

Revisión

GLP-1RA en el manejo de diabetes *mellitus* tipo 2: una validación de revisiones sistemáticas

Francy Cantor-Cruz ¹, Olga Gómez Gómez ¹, Fredy Mendivelso Duarte ¹, Pilar Cristina Ruiz ^x,
Oswaldo Rincón Sierra ², Erika Yama Mosquera ³, Ernesto Moscoso Martínez ⁴,
Luisa Fernanda Bohórquez ⁵, Camilo Gonzalez ⁶, Juan Ramón Acevedo Peña ¹,
Ricardo Antonio Espitia Malagon ⁷, Diego Pinto Pinzón ⁸, Nancy Yomayusa Gonzalez ¹

¹Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC), Bogotá, Colombia

²Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

³Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

⁴Clínica Reina Sofia, Bogotá, Colombia

⁵Universidad. Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

⁶Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

⁷EPS Sanitas, Bogotá, Colombia

⁸Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Cantor-Cruz F, Gómez-Gómez O, Mendivelso-Duarte F, Ruiz PC, Rincón-Sierra O, Yama-Mosquera E. GLP-1RA en el manejo de diabetes mellitus tipo 2: una validación de revisiones sistemáticas. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e601. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.601>

Recibido: 5/Agosto/2020

Aceptado: 16/Marzo/2022

Publicado: 22/Marzo/2022

Resumen

Contexto: la diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica grave con una prevalencia mundial del 8,5% en mayores de 18 años, de los cuales el 90% pertenecen al tipo 2 (DMT-2). Una opción farmacológica para su manejo son los GLP-1RA, los cuales tienen una eficacia en la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) de entre 0,9 y 1,6%.


Objetivo: sintetizar la evidencia de revisiones sistemáticas sobre la seguridad de los GLP-1RA para desenlaces cardiovasculares y renales comparados con terapia estándar en pacientes adultos con DMT-2 y la efectividad reportada.

Metodología: se realizó una búsqueda amplia y sistemática de literatura en Medline y OVID con métodos complementarios de búsqueda. La selección y la extracción de datos fue independiente y pareada, y la calidad metodológica fue evaluada con SING. Como intervención se evaluaron: liraglutida, lixisenatida, albiglutida, semaglutida, dulaglutida, exenatida, taspoglutida y efpeglenatida comparados con placebo o terapia activa.

Resultados: diecisiete estudios fueron incluidos, los cuales agruparon 47 ensayos clínicos únicos. Los resultados muestran una tendencia en el efecto protector para los desenlaces cardiovasculares y renales, pero muy pocos muestran ser estadísticamente significativos

Destacados

- Los GLP-1RA comparados contra placebo o terapia activa muestran una tendencia hacia el efecto protector para los desenlaces cardiovasculares y renales de los pacientes con DMT-2.
- Los análisis agrupados de los GLP-1RA en algunos casos reportan una significancia estadística que pierde efecto en los análisis individuales de cada molécula.
- Las características basales de los pacientes incluidos en cada estudio primario son heterogéneas, por lo que se sugiere tenerlas en cuenta en

 **Correspondencia:** Francy Cantor-Cruz. calle 127 #20-56, piso 3, Clínica Pediátrica, Bogotá, Colombia.
Correo-e: fcantorc@unal.edu.co



cuando se analizan individualmente las moléculas en los estudios que también se reportan contradicciones en la dirección del efecto para algunos desenlaces cardiovasculares.

Conclusiones: los resultados deben ser interpretados con cautela dada la variabilidad y la contradicción en la dirección del efecto en algunos casos. Su uso en la práctica clínica se sugiere esté orientado por las características basales de los pacientes y los resultados individuales de seguridad de cada molécula.

Palabras clave: diabetes mellitus, type 2 (mesh); glucagon-like peptide-1(mesh); cardiovascular risk factor (mesh); renal insufficiency (mesh); hypoglycemia (MeSH).

la extrapolación de resultados y el uso de la información en la práctica clínica.

GLP-1RA in the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of systematic reviews

Abstract

Background: Diabetes mellitus is a serious chronic disease with a worldwide prevalence of 8.5% in people over 18 years of age, of which 90% belong to type 2; A pharmacological option for its management is GLP-1RA, which has an efficacy in reducing glycosylated hemoglobin (HbA1c) of 0.9 to 1.6%.

Purpose: To synthesize the evidence from systematic reviews on the safety of GLP-1RA for cardiovascular and renal outcomes compared with standard therapy in adult patients with T2DM and the reported effectiveness.

Methodology: A comprehensive and systematic literature search was performed on Medline and Ovid with complementary search methods. Data selection and extraction was independent and paired. The methodological quality was evaluated with SING. The following were evaluated as intervention: Liraglutide, Lixisenatide, Albiglutide, Semaglutide, Dulaglutide, Exenatide, Taspoglutide and Efglenatide compared with placebo or active therapy.

Results: Seventeen studies were included, which grouped 47 unique clinical trials. The results show a trend in the protective effect for cardiovascular and renal outcomes, but very few analyses show to be statistically significant when the molecules are analyzed individually, also reporting contradictions in the direction of the effect for some cardiovascular outcomes.

Conclusions: The results should be interpreted with caution given the variability and contradiction in the direction of the effect in some cases. We suggest to decide their use in clinical practice according to the baseline characteristics of the patients and the individual safety results of each molecule.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2 (MeSH); Glucagon-Like peptide-1(MeSH); Cardiovascular Risk Factor (MeSH); Renal Insufficiency (MeSH); Hypoglycemia (MeSH).

Highlights

- GLP-1RAs compared against placebo or active therapy show a trend toward a protective effect for cardiovascular and renal outcomes in patients with T2DM.
- Pooled analyses of GLP-1RAs in some cases report statistical significance that loses effect in individual molecule analyses.
- The baseline characteristics of the patients included in each primary study are heterogeneous, so it is suggested that they be taken into account in the extrapolation of results and the use of the information in clinical practice.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica grave con una prevalencia mundial del 8,5% en mayores de 18 años (1) para el 2018, alcanzando 425 millones de adultos entre 20 a 79 años en 2017, según la Federación Internacional de Diabetes (2), de los cuales se estima que el 90% pertenece al tipo 2 (DMT-2) (3).

Esta es considerada como una de las cuatro enfermedades no transmisibles que generan una mayor carga de morbilidad a nivel mundial, que alcanza una mortalidad de cuatro millones de muertes para el 2017, de las cuales el 43% ocurrieron en personas menores de 70 años (4), y genera un alto impacto económico, tanto a nivel nacional como en el gasto del bolsillo de los pacientes, calculándose un gasto

directo por año a nivel mundial de más de USD 827 mil millones (5).

Dentro de las complicaciones que se presentan con el curso de esta enfermedad, se encuentran:

- 1) Pérdida de la visión, llegando a ser moderada, severa y ceguera hasta en el 2,6% a nivel mundial.
- 2) Insuficiencia renal terminal, de la cual es atribuible a la diabetes hasta el 80% de los casos.
- 3) Incidentes cardiovasculares, los cuales se presentan de dos a tres veces más en esta población que en la población general.
- 4) Amputación de los miembros inferiores, con una incidencia de $3,5 \times 1000$ personas diagnosticadas con diabetes (4).

Una opción farmacológica para el manejo de la diabetes son los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1RA), los cuales son terapias basadas en incretina que buscan aumentar la respuesta de la insulina a la glucosa, ralentizar el vaciado gástrico y suprimir la secreción de glucagón, activando la secreción de glucosa hepática y aumentando la saciedad, con una eficacia demostrada en la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 0,9 y 1,6% (6).

En los últimos años, ha proliferado el desarrollo de estudios primarios y las revisiones sistemáticas, con el objetivo de evaluar los efectos cardioprotectores de los GLP-1RA que han mostrado resultados contradictorios, tanto en la dirección del efecto como en su magnitud y precisión. Además de estas contradicciones, también se encuentran vacíos del conocimiento sobre el efecto del GLP-1RA en los desenlaces renales, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue sintetizar la evidencia de revisiones sistemáticas sobre la seguridad de los GLP-1RA para desenlaces cardiovasculares y renales comparados con terapia estándar en pacientes adultos con DMT-2 y la efectividad reportada.

Materiales y métodos

Criterios de inclusión y exclusión

Tipos de estudios. Se incluyeron revisiones sistemáticas con metaanálisis de ensayos clínicos

que reportaran al menos uno de los desenlaces primarios de interés, limitando los resultados a estudios publicados en los últimos ocho años. Se excluyeron estudios con poblaciones específicas como: raza; etnia; prácticas relacionadas con la religión; revisiones con actualizaciones publicadas, en cuyo caso se incluyó únicamente la revisión más reciente; revisiones con metaanálisis en red que no tuvieran metaanálisis convencional o pareado; estudios en los que se combinaron varios medicamentos como inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPPA4), inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) entre otros en el metaanálisis, y no se estratificó la información por subgrupos o específicamente para GLP-1RA.

Tipos de participantes. Se incluyeron estudios que tuvieran pacientes mayores de 18 años con diagnóstico principal de DMT-2. Se excluyeron las revisiones que incluyeran dentro de los estudios primarios pacientes con diabetes gestacional o población menor de 18 años y que no presentaran un análisis diferencial por edad.

Tipo de intervención. Se incluyeron los estudios que reportaron como intervención cualquier GLP-1RA como monoterapia o terapia combinada, independiente de dosis, frecuencia o vía de administración utilizada.

Tipo de comparador. Se incluyeron los estudios que reportaron como comparador placebo o cualquier terapia de insulina o incretina diferente a GLP-1RA, administrados como monoterapia o terapia combinada.

