

Terapia basada en el efecto incretina

Actualización en agonistas del receptor de GLP-1

José Enrique Solís Villanueva¹, Liz Kathia Mendoza Montoya²

1. FISIOLÓGIA DEL SISTEMA INCRETINAS

Las incretinas son sustancias que se producen en el intestino y se liberan en respuesta a la ingestión oral de nutrientes, sobre todo hidratos de carbono, siendo poderosas secretagogas que aumentan la liberación de insulina⁽¹⁾.

En el año 1932 se describió la relación entre estas sustancias y la secreción endocrina del páncreas utilizándose por primera vez el término incretina, acrónimo de INtestinal seCRETion of INSulin⁽²⁾. En 1964 se describió el "efecto incretina" y en 1986 se demostró la alteración de este fenómeno en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2⁽³⁾.

El efecto de incretina fue descrito bajo la observación de que la secreción de insulina es mayor tras la administración oral de glucosa que luego de una dosis endovenosa equivalente⁽⁴⁾. Hasta un 50-70% de la liberación de insulina posprandial se debe al efecto incretínico⁽⁵⁾.

Las 2 hormonas incretinas más importantes son el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) antes llamado polipéptido inhibidor gástrico y el péptido-1 similar al glucagón o GLP-1 (glucagon-like peptide-1). El GIP es un péptido de 42 aminoácidos producido por las células K, las cuales se hallan distribuidas principalmente a lo largo del duodeno y yeyuno. El GLP-1 es también un polipéptido de 30 aminoácidos, pero es sintetizado de la molécula de pre-glucagón en las células L, localizadas en el ileon distal y colon⁽⁶⁾ (Figura 1).

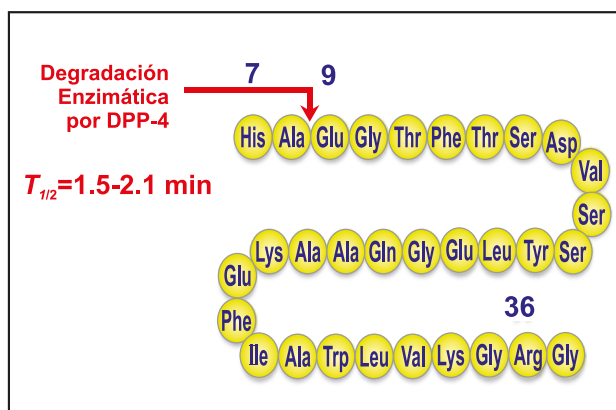


Figura 1. Estructura del GLP-1 humano.

Las células L se hallan yuxtapuestas con el lumen intestinal, en donde dan respuesta a las señales locales de nutrientes y también se encuentran en contacto con el sistema nervioso, mesentérico y vascular en donde los neurotransmisores y las hormonas endocrinas desempeñan un rol importante en la regulación de GLP-1⁽⁷⁾.

Ambas incretinas son secretadas en respuesta a estímulos procedentes del contenido alimenticio en el bolo intestinal (proteínas, grasas y carbohidratos), siendo el carbohidrato el mejor estímulo para la secreción de GLP-1⁽⁸⁾.

La secreción de incretinas empieza a los 15 minutos después de la ingesta y alcanza su máximo a los 30 a 45 minutos, retornando a valores basales 2 a 3 horas después de la ingesta⁽⁹⁾. Una vez en la sangre, la vida media de GLP-1 es 1-2 minutos y de 5-7 minutos de GIP; ya que son rápidamente degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y otras endopeptidasas⁽¹⁰⁾.

El GLP-1 es la incretina más importante y se une a diferentes receptores, los cuales actúan a través de los complejos proteína-G receptor específico (RGLP-1). El RGLP-1 es una proteína de 463 aminoácidos que ha sido reportado en los islotes pancreáticos, el corazón, la aorta, el pulmón, las glándulas gástricas y en el sistema nervioso central y periférico^(11,12).

Se conoce que la estimulación de RGLP-1 resulta en la activación de una serie de segundos mensajeros tales como: Camp, ERK1, caveolina-1 y sobreexpresión del control de los genes homeobox PDX-1 en la célula β ⁽¹³⁾ (Figura 2).

El GLP-1 tiene tres mecanismos de eliminación: renal, hepática y degradación plasmática. Después de su ingreso a la circulación, el GLP-1 es sometido a la rápida acción de la DPP-4, la cual degrada el GLP-1 amida (7-36) a GLP-1 amida (9-36) al eliminar el di-péptido N-terminal, lo que disminuye la afinidad a su receptor y con ello falta de actividad insulínica⁽¹⁴⁾.

2. DEFINICIÓN DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 (AsRGLP-1)

La primera demostración de una acción antidiabética del sistema de las incretinas se publicó en 1992. A partir de esa

¹ Profesor Principal de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Jefe del Servicio de Endocrinología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL). ² Médico Residente de Endocrinología. UPCH-HNAL.

