacientes que cambiaron de exenatida	Ausencia de un brazo de comparación. No ciego (ensayo clínico abierto).	Tanto los pacientes que continuaron con Exenatida semanal, como los que cambiaron de Exenatida BID a Exenatida semanal, ambos mostraron la misma reducción de HbA1C y una media de esta de 6,6 % en la semana 52. En ambos grupos, la glucosa en plasma se redujo en 40 mg/dl y el peso en 4 kg, después de 52	Exenatida semanal produjo mejoras sostenidas en el control glucémico y el peso corporal durante 52 semanas de tratamiento. Aquellos pacientes que modificaron el tratamiento a exenatida semanal

		BID a semanal tras 30 semanas.		semanas. Las náuseas fueron frecuentes, pero leves. No se observó ninguna hipoglucemia importante.	experimentaron mejoras en la HbA1C y en la glucosa en plasma, además de una considerable pérdida de peso.
Efficacy and safety of dulaglutide 3,0 mg and 4,5 mg versus dulaglutide 1,5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial.²⁷ (2021)	<p>Estudio clínico, doble ciego, aleatorizado y de brazos paralelos.</p> <p>n=1842 pacientes, con una media de HbA1c de 8,6 % y de IMC 34,2 kg/m².</p> <p>El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y la seguridad de la dulaglutida en las dosis de 3,0 y 4,5 mg, en contraposición con la dosis de 1,5 mg en pacientes con DM2, controlados inadecuadamente con metformina.</p>	<p>3 periodos: periodo de introducción de 2 semanas. Periodo de tratamiento de 52 semanas (punto primario eficacia a las 36 semanas). Periodo de seguimiento de seguridad de 4 semanas.</p>	<p>El estudio recibió financiación y consultoría de algunas de las principales farmacéuticas.</p> <p>Tamaño muestral mediano, por lo que, las conclusiones no pueden extrapolarse a una población general, ya que los pacientes han de cumplir criterios específicos.</p>	<p>A las 36 semanas, dulaglutida 4,5 mg proporcionó reducciones de HbA1c superiores a las de 1,5 mg. Dulaglutida 3,0 fue superior a 1,5 mg para reducir la HbA1c utilizando la estimación de la eficacia, pero no la estimación del régimen de tratamiento. Dulaglutida 4,5 mg fue superior a 1,5 mg para la pérdida de peso a las 36 semanas para ambos estimandos. Los efectos secundarios más frecuentes incluyeron náuseas (1,5 mg, 13,4 %; 3 mg, 15,6 %; 4,5 mg, 16,4 %) y vómitos (1,5 mg, 5,6 %; 3 mg, 8,3 %; 4,5 mg, 9,3 %).</p>	<p>En pacientes con DM2 mal controlada con metformina, el aumento de la dulaglutida de 1,5 mg a 3,0 o 4,5 mg proporcionó reducciones clínicamente relevantes y relacionadas con la dosis en la HbA1c y el peso corporal con un perfil de seguridad similar.</p>
Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like	<p>Estudio clínico fase 3, doble ciego, controlado con placebo. Se aleatorizaron inyecciones subcutáneas semanales de dulaglutida 1,5 mg y de placebo con</p>	28 semanas.	<p>La titulación de la glargina puede actuar como un importante factor de confusión.</p> <p>El estudio no comparó el régimen dulaglutida/glargina</p>	<p>Los cambios de la HbA1c con dulaglutida/glargina fueron de -1,44 y de -0,67 con placebo/glargina a las 28 semanas. El peso corporal disminuyó con dulaglutida/glargina y aumentó</p>	<p>Dulaglutida semanal de 1,5 mg junto con la insulina es una opción de tratamiento eficaz y bien tolerada para los pacientes con DM2.</p>

