

REVISIÓN

Mi experiencia con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2: del ensayo clínico a la práctica clínica

Fernando Gómez Peralta^{a,*}, Agustín Ángel Merchante Alfaro^b
y Francisco M. Morales Pérez^c, en nombre del grupo LIREDA[☆]

^aHospital General de Segovia, Segovia, España

^bHospital General Universitario de Castellón, Universitat Jaume I de Castelló, Castellón, España

^cComplejo Hospitalario Universitario de Badajoz (CHUB), Badajoz, España

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus de tipo 2; liraglutida; eficacia; seguridad; vida real

KEYWORDS

Type 2 diabetes; liraglutide; efficacy; safety; real-life

Resumen La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es un reto por su elevada prevalencia y complejidad fisiopatológica. La asociación de obesidad y DM2 se produce en más del 60% de los casos en España y condiciona su evolución y respuesta al tratamiento. Asimismo, la hipoglucemia es una complicación frecuente de los tratamientos convencionales de la diabetes y es un factor limitante de su eficacia. Esta revisión narrativa describe los resultados clínicos del tratamiento con liraglutida, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), y los compara con los observados en la vida real en distintos centros españoles. Incluye la valoración de eficacia en poblaciones específicas y efectos no descritos en ensayos clínicos. La experiencia de uso en la vida real de liraglutida en población española confirma la efectividad y seguridad mostrada en el programa de desarrollo clínico.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

My experience with liraglutide in patients with T2DM: from clinical trials to clinical practice

Abstract Because of its high prevalence and pathophysiological complexity, type 2 diabetes mellitus (DM2) is a challenge. The association of obesity and DM2 occurs in over 60% of affected individuals in Spain and influences their course and treatment response. Likewise, hypoglycaemia is a frequent complication of conventional diabetes treatments and limits their effectiveness. This narrative review describes the clinical results of treatment with the GLP-1 receptor agonist liraglutide and compares them with those observed in real-life scenarios in

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgomezperalta@gmail.com (F. Gómez Peralta).

☆ Grupo LIREDA (por orden alfabético): Isabel Alonso (Pontevedra, España); Diego Bellido (Ferrol, España); Alexis Fernández Mariño (Pontevedra, España); Diego Fernández (Málaga, España); Fernando Gómez Peralta (Segovia, España); Juan José Gorgojo (Madrid, España); Enrique Hernández Alonso (Cartagena, España); Albert Lecube (Lleida, España); Agustín Ángel Merchante Alfaro (Castellón de la Plana, España); Francisco M. Morales Pérez (Badajoz, España), y Cristóbal Morales (Sevilla, España)

various Spanish centres. The review includes assessment of the efficacy of this drug in specific populations and describes effects not reported in clinical trials. The experience of the real-life use of liraglutide in the Spanish population confirms the effectiveness and safety observed during the clinical development programme.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se define como hiperglucemia debida a secreción insuficiente de insulina, acción inadecuada de esta o ambas causas. Los pacientes con DM corren mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares e isquemia de extremidades inferiores) y microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía)¹. El tratamiento de la diabetes implica la necesidad de cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio), administración de fármacos o insulina, y control de la glucemia².

De acuerdo con el estudio di@bet.es, la prevalencia de DM en España en adultos mayores de 18 años es del 13,8%: el 7,8% de casos de DM conocida y el 6% de DM no diagnosticada³. La prevalencia de sobrepeso u obesidad en pacientes con DM es especialmente relevante. Así, datos de este mismo estudio epidemiológico indican que más del 50% de los pacientes con diabetes son obesos (más del 60% en el caso de DM no conocida previamente) si se atiende exclusivamente al criterio de índice de masa corporal (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²). Cuando se utiliza el criterio de perímetro de cintura y, por tanto, un diagnóstico de obesidad abdominal de alto riesgo cardiovascular (RCV), la prevalencia de sobrepeso u obesidad es superior al 65%.

