¿Qué nos han demostrado los arGLP-1 en el abordaje integral temprano?

M. Carmen Gómez García
Médica de familia, Centro de Salud Veléz Málaga, Málaga

Luis Ávila Lachica
Médico de familia, Centro de Salud Almachar, Málaga

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con un marcado incremento de la morbimortalidad cardiovascular, con la progresión a enfermedad renal terminal y muerte prematura, pero el tratamiento precoz de la diabetes y del resto de los factores de riesgo cardiovascular, mejoran el pronóstico de estos pacientes.

Hasta la fecha, la reducción del riesgo cardiovascular y renal en esta población se ha basado en el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y en el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado protección cardiorrenal, pero su eficacia antihiperglucemiante es limitada en la enfermedad renal diabética moderada/severa. Los agonistas del receptor de GLP-1 han demostrado un potente efecto antihiperglucemiante independiente del filtrado glomerular, protección cardiovascular y renal, reducción en el peso en pacientes con sobrepeso/obesidad y, además, bajo riesgo de hipoglucemia.

Los efectos beneficiosos de una intervención precoz sobre la glucemia persisten, a pesar de que sus controles se igualen con el paso del tiempo, y las guías de prevención basadas en datos de los ensayos clínicos y metaanálisis recomiendan que el tratamiento de la DM2 debe incluir agentes hipoglucemiantes con beneficio cardiovascular y renal comprobado, como son los análogos de los GLP-1.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, agonistas del receptor GLP-1, tratamiento precoz.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta al 13,8 % de la población española[1]. Actualmente es una de las 10 primeras causas de muerte en el mundo, siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) la principal causa de muerte en estos pacientes. Los resultados de una revisión global que evaluó 57 artículos de todo el mundo mostraron que la ECV fue responsable del 50,3 % (IC del 95 %: 37,0-63,7 %) de todas las muertes en pacientes con DM2[2]. A nivel mundial, el 32,2 % de estos pacientes tuvo alguna forma de ECV entre 2007 y 2017[2]. Más recientemente, el estudio CAPTURE estimó que la prevalencia de la ECV establecida en casi 10.000 adultos con DM2 en 13 países, era del 34,8 % (IC del 95 %: 32,7-36,8 %)[3].

Además de afectar a personas mayores, esta enfermedad sigue afectando en gran medida a los pacientes menores de 60 años, lo que supone un importante impacto económico. En 2019, los costes sanitarios de la DM2 alcanzaron los 760.000 millones de dólares en el mundo[4].

A pesar de los avances en la calidad de la atención y el número de opciones terapéuticas disponibles, se calcula que solo alrededor del 50 % de las personas con DM2 en EE.UU. alcanzan niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferiores al 7,0 %[5], objetivo generalmente recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)[6]. Entre los muchos factores que pueden contribuir a ello, un elemento clave es el retraso en

Diabetes práctica 2023: 1(Supl Extr 1):1-36. doi: https://doi.org/10.52102/diabetpract.manejointegral.art3

la intensificación del tratamiento para alcanzar los objetivos glucémicos[7], especialmente en el caso de los que requieren la iniciación de tratamientos inyectables[8].

Desde la aprobación en 2005 del primer análogo del receptor GLP-1 (arGLP-1): la exenatida, esta clase de fármacos ha acumulado una gran cantidad de pruebas procedentes de ensayos clínicos y estudios en el mundo real que demuestran su eficacia para lograr, tanto el control glucémico como la pérdida de peso, en pacientes con DM2[9-11]. Además, algunos de estos fármacos ofrecen el beneficio adicional demostrado de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en pacientes con DM2 y ECV establecida o con múltiples factores de riesgo cardiovascular[12,13].

FISIOPATOLOGÍA GLP-1

En 1964 se informó por primera vez que había una mayor y más sostenida secreción de insulina en respuesta a una carga de glucosa oral, en comparación con la misma carga de glucosa administrada por vía intravenosa[14]. Con el descubrimiento de esta hormona incretina conocida como polipéptido insulinotrópica (GIP), esta liberación de insulina en respuesta a la ingestión oral de glucosa se conoció como "efecto incretina"[15]. En 1986, Nauck et al. demostraron que, a pesar de niveles similares de GIP en respuesta a una carga de glucosa oral, los pacientes con DM2 tenían un efecto anómalo de incretina[16]. Poco después, en 1987, se descubrió otra incretina, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y se comprobó que era más eficaz que el GIP en la estimulación de la insulina y en la reducción de las concentraciones máximas de glucosa en plasma. En las personas sanas, el GLP-1 es secretado en respuesta a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal[17], sin embargo en las personas con DM2, los efectos del GLP-1 están significativamente deteriorados, lo que reduce en gran medida la capacidad de liberación de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos[18].