<p>peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes.²⁸ (2017)</p>	<p>Glargina con o sin Metformina.</p> <p>n=300 pacientes.</p> <p>El objetivo de este estudio es comparar la inclusión de dulaglutida semanal frente a la inserción de placebo a la Glargina en pacientes con DM2 con una HbA1c subóptima.</p>		<p>con otras opciones de tratamiento.</p> <p>El riesgo de hipoglucemia puede haber afectado a la titulación de la dosis en ambos grupos similarmente.</p>	<p>con placebo/glargina. Los aumentos de dosis de glargina fueron menores con dulaglutida frente a placebo (13±2 UI frente a 26±2 UI). Efectos adversos gastrointestinales más frecuentes con dulaglutida fueron náuseas (12 %), diarrea (11,3 %) y vómitos (6 %).</p>	
<p>Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide.³⁸ (2017)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con 4 ensayos de fase 2 y 5 ensayos de fase 3.</p> <p>n=6005 pacientes (dulaglutida n=4006; grupo comparador [metformina, sitagliptina, exenatida 2 veces/día, Glargina] n=1541; grupo placebo n=703).</p> <p>El objetivo es evaluar el riesgo de pancreatitis aguda durante el tratamiento con dulaglutida, placebo y comparadores activos.</p>	<p>104 semanas.</p>	<p>Tamaño de la muestra no lo suficientemente grande para caracterizar definitivamente riesgo pancreatitis con antidiabéticos orales.</p> <p>Duración de la exposición, en ciertos casos, demasiado corta para conclusión definitiva sobre efectos de la exposición a largo plazo.</p>	<p>Las tasas de incidencia ajustada a la exposición fueron: dulaglutida 0,85 pacientes/1000 pacientes-año; placebo 3,52; sitagliptina 4,71. No eventos de pancreatitis en pacientes tratados con Exenatida 2 veces/día, metformina o glargina. Se observaron aumentos de valores de lipasa y amilasa dentro del rango normal en todos los tratamientos, excepto con glargina.</p>	<p>La tasa de incidencia de pancreatitis aguda en los pacientes tratados con dulaglutida fue similar a las tasas con placebo, con pocos casos notificados durante todo el estudio. Por lo que no se ha encontrado un mayor riesgo de pancreatitis aguda en los pacientes tratados con dulaglutida. El uso de mediciones repetidas de enzimas pancreáticas tiene un valor clínico limitado en las pruebas rutinarias en pacientes</p>

					asintomáticos para predecir episodios de pancreatitis aguda.
Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes. Relationship to postprandial glycemia.²⁹ (2013)	<p>Estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>n=22 pacientes con DM2 en tratamiento con 2 o menos de 2 antidiabéticos.</p> <p>El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de la lixisenatida diaria sobre la glucosa posprandial y el vaciado gástrico, en pacientes con DM2.</p>	28 días.	<p>Corto tiempo de estudio.</p> <p>Tamaño pequeño de muestra.</p> <p>El estudio recibió pagos y asesoría por parte de varias empresas farmacéuticas.</p>	<p>Reducción de la glucosa posprandial, tanto después del desayuno (p 0,001), la comida (p 0,001) y la cena (p 0,05) con lixisenatide 20 µg, en comparación con el placebo. El vaciado gástrico aumentó sustancialmente con lixisenatida 20 µg, pero no con placebo (-24,1±1,33 min placebo; 211,5±278,5 min lixisenatida; p 0,01).</p>	<p>La lixisenatida a una dosis diaria de 20 µg redujo las glucemias posprandiales en pacientes con DM2, como resultado de una ralentización sostenida del vaciado gástrico.</p>
MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind study.³⁰ (2018)	<p>Estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, combinado con dosis múltiples ascendentes, que se realizó en 11 centros en Alemania.</p> <p>61 pacientes fueron seleccionados a la parte MAD (42 a MEDI0382 y 19 a placebo). 51 pacientes fueron seleccionados a la parte de fase 2ª (25 MEDI0382 y 26 a placebo).</p>	Los pacientes fueron reclutados entre el 9 de diciembre de 2015 y el 24 de febrero de 2017.	<p>Tamaño pequeño de la muestra.</p> <p>Falta de un grupo comparador activo para análisis de eficacia y seguridad.</p> <p>Falta evaluación mediante cuestionario de efectos secundarios.</p> <p>Falta información hábitos dietéticos y de ejercicio de los participantes.</p>	<p>El área bajo la curva de la glucosa 4 horas después de la prueba de tolerancia a alimentos mixtos disminuyó con MEDI0382 frente al placebo (-32-78 % frente a -10-16 %; p<0,0001). La reducción del peso corporal fue mayor con MEDI0382 que con placebo (media de -3-84 kg frente a -1-70 kg; p=0,0008). La proporción de pacientes que presentaron un acontecimiento adverso emergente del tratamiento fue</p>	<p>MEDI0382 tiene el potencial de proporcionar reducciones clínicamente significativas de la glucosa en sangre y del peso corporal en individuos obesos o con sobrepeso con DM2.</p>

