

Los arGLP-1: una oportunidad para el tratamiento del riesgo cardiometabólico

JOSÉ PABLO MIRAMONTES GONZÁLEZ

Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid). Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.
Instituto de investigaciones biomédicas de Salamanca-IBSAL.

Resumen

Desde el diagnóstico, la DM2 implica un abordaje integral que obliga al despistaje de los factores de riesgo vascular. Las guías de práctica clínica de las distintas sociedades científicas recomiendan el uso de fármacos que hayan demostrado beneficio sobre los factores de riesgo vascular. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se han mostrado como fármacos de elección para la consecución de los objetivos metabólicos en los pacientes con sobrepeso y obesidad.

Palabras clave: arGLP-1, riesgo cardiometabólico, objetivos metabólicos, semaglutida.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados, además de una pandemia mundial por su elevada incidencia que no ha parado de crecer en las últimas décadas¹. Desde el diagnóstico, la DM2 implica un abordaje integral que obliga al despistaje de otros factores de riesgo vascular (FRCV). En torno al 90 % de las personas diagnosticadas de DM2 tienen dos o más comorbilidades, siendo las más frecuentes el sobrepeso, la obesidad, la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia. Lo que lleva en muchos casos a que presenten complicaciones cardiovasculares o enfermedad renal crónica (ERC) en el momento del diagnóstico². Las personas con DM2 tienen entre dos y cuatro veces más riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en comparación con las personas que no tienen DM2, y estas complicaciones aparecen de forma más precoz³. Es por ello que un buen control glucémico, asociado al control de los FRCV, disminuye la probabilidad de aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares y evita la progresión de las complicaciones^{4,5}, como se demostró en el estudio Steno. Sin embargo, a pesar de que sabemos del beneficio de un buen control glucémico y del resto de los FRCV, se estima que un 30-50 % de los pacientes no alcanzan sus objetivos de control glucémico^{6,7}.

En los últimos años se ha asistido a un cambio de paradigma en el abordaje de la DM2 y, de forma conjunta,

hemos asistido a un incremento del arsenal terapéutico. Actualmente el abordaje se centra en un enfoque integral, individualizado y multifactorial, que debe ir más allá del control glucémico, como único objetivo de control. En el abandono de la glucocentricidad ha ganado peso la valoración de las comorbilidades de cada paciente, priorizar la pérdida ponderal y evitar efectos menos deseados como son las hipoglucemias. Las guías de práctica clínica de las distintas sociedades científicas recomiendan el uso de fármacos que hayan demostrado beneficio sobre estos factores de riesgo^{8,9}, es por ello que han priorizado en el tratamiento de la DM2 a los agentes antihiper glucemiantes con beneficio CV demostrado en ensayos clínicos aleatorizados: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y/o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), especialmente en pacientes con ECV^{10,11}.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1)

El GLP-1 es una hormona incretina, secretada en las células L enteroendocrinas, la mayoría de las cuales están ubicadas en el íleon distal y en el colon¹². El principal estímulo para la secreción intestinal de GLP-1 es la ingestión de nutrientes. Entre las acciones de GLP-1 está la capacidad para reducir la hiperglucemia al estimular la secreción de insulina, inhibir la secreción de glucagón, reducir la producción

de glucosa hepática, disminuir el vaciamiento gástrico y, posiblemente, aumentar el crecimiento y la diferenciación de células beta pancreáticas¹³.

Estas acciones han contribuido a que los arGLP-1 sean uno de los tratamientos cada vez más utilizados en los pacientes con DM2, sobre todo en aquellos en los que el sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²) está presente como comorbilidad importante, pues mejoran el control glucémico por su efecto incretínico, inducen pérdida ponderal por su efecto anorexigénico a nivel central y el retraso del vaciamiento gástrico, con bajo riesgo de hipoglucemias y con beneficio sobre otros FRCV, como la HTA o el perfil lipídico¹⁴.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) se han mostrado como fármacos de elección para la consecución de estos objetivos metabólicos en los pacientes con sobrepeso y obesidad.