Desenlaces de interés. Los desenlaces primarios fueron cardiovasculares y renales. En los desenlaces cardiovasculares se incluyeron: muerte por causa cardiovascular, ataque cerebrovascular no fatal (ACV no fatal), infarto agudo de miocardio no fatal (IAM no fatal), hospitalización por falla cardíaca y el compuesto de desenlaces cardiovasculares adversos mayores (MACE III y IV). Para los desenlaces renales se incluyeron: progresión de enfermedad renal, progresión de albuminuria, reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) < 40% o duplicación de creatinina, necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) como diálisis, trasplante de riñón o TFG < 15 y muerte por causa renal. En cuanto a

los desenlaces secundarios de eficacia y seguridad se incluyeron: disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y disminución en la incidencia de eventos de hipoglicemia, respectivamente.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda. La búsqueda fue comprehensiva y altamente sensible. Se utilizaron como términos clave "GLP-1" y "Diabetes mellitus tipo 2" en

lenguaje controlado y libre, de acuerdo con la fuente de consulta (tabla 1). Dos bases de datos Medline (PubMed) y OVID fueron consultadas, complementándose con técnicas de bola de nieve y consulta a expertos para identificación de otros estudios adicionales. La búsqueda se realizó el 16 de noviembre del 2021 y se revisaron los estudios publicados desde el 2014 hasta esa fecha.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda utilizada para la revisión

GLP-1	Diabetes mellitus tipo 2
<p>MeSH terms: Glucagon-Like Peptide 1; Glucagon Like Peptide 1; GLP-1; GLP 1; Glucagon-Like Peptide-1</p>	<p>MeSH terms: Diabetes Mellitus, Type 2; Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent; Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant; Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant; Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent; Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent; Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Stable; Stable Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Type II; NIDDM; Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent; Diabetes Mellitus, Maturity-Onset; Diabetes Mellitus, Maturity Onset; Maturity-Onset Diabetes Mellitus; Maturity Onset Diabetes Mellitus; MODY; Diabetes Mellitus, Slow-Onset; Diabetes Mellitus, Slow Onset; Slow-Onset Diabetes Mellitus; Type 2 Diabetes Mellitus; Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus; Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus; Maturity-Onset Diabetes; Diabetes, Maturity-Onset; Maturity Onset Diabetes; Type 2 Diabetes; Diabetes, Type 2; Diabetes Mellitus, Adult-Onset; Adult-Onset Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Adult Onset</p>
<p>(Glucagon?Like Peptide 1 OR GLP?1)</p>	<p>((“Diabetes Mellitus” AND (Noninsulin?Dependent OR Ketosis?Resistant OR Non?Insulin?Dependent OR Stable OR “Type II” OR Maturity?Onset OR Slow?Onset OR “Type 2”)) OR (NIDDM OR MODY OR (“Diabetes Type 2”)))</p>
<p>Estrategia de búsqueda: (((“Glucagon?Like Peptide” 1 OR “GLP?1”) AND ((“Diabetes Mellitus” AND (Noninsulin?Dependent OR Ketosis?Resistant OR Non?Insulin?Dependent OR Stable OR “Type II” OR Maturity?Onset OR Slow?Onset OR “Type 2”)) OR (NIDDM OR MODY OR (“Diabetes Type 2”))))</p>	

Fuente: elaboración propia.

Selección y extracción de datos. La selección de los estudios se realizó pareada por varios revisores y de manera independiente. La extracción fue realizada por un revisor y examinada por un segundo en una herramienta estandarizada en Microsoft Excel®. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Análisis de los datos. Se realizó un análisis descriptivo de síntesis narrativa de la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces de interés, teniendo como unidad de análisis el estimador reportado en las revisiones incluidas. También se extrajeron las definiciones para MACE, compuesto renal e hipoglicemia cuando estuvieron disponibles. Gráficamente, los resultados se agruparon en un forest plot por cada desenlace y medida del efecto y el análisis comparativo se realizó de acuerdo con esto.

Medida del efecto del tratamiento. Se tomaron como estimadores del efecto los RR, OR y HR y sus correspondientes intervalos de confianza reportados en las revisiones sistemáticas o el material suplementario.

Calidad metodológica de los estudios incluidos. Los estudios incluidos se evaluaron por un revisor experimentado con la herramienta SING para revisiones sistemáticas que evalúa 12 criterios sobre la pregunta y los criterios de inclusión, estrategia de búsqueda, selección de estudios y extracción de datos, calidad

metodológica de los estudios primarios, análisis de datos, abordaje de los posibles sesgos y conflictos de interés. Cada criterio se calificó como SÍ/NO/No puedo decir. La calidad general de cada estudio se graduó como alta, aceptable, baja o inaceptable. Los estudios de calidad "inaceptable" fueron excluidos de esta revisión.

Resultados

Descripción de los estudios incluidos

Este estudio contó con un protocolo de investigación previo a su desarrollo. La búsqueda arrojó 4505 registros, de los cuales, después de eliminar duplicados y aplicar los filtros, se tamizaron por título y resumen: 137 estudios. De estos, 26 fueron seleccionados para revisión en texto completo y 17 fueron finalmente incluidos como se muestra en la figura 1. En total, se incluyeron 47 ensayos clínicos únicos, aunque en tres revisiones no se pudo acceder a la información completa de algunos de los estudios analizados disponibles en material suplementario (20, 22, 23). 12 de las revisiones incluidas analizaron todos o algunos de los siguientes ensayos clínicos: Elixia, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony, Rewind, Pioneer 6, Amplitude-O. Los tamaños de muestra de los estudios primarios variaron entre 17 y 14 752 participantes.

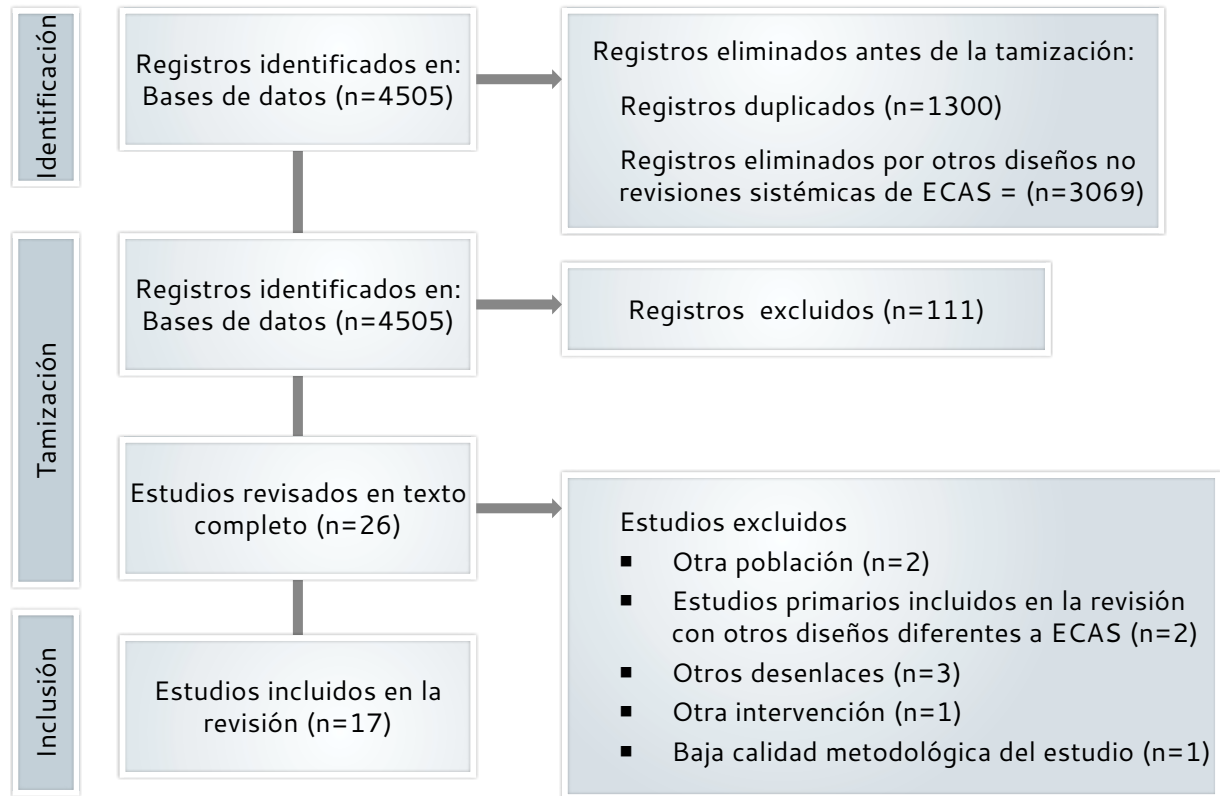


Figura 1. Flujograma Prisma de los estudios incluidos en esta revisión

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a las características de los participantes, el rango de edad promedio estuvo entre 50 y 74 años y la proporción de hombres entre el 47,1 y el 75%. La duración de la diabetes tuvo un rango promedio de 5 a 15,3 años, la media basal de HbA_{1c} fue de 7 a 9, el índice de masa corporal (IMC) fue de 24,4 a 33,3 kg/m² y la glucosa plasmática en ayunas (FPG) de 7,1 a 10,0 mmol/L (126 a 180 mg/g). En cuanto a la raza (cuando fue reportado este dato), los pacientes blancos fueron entre el 68,3 y el 84,1% de los participantes; afrodescendientes entre el 3,4 y el 8,7%; asiáticos entre el 8,1 y el 12,1% y "otros" entre el 8,1 y el 8,6%. Por etnia, los hispanos fueron entre el 7,5 y el 31,1%.

Algunos estudios incluyeron pacientes con riesgo con presencia de enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardiovascular establecida, sobrepeso u obesidad. La información descriptiva de los pacientes debe interpretarse con cautela, ya que no fue reportada en todos los estudios (tabla 2).

Los GLP-1RA incluidos fueron liraglutida, lixisenatida, albiglutida, semaglutida, dulaglutida, exenatida, taspoglutida y efglenatida, utilizados como monoterapia o terapia complementaria o combinada con terapia activa (glimepirida, metformina o rosiglitazona). Las intervenciones fueron comparadas contra terapias antidiabéticas activas o placebo, las cuales pese a ser reportadas como placebo por las revisiones, incluían en los estudios primarios alguna terapia de base.

Calidad metodológica de los estudios

El 47% (n = 8) de los estudios incluidos tuvieron una calidad metodológica alta y los restantes (n = 9) fueron de calidad moderada. Solo uno estudio tuvo calidad "inaceptable" y fue excluido de esta revisión. Los criterios que más se incumplieron fue la búsqueda comprehensiva de estudios y la evaluación de sesgos de publicación (tabla 3).