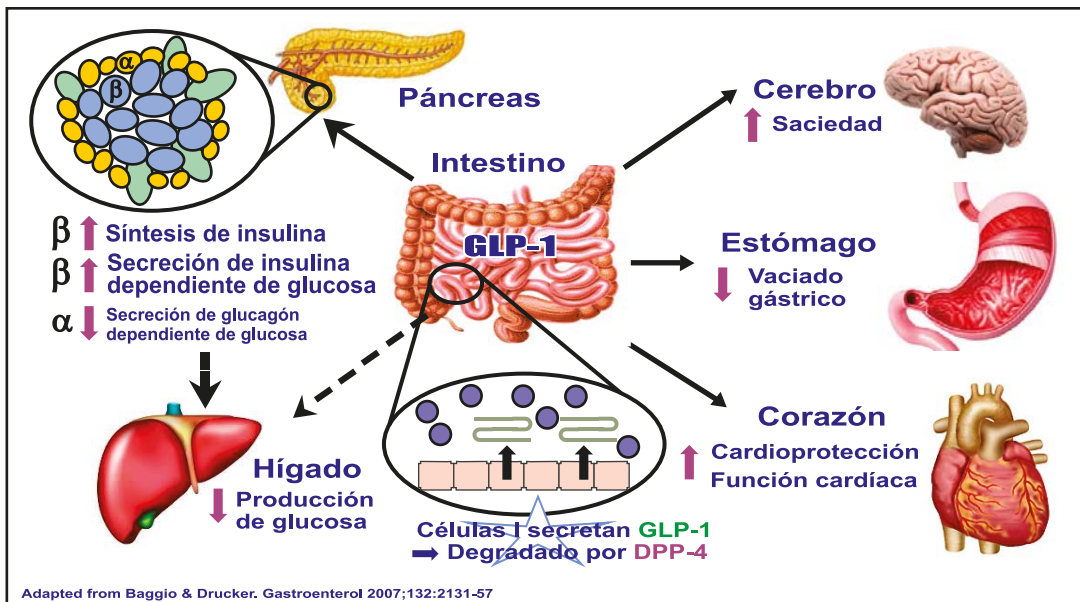


Figura 2. Efectos fisiológicos de GLP-1.

fecha se intentó reproducir la acción encontrándose con el primer problema que es la vida corta de GLP-1 que hacía precisa la infusión continua, inviable en la práctica clínica. Es así como nacen los agonistas del receptor de GLP-1, un tipo de medicamentos con capacidad de estimular los receptores GLP-1 resistentes a la degradación por los DPP-4 y, por lo tanto, con una vida media más prolongada⁽³⁾.

3.MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1(AsRGLP-1)

La administración de los AsRGLP-1 en dosis farmacológicas en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 provoca, en respuesta al aumento de glucemia, un incremento de la secreción de insulina e inhibición de la secreción de glucagón (suprimiendo la secreción hepática de glucosa), actuando así sobre las glucemias postprandiales y sobre la glucemia basal, sin abolirse la capacidad de respuesta ante la hipoglucemia, ya que la acción de GLP-1 es dependiente de la glucosa; cuando los niveles de glucosa en sangre alcanzan niveles normales cesa el incremento de la secreción de insulina y la inhibición de la secreción del glucagón.

Ellos también en diverso grado inhiben: El vaciamiento gástrico, el apetito, el peso corporal, la presión arterial sistólica, los niveles de colesterol y mejoran la función de las células beta⁽¹⁵⁾.

Los AsRGLP-1, presentan una secuencia semejante a la hormona natural, pero con mayor resistencia a la degradación por la enzima DPP-4. Los efectos de los GLP-1 duran solo unos minutos, mientras que los agonistas del receptor de GLP-1 duran más tiempo.

Para evitar la degradación por la DPP-4 se han empleado agonistas del receptor de GLP-1 (asRGLP-1) que incluyen moléculas naturales resistentes a la DPP-4 (como exendina-4), o desarrollado análogos sintéticos del GLP-1 con una sustitución del segundo aminoácido por otro no reconocible por la DPP-4 (por ejemplo, albiglutida que contiene glicina o CJC-1131 con D-alanina como segundo aminoácido) o análogos del GLP-1 conjugados con grandes moléculas que protegen el sitio de clivaje de la DPP-4 (por ejemplo, liraglutida que contiene un ácido graso de 16 carbonos, el palmitoil conjugado con albúmina y una sustitución de lisina por arginina en la posición 34)^(16,17).

Debido a que los AsRGLP-1 resistentes a la DPP-4 presentan un importante aclaramiento renal por su relativamente escaso tamaño se conjugan con grandes moléculas transportadoras que disminuyen su filtrado glomerular, así: la liraglutida forma enlaces no covalentes con la albúmina a través de la acilación de la molécula con el ácido graso palmítico, la albiglutida está conjugada con albúmina humana recombinante y la dulaglutida está conjugada a un fragmento Fc modificado de la inmunoglobulina G (IgG4). Otros fármacos se hallan unidos a un polímero u otra sustancia que les permita su liberación lenta y sostenida como por ejemplo la exenatida de larga duración que puede administrarse semanalmente al incorporarla en una suspensión de microesferas biodegradables (ácido D, L-láctico-glicólico)^(16,17).

4.AsRGLP-1 DISPONIBLES EN EL MERCADO

Los AsRGLP-1 se dividen en análogos de GPL-1 (glutidas) y agonistas basados en exendina-4 (xenatidas).

Según su duración pueden dividirse en tres categorías:

La primera generación de asRGLP-1 que se desarrollaron eran de acción corta y precisaban generalmente dos administraciones diarias. La segunda generación de asRGLP-1 son de acción larga, con una duración de acción suficiente para administrarlos una vez al día. La tercera generación son los arGLP-1 de acción prolongada, con una frecuencia de administración de semanal a mensual⁽¹⁸⁾.

