

## **Función de la dulaglutida, una opción terapéutica en las personas con diabetes**

### Function of Dulaglutide, a Therapeutic Option in People with Diabetes

José Hernández Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5811-5896>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [pepehdez@infomed.sld.cu](mailto:pepehdez@infomed.sld.cu)

#### **RESUMEN**

**Introducción:** La dulaglutida es un fármaco que pertenece al grupo de los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 y se ha utilizado en el tratamiento de la diabetes.

**Objetivo:** Describir la función de la dulaglutida como una opción terapéutica en las personas con diabetes.

**Métodos:** Se revisó la literatura publicada en el trimestre julio-septiembre de 2021. Se utilizaron como motores de búsqueda las bases de datos Google Académico, PubMed y SciELO. Las palabras clave utilizadas fueron: obesidad; diabetes *mellitus*; diabetes; dulaglutida; análogo del péptido similar al glucagón tipo 1. Se evaluaron diferentes trabajos de revisión, investigación y páginas *web*, que tenían menos de 10 años de publicación, en idioma español, portugués o inglés, que por el título trataban el tema de estudio. Fueron excluidos los artículos que no abordaron la relación entre diabetes y obesidad, ni el tratamiento con análogos del péptido similar al glucagón tipo 1. Esto permitió la consulta de 90 artículos, de los cuales 66 fueron referenciados.

**Conclusiones:** La dulaglutida representa una opción terapéutica segura y eficaz en el tratamiento de las personas con diabetes. Su efecto es superior en cuanto a control glucémico y pérdida de peso, cuando se compara con ciertos fármacos como: metformina,

sitagliptina, liraglutida, exenatida e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 e inferior con respecto a semaglutida. Asimismo, tiene efectos benéficos sobre los resultados cardiovasculares, renales y la mortalidad en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

**Palabras clave:** obesidad; diabetes *mellitus*; diabetes; dulaglutida; análogo del péptido similar al glucagón tipo 1.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dulaglutide is a drug that belongs to the group of glucagon-like peptide type 1 agonists and has been used in the treatment of diabetes.

**Objective:** To describe the role of dulaglutide as a therapeutic option in people with diabetes.

**Methods:** The literature published in the July-September quarter of 2021 was reviewed. The databases Google Scholar, PubMed and SciELO were used as search engines. The keywords used were: obesity; diabetes mellitus; diabetes; dulaglutide; glucagon-like peptide analogue. Different review and research works, and web pages, which had less than 10 years of publication, in Spanish, Portuguese or English, which by the title dealt with the subject of study were evaluated. Articles that did not address the relationship between diabetes and obesity, nor treatment with glucagon-like peptide type 1 analogues were excluded. This allowed the consultation of 90 articles, of which 66 were referenced.

**Conclusions:** Dulaglutide represents a safe and effective therapeutic option in the treatment of people with diabetes. Its effect is superior in terms of glycemic control and weight loss, when compared with certain drugs such as metformin, sitagliptin, liraglutide, exenatidase inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2, and lower with respect to semaglutide. It also has beneficial effects on cardiovascular, renal and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** obesity; diabetes mellitus; diabetes; dulaglutide; glucagon-like peptide type 1 analogue.

Recibido: 29/09/2021

Aceptado: 26/12/2021

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso (Sp) y la obesidad (Ob), como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud y utiliza el índice de masa corporal (IMC) para delimitar su diagnóstico (Sp:  $IMC \geq 25$  y Ob:  $IMC \geq 30$ ). El Sp y la Ob tienen una elevada prevalencia y alguna vez se consideraron un problema, solo de los países de ingresos elevados; situación que en la actualidad ha cambiado debido al aumento drástico que han tenido en países de ingresos bajos y medianos, especialmente en los entornos urbanos.<sup>(1,2)</sup>

Además, el Sp y la Ob pueden promover variadas morbilidades, entre ellas enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 (DM2), cáncer de colon y de mama, entre otras; con deterioro de la calidad de vida, disminución de la sobrevida y muerte, en muchos casos prematura. De ahí que se han convertido en un grave problema de salud mundial, cuya prevención y tratamiento requiere de un abordaje múltiple, que implica de forma sustancial, el empleo de varios pilares de tratamiento con los que el paciente debe cumplir.<sup>(1,2,3)</sup>

Entre los pilares más frecuentemente utilizados para el tratamiento de la Ob, se mencionan la prevención,<sup>(2,3)</sup> la dieta terapia,<sup>(4,5)</sup> la actividad física,<sup>(6,7)</sup> la educación terapéutica,<sup>(8,9)</sup> la terapia conductual,<sup>(10,11)</sup> la farmacoterapia,<sup>(12,13)</sup> así como medidas alternativas que involucran el tratamiento con medicina tradicional<sup>(14)</sup> o la homeopatía.<sup>(15)</sup> A lo que se le suman otros elementos terapéuticos, que se usarían fundamentalmente en personas con Ob mórbida, entre ellas la cirugía bariátrica-metabólica,<sup>(16,17)</sup> el *bypass* gástrico externo,<sup>(18)</sup> los procedimientos endoluminales para el tratamiento de la Ob<sup>(19)</sup> y la embolización de la arteria gástrica izquierda.<sup>(20,21)</sup>

La lucha contra la Ob constituye en la actualidad uno de los retos más importantes de la salud pública en el mundo.<sup>(22)</sup> Sobre todo, si se tiene en cuenta la estrecha relación patogénica que existe entre la Ob y la DM2, que inclusive ha propiciado la aparición de un nuevo término: “diabesidad” (Db).<sup>(23,24)</sup> Esta relación es posible, debido a que los adipocitos de la persona obesa secretan a la sangre distintas hormonas, entre ellas: adipocinas, interleucinas y otros productos, que originan un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, que actúa como inductor de insulinoresistencia, a lo que se le suman también, otros efectos capaces de inducir la aparición de DM2.<sup>(25)</sup>