Tabla 2. Características de estudios y participantes incluidos en la revisión

Autor y año	N° de ensayos clínicos (EC)	Objetivo	Nombre de los EC	Características de los pacientes	Intervención	Comparador
			Elixa, 2015 (lixisenatida)	<p>N.º de participantes en el ensayo = 6068</p> <p>Promedio de edad de los pacientes = 60,3 años</p> <p>Proporción de mujeres = 2894 (30,7%)</p> <p>Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida = 6068 (100%).</p> <p>Historia de insuficiencia cardíaca = 1922 (20,3%). TFGe < 60 ml/min/1,73m² = 1407 (23,2%).</p> <p>Tiempo de seguimiento = 2,1 años.</p> <p>Promedio de duración de DMT-2 = 9,2 ± 8,2 años.</p>	Lixisenatida una vez al día, inyección subcutánea, dosis máxima de 20 mg.	Placebo + terapia de fondo, agente antidiabético oral o insulina.
(7)	8 ensayos clínicos 60 080 pacientes	Examinar el efecto general de GLP-1RA sobre la eficacia cardiorrenal para ver si estos nuevos hallazgos podrían extender la generalización de los ensayos de GLP-1RA.	Leader, 2016 (liraglutida)	<p>N.º de participantes en el ensayo = 9340</p> <p>Promedio de edad de los pacientes = 64,3 años</p> <p>Proporción de mujeres = 3337 (35,7%)</p> <p>Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida = 6775 (72,5%); Historia de insuficiencia cardíaca = 1667 (17,8%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = 2158 (23,1%).</p> <p>Tiempo de seguimiento = 3,8 años.</p> <p>Promedio de duración DMT-2 = 12,8 ± 8,0 años.</p>	Liraglutida una vez al día, inyección subcutánea, dosis máxima de 1,8 mg.	Placebo + terapia de fondo, agente antidiabético oral o insulina.
			Sustain-6, 2016 (semaglutida)	<p>N.º de participantes en el ensayo = 3297</p> <p>Promedio de edad de los pacientes = 64,6 años</p> <p>Proporción de mujeres = 1295 (39,3%)</p> <p>Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida = 2735 (83,0%). Historia de insuficiencia cardíaca = 777 (23,6%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = 939 (28,5%).</p> <p>Tiempo de seguimiento = 2,1 años</p> <p>Promedio de duración de DMT-2 = 14,1 ± 8,2 años.</p>	Semaglutida una vez a la semana, inyección subcutánea 0,5 mg o 1,0 mg.	Placebo 0,5 o 1,0 mg + terapia de fondo, agente antidiabético oral o insulina.

			<p>Excel, 2017 (exenatida)</p>	<p>N.º de participantes del ensayo = 14 752 Promedio de edad de los pacientes = 62,0 años Proporción de mujeres = 5603 (38,0%) Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular ateroesclerótica establecida = 10 782 (73,1%). Historia de insuficiencia cardiaca = 2389 (16,2%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = 3191 (21,6%). Tiempo de seguimiento = 3,2 años. Promedio de duración de DMT-2 = 12 años.</p>	<p>Exenatida una vez a la semana, inyección subcutánea, 2 mg.</p>	<p>Placebo + terapia de fondo agente antidiabético oral o insulina.</p>
		<p>Examinar el efecto general de GLP-1RA sobre la eficacia cardiorrenal para ver si estos nuevos hallazgos podrían extender la generalización de los ensayos de GLP-1RA.</p>	<p>Harmony, 2018 (albiglutida)</p>	<p>N.º de participantes en el ensayo = 9463 Promedio de edad de los pacientes = 64,1 años. Proporción de mujeres = 2894 (30,6%) Proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular ateroesclerótica establecida = 9463 (100%). Historia de insuficiencia cardiaca = 1922 (20,3%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = NA Tiempo de seguimiento = 1,6 años. Promedio de duración de DMT-2 = 14,1 años.</p>	<p>Albiglutida sin dato de dosis ni vía de administración reportada por la revisión.</p>	<p>Placebo + terapia de fondo, agente antidiabético oral o insulina.</p>
<p>(7)</p>	<p>8 ensayos clínicos 60 080 pacientes</p>		<p>Rewind, 2019 (dulaglutida)</p>	<p>N.º de participantes del estudio = 9901 Edad promedio = 66,2 años Porcentaje de pacientes hombres = 5312 (53,7%) Participantes con enfermedad cardiovascular establecida = 3109 (31,4%). Historia de insuficiencia cardiaca = 853 (8,6%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = 2199 (22,2%).</p>	<p>Dulaglutida</p>	<p>Placebo</p>
			<p>Pioneer 6, 2019 (semaglutida)</p>	<p>N.º de participantes del estudio = 3183 Edad promedio = 66,0 años Porcentaje de pacientes hombres = 2176 (68,4%) Participantes con enfermedad cardiovascular establecida = 2695 (84,7%) Historia de insuficiencia cardiaca = 388 (12,2%); TFGe < 60 ml/min/1,73m² = 856 (26,8%).</p>	<p>Oral semaglutida</p>	<p>Placebo</p>

(7)	8 ensayos clínicos 60 080 pacientes	Examinar el efecto general de GLP-1RA sobre la eficacia cardiorenal para ver si estos nuevos hallazgos podrían extender la generalización de los ensayos de GLP-1RA.	Amplitude-O, 2021 (Efpeglenatida)	N.º de participantes del estudio = 4076 Edad promedio = 64,5 Porcentaje de pacientes hombres = 2732 (67%) Participantes con enfermedad cardiovascular establecida = 3650 (89,6%) Historia de insuficiencia cardiaca = 737 (18,1%); TFGe < 60 ml/min/1,73m2 = 1287 (31,6%).	Efpeglenatida	Placebo
(8)	11 estudios 93 502 pacientes 6 ensayos clínicos con GLP-1	Recuperar y sintetizar toda la evidencia disponible de ECA de resultados cardiovasculares y renales impulsados por eventos con AR de GLP-1 e inhibidores de SGLT2, con el objetivo de evaluar los efectos cardiovasculares de estas clases de fármacos en pacientes mayores en diabetes tipo 2.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Rewind, Pioneer 6	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.		
(9)	7 ensayos clínicos 560 251 pacientes	El objetivo fue actualizar nuestra revisión sistemática y metaanálisis para incorporar estos nuevos hallazgos. Además, de explorar qué factores podrían afectar los efectos cardiovasculares de las nuevas terapias para la diabetes, mediante metarregión y análisis de subgrupos.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony, Rewind, Pioneer 6	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.		

(10)	7 ensayos clínicos 560 251 pacientes	Evaluar la eficacia y la seguridad de los agonistas de GLP-1RA en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> (DM) tipo 2 para la prevención del ataque cerebrovascular.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony, Rewind, Pioneer 6 Fight* Este estudio incluyó pacientes con y sin diabetes y no realizó un análisis estratificado, por lo que se excluyeron los desenlaces evaluados en metaanálisis en los que incluyó este estudio.	Información descrita en el primer estudio de esta tabla. La mediana de edad fue de 61 años y el 21% (n = 53) eran mujeres. La mediana del IMC fue de 32,0 kg/m ² y el 58% (n = 144) tenía diabetes. El 66% (n = 162) de los pacientes tenía una clase III de la New York Heart Association (NYHA), mientras que el 4% (n = 9) tenía una clase IV de la NYHA. La mediana de la FE fue de 25% (percentiles 25, 75, 19 a 32%) y la mediana de NT-proBNP fue de 1927 pg/ml (percentiles 25, 75, 1037-4048 pg/ml). Diabetes: 58% (n = 144)	Liraglutida	Placebo
(11)	7 ensayos clínicos 56 004 pacientes	Sintetizar la evidencia disponible mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de los ensayos de resultados cardiovasculares de los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony, Rewind, Pioneer 6	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.		
(12)	8 ensayos clínicos 14 608 pacientes		Marre <i>et al.</i> (2009)	N.º de participantes = 695 liraglutida, 114 placebo, 232 rosigitazona Género M/F (n) = 405/404 vs. placebo / 462/465 vs. rosigitazona Edad promedio = 56 ambos brazos BMI (kg/m ²) promedio = 30,0 placebo / 29,8 rosigitazona Tiempo promedio duración diabetes (años) = 7 ambos brazos.	Liraglutida + glimepirida	Placebo

(12)	8 ensayos clínicos 14 608 pacientes	Realizamos una revisión del sistema y un metaanálisis de la seguridad y la eficacia cardiovascular de la liraglutida según lo estipulado por las recomendaciones de la FDA, para la evaluación de nuevos tratamientos para la diabetes.	<p>Nauck <i>et al.</i> (2009)</p> <p>Russell-Jones <i>et al.</i> (2009)</p> <p>Zinman <i>et al.</i> (2009)</p> <p>Pratley <i>et al.</i> (2010)</p> <p>Seino <i>et al.</i> (2010)</p>	<p>N.º de participantes = 724 liraglutida, 121 placebo, 242 glimepirida Género M/F (n) = 495/350 vs. placebo / 560/406 vs. glimepirida Edad promedio = 57 ambos brazos BMI (kg/m²) promedio = 31,2 ambos brazos Tiempo promedio duración diabetes (años) = 7 ambos brazos.</p> <p>N.º de participantes = 232 liraglutida, 115 placebo, 234 glargina Género M/F (n) = 189/158 vs. placebo / 273/193 vs. glargina Edad promedio = 57 ambos brazos BMI (kg/m²) promedio = 30,3 placebo / 30,8 glargina Tiempo promedio duración diabetes (años) = 9 ambos brazos.</p> <p>N.º de participantes = 764 Género M/F (n) = 575/421 Edad promedio = 56 años BMI (kg/m²) promedio = 32,2 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 9</p> <p>N.º de participantes = 665 Género M/F (n) = 352/313 Edad promedio = 55 años BMI (kg/m²) promedio = 32,8 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 6</p> <p>N.º de participantes = 400 Género M/F (n) = 268/132 Edad promedio = 58 años BMI (kg/m²) promedio = 24,4 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 8</p>	Liraglutida + metformina	Placebo o Rosiglitazona
					Liraglutida + glimepirida o metformina	Placebo o glimepirida
					Liraglutida + metformina o rosiglitazona	Placebo o glargina
					Liraglutida	Sitagliptina
					Liraglutida	Glibenclamida