Las distintas moléculas se clasifican según su estructura química en: arGLP-1 derivados de la exendina-4 (lixisenatida, exenatida y exenatida de liberación prolongada [LAR]) y análogos del GLP-1 humano (liraglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida sc [subcutánea])¹⁵. Lixisenatida, exenatida y liraglutida son de administración diaria, mientras que exenatida LAR, dulaglutida, albiglutida (actualmente retirado del mercado) y semaglutida sc, son de administración semanal.

Semaglutida es el último arGLP-1 aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de la DM2. Cuenta con diversas modificaciones en la molécula que permiten una mayor afinidad por la albúmina y una degradación plasmática más lenta¹⁶. Recientemente aprobada por FDA y EMA, y pendiente de comercializar en España, tenemos la versión diaria de semaglutida oral, primer arGLP-1 de administración oral para el tratamiento de la DM2.

Seguridad cardiovascular y aspectos cardiometabólicos de los arGLP-1 en diabetes mellitus tipo 2

El primer aspecto a destacar de esta familia de péptidos es la baja frecuencia de hipoglucemia debido a su modo de acción dependiente de la glucosa¹³. Los episodios adversos más frecuentemente asociados son los gastrointestinales, como diarrea, náuseas y vómitos.

Se han publicado numerosos estudios de seguridad CV. Todos los estudios de seguridad CV con arGLP-1 han sido homogéneos en demostrar no inferioridad, pero no todos aportaron superioridad. Algunos de ellos no demostraron reducción del objetivo primario compuesto de muerte CV, IAM o ictus no mortal. Los más importantes son los estudios centrados en dulaglutida, semaglutida sc y liraglutida.

El estudio LEADER¹⁷ evaluó el efecto de liraglutida en 9.340 pacientes con DM2 y alto riesgo CV, el 81,3 % de estos pacientes presentaba ECV o enfermedad renal crónica (ERC). El objetivo principal fue el tiempo hasta la muerte CV, el IAM no mortal y el accidente cerebrovascular (ACV) no mortal. A los 3,8 años de seguimiento, liraglutida disminuyó el objetivo primario en un 13 % (número de pacientes que es necesario tratar [NNT] = 55). La reducción de la mortalidad CV fue del 22 % (NNT = 79) y la de la mortalidad por todas las causas, del 15 % (NNT = 71). Liraglutida es el primer arGLP-1 que ha demostrado reducción de la mortalidad CV y por cualquier causa en pacientes con DM2.

REWIND¹⁸ fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 9.901 adultos con una duración media de la DM2 de 10,5 años; se diseñó para evaluar la seguridad CV de dulaglutida asociada al tratamiento estándar. El 31 % de los pacientes incluidos tenían antecedente de ECV. El resultado primario fue el criterio de valoración compuesto de IAM no mortal, ACV no mortal o muerte por causa CV (incluidas las causas desconocidas). El resultado compuesto primario ocurrió en 594 pacientes (12,0 %) en el grupo de dulaglutida y en 663 pacientes (13,4 %) en el grupo placebo, para una reducción del riesgo de 0,88 (IC del 95 %, 0,79-0,99; $p = 0,026$), con un seguimiento medio de 5,4 años y fue consistente en todos los subgrupos. El resultado microvascular compuesto se produjo en el 17,1 % de los participantes en el grupo de dulaglutida y en el 19,6 % de los del grupo placebo (HR: 0,85; IC del 95 %: 0,77-0,93; $p = 0,0004$).

Semaglutida subcutánea se evaluó en eficacia y seguridad en numerosos estudios, uno de ellos el SUSTAIN 6¹⁹, un ensayo de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de 3.297 pacientes, que estudió los efectos de una dosis semanal de 0,5 o 1 mg ($n = 1.648$) o placebo ($n = 1.649$). El tiempo medio de seguimiento fue de 109 semanas. Los criterios de ingreso incluyeron pacientes con DM2 y una HbA_{1c} ≥ 7 %, edad mayor de 50 años, con ECV establecida, IC crónica o, al menos, ERC en

