



MEDIKUNTZA  
ETA ERIZAJINTZA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE MEDICINA  
Y ENFERMERÍA

**50**  
URTE  
AÑOS

---

Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

---

# **Estudio observacional de efectividad del tratamiento con el agonista del receptor de GLP1 dulaglutida en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2**

Estudio en vida real en consultas de endocrinología

Autora:  
Sofia Aguerre Ibazeta  
Directora:  
Amelia Oleaga Alday

© 2020, Sofia Aguerre Ibazeta

---

Leioa, 9 de abril de 2020

---

## RESUMEN

Dulaglutida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) utilizado en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 que ha mostrado ser eficaz en la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y del peso con un alto grado de seguridad.

El objetivo de este estudio observacional retrospectivo es evaluar la efectividad y seguridad del uso de dulaglutida 1.5 mg semanal en la práctica clínica habitual en pacientes con DM 2 de la OSI Bilbao-Basurto tratados en consulta de endocrinología desde su comercialización en diciembre de 2015. Se evaluó su efecto sobre el peso, IMC, HbA1c, glucemia en ayunas, parámetros del perfil lipídico y de función renal con puntos de control cada 6 meses durante un periodo máximo de 48 meses. Se valoró la seguridad del fármaco analizando la frecuencia de hipoglucemias y también se cuantificó la tasa de abandono y su causa. Los resultados obtenidos se compararon con los publicados en los ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios observacionales.

Se incluyeron 208 pacientes con una edad media de 62 años, un IMC de 35.7 kg/m<sup>2</sup> y una HbA1c de 8.48%. Los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa de HbA1c de -0.95% y una disminución de peso medio de -4.63 kg a los 24 meses. El efecto del fármaco fue menor en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con otro arGLP1 y en los pacientes insulinizados. Las hipoglucemias fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento (7.2%). La tasa de suspensión de tratamiento fue del 31.2% siendo la falta de eficacia la causa más frecuente de abandono.

Los resultados de este estudio demuestran la efectividad y seguridad del tratamiento con dulaglutida semanal y son acordes con otros estudios multicéntricos realizados en condiciones de práctica clínica habitual.

## ABSTRACT

Dulaglutide is an agonist of glucagon-like peptide type 1 receptor (arGLP1) used in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus that has been shown to be effective in reducing glycated hemoglobin (HbA1c) and weight with a high degree of security.

The objective of this retrospective observational study is to evaluate the effectiveness and safety of using weekly 1.5mg dulaglutide in routine clinical practice in patients with DM 2 of the OSI Bilbao-Basurto, treated in endocrinology consultation since its commercialization in December 2015. Its effect on weight, BMI, HbA1c, fasting blood glucose, lipid profile and renal function was evaluated with checkpoints every 6 months for a maximum period of 48 months. The safety of the drug was assessed by analyzing the frequency of hypoglycemia and the dropout rate and its cause were also quantified. The results obtained were compared with those published in randomized clinical trials and other observational studies.

In the present study 208 patients were included with a mean age of 62 years, a BMI of 35.7 kg/m<sup>2</sup> and an HbA1c of 8.48 mg/dl. The results showed a statistically significant reduction in HbA1c of -0.95% and a decrease in mean weight of -4.63 kg at 24 months of follow-up. The effect of the drug was lower in patients who had received previous treatment with another arGLP1 and those who were previously on insulin. Hypoglycemia was more frequent in the first 6 months of treatment (7.2%). The treatment discontinuation rate was 31.2%, with lack of efficacy being the most frequent cause of withdrawal.

The results of this study demonstrate the effectiveness and safety of weekly Dulaglutide and are consistent with other multicenter studies carried out under conditions of routine clinical practice.

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
1.1.	TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 .....	1
1.1.1.	Agonistas del receptor de GLP1 .....	3
2.	OBJETIVOS .....	6
2.1.	OBJETIVO PRINCIPAL .....	6
2.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	6
3.	MÉTODOS .....	7
3.1.	DISEÑO .....	7
3.2.	POBLACIÓN A ESTUDIO .....	7
3.2.1	Criterios de inclusión del estudio.....	7
3.2.2.	Criterios de exclusión del estudio .....	8
3.2.3.	Criterios de salida.....	8
3.3.	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES .....	8
3.4.	TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....	9
3.5.	FUENTES DE INFORMACIÓN .....	9
4.	RESULTADOS.....	10
4.1.	EVOLUCIÓN DEL PESO, IMC, HbA1c Y GLUCEMIA EN AYUNAS .	11
4.2.	RESULTADOS EN BASE AL USO PREVIO DE ARGLP1 .....	14
4.2.1.	Peso .....	14
4.2.2.	HbA1c .....	15
4.3.	RESULTADOS EN BASE AL TRATAMIENTO CON INSULINA .....	15
4.3.1.	Peso .....	15
4.3.2.	HbA1c .....	16
4.4.	RESULTADOS EN FUNCIÓN DE IMC Y HBA1C INICIAL .....	17
4.5.	TRATAMIENTO CON OTROS ANTIDIABÉTICOS .....	17
4.6.	PERFIL LIPÍDICO, CREATININA, GFR y COCIENTE ALBÚMINA- CREATININA (A/C).....	17
4.7.	TRATAMIENTO CON ESTATINAS Y ANTIHIPERTENSIVO.....	18
4.8.	EVENTOS CARDIOVASCULARES .....	18
4.9.	HIPOGLUCEMIAS .....	18
4.10.	SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO.....	19

4.10.1. Suspensión de dulaglutida en base al tratamiento previo con arGLP1 ..	20
5. DISCUSIÓN .....	20
6. CONCLUSIONES .....	25
7. BIBLIOGRAFÍA .....	26

## 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no la utiliza eficazmente. Esta enfermedad puede dar lugar a una serie de complicaciones crónicas, siendo una causa importante de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores.<sup>1</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico crónico con una prevalencia creciente en todo el mundo.<sup>2</sup> La IDF (International Diabetes Federation) calcula que hoy en día el 9.3% de los adultos de entre 20 y 79 años (463 millones de personas) viven con diabetes. Se estima que en el 2030 esta cifra será de 578 millones de adultos y de 700 millones en 2045.<sup>3</sup> Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.

En España, se estimó en 2016 que la prevalencia total de DM en adultos ajustados por edad y sexo en una muestra representativa de la población fue de 13.8%, de los cuales aproximadamente la mitad (6.0%) tenía diabetes no diagnosticada y, considerando la población española, el número de pacientes con diabetes diagnosticada (tratada o no tratada con medicamentos) pudo estimarse en más de 3.6 millones de personas.<sup>2</sup>

### 1.1. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A pesar de los recientes avances que han ampliado las opciones terapéuticas disponibles, lograr y mantener el control glucémico en pacientes con DM2 sigue siendo un gran desafío para los médicos.<sup>4</sup>

Para evitar o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares se recomienda seguir un control glucémico estricto desde las primeras fases del tratamiento de la diabetes.<sup>5</sup> Se tiene como objetivo óptimo conseguir cifras de HbA1c <7% lo que supone conseguir valores de glucemia pre-prandial 80-130 mg/dl y postprandial (es decir, 2h tras inicio de la ingesta) <180 mg/dl.<sup>6</sup> En el caso de aparición de efectos adversos, especialmente el riesgo de hipoglucemia cuando se busca un control más intensivo, se recomienda considerar un objetivo de HbA1c

menor de 8%; es decir, una glucemia basal inferior a 140 mg/dl y posprandial inferior a 200 mg/dl.<sup>5</sup>

El adecuado tratamiento de la DM2 incluye la alimentación saludable y el ejercicio (150 min/semana repartidos en tres días a la semana) como pilares básicos.<sup>6</sup> En algunos casos el objetivo de control puede conseguirse únicamente con modificaciones del estilo de vida pero como este planteamiento no siempre es eficaz, se aconseja asociar metformina de forma concomitante desde el diagnóstico de la enfermedad, exceptuando los casos en los que exista alguna contraindicación.<sup>5</sup>

Según las recomendaciones de las principales sociedades científicas, a la hora de seleccionar un fármaco antidiabético para un paciente con DM2 hay que tener en cuenta los siguientes aspectos: existencia de comorbilidades importantes, como enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) e indicadores/factores de alto riesgo de ECVA, enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia cardíaca (IC), riesgo de hipoglucemia, efecto sobre el peso, efectos secundarios, coste y preferencias del paciente.<sup>7</sup>