	<p>El objetivo es evaluar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento con MEDI0382, un agonista dual del péptido similar al glucagón y del receptor del glucagón, desarrollado para proporcionar control glucémico y pérdida de peso en pacientes con DM tipo 2.</p>			<p>similar entre los dos grupos de tratamiento.</p>	
<p>Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication.³⁷ (2012)</p>	<p>Estudio retrospectivo de cohortes.</p> <p>Cohorte inicial: 24.237 con exenatida y 457.797 con otros antidiabéticos. Cohorte final: 42.802 y 478.151, respectivamente.</p> <p>Este estudio de seguimiento investigó la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes expuestos a exenatida dos veces al día en comparación con pacientes en tratamiento con otros antidiabéticos.</p>	<p>Los pacientes seleccionados empezaron el tratamiento después del 1 de junio de 2005 hasta marzo del 2009.</p>	<p>Posible inclusión de falsos positivos que podrían ocultar asociación a causa de definición de pancreatitis aguda mal planteada. El consumo de medicación no se midió directamente. Cohorte de exenatida con menor número de pacientes, por aprobación tardía del fármaco.</p> <p>Diferente punto de partida, ya que los que iniciaron exenatida tenían una diabetes peor controlada y más comorbilidades, en comparación con los que iniciaron con otros antidiabéticos orales.</p>	<p>En general, ocurrieron 46 eventos de pancreatitis aguda en la cohorte de la exenatida y 802 eventos en la cohorte del grupo comparador (incidencia similar por 1000 personas-año: 1,32 con Exenatida y 1,33 en el otro grupo; p=0,9383).</p>	<p>Este estudio concluyó que el tratamiento con exenatida dos veces al día no se asoció con un mayor riesgo de pancreatitis aguda, en comparación con el tratamiento con otros antidiabéticos.</p>

<p>Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1 stimulated postprandial insulin secretion in humans.³⁹ (2011)</p>	<p>Estudio clínico aleatorizado, con 3 grupos de estudios: 12 individuos asintomáticos con bypass gástrico previo, 10 sujetos de control sanos no operados y 12 pacientes con hipoglucemia recurrente después del bypass gástrico.</p> <p>El objetivo de este estudio es establecer el papel del GLP-1 en la secreción de insulina en pacientes con bypass gástricos.</p>	<p>17 semanas.</p>	<p>Tamaño muestral pequeño, por lo que muchas conclusiones no pueden afirmarse sin lugar a duda.</p> <p>No ciego (ensayo clínico abierto).</p>	<p>El bloqueo de la acción del GLP-1 suprimió la tasa de secreción posprandial de insulina en mayor medida en los individuos asintomáticos-BG frente al grupo control (33 ± 4 frente a 16 ± 5 %; $P = 0,04$). En los pacientes con hipoglucemia, el GLP-1 suprimió el 43 ± 4 % de la tasa de secreción posprandial de insulina, lo que no fue significativamente mayor que en los sujetos con Asint-BG ($P = 0,20$). El bloqueo aumentó el glucagón posprandial en ambos grupos quirúrgicos.</p>	<p>El aumento de la secreción de insulina estimulada por el GLP-1 contribuye significativamente al hiperinsulinismo en los sujetos con bypass gástrico. Sin embargo, el efecto exagerado del GLP-1 sobre la secreción posprandial de insulina en sujetos quirúrgicos no es significativamente diferente en aquellos con y sin hipoglucemia recurrente.</p>
--	---	--------------------	--	---	--

Fuente: elaboración propia

ANEXO 2. Tabla 7

	CALIDAD DE EVIDENCIA
Oral Semaglutide and Cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes. ²²	Calidad SIGN: moderada. Nivel de evidencia GRADE: alto. Ensayo clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos (+1).
Effects of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with Metformin alone or with Sulfonylurea. ²³	Calidad SIGN: alta. Nivel de evidencia GRADE: alto. Ensayo clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos (+1).
Oral semaglutide versus empaglifozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on Metformin. ²⁴	Calidad SIGN: moderada. Nivel de evidencia GRADE: baja. Estudio clínico aleatorizado con riesgo de sesgos (-1).
Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes. ³¹	Calidad SIGN: alta. Nivel de evidencia GRADE: alto. Ensayo clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos (+1).
GLP-1 analog modulates appetite, taste preference, gut hormones and regional body fat stores in adults with obesity. ³²	Calidad SIGN: alta. Nivel de evidencia GRADE: muy alto. Ensayo clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos (++1).
A randomized, controlled trial of 3,0 mg of Liraglutide in weight management. ³³	Calidad SIGN: moderada Nivel de evidencia GRADE: moderado. Ensayo clínico aleatorizado con riesgo de sesgos (-1).
Effects of once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. ³⁴	Calidad SIGN: moderada-baja. Nivel de evidencia GRADE: bajo. Ensayo clínico parcialmente aleatorizado con alto nivel de riesgo (-1).
Efficacy and safety comparison of Liraglutide, Glimepiride and placebo, all in combination with Metformin, in type 2 diabetes. ³⁵	Calidad SIGN: alta. Nivel de evidencia GRADE: alto. Ensayo clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos (+1).
Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycaemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. ²⁵	Calidad SIGN: baja. Nivel de evidencia GRADE: moderado. Estudio clínico aleatorizado con riesgo de sesgos (-1).
Effects of Exenatide twice daily versus Sitagliptin on 24-h glucose, glucoregulatory and hormonal measures. ²⁶	Calidad SIGN: moderada. Nivel de evidencia GRADE: alto. Ensayo clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos (+1).

Exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. ³⁶	Calidad SIGN: baja. Nivel de evidencia GRADE: moderado. Estudio clínico aleatorizado con riesgo de sesgos (-1).
Efficacy and safety of dulaglutide 3,0 mg and 4,5 mg versus dulaglutide 1,5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial. ²⁷	Calidad SIGN: moderada. Nivel de evidencia GRADE: alto. Estudio clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos (+1).
Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes. ²⁸	Calidad SIGN: moderada. Nivel de evidencia GRADE: moderado. Estudio clínico aleatorizado con riesgo de sesgos (-1).
Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide. ³⁸	Calidad SIGN: alta. Nivel de evidencia GRADE: alto. Estudio clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos (+1).
Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes. Relationship to postprandial glycemia. ²⁹	Calidad SIGN: moderada-baja. Nivel de evidencia GRADE: moderado. Estudio clínico aleatorizado con riesgo de sesgos (-1).
MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind study. ³⁰	Calidad SIGN: moderada-baja. Nivel de evidencia GRADE: moderado. Estudio clínico aleatorizado con riesgo de sesgos (-1).
Relative risk of acute pancreatitis in initiators of Exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication. ³⁷	Calidad SIGN: baja. Nivel de evidencia GRADE: bajo. Estudio retrospectivo de cohortes con riesgo de sesgos (-2).
Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1 stimulated postprandial insulin secretion in humans. ³⁹	Calidad SIGN: moderada-baja. Nivel de evidencia GRADE: moderado. Estudio clínico aleatorizado con riesgo de sesgos (-1).

Fuente: elaboración propia

ANEXO 3. Sistema GRADE. Evaluación del nivel de evidencia científico de los ensayos clínicos. Tabla 8.

Calidad de la evidencia científica	Diseños de estudio	Disminuir a	Aumentar a
Alta	ECA	- Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio.	- Asociación: evidencia científica de una fuerte asociación: RR >2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1). Evidencia científica de una muy fuerte asociación: RR >5 o <0,2 basada en evidencia científica sin posibilidad de sesgos (+2).
Moderada	Estudio observacional	- Inconsistencia importante (-1).	- Gradiente dosis respuesta (+1).
Baja		- Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de la que evidencia científica sea directa.	
Muy baja	Cualquier otra evidencia científica	- Datos escasos o imprecisos (-1). - Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1).	- Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1).

ANEXO 4. Método SIGN, estudio de la calidad. Tabla 9.

 Methodology Checklist 2: Controlled Trials	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)	
Guideline topic:	Key Question No: Reviewer:
<p>Before completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+ 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist. 	
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):	
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY	
In a well conducted RCT study...	Does this study do it?
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2 The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3 An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4 The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>

1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?		
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>

SECTION 2: INTERNAL VALIDITY - NUTRITION SPECIFIC ASPECTS			
<i>In a well-conducted nutrition RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
2.1	The relevant intake/nutritional status at baseline is sufficiently documented.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
2.2	The baseline intakes of all groups have been maintained over the course of the study.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
2.3	The amount of intervention intake under study has been quantitatively measured and the form, where relevant, has been described.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
2.4	Adherence to the intervention and control intakes is being monitored in a reliable and accurate manner.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
2.5	The interval between the intervention and outcome is of sufficient duration to observe an effect, if there is one.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	

SECTION 3: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
3.1	How well was the study done to minimize bias? When making your overall assessment of the design and analysis of the study, take into consideration the importance and relevance of each of the preceding 15 items as it relates to your research question and weight it in your overall assessment accordingly. The rationale for the assessment strategy should be documented.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
3.2	Taking into account clinical/population health considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
3.3	Are the results of this study directly applicable to the patient/population group targeted by this guideline?	
3.4	Notes. Summarize the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	

ANEXO 5. Tabla 10.