El término DM describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.<sup>(26)</sup> Asimismo, la DM presenta una elevada prevalencia y un importante impacto humano y económico debido a su morbilidad, a sus complicaciones y a las comorbilidades que generalmente la acompañan, lo que trae aparejado un incremento de la mortalidad.<sup>(27)</sup>

El tratamiento de la DM2, al igual que el de la Ob, tiene varios pilares que en gran medida, son comunes para ambas dolencias, entre ellos: la prevención, la dieta terapia, la actividad física, la educación terapéutica, la terapia conductual<sup>(28,29,30,31)</sup> y la farmacoterapia, donde se utilizan medicamentos de diferentes grupos farmacológicos como las biguanidas, los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1a, por sus siglas en inglés), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i, por sus siglas en inglés), entre otros normo o hipoglucemiantes (sulfonilureas, glinidas, tiazolidinedionas, inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasa e Insulinas).<sup>(28,29,30,31)</sup>

Es importante tener presente que los grupos farmacológicos inicialmente mencionados para el tratamiento de las personas con DM2 (biguanidas, iDPP-4, GLP1a, SGLT2i), contribuyen a un mejor control metabólico y tienen un efecto, nulo o incluso en algunos casos contribuyen a la pérdida de peso corporal. Además, de no existir contraindicaciones, las personas con DM2 y Ob (Db), pueden usar medicamentos anorexígenos y de otro tipo, aprobados para su uso en la pérdida de peso.<sup>(28,29,30,31)</sup> La cirugía bariátrica- metabólica.<sup>(16,17)</sup> y el tratamiento de las complicaciones y las comorbilidades de la DM2, tienen una importante función para algunos de estos pacientes.<sup>(17,28,29,30,31)</sup>

El éxito del tratamiento de la Db se puede ver afectado por la recuperación de peso corporal, independientemente de que el método empleado consista en intervenciones en el estilo de vida o incluso cirugía bariátrica o bariátrica metabólica, también es probable que se recupere el peso. Para mitigar este fenómeno y aminorar la aparición y desarrollo de comorbilidades dependientes de la Ob, es imperioso instituir un programa de mantenimiento multifactorial, dentro del cual la farmacoterapia es uno de los aspectos a tener presente.<sup>(32)</sup> Son cinco los medicamentos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento a largo plazo de la Ob. Ellos han demostrado eficacia y seguridad, para convertirse en una opción terapéutica; entre ellos se describen:<sup>(12)</sup>

- Orlistat (xenical, cápsulas duras).
- Fentarmina/topiramato (Qsymia®, cápsulas (liberación prolongada).
- Lorcaserina (Belviq® y Belviq® XR, tableta (liberación prolongada).
- Naltrexona/bupropión (Mysimba o Contrave, tableta (liberación prolongada).
- Liraglutida (Victoza o Saxenda, en solución inyectable (en pluma precargada).

Estos fármacos al contribuir a la pérdida de peso, favorecen la prevención, el control y el tratamiento de la Db. De los fármacos mencionados, la liraglutida es el primer agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA, por sus siglas en inglés), de utilidad en el tratamiento de la Db.<sup>(33,34)</sup> Liraglutida, es un GLP1a que se basa en su secuencia en seres humanos, con beneficios potenciales para la pérdida de peso, que fue aprobado -inicialmente- para el tratamiento de la DM2 y más tarde en diciembre de 2014, también se certificó para el tratamiento de la Ob con al menos una comorbilidad relacionada con la misma, como hipertensión arterial (HTA), DM o dislipidemia (DLP).<sup>(33,34)</sup>

La dulaglutida (Trulicity®)<sup>(35)</sup> y la semaglutida<sup>(36)</sup> son fármacos que también pertenecen al grupo de los GLP-1 RA o GLP1a y que se han utilizado para el tratamiento de la Db. Su acción a grandes rasgos consiste en promover la liberación de insulina por el páncreas y la supresión del apetito por el hipotálamo. Una de sus características de interés para el binomio

médico paciente es la semivida prolongada que tienen ambos, lo que permite su aplicación con una frecuencia semanal.<sup>(35,36)</sup>

La dulaglutida, todavía no se comercializa en Cuba; no obstante, resulta necesario que los profesionales de la salud conozcan de su utilidad y en caso necesario sepan cómo usarla. Esto se debe a la importante labor de cooperación internacional que sus médicos, realizan en otros países.

El objetivo de la presente revisión es, describir la función de la dulaglutida, como una opción terapéutica en las personas con diabetes.

## Métodos

La información necesaria para redactar el presente artículo se obtuvo en el trimestre de julio a septiembre de 2021. Las palabras clave utilizadas fueron: obesidad; diabetes *mellitus*; diabetes; dulaglutida; análogo del péptido similar al glucagón tipo 1. Se utilizaron como motores de búsqueda los correspondientes a las bases de datos Google Académico, PubMed y SciELO. Se evaluaron diferentes trabajos de revisión, investigación y páginas web, que en general tenían menos de 10 años de publicados, en idioma español, portugués o inglés y que por el título trataban el tema de estudio. Fueron excluidos los artículos que no abordaran la relación entre diabetes y obesidad, ni el tratamiento con análogos del péptido similar al glucagón tipo 1. Esto permitió la consulta de 90 artículos, de los cuales 66 fueron referenciados.

