



CONFERENCIA DEL DÍA

Liraglutida en diabetes tipo 2: selección de pacientes y guía clínica para su utilización

Moderador: Luis Miguel Pérez Morales

Médico General y de Familia, Centro de Salud de Arucas, Gran Canaria, España

Liraglutida

El tema de las incretinas es ciertamente apasionante porque la realidad nos desborda de tal forma que se hacía preciso encontrar nuevas vías de actuación, algo que nos permitiera creer que podremos dar una respuesta adecuada a nuestros pacientes. Disponemos de un excelente arsenal de fármacos antidiabéticos, la cantidad de profesionales que trabajamos la diabetes es verdaderamente ingente y las actividades relacionadas con la diabetes se cuentan por miles todos los años. Es decir, probablemente sea difícil hacer más. Bueno, pues con todo eso la realidad que tenemos es que el 75% de los diabéticos se muere de una ECV; la realidad es que la diabetes sigue siendo la causa principal en el adulto de ceguera, insuficiencia renal terminal y amputaciones no traumáticas de EEII; la realidad es que la incidencia de diabéticos en diálisis en nuestra comunidad canaria es muy superior a cualquier otra región del país. Y las previsiones no son nada optimistas.

Dicho de otra forma, se trabaja muchísimo y bien en diabetes, pero *no es suficiente*, demasiados esfuerzos para los resultados que obtenemos. Es preciso encontrar vías que nos den una mejor respuesta. Hace ya una década que el UKPDS ponía de manifiesto en una de sus conclusiones que los resultados, aun en buenas condiciones y con la colaboración del paciente, eran decepcionantes, por lo que se hacía preciso encontrar nuevos tratamientos para la diabetes.

Y otro punto fundamental es incidir en el control de la obesidad, punto angular en la diabetes, tanto inicialmente como también como complicación del cuadro. Los tratamientos habituales tienden a la ganancia de peso, retrocediendo por una parte los avances por otra. La influencia del peso es tan importante que es imprescindible intervenir.

Cuando hace unos años entraron en escena las incretinas pareció abrirse un nuevo campo de actuación, pues nos encontramos con fármacos diferentes a lo que teníamos, con

mecanismo de acción diferente y un valor añadido potencialmente espectacular. Pues bien, de los dos tipos de terapias basadas en las incretinas, la terapia directa, administrar directamente análogos del GLP1 resistentes a la DPP-4, tiene un valor añadido de consideración, la reducción de peso. Y es en este contexto que nos llega liraglutida, el fármaco del que vamos a hablar.

¿A quién? ¿Cómo? ¿Cuándo? Guía de uso de liraglutida

Esteban Jodar Gimeno

Endocrinólogo, Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica, Hospital Universitario Quirón, Profesor Doctor de Medicina, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

Liraglutida es un análogo acilado de alta homología con el GLP-1 nativo (97%) de larga vida media. Frente al único agonista disponible de GLP-1 -exenatida- ha mostrado, en estudios de comparación directa, un mayor efecto mejorando el control metabólico (reduciendo las concentraciones de HbA1c y la glucemia en ayunas) y las medidas de función de la célula beta, con menos efectos adversos -hipoglucemia y náusea- y con una eficacia comparable o incluso mejor sobre la reducción del peso corporal que inducen estos fármacos. Además, frente a las 2 inyecciones diarias de exenatida, liraglutida permite una única administración diaria con las consiguientes ventajas para la adherencia del paciente.

Frente a sitagliptina, el primer inhibidor de DPP-4 comercializado, liraglutida ha demostrado en estudios de compa-

ración directa un mayor beneficio en el control metabólico (reducción de HbA1c y de glucemia basal aumentando en 2-3 veces el número de pacientes que alcanzan los objetivos de control) y en las medidas de función de la célula beta, una mayor reducción del peso corporal y, lo que resulta más significativo cuando se compara un tratamiento subcutáneo diario con uno oral, una mayor satisfacción de los pacientes con el tratamiento. Debe recalarse la diferencia en la potencia del efecto incretínico de la inhibición de DPP-4 (ligezas elevaciones de GLP-1 y GIP) frente a dosis farmacológicas de análogos de GLP-1 que tienen mayor eficacia normalizando la glucemia e induciendo pérdida de peso.