(12)	8 ensayos clínicos 14 608 pacientes	Realizamos una revisión del sistema y un metaanálisis de la seguridad y la eficacia cardiovascular de la liraglutida según lo estipulado por las recomendaciones de la FDA, para la evaluación de nuevos tratamientos para la diabetes.	Garber <i>et al.</i> (2011)	N.º de participantes = 746 Género M/F (n) = 371/375 Edad promedio = 53 años BMI (kg/m ²) promedio = 33 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 5	Liraglutida Glimepirida
(13)	8 ensayos clínicos 77 242 pacientes En GLP-1 fueron 5 ensayos y 42 920 pacientes	Este metaanálisis tuvo como objetivo proporcionar un contexto clínico y mostrar su eficacia clínica de dos clases de fármacos en poblaciones específicas de pacientes.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony	N.º de participantes = 9340 Género M/F (n) = 6003/3337 Edad promedio = 64,3 años BMI (kg/m ²) promedio = 32,5 Tiempo promedio duración diabetes (años) = 12,7	Liraglutida Placebo
(14)	5 ensayos clínicos 42.920 pacientes	Evaluar los efectos de DPP-4i; SGLT2-i y GLP1-RA en la muerte CV, IM, ataque cerebrovascular y hHF.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel, Harmony	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.	
(15)	4 ensayos clínicos 33 457 pacientes	El objetivo de este metaanálisis de comparación de tratamientos mixtos (MTC) fue determinar los efectos de los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) sobre los resultados cardiovasculares (CV) en pacientes con diabetes tipo 2 (DMT-2).	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.	

(17)	4 ensayos clínicos 33 457 pacientes	El objetivo fue evaluar la eficacia cardiovascular y de los agonistas de GLP-1RA mediante la realización de un metaanálisis con análisis secuencial de prueba	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.
(18)	4 ensayos clínicos 33 457 pacientes	El objetivo es mostrar la seguridad cardiovascular a largo plazo de los agonistas del receptor GLP-1 para pacientes con diabetes y riesgo cardiovascular.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel.	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.
(19)	4 ensayos clínicos 33.457 pacientes	Nuestro objetivo fue examinar la eficacia cardiovascular general de lixisenatida, liraglutida, semaglutida y exenatida de liberación prolongada.	Elixa, Leader, Sustain-6, Exscel,	Información descrita en el primer estudio de esta tabla.
(20)	77 ensayos clínicos 60 434 pacientes (33 642 pacientes con GLP-1)	El objetivo de este estudio fue evaluar, en un metaanálisis los efectos de los agonistas de GLP-1 sobre la mortalidad, los principales eventos cardiovasculares no fatales (CV), los eventos renales y retinianos.	No se pudo acceder a la tabla con descripción de los estudios.	<p>Liraglutida, lixisenatida, albiglutida, semaglutida, dulaglutida, exenatida y taspoglutida.</p> <p>Placebo y control activo</p> <p>La edad varió de 50 a 74 años, el 45% de los pacientes incluidos fueron mujeres y el seguimiento varió de 12 a 195 semanas.</p>

			<p>Idorn, 2016 47 pacientes</p>	<p>Promedio de edad en intervención fue de 68,3 ± 3,1 años y en el grupo placebo de 65,9 ± 4,4 años. El porcentaje de hombres fue del 85%, los años en promedio en diabetes fueron 15,3 ± 2,3 (intervención) y 13,0 ± 2,4 (placebo). En el grupo de intervención, el estado de ERC fue etapa final requiriendo diálisis, la tasa promedio de filtración glomerular no fue reportada, el promedio de la hemoglobina fue de 6,7 ± 0,4. En el grupo control, el estado de ERC fue 5, la tasa promedio de filtración glomerular no fue reportada y la hemoglobina promedio fue de 6,6 ± 0,4.</p>	<p>Liraglutida, dosis titulada de 0,6, 1,2 o 1,8 mg.</p>	<p>Placebo o terapias antidiabéticas activas</p>
<p>(21)</p>	<p>21 ensayos controlados con 18 270 pacientes 4 estudios observacionales, con 111 029 pacientes</p>	<p>Realizamos una revisión sistemática para evaluar el posible impacto de los agonistas de GLP-1 en la insuficiencia cardiaca o la hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes tipo 2.</p>	<p>Inagaki 2012; NCT00294723 2010; NCT00318461 2010; NCT00360334 2009; NCT00614120 2010; NCT00701935 2013; NCT00838903 2014; NCT00838916 2014; NCT00839527 2014; NCT00849017 2014; NCT00849056 2014; NCT00855439 2015; NCT00960661 2013; NCT01064687 2015; NCT01075282 2015; NCT01126580 2015; NCT01191268 2014; NCT01512108 2014; NCT01620489 2014; Pratley 2013; Bentley-Lewis 2015 (Elixa)</p>	<p>La edad media de los pacientes osciló entre 52,9 y 67,2 años, el IMC medio fue de 25,6 a 33,3 kg/m², la media basal fue de HbA1c de 7,6 a 8,5%, la media fue de FPG de 7,1 a 10,0 mmol/L (126 a 180 mg/gl). Duración media o mediana de la diabetes fue de 2,6 a 11,5 años.</p>	<p>Exenatida (6 estudios), liraglutida (6 estudios), albiglutida (7 estudios), lixisenatida (1 estudio) y tasoglutida (1 estudio).</p>	<p>Insulina glargina, placebo e insulina lispro</p>

(22)	<p>204 estudios, 81% fueron ensayos clínicos.</p> <p>3 ensayos clínicos evaluaron los GLP-1</p>	<p>Evaluar la efectividad comparativa y la seguridad de la monoterapia (tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 [DPP-4], cotransportador de sodio-glucosa 2 [SGLT-2] e inhibidores del péptido-1 similar al glucagón [GLP-1] agonistas de los receptores) y combinaciones seleccionadas de metformina en adultos con diabetes tipo 2</p>	<p>No presenta la información de los estudios primarios de GLP-1 incluidos.</p>	<p>La información de las características para este grupo particular de pacientes no es dada en el estudio. Las características generales de los pacientes por todos los ensayos son: los participantes del estudio eran hombres y mujeres con sobrepeso u obesidad con niveles basales de hemoglobina A1c entre 7 y 9%. Alrededor del 45% de los ECA no informaron raza/etnia. Cuando se informó, solo del 10 al 30% de la población inscrita era de raza no blanca. La mayoría de los estudios excluyeron a las personas mayores y aquellos con condiciones comórbidas clínicamente significativas.</p>	<p>Metformina + SU Metformina + GLP-1.</p>	<p>Metformina + GLP-1 (3 estudios) Metformina + insulina basal o pre combinada (3 estudios)</p>
(23)	<p>100 ensayos clínicos</p> <p>54 758 pacientes de terapias basadas en incretinas y 48 175 controles.</p> <p>35 estudios fueron de GLP-1.</p> <p>No se pudo acceder a la información de los estudios primarios.</p>	<p>El objetivo fue realizar un metaanálisis actualizado de todas las terapias incretinas disponibles sobre la incidencia de MACE + arritmia e insuficiencia cardíaca.</p>	<p>Exenatida (13 estudios) Liraglutida (7 estudios) Albiglutida (6 ensayos)</p>	<p>Edad promedio (años): 56,8% Promedio de hombres (IQR): 55,7 (51,7-59) Mediana de la duración del ensayo (semanas): 36</p> <p>Edad media (años) 58,7 Mediana % de hombres (IQR): 54,3 (50,1-57,6) Mediana de la duración del ensayo (semanas): 36</p> <p>Edad media (años): 55,3 Mediana % de hombres (RIC): 54,2 (49-55,9) Mediana de la duración del ensayo (semanas): 156</p>	<p>Exenatida dosis media (por día) 20 mcg y 2 mg. Liraglutida, dosis media (por día) 1,2 mg. Albiglutida dosis media (por día) 30 mg.</p>	<p>Placebo (2), tratamiento activo (10), placebo o tratamiento activo (> 3 brazos) (1) Placebo (3), tratamiento activo (3), placebo o tratamiento activo (> 3 brazos) (1) Placebo (3), tratamiento activo (2), placebo o tratamiento activo (> 3 brazos) (1)</p>

(23)	<p>100 ensayos clínicos</p> <p>54 758 pacientes de terapias basadas en incretinas y 48 175 controles.</p> <p>35 estudios fueron de GLP-1.</p> <p>No se pudo acceder a la información de los estudios primarios.</p>	<p>El objetivo fue realizar un metaanálisis actualizado de todas las terapias incretinas disponibles sobre la incidencia de MACE + arritmia e insuficiencia cardíaca.</p>	<p>Dulaglutida (3 estudios)</p> <p>Lixisenatida (6 estudios, uno es Elixá)</p>	<p>Edad media (años) 56.8</p> <p>Mediana % de hombres (IQR): 53,5 (48,6-62,5)</p> <p>Mediana de la duración del ensayo (semanas): 52</p> <p>Edad media (años): 57,2</p> <p>Mediana % de hombres (IQR): 49,8 (48,3-51,9)</p> <p>Mediana de la duración del ensayo (semanas): 24</p>	<p>Dulaglutida dosis media (por día) 0,75 mg.</p> <p>Lixisenatida Dosis media (por día) 20 mg.</p>	<p>tratamiento activo (3)</p> <p>Placebo (6)</p>
------	---	---	---	---	---	---

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Resultados de la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

Criterio/ Estudio	Pregunta y criterios de inclusión	Búsqueda comprensiva	Selección pareada	Extracción pareada	Estado de publicación no es criterio de selección	Estudios excluidos enlistados	Presenta características de los estudios incluidos	Evaluación de calidad metodológica	Información de la calidad metodológica usada	Análisis apropiados	Sesgos de publicación	Conflictos declarados	Calidad general
(7)	SÍ	SÍ	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NA	SÍ	Alta
(8)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	Aceptable
(9)	SÍ	SÍ	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(10)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(11)	SÍ	NO	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NA	SÍ	Aceptable
(12)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(13)	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	Aceptable
(14)	SÍ	NO	No puedo decir	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Aceptable
(15)	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NA	SÍ	Aceptable
(16)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(17)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(18)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	Aceptable
(19)	SÍ	NO	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	Aceptable
(20)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	Aceptable
(21)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta
(22)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No puedo decir	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Aceptable
(23)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Alta

Fuente: elaboración propia.