El GLP-1 es producido por las células enteroendocrinas de las células L del íleon distal y colon, y el GIP es elaborado por las células K del duodeno y el yeyuno(19). Mientras que GIP actúa casi exclusivamente a nivel β pancreático, existen receptores para GLP-1 ampliamente distribuidos en el páncreas endocrino (alfa y β), en órganos periféricos (corazón, estómago, nervio vago) y en varias regiones del sistema nervioso central, incluyendo el hipotálamo y el tronco cerebral. Estudios en animales han demostrado que GLP-1 promueve la neogénesis y la proliferación celular, inhibe la apoptosis e incrementa la masa de células β. Por otra parte, se han descrito una serie de efectos positivos en vías involucradas en la aterogénesis vascular, función endotelial y protección ventricular, de manera que a esta incretina, además de regular el control de la glucosa, se le atribuyen efectos protectores a nivel β insular, neural y cardiovascular[20].

El uso de GLP-1 nativo como opción terapéutica para personas con DM2, está limitado por su vida media muy corta (alrededor de 2 minutos) debido a su rápida degradación por la enzima dipeptidil peptidasa-4[20]. Los arGLP-1, debido a cambios en la secuencia de aminoácidos, son resistentes a esta enzima. El primer arGLP-1 que se conoció, fue una forma sintética de exendina-4, péptido de 39 aminoácidos aislado del veneno del lagarto monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*). La exenatida aumenta los niveles de AMP cíclico en las células acinares pancreáticas y actúa como un agonista de la incretina mimética del receptor GLP-1, mejorando la secreción de insulina en respuesta al aumento de los niveles de glucosa. También suprime la secreción inadecuada de glucagón y retrasa el vaciamiento gástrico[21]. Los datos de los ensayos preclínicos han sugerido que el uso de arGLP-1 mejora la función, la proliferación y la regeneración de las células β, disminuye la apoptosis de las mismas y, de este modo, aumenta la masa de células β funcionales[22]. Además, los efectos del GLP-1 sobre la secreción de insulina son dependientes de la glucosa, por lo que los arGLP-1 tienen un riesgo inherentemente bajo de hipoglucemia, incluso en pacientes con enfermedad renal diabética, más susceptibles de presentar esta complicación[23,24].

Pero, los beneficios de los arGLP-1 se extienden más allá de sus efectos bien establecidos sobre el control glucémico. Estos agentes han demostrado una serie de efectos clínicos no glucémicos como la pérdida de peso y la reducción del perímetro de cintura consecuencia de la reducción de la grasa corporal, no de la grasa magra, por el efecto directo sobre el centro del apetito y la saciedad en el sistema nervioso central; la disminución de la presión arterial sistólica y la mejora en el perfil lipídico pre y posprandial[25,26].

CLASIFICACIÓN DE LOS arGLP-1

Los arGLP-1 reproducen las acciones del GLP-1 endógeno, pero si bien estos agentes comparten un mecanismo de acción común, hay una serie de diferencias clave entre ellos, que pueden incluir estructura molecular y tamaño, la duración de la acción, farmacocinética, penetración de diversos compartimientos tisulares, la frecuencia y el régimen de dosificación, y

el dispositivo de administración, lo que permite individualizar el tratamiento para los pacientes.

Tras el primer arGLP-1, la exenatida, de acción corta, se sintetizaron nuevos arGLP-1 de vida media más larga, de hasta 24 horas y finalmente de hasta una semana, demostrando además EXE semanal superioridad en comparación con EXE 2 veces/día en reducción de HbA1c, glucemia basal y proporción de pacientes con HbA1c < 7 %.

