



ORIGINAL

Lixisenatida en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad: más allá del control glucémico



M. Mar Roca-Rodríguez^{a,*}, María Teresa Muros de Fuentes^b,
Gonzalo Piédrola-Maroto^b, Miguel Quesada-Charneco^c, Silvia Maraver-Selfa^d,
Francisco J. Tinahones^{d,e} e Isabel Mancha-Doblas^d

^a UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^c UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital San Cecilio, Granada, España

^d UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria y Hospital Regional Universitario, Málaga, España

^e Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Complejo Hospitalario de Málaga (Virgen de la Victoria)/Universidad de Málaga; CIBER Pathophysiology of Obesity and Nutrition (CB06/03), Málaga, España

Recibido el 14 de marzo de 2016; aceptado el 3 de junio de 2016

Disponible en Internet el 22 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Obesidad;
Análogos de GLP-1;
Lixisenatida;
Control metabólico

Resumen

Objetivo: Evaluar la tolerancia a lixisenatida y sus efectos sobre el peso y el control metabólico de pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.

Diseño: Estudio prospectivo.

Emplazamiento: Consultas de atención especializada de Endocrinología y Nutrición en Almería, Granada y Málaga.

Participantes: Pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.

Intervenciones: Respuesta y tolerancia al tratamiento con lixisenatida.

Mediciones principales: Se analizaron datos clínicos y analíticos con medidas de cambio intra-sujeto antes-después del tratamiento.

Resultados: Evaluamos 104 pacientes (51% mujeres) con diabetes tipo 2 y obesidad (Almería 18,3%; Granada 40,4%; Málaga 41,3%). Edad media $58,4 \pm 10,5$ años y duración media de diabetes $11,2 \pm 6,7$ años. El tiempo medio desde la visita basal a la revisión tras inicio de tratamiento con lixisenatida fue de $3,8 \pm 1,6$ meses. Encontramos mejoría significativa del peso ($p < 0,001$),

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maroca80@gmail.com (M.M. Roca-Rodríguez).

índice de masa corporal ($p < 0,001$), circunferencia de cintura ($p = 0,002$), presión arterial sistólica ($p < 0,001$) y diastólica ($p = 0,001$), glucemia en ayunas ($p < 0,001$), HbA1c ($p = 0,022$), colesterol total ($p < 0,001$), colesterol LDL ($p = 0,046$) y triglicéridos ($p = 0,020$). No se observó alteración de cifras de amilasa en relación con el tratamiento con lixisenatida, y el 7,9% no lo toleraron.

Conclusiones: Lixisenatida consigue: 1) mejoría significativa de parámetros antropométricos y control glucémico (glucemia basal y HbA1c); 2) descenso significativo de la presión arterial y del perfil lipídico, y 3) seguridad y buena tolerancia en la mayoría de los pacientes. Además, encontramos una significativa intensificación del tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Obesity;
GLP-1;
Lixisenatide;
Metabolic control

Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and obesity: Beyond glycaemic control

Abstract

Aim: To evaluate tolerance to lixisenatide and its effects on weight and metabolic control in type 2 diabetes and obese patients.

Design: Prospective study.

Setting: Endocrinology clinics in Almeria, Granada and Malaga.

Participants: Patients with type 2 diabetes and obesity.

Interventions: Response and tolerance to lixisenatide treatment.

Main measurements: Clinical and analytical data of the subjects were evaluated at baseline and after treatment.

Results: The study included 104 patients (51% women) with type 2 diabetes and obesity (Almeria 18.3%; Granada 40.4%; Malaga 41.3%). The mean age was 58.4 ± 10.5 years, and the mean duration of diabetes was 11.2 ± 6.7 years. The patients were re-evaluated at 3.8 ± 1.6 months after treatment with lixisenatide. Significant improvements were found in weight ($P < .001$), body mass index ($P < .001$), waist circumference ($P = .002$), systolic blood pressure ($P < .001$), diastolic blood pressure ($P = .001$), fasting glucose ($P < .001$), HbA1c ($P = .022$), Total cholesterol ($P < .001$), LDL-cholesterol ($P = .046$), triglycerides ($P = .020$), hypertension drugs ($P < .001$), and lipids drugs ($P < .001$). No changes were observed in levels of amylase related to lixisenatide treatment, and 7.9% of patients did not tolerate it.

