

¿Por qué plantear el tratamiento con liraglutida en los pacientes con diabetes tipo 2?

F. Javier Ampudia-Blasco^{a,*} y Esteban Jodar^b

^aUnidad de Referencia de Diabetes Mellitus, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^bServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Quirón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Liraglutida;
GLP-1;
Agonistas del receptor de GLP-1;
Eficacia;
Seguridad;
Control glucémico;
Pérdida de peso;
Hipoglucemias;
Riesgo cardiovascular

Resumen Liraglutida es un agonista del receptor de GLP-1, indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, con un excelente balance eficacia/seguridad y características diferenciales. Liraglutida tiene efectos positivos sobre diversos parámetros de función de las células beta (ratio proinsulina: insulina, HOMA-B, primera y segunda fase de secreción y secreción máxima de insulina, HOMA-IR) que igualan o superan a las de sus comparadores. Añadida a monoterapia o terapia oral combinada con agentes orales produce reducciones de HbA_{1c} de 1,0-1,5%, alcanzando un objetivo < 7% en un 59-71% de los pacientes. Liraglutida reduce significativamente la glucemia plasmática en ayunas (28-43 mg/dl) y la glucemia posprandial (32-49 mg/dl) frente a otras terapias orales, insulina glargina o exenatida. Liraglutida induce pérdida significativa de peso respecto a la ganancia observada con comparadores activos (rosiglitazona + 2,1 kg; glimepirida + 1,2 kg; glargina + 1,6 kg), salvo exenatida, atribuida especialmente a pérdida de masa grasa abdominal. La incidencia de hipoglucemia es muy baja (0,03-1,9 episodios/año), casi siempre en pacientes en tratamiento con sulfonilureas y similar a la observada con metformina o rosiglitazona, y menor a la reportada con glimepirida. Liraglutida tiene, además, efectos beneficiosos sobre diversos factores de riesgo cardiovascular. El análisis retrospectivo de episodios cardiovasculares graves en los estudios de fases II-III ha mostrado una incidencia de 0,73 (intervalo de confianza del 95%, 0,38-1,41) frente al comparador. En consecuencia, liraglutida se confirma como una alternativa muy atractiva a combinar tras el fracaso de metformina, incluso frente a la insulinización, en cualquier estadio del tratamiento de la diabetes tipo 2.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Liraglutide;
GLP-1;

Why consider treatment with liraglutide in patients with type 2 diabetes?

Abstract Liraglutide is a GLP-1 receptor agonist indicated for the treatment of type 2 diabetes. This drug has an excellent efficacy/safety profile and differential properties, as well as beneficial effects on several parameters of beta cell function (proinsulin ratio: insulin, HOMA-B, first and second insulin secretion phase and maximum insulin secretion, HOMA-IR) that equal or surpass those of its comparators. When added to monotherapy or in *oral* antidiabetic drug

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ampudia_fra@gva.es (F.J. Ampudia-Blasco).

GLP-1 receptor agonists;
Efficacy;
Safety;
Glycemic control;
Weight loss;
Hypoglycemia;
Cardiovascular risk

combination therapy, this drug reduces HbA_{1c} by 1.0-1.5%, achieving a target of < 7% in 59% to 71% of patients. Liraglutide significantly reduced fasting blood glucose concentrations (28-43 mg/dL) and postprandial blood glucose levels (32-49 mg/dL) compared with other oral agents, insulin glargine, and exenatide. Liraglutide induces significant weight loss in contrast with the weight gain observed with active comparators (rosiglitazone + 2.1kg; glimepiride + 1.2 kg; glargine + 1.6 kg), except exenatide; this weight loss is especially due to loss of abdominal fat. The incidence of hypoglycemia is very low (0.03-1.9 events/year), almost always occurring in patients receiving treatment with sulfonylureas, and is similar to that observed with metformin or rosiglitazone and is lower than that reported for glimepiride. Liraglutide also has beneficial effects on several cardiovascular risk factors. A retrospective analysis of severe cardiovascular events in phase 2-3 studies has revealed an incidence of 0.73 (95% CI, 0.38-1.41) versus its comparator. These data confirm liraglutide as a highly attractive alternative in combination therapy after metformin failure, even compared with insulin therapy, at any stage of the treatment of type 2 diabetes.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Razones de eficacia