## Resultados

Las incretinas (péptido insulínico dependiente de glucosa o *gastric inhibitory peptide* (GIP, por su sigla en inglés) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por su sigla en inglés) son hormonas peptídicas del aparato digestivo. El GIP es secretado por las células K, localizadas en el duodeno, mientras que las células L encargadas de la secreción del GLP-1,

se encuentran en todo el intestino delgado, mayormente en el íleo distal y además en el colon. Estas hormonas tienen la capacidad de estimular la liberación de insulina de forma dependiente de glucosa, cualidad esta que resulta atractiva para el tratamiento de la DM2; de ahí, el estudio y desarrollo de fármacos que simulan o potencian su acción.<sup>(37,38)</sup>

Las incretinas, liberadas desde el intestino pueden actuar de manera local o sobre otras células u órganos en sitios remotos:<sup>(37,38,39,40)</sup>

- A nivel local, parecen involucrarse en la digestión y absorción de alimentos, así como en la regulación del tránsito intestinal causando enlentecimiento del vaciamiento gástrico a los intestinos, lo que contribuye a la disminución del nivel de glucosa en la sangre después de una comida y al aumento del nivel de saciedad.
- Los efectos periféricos, incluyen acciones sobre:
  - Sistema nervioso central, para regular la ingesta de alimento (inhibe el apetito).
  - Páncreas, donde estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón, en de forma glucosa dependiente (autorregulación). Asimismo, aumenta la proliferación de células beta y reduce la apoptosis de estas.
  - Musculo esquelético, donde aumenta la acción de la glucógeno sintetasa  $\alpha$  y estimula el metabolismo y uso de la glucosa.
  - En los adipocitos, el GLP-1 estimula la absorción de glucosa, y modula la lipogénesis y la lipólisis.
  - Estudios preclínicos, han mostrado efectos prometedores sobre el sistema vascular y, en un principio, parecen abrir la puerta al tratamiento de complicaciones vasculares asociadas a la DM con un mismo tratamiento.

Las incretinas, tienen un tiempo de vida media en el torrente circulatorio muy breve, no pasa de 3 a 4 min. Esto se debe a que son metabolizadas por la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4), la cual es una glicoproteína que se encuentra en el endotelio de los vasos y también se expresa en el riñón, páncreas, bazo, pulmón, células dendríticas, epiteliales, linfocitos T y en los macrófagos.<sup>(41,42,43)</sup>

De las dos hormonas incretinas (GIP y GLP-1) solo el GLP-1 ha sido empleado en el tratamiento de la DM2, pues las concentraciones de GIP son normales o elevadas y su capacidad insulínica es deficiente en personas con dicho padecimiento. La hiperglucemia mantenida junto con el aumento de los productos finales de la glicación ocasiona una reducción de la expresión del receptor de GIP, de la enzima fosfatidilinositol 3- kinasa, la que transmite señales en las células y que ayuda al control del crecimiento celular; así como, de la secreción de insulina estimulada por GIP. Por este motivo, el desarrollo de diferentes fármacos se centra en la normalización de los niveles de GLP-1, que se encuentran reducidos en pacientes con DM2 y cuya función incretina se mantiene bajo estas condiciones.<sup>(44,45)</sup>

Actualmente están aprobados varios fármacos que actúan a través del efecto incretina, los cuales se distribuyen en dos grupos según su mecanismo de acción (fig):<sup>(35,36,39)</sup>



**Fig -** Fármacos que actúan a través del efecto incretina.

En la familia de los GLP- 1a, la dulaglutida y la semaglutida son dos fármacos que, por su perfil de acción, mimética del péptido endógeno GLP-1 y por la prolongada duración de su efecto, resultan de interés en el tratamiento de la Db. Son fármacos novedosos, con mecanismos de acción eficaces que implican pérdida de peso y con efectos secundarios menos graves que los originados por algunos de los medicamentos utilizados en la actualidad como anorexígenos; por lo que resulta útil su aplicación, con el fin de enriquecer el arsenal terapéutico de los profesionales de la salud,<sup>(35,36)</sup> que atienden a personas con Db.

## Dulaglutida



La dulaglutida, es un medicamento relativamente nuevo con una estructura molecular con bajo potencial inmunogénico. Su empleo tiene ciertas particularidades que resultan de interés para el binomio médico-paciente.<sup>(46,47)</sup>

- Dulaglutida está indicada para el tratamiento de adultos con DM2, no es suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio, ya sea en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones o añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la DM2.
- Está disponible en solución inyectable en pluma precargada (0,5 mL de solución) que puede contener 0,75 mg, 1,5mg, 3 mg y 4,5 mg, y está diseñada para ser inyectada subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo (no por vía intravenosa ni intramuscular) y se puede aplicar en cualquier momento del día, con o sin comida.
- El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 h) antes o más, pues su vida media es de 4- 7 días (no es degradada por la acción de la enzima DPP4 y su tamaño molecular elevado retrasa su aclaramiento renal).

La posología de la dulaglutida, puede variar de la siguiente forma:<sup>(47,48)</sup>

- En monoterapia la dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana y en combinación la dosis sería de 1,5 mg una vez a la semana. Sin embargo, para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.
- No obstante, para un control glucémico adicional se recomiendan las siguientes dosis: 1,5 mg, que se puede aumentar a 3,0 mg una vez a la semana, después de al menos 4 semanas de uso. Además, de 3,0 mg, si fuera necesario se puede aumentar a 4,5 mg una vez a la semana, después de al menos 4 semanas de empleo de la dosis previa. Esta última sería la dosis máxima a emplear en caso de necesidad. Además, no es necesario un ajuste de dosis en función de la edad en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, o que tengan insuficiencia hepática.

