

REVISIÓN

Mi experiencia con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 de corta evolución

Diego Fernández García

UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

PALABRAS CLAVE

Agonista del receptor
del GLP-1; liraglutida;
diabetes mellitus de
tipo 2

KEYWORDS

GLP-1 receptor
agonists; liraglutide;
type 2 diabetes

Resumen El tratamiento integral de la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) debería estar dirigido al control de todas las comorbilidades asociadas e incluir como eje fundamental la pérdida de peso, especialmente la de grasa visceral. En aquellos pacientes en que no se han conseguido los objetivos de control glucémico con metformina, fármaco de elección en primera línea en el tratamiento de la DM2, es necesario asociar un segundo fármaco. Entre los fármacos de segunda línea están las terapias basadas en incretinas (agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón GLP-1 [ARGLP-1] e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 [DPP-4]). En este artículo se revisan brevemente los efectos del ARGLP-1 liraglutida sobre la diabetes y los factores de riesgo cardiovascular y los datos comparativos con los inhibidores de la DPP-4. Se propone que el tratamiento con liraglutida debería iniciarse preferentemente en las fases tempranas de la DM2.

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

My experience with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus at early stages

Abstract The comprehensive treatment of diabetes mellitus type 2 (DM2) should be targeted to control all associated comorbidities and include weight loss, especially visceral fat. In patients not achieving the goals of glycaemic control with metformin-the drug of choice in first-line treatment of type 2 diabetes-a second associated drug will be needed. Among second-line drugs are incretin-based therapies (GLP-1 receptor agonists [GLP-1-RA] and DPP-4 inhibitors). This article briefly reviews the effects of the GLP-1-RA, liraglutide, on diabetes and cardiovascular risk factors and the comparative data with DPP-4inhibitors. It is proposed that treatment with liraglutide should preferably be initiated in the early stages of type 2 diabetes.

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

La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es una enfermedad de importancia sociosanitaria creciente, fundamentalmente debido a su prevalencia, repercusión sobre el paciente e impacto en términos económicos.

En España, los resultados del estudio Di@bet.es sitúan la prevalencia total de DM2 en el 13,8% (más de 5,3 millones de personas), un porcentaje ligeramente superior a los estudios realizados anteriormente en España. De este porcentaje, el 7,8% corresponde a casos de DM2 conocida (casi 3 millones de personas), mientras que el 6% de la población española con diabetes desconoce que sufre esta patología¹. La prevalencia de DM2 se ha ido incrementando en las últimas décadas en paralelo a la incidencia de la obesidad y el envejecimiento poblacional².

La DM2 es una de las comorbilidades más importantes asociadas con la obesidad central o visceral. El 80-90% de los pacientes con DM2 presenta sobrepeso u obesidad, lo que, a su vez, se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular (RCV), como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia aterogénica, la microalbuminuria y el incremento de los valores de factores proinflamatorios y protrombóticos³. Se estima que en 2015, entre personas de 20 a 79 años, hubo globalmente 5 millones de muertes relacionadas con la diabetes y que en los próximos 20 años este número aumentará más del 50%².

El número cada vez mayor de personas afectadas por este trastorno metabólico y sus repercusiones cardiovasculares conllevan también una importante repercusión económica. Los costes asociados con la diabetes incluyen el aumento de la utilización de servicios sanitarios, la pérdida de productividad y la discapacidad, y, en su estimación más conservadora, se ha calculado que en 2015 representaron casi el 12% del gasto sanitario total a nivel mundial².

Aunque la consecución de la normoglucemia es muy difícil, lograr un buen control glucémico puede evitar o retrasar la aparición de las complicaciones micro- y macrovasculares, como han demostrado diversos estudios con seguimiento a largo plazo (p. ej., el UK Prospective Diabetes Study). Sin embargo, en pacientes con grandes complicaciones o con un tiempo de evolución de la enfermedad importante, con el estricto control de la glucemia no solo no se consigue mayor prevención cardiovascular, sino que aumenta la mortalidad cardiovascular⁴. Por esta razón se recomienda conseguir un control muy estricto en términos de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en las primeras fases del tratamiento de la diabetes. No puede olvidarse que la hiperglucemia es un factor de RCV más en el paciente con diabetes y que existen otros factores de riesgo asociados, como la dislipemia, la hipertensión, la obesidad o el tabaquismo. Estos factores van a condicionar en gran parte la posible aparición de complicaciones y la supervivencia del paciente, y, por ello, se recomienda explícitamente su control ya que esta aproximación ha demostrado ser tan eficaz o más que el propio control metabólico de la DM2⁵.