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad progresiva, que se caracteriza por resistencia a la insulina y disfunción progresiva de la célula beta. Los algoritmos de tratamiento recomiendan el uso temprano de metformina junto a terapia nutricional, pérdida de peso e incremento de la actividad física. Sin embargo, muchos pacientes necesitarán con el tiempo combinar diversos agentes orales, incluso insulina, para alcanzar/mantener los objetivos glucémicos¹. En consecuencia, se necesitan nuevos fármacos que, además de reducir la hiperglucemia, sean eficaces en la prevención de la enfermedad, en retrasar su progresión y en evitar la aparición de las complicaciones crónicas.

Acción sobre la fisiopatología de la diabetes tipo 2 y potencial durabilidad del efecto

Los fármacos basados en el efecto incretina (agonistas del receptor de GLP-1 [arGLP-1], 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 hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Además, los arGLP-1 (liraglutida, exenatida), a diferencia de los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina), retrasan el vaciamiento gástrico disminuyendo aún más la hiperglucemia posprandial, reducen el apetito y aumentan la sensación de saciedad, lo que resulta en una superior pérdida de peso². Los mayores valores plasmáticos de GLP-1 con arGLP-1 (~5-6 veces) frente a los inhibidores de la DPP-4 (~2-3 veces) parecen ser responsables de las diferencias observadas. Aunque los inhibidores de la DPP-4 aumentan también los valores de GIP, esta hormona parece tener un papel menos relevante en la homeostasis de la glucosa, y se ha implicado en el metabolismo lipídico y, posiblemente, en la remodelación ósea³.

Liraglutida (γ -L-glutamoyl[N- α -hexadecanoyl]-Lys,²⁶ Arg³⁴-GLP-1[7-37]) es un derivado acetilado de GLP-1, con

una homología del 97% con la molécula original. Liraglutida, a pesar de las modificaciones, mantiene una afinidad por el receptor similar a GLP-1. Gracias a su acetilación, liraglutida puede unirse a la albúmina tras la inyección de forma no covalente y se agrupa formando heptámeros. De esta forma se reduce la susceptibilidad a la degradación de la molécula por la enzima DPP-4 consiguiendo una vida media de 13 h, lo que permite una administración subcutánea diaria. Liraglutida no se elimina de forma intacta y parece degradarse lentamente en pequeños péptidos, aminoácidos y fragmentos de ácidos grasos, que posteriormente se eliminan en orina o heces o se reciclan en el organismo².

La disfunción progresiva de la célula beta en la DM2 es la responsable del continuo deterioro glucémico y del fracaso terapéutico. En estudios preclínicos, liraglutida ha demostrado tener un cierto efecto protector de la célula beta⁴. Estudios in vitro y en diversos modelos animales han demostrado que liraglutida aumenta la masa celular beta, gracias a una combinación de incremento de la neogénesis y proliferación de las células beta y a una disminución de su apoptosis⁵. En estudios clínicos en humanos, liraglutida mejora la función de la célula beta, con incrementos significativos del HOMA-B y reducciones del cociente proinsulina:insulina⁴. El incremento del HOMA-B fue significativamente mayor con liraglutida, 1,8 mg 1 vez al día, que con exenatida, 10 μ g 2 veces al día (el 32 frente al 3%, respectivamente; $p < 0,0001$)⁵. Estos efectos beneficiosos persisten tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes orales (programa LEAD), y son de mayor magnitud a los observados con los inhibidores de la DPP-4. Frente a sitagliptina, liraglutida en combinación con metformina mejoró el HOMA-B en un 27 y un 29% (1,2 y 1,8 mg) frente a un 4% con sitagliptina ($p < 0,0001$)⁶. En general, los cambios en el cociente proinsulina:insulina son concomitantes a los beneficios observados en el HOMA-B. Además, liraglutida también mejora la primera y segunda fases de la secreción de insulina, con un incremento adicional en la capacidad máxima de secreción estimulada por arginina en hiperglucemia⁷. Finalmente, en pacientes de reciente diagnóstico, liraglutida en monoterapia disminuyó la resistencia a la insulina (HOMA-IR) frente a glimepirida (1,2 frente a 1,8 mg frente a glimepiri-

da, -0,65 frente a -1,35 frente a +0,85%, respectivamente; $p = 0,02$ y $p = 0,001$ frente a glimepirida)⁸.