Agonistas del receptor del GLP-1 de corta duración

Exenatida diaria

Es un péptido de 39 aminoácidos producido en las glándulas salivales del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*) y tiene una homología de 53% con los aminoácidos de GLP-1 humano; su vida media es de 3-4 horas, aclarándose principalmente por vía renal, por lo que su uso debe restringirse en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave⁽¹⁷⁾. Su eficacia ha sido mostrada frente a placebo, sulfonilureas solas o asociadas a metformina, metformina o glitazonas con una reducción de HbA1c frente a placebo de -0,89% y una reducción de peso de 1,7 a 2,4 kilos. La dosis de inicio es de 5 µg por vía subcutánea 60 minutos antes del desayuno y la cena. Tras un mes de tratamiento se aumenta a la dosis habitual de 10 µg dos veces al día. Hasta el 50% de los pacientes presentan náuseas que ceden en intensidad y frecuencia con el tiempo de tratamiento y un porcentaje de 17% presentan vómitos⁽³⁾. Ha existido controversia sobre el potencial aumento del riesgo de pancreatitis o de cáncer de páncreas con la exenatida, por lo que los pacientes tratados deben ser vigilados, aunque recientemente las autoridades regulatorias occidentales (European Medicines Agency y Food and Drug Administration) se han pronunciado favorablemente sobre su seguridad pancreática.

Lixisenatida

Es un análogo de 44 aminoácidos de la exendina-4 con una vida media plasmática de 3 horas, aunque se ha desarrollado para una única dosis diaria de 10 µg⁽¹⁹⁾. Su excreción es también renal, por lo que debe evitarse en casos de insuficiencia renal moderada o grave. Su efecto de reducción de HbA1c es 0,95% similar a exenatida 2 veces al día⁽¹⁹⁾. Comparte con la exenatida el retraso del vaciamiento gástrico y el efecto postprandial.

Agonistas del receptor del GLP-1 de larga duración

Liraglutida

Se trata de un análogo del GLP-1 con una sustitución de Lis 34 por Arg 34, además de la adición de un ácido graso de 16 carbonos que facilita su unión no covalente a la albúmina lo que la protege de la degradación por la DPP-4 y prolonga su vida media (11 a 15 horas) al evitar el filtrado renal por lo que se

permite su administración en una única dosis diaria⁽²⁰⁾. Su farmacocinética no se ve afectada por la presencia de disfunción hepática o renal, lo que le confiere una ventaja en estos casos. Comparte efectos potenciadores de la secreción de insulina (incluida la restauración de la primera fase secretoria), la inhibición posprandial del glucagón, el retraso del vaciamiento gástrico y presenta un efecto potenciador de la saciedad⁽²⁰⁾. En el programa LED (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) liraglutida demostró su superioridad en reducir la HbA1c frente a todos sus comparadores activos (rosiglitazona, insulina glargina, sulfonilureas), salvo frente a la glimepirida en pacientes tratados con metformina, en los que presentó similar eficacia (LED 2)(Figura 3)⁽²¹⁾. Del 40% al 32% de los pacientes tratados con liraglutida según la dosis (1,8 y 1,2 mg), frente al 6-25% de los que recibieron placebo o comparador activo, alcanzaron el objetivo propuesto de HbA1c menor del 7% sin ganancia de peso ni hipoglucemias⁽²²⁾. Sus efectos adversos son los mismos del grupo terapéutico.

Agonistas del receptor del GLP-1 de acción prolongada

Exenatida semanal (o LAR)

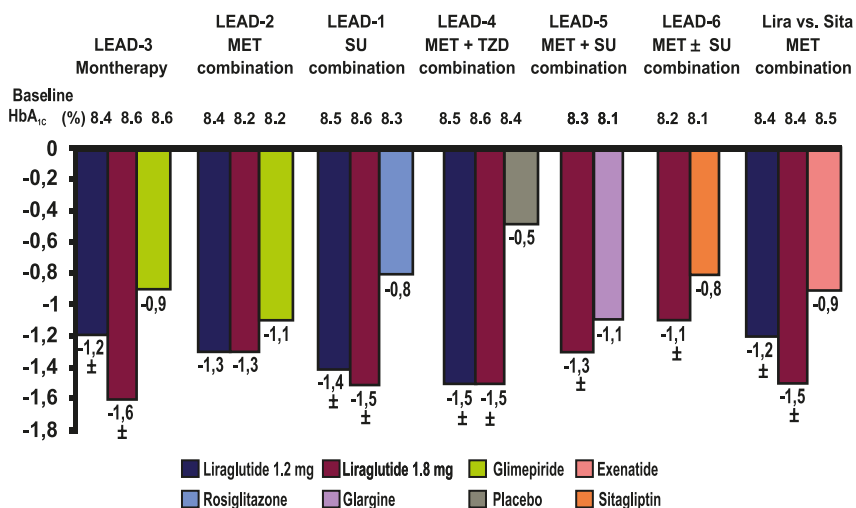
Es un análogo de acción prolongada (vida media de 2 semanas) en el que la exenatida se une a microesferas de 0,06 mm de diámetro biodegradables. Alcanza concentraciones terapéuticas en 2 semanas. Su eficacia y seguridad se han testado con comparadores activos como metformina, sitagliptina, pioglitazona, insulina glargina, liraglutida y exenatida diario, con similar o mejor eficacia, salvo frente a la liraglutida y la pioglitazona⁽²³⁾. Es común la aparición de nódulos subcutáneos por reacciones de cuerpo extraño frente a las microesferas inyectadas, aunque suelen ser transitorios y desaparecen espontáneamente. Las reacciones en el sitio de inyección se producen en el 10-20% de los casos⁽²⁴⁾.

