



Original/Síndrome metabólico

Efectos de exenatide LAR en diabetes mellitus tipo 2 y obesidad

Roberto Sierra Poyatos, Pilar Riobó Serván y Clotilde Vázquez Martínez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz-IdC Salud. Madrid. España.

Resumen

Introducción: Los análogos GLP-1 han demostrado ser un tratamiento eficaz en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) y la obesidad.

Objetivo: Evaluar la eficacia de exenatide LAR sobre la pérdida de peso, control glucémico, tensión arterial (TA) y perfil lipídico, en DM-2 y obesidad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes en tratamiento con exenatide LAR durante 6 meses. Se recogieron datos demográficos (edad, sexo), antropométricos, glucemia basal, hemoglobina glicada (HbA1c), tensión arterial y perfil lipídico al inicio y a los 6 meses de tratamiento. Se ha realizado un análisis de regresión logística para evaluar posibles factores predictores de eficacia.

Resultados: 30 pacientes (17 varones, edad media: 61,7±9,5 años) con DM-2 de 9,7±6,2 años de evolución. La HbA1c se redujo en 1,3% (IC95% 1,04-1,57, p <0,001), el peso en 2,8 kg (IC95% 1,67-3,96; p <0,001), y el IMC en 1,9 kg/m² (IC95% 1,08-2,93; p <0,001). El colesterol total disminuyó 26,9 mg/dl (IC 95% 9,23-38,8, p = 0,003), el colesterol LDL 21,2 mg/dl (IC95% 7,56-34,9; p = 0,02), y los triglicéridos 53,9 mg/dl (IC 95% 46,4-77,1 mg/dl; p = 0,004). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TA y colesterol HDL. El 53,3% lograron un nivel de HbA1c <7%, el 66,6% perdieron peso, y el 43,3% de los pacientes ambos objetivos. Ninguna de las variables estudiadas se confirmó como predictora de respuesta al tratamiento. Respecto a los efectos secundarios, 53,3% pacientes refirieron molestias gastrointestinales (náuseas) y el 26,6% aparición de nódulos subcutáneos.

Conclusiones: El tratamiento con exenatide LAR, en obesidad y DM-2, ha demostrado efecto beneficioso sobre el peso, el IMC, el control glucémico y lipídico, a pesar del largo tiempo de evolución de la diabetes en nuestros pacientes.

(Nutr Hosp. 2015;31:292-298)

DOI:10.3305/nh.2015.31.1.8283

Palabras clave: Exenatide LAR. Diabetes mellitus. Obesidad. Riesgo cardiovascular.

Correspondencia: Roberto Sierra Poyatos
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz-IdC Salud
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
E-mail: roberto.sierra@fjd.es

Recibido: 24-X-2014.
Aceptado: 23-XI-2014.

EFFECTS OF EXENATIDE LAR IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY

Abstract

Introduction: GLP-1 analogs have been shown to be an effective treatment of type 2 diabetes mellitus (DM-2) and obesity.

Objectives: Evaluate the efficacy of exenatide LAR on weight loss, glycemic control, blood pressure (BP) and lipid profile, in DM-2 and obesity.

Material and Methods: Retrospective study of patients treated with exenatide LAR for 6 months. Demographic data (age, gender), anthropometric, fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), blood pressure and lipid profile were collected at baseline and at 6 months after treatment. We performed a logistic regression analysis to assess possible predictors of efficacy.

Results: 30 patients (17 male, mean age: 61.7 ± 9.5 years old) with DM-2 of 9.7 ± 6.2 years of evolution. HbA1c was reduced by 1.3% (95% CI 1.04-1.57; p <0.001), weight by 2.8 kg (95% CI 1.67-3.96, p <0.001) and BMI by 1.9 kg/m² (95% CI 1.08-2.93; p <0.001). Total cholesterol decreased by 26.9 mg/dl (95% CI 9.23-38.8, p = 0.003), LDL cholesterol by 21.2 mg/dl (95% CI 7.56-34.9, p = 0.02) and triglycerides by 53.9 mg/dl (95% CI 46.4-77.1 mg/dl, p = 0.004). No statistically significant changes in blood pressure and HDL cholesterol were observed. 53.3% of patients got an HbA1c <7%, 66.6% lost weight, and 43.3% simultaneously achieved both of them. Neither of the studied variables was confirmed as a predictor of treatment response. Regarding side effects, 53.3% reported gastrointestinal discomfort (nausea) and 26.6% reported subcutaneous nodules of spontaneous resolution.