El peso corporal y el IMC van aumentando en la población general y en las personas con DM década tras década (“tendencia secular”)⁴. Esta tendencia continúa a pesar de la importancia que se le ha otorgado al control de la obesidad en la población general y a ser objetivo prioritario en el tratamiento de la DM^{5,6}. De hecho, a pesar de que en los últimos años se ha mejorado el control metabólico (glucémico, lipídico, etc.) y se ha reducido la mortalidad global y cardiovascular de las personas con DM, el IMC ha continuado aumentando⁷.

La hipoglucemia posiblemente es el efecto adverso más limitante en el tratamiento convencional de la DM2 (especialmente con sulfonilureas e insulina). Es una importante causa de falta de observancia del tratamiento y posiblemente incrementa la mortalidad, el RCV y los ingresos hospitalarios⁸. En concreto, las hipoglucemias asociadas con el uso de la insulina se encuentran entre las tres primeras causas de ingreso hospitalario urgente por iatrogenia⁹.

La liraglutida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (ARGLP-1) de acción prolongada indicado para el tratamiento de la DM2. Liraglutida ejerce su potente efecto reductor de la glucemia mediante diferentes mecanismos que conducen a reducciones clínicamente significativas en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el peso corporal¹⁰. En este artículo revisamos brevemente el programa LEAD de desarrollo clínico de liraglutida y los estudios

publicados de liraglutida en la vida real, tanto fuera de España como en nuestro medio.

Resumen de los datos de eficacia del programa LEAD

El programa de desarrollo clínico de liraglutida, denominado programa LEAD, incluyó 6 ensayos clínicos de distribución aleatoria, paralelos y multicéntricos que evaluaron la eficacia de este fármaco en pacientes con DM2 en distintas situaciones clínicas: en monoterapia (LEAD-3)¹¹, en combinación con un antidiabético oral (metformina, sulfonilurea o ambos; LEAD-1, LEAD-2 y LEAD-6)¹²⁻¹⁴ y como tercer fármaco añadido a metformina y una tiazolidinediona (LEAD-4)¹⁵ o a metformina y sulfonilurea (LEAD-5)¹⁶. El programa completo ha contado con la participación de más de 6.500 pacientes en 41 países.

En todos los ensayos del programa LEAD, en los pacientes tratados con liraglutida se objetivaron reducciones significativas y sostenidas de la HbA1c (del 1,0 al 1,5%) y de la glucosa plasmática en ayunas (hasta 43 mg/dl). Además, se observó una reducción del peso corporal (hasta 3 kg) y de la presión arterial sistólica (de 2,3 a 6,7 mmHg).

Posteriormente, se han realizado otros ensayos clínicos de distribución aleatoria en otras situaciones clínicas no cubiertas por el programa LEAD. En un ensayo clínico de distribución aleatoria y con enmascaramiento doble en pacientes con DM2 que mostraban un control glucémico inadecuado (HbA1c: 7,5-11,5%) y requerían múltiples dosis diarias de insulina, se comparó la adición de liraglutida con la de placebo¹⁷. En este estudio, liraglutida mejoró el control glucémico (diferencia con placebo en la reducción de la HbA1c del 1,1%), sin asociarse a mayor riesgo de hipoglucemia y con reducción del peso corporal (3,8 kg de diferencia con placebo), lo que permitió a los pacientes disminuir sus dosis de insulina (15,8 UI más que con placebo).

Otra situación que es un reto en la práctica clínica es la de los pacientes que no alcanzan el objetivo de control glucémico con un inhibidor de la dipeptidildipeptidasa 4 (iDPP4), debido a su amplio uso y la limitada reducción media de HbA1c esperable (en torno al 0,7%)¹⁸. En un ensayo clínico no enmascarado, los pacientes con DM2 fueron distribuidos aleatoriamente para recibir liraglutida (1,2 o 1,8 mg/día) o sitagliptina; después de 52 semanas, los pacientes en tratamiento con sitagliptina fueron de nuevo distribuidos aleatoriamente para cambiar a liraglutida, 1,2 o 1,8 mg/día durante 26 semanas¹⁹. Después de cambiar a liraglutida, se observó una reducción adicional significativa en la HbA1c (-0,2% con 1,2 mg y -0,5% con 1,8 mg) y en el peso corporal (-1,6 kg con 1,2 mg y -2,5 kg con 1,8 mg), y