Liraglutida se ha comparado en un extenso programa clínico de desarrollo -LEAD- con otras terapias disponibles para la diabetes tipo 2, como sulfonilureas, glitazonas o incluso insulina. Liraglutida ha demostrado un mayor efecto en la reducción de hemoglobina glicada, induciendo pérdidas de peso significativas frente a un aumento de peso con el resto de terapias, con un bajo riesgo de hipoglucemias y con mejor efecto en las medidas de función de la célula beta. También en este programa de desarrollo clínico se ha constatado un consistente efecto reductor de la presión arterial sistólica con liraglutida frente a estos fármacos. Esta acción, que es anterior a la aparición de pérdida de peso, junto a su beneficioso efecto sobre otros componentes del riesgo cardiovascular (perfil lipídico, proteína C reactiva, péptido natriurético cerebral, peso, circunferencia de la cintura), hace que las expectativas sobre su beneficio cardiovascular sean muy elevadas, como se espera confirmar en el estudio LEADER, que se iniciará este año.

Lamentablemente, tanto en nuestro país como en otros de nuestro entorno, el grado de control metabólico en nuestros pacientes es malo en la mitad o más de los casos. Un manejo demasiado pasivo y tardío de la enfermedad, la epidemia de obesidad que recorre el mundo desarrollado, la ganancia de peso que inducen muchos de los fármacos para la diabetes y la dificultad de nuestros pacientes para modificar sus hábitos y conseguir reducir su peso corporal se encuentran entre las causas más importantes de este hecho.

En este contexto, el uso de fármacos, como liraglutida, que permiten un importante efecto regulador de la glucemia de forma glucosa-dependiente -esto es, con muy bajo riesgo de hipoglucemias- a la vez que reducen el peso corporal, supone una nueva arma para romper el círculo vicioso que liga el exceso de peso, la resistencia a los efectos de la insulina y el aumento de peso con el tratamiento que empeora la resistencia a la insulina.

¿Quién se puede beneficiar del uso de liraglutida? Todo paciente diabético tipo 2, con independencia de su IMC.

¿Cuándo iniciar? Lo ideal es en fases tempranas tras fallo de metformina y la HbA1c $\geq 7,0$, ya que se producen mayores reducciones en la HbA1c, mayor ventaja sobre la función de la célula beta y beneficios sobre el perfil de riesgo cardiovascular. Pero también se puede iniciar tras fallo de otras terapias como SU, MET + SU, MET + TZD.

¿Cómo iniciar? El tratamiento se inicia con la dosis más baja (0,6 mg por día) por vía subcutánea, en abdomen, muslo o brazo. Se administrará una vez por día en el momento que más convenga al paciente, independientemente del horario de las comidas. Se recomienda mantener la hora

de administración escogida en las siguientes dosis. Tras al menos una semana con la dosis de inicio puede realizarse el siguiente aumento (1,2 mg por día). Ésta será la dosis terapéutica de mantenimiento en la mayoría de los pacientes. Se reservará la dosis máxima de 1,8 mg/d como opción de intensificación para los pacientes en los que aún no se consiguió disminuir la HbA1c por debajo del 7%.

Presentación de qué es liraglutida y resumen del programa LEAD

Antonio Sáenz Calvo

Doctor en Medicina, Médico de Familia, Centro de Salud Pozuelo 1, Madrid, España

Liraglutida en diabetes mellitus tipo 2: selección de pacientes y guía clínica para su utilización