Conclusions: Treatment with exenatide LA, in obesity and DM-2, has shown beneficial effect on lipid weight, BMI, glycemic control and lipid profile, despite the long duration of diabetes in our patients.

(Nutr Hosp. 2015;31:292-298)

DOI:10.3305/nh.2015.31.1.8283

Key words: Exenatide LAR. Diabetes mellitus. Obesity. Cardiovascular risk.

Abreviaturas

TA: Tensión arterial.
DM-2: Diabetes mellitus tipo 2.
HbA1c: Hemoglobina glicada.
TAS: Tensión arterial sistólica.
TAD: Tensión arterial diastólica.
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.
IC: Intervalo de confianza.
IMC: Índice de masa corporal.
DL: Dislipemia.
GLP-1: Péptido-1 similar al glucagón.
FDA: Food and Drug Administration.
ADA: American Diabetes Association.
ACCORD: Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes.
ADVANCE: Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Released Control Evaluation.
VADT: Veterans Administration Diabetes Trial.
ORIGIN: Outcome Reduction with on initial Glargine Intervention Trial.
DURATION: Diabetes therapy Utilization: Researching changes in A1c, weight and other factors Through Intervention with exenatide Once weekly.
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Introducción

El síndrome metabólico, descrito por Reaven¹ en 1988, asocia la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) a otras alteraciones como la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia (DL), y guarda una estrecha relación con el riesgo cardiovascular. Es más, los pacientes con DM-2 tienen entre 2 y 4 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular que la población general, y entre un 50 y un 80% de las personas con diabetes muere por enfermedad cardiovascular².

La prevalencia de DM-2 asociada a obesidad presenta proporciones epidémicas con una estimación mundial de 382 millones de personas en 2013 y un incremento esperado para el año 2035 que alcanzará los 592 millones³. La prevalencia en España es del 13,8 %, habiéndose experimentado un aumento en la última década en nuestro medio del 30%, con una proporción de diabetes no diagnosticada del 40%. Puesto que se trata de una enfermedad crónica que conlleva el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, las consecuencias sociosanitarias del aumento en su prevalencia son significativas³.

Las modificaciones en el estilo de vida junto con fármacos sensibilizadores a la acción de la insulina (metformina), constituyen el primer escalón terapéutico⁴. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad crónica con deterioro progresivo de la función de la célula beta pancreática se requiere añadir nuevas herramientas terapéuticas en el curso evolutivo de la enfermedad. La

mayoría de antidiabéticos orales, así como la insulina, favorecen la ganancia de peso en estos pacientes, lo cual dificulta el control metabólico. La pérdida ponderal es fundamental ya que produce disminución de la resistencia a la insulina, mejoría del control metabólico y menor número de fármacos necesarios⁵. En pacientes con obesidad y mal control metabólico a pesar de medidas higiénico-dietéticas y metformina, los análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), constituyen el siguiente escalón terapéutico. El GLP-1 es una hormona incretina que estimula la secreción de insulina e inhibe la liberación de glucagón de forma glucosa-dependiente, ejerciendo a su vez otras acciones extrapancreáticas, como ralentización del vaciamiento gástrico, inhibición del apetito, pérdida de peso, mejoría de la función de la célula beta, disminución de la lipogénesis hepática y efectos cardiovasculares beneficiosos sobre la función endotelial, TA, función ventricular y respuesta a la isquemia miocárdica aguda⁶.

En España, en la actualidad, se encuentran autorizados 4 análogos GLP-1 para el tratamiento de la DM-2 con mal control metabólico y obesidad (IMC > 30 kg/m²): exenatide LAR, liraglutide, exenatide y lixisenatide. Se están desarrollando nuevos fármacos de esta clase. Albiglutide y dulaglutide se encuentran en fase de aprobación. En el caso de liraglutide, varios estudios han demostrado su potencial en el tratamiento de la obesidad en pacientes obesos sin diabetes a dosis superiores (3 mg) a las recomendadas para el tratamiento de la diabetes, habiendo sido aprobada recientemente esta indicación por la Food and Drug Administration (FDA)⁷.