Conclusions: Lixisenatide achieved significant improvements in anthropometric parameters, glycaemic control (fasting glucose and HbA1c), blood pressure and lipids. It was safe and well tolerated in most patients. In addition, there was a significant increase in the use of antihypertensive and lipid-lowering therapy.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) supone una carga sanitaria en aumento a nivel mundial. Una parte sustancial de esta carga se debe al desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV). Hasta la fecha no se ha demostrado de forma convincente que el control intensivo de la glucosa reduzca significativamente los resultados de ECV¹.

El riesgo de desarrollar DM2 aumenta exponencialmente con el aumento del índice de masa corporal (IMC), especialmente si el acúmulo de grasa es de distribución central o a nivel de músculo esquelético, hígado y otros órganos como páncreas. Además, la coexistencia de DM2 y obesidad aumenta el riesgo de desarrollar otras enfermedades tales como ECV, apnea obstructiva del sueño, patología osteoarticular, muchos tipos de cáncer y depresión. En las personas con intolerancia a la glucosa, la pérdida de peso moderada puede reducir el desarrollo de diabetes manifiesta en un 50%

o más en 4 años. Por ello, la reducción ponderal debe considerarse un objetivo clave en el manejo global del paciente con DM2 con sobrepeso u obesidad².

Dado la etiopatogenia multifactorial de la DM2, las dianas terapéuticas son múltiples. Esto se traduce en un amplio arsenal terapéutico para mejorar no solo el control glucémico del paciente, sino también el resto de los factores de riesgo cardiovascular modificables. Resulta de vital importancia evaluar los nuevos tratamientos en la práctica clínica habitual. Entre los nuevos fármacos para la diabetes, lixisenatida pertenece al grupo denominado análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Los GLP-1 se administran por vía subcutánea, son polipéptidos con una estructura similar al GLP-1 con modificaciones en su estructura que impiden su degradación por la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) y, por tanto, presentan mayor durabilidad en la circulación comparado con el GLP-1 nativo³. Actúan produciendo la liberación de insulina pancreática e inhibiendo la de glucagón

de manera glucosa-dependiente, y reducen la glucemia de manera eficaz con bajo riesgo de hipoglucemias^{1,4}. Entre sus otros efectos hay que destacar que actúan a nivel periférico a través de reflejos entéricos de la comida, induciendo pérdida de peso al entretener el vaciamiento gástrico, y también participan a través de mecanismos de señalización centrales, regulando el apetito y promoviendo la saciedad⁵. El tratamiento con insulina conlleva a menudo aumento de peso, por lo que los análogos de GLP-1 constituyen una alternativa terapéutica muy atractiva previa a la insulinización del paciente o como tratamiento complementario con menos requerimientos de insulina, limitando el aumento de peso asociado a la insulinoterapia². Además presentan efectos favorables sobre los factores de riesgo de ECV como la dislipidemia, la hipertensión arterial y la mejora de la función endotelial y la contractilidad cardíaca^{1,3,4}, así como efectos favorables sobre el metabolismo de las lipoproteínas intestinales posprandiales, la modulación de la inflamación mediada por la inmunidad innata y sobre marcadores indirectos de función renal³.

Por todo lo expuesto, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la tolerancia a lixisenatida (Lyxumia® Sanofi Aventis S.A.) y sus efectos sobre el peso y control metabólico (control glucémico, lipídico, tensional...) de pacientes con DM2 y obesidad en la práctica clínica habitual en consultas de atención especializada en Andalucía Oriental (Almería, Granada y Málaga).

Material y métodos

Estudio prospectivo con medidas de cambio intrasujeto antes-después de los primeros 104 pacientes con DM2 y obesidad que inician tratamiento con lixisenatida en consultas externas de Endocrinología y Nutrición en Almería, Granada y Málaga durante 2014-2015. Se incluyeron en el estudio al menos los primeros 10 pacientes consecutivos con DM2 y obesidad ($IMC \geq 30$) a los que los especialistas en Endocrinología y Nutrición que participaban en el estudio pautaron lixisenatida. El estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki. Los pacientes fueron informados de las características del estudio antes de otorgar su consentimiento informado.