Existen varios grupos terapéuticos para el tratamiento de la DM2. En caso de no poder usar metformina se aconseja optar por otros fármacos disponibles como, agonistas del receptor de GLP1 (arGLP1), inhibidores de SGLT2 (iSGLT2), inhibidores de DPP4 (iDPP4), glitazonas o sulfonilureas de última generación según las características del paciente (atendiendo a los aspectos mencionados anteriormente).<sup>7</sup>

Las alteraciones en mecanismos y órganos diversos producidos por la DM2 hacen que la necesidad y conveniencia de un tratamiento combinado sean casi universales a lo largo de la historia natural de la misma.<sup>5</sup> Con cada nuevo antidiabético no insulínico que se combina con metformina se consigue reducir el nivel de HbA1c entre un 0,7 y 1,0%, y si después de 3 meses no se alcanza el objetivo, se debe valorar la posibilidad de combinar cualquiera de las siguientes opciones: arGLP1, iSGLT2, iDPP4, glitazonas, sulfonilureas de última generación e insulina.<sup>7</sup>

Debido a los resultados de los ensayos clínicos de eventos cardiovasculares realizados en los últimos años, una de las novedades en las guías es que ante ECVA

o factores de riesgo alto para ECVA, ERC e IC, recomiendan el uso de arGLP1 (liraglutida, dulaglutida y semaglutida) y/o de iSGLT2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) que hayan demostrado cardio y/o nefroprotección e independientemente del valor de HbA1c.

- Si predomina la ECVA establecida o hay indicadores de alto riesgo CV (edad mayor de 55 años con hipertrofia ventrículo izquierdo, o estenosis coronaria, o carotídea o de arterias de extremidad inferior mayor del 50%), se recomienda usar preferentemente arGLP1 con demostrado beneficio CV o iSGLT2 con demostrado beneficio CV (si lo permite el filtrado glomerular).
- Si predomina ERC o IC:
  - ERC: específicamente FGe 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o cociente albúmina-creatinina en orina > de 30 mg/g (particularmente si es > de 300 mg/g).
  - IC: particularmente con fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 45%).

Se recomienda usar preferentemente iSGLT2 con evidencia sobre reducción de IC y de progresión de ERC (si lo permite el FGe). Si los iSGLT2 no son tolerados o están contraindicados o el FGe no lo permite, se aconseja arGLP1 con demostrado beneficio CV.<sup>7</sup>

### 1.1.1. Agonistas del receptor de GLP1

Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (arGLP1) son un grupo farmacológico que se está utilizando cada vez más para el tratamiento de la DM2.<sup>8</sup> El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) es una hormona incretina secretada por las células “L” del íleon que, a través del efecto sobre el páncreas, estimula la secreción de insulina y suprime la secreción de glucagón en relación a la ingesta. Además, retrasa el vaciado gástrico y causa saciedad debido a su acción indirectamente sobre el hipotálamo.<sup>9</sup> De este modo, los arGLP1 actúan provocando una reducción del peso y disminuyendo las cifras de HbA1c en un 1,0% de los valores basales con un riesgo de hipoglucemia menor que con sulfonilurea e insulina.<sup>8,10</sup>

Existen en el mercado varias sustancias de este grupo farmacológico, sin embargo, se han descrito diferencias clínicamente significativas al comparar diferentes fármacos siendo liraglutida y las terapias semanales (exenatida LAR, dulaglutida y semaglutida) las que tienen mayor efecto sobre el peso y la reducción de glucosa, en comparación con los de administración diaria, exenatida y lixisenatida.<sup>8</sup>

Cabe mencionar que los arGLP1 también mejoran varios factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, especialmente las cifras de presión arterial, el perfil lipídico posprandial, la disfunción endotelial, los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo.<sup>11</sup>

Según los resultados del estudio REWIND de riesgo cardiovascular, dulaglutida podría considerarse para el manejo del control glucémico en personas con DM2 de mediana edad y mayores ( $\geq 50$  años) con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, etc.). El estudio REWIND también ha mostrado una disminución de los eventos cardiovasculares (MACE: Muerte cardiovascular + Infarto no fatal + ictus no fatal) de forma significativa respecto al tratamiento estándar de la Diabetes, en una población de riesgo vascular bajo. Además, plantea la posibilidad de que los arGLP1 tengan un mayor efecto sobre el accidente cerebrovascular que sobre el infarto de miocardio y apoya el efecto protector de dulaglutida sobre la función renal reflejada en otros ensayos clínicos.<sup>12</sup>

Dulaglutida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) cuya eficacia clínica se basa en la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la reducción del peso con un alto grado de seguridad.<sup>9,13</sup> Está compuesta por dos moléculas-GLP1 humanas modificadas covalentemente unidas a una molécula IgG4 de cadena pesada. Tiene una vida media de 5 días y se administra subcutáneamente.<sup>12</sup>

Este fármaco se comercializó en España en diciembre de 2015 en dos formas de presentación: 0,75 mg y 1,5 mg, con una fórmula que permite la administración semanal, lo que favorece una mayor adherencia terapéutica, en comparación con otros fármacos de administración diaria.<sup>9</sup>

Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, vómitos y diarrea, que van del 7% al 21% de los pacientes. Los resultados de los ensayos clínicos en fase 3 del programa AWARD (Evaluación de la administración semanal de LY2189265 en Diabetes) mostraron que la incidencia de interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% para la presentación de 0,75 mg y de 8,4% para la presentación de 1,5 mg; siendo las náuseas la causa más frecuente reportada en las primeras 6 semanas.<sup>9</sup>

En el contexto de la práctica clínica real en España, el uso más frecuente de los arGLP-1 es en combinación con un ADO, seguido de la asociación con insulina basal. Dentro de la combinación con ADOs, los AR-GLP-1 se asocian más frecuentemente con metformina, seguido de sulfonilureas e iSGLT-2.<sup>14</sup>

Estos medicamentos se usan con frecuencia en pacientes relativamente jóvenes que no han alcanzado los objetivos terapéuticos con otras combinaciones de tratamientos aproximadamente una década después del diagnóstico y que tienen un IMC relativamente alto. Esto último podría explicarse por la limitación de la financiación en España a pacientes con un umbral mínimo de IMC (> 30 en la mayoría de las regiones, > 35 en algunas).<sup>2</sup>

Para que un medicamento sea efectivo, los pacientes deben adherirse y persistir con la terapia, ya que estudios previos han demostrado una asociación entre una mayor adherencia y persistencia con una mejor evolución clínica y una reducción de costos asociados a la atención médica.<sup>4</sup>

Los arGLP-1 tienen diferencias importantes en el régimen de dosificación y en las características del dispositivo de administración, como la necesidad de rehidratación, los dispositivos de dosis única versus dispositivos multidosis, el manejo de aguja y el tamaño de aguja. Estas diferencias en el perfil de arGLP-1 pueden desempeñar un papel importante en la adherencia al tratamiento, la persistencia y eventualmente en la efectividad.

Se ha visto que dulaglutida presenta una mayor adherencia y persistencia en comparación con liraglutida o exenatida administradas una vez por semana siendo éstas características relevantes al elegir un tratamiento con arGLP1. Por otro lado, cabe mencionar que la reducción de los valores de HbA1c con arGLP1 de acción

prolongada en la vida real es aproximadamente la mitad de la observada en ensayos clínicos aleatorizados. Aproximadamente el 75% de esa diferencia se atribuye a una mala adherencia.<sup>15</sup>

Por lo tanto, las decisiones de los pacientes y de los profesionales a cerca del tratamiento con arGLP1 tienen que tener en cuenta el coste, la dosificación, la preferencia del dispositivo y la tolerabilidad; lo que en última instancia facilita la atención centrada en el paciente.<sup>16</sup>

Hasta la fecha existen pocos estudios del uso de dulaglutida en la práctica clínica habitual, siendo un aspecto importante para evaluar su efectividad y comparar con los resultados obtenidos en los ensayos clínicos controlados.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad del uso del agonista del receptor del GLP1 dulaglutida 1.5 mg semanal en la práctica clínica habitual en pacientes con DM2 de la OSI Bilbao-Basurto tratados en consulta de endocrinología desde su comercialización en diciembre de 2015 y comparar los resultados con los publicados en los ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios observacionales.