Exenatide LAR, compuesto por microesferas biodegradables de ácido poli-DL-co-glicólico, es el primer análogo GLP-1 que se administra de forma semanal y proporciona un control glucémico sostenido. Además de mejorar el perfil glucémico y disminuir el peso corporal, ejerce diversas acciones positivas a nivel cardiovascular (TA y perfil lipídico). Los efectos secundarios más frecuentes son molestias gastrointestinales, siendo las náuseas el más frecuente en relación con el inicio del tratamiento. También se han descrito nódulos subcutáneos en el lugar de inyección que se resuelven de forma espontánea a las 4-8 semanas⁸.

En este estudio se presenta nuestra experiencia en la práctica clínica habitual con el primer análogo GLP-1 de administración semanal.

Objetivo

Evaluar la eficacia de exenatide LAR sobre la pérdida de peso, control glucémico, tensión arterial (TA) y perfil lipídico, en DM-2 y obesidad.

Material y métodos

Estudio longitudinal retrospectivo, incluyendo 30 pacientes con DM-2 y obesidad, que habían iniciado

tratamiento con exenatide LAR entre julio de 2013 y febrero de 2014. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas, siguiendo los protocolos establecidos para acceder a los datos con fines de investigación y comunicación científica.

Se incluyeron pacientes con DM tipo 2 con mal control metabólico (HbA1c >7%), obesidad (IMC >30 kg/m²) y edad >18 años. Se excluyeron aquellos pacientes con trastornos psiquiátricos graves, historia de cirugía bariátrica o de resecciones intestinales, insuficiencia renal o hepática, cáncer activo, embarazo o inmunodepresión.

Se estudiaron las siguientes variables: sexo, edad, tiempo de evolución de la DM, presencia de complicaciones micro o macrovasculares y los parámetros clínicos y de laboratorio al inicio y a los 6 meses de tratamiento: peso, TA, glucemia en ayunas, HbA1c y perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos). El diagnóstico de las complicaciones macro y microvasculares se hizo de acuerdo con las definiciones de *Standars of medical care in diabetes de la American Diabetes Association (ADA)*⁹.

Todos los pacientes recibieron educación diabetológica y recomendaciones higiénico-dietéticas (dieta estándar de 1500 kcal para diabetes) por parte de una enfermera especializada durante el seguimiento.

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa estadístico SPSS® versión 17.0. Se evaluaron posibles factores predictores de eficacia de exenatide-LAR mediante un análisis de regresión logística, utilizando como variable dependiente un nivel de HbA1c <7% y como variables independientes la edad, sexo, duración de la DM, peso y HbA1c inicial. Se consideró significación estadística a partir de valores de $p < 0,05$.

Resultados

La edad media fue de $61,7 \pm 9,5$ años (hombres 56,6%, mujeres 44,4%) con un tiempo medio de evo-

Tabla I
Características clínicas de la muestra

Nº pacientes	30	
Edad	$61,7 \pm 9,5$ años	
Sexo	Hombres	17 (56,7%)
	Mujeres	13 (44,3%)
Tiempo de evolución de la diabetes	$9,7 \pm 6,2$ años	
Complicaciones microvasculares	Retinopatía	4 (13,3%)
	Nefropatía	11 (36,7%)
	Neuropatía	7 (23,3%)
Complicaciones macrovasculares	Cardiovasculares (ICC, IAM)	5 (16,7%)
	Neurovasculares (AIT, ictus)	2 (6,7%)
Factores de riesgo cardiovascular	HTA	20 (66,7%)
	DL	26 (86,7%)

lución de la DM-2 de $9,7 \pm 6,2$ años. El 13,3% presentaban retinopatía, 36,6% nefropatía, 23,3% neuropatía y 23,3% complicaciones macrovasculares. Además, el 66,6% de los pacientes tenían hipertensión arterial y 86,6% dislipemia. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tras un periodo de 6 meses en tratamiento con exenatide LAR, la HbA1c se redujo en 1,3% (HbA1c inicial $8,6 \pm 1,4\%$; IC95% 1,04-1,57, $p < 0,001$) (Figura 1) y la glucemia basal en 40,4 mg/dl (Glucemia inicial $183,4 \pm 22,1$ mg/dl; IC95% 31,7-49; $p < 0,001$). Se obtuvo una disminución de peso de 2,8 kg (IC95% 1,67-3,96; $p < 0,001$) desde un valor inicial medio de $106,2 \pm 26,2$ kg (Figura 2) y el IMC se redujo en 1,9