Sin embargo, a pesar de estos beneficios, ninguna terapia incretínica ha demostrado hasta el momento retrasar/detener la progresión de la enfermedad en humanos.

Eficacia en la reducción de la hiperglucemia

Liraglutida ha demostrado su eficacia antihiperglucemiante en un riguroso programa de desarrollo clínico con más de 5.000 pacientes incluidos –los 6 estudios LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) (fig. 1) y 2 ensayos adicionales de fase III– en todos los estadios de tratamiento de la DM2, desde la monoterapia hasta la combinación con insulina basal, recientemente revisados⁸⁻¹⁰.

Tras 52 semanas de tratamiento en monoterapia frente a glimepirida (8 mg/día), las dosis de 1,2 y 1,8 mg/día de liraglutida aumentaron el número de pacientes controlados ($HbA_{1c} < 7\%$; 28, 43 y 51%, respectivamente) y consiguieron mayores reducciones de HbA_{1c} (0,51, 0,84 y 1,14%, respectivamente) con un efecto significativamente mayor de la dosis de 1,8 mg/día.

Añadido a monoterapia oral con metformina o sulfonilurea en pacientes previamente tratados con 1 o 2 agentes orales y HbA_{1c} media de 8,3-8,5%, liraglutida redujo en 26 semanas un 1,0-1,1% la HbA_{1c} . Añadida a la terapia de fondo, liraglutida fue más eficaz que placebo en ambos en-

sayos, superior a rosiglitazona asociada a monoterapia con sulfonilurea ($p < 0,0001$) y no inferior a glimepirida cuando se asoció a metformina en monoterapia. La extensión abierta del estudio LEAD-2 durante 1 año y medio demostró una reducción sostenida de HbA_{1c} tras hasta 2 años de tratamiento con liraglutida o glimepirida añadidas a monoterapia con metformina.

Añadida a terapia oral combinada con metformina y tiazolidinediona, liraglutida 1,2 o 1,8 mg/día redujo significativamente la HbA_{1c} y la glucemia basal en ayunas frente a placebo (-1,5, -1,5 y -0,5%, respectivamente, $p < 0,0009$; -40, -43 y -7 mg/dl, $p < 0,001$). El porcentaje de sujetos con $HbA_{1c} < 7\%$ fue del 53, 58 y 28%, respectivamente. En sujetos tratados con metformina y sulfonilurea, liraglutida 1,8 mg/día mejoró significativamente la HbA_{1c} frente a glargina y placebo (-1,3, -1,1 y -0,2%, respectivamente; $p < 0,001$), con una reducción de la glucemia plasmática en ayunas y de la glucemia posprandial similar entre liraglutida y glargina.

En cuanto a la comparación con otras terapias incretínicas, liraglutida se ha comparado tanto a sitagliptina como a exenatida. En pacientes mal controlados con monoterapia con metformina, liraglutida 1,2 y 1,8 mg/día produjo una significativa reducción de HbA_{1c} frente a sitagliptina (diferencia -0,34 y -0,6%; $p < 0,001$) con mayores reducciones en glucemia plasmática en ayunas (-15, -34 y -39 mg/dl para sitagliptina, liraglutida 1,2 y 1,8 mg, respectivamente; $p < 0,001$). La extensión de este estudio hasta 52 semanas mostró un mantenimiento de los resultados de la primera