un incremento en la proporción de pacientes que alcanzan concentraciones de HbA1c < 7% (del 29,5 al 49,2% con 1,2 mg y del 29,5 al 50% con 1,8 mg). Más recientemente, en un ensayo clínico de distribución aleatoria y con enmascaramiento doble realizado en pacientes con DM2 mal controlados (HbA1c: 7,5-9,5%) con sitagliptina y metformina, se evaluó la respuesta del cambio a liraglutida en comparación con el mantenimiento de sitagliptina, en ambos casos en combinación con metformina²⁰. El cambio a liraglutida se asoció con una reducción considerablemente mayor de reducción de la HbA1c (el 0,61% de diferencia con sitagliptina) y disminución del peso (1,67 kg más que con sitagliptina).

Datos publicados de uso de liraglutida en otros países

En los últimos años ha aumentado el interés por los estudios con datos de la vida real debido a la necesidad de confirmar en condiciones de práctica clínica real los resultados obtenidos en el contexto de los ensayos clínicos. Se han publicado diversos estudios realizados fuera de España en condiciones de práctica clínica real que proporcionan información sobre la efectividad de liraglutida a nivel global, en ciertos subgrupos de pacientes con DM2 como pacientes obesos, ancianos o pacientes previamente tratados con insulina, así como comparaciones con sitagliptina, exenatida o insulina glargina. Además, algunos estudios proporcionan información respecto a la relación entre el efecto sobre la HbA1c y el peso, y otros potenciales factores pronósticos de respuesta.

La Asociación Británica de Diabetólogos Clínicos de Reino Unido realizó una auditoría a nivel nacional para evaluar la seguridad y eficacia de liraglutida en la práctica clínica. Este estudio demostró que, después de 6 meses de tratamiento, 1,2 mg de liraglutida fueron efectivos en términos de reducción de la HbA1c (más marcada en pacientes con mayor HbA1c basal) y bien tolerados^{21,22}. En otro estudio, también realizado en Reino Unido, se evaluó la eficacia de la liraglutida en el manejo de pacientes con DM2 y un IMC > 35 kg/m² —la así denominada “diabesidad”— y una HbA1c > 7% seguidos durante 1 año²³, que mostró que liraglutida fue efectiva en la mejoría de la HbA1c, el perímetro de la cintura y el peso, incluso en pacientes tratados previamente con exenatida. Un estudio en pacientes de edad ≥ 65 años mostró que estos pacientes mantienen las reducciones de HbA1c y la pérdida de peso a los 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento con liraglutida²⁴.

En un estudio realizado con la base de datos de solicitudes integradas de atención del IMS Health de Estados Unidos se encontró que, en la práctica clínica, liraglutida tiene mayor efectividad (en términos de reducción de HbA1c y porcentaje de pacientes en objetivo de HbA1c < 7,0%) que sitagliptina o exenatida en pacientes con DM2²⁵.

Un análisis retrospectivo de la base de datos de atención primaria Clinical Practice Research Datalink de Reino Unido mostró que liraglutida es superior a sitagliptina en la reducción de la HbA1c y el peso corporal, así como en el porcentaje de pacientes con DM2 que cumplen el criterio de mantenimiento del tratamiento con liraglutida de acuerdo con