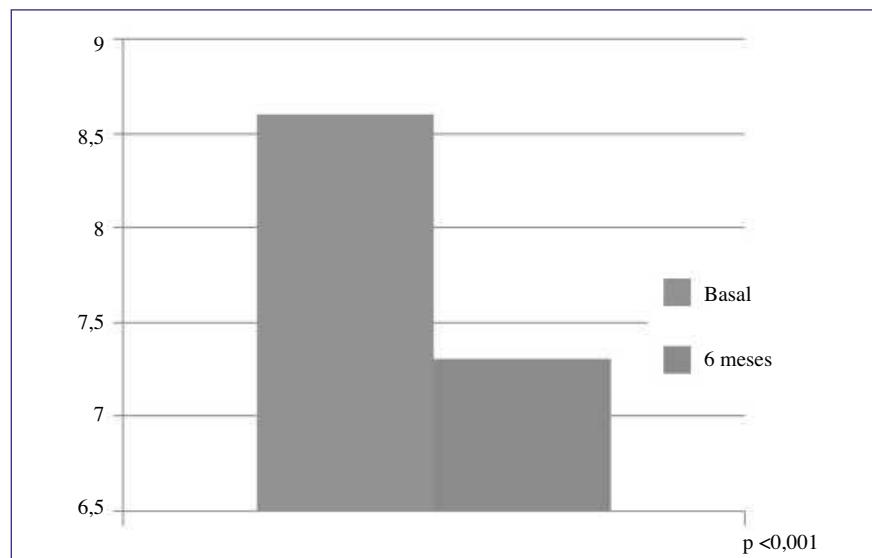


Fig. 1.—Eficacia de exenatide LAR sobre el control glucémico (HbA1c)..

Tabla II
Resultados

Variable	Basal	6 meses	Diferencia	p; IC95%
Peso (Kg)	106,2±26,2	103,4±29,1	2,8	<0,001; 1,67-3,96
IMC (Kg/m ²)	40,6±7,4	38,7±6,8	1,9	<0,001; 1,08-2,93
HbA1c (%)	8,6±1,4	7,3±1,1	1,3	<0,001; 1,04-1,57
Glucemia basal (mg/dl)	183,4±22,1	143±13,5	40,4	<0,001; 31,7-49
TA sistólica (mmHg)	135,9±13	138,5±17,4	-2,6	>0,05
TA diastólica (mmHg)	80,4±13,1	81,1±12	-0,7	>0,05
Colesterol total (mg/dl)	228,6±37	201,7±39,2	26,9	0,003; 9,23-38,8
Colesterol LDL (mg/dl)	129,6±39,8	108,4±33,1	21,2	0,02; 7,56-34,9
Colesterol HDL (mg/dl)	33±10,7	34,2±11,5	-1,2	>0,05
Triglicéridos (mg/dl)	274,2±100,7	220,3±102,1	53,9	0,004; 46,4-77,1

puntos (IMC inicial 40,6±7,4 kg/m² IC95% 1,08-2,93; p<0,001). En relación al perfil lipídico, se obtuvo una reducción de colesterol total de 26,9 mg/dl (IC 95% 9,23-38,8, p = 0,003), colesterol-LDL de 21,2 mg/dl (IC95% 7,56-34,9; p = 0,02) y triglicéridos de 56,9 mg/dl (IC 95% 46,4-77,1 mg/dl; p = 0,004). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de colesterol-HDL ni en el control de la tensión arterial. Estos resultados se muestran en la Tabla 2.

El 53,3% de los pacientes lograron un nivel de HbA1c <7%, el 66,6% perdieron peso, y un 43,3% de los pacientes alcanzaron simultáneamente ambos objetivos. Ninguna de las variables estudiadas (edad, sexo, duración de la DM, peso o HbA1c inicial) se confirmaron como predictoras de respuesta al tratamiento en el análisis de regresión logística.

Con respecto a los efectos secundarios, el 53,3% de los pacientes refirieron molestias gastrointestinales

(náuseas) y el 26,6% nódulos subcutáneos con resolución espontánea sin necesidad de retirada del tratamiento. No se registraron abandonos del tratamiento durante el seguimiento.