1.ª parte: presentación de qué es liraglutida y resumen del programa LEAD

Tenemos ante nosotros varios desafíos en diabetes. La Federación Internacional de Diabetes considera que en 2010 la prevalencia de diabetes en el mundo es de 285 millones de personas. Mientras, la Organización Mundial de la Salud pronostica que en 2030 la diabetes afectará a 370 millones de personas. En Europa llegaremos a los 48 millones de pacientes en 2030. En España pasaremos de 3 millones en 2010 a casi 4 millones de diabéticos en 2030¹. Y podrían ser más. En el Estudio Epidemiológico de la Diabetes en España del Ministerio de Sanidad, se ha detectado una prevalencia de diabetes no diagnosticada de un 5%. En definitiva, en España, entre un 10 y un 16% de los mayores de 18 años presentan diabetes, y la mayoría necesitarán medicación². El objetivo es mejorar el control de la glucemia pues ya se vio en el UKPDS que una disminución de un 1% de hemoglobina glicada contribuye a la reducción relativa del riesgo desde un 14% de infartos de miocardio hasta un 43% de arteriopatía periférica³. Tan importante como la disminución de la glucemia es comenzar pronto el tratamiento intensivo y mantenerlo a largo plazo, lo que se ha comprobado en lo que se ha denominado efecto herencia sostenido (*sustained legacy effect*)⁴.

En la última década hemos tenido enormes avances en el tratamiento de la diabetes. Hasta 2000 disponíamos de metformina, sulfonilureas, inhibidores de la alfa-glucosidasa e insulina. Después han ido apareciendo nuevas familias terapéuticas, como las glinidas y las glitazonas. Cada uno con sus características, potencia y efectos adversos. A destacar entre éstos las hipoglucemias, el incremento en el peso y, en el caso de las glitazonas, los edemas, todos ellos factores limitantes.

Recientemente se han incorporado las gliptinas. En los 2 últimos años, los GLP-1 o incretínimiméticos, y hoy se pre-

senta el único análogo existente del GLP-1 humano, la liraglutida, aprobada en Europa para el tratamiento de diabéticos tipo 2 con el nombre de VICTOZA®.

Sabemos que el día del diagnóstico de diabetes tipo 2 casi se ha perdido ya un 50% de células beta, y la pérdida seguirá a un ritmo de un 4% anual, independientemente de los tratamientos disponibles hasta ayer. La glucemia aumenta debido a múltiples factores, entre otros el incremento en la producción hepática de glucosa y el glucagón; y por otra parte, la disminución de la secreción pancreática de insulina, captación muscular de glucosa y efecto incretina.

La liraglutida es homólogo en un 97% al GLP-1 humano, retrasa su absorción desde el tejido celular subcutáneo y retrasa su degradación por los DPP-4, pudiéndose dar en una sola dosis diaria. Su efecto normoglucemante es glucosa-dependiente, por lo que la tasa de hipoglucemias se acerca al placebo. Tiene interesantes efectos como la de disminuir el apetito y retrasar el vaciamiento gástrico, con lo que disminuye el peso, y también tiene un efecto hipotensor. Finalmente tiene -en estudios preclínicos- un efecto protector de la célula beta, al aumentar su masa y disminuir su apoptosis.

La liraglutida ha sido comparada con los tratamientos habituales en DM2, en 4.600 pacientes siguiendo el esquema LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes). Los ensayos fueron LEAD 3 (liraglutida en monoterapia frente a sulfonilurea SU), LEAD 2 (liraglutida + metformina MET frente a SU + MET), LEAD 1 (liraglutida + SU frente a tiazolidinediona [glitazona] TZD + SU), LEAD 4 (liraglutida + MET + TZD frente a MET + TZD), LEAD 5 (liraglutida + MET + SU frente a insulina glargina * MET + SU) y LEAD 6 (liraglutida + MET y/o SU frente a exenatida + MET y/o SU)⁵⁻¹⁰.

La hemoglobina glicada inicial fue de 8,4% y la disminución obtenida fue de 1,1 a 1,5% de glicada a dosis de 1,8 mg de liraglutida. No hubo hipoglucemias, hubo una reducción de peso entre 0,2 kg (combinada con SU) hasta 3,2 kg (com-

binada con MET), y en monoterapia la disminución fue de 2,5 kg. Esta disminución fue sostenida durante 2 años de seguimiento. Además, liraglutida disminuyó la tensión arterial sistólica entre 2 y 7 mm de mercurio.

Liraglutida produjo náuseas en un 14% de los pacientes inicialmente, aunque la proporción disminuyó semanalmente hasta ser igual a glimepirida a las 12 semanas.