Variables de estudio

Se recogieron datos antropométricos (peso, IMC y circunferencia de cintura [CC]), cifras de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC), así como variables analíticas (glucosa en ayunas, HbA1c, fracciones lipídicas y cociente microalbúmina/creatinina). Dado que los análogos de GLP-1 presentan efectos favorables sobre la dislipidemia, la hipertensión arterial y las lipoproteínas, y debido a que nuestros pacientes toman con frecuencia antihipertensivos y/o hipolipemiantes, se hace necesario analizar estas variables en los subgrupos de pacientes en los que no se haya iniciado ni intensificado el tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente para poder descartar que los cambios a este nivel se debieran a cambios en la medicación. Por ello, se analizaron los subgrupos de pacientes sin y con tratamiento previo sin cambios en dosis con antihipertensivos (24 y

76%, respectivamente) e hipolipemiantes (27,9 y 72,1%, respectivamente). Además, se valoró la aparición de efectos secundarios tales como hipoglucemias (definidas como glucemias capilares menores de 60 mg/dl), náuseas y vómitos (considerando la no tolerancia digestiva a aquella sintomatología que obligaba a suspender la medicación y/o persistía de forma moderada-severa más de un mes de tratamiento).

Análisis de laboratorio

La glucosa en plasma (mmol/l) se analizó mediante el sistema bioquímico Modular DPD (Roche Diagnostics, Barcelona, España). La HbA1c (mmol/mol) se midió utilizando método inmunoturbidimétrico para sangre anticoagulada completamente hemolizada en autoanalizador Cobas Integra 700 (Roche Diagnostics). El perfil de lípidos incluyendo colesterol total (CT, mmol/l), triglicéridos (TG, mmol/l), colesterol LDL (cLDL, mmol/l) y colesterol HDL (cHDL, mmol/l) se cuantificó por colorimetría enzimática en autoanalizador bioquímico modular DPD (Roche Diagnostics). El cociente microalbúmina/creatinina (mg/l y mg/g) se determinó mediante prueba inmunoturbidimétrica en un sistema Cobas Integra 700 (Roche Diagnostics).

Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo incluyó media, desviación estándar (DE) y porcentaje para las variables cualitativas. La asociación se calculó mediante el test de Chi cuadrado mostrando el riesgo a través de la OR con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los datos en cada visita se compararon con el test t de Student. El nivel de significación aceptado fue de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15.

Resultados

Evaluamos 104 pacientes (51% mujeres) con DM2 y obesidad (Almería 18,3%, Granada 40,4%, Málaga 41,3%). La edad media fue de $58,4 \pm 10,5$ años y la duración media de diabetes de $11,2 \pm 6,7$ años. Los pacientes presentaban antecedentes familiares de ECV en un 35,6% y de diabetes en un 69,6%. Respecto al tratamiento hipoglucemiante en la visita basal, el 92,2% estaban en tratamiento con agentes orales, el 13,5% con análogos de GLP-1 y el 67,3% con insulina (basal 44,2%, premezclas 12,5% y basal-bolo 10,6%). El tiempo medio desde la visita basal a la revisión tras inicio de tratamiento con lixisenatida fue de $3,8 \pm 1,6$ meses.

La [tabla 1](#) muestra la evolución de las variables clínico-analíticas antes y durante el tratamiento con lixisenatida en la totalidad de pacientes incluidos en el estudio. Se analizó que la mejoría de las cifras de presión arterial y perfil lipídico no se debiera a la intensificación del tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente. Esta mejoría seguía siendo significativa en los subgrupos con antihipertensivos e hipolipemiantes antes y durante el tratamiento con lixisenatida (PAS, $p = 0,001$; PAD, $p = 0,005$; CT, $p < 0,001$, cLDL, $p = 0,013$ y TG, $p = 0,014$) mientras que el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo antihipertensivo o hipolipemiente sólo mantuvo significativo el descenso de

Tabla 1 Evolución de las variables clínico-analíticas antes y durante el tratamiento con lixisenatida en el total de los pacientes evaluados