las recomendaciones de la guía de práctica clínica NICE (esto es, conseguir una reducción de más del 1% en HbA1c y una disminución del peso superior al 3%)²⁶. Otro estudio realizado en Estados Unidos en pacientes con DM2 tratados en práctica clínica real concluyó que liraglutida, en comparación con sitagliptina, ofrece reducciones significativamente mayores de HbA1c después de 6 meses de tratamiento sin aumento en el coste total relacionado con la diabetes²⁷. Evans et al, en un estudio retrospectivo, mostraron que liraglutida redujo la HbA1c y el peso más que exenatida o iDPP4²⁸. El estudio INITIATOR, que utilizó dos bases de datos sanitarias, analizó pacientes con DM2 bajo tratamiento con antidiabéticos orales que no lograron un control glucémico adecuado e iniciaron una terapia inyectable con insulina o un ARGLP-1. Las conclusiones del trabajo muestran que las características basales tienen gran impacto en los resultados de los pacientes. Los pacientes que recibieron insulina glargina tenían más comorbilidades, mayores concentraciones de HbA1c y con mayor frecuencia eran varones; los pacientes que iniciaban tratamiento con liraglutida tenían con mayor frecuencia obesidad o hiperlipemia. Los que iniciaron tratamiento con liraglutida redujeron las concentraciones de HbA1c y el peso, y esta mejora del peso fue sostenida después de 1 año de tratamiento, al contrario que en el caso de los pacientes tratados con insulina glargina, que aumentaron de peso; además, la hipoglucemia fue más frecuente en pacientes en tratamiento con insulina glargina²⁹.

En relación con el análisis de posibles factores pronósticos del resultado de control glucémico, un análisis retrospectivo de una base de datos de una aseguradora médica de Israel encontró que la pérdida de peso con liraglutida se correlaciona escasamente con la reducción de la HbA1c³⁰. Este hallazgo está respaldado por los resultados de otro estudio retrospectivo realizado en Irlanda del Norte³¹. Por su parte, un estudio italiano investigó el efecto de la liraglutida sobre la reducción de peso en 162 pacientes con DM2 y un tiempo de seguimiento medio de 9 meses y concluyó que esta era independiente de la mejora en el control glucémico³². En Francia se realizó un estudio para determinar parámetros predictivos de respuesta al tratamiento con liraglutida, definida como una reducción de más del 1% en la HbA1c y una reducción de peso de más de 3 kg después de 1 año de tratamiento. De los 162 pacientes con DM2 en tratamiento con liraglutida después de 1 año, el 25,5% fue definido como no respondedor, el 23% solo mostró reducción de peso, el 21% era respondedor de HbA1c y el 25,5% era respondedor para ambos criterios. En comparación con los no respondedores, los pacientes que cumplían los dos criterios eran más jóvenes, con menor duración de la diabetes y mayor índice de masa corporal³³.

En un estudio italiano se ha recogido la experiencia con liraglutida en 481 pacientes, que ha confirmado que el descenso de la HbA1c no fue diferente entre subgrupos de IMC basal, lo que indica que la eficacia se mantiene en pacientes con un IMC menor³⁴. En este último estudio, la posibilidad de alcanzar unas concentraciones de HbA1c ≤ 7% fue considerablemente mayor en pacientes previamente tratados con metformina en monoterapia y que no habían recibido previamente insulina; estos hallazgos podrían reforzar la hipótesis de que pueden lograrse mejores resultados con liraglutida utilizada de forma precoz en pacientes que fra-

casaron en el tratamiento con metformina en monoterapia.

Una revisión sistemática reciente que incluyó 43 estudios de vida real mostró que liraglutida reduce la HbA1c en los primeros 6 meses tras iniciar el tratamiento (cambio medio respecto a basal: del -0,9 al -2,2%) y reduce el peso de 1,3 a 8,65 kg, y estos efectos se mantienen al menos 1 año; la frecuencia de hipoglucemia fue inferior al 0,8%³⁵.

Datos de liraglutida en la vida real en población española

Se han publicado 7 estudios que evalúan liraglutida en diferentes condiciones en pacientes con DM2 tratados en la práctica clínica real en España. Estos estudios incluyen resultados globales de liraglutida en pacientes con DM2^{36,37}, resultados en situaciones clínicas más específicas como la intensificación o simplificación del tratamiento con insulina³⁸ y los resultados en población obesa; estos últimos estudios abarcan los resultados desde el cambio desde un iDPP4³⁹, los obtenidos en pacientes con obesidad mórbida sometidos o no a cirugía bariátrica⁴⁰ y el efecto sobre la somnolencia diurna en estos pacientes⁴¹.