- De esta forma, cuando se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona o de metformina y/o iSGLT2, se puede mantener la dosis actual de dichos fármacos. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

A pesar de los efectos benéficos de la dulaglutida, es necesario conocer acerca de ciertas advertencias, precauciones especiales y reacciones adversas relacionadas con su empleo. Por ejemplo:<sup>(46,47)</sup>

- En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) o cetoacidosis diabética, no se debe utilizar la dulaglutida pues esta no sustituye a la insulina.
- En personas con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave no se ha estudiado este fármaco por tanto no se recomienda. A su vez, se puede comprometer la eficacia de los fármacos de rápida absorción, por lo que no deben utilizarse concomitantemente.
- En pacientes tratados con dulaglutida, especialmente al inicio del tratamiento, se han dado casos de deshidratación llevando a veces a insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal previa.
- El uso de GLP-1a se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. No debe usarse en pacientes con antecedentes de pancreatitis individual o familiar. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento.
- Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia.
- La dulaglutida no debe usarse en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Tampoco en personas menores de 18 años pues no hay estudios concluyentes sobre su aplicación.
- Entre las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia se encuentran los trastornos gastrointestinales, (náuseas, vómitos y diarrea, fundamentalmente). En

general, estas reacciones son de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria.

En la investigación se exponen algunos resultados de estudios que comparan el efecto de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg, con respecto al de otros fármacos, que favorecen un mejor control metabólico y tienen un efecto nulo o positivo en la pérdida de peso corporal, de interés para evaluar su función en el tratamiento de la Db (efectividad y posible indicación en estos casos):

1. Monoterapia (metformina (MET) vs. dulaglutida): Estudio GBDC o AWARD-3.<sup>(48)</sup>
  - Dulaglutida mejoró el control glucémico y demostró la no inferioridad y fue estadísticamente superior a MET, tanto en la dosis de 0,75 mg como a la correspondiente a 1,5 mg/semana.
  - En comparación con la MET, la disminución de peso fue menor con dulaglutida 0,75 mg y similar con 1,5 mg/semana. Durante las 52 semanas del estudio, los eventos adversos más comunes fueron náuseas, diarrea y vómitos y la incidencia fue similar entre dulaglutida y MET. No se informó hipoglucemia grave.
2. Terapia combinada (doble terapia en asociación con MET (MET + dulaglutida vs. MET + sitagliptina). Estudio GBCF AWARD-5.<sup>(49)</sup>
  - Ambas dosis de dulaglutida (0,75 mg y 1,5 mg mg/semana) demostraron un control glucémico superior frente a la sitagliptina a las 52 semanas ( $p < 0,001$ ).
  - Los eventos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes con dulaglutida 1,5 y 0,75 mg que con sitagliptina; estos fueron náuseas, diarrea y vómitos. Si bien, los autores los evaluaron como de una tolerabilidad y un perfil de seguridad aceptables. No se informaron eventos de hipoglucemia grave.
  - Los cambios de peso medio a las 52 semanas fueron mayores con dulaglutida 1,5 mg que con dulaglutida 0,75 mg y en comparación con sitagliptina, lo que también fue significativo.

3. Doble terapia en asociación con MET (MET + dulaglutida vs MET + liraglutida). Estudio GBDE o AWARD-6.<sup>(50)</sup>
- Se indicó la dulaglutida en dosis de 1,5 mg/semana o liraglutida una vez al día (1,8 mg), durante 26 semanas, asociado en ambos casos a MET. El resultado primario fue la no inferioridad de dulaglutida en comparación con liraglutida para el cambio en hemoglobina glucosilada (HbA1c) a las 26 semanas.
  - Los autores describen una reducción media de HbA1c de -1,42 % en el grupo de dulaglutida y -1,36 % en el grupo de liraglutida (IC del 95 %: -0,19 a 0,07, no inferioridad < 0,001) entre los dos grupos.
  - Las reacciones adversas gastrointestinales más frecuentes fueron náuseas (mayor con dulaglutida), diarrea (similar en ambos grupos), dispepsia (mayor con dulaglutida) y vómitos (menor con dulaglutida que en el grupo de liraglutida), con tasas similares de interrupción del fármaco del estudio debido a eventos adversos entre los dos grupos 18 (6 %). La tasa de hipoglucemia (eventos por paciente por año) fue menor con dulaglutida que en el grupo de liraglutida, y no se notificó hipoglucemia grave.
4. Triple terapia en asociación con MET y tiazolidindiona: (MET + pioglitazone (PIO) + dulaglutida vs MET + PIO + exenatida (EXE). Estudio GBDA o AWARD-1.<sup>(51)</sup>
- En este estudio multicéntrico de brazos paralelos de 52 semanas, se compara la eficacia y seguridad de dulaglutida (1,5 mg y 0,75 mg/ semana), con placebo y exenatida en pacientes con DM2.
  - Se observó que ambas dosis de dulaglutida fueron superiores al placebo a las 26 semanas ( $p < 0,001$ ) y a exenatida a las 26 y 52 semanas ( $p < 0,001$ ). Un mayor porcentaje de pacientes alcanzó los objetivos de HbA1c con dulaglutida 1,5 mg y 0,75 mg que con placebo y exenatida (todos  $p < 0,001$ ).
  - A las 26 y 52 semanas, la incidencia de hipoglucemia total fue menor en los pacientes que recibieron 1,5 mg de dulaglutida que en los que recibieron exenatida; ningún paciente tratado con dulaglutida informó hipoglucemia grave.

Los eventos adversos gastrointestinales más comunes de dulaglutida fueron náuseas, vómitos y diarrea. Los eventos fueron en su mayoría leves a moderados y transitorios.