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Valorar la efectividad en el control metabólico evaluando los niveles de peso, IMC, HbA1c y glucemia en ayunas a lo largo del estudio.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Evaluar los efectos sobre el perfil lipídico y sobre la función renal
- Valorar la seguridad del uso del fármaco analizando la incidencia de hipoglucemias
- Cuantificar la tasa de abandono y su causa
- Valorar los resultados de forma separada en base al tratamiento de cada paciente: insulinizados *vs* no insulinizados y uso de arGLP1 previo *vs* pacientes que no usaron arGLP1 previo.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1. DISEÑO**

Estudio observacional retrospectivo realizado en condiciones de práctica clínica habitual en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a quienes se les añade el tratamiento con el agonista del receptor de GLP1 dulaglutida y se evalúa su evolución con puntos de control cada 6 meses durante un periodo máximo de 48 meses.

#### **3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO**

Para llevar a cabo este estudio, se han revisado las historias clínicas de 300 pacientes que están o han estado en tratamiento con dulaglutida desde su comercialización (en diciembre de 2015) y se han incluido un total de 208 pacientes. Se obtuvieron los datos mediante una búsqueda de pacientes a los que se les había prescrito dulaglutida en la base de datos de la farmacia de la OSI Bilbao-Basurto.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité ético de Investigación del centro.

##### **3.2.1 Criterios de inclusión del estudio**

- Edad mayor de 18 años con diagnóstico de DM2
- Inicio del tratamiento con dulaglutida al menos 6 meses antes de la recogida de datos
- Tener al menos dos visitas consecutivas en consultas de endocrinología (la inicial y a los 6 meses aproximadamente)
- Información disponible:
  - En la visita inicial: sexo, edad, año de diagnóstico de DM2, presencia de retinopatía, complicaciones macrovasculares y evento CV previo y uso de arGLP1 previo.
  - En la visita inicial y en las consecutivas: talla, peso, glucemia en ayunas, HbA1c, tratamiento antidiabético, uso de estatinas y tratamiento antihipertensivo además de causas de abandono del tratamiento con dulaglutida y eventos CV tras el inicio del tratamiento.

### **3.2.2. Criterios de exclusión del estudio**

- Pacientes con menos de dos visitas a consulta de endocrinología
- Embarazadas
- Prediabetes u otro tipo de DM

### **3.2.3. Criterios de salida**

- Abandono del tratamiento por propia decisión del paciente
- Retirada del fármaco por reacciones adversas (alteraciones gastrointestinales, reacción cutánea...)
- Falta de respuesta al tratamiento

## **3.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

Los datos que se registraron en la visita inicial fueron sexo, edad, año de diagnóstico de DM2, presencia o ausencia de retinopatía, complicaciones macrovasculares y evento CV previo y uso de arGLP1 previo. Para medir la efectividad del fármaco, en la visita inicial y en las consecutivas, se analizó la evolución de los siguientes parámetros: talla, peso, IMC, glucemia en ayunas, HbA1c, cociente albúmina-creatinina, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, creatinina y GFR. Además se recogieron datos del tratamiento antidiabético concomitante (insulina, metformina, iSGLT2, sulfonilureas, pioglitazona, meglitinida e iDPP4), el tratamiento antihipertensivo y el uso de estatinas. Para valorar la seguridad del fármaco, se midió la frecuencia de hipoglucemias que se definieron como signos y síntomas atribuidos a hipoglucemia y se clasificaron en hipoglucemias semanales, mensuales y ocasionales. Además, se cuantificaron los eventos cardiovasculares (ICTUS, infarto de miocardio, muerte por causa cardiovascular, hospitalización por angina o amputación) tras el inicio del tratamiento y se registraron datos sobre las causas que llevaron a la retirada del tratamiento. Las causas de suspensión del tratamiento se clasificaron en alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), falta de eficacia (al no observar mejoría de la HbA1c o descenso de peso), reacciones cutáneas, decisión propia del paciente, IMC<30 y otras causas.

### 3.4. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 20.0. Para el análisis de las variables cualitativas se exploraron las frecuencias que se expresan en porcentajes (%), y para el de las variables cuantitativas se analizaron las medias y desviación standard.

Para comprobar la bondad de ajuste de la distribución empírica a la normal se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Los resultados analíticos incluyen puntos de control de seguimiento, realizados a los 6, 12, 18, 24, 36 y 48 meses de tratamiento. Debido al pequeño número de pacientes con seguimiento a los 36 y 48 meses, se analizaron los datos hasta 2 años de tratamiento.

Se fijó un intervalo de confianza del 95%, siendo el error *alpha* permitido 0.05 para la significación estadística ( $p < 0.05$ ).

La comparación de medias de las variables cuantitativas se realizó mediante la T de Student, siendo necesario el estudio de variables pareadas en el caso de la HbA1c, el peso, glucemia en ayunas y el BMI. Para las variables cualitativas, se utilizó el test de la  $\chi^2$ .

### 3.5. FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la obtención de información relevante y datos epidemiológicos actuales sobre la diabetes mellitus tipo 2 se utilizó el atlas de la IDF DIABETES ATLAS (Ninth edition 2019) y la página oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En relación al tratamiento recomendado para la DM 2, fueron consultadas las guías de las sociedades científicas (American Diabetes Association, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad española de Diabetes 2019).

Posteriormente se accedió a la plataforma Pubmed, el objetivo fue realizar una búsqueda bibliográfica que se centrara en el tema de estudio: el tratamiento de la DM 2 con agonistas del receptor de GLP 1. Para ello, se introdujeron en el buscador las palabras clave: “*Type 2 Diabetes Mellitus*”, “*GLP 1 receptor agonist treatment*”, “*Dulaglutide*” y “*Real-life experience with Dulaglutide*”.

## 4. RESULTADOS

Se revisaron los datos clínicos correspondientes a 300 pacientes, que habían recibido tratamiento con dulaglutida. De todos ellos, 92 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, por lo que finalmente incluyeron 208 pacientes en el estudio. El tiempo medio de seguimiento fue de 20 meses (6-49 meses). Se analizaron los datos hasta los 24 meses, debido al bajo número de pacientes con mayor tiempo de seguimiento.

En la **Tabla 1** se muestran las características basales de la población estudiada. De los 208 pacientes estudiados 109 fueron hombres (52.4%) y 99 mujeres (47.6%). La media de edad de toda la muestra fue de  $62.57 \pm 9.86$  años y la duración media de la DM2 fue de  $13.14 \pm 7.35$  años. 64 de los pacientes habían utilizado un arGLP1 previo (30.8%).

**Tabla 1. Características de los pacientes en la visita inicial**

Edad (años)	62.57±9.86
Sexo (hombres)	109 (52.4)
Años con DM (años)	13.14±7.35
Peso (kg)	98.08±17.49
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	35.75±5.26
GA (mg/dl)	180.35±63.61
HbA1c (%)	8.48±1.63
Patología previa	
-retinopatía	33 (15.9)
-macroangiopatía	34 (16.3)
-ECV previo	31(14.9)
arGLP1 previo	64 (30.8)
Tratamiento antidiabético	
-Insulina	80 (38.5)
-Unidades de insulina diarias	20.89±32.21
-Metformina	176 (84.6)
-iSGLT2	68 (32.7)
-SU	43 (20.7)
-Pio	4 (1.9)
-Meg	9 (4.3)
-iDPP4	9 (4.3)
Tratamiento antihipertensivo	166 (79.8)
Tratamiento con estatinas	129 (62)

Datos presentados como media muestral± desviación estándar o como n (%). DM: Diabetes Mellitus;IMC: índice de masa corporal; GA: glucemia plasmática en ayunas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; ECV: evento cardiovascular; arGLP1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del transportados sodio-glucosa tipo2; SU: sulfonilureas; Pio: pioglitazona; Meg: meglitinida;iDPP4: inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4.