Desenlaces primarios

Muerte por causa cardiovascular

Doce estudios (71%) reportaron este desenlace (7, 8, 11-15, 17-20, 23). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector estadísticamente significativo para muerte por causa cardiovascular, excepto Gargiulo (2017), que al compararlos contra tratamiento activo encontró una pérdida en el efecto (RR: 0,63, CI 95% 0,25-1,56).

Al analizar las moléculas de manera separada, los estudios también reportaron un efecto protector, aunque con pérdida del efecto por imprecisión estadística en todas (17, 20, 23), excepto en liraglutida, para la que se reportó RR: 0,77, CI 95% 0,65-0,91 (12); RR: 0,78, CI 95% 0,66-0,93 (20), HR: 0,78, CI 95%: 0,66-0,93 (17). La evaluación individual de albiglutida tuvo un RR = 1,68 CI 95% 0,23-5,77 (20) y exenatida tuvo RR = 1,68 CI 95% 0,28-9,87 (23) que por el contrario mostraron un incremento estadísticamente significativo del riesgo con su uso (figura 2).

A. Muerte por causa cardiovascular

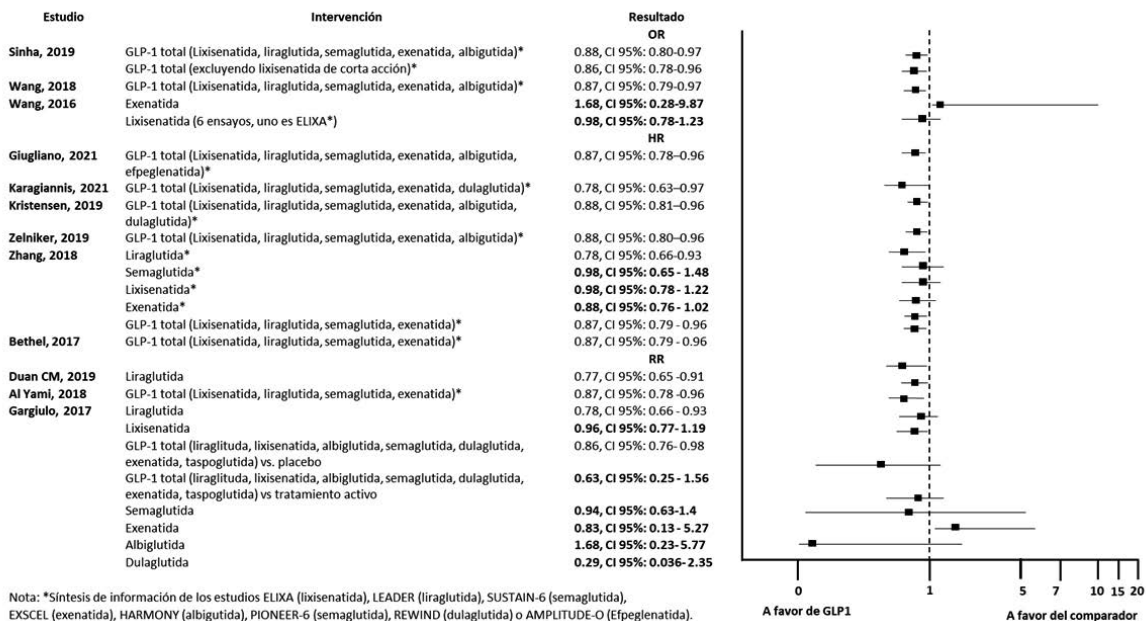


Figura 2. Forest plot para muerte por causa cardiovascular
Fuente: elaboración propia.

Ataque cerebrovascular no fatal (ACV)

Diez estudios (59%) reportaron este desenlace (7, 8, 10, 12-15, 17, 18, 23). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector estadísticamente significativo para ACV no fatal, excepto Wang (2018) y Duan (2019), los cuales mostraron una pérdida en el efecto de OR: 0,88,

CI 95% 0,76-1,03 y RR: 0,86, CI 95% 0,70-1,04, respectivamente.

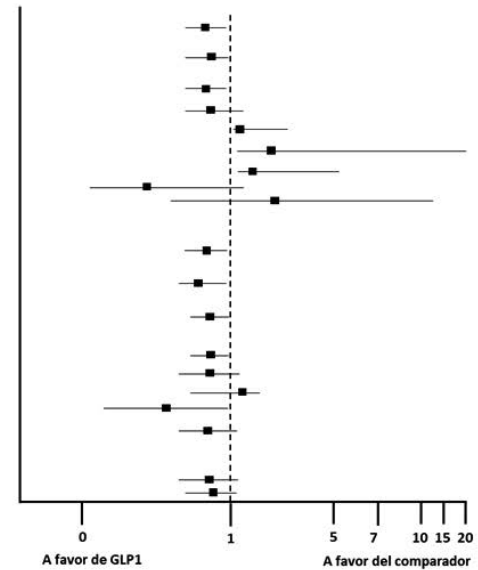
Al analizar las moléculas de manera separada, los estudios reportaron contradicciones en la dirección del efecto para liraglutida (17) y exenatida (23), notando tanto un efecto protector como una asociación al incremento del riesgo de ACV no fatal, aunque en todos los casos no

tuvieron significancia estadística. En cuanto a lixisenatida (17, 18) y dulaglutida (23), se encontró asociación con el incremento del riesgo de ACV no fatal, mientras que albiglutida (23) y semaglutida

(17) mostraron un efecto protector, esta última fue la única con significancia estadística (HR: 0,61, CI 95% 0,38-0,99) (figura 3).

B. ACV no fatal

Estudio	Intervención	Resultado
OR		
Malhotra, 2020	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, albiglutida, semaglutida, exenatida, dulaglutida)*	0.84, CI 95%: 0.76-0.94
Sinha, 2019	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, albiglutida)*	0.88, CI 95%: 0.77-0.97
Wang, 2018	GLP-1 total (excluyendo lixisenatida de corta acción)*	0.84, CI 95%: 0.75-0.95
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.88, CI 95%: 0.76 - 1.03
Wang, 2016	Liraglutida	1.06, CI 95%: 0.33-3.37
	Lixisenatida	2.74, CI 95%: 0.38-19.50
	Exenatida	1.56, CI 95%: 0.45-5.41
	Albiglutida	0.57, CI 95%: 0.19-1.69
	Dulaglutida	2.83, CI 95%: 0.60-13.28
HR		
Giugliano, 2021	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, albiglutida, efpeglenatide)*	0.84, CI 95%: 0.76-0.94
Karagiannis, 2021**	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, dulaglutida)*	0.80, CI 95%: 0.69-0.92
Zelniker, 2019	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, albiglutida)*	0.86, CI 95%: 0.77-0.97
Zhang, 2018	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.87, CI 95%: 0.76-0.98
	Liraglutida*	0.86, CI 95%: 0.71 - 1.06
	Lixisenatida*	1.12, CI 95%: 0.79 - 1.58
	Semaglutida*	0.61, CI 95%: 0.38 - 0.99
	Exenatida*	0.85, CI 95%: 0.70-1.03
RR		
Duan CM, 2019	Liraglutida	0.86, CI 95%: 0.70-1.04
Al Yami, 2018	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.89, CI 95%: 0.76-1.03



Nota: *Síntesis de información de los estudios ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida), EXSCCEL (exenatida), HARMONY (albiglutida), PIONEER-6 (semaglutida), REWIND (dulaglutida) o AMPLITUDE-O (Efpeglenatida).

**El estudio reporta un ACV general, no describe si incluye resultados fatales y no fatales.

Figura 3. Forest plot para ACV no fatal

Fuente: elaboración propia.

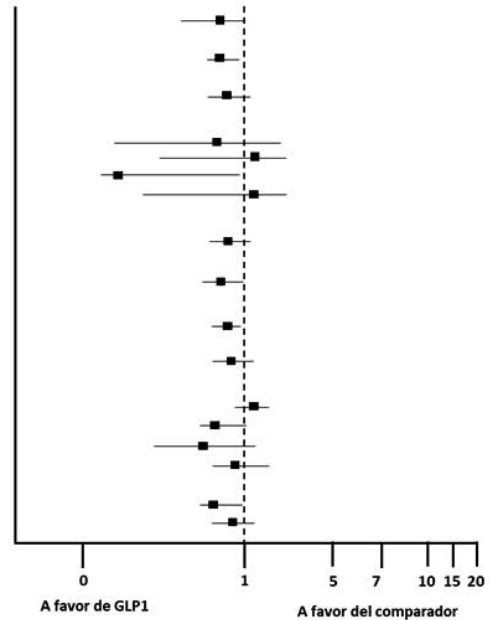
Infarto agudo de miocardio no fatal (IM no fatal)

Nueve estudios (53%) reportaron este desenlace (7, 8, 12-15, 17, 18, 23). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector para IM no fatal, sin embargo, solo tres reportaron resultados estadísticamente significativos (8, 13, 14). Al analizar las moléculas de manera separada, los estudios reportaron contradicciones

en la dirección del efecto para liraglutida (23, 17), un efecto protector para exenatida (23, 17), liraglutida y semaglutida (17) aunque sin significancia estadística y para dulaglutida (23) y liraglutida (12) pero estadísticamente significativas. Las moléculas asociadas con un incremento en el riesgo de IM no fatal fueron lixisenatida (17) y albiglutida (23) aunque no reportaron significancia estadística (HR: 1,03, CI 95% 0,87-1,22; OR: 1,20, CI 95% 0,57-2,47, respectivamente) (figura 4).