5. Doble/triple terapia asociado a un iSGLT2 ± MET: (dulaglutida + iSGLT2 ± MET vs. iSGLT2 ± MET).<sup>(52)</sup> Estudio AWARD-10.

- En este estudio de fase 3b, doble ciego, de brazos paralelos, controlado con placebo, de 24 semanas de duración se evaluó la seguridad y eficacia de la adición de dulaglutida una vez a la semana al régimen de tratamiento en curso en pacientes cuya DM2 no se controla adecuadamente con inhibidores de SGLT2, con o sin metformina.
- La reducción en la concentración de HbA1c a las 24 semanas fue mayor en los pacientes que recibieron dulaglutida: para dulaglutida 1,5 mg  $-1,34\%$ ; dulaglutida 0,75 mg  $-1,21\%$  que en pacientes que recibieron placebo; con  $p < 0,001$  para ambos grupos frente a placebo.
- Se evidenció que la dulaglutida como tratamiento adicional a los inhibidores de SGLT2 (con o sin metformina) dio como resultado mejoras significativas y clínicamente relevantes en el control glucémico, con una tolerabilidad aceptable que es consistente con el perfil de seguridad establecido de dulaglutida.

Asimismo, en un análisis realizado por *Rodrigues* y otros,<sup>(35)</sup> basado en resultados de varias publicaciones, se analiza el comportamiento del índice de pérdida de peso (kg) posterior a la administración de dulaglutida como monoterapia o en combinación con hipoglucemiantes orales o insulina; dichas investigaciones, en general tuvieron una duración de 26 semanas (pudieron llegar alguno de ellos, hasta las 104 semanas). En todos los estudios analizados (9 en total, se emplearon diferentes dosis), se logró cambios favorables en cuanto a pérdida de peso corporal con el uso de dulaglutida.

*Rodrigues* y otros<sup>(35)</sup> destacan los resultados de una investigación de *Skrivanek* y otros,<sup>(53)</sup> donde se alcanza una mayor pérdida de peso (desde  $-3,70$  kg hasta  $-5,30$  kg) con el uso de dulaglutida a dosis de 3 mg semanal. Como era de esperar, la disminución de peso fue menor

con dosis más bajas de este fármaco, en todos los estudios analizados,<sup>(35)</sup> se incluye el estudio de *Skrivanek* y otros.<sup>(53)</sup> Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron: náuseas, vómitos y diarrea (leve a moderada), aumento de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa), leve aumento de la frecuencia cardíaca (1-3 latidos por min), raros casos de infecciones e hipoglucemia leve a moderada.<sup>(35)</sup>

Al mismo tiempo, diversos estudios aportan otros elementos de interés, a cerca del efecto de los aGLP-1 en el tratamiento de la DM2 y alguna de sus complicaciones como enfermedades cardiovasculares (ECV) y enfermedad renal crónica (ERC). Es el caso de un metaanálisis de *Kristensen* y otros,<sup>(54)</sup> que entre otros elementos pone en evidencia que el tratamiento con aGLP-1 tiene efectos benéficos sobre los resultados cardiovasculares, la mortalidad y los riñones en pacientes con DM2.

En este sentido, una publicación que hace mención a Novedades de la Guía Europea 2019 sobre DM, prediabetes y ECV, señala que el uso de la dulaglutida mejora varios parámetros cardiovasculares, que incluyen la reducción de la tensión arterial sistólica y el peso corporal, con efectos vasculares y cardíacos directos, secundarios a alteraciones del proceso aterosclerótico y muestra un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por Insuficiencia cardíaca en los ensayos controlados con placebo. Por lo que, los autores sugieren que este fármaco debe ser recomendado en pacientes con DM2 y ECV establecida o riesgo alto/muy alto, así como en aquellos con daño de órgano blanco y varios factores de riesgo cardiovascular,<sup>(55)</sup> lo que es apoyado por los resultados de un importante estudio recientemente publicado.<sup>(56)</sup>

Según *Tuttle* y otros,<sup>(57)</sup> la dulaglutida aplicada una vez a la semana, en pacientes con DM2 y ERC de moderada a grave, produce un control glucémico similar al logrado con insulina glargina. Por lo que, se señala que la dulaglutida parece ser segura para lograr el control glucémico en pacientes con ERC de moderada a grave. Lo cual coincide con los resultados de un estudio de *Morieri* y otros,<sup>(58)</sup> en el que se observó, no solo una mejoría significativa en la HbA1c con el tratamiento con dulaglutida, que fue constante en todos los subgrupos estudiados, incluidos los de edad  $\geq 75$  años, no obesos o con ERC.

A pesar de los mecanismos de acción comunes, los aGLP-1 difieren en estructura, perfil farmacocinético y efectos clínicos, lo cual se pone en evidencia en un ensayo clínico

realizado por *Pratley* y otros,<sup>(59)</sup> donde se comparó la respuesta al tratamiento, entre dulaglutida y semaglutida en pacientes con DM2 inadecuadamente controlada. Dichos autores,<sup>(59)</sup> reportan que la semaglutida fue superior a la dulaglutida para mejorar el control glucémico y reducir el peso corporal en dosis bajas y altas, lo que permitió a un número significativamente mayor de pacientes con DM2 alcanzar objetivos glucémicos clínicamente significativos y pérdida de peso, con un perfil de seguridad similar. Lo cual es apoyado por resultados de otros estudios.<sup>(60,61)</sup>