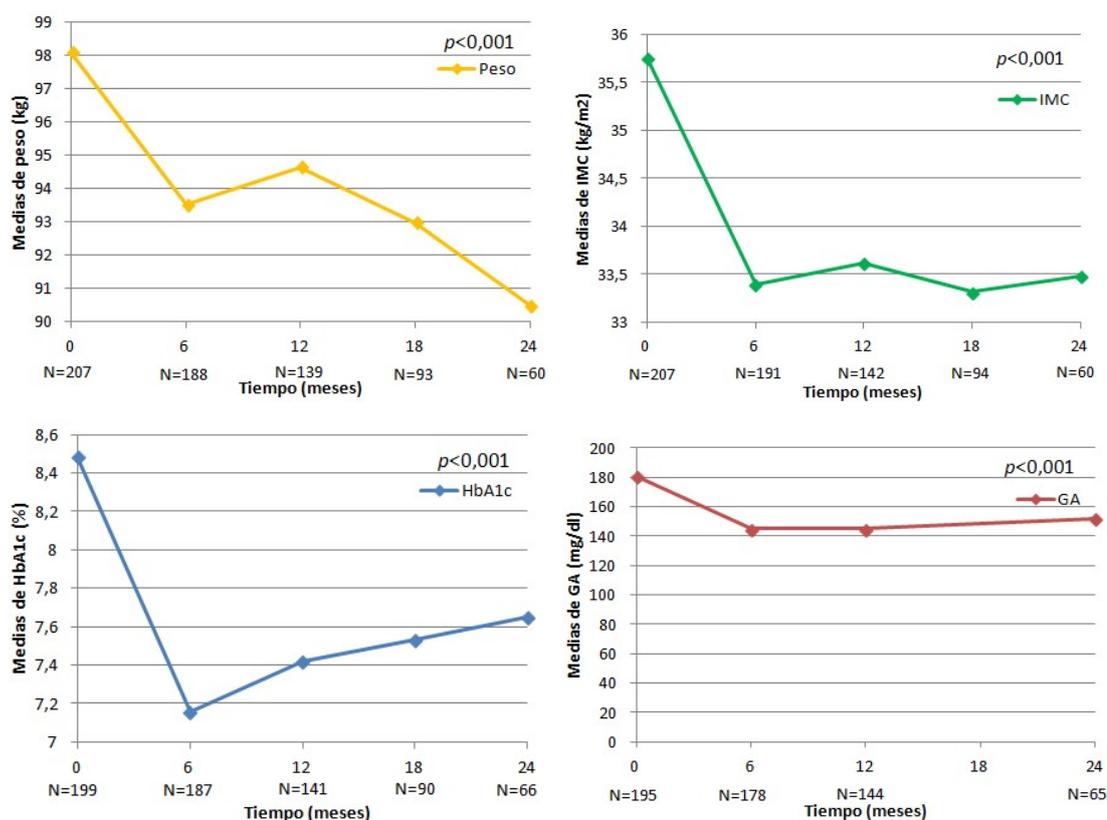
#### 4.1. EVOLUCIÓN DEL PESO, IMC, HbA1c Y GLUCEMIA EN AYUNAS

En la **Tabla 2** y **Figura 1** se muestra la evolución del peso, IMC, HbA1c y glucemia en ayunas (GA) de los pacientes estudiados en cada punto de seguimiento, teniendo en cuenta que el tamaño muestral (N) de cada variable en cada punto de control disminuye, tal y como se muestra en la **Figura 1**.

**Tabla 2. Evolución de las variables peso, IMC, HbA1c y GA de los pacientes estudiados en cada punto de seguimiento.**

	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	<i>p</i>
Peso (kg)	98.08 ± 17.49	93.52±16.09	94.64±17.57	92.98±18.52	90.47±17.88	<0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	35.75±5.26	33.39±6.76	33.62±6.49	33.31±7.19	33.48±4.98	<0.001
HbA1c (%)	8.48±1.63	7.15±1.3	7.42±1.44	7.53±1.55	7.65±1.63	<0.001
GA (mg/dl)	180.35±63.61	144.81±56.82	144.86±61.36		151.75±51.69	<0.001

Datos presentados como media muestral ± desviación estándar. HbA1c: hemoglobina glicosilada; GA: glucemia en ayunas.



**Figura 1. Evolución de las variables peso, IMC, HbA1c y GA de los pacientes estudiados en cada punto de seguimiento.** HbA1c: hemoglobina glicosilada; GA: glucemia en ayunas.

En las **Tablas 3, 4, 5 y 6** y en la **Figura 2** se expresan las reducciones en los valores de peso, IMC, HbA1c y GA a los 6, 12, 18 y 24 meses respecto del valor basal, teniendo en cuenta los pacientes que completaron el periodo en cada caso.

En los pacientes que completaron los 24 meses de tratamiento, se objetivó una reducción de peso progresiva desde el inicio hasta los 24 meses ( $4.63 \pm 8.09$ ;  $p < 0.001$ ). Se observó el mismo comportamiento en el IMC ( $1.73 \pm 2.99 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0.001$ ) (**Tabla 6**).

La HbA1c mostró una disminución de 0.95% (**Figura 2**) estadísticamente significativa desde el valor basal hasta los 24 meses (8.55 % vs 7.59 %;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, la mayor reducción se observó a los 6 meses de tratamiento ( $1.32 \pm 1.53$  %) alcanzándose un valor medio de  $7.16 \pm 1.31$  % (**Tabla 3**).

Los valores de la glucemia en ayunas se redujeron significativamente a los 6 meses hasta un valor de  $145.01 \pm 56.63 \text{ mg/dl}$  (**Tabla 3**), tienden a mantenerse a los 12 meses y se elevan ligeramente a los 24 meses hasta un valor de  $152.47 \pm 51.78 \text{ mg/dl}$  (**Tabla 6**).

**Tabla 3. Evolución de los parámetros (peso, IMC, HbA1c, GA) desde la visita basal a la visita de los 6 meses.**

	N	Basal	6 meses	$\Delta$	IC 95%
Peso (kg)	188	97.41 $\pm$ 17.40	93.52 $\pm$ 16.09	3.89 $\pm$ 5.04	3.17-4.62
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	191	35.56 $\pm$ 5.27	33.39 $\pm$ 6.76	2.17 $\pm$ 5.41	1.39-2.94
HbA1c (%)	181	8.49 $\pm$ 1.62	7.16 $\pm$ 1.31	1.32 $\pm$ 1.53	1.1-1.55
GA (mg/dl)	176	179.88 $\pm$ 61.34	145.01 $\pm$ 56.63	34.87 $\pm$ 68.62	24.66-45.08

*Datos presentados como media muestral  $\pm$  desviación estándar.*

**Tabla 4. Evolución de los parámetros (peso, IMC, HbA1c, GA) desde la visita basal a la visita de los 12 meses.**

	N	Basal	12 meses	$\Delta$	IC 95%
Peso (kg)	138	98.71 $\pm$ 18.45	94.70 $\pm$ 17.62	4.01 $\pm$ 7.19	2.8-5.22
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	141	35.58 $\pm$ 5.43	33.66 $\pm$ 6.51	1.93 $\pm$ 4.65	1.15-2.7
HbA1c (%)	136	8.57 $\pm$ 1.63	7.41 $\pm$ 1.44	1.17 $\pm$ 1.72	0.87-1.46
GA (mg/dl)	143	177.86 $\pm$ 64.74	145.25 $\pm$ 61.39	32.61 $\pm$ 69.17	21.17-44.04

*Datos presentados como media muestral  $\pm$  desviación estándar.*

**Tabla 5. Evolución de los parámetros (peso, IMC, HbA1c) desde la visita basal a la visita de los 18 meses.**

	N	Basal	18 meses	$\Delta$	IC 95%
Peso(kg)	92	96.83 $\pm$ 20.3	93.08 $\pm$ 18.59	3.75 $\pm$ 6.84	2.33-5.17
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	93	35.41 $\pm$ 5.93	33.38 $\pm$ 7.21	2.03 $\pm$ 5.06	0.99-3.07
HbA1c (%)	89	8.43 $\pm$ 1.51	7.52 $\pm$ 1.55	0.91 $\pm$ 1.56	0.59-1.24

*Datos presentados como media muestral  $\pm$  desviación estándar.*

Tabla 6. Evolución de los parámetros (peso, IMC, HbA1c, GA) desde la visita basal a la visita de los 24 meses.