Discusión

El tratamiento de los pacientes con síndrome metabólico debe orientarse a alcanzar y mantener los objetivos a largo plazo de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, para evitar o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares, y mejorar así la calidad de vida del paciente¹⁰.

En el caso de la diabetes, los estudios *Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Released Control Evaluation* (ADVANCE), *Veterans Administration Diabetes Trial*

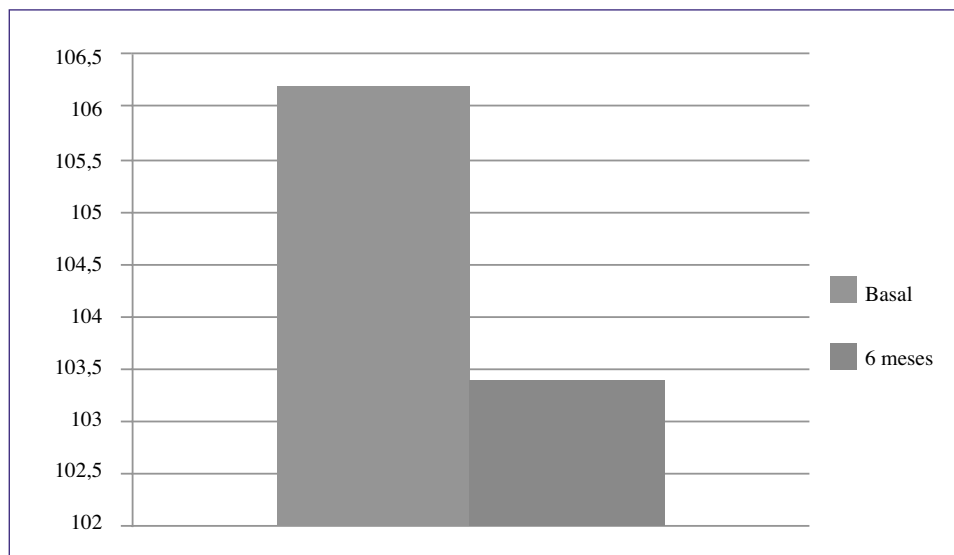


Fig. 2.—Eficacia de exenatide LAR sobre el peso.