Recientemente, comenzó la evaluación de un fármaco agonista dual para los receptores GLP-1 y GIP, conocido como tirzepatida, que aún no está aprobado por la FDA pero que teóricamente podría mejorar el control glucémico mientras minimiza la hipoglucemia en pacientes con DM2.<sup>(62)</sup> En una investigación de *Rosenstock* y otros,<sup>(63)</sup> la tirzepatida mostró mejoras sólidas en el control glucémico y el peso corporal, sin un mayor riesgo de hipoglucemia. El perfil de seguridad fue consistente con los GLP-1a, lo que indica la posibilidad de ser usado en monoterapia para el tratamiento de la DM2, sobre todo si el paciente presenta Sp u Ob; lo cual es apoyado por los resultados de *Frías* y otros.<sup>(64)</sup>

De hecho, *Thomas* y otros<sup>(65)</sup> realizaron una investigación en la cual se comparan los resultados de la aplicación de dulaglutida y tirzepatida. Estos investigadores, obtuvieron un mejor control de la glucemia y una pérdida de peso sustancialmente mayor con el uso de tirzepatida en comparación con la dulaglutida lo cual es comprensible.

De esta forma, diferentes estudios, evidencian la utilidad de la dulaglutida, cuando se analiza su efecto en el control glucémico y en la disminución del peso corporal en las personas con Db. Al compararlos con otros fármacos, entre ellos: MET, sitagliptina, liraglutida, EXE y iSGLT2, se evidencia la no inferioridad de la dulaglutida y donde además su efecto fue estadísticamente superior a dichos medicamentos para ambos parámetros antes mencionados, con eventos adversos en su mayoría leves a moderados y transitorios, lo que hace promisorio su uso en la DM2 con Sp.<sup>(48,49,50,51,52)</sup> No obstante, al comparar la respuesta al tratamiento, entre dulaglutida y semaglutida en pacientes con DM2 inadecuadamente controlada, esta última fue superior para ambos parámetros.<sup>(59)</sup>

El aporte científico: Se expone de una forma objetiva la función de la dulaglutida, como una opción terapéutica en las personas con Db, hace énfasis en su efecto sobre el control de la

glucemia y la pérdida de peso corporal, como resultado de su uso, en personas que padecen esta entidad clínica. Así como, el posible beneficio de su empleo en pacientes con DM2 y Sp corporal, que además presenten ECV y/o ERC.

Se concluye que la dulaglutida, representa una opción terapéutica segura y eficaz en el tratamiento de las personas con diabetes. Su efecto es superior en cuanto a control glucémico y pérdida de peso, cuando se compara con ciertos fármacos como: MET, sitagliptina, liraglutida, EXE y iSGLT2 e inferior con respecto a semaglutida. Asimismo, tiene efectos benéficos sobre los resultados cardiovasculares, renales y la mortalidad en pacientes con DM2.

## Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Datos y cifras. 2021 [acceso 19/07/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Organización Mundial de la Salud. Obesity. Overview. 2021 [acceso 19/07/2021]. Disponible en: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)
3. Organización Mundial de la Salud. Obesity. 2021 [acceso 19/07/2021]. Disponible: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity>
4. Riobó P. Pautas dietéticas en la diabetes y en la obesidad. Nutr. Hosp. 2018 [acceso 19/07/2021];35(spe4):109-15. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112018000700019](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000700019)
5. Bae JH, Lee H. The effect of diet, exercise, and lifestyle intervention on childhood obesity: A network meta-analysis. Clinical Nutrition. 2021 [acceso 19/07/2021]; 40(5):3062-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561420306105>
6. Orellana JN, Medina JÁ, Lafarga CB, Aurrekoetxea TG. Obesidad y ejercicio físico en adultos. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Medicina del Deporte (SEMED). 2020 [acceso 19/07/2021] Disponible en:



[https://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/or06\\_Documento\\_Consenso.pdf](https://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/or06_Documento_Consenso.pdf)

7. Wewege M, Van den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2017 [acceso 19/07/2021];18(6):635-46. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.12532>

8. Pellice MC. Relación entre Educación Terapéutica y descenso de peso en individuos con sobrepeso y obesidad perteneciente al grupo Comunidad en Movimiento del Departamento Jáchal en la Provincia de San Juan. Tesis Especialista en Nutrición Clínico-Metabólica. Universidad MAZA, Facultad de Ciencias de la Nutrición. 2020 [acceso 19/07/2021]. Disponible en:

[http://200.80.230.14/bitstream/handle/00261/1885/PELLICE%20CECILIA\\_Relaci%20c3%b3n%20entre%20Educaci%20c3%b3n%20Terap%20c3%a9utica%20y%20descenso%20de%20eso%20en%20individuos%20con%20sobrepeso%20y%20obesidad\\_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://200.80.230.14/bitstream/handle/00261/1885/PELLICE%20CECILIA_Relaci%20c3%b3n%20entre%20Educaci%20c3%b3n%20Terap%20c3%a9utica%20y%20descenso%20de%20eso%20en%20individuos%20con%20sobrepeso%20y%20obesidad_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

9. Villiot JC. Rehabilitación de sobrecarga ponderal por obesidad. *EMC-Kinesiterapia-Medicina Física.* 2021 [acceso 19/07/2021];42(1):1-12. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1293296520446006>

10. Gómez JM, Martínez M. Sobrepeso y obesidad: eficacia de las intervenciones en adultos. *Enfermería Clínica.* 2018 [acceso 19/07/2021];28(1):65-74. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130862117301924>

11. Félix MP, Gutiérrez I, Sancho A, Ruiz E, Banzo C, Villacañas M, *et al.* Actualización en Psicoterapias para Personas con Obesidad. *Revista de psicoterapia.* 2021 [acceso 19/07/2021];32(118):253-71. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7790267>