	N	Basal	24 meses	$\Delta$	IC 95%
Peso (kg)	59	95.22±20.92	90.59±18.01	4.63±8.09	2.52-6.74
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	59	35.32±6.33	33.59±4.96	1.73±2.99	0.95-2.51
HbA1c (%)	64	8.55±1.62	7.59±1.63	0.95±1.72	0.52-1.39
GA (mg/dl)	64	172.09±50.72	152.47±51.78	19.62±59.33	4.81-34.45

Datos presentados como media muestral  $\pm$  desviación estándar

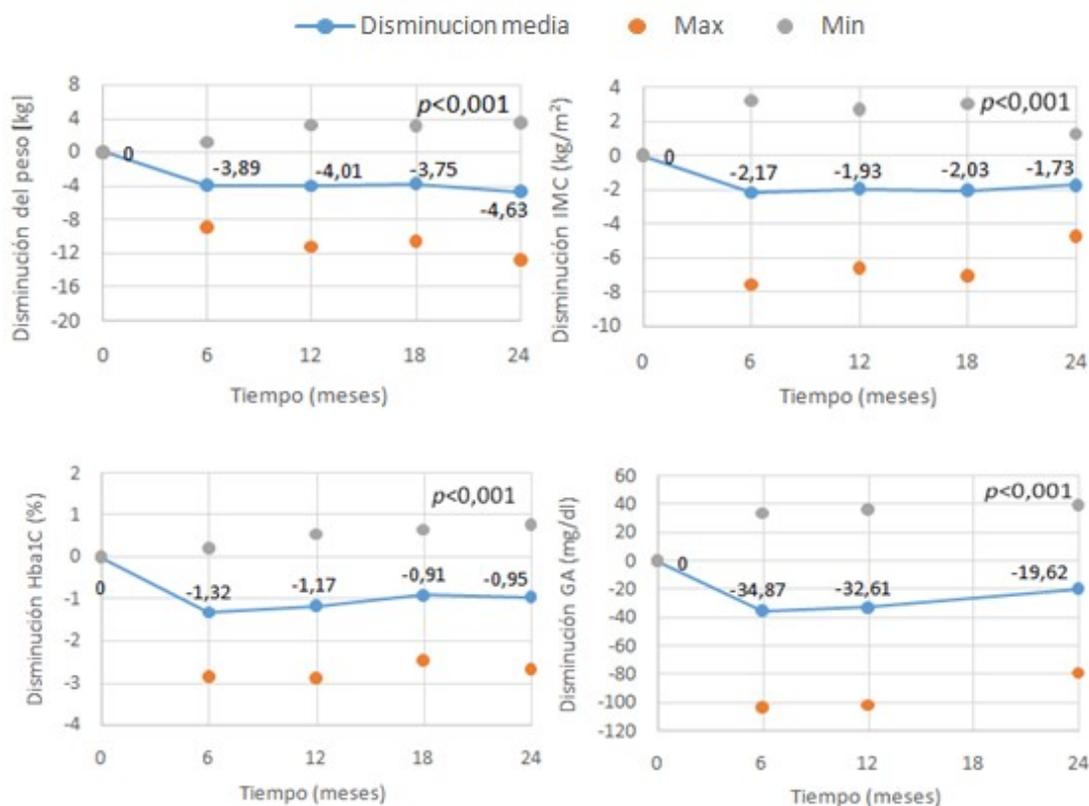
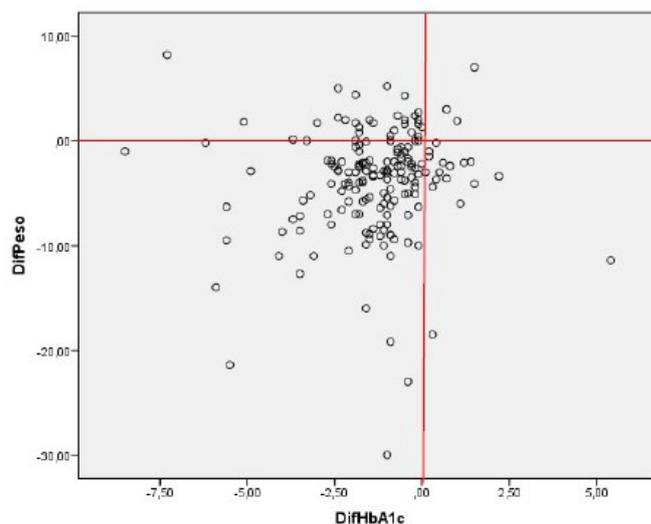


Figura 2. Disminución del peso, IMC, HbA1c y GA a los 6, 12, 18 y 24 meses respecto del valor basal de los pacientes que completaron cada periodo. Se representan las diferencias de medias  $\pm$  desviaciones estándar. HbA1c: hemoglobina glicosilada; GA: glucemia en ayunas.

En la visita basal el 20% de los pacientes tenían una HbA1c menor o igual a 7%; un 54% a los 6 meses, 43% a los 12 meses y 36% a los 24 meses.

En cuanto al IMC el 38.1% de los pacientes tenían una obesidad grado 2 (BMI igual o mayor a 35). El 28% de los pacientes consiguieron un IMC menor de 30 en el mes 24 del seguimiento.

Se analizaron los datos de pérdida de peso y disminución de HbA1c de 139 pacientes que completaron un año de tratamiento, observándose que la mayoría de los pacientes lograron una disminución de peso y de HbA1c concomitante, tal y como puede observarse en el gráfico de dispersión.



$$r \text{ (Pearson)}=0,078 \text{ p}=0,3$$

Figura 3. Diagrama de dispersión de las variables peso y HbA1c (visita basal y a los 12 meses).

## 4.2. RESULTADOS EN BASE AL USO PREVIO DE ARGLP1

En el análisis por subgrupos, se comparó la evolución del peso y la HbA1c en función de que los pacientes hubieran recibido tratamiento previo con otro ARGLP1.

### 4.2.1. Peso

En la **Tabla 7** se expresan los valores de peso durante el seguimiento en ambos grupos. En los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con ARGLP 1 se obtuvo una pérdida media de peso a los 24 meses de 9.18 kg (99.23±18.15 vs 90.05±19.74). La pérdida de peso fue menor en el grupo tratado previamente con ARGLP 1 (4.28 kg) (95.42±15.68 vs 91.14±14.79).

**Tabla 7. Resultados de la variable peso (kg) en base al uso previo de arGLP1 en la visita basal y a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento con dulaglutida.**

	Basal	6 meses	12meses	18meses	24meses
No arGLP1	99.23±18.15	94.29±16.68	94.65±18.32	93.01±19.95	90.05±19.74
arGLP1	95.42±15.68	91.64±14.52	94.63±16.22	92.81±16.03	91.14±14.79
Δ	3.81	2.66	0.02	0.26	-1.01
p	0.15	0.30	0.99	0.95	0.82

Datos presentados como media muestral ± desviación estándar.

#### 4.2.2. HbA1c

En la **Tabla 8** se expresan los valores de HbA1c durante el seguimiento en ambos grupos. Se observó una reducción mayor de la HbA1c a los 6 meses de seguimiento en el grupo de pacientes no tratados previamente con ARGLP1 (-1.57 vs -0.76%). No obstante los valores de HbA1c se igualaron en el tiempo en ambos grupos.

**Tabla 8. Resultados de la variable HbA1c (%) en base al uso previo de arGLP1 en la visita basal y a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento con dulaglutida.**

	Basal	6 meses	12meses	18meses	24meses
No arGLP1	8.55±1.72	6.98±1.24	7.28±1.54	7.46±1.59	7.6±1.7
arGLP1	8.33±1.4	7.57±1.37	7.7±1.19	7.66±1.49	7.73±1.55
Δ	0.21	-0.59	-0.42	-0.203	-0.13
p	0.39	<0.01	0.104	0.55	0.76

Datos presentados como media muestral ± desviación estándar. No arGLP1: pacientes que no recibieron arGLP1 previo. arGLP1: pacientes que recibieron arGLP1 previo.

### 4.3. RESULTADOS EN BASE AL TRATAMIENTO CON INSULINA

En el análisis por subgrupos, se comparó la evolución del peso y la HbA1c en función de que los pacientes recibieran o no tratamiento concomitante con insulina.

#### 4.3.1. Peso

En la **Tabla 9** se expresan los valores de peso durante el seguimiento en ambos grupos. Los pacientes no insulinizados presentaron un peso mayor en cada punto de

seguimiento. Los pacientes tratados con insulinas perdieron una media de 7.42 kg y los no insulinizados 8.35 kg.

**Tabla 9. Resultados de la variable peso (kg) en base al tratamiento con insulina en la visita basal y a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento con dulaglutida.**

	Basal	6 meses	12meses	18meses	24meses
No insulinizados	99.69±19.43	95.06±17.91	95.77±18.67	94.99±20.53	91.34±18.89
Insulinizados	95.50±13.57	90.93±12.13	92.93±15.74	89.63±14.25	88.08±15.06
Δ	4.19	4.13	2.84	5.36	3.25
p	0.09	0.08	0.35	0.18	0.54

Datos presentados como media muestral ± desviación estándar.

#### 4.3.2. HbA1c

En la **Tabla 10** se expresan los valores de HbA1c durante el seguimiento en ambos grupos. Al comparar las medias de HbA1c en base al tratamiento con insulina en los diferentes puntos de control del estudio, se observaron valores inferiores en los pacientes no insulinizados. La diferencia en la visita inicial es de -0.57%, que aumenta en las siguientes visitas, siendo de -0.82% a los 6 meses, de -0.81% a los 12 meses, de -0.97% a los 18 meses y de -0.96% a los 24 meses.