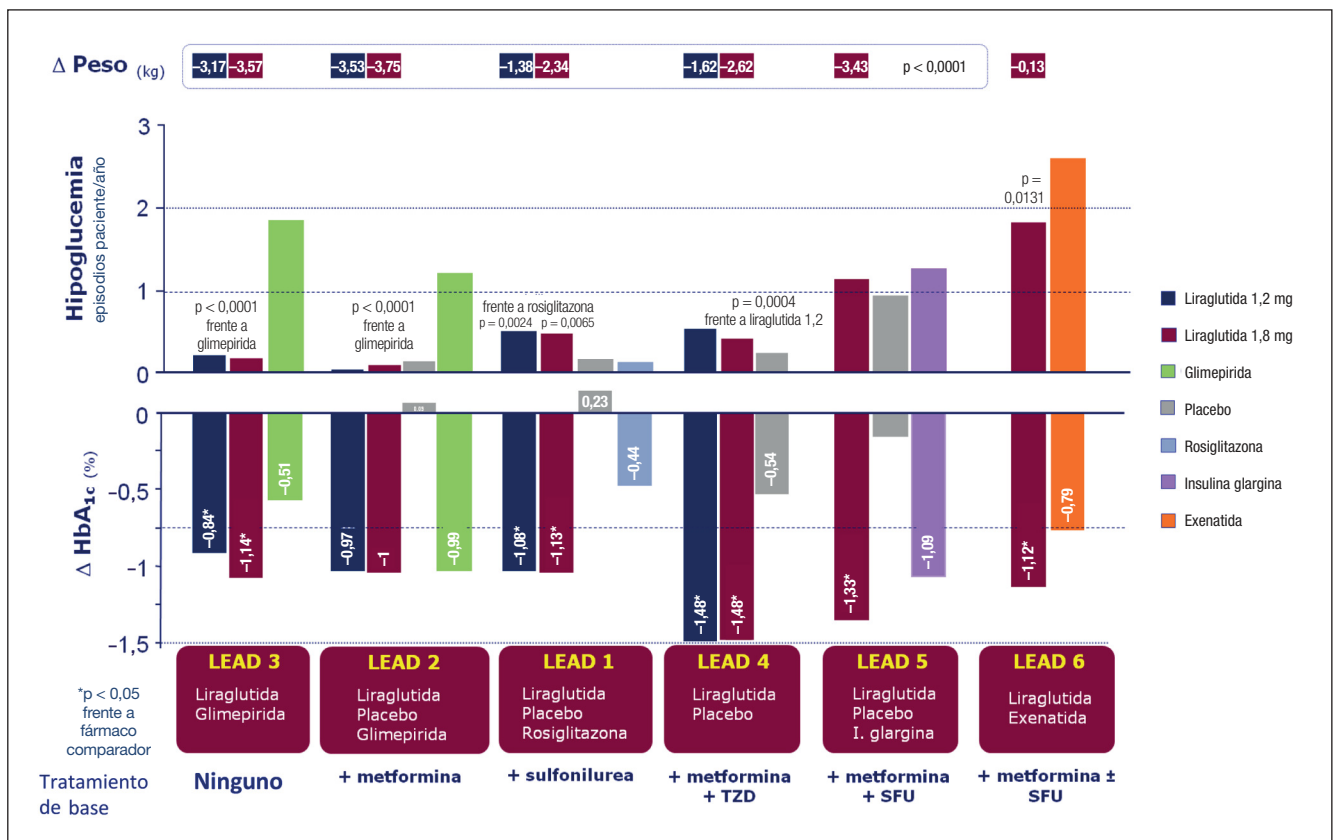


Figura 1 Cambios en el peso (δ peso [kg], panel superior), hipoglucemias (episodios por paciente y año, panel medio) y cambios en HbA_{1c} (δ HbA_{1c} [%], panel inferior) inducidos por liraglutida, placebo y comparadores activos en los estudios LEAD.

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, demostrándose una reducción adicional de HbA_{1c} y glucemia plasmática en ayunas (0,24 y 0,45%, y 15 y 26 mg/dl, respectivamente; $p < 0,01$). En el estudio LEAD-6 se comparó la adición de liraglutida 1,8 mg/día o exenatida 10 γ 2 veces al día, a pacientes mal controlados con metformina, sulfonilurea o ambos fármacos orales. La reducción de HbA_{1c} (-1,12 y -0,7, respectivamente) fue significativamente mayor con liraglutida (-0,33; $p < 0,0001$), como lo fue la reducción de glucemia plasmática en ayunas (18 mg/dl; $p < 0,0001$), aunque exenatida redujo más la glucemia posprandial tras desayuno y cena (24 y 18 mg/dl, respectivamente). En la extensión a 14 semanas más tras las 26 iniciales se demostró que el cambio de exenatida a liraglutida condujo a una reducción adicional de HbA_{1c} (-0,33%; $p < 0,0001$), incluso en los pacientes que habían respondido adecuadamente a exenatida. Liraglutida también se ha comparado a exenatida semanal (DURATION-6) en un estudio abierto de 26 semanas en el que la reducción de HbA_{1c} fue superior con liraglutida (-1,48 frente a -1,28%).