12. Alarcón A, Gómez P, De Regules S, Pardinas MJ, Rodríguez FL, Díaz EJ. Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? *Med In Mex.* 2018 [acceso 19/07/2021];34:946-58. Disponible en:

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662018000600013&lng=pt&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000600013&lng=pt&nrm=iso&tlng=es)

13. Londoño ME. Aproximaciones farmacológicas para el tratamiento de la obesidad. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2017 [acceso 19/07/2021];46(1):70-127. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/66594/67293-350747-2-PB.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

14. Benel SE. Efectividad de terapias alternativas en usuario con obesidad del programa de medicina complementaria del hospital II Jorge Reátegui Delgado de Piura. 2018 [acceso 19/07/2021]. Disponible en: [http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2100/SEG.ESP\\_SILVIA%20ESPERANZA%20BENEL%20CAMPOS.pdf?sequence=2&isAllowed=y](http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2100/SEG.ESP_SILVIA%20ESPERANZA%20BENEL%20CAMPOS.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

15. Hernández S, Carballo R, Rodríguez MÁ, Martínez I, Rodríguez MÁ. Tratamiento Homeopático de la obesidad exógena pediátrica en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas. 2016 [acceso 19/07/2021];20(4):67-79. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942016000400009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000400009&lng=es).

16. Hernández J, Licea ME, Marín SM. Algunos aspectos de interés sobre la cirugía bariátrica en la infancia y la adolescencia. Rev Cuban Endocrinol. 2016 [acceso 19/07/2021];27(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532016000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000200007&lng=es).

17. Hernández J, Arnold Y, Moncada OM. Teorías y mecanismos que justifican el empleo de la cirugía metabólica en personas con diabetes. Rev Cubana Endocrinol. 2018 [acceso 19/07/2021];29(3):1-15. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532018000300008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532018000300008&lng=es).

18. Hernández J. Role of the external bypass in the treatment of obesity. Rev Cubana Endocrinol. 2019 [acceso 19/07/2021];30(3):e190. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532019000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532019000300010&lng=es).

19. Hernández J, Licea ME, Castelo L. Algunos procedimientos endoluminales para el tratamiento de la obesidad. *Rev Cuban Endocrinol.* 2014 [acceso 19/07/2021];25(2):104-23. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532014000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000200007&lng=es).
20. Nunes M, Pereira E, Oliveira IM, Fernandes JF, Cavalcante CA, Pinheiro R, *et al.* Embolização da artéria gástrica esquerda como alternativa para supressão de apetite e perda de peso em pacientes obesos: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development.* 2021 [acceso 19/07/2021];10(2). Disponible en: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11629/11107>
21. Dias RA, Lima ET, Caetano L, Martins MM. Embolização da artéria gástrica esquerda como tratamento para a obesidade: revisão sistemática e metanálise. *Research, Society and Development.* 2021 [acceso 24/07/2021];10(1). Disponible en: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11415/10225>
22. González E. La epidemia de obesidad: Un reto del siglo XXI. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.* 2017 [acceso 24/07/2021];(54):101-14. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7140182>
23. Pereira OL. Diabetesidad: una epidemia del siglo XXI. *MEDISAN.* 2012 [acceso 23/07/2021];16(2):295-8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192012000200018&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000200018&lng=es).
24. Mera R, Colamarco DC, Rivadeneira Y, Fernández M. Aspectos generales sobre la diabetesidad: fisiopatología y tratamiento. *Rev Cuban Endocrinol.* 2021 [acceso 24/07/2021];32(1):e267. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532021000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532021000100010&lng=es).
25. Delgado AF, Valdés YC, Marcel EA. Obesidad visceral: predictor de diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. *Rev Latinoam Patol Clínica y Med Lab.* 2016 [acceso 08/09/2020];63(2):67-75. Disponible en: Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt162b.pdf>
26. Colectivo de autores. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. 2021 [acceso

- 08/09/2020]. Disponible en:  
[https://revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
27. Internacional Diabetes Federation. Atlas de la diabetes se la IDF. 9na ed. 2019. [acceso 08/09/2020]. Disponible en:  
[https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf)
28. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). 2019 [acceso 08/09/2020]. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitius-tipo2\\_2019.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitius-tipo2_2019.pdf)
29. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2020 [acceso 08/09/2020]; 38(1):10-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969656/>
30. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Revista ALAD. 2019 [acceso 08/09/2021]. Disponible en:  
[https://revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
31. Cosentino F, Grant P J, Aboyans V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 [acceso 08/09/2020];41(2):255-323. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>
32. Kheniser K, Saxon DR, Kashyap SR. Long-term weight loss strategies for obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021 [acceso 08/09/2021];106(7):1854-66. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/106/7/1854/6141406>
33. Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, Arcidiacono B, Corigliano DM, Giuliano, S, *et al.* Long-term effectiveness of liraglutide for weight management and glycemic control in type 2 diabetes. International journal of environmental research and public health. 2020 [acceso 19/09/2021];17(1):207. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/207/htm>