etapa 3 o edad mayor de 60 años con al menos un FRCV. El objetivo primario compuesto fue muerte por causa CV, IAM o ictus no mortal, es decir, MACE (en inglés: episodios CV mayores). El resultado compuesto primario de MACE se observó en 108 de 1.648 pacientes (6,6 %) y en 146 de 1.649 pacientes (8,9 %) en los grupos de semaglutida sc y placebo, respectivamente (HR: 0,74; IC del 95 %: 0,58-0,95; $p < 0,001$ para la no inferioridad; $p = 0,02$ para la superioridad). Estos resultados del ensayo SUSTAIN 6 confirmaron la no inferioridad de semaglutida sc respecto a placebo, con una reducción significativa del 26 % en el resultado primario de muerte CV, IAM no fatal o ACV no mortal. Hay que destacar que el NNT para prevenir una muerte CV, un IAM no mortal o un ACV no fatal fue de 45 sujetos durante dos años. En conclusión, la reducción del riesgo CV lograda por semaglutida sc en el objetivo primario compuesto y en cada uno de sus componentes frente a placebo observada en el ensayo SUSTAIN 6 fue consistente tanto en varones como en mujeres, aunque numéricamente hubo menos MACE en mujeres que en varones.

Semaglutida oral se evaluó en el estudio PIONEER 6²⁰, fue un estudio de precomercialización que se diseñó para evaluar la seguridad CV de semaglutida oral en comparación con placebo, en una población de pacientes con DM2 y alto riesgo CV. El tiempo medio del estudio fue de 15,9 meses, la edad media de los pacientes fue de 66 años y el 84,7 % de ellos tenían más de 50 años, ECV o ERC. El 82 % de los pacientes toleró la dosis máxima de semaglutida sc (14 mg). El objetivo primario fue la no inferioridad en el objetivo primario de muerte CV, IAM o ACV no mortal. Los episodios CV adversos mayores ocurrieron en 61 de 1.591 pacientes (3,8 %) en el grupo semaglutida oral y en 76 de 1.592 pacientes (4,8 %) en el grupo placebo (HR: 0,79; IC del 95 %: 0,57-1,11; $p < 0,001$ para no inferioridad), en el análisis de superioridad, la reducción del objetivo primario con semaglutida sc fue de un 21 %, no alcanzó significación estadística ($p = 0,17$). Los resultados para los componentes del resultado primario fueron: muerte por causa CV, 15 de 1.591 pacientes (0,9 %) en el grupo semaglutida oral y 30 de 1.592 pacientes (1,9 %) en el grupo placebo (HR: 0,49; IC del 95 %: 0,27-0,92); IAM no mortal, 37 de 1.591 pacientes (2,3 %) y 31 de 1.592 pacientes (1,9 %), respectivamente (HR: 1,18; IC del 95 %: 0,73-1,90), e ictus no mortal, 12 de 1.591 pacientes (0,8 %) y 16 de 1.592 pacientes (1,0 %), respectivamente (HR: 0,74; IC del 95 %: 0,35-1,57). La muerte por cualquier causa ocurrió en 23 de 1.591 pacientes (1,4 %) en el grupo semaglutida oral y en 45 de 1.592

pacientes (2,8 %) en el grupo placebo (HR: 0,51; IC del 95 %: 0,31-0,84). PIONEER 6 tuvo una duración relativamente corta de seguimiento, 16 meses. Está diseñado y en marcha un estudio de seguridad cardiovascular poscomercialización para semaglutida oral, el estudio SOUL, con más de 9.000 pacientes y con el objetivo de demostrar seguridad y beneficio cardiovascular.

Podemos decir que todos estos estudios nos llevan a concluir que el efecto de los arGLP-1 está asociado con una reducción eficaz de la glucosa, pérdida de peso y bajo riesgo de hipoglucemia¹³. Su comportamiento CV es bueno, pero variable según las moléculas. Probablemente se deba a la modificación de los factores de riesgo acompañantes, es decir, reducir moderadamente la presión arterial sistólica (PAS), las concentraciones de lípidos en sangre, mejorar la isquemia, la función endotelial, la función cardíaca y las propiedades antiinflamatorias, entre otras acciones no del todo esclarecidas¹³. Todos estos resultados y acciones han llevado a su posicionamiento como fármacos de elección en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con sobrepeso.