Albiglutida

Diseñada mediante la fusión de albúmina recombinante a dos repeticiones en tándem de un análogo del GLP-1 resistente a la DPP-4, por cambio de un aminoácido, siendo su vida media de 5 días por lo que puede ser administrada semanalmente⁽²⁴⁾. La presentación de anticuerpos es baja (2,5%) y no cruza la barrera hematoencefálica. Sus principales efectos adversos son las cefaleas y las náuseas.

Dulaglutida

Consiste en dos análogos idénticos de GLP-1 resistentes a la DPP-4 fusionados covalentemente al fragmento Fc de la IgG4 que está modificado para reducir su afinidad de unión y su potencial inmunógeno, lo que prolonga su vida media hasta los 4 días y permite la administración semanal. Presenta efectos secundarios gastrointestinales similares al resto de análogos.



Significativo *vs. comparador; cambio en HbA1c desde la basal para toda la población (LEAD-4,-5); añadido a dieta y falla al ejercicio (LEAD-3); o añadido a antidiabéticos previos (OAD) monoterapia (LEAD-2,-1). MET, metformina; Sita, sitagliptina; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidinediona.
 Marre et al. Diabet Med. 2009;26:268-278 (LEAD-1); Nauck et al. Diabetes Care. 2009;32:84-90 (LEAD-2); Garber et al. Lancet. 2009;373:473-481 (LEAD-3); Zinman et al. Diabetes Care. 2009;32:1224-1230 (LEAD-4); Russell-Jones et al. Diabetologia. 2009;52:2046-2055 (LEAD-5); Buse et al. Lancet. 2009;374:39-47 (LEAD-6); Pratley et al. Lancet. 2010;375:1447-1456 (lira vs. sita).

Figura 3. Programa Clínico LEAD de liraglutida.

Las características farmacológicas de los AsRGLP-1 se resumen en la tabla 1.

5. CONTROL GLICEMICO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 POR LOS ASRGLP-1

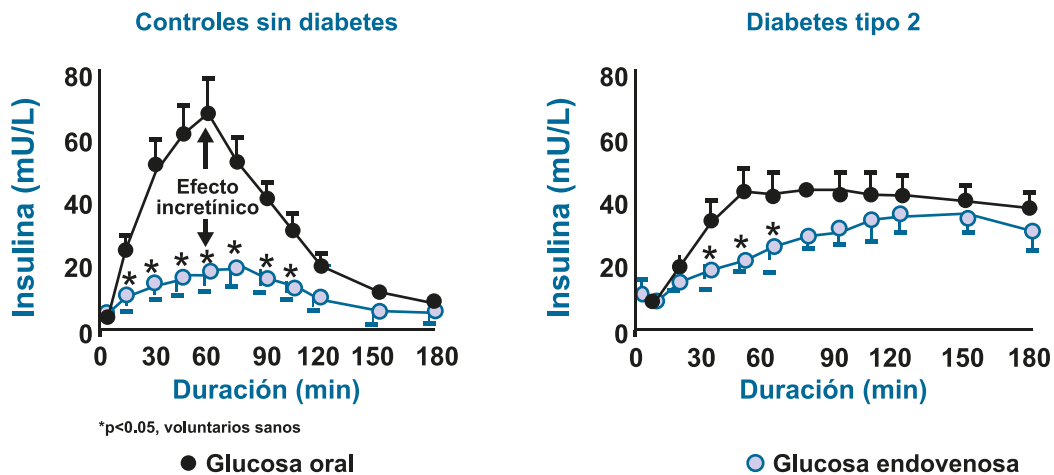
En los pacientes diabéticos tipo 2 el efecto incretínico está disminuido y los niveles de glucagón están aumentados

(Figura 4) pero la respuesta insulínica se restablece con niveles farmacológicos de GLP-1. Los niveles de GLP-1 con las dosis terapéuticas de los AsR GLP-1 son farmacológicos (Figura 5), por tanto la administración terapéutica de los AsRGLP-1 es capaz de incrementar la secreción de insulina a niveles normales, inhibir la secreción de glucagón y disminuir los niveles de glucosa de forma efectiva.

La glucemia posprandial se reduce más con AsRGLP-1 de corta acción (exenatida diaria, lisixenatida) que con los de

Fármaco	Base Peptídica	Vida Media	T Máx	Dosis	Administración
Exenatida	Exendina 4	2,4 hrs	2,1 hrs	5 µg/2v día inicial 10 µg / 2v día máximo	2 veces/día antes de las comidas
Lixisenatida	Exendina 4	2,7-4,3 hrs	1,25-2,25 hrs	10µg inicial 20µg máximo	1 vez al día antes de la comida principal
Liraglutida	GLP1	11-15 hrs	9 -12 hrs	0,6 mg inicial 1,8 mg máximo	1 vez al día sin relación con comidas
Exenatida LAR	Exendina 4	2,4 hrs	2 semanas	2mg semanal No requiere titulación	1 vez/semana sin relación con comidas
Albiglutida	GLP1	6-8 días	72-96 hrs	30 mg inicial 50 mg máximo	1vez/semana sin relación con comidas
Dulaglutida	GLP1	5 días	24-72hrs	0,75 mg 1,5 mg máximo	1 vez/semana sin relación con comidas

Modificado de referencia 45.