Los agentes de esta clase, atendiendo a la duración sobre el receptor GLP-1, pueden clasificarse como de acción corta (exenatida y lixisenatida)[27,28], intermedia (liraglutida) o de acción prolongada (exenatida de liberación prolongada (exenatide LAR), semaglutida, albiglutida y dulaglutida) (Tabla 1)[29-32]. Los fármacos de acción corta reducen principalmente la glucosa posprandial al retrasar el vaciado gástrico, mientras que los de acción prolongada tienen un efecto mayor que los de acción corta sobre la glucosa en ayunas, y ofrecen las ventajas de unas menores fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco, una mejor tolerabilidad gastrointestinal y unos regímenes de dosificación más cómodos[23]. Los arGLP-1 tienen un potente efecto hipoglucemiante con descensos de HbA1c de 0,5-1,3 %, mayor en los de vida media más larga.

Hasta la aprobación de la semaglutida oral en septiembre de 2019, solo se disponía de arGLP-1 subcutáneos para el tratamiento de las personas con DM2 en EE.UU., ya sea solos (dulaglutida, exenatida, exenatida de liberación prolongada, liraglutida, lixisenatida y semaglutida subcutánea), o en combinación con insulina (liraglutida + insulina degludec y lixisenatida + insulina glargina). La semaglutida oral, recientemente comercializada en España tras las evidencias aportadas por el programa de ensayos clínicos en fase 3 PIONEER, es la primera de esta clase que se administra en forma de comprimidos[33].

EFECTOS DE LOS arGLP-1 MÁS ALLÁ DE LA GLUCEMIA

En los pacientes con DM2, las células β pancreáticas dejan de producir suficiente insulina para controlar la glucemia. Los resultados del UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) y del ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) sugieren que el fracaso del tratamiento se asocia a una disminución progresiva de la función de las células β[34,35]. Por ello, los investigadores han afirmado que "existe una necesidad urgente de agentes antidiabéticos que mejoren, preserven o sustituyan la función de las células β"[22]. Sin embargo, la DM2 es una enfermedad compleja y multifactorial, con defectos fundamentales en, al menos, ocho tejidos y sistemas orgánicos que se sabe que contribuyen al desarrollo y la progresión de la hiperglucemia; el llamado "octeto siniestro". Aunque el deterioro de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas y la resistencia a la insulina en el hígado y el músculo son los principales defectos implicados en la etiología de la DM2, el octeto siniestro también incluye un aumento de la secreción de glucagón, una disfunción de los neurotransmisores en el cerebro, un aumento de la reabsorción de glucosa en los riñones, una disminución del efecto de la incretina y un aumento de la lipólisis. Por lo tanto, el tratamiento de estos defectos fisiopatológicos es fundamental

Tabla 1. Clasificación de los arGLP-1.

Acción corta			De acción intermedia	De acción prolongada			
Dos veces al día	Una vez al día			Una vez al día	Una vez en semana		
Exenatida	Lixisenatida		Liraglutida	Semaglutida oral	Exenatida LAR	Albiglutida	Dulaglutida	Semaglutida
Más efecto sobre glucemia posprandial, vaciado gástrico, náuseas				Más efecto sobre glucemia basal Menor efecto sobre vaciado gástrico Mayor efecto en reducción de peso Menor tasa de náuseas			

Fuente: Elaboración propia.

para retrasar la progresión de la enfermedad y debería ser un objetivo primordial del tratamiento de la DM2[36,37].

En 2008, la FDA de EE.UU. publicó sus *Guidance for Industry*, en las que recomendaba que los nuevos fármacos hipoglucemiantes debían tener como requisito previo a su aprobación, una seguridad cardiovascular probada en ensayos de resultados cardiovasculares (CVOT) con eventos cardiovasculares mayores (MACE) que incluyeran como resultado primario muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal.

Tras los resultados neutrales iniciales de los estudios de seguridad para los MACE[38-42] con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y algunos arGLP-1, los CVOT publicados recientemente con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT-2); empagliflozina (EMPA-REG)[43], canagliflozina (CANVAS[44] y CREDENCE[45]), dapagliflozina (DECLARE)[46], y con los arGLP-1; liraglutida (LEADER)[47], semaglutida (SUSTAIN-6)[48], albiglutida (HARMONY-OUTCOMES)[49], dulaglutida (REWIND)[50] y efpeglenatida (AMPLITUDE-O)[51], han cambiado sustancialmente el enfoque gradual recomendado para gestionar el control glucémico en la DM2[52,53]. El uso de terapia adyuvante con arGLP-1 e iSGLT-2 brindaría la oportunidad de imitar más de cerca la fisiología pancreática normal, y contrarrestar otros mecanismos fisiopatológicos diferentes a la insulinopenia, contribuyendo de esta manera a lograr un mejor control metabólico y esperanza de vida[54]. Aunque todos los estudios con arGLP-1 han demostrado su seguridad cardiovascular (no inferioridad vs. placebo), la mayoría de ellos (liraglutida, semaglutida, dulaglutida, albiglutida y efpeglenatida) han demostrado además una reducción de los MACE respecto al placebo con algunas diferencias individuales; así liraglutida y semaglutida oral redujeron significativamente la muerte cardiovascular; semaglutida subcutánea y dulaglutida, el ictus no mortal; albiglutida, el riesgo de infarto de miocardio no mortal, y epfeglenatida, la incidencia de insuficiencia cardíaca[55].