C. IM no fatal

Estudio	Intervención	Resultado OR
Sinha, 2019	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, albiglutida)*	0.89, CI 95%: 0.79-1.0
	GLP-1 total (excluyendo lixisenatida de corta acción)*	0.88, CI 95%: 0.81-0.96
Wang, 2018	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.93, CI 95%: 0.85, 1.02
Wang, 2016	Exenatida	0.81, CI 95%: 0.29-2.25
	Albiglutida	1.20, CI 95%: 0.57-2.47
	Dulaglutida	0.21, CI 95%: 0.04-0.98
	Liraglutida	1.03, CI 95%: 0.43-2.47
Giugliano, 2021	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, albiglutida, efpeglenatida)*	0.91, CI 95%: 0.81-1.01
Karagiannis, 2021**	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, dulaglutida)*	0.85, CI 95%: 0.73-0.98
Zelniker, 2019	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, albiglutida)*	0.91, CI 95%: 0.84-0.98
Zhang, 2018	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.94, CI 95%: 0.86-1.02
	Lixisenatida*	1.03, CI 95%: 0.87-1.22
	Liraglutida*	0.86, CI 95%: 0.73-1.00
	Semaglutida*	0.75, CI 95%: 0.51-1.08
	Exenatida*	0.97, CI 95%: 0.85-1.91
Duan CM, 2019	Liraglutida	0.85, CI 95%: 0.74-0.99
Al Yami, 2018	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.95, CI 95%: 0.86-1.04



Nota: *Síntesis de información de los estudios ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida), EXSCEL (exenatida), HARMONY (albiglutida), PIONEER-6 (semaglutida), REWIND (dulaglutida) o AMPLITUDE-O (Efpeglenatida).

**El estudio reporta un IM general, no describe si incluye resultados fatales y no fatales.

Figura 4. Forest plot para IM no fatal

Fuente: elaboración propia.

Hospitalización por falla cardiaca

Ocho estudios (47%) reportaron este desenlace (7, 8, 13-15, 17, 18, 21). Todos los que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector para hospitalización por falla cardiaca, sin embargo, el efecto fue nulo en todos por imprecisión estadística, excepto en Giugliano (2021) que incorporó al análisis el estudio de Amplitude-O (efpeglenatida), reportando un resultado estadísticamente significativo (HR: 0,90, CI 95% 0,83-0,98). Al analizar las moléculas de manera separada, los estudios reportaron una asociación del incremento del riesgo para semaglutida (13, 17) para hospitalización por falla cardiaca, aunque sin significancia estadística. Las otras moléculas mostraron un efecto protector, pero no estadísticamente significativo (figura 5).

Eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés)

Nueve estudios (53%) reportaron este desenlace, utilizando diferentes definiciones del compuesto como MACE de tres componentes, MACE de cuatro componentes y otros definidos por los mismos autores (7-9, 11-13, 17-19) (figura 6). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector para MACE, excepto el estudio de Zelniker (2019), que en pacientes con factor de riesgo múltiple mostró un incremento del riesgo pero no fue estadísticamente significativo (HR: 1,03, CI 95% 0,87-1,23). Al analizar las moléculas de manera separada, Zhang (2018) encontró un efecto protector para liraglutida, semaglutida y exenatida, aunque la última no fue estadísticamente significativa (HR: 0,91, CI

D. Hospitalización por falla cardiaca

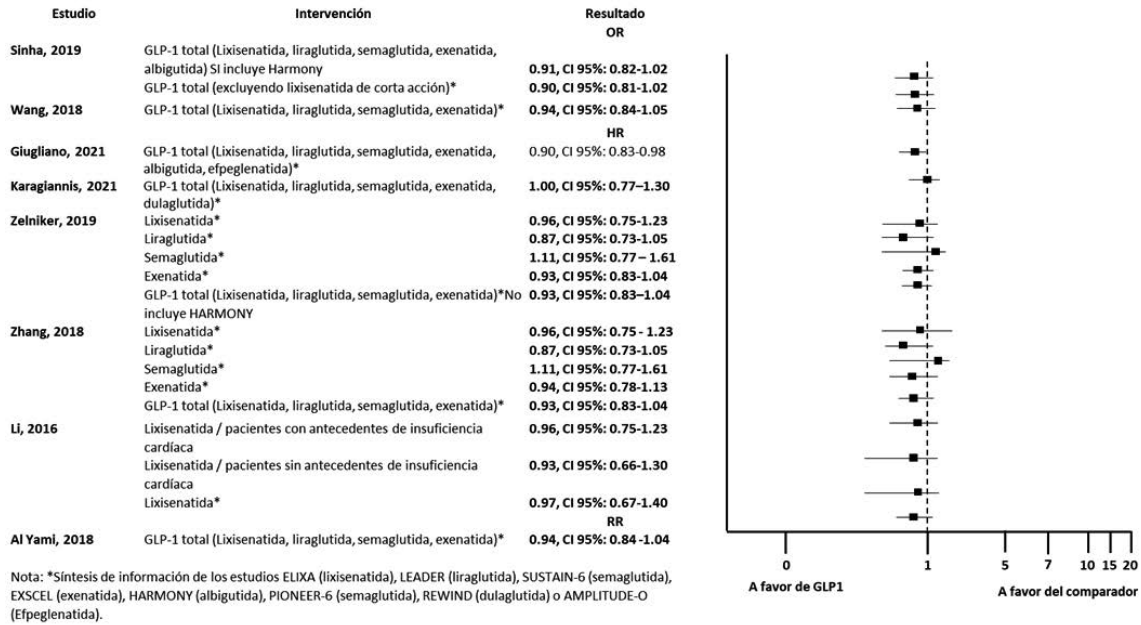


Figura 5. Forest plot para hospitalización por falla cardiaca

Fuente: elaboración propia.

E. MACE

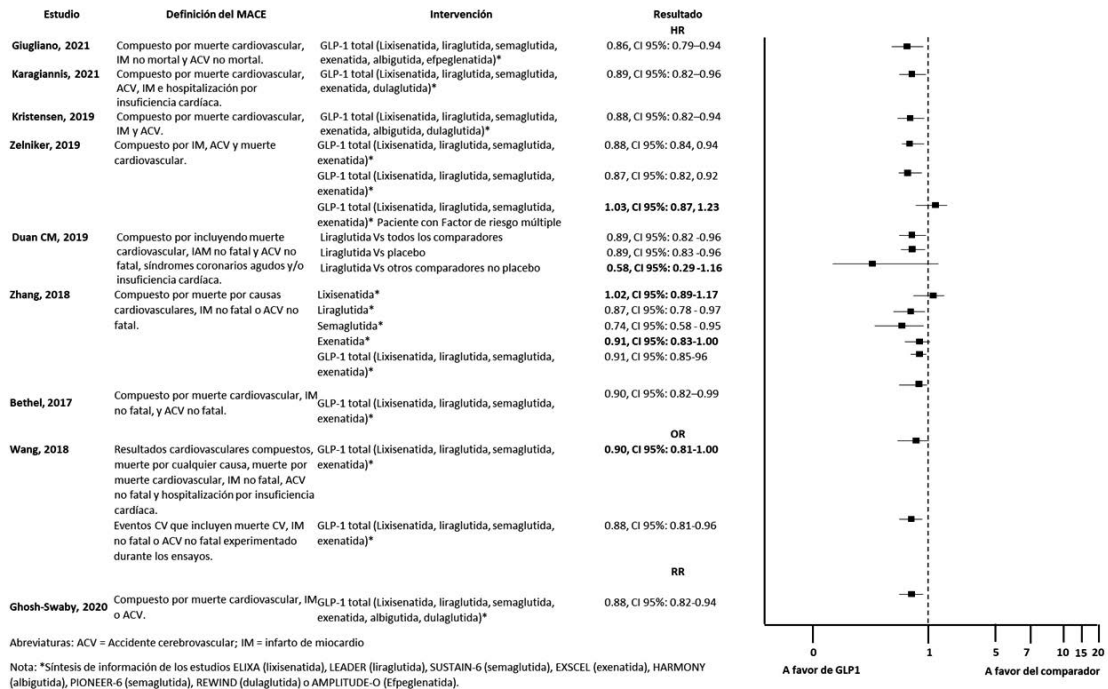


Figura 6. Forest plot para eventos cardiovasculares mayores (MACE)

Fuente: elaboración propia.

95% 0,83-1,00), mientras que para lixisenatida mostró un incremento del riesgo aunque tampoco fue significativo estadísticamente (HR: 1,02, CI 95% 0,89-1,17).

Al realizar análisis por subgrupos un estudio (17) encontró que los GLP-1RA son protectores en el desarrollo de MACE en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, en mayores de 65 años, para ambos géneros, aunque tienen un efecto mayor en un 2% en las mujeres; para los asiáticos, en pacientes con índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²; en pacientes con nivel de hemoglobina glucosilada $\geq 8,0-8,5\%$; cuando tiene o no terapia de insulina aunque el efecto es mayor en un 2% si no tienen;

cuando tienen una duración de diabetes mayor o igual a 15 años; o con un TFG estimada ≥ 30 mL/min/1,73m².

En el mismo año, otro estudio (18) analizó los mismos ensayos clínicos pero con un compuesto de resultados cardiovasculares (denominado así dentro del estudio, no como MACE) más amplio, que incluía muerte por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca y concluyó que el efecto protector de los GLP-1RA se daba únicamente en hombres, en razas negra y asiática, en TFG ≥ 60 ml/min/1,73m², así como en una tasa TFG < 60 ml/min/1,73m² y con enfermedades cardiovasculares establecidas (tabla 4).