Adicionalmente se ha iniciado un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico, placebo, controlado a 5 años, para determinar los efectos de liraglutida sobre los eventos cardiovasculares.

En definitiva, se trata de un medicamento prometedor, porque parece no presentar efectos secundarios importantes, y sin embargo produce una disminución interesante de la glucemia y moderada de la hemoglobina glicada, disminuyendo el peso y la tensión arterial, con lo que podríamos ver en el futuro un efecto en la disminución de eventos cardiovasculares. Y quizás podamos también aprovechar en el futuro su posible efecto beneficioso sobre las células beta.

Bibliografía

1. http://www.economiadelasalud.com/ediciones/72/08_pdf/analisisepidemiologia.pdf (acceso junio 2010)
2. <http://www.slideshare.net/sanidadyconsumo/resultados-del-estudio-epidemiológico-de-la-diabetes-en-españa-proyecto-dia-betes> (acceso junio 2010)
3. Stratton IM et al. UKPDS 35. BMJ. 2000;321:405-12.
4. UKPDS 80. N Engl J Med. 2008;359:1577-89.
5. LEAD 1 Marre et al. Diabetic Medicine. 2009;26:268-78.
6. LEAD 2 Nauck et al. Diabetes Care. 2009;32:84-90.
7. LEAD 3 Garber et al. Lancet. 2009;373:473-81.
8. LEAD 4 Zinman et al. Diabetes Care. 2009;32:1224-30.
9. LEAD 5 Russell-Jones et al. Diabetologia. 2009;52:2046-55.
10. LEAD 6 Buse et al. Lancet. 2009;374:39-47.

Optimización del manejo y tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2: aplicaciones en atención primaria

Papel de los inhibidores de la DPP-4 en el control glucémico integral de los pacientes con diabetes tipo 2

José Manuel Comas Samper

Médico de Familia, Centro de Salud de La Puebla de Montalbán, Toledo, España

Existen suficientes evidencias que han demostrado la necesidad y el beneficio del control metabólico en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

El estudio UKPDS avaló esta evidencia, basada en el buen control glucémico y de la presión arterial, consiguiendo la

disminución de las complicaciones diabéticas, en especial a nivel microvascular, y para ello disponemos de distintas herramientas:

- Un estilo de vida saludable, que le acompañará durante toda su vida.
- La indicación de tratar con el apoyo de fármacos normoglucemiantes e hipoglucemiantes, hasta llegar al uso de insulina en muchos casos.

Las terapias basadas en incretinas son de reciente aparición, basan su efecto terapéutico distinto en la acción a través de 2 vías, la vía del glucagón, basada en el efecto a nivel de las células α-pancreáticas con supresión de esta hormona y reducción de la producción hepática de glucosa, junto a la vía insulínica con un incremento de la secre-

ción a nivel β -pancreático, todo ello en respuesta a la ingesta de alimentos, en virtud de un comportamiento glucosa-dependiente en ambos casos, con aumento de la captación de glucosa y reducción de la producción hepática de glucosa.

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en el efecto incretina, son denominados inhibidores de la enzima dipeptidipeptidasa-4 (DPP-4), y a través de esa inhibición frenan la degradación del péptido similar al glucagón (GLP-1) y del polipéptido insulinotropo dependiente de la glucosa (GIP), permitiendo todo ello el objetivo final del buen control glucémico a través del estímulo de secreción insulínica, frenar la de glucagón, sin obviar otros efectos

con enlentecimiento del vaciado gástrico y efecto neutro sobre el peso con menor apetito, e incluso haber observado en los estudios *in vitro* un aumento de la masa pancreática y mejor funcionamiento celular β -pancreático tras el tratamiento con < GLP-1.

En resumen, suponen una nueva posibilidad en el tratamiento del diabético, con buena tolerancia, destacar la respuesta secretora de insulina en función de la ingesta en base al efecto incretina (aumento de la respuesta insulínica tras la ingesta oral de glucosa, hasta un 60%) y se utilizan otras vías metabólicas, como es la del glucagón, en aras del buen control glucémico, bajo riesgo de hipoglucemias y de preservar la reserva insulínica todo lo posible.