Con respecto a la protección renal, los arGLP-1 redujeron la progresión a macroalbuminuria en un 21 % (HR 0,79, IC del 95 %: 0,73-0,87; p < 0,0001) y podrían retrasar la progresión de la disfunción renal en la enfermedad renal diabética, especialmente en el subgrupo de enfermedad renal crónica establecida(55).

Las guías de prevención basadas en datos de los ECA y metaanálisis recomiendan que el tratamiento de la DM2 debe incluir agentes hipoglucemiantes con beneficio cardiovascular y renal comprobado como los arGLP-1, que reducen los MACE en un 14 % (HR 0,86; IC del 95 %: 0,80-0,93; p < 0,0001), además del riesgo de accidente cerebrovascular y del deterioro de la función renal en personas con DM2[55].

Con la aprobación por la FDA de la comercialización del agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, tirzepatida, se abren nuevas estrategias de tratamiento para combatir simultáneamente múltiples mecanismos implicados en la diabetes y la obesidad.

RECOMENDACIONES PARA EL INICIO PRECOZ DEL TRATAMIENTO CON arGLP-1

El abordaje integral de la hiperglucemia junto con el resto de los factores de riesgo desde las fases iniciales ha demostrado ser capaz de producir beneficios mantenidos sobre la incidencia de las complicaciones vasculares y sobre las tasas de mortalidad de cualquier causa y de origen cardiovascular[56]. Además, los efectos positivos beneficiosos de una intervención precoz sobre la glucemia persisten a pesar de que sus controles se igualen con el paso del tiempo. Tras varios años de seguimiento, aparecieron diferencias en cuanto a complicaciones macrovasculares y mortalidad total, que no se vieron durante la duración del UKPDS[57].

Una duración mayor a la exposición hiperglucémica condiciona un efecto pernicioso a nivel vascular que predispone, entre otras cosas, a presentar eventos cardiovasculares, enfermedad renal y complicaciones retinianas de forma prematura. Pero la realidad es que un escaso porcentaje de pacientes logran alcanzar los objetivos de control recomendados. El retraso en la optimización del control glucémico en un paciente con DM2 en el primer año tras el diagnóstico se asocia a mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, y valores de HbA1c > 7 % se asocian a un exceso de mortalidad[58,59].

Las directrices para el tratamiento de la DM2 recomiendan intensificar el tratamiento para los pacientes cuyos regímenes de tratamiento oral no proporcionan un control glucémico adecuado[52,60,61]. Los regímenes de tratamiento más intensivos suelen incluir la adición de medicamentos inyectables como la insulina o un arGLP-1. A pesar de estas recomendaciones, diversos estudios sugieren que los pacientes y los profesionales médicos pueden ser reacios a iniciar estos tratamientos inyectables a pesar de sus potenciales beneficios para la salud. Esta reticencia a iniciar o intensificar el tratamiento se conoce como inercia clínica, y puede tener graves consecuencias debidas al mal control glucémico[62].