El tratamiento integral de la DM2 debería estar dirigido al control de todas las comorbilidades asociadas e incluir como eje fundamental la pérdida de peso, especialmente de grasa visceral⁶. Frente al concepto clásico del tratamiento en la DM2, que se centra exclusivamente en mantener la HbA1c por debajo de un dintel determinado, en la actualidad la mayoría de guías de práctica clínica abogan por la individualización del tratamiento, un abordaje más fisiopatológico del problema, y evitar las hipoglucemias y conseguir una pérdida de peso⁷.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la DM2 es progresiva y se caracteriza por resistencia a la insulina y disfunción progresiva de la célula β . La resistencia insulínica suele mantenerse a lo largo de la evolución de la enfermedad, aunque puede mejorar con modificaciones en el estilo de vida (terapia nutricional y ejercicio), con la consecución de unas características antropométricas más favorables y con algunos fármacos. El fallo progresivo de la secreción de insulina pancreática aconseja adoptar una actitud precoz y activa, con un incremento progresivo de la dosis y el número de fármacos⁸.

Los algoritmos de tratamiento recomiendan el uso temprano de metformina junto con terapia nutricional, pérdida de peso e incremento de la actividad física. Sin embargo, muchos pacientes con el tiempo necesitarán combinar diversos agentes, orales o inyectables, para alcanzar los objetivos glucémicos. En consecuencia, se necesitan nuevos fármacos que, además de reducir la hiperglucemia, sean eficaces en retrasar la progresión de la enfermedad y en evitar la aparición de complicaciones crónicas⁹.

En aquellos pacientes en que no se han conseguido los objetivos de control glucémico con metformina o que, tras un período de buen control, presentan un deterioro por la evolución de su diabetes (sin que se haya asociado otra patología o fármaco que incremente la glucemia), es necesario asociar un segundo fármaco. La elección del tratamiento va a depender de varios factores: la potencia para reducir la HbA1c, el riesgo de provocar hipoglucemias y el grado de control previo, la influencia en el peso corporal y en la dislipemia, el impacto preferente sobre la glucemia basal o prandial, las complicaciones o patologías asociadas que presente el paciente, el riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco, la tolerancia y el coste^{8,9}.

La mayoría de las asociaciones de fármacos carece de estudios comparativos a largo plazo, lo que dificulta la toma de decisiones. En principio, se recomienda que los fármacos asociados tengan un mecanismo de acción diferente y complementario¹⁰.

En los últimos 10 años se ha asistido al auge de las incretinas. Su conocimiento desde el punto de vista fisiológico, fisiopatológico y terapéutico ha representado un gran avance en el tratamiento de las personas con DM2. Los fármacos basados en el efecto incretina (agonistas del receptor de GLP-1 [ARGLP-1] e inhibidores de la DPP-4), al aumentar los valores plasmáticos de GLP-1, estimulan la biosíntesis y la secreción de insulina con la ingesta de forma dependiente de la glucosa e inhiben la secreción de glucagón. En consecuencia, reducen la producción hepática excesiva de glucosa, disminuyen la glucemia basal, la glucemia posprandial y la HbA1c. Además, los ARGLP-1, a diferencia de los inhibidores de la DPP-4, retrasan el vaciamiento gástrico, disminuyen aún más la hiperglucemia posprandial, reducen el apetito y aumentan la sensación de saciedad, lo que provoca una pérdida mayor de peso. Parece que los mayores valores plasmáticos de GLP-1 con ARGLP-1 en comparación con los inhibidores de la DPP-4 son responsables de las diferencias observadas¹¹.