**Tabla 10. Resultados de la variable HbA1c (%) en base al tratamiento con insulina en la visita basal y a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento con dulaglutida.**

	Basal	6 meses	12meses	18meses	24meses
No insulinizados	8.26±1.75	6.85±1.17	7.1±1.44	7.1±1.5	7.36±1.64
Insulinizados	8.83±1.34	7.67±1.36	7.91±1.31	8.14±1.46	8.31±1.44
Δ	-0.57	-0.82	-0.81	-0.97	-0.96
p	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03

Datos presentados como media muestral ± desviación estándar.

#### 4.4. RESULTADOS EN FUNCIÓN DE IMC Y HbA1c INICIAL

Los pacientes con  $IMC > 35$  perdieron  $5.01 \pm 6.08$  kg. Aquellos con  $IMC \leq 35$  perdieron  $2.86 \pm 3.58$ ;  $p=0.53$ .

En el análisis por subgrupos considerando como punto de corte una HbA1c inicial menor o mayor de 8%, se objetivó una reducción de  $-1.67 \pm 1.64$  en los pacientes con HbA1c inicial  $\geq 8\%$ , frente a  $-0.47 \pm 0.69$  en pacientes con HbA1c  $< 8\%$ ;  $p < 0.001$ .

#### 4.5. TRATAMIENTO CON OTROS ANTIDIABÉTICOS

En la **Tabla 11** se muestra el tratamiento concomitante con otros hipoglucemiantes orales en la visita basal y al final del estudio. Durante el seguimiento se ajustó la medicación antidiabética según el criterio clínico.

**Tabla 11. Asociación de dulaglutida con otros antidiabéticos.** Datos recogidos al inicio y final del estudio.

	Basal		Final	
	n	%	n	%
Insulina	80	38.5	82	39.6
Metformina	176	84.6	170	82.1
iSGLT2	68	32.7	72	34.8
SU	43	20.7	35	16.9
Pio	4	1.9	9	4.4
Meg	13	6.3	9	4.3
iDPP4	9	4.3	5	2.4

Datos presentados como porcentaje (%) de pacientes en tratamiento. iSGLT2: inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas; Pio: pioglitazona; Meg: meglitinida; iDPP4: inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4.

#### 4.6. PERFIL LIPÍDICO, CREATININA, GFR y COCIENTE ALBÚMINA-CREATININA (A/C)

En la **Tabla 12** se muestran los valores de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, creatinina, GFR y A/C. Se objetivó una mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros del perfil lipídico, excepto en los niveles de HDL entre el inicio y el final del estudio. En los parámetros de la función renal no hubo diferencias.

**Tabla 12. Evolución de las variables colesterol, HDL, LDL, Triglicéridos, Creatinina, GFR y A/C desde la visita basal al final del estudio.**

	n	Basal	Final	$\Delta$	p
Colesterol (mg/dl)	187	177.85±40.45	165.83±37.83	12.01±30.47	<0.01
HDL (mg/dl)	178	46.15±12.95	45.07±10.97	1.08±8.47	0.09
LDL (mg/dl)	161	103.27±36.80	93.21±32.45	10.06±30.82	<0.01
Triglicéridos (mg/dl)	175	196.07±102.72	179.14±93.44	16.93±95.38	0.02
Creatinina (mg/dl)	187	0.95±0.36	0.96±0.33	-0.006±0.2	0.665
GFR (ml/min/1.73m <sup>3</sup> )	93	63.8±16.13	62.17±16.08	1.62±10.98	0.157
A/C (mg/mmol)	48	65.08±176.63	75.12±240.15	-10.04±88.22	0.434

Datos presentados como media muestral  $\pm$  desviación estándar. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; GFR: tasa de filtración glomerular; A/C: cociente albúmina creatinina.

#### 4.7. TRATAMIENTO CON ESTATINAS Y ANTIHIPERTENSIVO

Al inicio del estudio 129 pacientes (62%) estaban en tratamiento con estatinas mientras que al final del estudio la frecuencia aumentó a 143 (68.8%). En el caso de los antihipertensivos los porcentajes se mantuvieron muy similares: 79.8% al inicio y 80.3% al final del estudio.

#### 4.8. EVENTOS CARDIOVASCULARES

Durante el periodo del estudio, 8 pacientes (3.8%) sufrieron algún evento cardiovascular. Del total de eventos, 3 de ellos fueron ICTUS, 2 SCASEST (síndrome coronario agudo sin elevación del ST) y 3 SCACEST (síndrome coronario agudo con elevación del ST). 31 pacientes (14.9%) habían sufrido algún evento cardiovascular previo al inicio del tratamiento con dulaglutida.

#### 4.9. HIPOGLUCEMIAS

La presencia de hipoglucemias se clasificó en hipoglucemias ocasionales, mensuales y semanales. En la **Figura 4** se muestra la frecuencia de aparición de hipoglucemias durante el periodo del estudio. Se observó un aumento a los 6 meses en la frecuencia de hipoglucemias esporádicas, reduciéndose posteriormente la aparición de hipoglucemias de cualquier tipo. El mayor porcentaje de hipoglucemias se registró a los 6 meses (7.2%), reduciéndose hasta el 1.4% a los 24 meses y ocurrieron en pacientes tratados con insulina, sulfonilureas o glinidas.

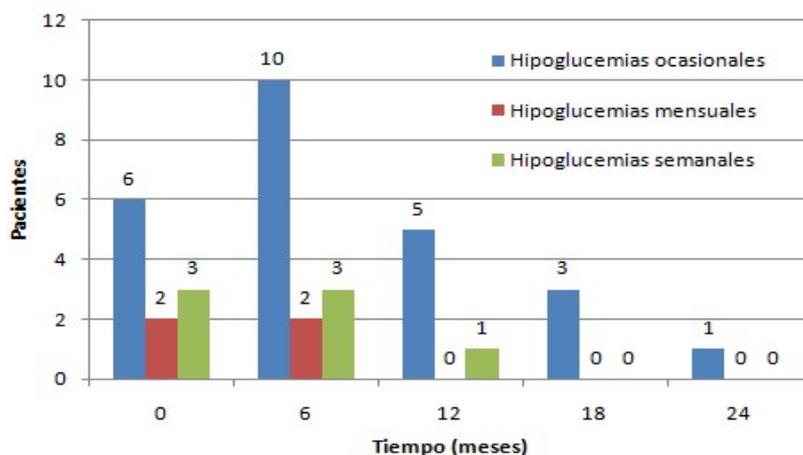


Figura 4. Frecuencia de hipoglucemias ocasionales, mensuales y semanales en los pacientes al inicio del estudio y a los 6, 12, 18 y 24 meses.

#### 4.10. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

65 de los pacientes estudiados (31.2%) suspendieron el tratamiento con dulaglutida por diferentes razones, entre las que se encuentran: alteraciones gastrointestinales, falta de eficacia, reacciones cutáneas, decisión propia del paciente, IMC<30 y otras causas. En la **Figura 5** se expresa el número y porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento según las diferentes causas.

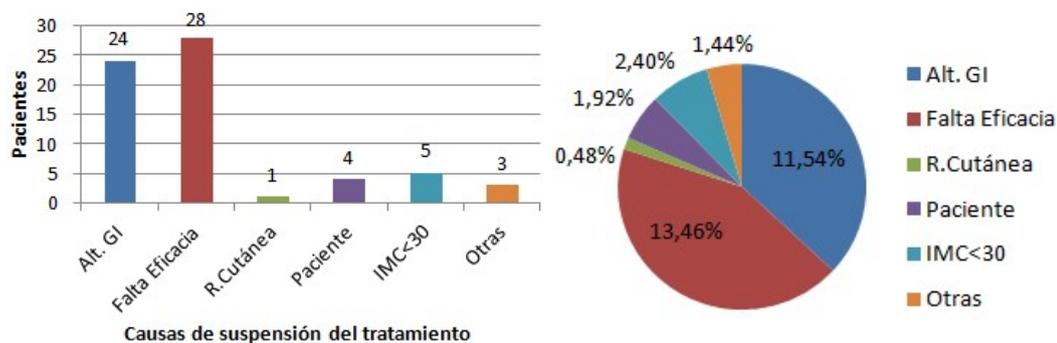


Figura 5. Causas de suspensión del tratamiento con dulaglutida. Alt. GI: alteraciones gastrointestinales; R. Cutánea: reacción cutánea; Paciente: decisión del propio paciente.