Un importante conjunto de investigaciones ha examinado las razones de la inercia de los médicos y la reticencia de los pacientes en relación con el inicio del tratamiento con insulina. Los médicos pueden ser reacios a recetar insulina debido a las expectativas de incumplimiento por parte del paciente, al miedo a la hipoglucemia y a la creencia de que los pacientes pueden no querer utilizar un tratamiento inyectable[62,63]. Además, los pacientes han descrito su reticencia a iniciar el uso de la insulina, debido al miedo a las inyecciones y a la hipoglucemia, así como a la preocupación por las posibles restricciones en el estilo de vida y el aumento de peso[64,65]. A esto hay que añadir que los estudios realizados en grandes muestras de pacientes han examinado la duración de los retrasos en la intensificación del tratamiento con insulina[7,66]. Una revisión sistemática de cinco de estos estudios descubrió que la intensificación del tratamiento se retrasaba a menudo más de un año a pesar de no conseguir las mediciones de HbA1c deseadas[62]. Los resultados de una reciente encuesta a los clínicos sugieren que puede existir una inercia similar para los arGLP-1 inyectables, a pesar del beneficio sobre la pérdida de peso y de no producir hipoglucemias[67]. Con la disponibilidad del primer arGLP-1 oral, semaglutida oral, se amplían las opciones de tratamiento facilitando la adopción de un tratamiento más precoz en el manejo de la DM2.

En las personas con una HbA1c basal ≥ 9,0 %, la probabilidad de alcanzar el control glucémico es menor que en las personas con una HbA1c basal del 7-8 %, o del 8-9 %[68]. En un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional, en aquellos sujetos con una HbA1c basal ≥ 9 %, la probabilidad acumulada de alcanzar una HbA1c inferior al 7,0 % con insulina basal o con un arGLP-1 solo fue del 15 % y del 19 % a los 12 meses, y del 26 % y 28 % a los 24 meses, respectivamente. Por el contrario, en las personas con una HbA1c basal entre el 8-9 %, la probabilidad acumulada de alcanzar una HbA1c < 7,0 % con una insulina basal o un arGLP-1 fue del 24 % y el 41 % a los 12 meses, y del 36 % y 59 % a los 24 meses, respectivamente; y en las personas con una HbA1c basal entre el 7-8 %, la probabilidad fue del 34 % y el 75 % a los 12 meses, y del 50 % y el 91 % a los 24 meses, respectivamente. Así pues, en las personas con una HbA1c ≥ 9,0 %, debe considerarse la intensificación del tratamiento bien con un arGLP-1 o insulina basal. Pueden ser administrados por separado o juntos en combinaciones de proporción fija[68].

La respuesta de un paciente a los arGLP-1 puede depender de varios factores, como la edad, el nivel inicial de HbA1c, el uso de insulina y la duración de la diabetes mellitus[69]. Uno de los factores más estudiados es su relación con cuándo iniciamos el tratamiento con arGLP-1. Si examinamos su relación con una iniciación más temprana, representada por el uso de menos antidiabéticos en el preperíodo antes de iniciar el tratamiento con arGLP-1 y la probabilidad de tener un valor de HbA1c < 7 %, el inicio más temprano de un arGLP-1 se asoció con una mayor probabilidad de tener un valor de HbA1c < 7 %. Por ejemplo, los pacientes que se iniciaron antes, según el criterio de no haber usado antidiabéticos en el período anterior de iniciar el tratamiento con arGLP-1, tenían un 390 % más de probabilidades de tener un valor de HbA1c < 7 % en comparación con los tratados con ≥ 4 clases; mientras que los pacientes tratados con 3 clases de antidiabéticos en el preperíodo, tenían un 80 % más de probabilidades de tener un valor de HbA1c < 7 % en comparación con los tratados con ≥ 4 clases[70].