Los ARGLP-1 provocan una pérdida ponderal y especialmente de grasa visceral mediada por un efecto anorexígeno central y por retraso en el vaciamiento gástrico, una mejoría prolongada del control glucémico por el efecto incretínico y por la propia pérdida de peso, con bajo riesgo de

hipoglucemias y un beneficio sobre otros factores de RCV, como la presión arterial (PA) o los lípidos, que podrían traducirse en una reducción de las complicaciones macrovasculares a largo plazo. Además, podrían tener un potencial efecto protector sobre la célula β por inhibición de la apoptosis que lograría modificar la historia natural de la enfermedad¹².

Los efectos secundarios más frecuentes de esta terapia son los gastrointestinales (náuseas y, en menor medida, vómitos). Sin embargo, en la práctica clínica diaria hemos visto que las náuseas se producen al inicio del tratamiento, generalmente son leves y desaparecen en pocos días o semanas, lo que condiciona un bajo número de abandonos. En cuanto al impacto económico, es cierto que el coste directo de estos productos es alto, pero los estudios de rentabilidad publicados hasta el momento abogan por la rentabilidad del uso de liraglutida en personas con DM2¹³. Este beneficio económico a largo plazo se obtendría gracias a un menor número de hipoglucemias, una mejoría de las comorbilidades relacionadas con la obesidad y un menor requerimiento de otros fármacos para el control de la HTA o la dislipemia^{14,15}.

Un metanálisis de los estudios LEAD mostró que el 75-78% de los pacientes tratados con liraglutida mejora de manera simultánea HbA1c y peso¹¹. Aunque la respuesta clínica a veces es muy variable, parece que valores elevados de HbA1c y de índice de masa corporal (IMC), así como un tiempo de evolución de la enfermedad menor a 3 años, se asocian con mayor respuesta glucémica y ponderal. Asimismo, parece claro que su beneficio estaría potenciado en el segundo escalón terapéutico y que sus beneficios globales disminuyen con el uso concomitante de sulfonilureas^{14,15}.

Desde un punto de vista práctico, siempre nos enfrentamos al mismo problema a la hora de optar en segundo escalón por un fármaco u otro. Creo que el algoritmo expuesto por la American Diabetes Association (ADA) en los últimos años es de poca ayuda ya que podría entenderse como una contradicción que, por una parte, debamos optar por un tratamiento individualizado y, por la otra, se nos muestren todas las opciones de tratamiento al mismo nivel. Considero un abordaje más fisiopatológico el aprobado por la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) en 2016, donde la meta es que los pacientes diabéticos de corta evolución se acerquen lo más posible a los valores de euglucemia, con lo que se minimizan los riesgos y se maximizan los beneficios de las terapias. Si nos centramos en qué prescribir como segundo escalón, por primera vez se ponderan todas las terapias de segundo escalón, relegando las sulfonilureas, por su perfil de seguridad, al cuarto lugar y situando en una posición importante tanto a los ARGLP1 como a los inhibidores del cotransportador de la glucosa sodio-dependiente de tipo 2 (iSGLT2). Dentro de esta decisión es importante ofertar terapias que produzcan pérdida de peso, sin hipoglucemias, que sean potentes y que hayan demostrado un beneficio cardiovascular claro a largo plazo. Así, si nos enfrentamos a un paciente con IMC > 30 kg/m², siempre debemos tener presente la utilización de un ARGLP1 como segundo escalón. Aunque con otra terapia anteriormente no hayamos obtenido los objetivos de control pactados, debemos valorar la posibilidad de un cambio a un ARGLP-1^{16,17}.

En este sentido, el tratamiento con liraglutida debería iniciarse preferentemente en las fases tempranas de la DM2, dado que los beneficios clínicos obtenidos son más relevan-

tes que en estadios tardíos de la enfermedad, cuando el grado de deterioro de la función celular β es mayor. Además, la reducción de la HbA1c es superior en pacientes tratados previamente con un solo fármaco antidiabético que con 2 fármacos o más. Hay que insistir, no obstante, en que el fármaco ha mostrado eficacia en todas las fases evolutivas de la enfermedad, probablemente por su efecto dual sobre el islote pancreático, que incrementa la secreción de insulina y suprime la de glucagón.