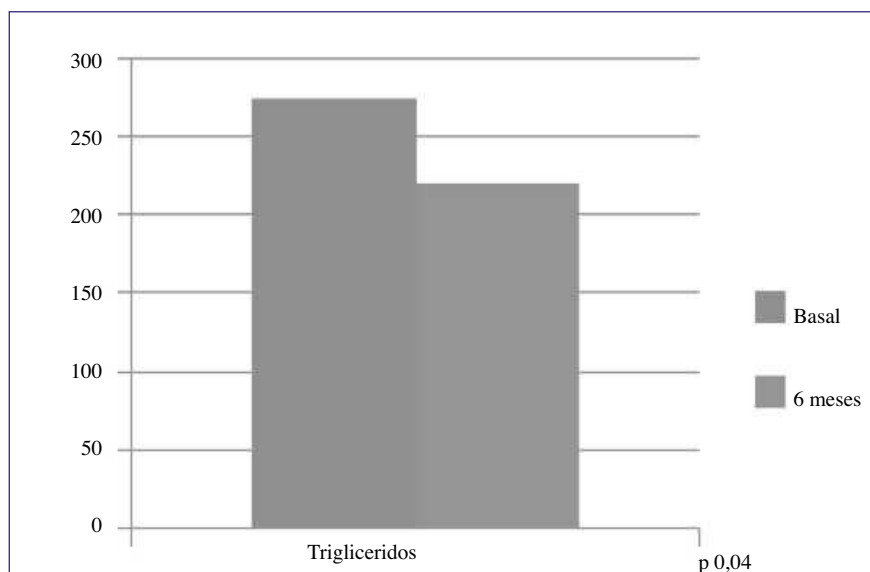
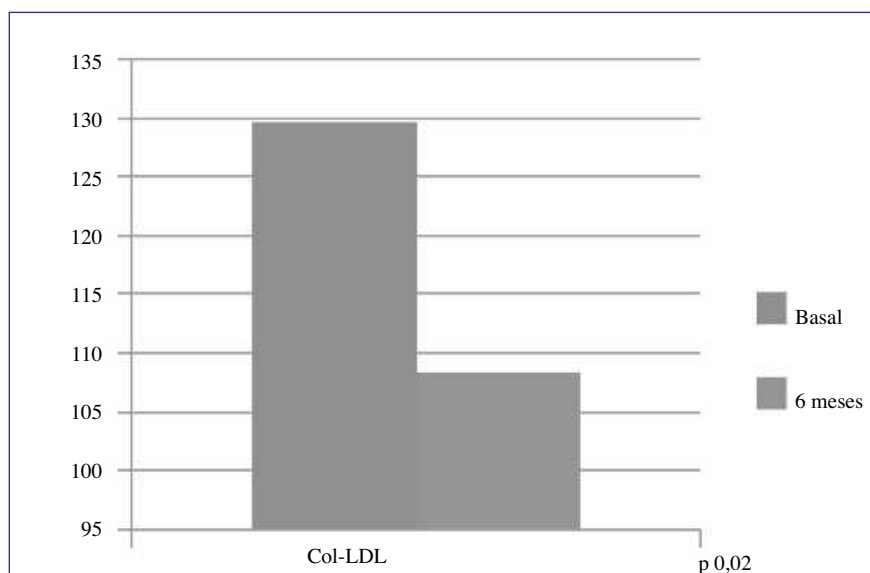
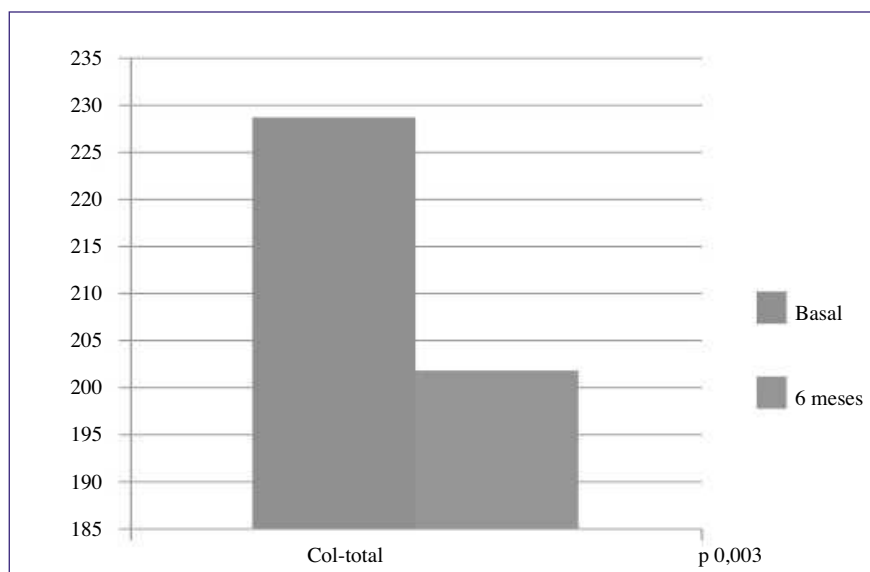


Fig. 3.—Eficacia de exenatide LAR sobre el perfil lipídico.

(VADT), el *Outcome Reduction with on initial Glargine Intervention Trial* (ORIGIN), y el metaanálisis de los tres primeros, sugieren que la reducción de un 1% en la HbA1c, disminuye el riesgo relativo de infarto agudo de miocardio en un 13%¹¹. El tratamiento intensivo de la glucemia, combinado con el de otros factores de riesgo como HTA y DL, parece acortar el tiempo necesario para mejorar el riesgo cardiovascular¹².

Desafortunadamente, menos del 60% de los pacientes diabéticos alcanza el objetivo de control metabólico (HbA1c <7%)¹³. En el estudio español DIABES, se observó que sólo el 40,4% de los pacientes con DM-2 logra alcanzar el objetivo de HbA1c <7%, y el grado de control se deteriora a medida que aumenta la complejidad del tratamiento y el tiempo de evolución de la diabetes. Los pacientes que no consiguen controlar los niveles de HbA1c presentan un aumento del riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares¹⁴.