Utilizando datos retrospectivos de la herramienta *on-line* e-Diabetes-Monitor del grupo de trabajo de diabetes mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología, se evaluó la efectividad de liraglutida en 740 pacientes con DM2³⁶. Tras 3-6 meses de tratamiento, se observó una reducción significativa de la HbA1c (-1,1%) y el peso (-4,6 kg). Además, se observaron reducciones significativas de la presión arterial sistólica (-5,9 mmHg) y diastólica (-3,2 mmHg). A excepción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que no sufrieron modificaciones importantes, hubo una reducción significativa del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL; -0,189 mmol/l) y los triglicéridos (-0,09 mmol/l). Se obtuvieron resultados muy similares de reducción de la HbA1c y del peso a los descritos en la muestra total de los subgrupos de cambio desde un iDPP4 y en aquellos pacientes en que liraglutida se añadía al tratamiento con insulina. Morales et al comunicaron los resultados de 102 pacientes con DM2 (el 62% tratados con metformina en monoterapia o combinada con otros anti-diabéticos orales), que recibieron liraglutida⁴². En los 98 pacientes que completaron 1 año de tratamiento con liraglutida se observó una reducción significativa de la HbA1c (-1,63%), IMC (-3,06 kg/m²), presión arterial sistólica (-10,37 mmHg) y diastólica (-3,23 mmHg), colesterol total (-54,9 mg/dl) y triglicéridos (-60,23 mg/dl). La proporción de respondedores (HbA1c < 7,5% y mantenimiento o reducción del peso) fue del 74,5% y fue más elevada en pacientes con menos de 5 años de evolución de la diabetes, en pacientes que solo recibían un anti-diabético oral y en aquellos con un IMC por encima de 35 kg/m². En un análisis retrospectivo de 210 pacientes con DM2 tratados con liraglutida, Lecube et al comunicaron que a los 6 meses se redujeron de forma significativa la HbA1c (del 8,5 al 6,4%) y el peso (de 106 a 99,5 kg)³⁷. En la misma comunicación, estos autores también presentan el análisis de 73 pacientes que habían conseguido y mantenido después de 2 años una HbA1c ≤ 6,5% y encuentran que estos pacientes ten-

dían a ser mujeres, que no habían recibido previamente insulina y no necesitaban insulina durante el seguimiento.

En un estudio observacional y retrospectivo se analizó el efecto de liraglutida en dos grupos de pacientes: como intensificación del tratamiento previo con insulina basal y anti-diabéticos orales (n = 112) y como simplificación de un régimen basal-bolo de insulina con el objetivo de retirar la insulina de acción rápida (n = 57)³⁸. En el grupo de intensificación, los autores comunicaron reducciones significativas de la HbA1c (-1,5%) y del peso (-4,9 kg), que estaban acompañadas por una reducción del 35% en la dosis de insulina (de 51 a 33 UI). En el grupo de simplificación, también se observaron reducciones significativas de la HbA1c y del peso (-1,3% y -6,8 kg, respectivamente) y una reducción del 55% en la dosis de insulina (de 89 a 40 UI); en este grupo, la insulina se retiró en 15 pacientes.

Se han comunicado los resultados de 3 estudios realizados específicamente en pacientes obesos tratados con liraglutida aunque con distintos objetivos. En un estudio observacional de 24 semanas de duración, se evaluó el efecto de cambiar de iDPP4 a liraglutida (1,2-1,8 mg/día) en 102 pacientes con DM2 y obesidad, y con un control glucémico inadecuado (HbA1c: 7-11%)³⁹. De los 80 pacientes de quienes se disponía de datos de la semana 24, 51 habían recibido tratamiento con iDPP4 durante al menos 6 meses y 29 no habían sido tratados con iDPP4. Después de 24 semanas, tanto los tratados como los no tratados con iDPP4 experimentaron reducciones importantes de la HbA1c (-1,57 y -1,24, respectivamente), el peso (-4,6 y -6,7 kg), el colesterol total (-19 frente a -20 mg/dl) y el colesterol de las LDL (-16 y -14 mg/dl); los autores también señalan que en el grupo previamente tratado con iDPP4 la sustitución por liraglutida no implicó un aumento del coste del tratamiento, ya que se suspendieron tratamientos como pioglitazona y se redujo la dosis de insulina y utilización de tiras reactivas. Gorgojo-Martínez et al analizaron el impacto de 2 años de tratamiento con liraglutida en pacientes con DM2 y obesidad mórbida con cirugía bariátrica (n = 15) o no (n = 149)⁴⁰. Después de 2 años de tratamiento se redujeron de forma significativa la HbA1c y el peso: -0,39% y -3,4 kg, respectivamente, en el grupo de cirugía bariátrica, y -0,67% y -3,8 kg, respectivamente, en el grupo sin cirugía bariátrica. Finalmente, Peralta et al evaluaron el efecto de liraglutida sobre la somnolencia diurna en pacientes obesos con DM2⁴¹. Tras 3 meses de tratamiento con liraglutida, además de una reducción significativa en la HbA1c, peso, perímetro de la cintura y parámetros lipídicos, los autores encontraron una reducción importante en la somnolencia diurna evaluada mediante la Escala de Somnolencia de Epworth al mes (-1,3 puntos) y 3 meses (-1,5 puntos) de tratamiento.