Modificado de Nauck M, y col. *Diabetologia* 1986;29:46-52.

Figura 4. El efecto incretina está disminuído en la diabetes mellius 2.

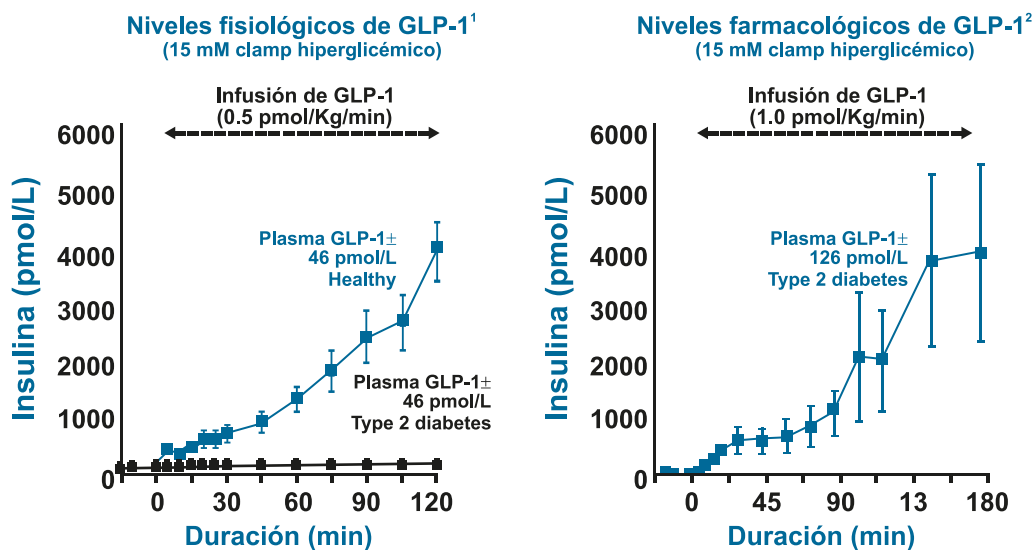
acción larga (liraglutida a dosis de 1,8 mg/día) o prolongada (exenatida semanal), diferencias en el rango de 20-25 mg/dl, mientras que el efecto en la glucemia basal es mayor con los de larga o acción prolongada; con diferencias en el rango de 15-20 mg/dl^(25,26).

La eficacia de los AsRGLP-1 de acción corta, larga y prolongada (exenatida diaria, liraglutida o exenatida semanal) se ha evaluado en un meta-análisis que incluyó 25 ensayos clínicos controlados⁽²⁷⁾. En este meta-análisis la reducción de HbA1c lograda fue del 1,1% al 1,2% frente a los valores basales, lo que permitió a un 46-63% de los pacientes alcanzar un objetivo de HbA1c inferior a 7%.

Su eficacia frente al control glicémico también se demuestra en otro meta-análisis de 17 ensayos controlados que compararon los AsRGLP-1 (exenatida, liraglutida, albiglutida,

tasoglutida (no comercializada por problemas de seguridad) y lixisenatida) frente a placebo o comparadores activos (insulina glargina, inhibidores de la DPP-4, tiazolidinodionas o sulfonilureas) en pacientes con DM2 y mal control glucémico a pesar de la monoterapia o la biterapia (metformina y/o sulfonilureas). La duración de los estudios incluidos varía entre las 8 y las 30 semanas y, comparados con placebo, la reducción de la HbA1c alcanzada es aproximadamente del 1% (0,47 a 1,56)⁽²⁸⁾.

En el programa LEAD liraglutida mostró una reducción clínica en HbA1C entre 1.1 y 1.6%, cuando fue administrada como monoterapia de manera simultánea con otros agentes orales (Figura 3). En el LEAD 6 se observó una reducción mayor en la HbA1C con liraglutida en comparación con exenatida.



Modificado de 1. Højberg PV y col. *Diabetologia* 2009;52:199-207; 2. Vilsbøll T, y col. *Diabetologia*.

Figura 5. El defecto incretina se restablece con dosis farmacológicas de GLP-1.

En la tabla 2 se comparan los agonistas del receptor de GLP-1 de corta y larga duración.

6. EFECTO DE LOS ASRGLP-1 EN EL PESO CORPORAL LA PRESIÓN ARTERIAL LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y FUNCIÓN ENDOTELIAL

Los AsR GLP-1 ocasionan una disminución de peso corporal en aproximadamente 3 kilos; la pérdida de peso debe mayormente a una disminución del apetito (incremento de la saciedad) y posiblemente contribuya en menor grado el enlentecimiento del vaciamiento gástrico⁽²⁹⁾. La pérdida de peso es más prominente cuando el grado de obesidad es mayor⁽³⁰⁾. No hay una clara diferencia en el efecto de la reducción del peso corporal entre los AsRGLP-1 de corta y larga duración, la albiglutida parece tener menor efecto sobre el peso corporal; en la tabla 3 se muestra la disminución del peso corporal producidos por los AsR GLP-1 cuando se prescriben junto con metformina.