Los nuevos fármacos agonistas del receptor de GLP-1 se han convertido en los últimos años en una de las más atractivas opciones terapéuticas de la DM-2 y de la obesidad, debido a que pueden favorecer la pérdida de peso. En los estudios clínicos *Diabetes therapy Utilization: Researching changes in A1c, weight and other factors Through Intervention with exenatide Once weekly* (DURATION) desarrollados para evaluar la eficacia y seguridad de exenatide semanal a corto plazo (24-30 semanas), se redujeron los valores de HbA1c entre 1,3 y 1,9%^{15,16}. En concordancia con la literatura científica, en nuestro estudio hemos obtenido una reducción media de HbA1c del 1,3%, lo cual es de destacar dado el largo tiempo de evolución de la diabetes en nuestros pacientes. En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), se ha demostrado que el mayor tiempo de evolución de la enfermedad afecta negativamente al control metabólico¹⁷.

El aumento de peso en los pacientes con DM-2 se ha asociado a un incremento del riesgo cardiovascular¹⁸. Por cada kg/m² que aumenta el índice de masa corporal (IMC), aumenta el riesgo de sufrir enfermedad coronaria un 13%; y por cada centímetro que aumenta la circunferencia abdominal, el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta un 2%¹⁹. Pérdidas modestas de peso (5-10%) contribuyen significativamente a alcanzar el control glucémico y disminuir el riesgo cardiovascular²⁰. La percepción de la calidad de vida del paciente se ve directamente relacionada e influenciada por el peso corporal, afectando a sus funciones físicas, vida sexual e incluso trabajo²¹. En nuestro estudio, se ha obtenido una reducción media de 2,8 kg de peso, mientras que en el programa DURATION, los cambios en el peso corporal en pacientes tratados con exenatide LAR variaban con un promedio de reducciones entre 2,3 y 3,7 kg con respecto al peso inicial. Es posible que si se hubiese realizado una dieta personalizada la pérdida de peso hubiera resultado más significativa, aunque ello hubiera ocasionado un aumento del tiempo de atención por parte de enfermería con el consiguiente mayor gasto sanitario.

En el síndrome metabólico es importante el control estricto de otros factores de riesgo cardiovascular, además de la diabetes, como la obesidad, la HTA y la DL, lo cual puede disminuir en un 50% el riesgo de complicaciones; de ahí la importancia de disponer de herramientas terapéuticas que permitan no sólo el control de la diabetes, sino también mejorar los factores de riesgo cardiovascular asociados²². En el estudio Di@bet.es se observó que el 83.3% de los pacientes obesos con DM-2 presentaban HTA y a pesar de recibir tratamiento antihipertensivo, no se lograba un buen control de la tensión arterial, especialmente de la TAS²³. En los ensayos DURATION se produjo una disminución significativa de la TAS respecto al nivel basal en pacientes tratados con exenatide LAR. En el DURATION-1 se redujo la TAS -4,7 mmHg y la TAD -1,7 mmHg²⁴. En nuestro estudio, no hemos obtenido una reducción estadísticamente significativa de la TA. No obstante, hay que tener en cuenta que la valoración de TA puede estar influenciada por las limitaciones del estudio (sesgo de medición, fenómeno de la bata blanca o interferencia con la medicación antihipertensiva).

En la obesidad abdominal, se produce una elevación de los triglicéridos y de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, remanentes VLDL y partículas LDL pequeñas y densas), todas ellas portadoras de moléculas APO B 100, y un descenso del colesterol-HDL. La prevalencia de dislipemia en pacientes con DM-2 de reciente diagnóstico es del 90%²⁵, alrededor del 50% de los pacientes no reciben tratamiento y de los que lo reciben, sólo la mitad alcanzan el objetivo de triglicéridos y colesterol-LDL. Existe una relación causal entre dislipemia y riesgo cardiovascular²⁶. En nuestro estudio hemos obtenido un efecto beneficioso sobre el colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos, comparable a los resultados que se obtuvieron en el programa clínico DURATION; sin embargo, a diferencia de este estudio nosotros no hemos visto diferencias estadísticamente significativas en el colesterol-HDL.

El efecto secundario más frecuente del tratamiento son molestias gastrointestinales, con menor incidencia con exenatide LAR en comparación con otros análogos GLP-1²⁷. El 53,3% de los pacientes han presentado náuseas, en relación con el inicio del tratamiento que van disminuyendo de intensidad a lo largo del tiempo. La presencia de pequeños nódulos subcutáneos en el lugar de inyección se observó en el 26,6% de los casos, aunque fueron asintomáticos, observándose al igual que en otros estudios la resolución espontánea a las 4 y las 8 semanas de iniciar el tratamiento.