Tabla 4. Descripción de los análisis por subgrupo en el que evaluaron MACE con los estimadores reportados en las revisiones

Estudio	Intervención	Comparador	Resultado (MACE)
(13)	MACE definido como el compuesto de infarto agudo de miocardio, ataque cerebrovascular y muerte cardiovascular.		
	GLP-1 total (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,88, 95% CI 0.84-0.94
	GLP-1 total (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)* Paciente con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,87, 95% CI 0,82-0,92
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)* Paciente con factor de riesgo múltiple	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 1,03, 95% CI 0,87-1,23
(17)	MACE definido como el compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio no fatal o ataque cerebrovascular no fatal.		
	Lixisenatida*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 1,02 CI 95% 0,89-1,17
	Liraglutida*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,87 CI 95% 0,78-0,97
	Semaglutida*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,74 CI 95% 0,58 - 0,95

(17)	Exenatida*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,91 CI 95% 0,83-1,00
	GLP-1 total (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,91 CI 95% 0,85-0,96
	Edad < 65 años		HR = 0,92 (0,77-1,10)
	≥ 65 años		HR = 0,85 (0,79-0,93)
	Género masculino		HR = 0,91 (0,85-0,98)
	Género femenino		HR = 0,87 (0,78-0,98)
	Raza blanca		HR = 0,94 (0,88-1,01)
	Raza negra		HR = 0,77 (0,59-1,00)
	Raza asiática		HR = 0,78 (0,62-0,97)
	Índice de masa corporal < 30 kg/m ²		HR = 0,93 (0,83-1,05)
	≥ 30 kg/m ²		HR = 0,88 (0,81-0,96)
	Nivel de hemoglobina glucosilada < 8,0-8,5%		HR = 0,91 (0,83-1,00)
	≥ 8,0-8,5%		HR = 0,89 (0,82-0,97)
	Terapia con insulina: sí		HR = 0,88 (0,81-0,97)
	Terapia con insulina: no		HR = 0,88 (0,80-0,98)
	Duración de la diabetes < 15 años		HR = 0,91 (0,81-1,02)
	Duración de la diabetes ≥ 15 años		HR = 0,89 (0,82-0,96)
	Historia de insuficiencia cardíaca congestiva: sí		HR = 0,96 (0,85-1,08)
	Historia de insuficiencia cardíaca congestiva: no		HR = 0,87 (0,77-1,00)
	TFG estimado: ≥ 60 ml/min/1,73m ²		HR = 0,91 (0,79-1,05)
TFG estimado: < 60 mL/min/1,73m ²		HR = 0,89 (0,72-1,09)	
TFG estimado: ≥ 30 mL/min/1,73m ²		HR = 0,88 (0,82-0,95)	
TFG estimado: < 30 mL/min/1,73m ²		HR = 0,87 (0,55-1,39)	
(18)	Resultados cardiovasculares compuestos (a), muerte por cualquier causa (b), muerte por muerte cardiovascular (c), infarto agudo de miocardio no fatal (d), ataque cerebrovascular no fatal (e) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (f)**		
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	OR = 0,90, 95% CI 0,81-1,00
	Eventos CV que incluyen muerte CV, IM no fatal o ataque cerebrovascular no fatal experimentado durante los ensayos.		OR = 0,88, 95% CI 0,81-0,96

(18)	Género: femenino		OR = 0,94, 95% CI 0,85-1,05
	Género: masculino		OR = 0,88, 95% CI: 0,81-0,96
	Raza: negra		OR = 0,77, 95% CI: 0,59-0,99
	Raza: asiática		OR = 0,76, 95% CI: 0,61-0,96
	Raza: blanca		OR = 0,95, 95% CI: 0,88-1,02
	BMI ≥ 30kg/m2		OR = 0,89, 95% CI: 0,81-0,96
	BMI < 30kg/m2		OR = 0,93, 95% CI: 0,84-1,03
	eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m2		OR = 0,88, 95% CI: 0,80-0,96
	eGFR < 60 ml/min/1,73m2		OR = 0,87, 95% CI: 0,76-0,99
	Tratamiento con insulina		OR = 0,91, 95% CI: 0,83-1,00
	Enfermedades CV establecidas No incluyeron lixisenatida*		OR = 0,85, 95% CI: 0,78-0,92
	(19)	MACE definido como el compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y ataque cerebro vascular no fatal.	
GLP-1 total (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*		Placebo + agente antidiabético oral o insulina como terapia de base	HR = 0,90, 95% CI 0,82-0,99
*Información de los estudios Elixia (lixisenatida), Leader (liraglutida), Sustain-6 (semaglutida), Exscel (exenatida) y Harmony (albiglutida).			
**No reportado dentro del estudio como MACE.			
***Es reportado de esta manera en el estudio, no se aclara si los pacientes tenían alguna terapia de base además del placebo.			

Fuente: elaboración propia.

Desenlace renal

Tres estudios (18%) reportaron este desenlace (7, 13, 16). Dos evaluaron la asociación del GLP-1RA con un desenlace renal compuesto o macroalbuminuria (7, 13) y otro el cambio en la albuminuria (16). Todos los estudios que analizaron los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector estadísticamente

significativo para el desenlace compuesto y macroalbuminuria (7, 13). Al analizar las moléculas de manera separada, Zelniker (2019) encontró un efecto protector para liraglutida y exenatida y una asociación con el incremento del riesgo para semaglutida y lixisenatida, aunque ninguno de los resultados protectores o de riesgo fueron estadísticamente significativos (figura 7).

F. Desenlaces renales

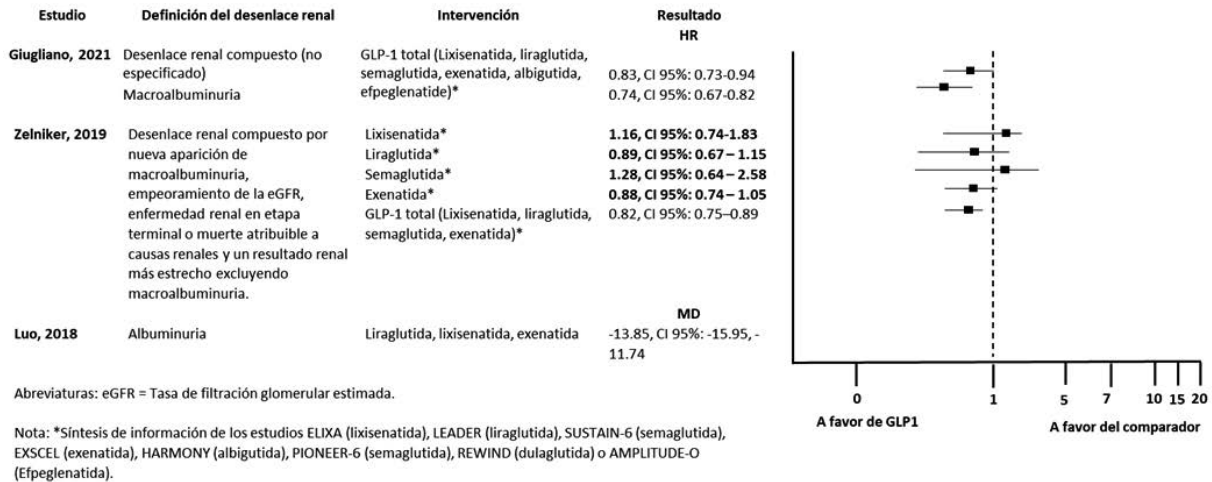


Figura 7. Forest plot para desenlaces renales

Fuente: elaboración propia.

Desenlaces secundarios

Efectividad (Reducción de HbA1c)

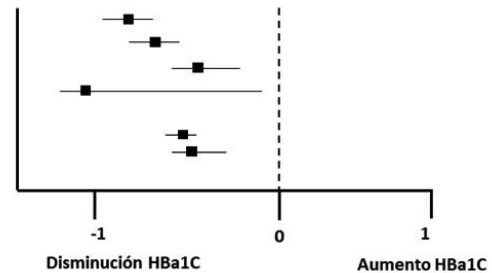
Un estudio (6%) reportó este desenlace (17). Los resultados mostraron que al analizar de manera agrupada o individual cada GLP-1RA, disminuye la hemoglobina al compararse con terapias diabéticas de base, tratamiento activo o placebo. Los rangos estuvieron entre el 0,27% logrado con lixisenatida (MD = -0,27, CI 95% -0,31 -0,22) hasta del 1,05% con semaglutida 1,0 mg (MD = -1,05 CI 95% -1,19 -0,91) (figura 8).

Hipoglicemia severa

Dos estudios (12%) reportaron este desenlace (18, 19). Los análisis de los GLP-1RA de forma agrupada reportaron un efecto protector, pero no fueron estadísticamente significativos. El análisis individual de liraglutida mostró un efecto protector para eventos de hipoglicemia severa (18, 19); así como lixisenatida con un OR = 0,43 CI 95% 0,24-0,77 (18), aunque este resultado no fue consistente con el otro estudio (19). Las otras moléculas de GLP-1RA analizadas no mostraron un efecto preciso ni consistente (figura 9).

G. Reducción de HBA1C

Estudio	Intervención	Resultado
MD		
Zhang, 2018	Lixisenatida*	-0.27, CI 95%: -0.31, -0.22
	Liraglutida*	-0.40, CI 95%: -0.45, -0.34
	Semaglutida 0.5 mg*	-0.66, CI 95%: -0.80, -0.52
	Semaglutida 1.0 mg*	-1.05, CI 95%: -1.19, -0.91
	Exenatida*	-0.53, CI 95%: -0.57, -0.50
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	-0.57, CI 95%: -0.74, -0.40



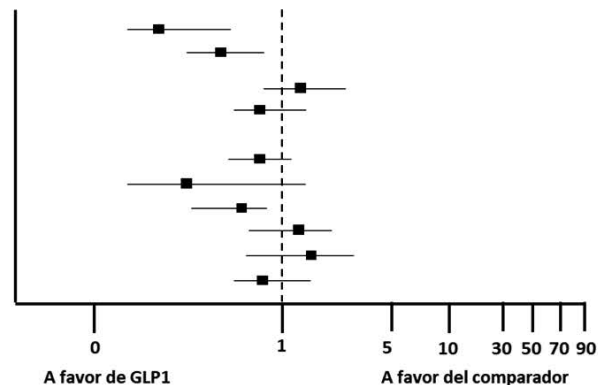
Nota: *Síntesis de información de los estudios ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida), EXSCEL (exenatida), HARMONY (albiglutida), PIONEER-6 (semaglutida), REWIND (dulaglutida) o AMPLITUDE-O (Efpeglenatida).

Figura 8. Forest plot para reducción de HbA1c

Fuente: elaboración propia.