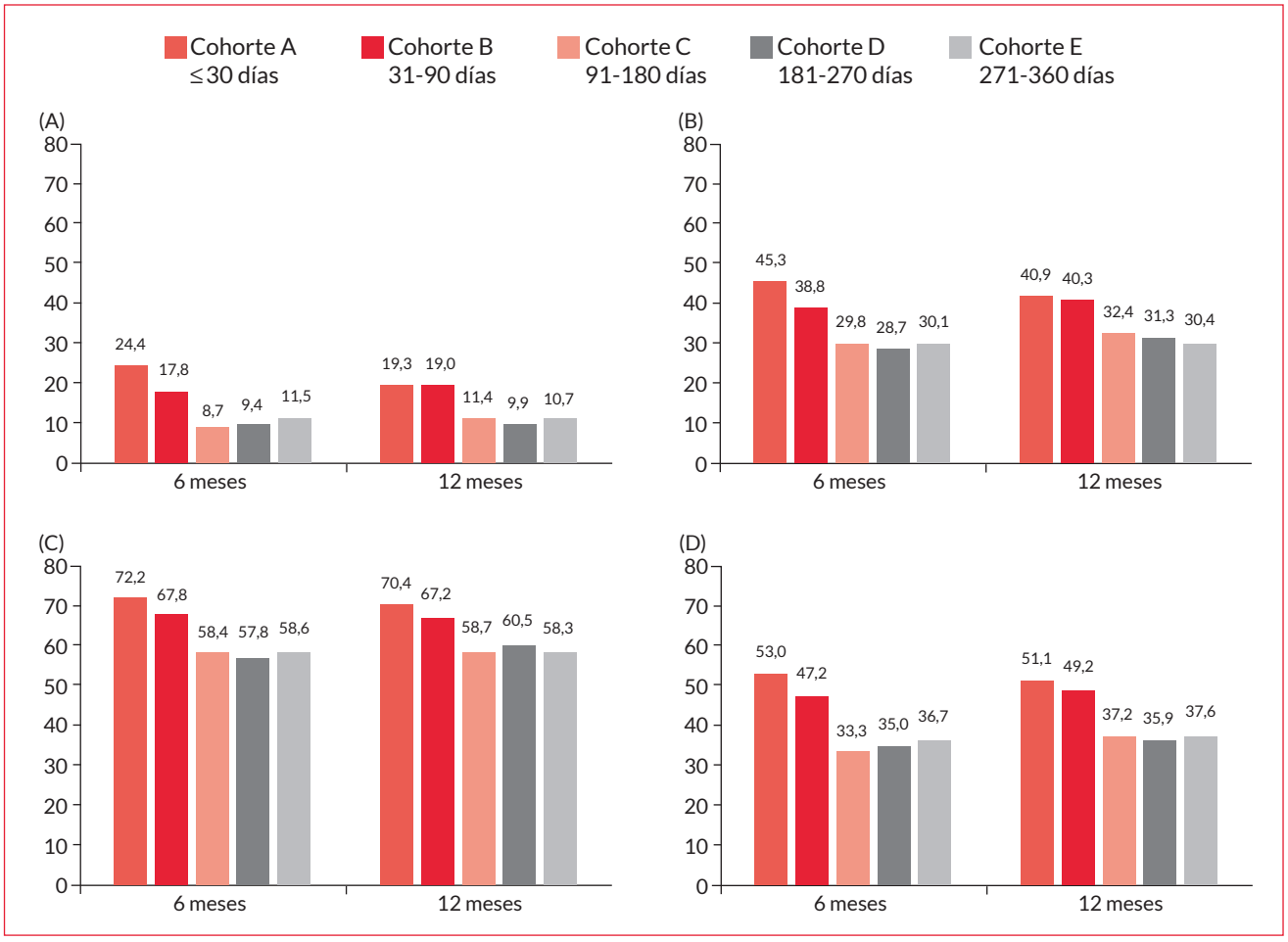
Otros estudios en vida real demuestran que iniciar tempranamente el tratamiento podría mejorar la respuesta medida en términos de HbA1c. Estos estudios de una gran base de datos de registros médicos electrónicos de EE.UU. muestran que, en las personas con DM2 que iniciaron la insulina basal tras estar insuficientemente controladas con fármacos antihiperglucémicos orales (ADOs), la probabilidad condicional de alcanzar el control glucémico (HbA1c < 7 %) disminuyó progresivamente cada 3 meses (26,6 % entre los 3 y los 6 meses, 17,6 % entre los 6 y los 9 meses y 8,6 % entre los 9 y los 12 meses) y era muy baja (< 7 %) después de los 12 meses, lo que lleva a la conclusión de que debe considerarse un tratamiento adicional más temprano si no se alcanza el control glucémico en los primeros 6-9 meses, e idealmente incluso antes[71]. Retrasar el inicio del tratamiento inyectable con arGLP-1 o incluso insulina, disminuye la probabilidad de alcanzar el objetivo de control de glucemia[72] como podemos apreciar en la Figura 1, donde la cohorte A incluyó a quienes iniciaron su segundo inyectable en los 30 días siguientes a la primera prescripción, la cohorte B en los 31-90 días, la cohorte C en los 91-180 días, la cohorte D en los 181-270 días y la cohorte E en los 271-360 días. Se consideró que la cohorte A había iniciado ambos tratamientos simultáneamente, mientras que se consideró que las cohortes B-E habían iniciado los dos tratamientos secuencialmente[72].