En estos estudios de la vida real en España, liraglutida fue bien tolerada y los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos. Así, en el análisis de los 740 pacientes del eDiabetes Monitor de la SEEN, Mezquita-Raya et al comunicaron que solo 7 pacientes presentaron efectos adversos gastrointestinales clínicamente importantes; además, estos autores señalan que el 7,8% de los pacientes presentaron episodios de hipoglucemia, ninguno de ellos grave. Merchante et al, en el estudio de 112 pacientes con intensificación o simplificación con liraglutida del tratamiento con insulina, comunicaron una frecuencia de náuseas del 12% y de vómitos del 4%, y ningún caso de hipoglu-

cemia grave. Otros estudios apoyan este perfil de efectos adversos gastrointestinales^{37,39,40,42}.

Resumen y conclusiones

Tras la comercialización de liraglutida en España en 2010, varios investigadores clínicos han revisado la eficacia y seguridad del fármaco en diversas poblaciones en condiciones de vida real.

Los estudios comunicados por Mezquita-Raya et al³⁶, Morales et al⁴² y Lecube et al³⁷ en poblaciones de pacientes con DM2 que habían recibido liraglutida mostraron unos resultados en términos de reducción de la HbA1c y peso similares a los descritos en los estudios internacionales de vida real, y similares o incluso superiores en magnitud a los descritos en los ensayos clínicos, aunque esta superior magnitud pueda deberse presumiblemente a la selección de pacientes en la práctica clínica. Además, estos estudios coinciden en el beneficio de liraglutida sobre el perfil lipídico. Estos estudios coinciden en fijar un porcentaje de respondedores (reducción de peso y HbA1c) en torno al 75%. Respecto a los factores pronósticos de respuesta, el estudio realizado por Morales et al señala que los mejores fueron pacientes con menos de 5 años desde el diagnóstico de diabetes, con un único fármaco antidiabético al inicio de liraglutida e IMC mayor de 35 kg/m². Lecube et al³⁷, aunque con variables distintas, encuentran alguna coincidencia en factores que pronostican un mejor resultado, como el no haber recibido previamente insulina y no necesitar insulina durante el tratamiento, añadiendo el sexo femenino como un factor pronóstico de mejor respuesta. Si bien no se han definido factores pronósticos claros de respuesta en los ensayos clínicos, estos datos coinciden con los escasamente publicados⁴³, entre ellos con los resultados de práctica clínica real en otros países^{33,34}. En la situación clínica de personas con DM2 tratadas con insulina, Merchante et al mostraron que la adición de liraglutida es una opción eficaz y segura, mejora el control glucémico y reduce el peso y la dosis de insulina. El ensayo en esta misma población previamente descrito¹⁷ consiguió reducciones muy similares en HbA1c y peso, pero en vida real parece que la reducción en la dosis de insulina empleada puede ser incluso mayor.

Otro reto frecuente en la práctica clínica es la del paciente no controlado con un inhibidor de DPP4. En otro estudio observacional realizado por Merchante et al se describió una mejoría clínica con el cambio a liraglutida³⁹, que es superior a la descrita en el ensayo clínico de Pratley et al¹⁹, si bien la población incluida en el estudio observacional era específicamente obesa.