#### 4.10.1. Suspensión de dulaglutida en base al tratamiento previo con arGLP1

Al comparar la frecuencia de suspensión del tratamiento con dulaglutida en base al uso previo de otro arGLP1, se vio que un 40% de los pacientes que habían usado un arGLP1 previo suspendieron el tratamiento con dulaglutida, mientras que este porcentaje fue menor en los pacientes que no habían usado ningún arGLP1 (25.9%), con una  $p=0.049$ .

A su vez, se registraron los motivos de suspensión del tratamiento en cada grupo. Entre los pacientes que habían usado un arGLP1 previo y suspendieron el tratamiento, se vio que un 37% de pacientes lo suspendió por intolerancia y un 44% por falta de eficacia. En el caso de los pacientes que no usaron un arGLP1, un 36% de pacientes suspendió dulaglutida por intolerancia mientras que un 42% lo suspendió por falta de eficacia.

## 5. DISCUSIÓN

Este estudio ha tenido como objetivo principal valorar la efectividad de dulaglutida 1.5 mg semanal en el control metabólico de pacientes con DM 2, en condiciones de práctica clínica habitual, evaluando su efecto sobre el peso, IMC, HbA1c y glucemia en ayunas durante un periodo medio de seguimiento de 20 meses: con un seguimiento mínimo de 6 meses y un máximo de 48 meses.

En nuestro estudio, los pacientes que comenzaron tratamiento con dulaglutida eran mayores, más obesos y con una DM de mayor duración comparados con los sujetos incluidos en los ensayos clínicos del programa de desarrollo de dulaglutida (AWARD). Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos tenían una edad media de 56.3 años (*vs* 62.5 en nuestra cohorte), una duración de la DM de 7.9 años (*vs* 13.1 años) y un IMC inicial de 32.5 kg/m<sup>2</sup> (*vs* 35.75). Sin embargo la HbA1c basal fue bastante similar (8.08 *vs* 8.48) (Umpierrez et al)<sup>18</sup>. Tal y como cabía esperar de una cohorte seguida en un centro terciario, la complejidad del tratamiento era alta, lo que se confirma por la larga evolución de la DM y el alto porcentaje de pacientes en tratamiento con insulina (38.5%).

Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en este estudio, sin embargo, se asemejan a las de las poblaciones incluidas en otros estudios de vida

real con varios arGLP 1 (Tofe et al<sup>8</sup>, Unni et al<sup>16</sup>) y también al perfil de los pacientes incluidos en el estudio transversal multicéntrico realizado en España (estudio CHADIG)<sup>2</sup>. Tanto el IMC (35.75 kg/m<sup>2</sup>) como la HbA1c inicial (8.48%) mostraron valores muy parecidos a los del estudio CHADIG. Sin embargo, la historia de Diabetes Mellitus en los pacientes del presente estudio fue más larga (13 vs 9 años).

Los hallazgos de este estudio observacional en pacientes con DM 2, confirman la efectividad y seguridad del tratamiento con dulaglutida semanal en condiciones de práctica clínica habitual. Los datos muestran una reducción de HbA1c de -0.95% y una disminución de peso medio de -4.63 kg a los 24 meses. Además el 20% de nuestros pacientes tenían una HbA1c <7% al inicio del estudio, por lo que no habrían sido candidatos a entrar en los ensayos clínicos, en los que en general, entre las condiciones de inclusión, la HbA1c debe ser >7.5%. Esto puede explicar la menor reducción de HbA1c observada en nuestro estudio en comparación con la obtenida en los ensayos clínicos (1-1.6%).

La disminución de HbA1c respecto del valor basal fue de -1.32% a los 6 meses y de -1.17% a los 12 meses, similar a la observada en los ensayos AWARD<sup>17</sup>, en los que se muestra un descenso superior a -1%, alcanzando valores de -1.5% y -1.6% en el AWARD-1 y AWARD-4 respectivamente.

El efecto sobre la disminución de la HbA1c es máximo a los 6 meses, y aunque se mantiene la reducción significativa de la HbA1c respecto a la basal parece que se pierde ligeramente el efecto. Esto contrasta con los datos obtenidos por Moreno et al<sup>9</sup>, en los que se observa la reducción mantenida de la HbA1c a los 24 meses de seguimiento así como en el estudio de Tofé et al<sup>8</sup> en que se observa el mantenimiento del descenso de la HbA1c a los 36 meses. Es probable que estas diferencias puedan atribuirse al menor número de pacientes en seguimiento a los 2 años en nuestro estudio. Sin embargo Unni et al<sup>16</sup> en un estudio de 6 meses de duración con 2465 pacientes en tratamiento con Exenatide semanal, Dulaglutide o Albiglutide refiere un descenso de HbA1c de 0.5%, claramente inferior al obtenido en nuestro estudio, a otros estudios de vida real y a los ensayos clínicos, atribuyendo las diferencias a una probable menor adherencia en la vida real. No obstante la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio de Unni, se encontraban en tratamiento con exenatide

semanal, molécula que ha demostrado menor eficacia. Sin embargo, en nuestro estudio se observa un aumento del número de pacientes (36%) que consiguen un grado de control óptimo de la DM (<7%) al final del periodo de seguimiento.

En cuanto al IMC, los pacientes de nuestro estudio tenían un BMI inicial medio de 35.75 kg/m<sup>2</sup>, claramente superior al IMC medio de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de 32-33 kg/m<sup>2</sup> (Tofe et al). Estos aspectos, probablemente, se encuentran en relación con las diferentes características de la población a los que se prescribe el fármaco en el día a día de las consultas, que se basa de forma más importante en el peso del paciente, reflejando que dulaglutida se usa en pacientes con un IMC elevado demostrando la limitación de la financiación en España a pacientes con un umbral mínimo de IMC (> 30 en la mayoría de las regiones, > 35 en algunas).<sup>2</sup>

La reducción de peso observada fue de -3.89 kg a los 6 meses y de -4.63 kg a los 24 meses, siendo esta reducción mayor a la observada en los ensayos clínicos de fase 3 del programa AWARD, en los que la pérdida de peso media es de 1.5-3 kg (Umpierrez et al<sup>18</sup>). En relación con otros estudios de vida real, Moreno et al<sup>9</sup> observa una reducción de peso de 7 kg a los 24 meses, superior a la obtenida en nuestro estudio aunque partiendo de un peso basal mayor. Una posible explicación a estas diferencias podría deberse al hecho ya conocido de que a mayor peso inicial de la población, mayor es la reducción de peso observada.

En cuanto a la evolución del peso un 28% de pacientes pasan de obesidad a sobrepeso, con las importantes implicaciones sobre la salud de este efecto.

La glucemia en ayunas, mostró un comportamiento similar con una disminución significativa de -34.87mg/dl a los 6 meses, cifra muy similar a la obtenida tanto en el estudio de vida real de Moreno et al<sup>9</sup> como en los ensayos clínicos AWARD.

En este estudio se ha evaluado la evolución del peso y la HbA1c en función de que los pacientes hubieran recibido tratamiento previo con otro arGLP. Se vio que tanto la reducción de peso como de HbA1c fue menor en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con otro arGLP1. Esto puede atribuirse a que ambos parámetros mostraban unos valores basales inferiores en este grupo de pacientes, aunque el menor efecto observado en los pacientes previamente tratados con otros arGLP-1,

también podría reflejar una menor respuesta terapéutica por el efecto sobre el mismo mecanismo fisiopatológico.

Además, se ha comparado la evolución del peso y la HbA1c en función de que los pacientes recibieran o no tratamiento concomitante con insulina. La reducción media de peso en los pacientes insulinizados fue menor que la de los pacientes no insulinizados (7.42 kg vs 8.35 kg), pero este hecho podría explicarse porque los no insulinizados presentaban un peso mayor al inicio del estudio. No obstante es bien conocido el efecto negativo de la insulina sobre la reducción de peso. En el caso de la HbA1c, los pacientes en tratamiento concomitante con insulina presentaron valores basales superiores de HbA1c, sin embargo, la disminución fue menor en comparación con los pacientes no insulinizados (-0.52% vs -0.9%) y probablemente refleje una diabetes más evolucionada y una mayor complejidad del tratamiento en los pacientes insulinizados.