A la luz de estos hallazgos y dado que una duración más corta de la diabetes se asocia a una mejor función de las células β[73], puede ser necesario replantearse el tratamiento farmacológico, priorizando el uso de fármacos que hayan demostrado mayor eficacia junto con pérdida de peso, un buen perfil de seguridad, efectos beneficiosos a nivel cardíaco y renal y con un riesgo bajo de hipoglucemias. Se plantea que un inicio más temprano del tratamiento con arGLP-1 puede asociarse a una mejor evolución de los pacientes. Son necesarias estrategias de

prevención y medidas terapéuticas desde fases tempranas que hayan demostrado beneficios en la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares, sin olvidar la necesidad de mantener normopeso.

Queda un largo camino por recorrer, pero a la luz de los resultados de los múltiples ECAs y ensayos en la vida real, combatir simultáneamente y de forma precoz los mecanismos implicados en la diabetes mellitus y la obesidad, mejora el pronóstico cardiovascular de estos pacientes.

Figura 1. Proporción de participantes que alcanzaron HbA1c < 7,0 % (A), HbA1c < 8,0 % (B), reducción de la HbA1c con respecto al inicio ≥ 1 % (C) y ≥ 2 % (D), a los 6 y 12 meses en cada cohorte.



Fuente: Rosenstock *et al.*[72]

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):88-93.
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol. 2018 Jun 8;17(1):83.
3. Contemporary (2019) prevalence of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes in Brazil: the cross-sectional CAPTURE study [Internet]. 2021 [Consultado el 20 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.researchsquare.com
4. IDF Diabetes Atlas Tenth Edition 2021 [Internet]. [Consultado el 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: https:// diabetesatlas.org/
5. Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. Diabetes Ther. 2017 Aug;8(4):863-73.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2021 Dec 16;45(Supplement_1):S83-96.
7. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. Diabetes care. 2013 Nov;36(11):3411-7.
8. Santos Cavaiola T, Kiriakov Y, Reid T. Primary Care Management of Patients With Type 2 Diabetes: Overcoming Inertia and Advancing Therapy With the Use of Injectables. Clin Ther. 2019 Feb;41(2):352-67.
9. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018 Feb;20 Suppl 1:22-33.
10. Chatterjee S, Davies MJ, Khunti K. What have we learnt from "real world" data, observational studies and meta-analyses. Diabetes Obes Metab. 2018 Feb;20 Suppl 1:47-58.
11. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt E, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2017 Apr;Volume 10:123-39.
12. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes | NEJM [Internet]. [Consultado el 15 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141
13. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review - PubMed [Internet]. [Consultado el 6 de agosto de 2021]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742577/
14. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ JR, Arai Y. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1964 Oct 1;24(10):1076-82.
15. Creutzfeldt W. The incretin concept today. Diabetologia. 1979 Feb 1;16(2):75-85.
16. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1986 Jan 1;29(1):46-52.
17. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev. 2007 Oct;87(4):1409-39.
18. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011 May;34 Suppl 2:S251-257.
19. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007 May 1;132(6):2131-57.
20. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metab. 2018 Apr 3;27(4):740-56.
21. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. Diabetes Obes Metab. 2018;20:5–21, http://dx.doi.org/10.1111/dom.13129.
22. Chon S, Gautier JF. An Update on the Effect of Incretin-Based Therapies on β-Cell Function and Mass. Diabetes Metab J. 2016 Apr;40(2):99-114.
23. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? Diabetes Metab Res Rev. 2019 Jan;35(1):e3070.
24. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2009 Jun;4(6):1121-7.
25. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab. 2016 Mar;18(3):203-16.
26. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Circulation. 2017 Aug 29;136(9):849-70.
27. Ficha técnica Byetta 10 microgramos solución inyectable en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362003/FT_06362003.html
28. Ficha técnica Lyxumia 20 microgramos solución inyectable [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811003/FT_12811003.html
29. Ficha técnica Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114956007/FT_114956007.html
30. Ficha técnica Ozempic 0,25 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 7 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117251002/FT_117251002.html

31. Ficha técnica Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09529002/FT_09529002.html

32. Ficha técnica Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696003/FT_111696003.html

33. Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2020;22(8):1263-77.

34. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Diabet Med. 1998 Apr;15(4):297-303.

35. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. New England Journal of Medicine. 2006 Dec 7;355(23):2427-43.