Variable	Basal	Seguimiento	P
Peso (kg)	99,5 ± 19,2	96,2 ± 18,9	< 0,001
IMC (kg/m ²)	37,1 ± 6,4	35,8 ± 6,2	< 0,001
CC (cm)	107,6 ± 14,1	104,7 ± 14,3	0,002
PAS (mmHg)	147,0 ± 18,6	136,3 ± 19,6	< 0,001
PAD (mmHg)	84,1 ± 11,2	79,5 ± 10,3	0,001
FC (lpm)	80,9 ± 9,3	80,6 ± 9,3	0,849
Glucemia (mmol/l)	192,8 ± 67,3	154,0 ± 44,8	< 0,001
HbA1c (mmol/mol)	8,7 ± 1,2	7,8 ± 1,2	0,022
CT (mmol/l)	182 ± 38,1	164,4 ± 30,0	< 0,001
cLDL (mmol/l)	96,3 ± 30,0	87,5 ± 33,3	0,046
cHDL (mmol/l)	45,7 ± 12,0	45,7 ± 11,5	0,940
TG (mmol/l)	216,7 ± 156,2	184,4 ± 104,9	0,020
GOT (UI/l)	28,4 ± 17,0	24,9 ± 11,5	0,024
GPT (UI/l)	35,9 ± 27,9	32,1 ± 15,7	0,109
GGT (UI/l)	48,6 ± 37,2	46,7 ± 33,7	0,426
Microalb/Cr (mg/l)	15,6 ± 17,1	16,0 ± 22,8	0,876
Microalb/Cr (mg/g)	43,6 ± 140,1	33,3 ± 97,2	0,246
UI de insulina	37,6 ± 36,4	35,7 ± 32,2	0,195
Anti HTA (%)	76	82,7	< 0,001
Hipolipemiante (%)	72,1	82,7	< 0,001

CC: circunferencia de cintura; cHDL: colesterol HDL; cLDL: colesterol LDL; CT: colesterol total; FC: frecuencia cardíaca; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; Microalb/Cr: cociente microalbúmina/creatinina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos; UI: unidades de insulina.

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

PAS ($p=0,036$). No se observó alteración de las cifras de amilasa en relación con el tratamiento (amilasa media $57,8 \pm 19,4$ UI/l). Respecto a la tolerancia digestiva a lixisenatida, el 7,9% no lo toleraron, el 5% toleraron la dosis de $10 \mu\text{g}/\text{día}$ y el 85,1% toleraron la dosis de $20 \mu\text{g}/\text{día}$.

Discusión

La continua investigación en diabetes y su etiopatogenia multifactorial multiplica las posibles dianas terapéuticas dando como resultado un amplio arsenal de fármacos todos ellos orientados a mejorar el control glucémico del paciente ya sea por mecanismos directos o indirectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Algunos de ellos asocian mejoras metabólicas y no meramente glucémicas, siendo este el caso de los análogos de GLP-1.

Respecto al control glucémico, nuestro estudio observa mejoría significativa de la glucemia en ayunas y HbA1c en la misma línea que otros autores. Entre los distintos análogos de GLP-1 se han descrito mejorías similares de la glucemia basal, aunque lixisenatida $20 \mu\text{g}$ alcanza mayores reducciones del área bajo la curva respecto a glucemia posprandial (no cuantificada en nuestro estudio) y mayor enlentecimiento de vaciado gástrico que otros análogos de GLP-1⁶. Respecto al descenso de HbA1c, encontramos un descenso significativo en nuestros pacientes. Los análogos de GLP-1 han demostrado no inferioridad respecto a otros agentes hipoglucemiantes⁷, e incluso mayor y similar reduc-

ción de HbA1c en un metaanálisis respecto a agentes orales e insulina basal y bifásica, respectivamente⁸. Tanto la insulina como los análogos de GLP-1 reducen de forma eficaz y sin diferencias estadísticamente significativas la HbA1c, pero la insulina resulta más eficaz que los análogos de GLP-1 en la reducción de la concentración de la glucosa en ayunas, mientras que los agonistas de GLP-1 son más eficaces en la reducción de la concentración de glucosa posprandial⁹.

Nuestro estudio pone de manifiesto una reducción significativa de peso e IMC bajo tratamiento con lixisenatida en consonancia con lo descrito por otros autores con una pérdida media de peso de $3,2 \text{ kg}$ ⁹. Los resultados son similares a los publicados previamente, con reducciones de $1,4$ y $4,8 \text{ kg}$ frente a placebo e insulina, respectivamente⁷, así como lo encontrado en un metaanálisis con reducciones de $3,3 \text{ kg}$ frente a controles diabéticos bajo otros tratamientos y de $1,2 \text{ kg}$ comparado con placebo¹⁰.