Semaglutida

La molécula de semaglutida sc estructuralmente cuenta con tres modificaciones principales en comparación con el GLP-1 nativo, su homología con respecto a este es mayor del 94 %. Estas modificaciones están encaminadas a aumentar su vida media mediante modificaciones en su molécula, como la adición de un ácido graso, modificaciones que podemos ver en otras moléculas como es el caso de liraglutida. Los análogos del GLP-1 se metabolizan en tejidos diana por la vía común de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación. Están protegidos del aclaramiento renal por su gran tamaño molecular o por su unión no covalente a la albúmina. Debido a su similitud estructural con el GLP-1 nativo, su inmunogenicidad es baja.

La dosificación semanal de semaglutida sc se estableció en condiciones preclínicas y estudios farmacocinéticos en adultos con DM2²⁰. La vida media de semaglutida sc es de aproximadamente siete días²¹. La exposición de semaglutida sc es similar para los individuos con o sin insuficiencia renal o hepática²²⁻²⁵. Semaglutida sc, como el resto de análogos de GLP-1 humano, no se metaboliza ni excreta de forma significativa en ningún órgano, sino que sufre metabolismo *in situ* en diversos tejidos por la vía de catabolismo de las grandes proteínas²²⁻²⁵.

Eficacia clínica de semaglutida

El desarrollo clínico sobre la eficacia y seguridad de semaglutida sc se llevó a cabo a través del programa de ensayos clínicos SUSTAIN, que incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados controlados (SUSTAIN 1 al 5), que compararon semaglutida sc con placebo (como monoterapia o complemento a la insulina basal) o con los fármacos antihiperglucemiantes sitagliptina, exenatida de liberación prolongada e insulina glargina²⁰⁻²⁴. Los resultados mostraron superioridad de semaglutida sc en eficacia del control glucémico y pérdida de peso frente a todos los comparadores²⁰⁻²⁴. Logra descensos de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que oscilan entre el 1,5 y el 1,8 %, dependiendo de la dosis de semaglutida sc utilizada (0,5/1 mg)²⁰⁻²⁵, y logra alcanzar el objetivo de HbA_{1c} < 7 % en el 72-79 % de los pacientes y de HbA_{1c} < 6,5 % en el 47-66 %²⁰⁻²⁵.

En cuanto a la eficacia de semaglutida sc, las reducciones de HbA_{1c} y de peso con semaglutida sc demuestran ser superiores a las logradas con otros arGLP-1²⁵. Con semaglutida sc, más sujetos lograron el objetivo compuesto de una HbA_{1c} < 7,0 % sin hipoglucemia grave o confirmada y sin aumento de peso frente a placebo y frente a los comparadores activos²⁰⁻²⁵. Semaglutida sc 0,5 y 1,0 mg proporcionó mayor reducción de peso frente a placebo y los comparadores activos en los ensayos SUSTAIN 1-5, y logró reducciones de peso corporal ≥ 5 % en un porcentaje de pacientes entre el 45 y el 66 %²⁰⁻²⁵.

El ensayo SUSTAIN 7²⁵ realizó una comparación directa de semaglutida sc frente a dulaglutida durante 40 semanas entre diferentes dosis de semaglutida sc frente a dulaglutida, partiendo de una media de HbA_{1c} de 8,2 %; los resultados han demostrado un mejor control glucémico (un descenso de HbA_{1c} del 0,4 % mayor en el caso de semaglutida sc 1 mg frente a dulaglutida 1,5 mg) y reducción de peso en los pacientes tratados con semaglutida sc (el 27 % de los pacientes tratados con semaglutida sc 1 mg lograban descensos de peso ≥ 10 % frente al 8 % de los pacientes tratados con dulaglutida 1,5 mg), ambos resultados alcanzaron la significación estadística.

Los resultados del ensayo clínico SUSTAIN 8, en el que se compara semaglutida sc frente al iSGLT-2 canagliflozina, demostraron que semaglutida sc 1 mg

semanal fue superior a la dosis diaria de canagliflozina 300 mg en la reducción de la HbA_{1c} y el peso corporal en pacientes con DM2 no controlados con metformina²⁶. En pacientes que estén ya en tratamiento con un iSGLT-2 en los que la pérdida de peso sea una prioridad, se plantea la asociación de un arGLP-1⁹⁻¹¹. El beneficio relativo de semaglutida sc parece producirse más tardíamente si lo comparamos con los estudios de seguridad CV de los iSGLT-2, posiblemente por un mecanismo aterotrombótico, en lugar del posible efecto hemodinámico (más precoz) de los iSGLT-2.