Por último, el estudio realizado por Gómez-Peralta et al⁴¹ y el de Gorgojo-Martínez et al⁴⁰ confirman los resultados en cuanto a eficacia clínica en vida real en pacientes con DM2 y obesidad, incluyendo a pacientes con cirugía bariátrica, y añade otro beneficio clínico no descrito en ensayos clínicos previos, como es la reducción de la somnolencia diurna que puede relacionarse con alteraciones de la estructura del sueño o el síndrome de apnea del sueño y que repercute positivamente en la calidad de vida de los pacientes que usan liraglutida.

En conclusión, la experiencia de uso en vida real de liraglutida en población española confirma la efectividad y seguridad mostrada en el programa de desarrollo clínico.

Conflicto de intereses

F. Gómez Peralta ha sido asesor de Lifescan Animas, Inc., Novo Nordisk, Inc., Sanofi; ha recibido ayudas a la investigación de Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Novo Nordisk, Inc. y Sanofi, y ha sido ponente para Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, Inc., Sanofi y AstraZeneca/BristolMeyers Squibb.

A. Merchante ha recibido honorarios por consultorías y conferencias de Novo-Nordisk, Boehringer, Lilly, Sanofi, Astra Zeneca, Lifescan y Janssen.

F.M. Morales Pérez ha recibido honorarios por consultorías de Janssen y NovoNordisk, honorarios por conferencias de Janssen, Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, Astra Zeneca, Boehringer, Ascensia, Mylan y Esteve.

Bibliografía

- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514-23.
- American Diabetes Association. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S52-9.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- Morgan CL, Jenkins-Jones S, Evans M, Barnett AH, Poole CD, Currie CJ. Weight change in people with type 2 diabetes: secular trends and the impact of alternative antihyperglycaemic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:424-32.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55:1577-96.
- Gomez Huelgas R, Gomez Peralta F, Carrillo Fernandez L, Galve E, Casanueva FF, Puig Domingo M, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. *Rev Clin Esp*. 2015;215:505-14.
- Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care*. 2012;35:1252-7.
- Davis S, Alonso MD. Hypoglycemia as a barrier to glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2004;18:60-8.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-12.
- Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97:27-42.
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373:473-81.

12. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med.* 2009;26:268-78.
13. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009;32:84-90.
14. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374:39-47.
15. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009;32:1224-30.
16. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52:2046-55.
17. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Ahren B, Torffvit O, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ.* 2015;351:h5364.
18. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:762-7.
19. Pratley RE, Nauck MA, Bailey T, Montanya E, Filetti S, Garber AJ, et al. Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care.* 2012;35:1986-93.
20. Bailey TS, Takacs R, Tinahones FJ, Rao PV, Tsoukas GM, Thomsen AB, et al. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:1191-98.
21. Thong KY, Walton C, Ryder REJ. Safety and efficacy of liraglutide 1.2 mg in patients with mild and moderate renal impairment: the ABCD nationwide liraglutide audit. *Pract Diabetes.* 2013;30:71-6.
22. Thong KY, Gupta PS, Cull ML, Adamson KA, Dove DS, Rowles SV, et al. GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes—NICE guidelines versus clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2014;14:52-9.
23. Nicholson TW, Sivaraman SC, Goodwin W, Clayton W, Anderson S, Kyro I, et al. Liraglutide is effective in management of 'diabesity'. *Diabetic Med.* 2011;28 Suppl 1:196.
24. Chitnis AS, Ganz ML, Benjamin N, Langer J, Hammer M. Clinical effectiveness of liraglutide across body mass index in patients with type 2 diabetes in the United States: a retrospective cohort study. *Adv Ther.* 2014;31:986-99.
25. Lee WC, Dekoven M, Bouchard J, Massoudi M, Langer J. Improved real-world glycaemic outcomes with liraglutide versus other incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:819-26.
26. Nyeland ME, Ploug UJ, Richards A, Garcia Alvarez L, Demuth D, Muthutantri A, et al. Evaluation of the effectiveness of liraglutide and sitagliptin in type 2 diabetes: a retrospective study in UK primary care. *Int J Clin Pract.* 2015;69:281-91.
27. Li Q, Chitnis A, Hammer M, Langer J. Real-world clinical and economic outcomes of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Diabetes Ther.* 2014;5:579-90.
28. Evans M, McEwan P, O'Shea R, George L. A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice. *Diabetes Ther.* 2013;4:27-40.
29. Thayer S, Wei W, Buysman E, Brekke L, Crown W, Grabner M, et al. The INITIATOR study: pilot data on real-world clinical and economic outcomes in US patients with type 2 diabetes initiating injectable therapy. *Adv Ther.* 2013;30:1128-40.
30. Heymann A, Maor Y, Goldstein I, Todorova L, Schertz-Sternberg P, Karasik A. Efficacy of liraglutide in a real-life cohort. *Diabetes Ther.* 2014;5:193-206.
31. Mulligan CM, Harper R, Harding J, McIlwaine W, Petrukevitch A, McLaughlin DM. A retrospective audit of type 2 diabetes patients prescribed liraglutide in real-life clinical practice. *Diabetes Ther.* 2013;4:147-51.
32. Fadini GP, Simioni N, Frison V, Dal Pos M, Bettio M, Rocchini P, et al. Independent glucose and weight-reducing effects of liraglutide in a real-world population of type 2 diabetic outpatients. *Acta Diabetol.* 2013;50:943-9.
33. Dupuy O, Bordier L, Garcia C, Brinkane A, Lormeau B, Popelier M, et al. [Predictive criteria for clinical response to liraglutide: Results from a "real life" study]. *Medecine des maladies Metaboliques.* 2014;1:56-60.
34. Lapolla A, Frison V, Bettio M, Dal Pos M, Rocchini P, Panebianco G, et al. Correlation between baseline characteristics and clinical outcomes in a large population of diabetes patients treated with liraglutide in a real-world setting in Italy. *Clin Ther.* 2015;37:574-84.
35. Ostawal A, Mocevic E, Kragh N, Xu W. Clinical effectiveness of liraglutide in type 2 diabetes treatment in the real-world setting: A systematic literature review. *Diabetes Ther.* 2016;7:411-38.
36. Mezquita-Raya P, Reyes-Garcia R, Moreno-Perez O, Escalada-San Martin J, Angel Rubio Herrera M, Lopez de la Torre Casares M. Clinical effects of liraglutide in a real-world setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. *Diabetes Ther.* 2015;6:173-85.
37. Lecube A, Gonzalez C, Morales C. Liraglutide in clinical practice: Glycemic control, and predictors of good response. *Med Clin (Barc).* 2016;146:415-6.
38. Merchante AA, Casañ R, Abellán P, Sanz J, Fabra A, Sánchez C. Liraglutide Added to insulin: Beyond the Intensification of basal insulin. American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions. Boston, Massachusetts, 05-09 June 2015.
39. Merchante A, Fabra A, Tolosa M, Ferrer J, Sanchez C. Efficacy and safety of replacing a dpp4-inhibitor by liraglutide in obese patients with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control. International Diabetes Federation Congress. Melbourne (Australia), 2-6 December 2013.
40. Gorgojo-Martinez JJ, Feo-Ortega G, Serrano-Moreno C. Effectiveness and tolerability of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12:1856-63.
41. Gomez-Peralta F, Abreu C, Castro JC, Alcarria E, Cruz-Bravo M, Garcia-Llorente MJ, et al. An association between liraglutide treatment and reduction in excessive daytime sleepiness in obese subjects with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:78.
42. Morales Pérez FM, Tejera Pérez C, López Navia A, Hernandez Cordero V, Luengo Pérez LM, Rasero Hernández I, et al. Challenging in predicting response to liraglutide in real clinical practice. International Diabetes Federation Congress. Melbourne (Australia), 2-6 December 2013.
43. Kalra S, Kalra B, Sahay R, Agrawal N. Predicting response to incretin-based therapy. *Res Rev Endocr Dis.* 2011;1:11-9.