A pesar de conseguir disminuciones similares de HbA1c, se ha descrito un 35% menos de riesgo de hipoglucemia ($p=0,001$) con GLP-1 que con insulina⁹. Meier et al.⁶ encontraron mayor riesgo de hipoglucemias con lixisenatida frente a liraglutida frente a lo observado por Rosenstock et al.¹¹, con menos hipoglucemias sintomáticas en el grupo de lixisenatida ($2,5$ vs $7,9\%$; $p<0,05$). En línea con este último estudio, nuestros pacientes no presentaron hipoglucemias sintomáticas.

Ampliamente conocidos son los efectos gastrointestinales, más frecuentemente náuseas y vómitos, de los análogos de GLP-1 respecto a otros tratamientos para la diabetes^{7,9}.

Se ha descrito un perfil de tolerabilidad más favorable de lixisenatida frente a exenatida 2 veces al día (náuseas 24,5% vs 34,5%, respectivamente; $p < 0,05$)¹¹ y liraglutida⁶. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaron buena tolerancia al tratamiento con lixisenatida.

Se observó mejoría del perfil lipídico. La mejora de las cifras de CT, cLDL y TG se mantuvo significativa en el subgrupo que ya tomaba hipolipemiantes antes de iniciar lixisenatida. En consonancia con nuestros resultados, otros autores han descrito mejoría de los lípidos en pacientes tratados con análogos de GLP-1^{1,3,4}.

El tratamiento con lixisenatida redujo las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica en consonancia con lo publicado por otros autores^{9,10}.

No encontramos cambios significativos en la FC. Sin embargo, un metaanálisis concluye que los análogos de GLP-1 incrementan la FC en 1,8 latidos por minuto (lpm) frente a placebo, y en 1,9 lpm frente a otros antidiabéticos, siendo más evidente este efecto con liraglutida que con exenatida 2 veces al día¹⁰. Lixisenatida produce menor elevación⁶ e incluso descenso de FC¹² respecto a liraglutida.

Observamos mejoría de las cifras de transaminasas tras el tratamiento con lixisenatida, siendo significativa para GOT. Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de lixisenatida (12 versus placebo y 3 versus liraglutida, exenatida y sitagliptina con una duración media de 29 semanas) puso de manifiesto que lixisenatida aumentaba la proporción de pacientes que normalizaban las cifras de GPT sin cambios significativos respecto a GOT, fosfatasa alcalina y bilirrubina. El beneficio de lixisenatida sobre GPT se limitaba a pacientes con sobrepeso u obesidad¹³.

Algunos estudios experimentales y clínicos han expresado su preocupación con respecto a los posibles efectos secundarios cardiovasculares y pancreáticos de los análogos de GLP-1. Los datos hasta la fecha muestran que no existen conclusiones firmes con respecto a estas asociaciones potenciales, si bien sugieren un ligero riesgo de pancreatitis aguda sin mayor riesgo de cáncer de páncreas^{4,14}. Varios ensayos clínicos de resultados cardiovasculares están en marcha para ampliar información sobre los posibles efectos de estas terapias^{1,4}. El estudio ELIXA ha establecido la seguridad de lixisenatida en pacientes con DM2 y un evento reciente de síndrome coronario agudo¹⁵.

Nuestro análisis muestra que el tratamiento con lixisenatida mejora de forma significativa los parámetros antropométricos, el control glucémico en términos de glucemia en ayunas y HbA1c, y mejora significativamente las cifras de presión arterial y las fracciones lipídicas. Encontramos buena tolerancia en la mayoría de los pacientes. Además, observamos una significativa intensificación del tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente, no solo hipoglucemiante, en nuestra práctica clínica con un abordaje metabólico global de los pacientes.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones, como no haber evaluado la glucemia posprandial, la ausencia de grupo control y el corto periodo de seguimiento, que solo ha permitido evaluar variables intermedias tales como los factores de riesgo cardiovascular. Serían necesarios estudios más prolongados en la práctica clínica habitual con grupo control que permitan comparar y evaluar los efectos de lixisenatida en variables finales como mortalidad e incidencia de complicaciones de la diabetes. Además, dado que la gran

mayoría de nuestros pacientes perdieron peso, en mayor o menor medida, no podemos descartar que la mejoría del perfil tensional y lipídico se deba a la propia pérdida de peso y no a lixisenatida, precisando de mayores tamaños muestrales para poder analizar los subgrupos de pacientes.