	MUESTRA REPRESENTATIVA	CIEGO	ALEATORIZACIÓN	GRUPO CONTROL	RIESGO GLOBAL
Mansoor H. 2019²²	3183 pacientes con DM2, mayores de 50 años con enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal crónica y si mayores de 60 años y tenían factores de riesgo cardiovascular solamente.	Sí, doble ciego	Sí	Placebo	BAJO
Rosenstock J. 2019²³	1864 pacientes seleccionados diagnosticados de DM2, con HbA1c de entre 7,0 % y 10,5 %, en tratamiento con dosis estable de metformina con/sin sulfonilurea. Mayores de 18 años	Sí, doble ciego	Sí	Tratamiento farmacológico	BAJO
Rodbard HW. 2019²⁴	Pacientes con DM2: fueron aleatorizados 412 pacientes para semaglutida y 410 para empaglifozina. Mayores de 18 años.	No	Sí	Tratamiento farmacológico	MODERADO
Rodbard HW. 2018³¹	397 pacientes con DM2 mal controlada en tratamiento con insulina basal con/sin metformina, con HbA1c de entre 7,0 % y 10,0 %. Mayores de 18 años.	Sí, doble ciego	Sí	Placebo	BAJO
Kadouh H. 2020³²	35 pacientes (17 con liraglutida y 18 con placebo) con sobrepeso u obesidad. Entre 18 y 65 años.	Sí, doble ciego	Sí	Placebo	BAJO
Pi-Sunyer X. 2015³³	3731 pacientes (2487 con liraglutida y 1244 con placebo) con IMC ≥ 30 kg/m ² o ≥ 27 kg/m ² tratados de dislipemia o hipertensión. Mayores de 18 años.	Sí, doble ciego	Sí	Placebo	BAJO
Van Can J. 2014³⁴	49 pacientes con un IMC entre 30 y 40 kg/m ² . Entre 18 y 65 años.	Sí, doble ciego	Se han aleatorizado 2 de los 3 tratamientos	Placebo	BAJO
Nauck M. 2009³⁵	1091 pacientes con DM2, con una HbA1c de entre 7,0 % y 11,0 %, o HbA1c de entre 7,0 % y 10,0 % con un IMC ≤ 40 kg/m ² . De entre 18 y 80 años.	Sí, doble ciego	Sí	3 grupos (tratamiento farmacológico + placebo)	BAJO

Blevins T. 2011²⁵	254 pacientes con DM2 sanos, tratados, 2 meses al menos, con dieta y ejercicio solo o con metformina, sulfonilurea, tiazolidinediona, o una combinación de estos. HbA1c de entre 7,1 % y 11,0 %. Mayores de 18 años.	No	Sí	Tratamiento farmacológico	MODERADO
Berg JK. 2011²⁶	86 pacientes con DM2, con IMC de entre 25 y 45 kg/m ² , HbA1c $\geq 7,0$ % y $\leq 11,0$ %. De entre 18 y 70 años.	Sí, doble ciego	Sí	Tratamiento farmacológico	BAJO
Buse JB. 2010³⁶	295 pacientes con DM2. Mayores de 18 años.	No	Sí	Tratamiento farmacológico	MODERADO
Frias JP. 2021²⁷	1842 pacientes con DM2, con HbA1c $\geq 7,5$ % y $\leq 11,0$ %, y un IMC ≥ 25 kg/m ² . Mayores de 18 años.	Sí, doble ciego	Sí	Tratamiento farmacológico	BAJO
Pozzilli P. 2017²⁸	300 pacientes con DM2, con HbA1c $\geq 7,0$ % y $\leq 10,5$ %, y un IMC ≤ 45 kg/m ² . Mayores de 18 años.	Sí, doble ciego	Sí	Placebo	BAJO
Nauck MA. 2017³⁸	6005 pacientes con DM2. Mayores de 18 años.	Sí, doble ciego	Sí	Tratamiento farmacológico	BAJO
Lorenz M. 2013²⁹	22 pacientes con DM2 en tratamiento con ≥ 2 antidiabéticos, con HbA1c $\geq 7,0$ % y $\leq 10,0$ %, con un IMC ≤ 35 kg/m ² . Pacientes de entre 18 y 70 años.	Sí, doble ciego	Sí	Placebo	BAJO
Ambery P. 2018³⁰	93 pacientes con DM2, con HbA1c $\geq 6,5$ % y $\leq 8,5$ % y un IMC de entre 27 y 40 kg/m ² . Entre 18 y 65 años.	Sí, doble ciego	Sí	Placebo	BAJO
Salehi M. 2011³⁹	34 pacientes de tres grupos diferentes: individuos asintomáticos con bypass gástrico previo, sujetos de control sanos no operados y pacientes con hipoglucemias recurrentes tras bypass gástrico. Mayores de 18 años.	No	Sí	Sí	MODERADO

Fuente: elaboración propia