El uso más frecuente de los arGLP-1 en España es en combinación con un ADO, seguido de la asociación con insulina basal<sup>14</sup> tal y como se ha demostrado en el presente estudio. Dentro de la combinación con ADOs, dulaglutida se ha asociado más frecuentemente con metformina (84.6%), seguido de iSGLT-2 (32.7%) y sulfonilureas (20.7%).

Se ha demostrado que los arGLP1 mejoran varios factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM2, entre los que se encuentra el perfil lipídico<sup>10</sup> por lo que la mejoría de los parámetros del perfil lipídico observada en este estudio, podría atribuirse a la pérdida de peso observada con la administración de dulaglutida. Sin embargo, hay que tener en cuenta que podría deberse también al aumento de pacientes en tratamiento con estatinas al final del estudio (62% al inicio y 68.8% al final). En este estudio, no hubo diferencias en cuanto a los parámetros de la función renal, por lo que no se ha podido apoyar el efecto protector de dulaglutida sobre la función renal reflejada en otros ensayos clínicos.<sup>12</sup>

La frecuencia de hipoglucemias a los 6 meses de tratamiento en el presente estudio fue del 7.2%, reduciéndose hasta el 1.4% a los 24 meses. El leve incremento observado de hipoglucemias a los 6 meses respecto a la basal podría encontrarse en relación con la falta de ajuste de los tratamientos concomitantes (insulina,

secretagogos) en este primer periodo. Esta baja prevalencia de hipoglucemias confiere seguridad al fármaco, tal y como se ha demostrado en otros estudios.<sup>8,9</sup>

En nuestro estudio observamos una tasa de abandonos de tratamiento del 31.2%, superior a la observada en el estudio de Moreno et al<sup>9</sup> (9%) y de Mody et al<sup>15</sup>, en el que se describe una mayor tasa de persistencia con dulaglutida respecto a liraglutide y una tasa de abandono del 20%. Sin embargo, esta cifra es similar al estudio de Mody et al<sup>19</sup> y Tofé et al<sup>8</sup> que reportan un 37% de abandonos y en el que atribuyen la mayoría de los abandonos a la falta de eficacia, aunque hay que recordar que en el trabajo de Tofé et al la mayoría de los pacientes estaban con exenatide semanal y solo un pequeño porcentaje con dulaglutide. En nuestro estudio la causa más frecuente de suspensión del tratamiento también fue la falta de eficacia (13.46%), siendo responsable de casi la mitad de los casos de abandono, pero esta proporción no fue tan elevada y no difería tanto de la proporción de pacientes a quienes se les retiró el tratamiento por efectos adversos gastrointestinales (11.54%). La tasa de abandonos observada es mayor que la referida en los ensayos clínicos, probablemente en relación a un seguimiento más estrecho de los pacientes.

La tasa de abandono de tratamiento en los pacientes que habían recibido un arGLP1 previo fue mayor que en los pacientes que no lo habían recibido (40% vs 25.9%), probablemente por el hecho de compartir el mismo mecanismo fisiopatológico, siendo la falta de eficacia la causa más frecuente de abandono en ambos grupos.

Debido a que este trabajo se trata de un estudio observacional retrospectivo, hay que tener en cuenta algunas limitaciones a la hora de interpretar los resultados. Es un estudio de diseño retrospectivo realizado en un único centro, por lo que los resultados obtenidos podrían no ser representativos de la población general. Se analizaron los resultados de los pacientes hasta los 2 años de tratamiento debido al pequeño número de pacientes con seguimiento a los 36 y 48 meses. La información de ciertos pacientes no estaba debidamente recogida en las historias clínicas por lo que faltan algunos datos de seguimiento. Los cambios en el estilo de vida de los pacientes no se tuvieron en cuenta por lo que la reducción de peso podría atribuirse al fármaco o a estos cambios.

## 6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos demuestran la efectividad y seguridad del tratamiento con Dulaglutida semanal en condiciones de práctica clínica habitual en pacientes con DM tipo 2. La reducción de la HbA1c y del peso observada a los 24 meses de tratamiento demuestra la efectividad en el control metabólico y la baja frecuencia de hipoglucemias confirma la seguridad del fármaco.

El efecto del fármaco es menor en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con otro arGLP1 y en los pacientes insulinizados.

La tasa de abandono es un importante dato a tener en cuenta, siendo la falta de eficacia la causa más frecuente de abandono, seguido de cerca de las alteraciones gastrointestinales.

Debido a las limitaciones del estudio, podría no ser válido para sacar conclusiones generalizables a otras poblaciones, aunque los resultados son acordes con otros estudios multicéntricos con numerosos pacientes realizados en condiciones de práctica clínica habitual.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. [2018]. Diabetes. [Internet] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes/> [Acceso, 20 dic 2019]
2. Conget I, Mauricio D, Ortega R, Detoumay B. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus newly treated with GLP-1 receptor agonists (CHADIG Study): a cross-sectional multicentre study in Spain. *BMJ Open*. 2016;6:e010197. doi:10.1136/bmjopen-2015-010197
3. International Diabetes Federation. [2019]. Diabetes Atlas. [Internet] Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html> [Acceso, 20 dic 2019]
4. Federici M, McQuillan J, Biricolti G, Losi S, Lebrech J, Richards C, et al. Utilization Patterns of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Italy: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Ther*. 2018;9:789-801. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0396-2>
5. Gomez F, Escalada FJ, Menéndez E, Mata M, Ferrer JC, Ezkurra P, et al. 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(10):611-624.
6. Documento de abordaje integral de la DM2. Grupo de trabajo de diabetes de la SEEN [2019]. Disponible en: [https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartado\\_s/986/060420\\_101837\\_6809572587.pdf](https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartado_s/986/060420_101837_6809572587.pdf) [Acceso, 10 ene 2020]
7. Novedades del tratamiento farmacológico en las recomendaciones de la ADA 2020 para diabetes mellitus. Disponible en: [https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartado\\_s/986/060420\\_101837\\_8586629872.pdf](https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartado_s/986/060420_101837_8586629872.pdf) [Acceso, 10 ene 2020]
8. Tofé S, Argüelles I, Mena E, Serra G, Codina M, Urgeles J.R., et al. Real-world GLP-1 RA Therapy in Type 2 Diabetes: A Long-Term Effectiveness

- Observational Study. *Endocrinol Diab Metab.* 2019. <https://doi.org/10.1002/edm2.51>
9. Moreno F, Miramontes JP, Romo C, Nieto A, Manuel J, Martín J, et al. Real-life experience with Dulaglutide: Analysis of clinical effectiveness to 24 months. *IDF.* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107916>
  10. Gogorza MS, Tofe S, Jiménez A, Noval M, Argüelles I, García H, et al. Efectos sobre el control glucémico y pérdida de ponderal de los análogos del GLP-1 a largo plazo en un estudio de vida real. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(2):208
  11. Gorgojo JJ, Gargallo MA, Brito M, Lisbona A. Real-world clinical outcomes and predictors of glycaemic and weight response to exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: The CIBELES project. *Int J Clin Pract.* 2018;72(3):e13055. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13055>
  12. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–130
  13. Moreno F, Romo C, López JM, Herrero F, Arco Y, Miramontes JP, et al. Resultados de la efectividad en la vida real tras 6 y 12 meses de tratamiento con dulaglutida en pacientes diabéticos tipo 2 del área de Huelva. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(1):15
  14. Romera I, García A, Fregenal I, Dilla T, Enríquez JL, Reviriego J. Uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1) en la práctica real en España. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(2):209
  15. Mody R, Huang Q, Yu M, Zhao R, Patel H, Grabner M, et al. Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month followup in a real-world setting in the United States. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:920–929. <https://doi.org/10.1111/dom.13603>
  16. Unni S, Wittbrodt E, Ma J, Schauerhamer M, Hurd J, Ruiz-Negrón N, y Carrie McAdam-Marx. Comparative Effectiveness of Once-weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists with Regard to 6-month Glycaemic Control and

Weight Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;2: 468-73. <https://doi.org/10.1111/dom.13107>

17. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32: 776–790. doi: 10.1002/dmrr.2810
18. Umpierrez G.E., Pantalone K.M., Kwan A.Y.M., Zimmermann A.G., Zhang N., Fernández Landó L. Relationship between weight change and glycaemic control in patients with type 2, receiving once-weekly dulaglutide treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:615-622.
19. Mody R, Grabner M, Yu M, Turner R, Kwan AYM, York W, et al. Real-world effectiveness, adherence and persistence among patients with type 2 diabetes mellitus initiating dulaglutide treatment. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(6):995–1003.