Actualmente los análogos de GLP-1 son ampliamente utilizados dado su eficacia antidiabética, bajo riesgo de hipoglucemia y relativos pocos efectos secundarios, así como por ofrecer potenciales beneficios adicionales como pérdida de peso, efectos positivos sobre la presión arterial, los niveles de lípidos, y cardio y neuroprotección^{4,16}. Además, se han descrito beneficios en años-calidad de vida y reducción de los costes de salud¹⁷. Sin embargo, se requieren estudios más duraderos y de amplios tamaños muestrales para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de las terapias con análogos de GLP-1.

Lo conocido sobre el tema

1. Amplio arsenal de nuevos fármacos orientados a mejorar el control glucémico del paciente.
2. Asocian mejoras metabólicas y no meramente glucémicas, entre ellos los análogos de GLP-1.
3. Necesidad de evaluar la tolerancia y resultados de estos fármacos en la práctica clínica habitual.

Qué aporta este estudio

1. Lixisenatida mejora significativamente los parámetros antropométricos y el control glucémico.
2. Lixisenatida consigue descenso significativo de la presión arterial y del perfil lipídico.
3. Seguridad del tratamiento y buena tolerancia en la mayoría de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Agradecimientos

A Daniel Cepero-García, Elena Ferrándiz-Millón y Mercedes Vázquez-Gutiérrez, de la UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Torrecárdenas, Almería; a Rosa Orduña-Espinosa, de la UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital San Cecilio, Granada; a Joaquín Pechuán-Asensio, Consulta privada de Endocrinología, Granada, y a Purificación Galera-Martínez, de la UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, por su valiosa contribución a este trabajo.

A los pacientes que han participado en este estudio.

Este trabajo ha sido financiado, en parte, con ayudas del Instituto de Salud Carlos III (PI15/01114) y de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (PI11-CTS-8181). Este estudio ha sido cofinanciado con fondos FEDER.

Bibliografía

1. Jayawardene D, Ward GM, O'Neal DN, Theverkalam G, Maclsaac AI, Maclsaac RJ. New treatments for type 2 diabetes: Cardiovascular protection beyond glucose lowering? *Heart Lung Circ.* 2014;23:997–1008.
2. Wilding J. Managing patients with type 2 diabetes and obesity. *Practitioner.* 2015;259:25–8.
3. Lovshin JA, Zinman B. Blood pressure-lowering effects of incretin-based diabetes therapies. *Can J Diabetes.* 2014;38:364–71.
4. Haluzík M, Mráz M, Svačina Š. Balancing benefits and risks in patients receiving incretin-based therapies: Focus on cardiovascular and pancreatic side effects. *Drug Saf.* 2014;37:1003–10.
5. Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24:85–91.
6. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, et al. Contrasting Effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: A randomized, open-label trial. *Diabetes Care.* 2015;38:1263–73.
7. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:194–206.
8. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:810–20.
9. Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M, Altuntas Y, DeFronzo RA. Insulin vs GLP-1 analogues in poorly controlled type 2 diabetic subjects on oral therapy: A meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:168–73.
10. Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeva HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2013;3:e001986.
11. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care.* 2013;36:2945–51.
12. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:642–9.
13. Gluud LL, Knop FK, Vilsbøll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2014;4:e005325.
14. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:354–71.
15. Hirshberg B, Katz A. Insights from cardiovascular outcome trials with novel antidiabetes agents: What have we learned? An industry perspective. *Curr Diab Rep.* 2015;15:87.
16. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: Efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context.* 2015;4:212283.
17. Valencia WM, Florez HJ. A new angle for glp-1 receptor agonist: The medical economics argument Editorial on: Huetson P, Palmer JL, Levorsen A, et al. Cost-effectiveness of the once-daily glp-1 receptor agonist lixisenatide compared to bolus insulin both in combination with basal insulin for the treatment of patients with type 2 diabetes in Norway. *J Med Econ* 2015: 1-13 [Epub ahead of print]. *J Med Econ.* 2015;18:1013–29.