Adicionalmente se ha observado una reducción en la grasa visceral durante el tratamiento con liraglutida. Con el uso de exenatida se observó una reducción del 6% del peso corporal, 5% de la circunferencia de cintura, 11% en el peso total y 15% de la grasa corporal en el tronco.

Todos los AsRGLP-1 producen una leve disminución de la presión arterial sobre todo de la sistólica de manera independiente a la baja de peso corporal y ocurre más temprano⁽³¹⁾. Los AsRGLP-1 de larga y prolongada duración producen una ligera elevación en la frecuencia cardíaca (3 latidos por minuto) a diferencia de lo de corta duración, no se conoce el

significado clínico de este leve incremento de la frecuencia cardíaca.

Metanálisis han sugerido que los AsRGLP-1 producen generalmente una leve mejoría del perfil lipídico en sangre⁽³¹⁻³²⁾.

Un beneficio potencial con el uso de AsRGLP-1, como liraglutida y exenatida, es la reducción en el activador del plasminogeno-1(PAI-1) en los pacientes con DM2, el cual está implicado en la disfunción endotelial⁽³³⁾.

7. EFECTOS ADVERSOS

Los eventos adversos (EA) más frecuentes que causan los AsRGLP-1 son náuseas, vómitos y diarrea (Tabla 4)^(15,18). Estos eventos colaterales gastrointestinales tienden a ser transitorios y su intensidad varía de ligera a moderada, y pueden ser reducidos usando una titulación de la dosis⁽³⁴⁾. Los AsRGLP-1 de larga duración (particularmente albiglutida) tienen una menor incidencia de eventos adversos gastrointestinales y podría ser una alternativa en los pacientes que descontinúan los AsRGLP-1 de corta duración por estos efectos adversos⁽³⁴⁾. En general pocos son los pacientes que descontinúan los AsRGLP-1 por los EA gastrointestinales.

La pancreatitis es un raro evento adverso que ha sido reportado con el uso de los AsRGLP-1, por ello ante la sospecha de pancreatitis estos fármacos deben ser descontinuados y su uso debe hacerse con cautela en pacientes con historia de pancreatitis⁽³⁵⁾, litiasis biliar, alcoholismo e hipertrigliceridemia severa. En los diferentes estudios de investigación clínica que se han realizado con AsRGLP-1 no se ha demostrado un incremento significativo de pancreatitis o cáncer de páncreas.

Tabla 2
Comparación de los agonistas del receptor de GLP-1 de corta y larga duración

Fármaco	R-GLP1 Acción Corta Exenatida Lixisenatida	AR-GLP1 Acción Prolongada Liraglutida - Exenatida LAR Albiglutida-Dulaglutida
Vida media	2-5 horas	12 horas-varios días
Glicemia post prandial	Reducción modesta	Reducción importante
Glicemia post prandial	Reducción importante	Reducción modesta
Reducción de HbA1c	-0,5 a -1,2%	-0,8 a -1,9%
Reducción de PA	3-4mm/Hg	Hasta 6mm/Hg
Reducción de peso	-1 a -4kg	-2 a -4kg
Frecuencia cardíaca	No afecta o aumenta en 2-3 latidos/min	Moderado aumento de 3-5 latidos/min
Vaciamiento gástrico	Retardado	Sin efecto a largo plazo
Náuseas	20 - 57%, se atenúan en semanas o meses	10-40%, disminuyen en 4-8 semanas
Técnica de Inyección	Simple	Requiere destreza para EXE-LAR
Reacción en sitio de inyección	Raro	Comunes, Raro con LIR
Formación anticuerpos	Alta con EXE y LIXI	Alta con EXE-LAR

Modificado de referencia 45.

Tabla 3

Disminución representativa del peso corporal producida por los agonistas del receptor de GLP-1r GLP-1

Fármaco	Exenatida 10 ug 2 veces/día	Lixisenatida 20 ug/día	Liraglutida 1.8 mg/día	Exenatida 2mg semanal	Albiglutida 30-50 mg semanal	Dulaglutide 1.5 mg semanal
Reducción del peso corporal	-2.9 kg	-3.0 kg	-2.8 kg	-2.3 kg	-1.1 kg	-3.1 kg

Fuente: Prasud-Reddy e Isaacs (16). Rosenstock J, y col (18).

Tabla 4

Incidencia de eventos adversos con agonistas del receptor de GLP-1

Evento %	Exenatida 10 ug 2 veces/día	Lixisenatida 20 ug/día	Liraglutida 1.8 mg/día	Exenatida 2mg semanal	Albiglutida 30-50 mg semanal	Dulaglutide 1.5 mg semanal
Diarrea	13	10.4	17.1	10.9	13.1	12.6
Náuseas	44	24.5	28.4	11.3	11.1	21.1
Vómitos	13	10.1	10.9	NA	4.2	12.7

Fuente: Prasud-Reddy e Isaacs (16). Rosenstock J, y col (18).

En estudios en animales con los AsRGLP-1 se ha encontrado un riesgo potencial de carcinoma medular de tiroides. Los AsRGLP-1 deben ser usados con cautela en los pacientes con antecedentes o riesgo genético de carcinoma medular de tiroides.

Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos contra liraglutida⁽³⁶⁾.

8. SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Los AsRGLP-1 han demostrado efectos beneficiosos sobre marcadores de disfunción endotelial y de riesgo CV, incluyendo disminución de PA, lípidos, peso, de la proteína C reactiva, del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, del péptido natriurético cerebral y los posibles efectos directos sobre el miocardio y función ventricular se han creado expectativas respecto a un potencial rol protector de desarrollo de ECV en pacientes con DM2.