34. Butsch S. Obesity medications: what does the future look like? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 [acceso 19/09/2021];22(5):360-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26313898/>
34. Rodrigues BM, dos Santos NS, Yoshida EH, Costa G. La atención farmacéutica en la evaluación de la seguridad y eficacia del uso *off-label* de dulaglutida en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. *Revista Saúde em Foco.* 2018 [acceso: 19/09/2021]. Disponible en: <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/097>
36. Pérez JP. Profundizando en la eficacia y seguridad de un nuevo antidiabético: la semaglutida subcutánea. *Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha.* 2021 [acceso 19/09/2021];XXII(1): Disponible en: [https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/hem\\_2021\\_1profundizando\\_en\\_la\\_eficacia.pdf](https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/hem_2021_1profundizando_en_la_eficacia.pdf)
37. Bruni MA. Mecanismo de acción de las incretinas papel desempeñado en diabetes. 2018 [acceso 27/07/2021]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MIGUEL%20ANGEL%20BRUNI%20MONTE%20RO.pdf>
38. Arbañil HC. Hipoglucemiantes orales en el tratamiento actual de la Diabetes *Mellitus* tipo 2. *Diagnóstico.* 2020 [acceso 27/07/2021];59(2):61-4. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/218/222>
39. Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annual Review of Physiology.* 2016 [acceso 27/07/2021];78:277-99. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-physiol-021115-105439>
40. Sancho V, Nuche B, Arnés L, Cancelas J, González N, Díaz M, *et al.* The action of GLP-1 and exendins upon glucose transport in normal human adipocytes, and on kinase activity as compared to morbidly obese patients. *Int J Mol Med.* 2007 [acceso 27/07/2021];19(6):961-6. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/19/6/961>
41. Yap K, Sánchez X, Rivero CA. El papel de los inhibidores de la dpp 4: un enfoque actual en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *Atención Fam.* 2017 [acceso

- 27/07/2021];24(3):136-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/atefam/af-2017/af173j.pdf>
42. Chen XW, He ZX, Zhou ZW, Yang T, Zhang X, Yang YX, *et al.* Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015 [acceso 27/07/2021];42(10):999-1024. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.12455>
43. Zhong J, Gong Q, Goud A, Srinivasamaharaj S, Rajagopalan S. Recent Advances in Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibition Therapy: Lessons from the Bench and Clinical Trials. *J Diabetes Res.* 2015 [acceso 19/07/2021]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/606031/>
44. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993 [acceso 19/08/2021];91(1):301-7. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/116186/pdf>
45. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Effects of High Glucose Levels and Glycated Serum on GIP Responsiveness in the Pancreatic Beta Cell Line HIT-T15. *J Diabetes Res.* 2015 [acceso 19/08/2021]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/326359/>
46. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida (Trulicity®). Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. 2020 [acceso 19/08/2021];1-9. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_15-2020-dulaglutida-Trulicity.pdf?x39768](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_15-2020-dulaglutida-Trulicity.pdf?x39768)
47. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada. 2021 [acceso 19/08/2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114956002/FT\\_114956002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114956002/FT_114956002.html)
48. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of Dulaglutida monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized

- controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014 [acceso 19/08/2021];37(8):2168-76. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/37/8/2168.long>
49. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014 [acceso 19/08/2021];37(8):2149-58. Disponible en: [care.diabetesjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=24742660](https://care.diabetesjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=24742660)
50. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W. *et al* Once-weekly versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 [acceso 19/08/2021];384(9951):1349-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018121/>
51. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, *et al*. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014 [acceso 19/08/2021];37(8):2159-67. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/37/8/2159.long>
52. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, *et al*. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 [acceso 19/08/2021]; 6(5):370-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858718300238>
53. Skrivanek Z, Gaydos BL, Chien JY, Geiger MJ, Heathman MA, Berry S, *et al*. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014 [acceso 19/08/2021];16(8):1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762094/>
54. 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. *The lancet Diabetes*



- & Endocrinology. 2019 [acceso 19/08/2021];7(10):776-85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858719302499>
55. Ramos MV. Notícias do Guia Europeu de 2019 sobre diabetes, pré-diabetes e doenças cardiovasculares. Rev. Urug. Cardiol. 2020 [acceso 19/08/2021];35(1):185-201. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202020000100185&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202020000100185&lng=es).
56. 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, randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2019 [acceso 19/08/2021];394(10193):121-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673619311493>
57. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward, DB, *et al.* Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2018 [acceso 19/08/2021];6(8):605-17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858718301049>
58. Morieri ML, Frison V, Rigato M, D'Ambrosio M, Tadiotto F, Paccagnella A, *et al.* Effectiveness of dulaglutide in the real world and in special populations of type 2 diabetic patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020 [acceso 19/08/2021];105(7):e2617-25. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/105/7/e2617/5821232>
59. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, *et al.* Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2018 [acceso 29/08/2021];6(4):275-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221385871830024X>
60. Viljoen A, Blucher M, Chow FC, Le Roux C, Rosenstock J, Lausvig NL, *et al.* Semaglutide reduces body weight vs. dulaglutide across baseline BMI subgroups in



- SUSTAIN 7. Diabetes. 2018 [acceso 19/08/2021];67(Supplement 1). Disponible en: [https://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/Supplement\\_1/1083-P](https://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/Supplement_1/1083-P)
61. Pratley RE, Aroda VR, Catarig AM, Lingvay I, Lüdemann J, Yildirim E, *et al.* Impact of patient characteristics on efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus dulaglutide: SUSTAIN 7 post hoc analyses. *BMJ open*. 2020 [acceso 29/08/2021];10(11):e037883. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/11/e037883.full.pdf>
62. Brett AS. Tirzepatide, a Potential New Agent for Type 2 Diabetes. *NEJM Journal Watch*. 2021 [acceso 29/08/2021]. Disponible en: <https://www.jwatch.org/na53795/2021/07/08/tirzepatide-potential-new-agent-type-2-diabetes>
63. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kanek, S, Lee CJ, Landó LF, *et al.* Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 [acceso 19/08/2021];398(10295):143-55 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673621013246>
64. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez FC, Fernández L, Bergman BK, *et al.* Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021 [acceso 29/08/2021];385(6):503-15. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107519>
65. Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, *et al.* Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 [acceso 19/08/2021];106(2):388-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823251/>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