36. DeFronzo RA, Triplitt CL, Abdul-Ghani M, Cersosimo E. Novel Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. Diabetes Spectr. 2014 May;27(2):100-12.

37. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015 Jul 23;1:15019.

38. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Sep 28;377(13):1228-39.

39. Holman RR, Peterson ED. Sitagliptin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2479.

40. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.

41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.

42. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine. 2015 Dec;373(23):2247-57.

43. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

44. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy | NEJM [Internet]. [Consultado el 3 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811744?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

45. Mahaffey Kenneth W, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. Circulation. 2018 Jan 23;137(4):323-34.

46. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2019 Jan 24;380(4):347-57.

47. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(4):311-22.

48. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016 Sep 15;0(0):null.

49. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2018 Oct 27;392(10157):1519-29.

50. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-30.

51. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2021 Sep 2;385(10):896-907.

52. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2021 Dec 16;45(Supplement_1):S125-43.

53. Guideline G. Global Guideline. 2016;(September):2016.

54. Nauck MA, Meier JJ. Management of Endocrine Disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? Eur J Endocrinol. 2019 Dec;181(6):R211-34.

55. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Oct;9(10):653-62.

56. Pedersen O, Gæde P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. Metabolism. 2003 Aug 1;52:19-23.

57. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes [Internet]. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470. Massachusetts Medical Society; 2009 [Consultado el 2 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0806470

58. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). Diabetes Care. 2019 Mar 1;42(3):416-26.

59. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology. 2015 Dec;14(1):100.

60. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology on The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2018 Executive Summary. Endocr Pract. 2018 Jan;24(1):91-120.

61. NICE NG28. Type 2 diabetes in adults: management. National Institute for Health and Care Excellence. 2015;(December 2015):1-86.

62. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2019;10:2042018819844694.

63. Hayes RP, Fitzgerald JT, Jacober SJ. Primary care physician beliefs about insulin initiation in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2008 Jun;62(6):860-8.

64. Brod M, Kongsø JH, Lessard S, Christensen TL. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. Qual Life Res. 2009 Feb;18(1):23-32.

65. Abu Hassan H, Tohid H, Mohd Amin R, Long Bidin MB, Muthupalaniappen L, Omar K. Factors influencing insulin acceptance among type 2 diabetes mellitus patients in a primary care clinic: a qualitative exploration. BMC Fam Pract. 2013 Oct 29;14:164.

66. Hugie C, Waterbury NV, Alexander B, Shaw RF, Egge JA. Adding glucose-lowering agents delays insulin initiation and prolongs hyperglycemia. Am J Manag Care. 2016 Apr 1;22(4):e134-140.

67. Matza LS, Curtis SE, Jordan JB, Adetunji O, Martin SA, Boye KS. Physician perceptions of GLP-1 receptor agonists in the UK. Curr Med Res Opin. 2016 May;32(5):857-64.

68. Peng X, Blonde L, Shepherd L, Lubwama R, Ji L, McCrimmon R. A real-world retrospective study evaluating glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonists or basal insulin in type 2 diabetes in the UK. In Springer 233 Spring St, New York, NY 10013 USA; 2019. p. S420-1.

69. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hill AV, Hyde CJ, Knight BA, et al. Markers of β-Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. Dia Care. 2015 Aug 4;dc150258.

70. Boye KS, Mody R, Lage MJ, Malik RE. The Relationship Between Timing of Initiation on a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist and Glycosylated Hemoglobin Values Among Patients With Type 2 Diabetes. Clinical Therapeutics. 2020 Sep 1;42(9):1812-1817.e2.

71. Blonde L, Meneghini L, Peng XV, Boss A, Rhee K, Shaunik A, et al. Probability of Achieving Glycemic Control with Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in Real-World Practice in the USA. Diabetes Ther. 2018 Jun;9(3):1347-58.

72. Rosenstock J, Ampudia-Blasco FJ, Lubwama R, Peng XV, Boss A, Shi L, et al. Real-world evidence of the effectiveness on glycaemic control of early simultaneous versus later sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab. 2020 Dec;22(12):2295-304.

73. Clauson P, Linnarsson R, Gottsäter A, Sundkvist G, Grill V. Relationships between diabetes duration, metabolic control and beta-cell function in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden. Diabet Med. 1994 Oct;11(8):794-801.