En la actualidad existen diferentes estudios que vienen evaluando la seguridad CV de los distintos agonistas. ELIXA es el primer estudio de seguridad CV a largo plazo de un agonista del receptor del GLP-1 el cual incluyó a más de 6000 adultos con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo CV alto. Se demostró seguridad CV pero no superioridad en la reducción de eventos CV⁽³⁷⁾.

En objetivos primarios (muerte CV, IAM, accidente cerebro vascular, hospitalización por angina inestable) no hubo diferencias en la tasa de eventos entre lixisenatida (13,4%) y placebo (13,2%). Asimismo, la hospitalización por insuficiencia cardíaca fue similar (4 y 4,2% respectivamente)⁽³⁷⁾. Si bien estos resultados muestran neutralidad en riesgo CV, no se pueden extrapolar a los otros aRGLP-1 ya que los pacientes en estudio y los fármacos son diferentes.

Mientras el estudio ELIXA se realizó en pacientes que habían sufrido síndrome coronario agudo; los otros ensayos en cambio se están efectuando en pacientes con cardiopatía coronaria estable u otros perfiles de alto riesgo CV.

En el estudio LEADER (Liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results) realizado en pacientes diabéticos tipo 2 de 50 años o más de edad con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o IRC o de 60 años o más con riesgo de ECV Liraglutida estuvo asociada con un 13% de beneficio en los 3 puntos de eventos cardiovasculares mayores (MACE): muerte cardiovascular, IMA no fatal y ACV no fatal, también con una significativa disminución de la muerte cardiovascular, de la mortalidad total y con una disminución significativa de los eventos microvasculares estudiados sobre todo a nivel renal^(38,39).

Por otra parte los meta-análisis para valorar la seguridad CV que han comparado a los distintos agonistas con placebo u otros comparadores activos no han encontrado diferencias significativas en incidencia de eventos CV mayores entre los grupos⁽⁴⁰⁾.

9.USO DE LOS AGONISTAS DE RECEPTORES DE GLP-1 EN INSUFICIENCIA RENAL

Los AsRGLP-1 no requieren ajuste de dosis en los diabéticos con insuficiencia renal crónica (IRC) leve (Depuración de creatinina > 50 ml/min/1.73 m²).

La exenatida es excretada mayormente por vía renal pero puede emplearse con cautela en pacientes con IRC moderada (Depuración de creatinina entre 30 y 50 ml/min/1,73m²), procediendo con una cuidadosa escala de dosis, siendo la dosis máxima de 5 mg/12 h. Lixisenatida

también puede emplearse con precaución en estos casos. Se ha reportado en raras ocasiones insuficiencia renal aguda con liraglutida y debe ser usada con precaución en pacientes con IRC moderada. Pero la farmacocinética de la liraglutida no es alterada por la insuficiencia renal^(15,44).

Albiglutida y dulaglutida no requieren ajustes de dosis, pero hay limitada experiencia con estos agentes en pacientes con IRC. En pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min/1,73 m², los AsRGLP-1 no deben utilizarse dada la falta de experiencia clínica.

10.USO DE LOSAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE GLP-1 EN GENERAL

La Asociación Americana de Diabetes / Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (ADA/EASD) recomiendan que los AsRGLP-1 sean usados como drogas de segunda o tercera elección en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁽⁴¹⁾. Cuando se requiere una disminución importante en la hemoglobina glicosilada y la pérdida de peso puede ser beneficiosa en pacientes tratados inicialmente con metformina que requieren una segunda droga, los AsRGLP-1 pueden ser preferidos⁽⁴¹⁾.

La diabetes mellitus tipo 2 es una condición progresiva y con frecuencia los pacientes que están en un régimen de monoterapia progresan a una combinación de drogas, incluyendo los AsRGLP-1 e insulina basal. Los AsRGLP-1 tienen una eficacia probada en disminuir eficazmente la glicemia disminuyendo el peso corporal y con un bajo riesgo de hipoglicemia, es por eso que estos agentes están incluidos en la terapia dual y triple de las guías de la ADA/EASD⁽⁴¹⁾.

Los AsRGLP-1 son particularmente útiles como una alternativa de la insulina prandial en pacientes que usan insulina basal, suplementan a la insulina basal teniendo un efecto benéfico sobre la glucosa postprandial con una baja incidencia de hipoglicemia y menos ganancia de peso comparada con la insulina prandial, y a menudo reducen la dosis de insulina basal requerida^(42,43).

El tratamiento de pacientes con DM2 con los diferentes AsRGLP-1 ha permitido reconocer la importancia del eje incretino-insular en la evolución de la enfermedad. Estos agentes insulino -secretores deben valorarse como una opción para el tratamiento de los pacientes con DM2, debido a su eficacia similar o mayor a la de los fármacos orales para reducir la HbA1C, a la ausencia o a la baja incidencia de hipoglucemia, al efecto positivo sobre la reducción del peso corporal y a la posible protección de la célula β pancreática.