H. Hipoglicemia severa

Estudio	Intervención	Resultado
OR		
Wang, 2018	Lixisenatida*	0.43, CI 95%: 0.24-0.77
	Liraglutida*	0.74, CI 95%: 0.58-0.95
	Semaglutida*	1.07, CI 95%: 0.91-1.26
	Exenatida*	0.93, CI 95%: 0.81-1.06
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.92, CI 95%: 0.83, 1.01
Bethel, 2017	Lixisenatida*	0.58, CI 95%: 0.30-1.13
	Liraglutida*	0.74, CI 95%: 0.58-0.95
	Semaglutida*	1.07, CI 95%: 0.91-1.26
	Exenatida*	1.14, CI 95%: 0.94-1.37
	GLP-1 total (Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida)*	0.93, CI 95%: 0.74-1.18



Nota: *Síntesis de información de los estudios ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida), EXSCEL (exenatida), HARMONY (albiglutida), PIONEER-6 (semaglutida), REWIND (dulaglutida) o AMPLITUDE-O (Efpeglenatida).

Figura 9. Forest plot para hipoglicemia severa

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón se han venido posicionando cada vez más en el manejo del paciente con DMT-2 como terapias de primera o segunda línea. Lo anterior debido a su gran potencia para disminuir la hemoglobina glicosilada, la reducción del peso, la disminución de hipoglicemias y por la

evidencia en prevención de algunos desenlaces cardiovasculares y renales que requieren seguir siendo estudiados, porque la evidencia no es concluyente en algunos aspectos. El objetivo de nuestro estudio fue sintetizar la evidencia de revisiones sistemáticas sobre la asociación de los GLP-1RA con desenlaces cardiovasculares y renales, comparada con terapia estándar en

pacientes adultos con DMT-2 y la efectividad y la seguridad reportada.

Los resultados indican que, en cuanto a los desenlaces cardiovasculares, el análisis agrupado de los GLP-1RA comparado con placebo o terapias activas muestran una tendencia hacia un efecto protector para muerte por causa cardiovascular, ACV no fatal e IM no fatal, aunque algunos estudios no reportan significancia estadística, haciendo que se pierda el efecto estimado (7, 14, 15, 17, 18, 20). Para hospitalización por falla cardíaca, la contradicción se encontró en el efecto, ya que la mayoría de los estudios indicaron un efecto protector, pero un estudio reportó asociación con incremento del riesgo (13). De los estudios con efectos protector, solo uno mostró ser estadísticamente significativo (7). Para MACE, los estudios reportaron un efecto protector y estadísticamente significativo, excepto Zelniker (2019) quien subanalizó pacientes con factor de riesgo múltiple y Wang (2018) que incluyó una definición amplia del compuesto. En cuanto a los desenlaces renales, el análisis agrupado de GLP-1RA muestra una tendencia de efecto protector estadísticamente significativo, sin embargo, al analizar individualmente las moléculas, la significancia se pierde y en algunos casos cambia la dirección del efecto, es decir que se incrementa el riesgo. Por último, en los estudios en los que se reportaron resultados de efectividad o seguridad, los GLP-1RA mostraron una superioridad en la disminución de la hemoglobina glicosilada e hipoglicemia severa.

Estos resultados deben considerarse teniendo en cuenta las características basales de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos, los cuales fueron diferentes en cada estudio, aunque en general fueron mayoritariamente hombres blancos entre 50 y 74 años, con duración de diabetes mayor a 7,9 años, con HbA1c entre 7 y 9%, con un IMC medio de 25,6 a 33,3 kg/m² y una media de FPG de 7,1 a 10,0 mmol/L (126 a 180 mg/dl). Estas condiciones basales de los diferentes pacientes entre los estudios podrían ser consideradas como una de las posibles fuentes que dieron lugar a los resultados contradictorios de algunas revisiones, así como la cantidad de GLP-1RA incluidos en los análisis agrupados y los análisis por subgrupos realizados, contemplando

el riesgo cardiovascular, la edad o el género, lo cual podría identificar subpoblaciones en las que el efecto protector en desenlaces cardiovasculares podría ser mayor (24).

Asimismo, aunque los resultados sobre los desenlaces renales son escasos desde una perspectiva clínica por su mecanismo de acción, se ha considerado como una posible opción terapéutica para las personas que además cursan enfermedad renal crónica, debido a su relación con la mortalidad por causas cardiovasculares, las pocas opciones terapéuticas que se tienen en estos casos (25) y la poca incidencia de eventos de hipoglucemia, lo cual podría ser ventajoso para estos pacientes, aunque actualmente se ha limitado su uso a los casos leves-moderados (26). Este potencial terapéutico, aunque es considerado dentro de las recomendaciones de práctica clínica (25), llama la atención sobre la importancia de considerar estos resultados desde la práctica en Nefrología, así como la necesidad de más estudios que evalúen este tipo de desenlaces.

De manera global, los resultados de esta revisión se basaron en estudios de la mejor calidad metodológica (alta y aceptable), pese a esto, los sesgos de selección y publicación fueron recurrentes entre los estudios, lo que refuerza la necesidad y la importancia de ser cautelosos en la generalización de los resultados y su uso en la toma de decisiones clínicas y de salud pública. Otra limitación propia de este estudio fue la falta de consulta en otras fuentes de literatura gris, sin embargo, se buscó disminuir su impacto a través del uso de técnicas complementarias de búsqueda.

Implicaciones para la práctica clínica

Los resultados arrojados en este estudio y las diferencias identificadas dilucidan la necesidad y la importancia de no realizar abordajes generalizados desde la práctica clínica, donde se hace indispensable un abordaje individualizado de cada paciente, entendiendo su contexto clínico, edad, género, factores de riesgo asociados, enfermedad cardiovascular establecida, entre otros, y de esta forma seleccionar la mejor terapia para el manejo de su condición. Adicionalmente, los beneficios reportados con el uso de GLP-1RA se logran en el contexto del tratamiento óptimo de los múltiples factores de riesgo cardiovascular, es decir, al lograr

las metas en reducción de peso, tensión arterial, nefroprotección y lípidos, entre otros.

De la misma forma, los estudios revisados muestran diferencias en el efecto de cada una de las moléculas de GLP-1RA e inclusive en los análisis agrupados, en donde muchos estudios reportan una significancia estadística que luego desaparece en los análisis individuales. Esto brinda otro punto importante de interpretación con cautela por los tomadores de decisión sobre las moléculas y se sugiere evitar las generalizaciones sobre estas.

Actualmente, los pacientes con diagnóstico de DMT- 2 cuentan varias opciones de tratamiento farmacológico, oral o inyectado, diario o semanal, por lo que es importante que al momento de seleccionar el tratamiento, además de los resultados de efectividad y seguridad, se tenga en cuenta la sostenibilidad del sistema de salud para la atención de esta enfermedad que va en aumento, así como el costo al bolsillo que pueda llegar a significar para el paciente, ya que el costo anual entre las terapias varía ampliamente.

Conclusión

Los GLP-1RA incluidos en esta validación de revisiones comparadas contra placebo o terapia activa muestran una tendencia hacia el efecto protector para los desenlaces cardiovasculares y renales de los pacientes con DMT-2, pero muy pocos muestran ser estadísticamente significativos cuando se analizan individualmente las moléculas en los que también se reportan contradicciones en el efecto para algunos desenlaces cardiovasculares. Así, los resultados deben ser interpretados con cautela, dada la variabilidad y la contradicción en la dirección del efecto y su uso en la práctica clínica se sugiere que esté orientado por la comparación de las características basales del paciente con las de los pacientes incluidos en los estudios, y los resultados individuales de seguridad de cada molécula.

Declaración de fuentes de financiación

Los recursos destinados en la elaboración del estudio son propios de los investigadores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- [1] World Health Organization. Diabetes [Internet]. Ginebra: who.int; 2019 [citado 2019 jun. 01]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Bruselas: diabetesatlas.org; 2017 [citado 2019 oct. 09]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
- [3] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes *mellitus* and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- [4] Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. Ginebra: who.int; 2016 [citado 2019 oct. 01]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=9D796A21E9C860C45911F5B34B58BF92?sequence=1>
- [5] Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(8):811-31. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0268-9>
- [6] Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YA, Trofimova AY, Simanenkova AV, Vasilyeva EY, et al. Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *J Diabetes Res.* 2019:1365162. <https://doi.org/10.1155/2019/1365162>
- [7] Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal

- outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>
- [8] Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;174:108737. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108737>
- [9] Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):418-35. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30038-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30038-3)
- [10] Malhotra K, Katsanos AH, Lambadiari V, Goyal N, Palaiodimou L, Kosmidou M, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(7):2117-22. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09813-4>
- [11] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, 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 cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-85. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
- [12] Duan CM, Wan TF, Wang Y, Yang QW. Cardiovascular outcomes of liraglutide in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Med.* 2019;98(46):e17860. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017860>
- [13] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Circulation.* 2019;139(17):2022-31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>
- [14] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:8-16. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.014>
- [15] Al Yami MS, Alfayez OM, Alsheikh R. Update in Cardiovascular Safety of Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes. A Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ.* 2018;27(11):1301-09. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.03.018>
- [16] Luo Y, Lu K, Liu G, Wang J, Laurent I, Zhou X. The Effects of Novel Antidiabetic Drugs on Albuminuria in Type 2 Diabetes *Mellitus*: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2018;38(12):1089-108. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0707-4>
- [17] Zhang X, Shao F, Zhu L, Ze Y, Zhu D, Bi Y. Cardiovascular and microvascular outcomes of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials with trial sequential analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19(1):58. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0246-x>
- [18] Wang Q, Liu L, Gao L, Li Q. Cardiovascular safety of GLP-1 receptor agonists for diabetes patients with high cardiovascular risk: A meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:34-42. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.06.009>

- [19] Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105-13. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6)
- [20] Gargiulo P, Savarese G, D'Amore C, De Martino F, Lund LH, Marsico F, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists on macrovascular and microvascular events in type 2 diabetes *mellitus*: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1081-8. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.09.006>
- [21] Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:91. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0260-0>
- [22] Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740-51. <https://doi.org/10.7326/M15-2650>
- [23] Wang T, Wang F, Zhou J, Tang H, Giovenale S. Adverse effects of incretin-based therapies on major cardiovascular and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(8):843-57. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2804>
- [24] Perel C. Insuficiencia cardiaca y diabetes nuevos tratamientos para la diabetes. *Insuf Card* 2018;13(4):155-69.
- [25] Villegas I. ¿Qué tan útiles en la práctica diaria para los nefrólogos son los nuevos antidiabéticos con protección cardiovascular? *Rev Col Nefrol.* 2017;4(1) <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.4.1.265>
- [26] Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34(1):0-138. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12369>