La adherencia al tratamiento se ha situado como un problema de salud pública y, como subraya la Organización Mundial de la Salud (OMS), eliminar las barreras a la adherencia terapéutica debe ser prioritario para mejorar la salud de la población, precisando un enfoque multidisciplinar²⁸. El incumplimiento terapéutico tiende a elevarse cuando se utiliza más de una dosis del fármaco al día o conforme han transcurrido más años de evolución de la DM-2²⁹. Exenatide LAR es el

primer análogo GLP-1 de administración semanal, lo cual facilita el cumplimiento terapéutico.

Conclusiones

El tratamiento con exenatide LAR, un análogo GLP-1 de administración semanal, en pacientes con DM-2 y obesidad, ha permitido una reducción significativa del peso corporal y del IMC, asociándose a una mejoría notable del control glucémico y del perfil lipídico, a pesar del largo tiempo de evolución de la diabetes. La adherencia terapéutica resultó excelente con escasos efectos secundarios.

Referencias

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
2. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heino OP, Frik MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*. 1992; 15:820-825.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impairs glucose regulation in Spain: the Diabetes Study. *Diabetología*. 2011;55:88-93.
4. AACE Comprehensive Diabetes Management. *Endocr Pract*. 2013;19:327-336.
5. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'?. *Obesity rev*. 2000;1:57-9.
6. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:728-42.
7. 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 (Lond)*. 2014;38(6):784-93.
8. Scheen AJ. [Bydureon: first once weekly GLP-1 receptor agonist (exenatide LAR)]. *Rev Med Liege*. 2014;69(4):214-9.
9. ADA Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;1:S14-S96.
10. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765-72.
11. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-31.
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
13. De Pablos-Velasco P, Bradley C, Eschwege E, Gönder-Frederick LA, Parhofer KG, Vandenberghe H, et al. The PANORAMA pan-European survey: glycaemic control and treatment patterns in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(suppl 1):S405.
14. Pérez A, Franch J, Cases A, González-Juanatey JR, Conthe P, Gimeno Eva, et al. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:505-11
15. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372:1240-50.
16. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, Hoogwerf BJ, Gao A, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Schernthaner G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381:117-24.
17. Bretzel RG, Voigt K, Schatz H. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) implications for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetologia*. 1998;106(5):369-72.
18. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*. 2009;52:65-73.
19. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28:850-56.
20. Wolf A, Conaway MR, Crowther JQ, Hazen KY, Nadler JL, Oneida B, et al. Translating Lifestyle Intervention to Practice in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1570.
21. Caixàs A, Lecube A, Morales MJ, Calañás A, Moreira J, Cordido F, Díaz MJ, Masmiquel L, Moreno B, Vidal J, Goday A, Arrizabalaga JJ, García-Luna PP, Iglesias P, Burguera B, Rubio MA, Monereo S; Group for the Study of Obesity of the Spanish Endocrinology and Nutrition Society (SEEN), Crosby RD, Kolotkin RL. Weight-related quality of life in Spanish obese subjects suitable for bariatric surgery is lower than in their North American counterparts: a case-control study. *Obes Surg*. 2013;23:509-514.
22. Oliveira-Fuster G, Olvera-Márquez P, Carral-Sanlaureano F, González-Romero S, Aguilar-Diosdado M, Soriguer-Escofet F. Excess hospitalizations, hospital days and inpatient costs among people with diabetes in Andalusia (Spain). *Diabetes Care*. 2004;27:1904-9.
23. Cañizo FJ, Moreira MN. Grado de control de la presión arterial en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(9):493-7.
24. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1240-50.
25. Piniés JA, Gonzalez-Carril F, Arteagoitia JM, Irigoien I, Altzibar JM, Rodriguez-Murua JL, et al; The Sentinel Practice Network of the Basque Country. Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus: The Basque Country Prospective Complications and Mortality Study risk engine (BASCORE). *Diabetologia*. 2014;57(11):2324-33.
26. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013; 34:3035-87.
27. Ficha Técnica de Bydureon. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002020/human_med_001457.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124.
28. Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: Associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(2):204-10.
29. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:377-84.