Referencias bibliográficas

1. **Amori RE, Lau J, Pittas AG.** Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2007;298:194-206.
2. **Ahrén B.** Incretins and islet function. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2006;13:154-161.
3. **Nogales P, Arrieta F.** Incretinas: New treatment option in type 2 Diabetes. *JANO* 2010;7:62-66.
4. **Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y.** Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964;24:1076-1082.
5. **Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W.** Reduced incretin effect in type 2 (non- insulindependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29:46-52.
6. **White JW, Sounders GF.** Structure of the human glicagon gene. *Nucleic Acids Res.* 1986;14:4719-4730.
7. **Gribble F. RD.** Targeting GLP-1 release as a potential strategy for the therapy of type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25:889-894.
8. **Flint A, Raben A, Astrup A, et al.** Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998;101:515-520.
9. **Salehi M, Beneridkt A, D'Alessio DA.** Targeting cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr Rev* 2008;29(3):367-379.
10. **Freeman JS.** The pathophysiologic role of incretins. *J Am Osteopath Assoc.* 2007;107 Suppl: S6-9
11. **Syme C, Zhang L, Bisello A.** Caveolin regulates celular traffickin amd function of the glucagón-like peptide-1 receptor. *Mol Endocrinol.* 2006;20:3400-3411.
12. **Shimizu I, Hirota M, Ohboshi C, et al.** Identification and localizarion of glucagon like peptide-1 and its receptor in rat brain. *Endocrinology.* 1987;121:1076-1082.
13. **MacDonald P, El-kholy W, Riedel M, et al.** The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes.* 2002;51:434-442.
14. **Deacon CF.** Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res.* 2004;36:761-765.
15. **PrasadReddy L, Isaacs D.** A clinical review of GLP1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context.* 2015;4:212283.
16. **Cho YM, Merchant CE, Kieffer Tj.** Targeting the glucagon receptor family for diabetes and obesity therapy. *Pharmacol Ther.* 2012;135:247-278.
17. **Cho YM, Wideman RD, Kieffer Tj.** Clinical application of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab.* 2013;28:262-274.
18. **Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Ceriello A.** Comparison review of shortacting and longacting glucagonlike peptidel receptor agonists. *Diabetes Ther.* 2015;6:239256.
19. **Rosenstock J, Raccah D, Koranyi L, et al.** Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24week, randomized, openlabel, activecontrolled study (GetGoalX). *Diabetes Care.* 2013;36:29452951.
20. **Ryan GJ, Foster KT, Jobe LJ.** Review of the therapeutic uses of liraglutide. *Clin Ther,* 2011;33:793-811.
21. **Shethi BK, Viswanathan V, Kumar A, et al.** Liraglutide in Clinical Practice: Insights from LEAD Programe. *Suplement to JAPI - June 2010 Vol 58.*
22. **Zinman B, Schmidt WE, Moses A, et al.** Achieving a clinical relevant composite outcome of an HbA1c of <7% Without

- weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a met-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab* 2011;14:77-82.
23. **Murphy CE.** Review of the safety and efficacy of exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *An. Pharmacol Ther.* 2012;46:812-821.
 24. **Gerich J.** Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. *Int J Gend Med.* 2013;6:877-895.
 25. **Drucker Dj, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Traumann M, Zhuang D, et al.** DURATION-1 Study group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* 2008;372:1240-1250.
 26. **Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al.** Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. *Lancet* 2013;381:117-124.
 27. **Espósito K, Mosca C, Brancario C, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D.** GLP-1 receptor agonists and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1519-1528.
 28. **Syangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A.** Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD006423
 29. **Montanya E.** A comparison of currently available GLP1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:14511467.
 30. **Koliaki C, Doupis J.** Incretinbased therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2011;2:101121.
 31. **Petrie JR.** The cardiovascular safety of incretinbased therapies: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:130.
 32. **Simo R, Guerci B, Scherthaner G, et al.** Longterm changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:116.
 33. **López-Jaramillo P, Velandia C, Castillo G, Sánchez T, Álvarez J.** Incretin analogs and inhibitors of DPP-4: Which is their role in the primary prevention of cardiovascular diseases?. *Rev Colomb Cardiol* 2013;20:287-299.
 34. **Lund A, Knop FK, Vilsboll T.** Glucagonlike peptide1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med.* 2014;25:407414.
 35. **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.** Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patientcentered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012;55:15771596.
 36. **Garber A, Henry R, Ratner R, et al.** Liraglutide versus glimepiride monotherapy for tipe 2 diabetes (LEAD3 Mono): a randomized, 52 week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2009;373:473-481.
 37. **Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R y col.** Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257.
 38. **Marso SP, Daniles GH, Brown-Frandsen K, et al.** Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jun 13. doi:10.1056/NEJMoa1603827. [Epub ahead of print]
 39. **Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al.** Design of the liraglutide effect and action in diabetes:evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J.* 2013;166:823-830.
 40. **Sun F, Yu K, Wu S, Zhang Y, Yang Z, Shi L, et al.** Cardiovascular safety and glycemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: A pairwise and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98:386-395.
 41. **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patientcentered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140149
 42. **Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH.** Combination therapy with GLP1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:485502.
 43. **Ahren B.** Insulin plus incretin: a glucoselowering strategy for type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2014;5:4051.
 44. **Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M.** Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:898905.
 45. **Alwyn G.** Nuevos Fármacos en Diabetes Mellitus. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2016;27(2):235-256.

DIAGNOSTICO

REVISTA MÉDICA DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

Toda la información médica que ofrece la

FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

DE LA ASOCIACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS (ALAFARPE)

está en Internet

<http://www.fihu-diagnostico.org.pe>