Estudios previos han demostrado la eficacia y seguridad de otros arGLP-1 (exenatida LAR y dulaglutida) en combinación con iSGLT-2^{40,41}. En el estudio SUSTAIN 9 se confirma también la eficacia y seguridad de semaglutida sc frente a placebo en pacientes en tratamiento previo con un iSGLT-2, con una disminución de la HbA_{1c} del 1,4 % y una pérdida de 3,8 kg de peso²⁷.

Semaglutida vía oral

Semaglutida oral es el primer arGLP-1 oral. Su aprobación está basada en los resultados de los ensayos clínicos del programa PIONEER, que consta de ocho ensayos clínicos donde se compara la eficacia y seguridad de semaglutida oral respecto a placebo, a un iSGLT-2, a otro arGLP-1, a un inhibidor de la DPP-4 y como complemento a la insulina. El programa también investigó la eficacia y la seguridad de la semaglutida en pacientes con insuficiencia renal moderada así como su seguridad cardiovascular²⁸⁻³⁶.

Semaglutida oral, tras 52 semanas, ha demostrado reducciones en la HbA_{1c} estadísticamente significativas *versus* sitagliptina, empagliflozina y liraglutida, además de una reducción de peso superior a los 4,3 kilos³²⁻³⁸. A través del programa PIONEER, semaglutida oral ha demostrado un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable, en el que el efecto adverso más común ha sido la náusea de intensidad leve a moderada que desaparece progresivamente²⁸⁻³⁶.

Organismos reguladores como FDA y EMA han concedido la autorización de comercialización a semaglutida oral para el tratamiento de pacientes adultos DM2, como complemento a la dieta y el ejercicio, ya está comercializado en los EE. UU.

Bibliografía

1. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603-58.
2. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:1243-52.
3. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. 1990;263:2893-8.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:40512.
5. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al; Look AHEAD Research Group. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481-6.
6. Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:137-48.
7. Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV. Achievement of glycated hemoglobin goals in the US remains unchanged through 2014. *Diabetes Ther*. 2017;8:863-73.
8. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61:2461-98.
9. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:611-24.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42 Suppl 1.
11. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61:2461-8.
12. Gareth E. Lim1 and, Patricia L. Brubaker12. Glucagon-Like Peptide 1 Secretion by the L-Cell. *Diabetes*. Diciembre de 2006;vol. 55 no. Supplement 2 S70-S77.
13. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:203-16.
14. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:390-403.
15. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3070.
16. Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and clinical implications of semaglutide: a new glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1529-38.
17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
18. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-30.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
20. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. [Epub ahead of print].
21. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41:258-66.
22. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletic M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): A randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:355-66.
23. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, De la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomised, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:2291-301.
24. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:251-60.
25. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): A 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:341-54.
26. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarra A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:275-86.

27. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, Le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:834-44.
28. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:356-67.
29. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, Jeppesen OK, Christiansen E, Hertz CL, Haluzik M; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019 Sep;42(9):1724-1732. doi: 10.2337/dc19-0749.
30. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya E; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide versus Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019 Dec;42(12):2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883.
31. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, Serusclat P, Violante R, Watada H, Davies M; PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults with Type 2 Diabetes Uncontrolled with Metformin Alone or with Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Apr 16;321(15):1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942.
32. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. Epub 2019 Jun 8. Erratum in: *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):e1.
33. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, Pratley R, Sathyapalan T, Desouza C; PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul;7(7):515-527. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30192-5. Epub 2019 Jun 9. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):e21.
34. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, Wallenstein SOR, Buse JB; PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul;7(7):528-539. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30194-9. Epub 2019 Jun 9. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):e21.
35. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, Pedersen KB, Tarp-Johansen MJ, Araki E; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide versus Placebo Added to Insulin with or without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care.* 2019 Dec;42(12):2262-2271. doi: 10.2337/dc19-0898.
36. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):841-851.