Los ensayos clínicos de distribución aleatoria disponibles¹⁸⁻²³ muestran cómo, en monoterapia oral con metformina o sulfonilurea en pacientes previamente tratados con 1 o 2 agentes orales y HbA1c media del 8,3-8,5%, liraglutida redujo en 26 semanas la HbA1c el 1,0-1,1%. Añadida a la terapia de fondo, liraglutida fue más eficaz que placebo en ambos ensayos, superior a rosiglitazona asociada con monoterapia con sulfonilurea ($p < 0,0001$) y no inferior a glimepirida cuando se asoció con metformina en monoterapia. La fase de extensión no enmascarada del estudio LEAD-2 durante 1 año y medio demostró una reducción sostenida de HbA1c hasta después de 2 años de tratamiento con liraglutida o glimepirida añadidas a monoterapia con metformina.

En cuanto a la comparación con otras terapias incretínicas, concretamente frente a los inhibidores de la DPP4, liraglutida se ha comparado a sitagliptina en pacientes mal controlados con monoterapia con metformina. Liraglutida, 1,2 y 1,8 mg/día, produjo una reducción considerablemente mayor de la HbA1c que sitagliptina (diferencia del -0,34 y -0,6%, respectivamente; $p < 0,01$), con mayores reducciones en glucemia plasmática en ayunas (-15, -34 y -39 mg/dl de sitagliptina, liraglutida, 1,2 mg, y liraglutida, 1,8 mg, respectivamente; $p < 0,01$). La fase de extensión de este estudio hasta 52 semanas mostró un mantenimiento de los resultados de la primera fase del estudio (26 semanas). Tras la extensión, el tratamiento con sitagliptina se sustituyó por liraglutida 1,2 y 1,8 mg/día en una extensión de 26 semanas, con lo que se demostró una reducción adicional de la HbA1c y la glucemia plasmática en ayunas (0,24 y 0,45%, y 15 y 26 mg/dl, respectivamente; $p < 0,01$)²⁴. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico de distribución aleatoria con pacientes en terapia con metformina y sitagliptina que presentaban mal control metabólico y que fueron distribuidos de manera aleatoria a cambiar a liraglutida o continuar con sitagliptina, en ambos casos en combinación con metformina. Los resultados mostraron una reducción significativa de la HbA1c en comparación con el grupo que continuó con sitagliptina sin aumento del riesgo de hipoglucemia, lo que confirma este cambio terapéutico como una alternativa válida en aquellos pacientes en terapia dual con inhibidores de la DPP4 e inadecuado control metabólico²⁵.

En conclusión, en nuestra práctica clínica diaria, en segundo escalón deberíamos ofrecer el tratamiento con un ARGLP1 al menos a todos los pacientes con obesidad y corta duración de su diabetes, y más aún a aquellos pacientes con IMC > 35 kg/m², sobre todo si presentan comorbilidades importantes relacionadas con la obesidad.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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.
2. International Diabetes Federation. Atlas de la DIABETES de la FID, 7.^a edición. Bruselas: International Diabetes Federation; 2015.
3. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405.
4. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-28.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
6. Gómez Huelgas R, Gómez Peralta F, Carrillo Fernández 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.
7. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
8. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:566-92.
9. Bailey CJ, Tahrani AA, Barnett AH. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:350-9.
10. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:239-44.
11. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110:26-37.
12. Rajeev SP, Wilding J. GLP-1 as a target for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;31:44-9.
13. Zueger PM, Schultz NM, Lee TA. Cost effectiveness of liraglutide in type II diabetes: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:1079-91.
14. Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:77-82.
15. Ponzani P. Long-term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinol*. 2013;38:103-12.
16. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S4-5.
17. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm--2016 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2016;22:84-113.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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 sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2046-55.
23. 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.
24. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65:397-407.
25. 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.