También se ha estudiado el efecto de la adición del análogo basal de insulina detemir a pacientes tratados con metformina + liraglutida. Metformina con liraglutida 1,8 mg/día controló (HbA_{1c} < 7%) al 69% de los sujetos previamente mal controlados con metformina sola o asociada a sulfonilurea. En los sujetos no controlados, la adición de insulina detemir con un objetivo de glucemia basal de 73 a 108 mg/dl consiguió alcanzar una HbA_{1c} < 7% en el 43,1% de los casos, frente al 16,8% en los que no se empleó insulina.

El metaanálisis conjunto de los estudios LEAD ha mostrado que liraglutida añadida a monoterapia o terapia oral combinada con agentes orales produce reducciones de HbA_{1c} de 1,0 a 1,5%, aproximadamente, con valores al final del ensayo de entre el 7,0 y el 7,1%, y alcanzando un objetivo < 7% en el 59 y el 71% para las dosis de 1,2 y 1,8 mg/día. Liraglutida reduce significativamente la glucemia plasmática en ayunas (-29 a -40 y -28 a -43 mg/dl para las dosis de 1,2 y 1,8 mg) y la glucemia posprandial (-41 a -47 y -32 a -49 mg/dl para liraglutida 1,2 y 1,8 mg) comparándose favorablemente a otras terapias orales (incluida sitagliptina), insulina glargina y otros arGLP-1 (exenatida).

Reducción de peso

Los datos de cambio de peso a 26 semanas con liraglutida y sus comparadores activos en 7 ensayos clínicos controlados de fase III han sido objeto de un reciente metaanálisis¹¹. El porcentaje de sujetos con pérdidas de peso relevantes (> 5% del peso corporal) en cada grupo de tratamiento fue del 24,4% (liraglutida 1,8 mg/día), 17,7% (liraglutida 1,2 mg/día y exenatida 10 γ 2/día), 10,0% (sitagliptina), 3,6-7,0% (sulfonilurea), 2,6% (tiazolinediona) y 2,6% (glargina), frente al 9,9% de los sujetos tratados con placebo. La pérdida de peso resultó significativamente superior con liraglutida 1,8 y 1,2 mg/día que con cualquier otro comparador salvo exenatida. Debe señalarse que en los estudios LEAD, el tratamiento con comparadores activos se asoció a ganancia de peso (rosiglitazona +2,1 kg; glimepirida +1,2 kg; glargina +1,6 kg) mientras que, salvo en la adición de liraglutida a sulfonilurea

en monoterapia, donde no hubo cambios en el peso, liraglutida indujo pérdida de peso que, en el estudio LEAD-2, se mantuvo en los 2 años de seguimiento en torno a -3 kg, frente a una ganancia de 0,7 kg con glimepirida.

Los pacientes tratados con liraglutida mostraron una reducción de HbA_{1c} adicional a la debida a la pérdida de peso, demostrando un efecto hipoglucemiante sobre HbA_{1c} independiente de la pérdida de peso.

Control global de los factores de riesgo cardiovascular

La asociación de DM2 con otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), dentro o no de un síndrome metabólico, hace muy relevante estudiar el efecto de liraglutida sobre estos FRCV por su impacto en la incidencia de enfermedad cardiovascular^{12,13}.

GLP-1 nativo ha mostrado potenciales efectos cardioprotectores y vasodilatadores en modelos experimentales y en pacientes con infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca, incluso independientes del endotelio donde se han encontrado sus receptores. Como otros arGLP-1, liraglutida ha probado en modelos animales reducir el daño inducido por isquemia cardíaca y mejorar los valores de biomarcadores de fallo cardíaco y apoptosis miocárdica.

Los estudios de fase III en DM2 con liraglutida han puesto de manifiesto una reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (7,7 mg/dl). Este efecto ha sido confirmado en un reciente metaanálisis de los cambios en colesterol total (-3,9 mg/dl) inducidos por el tratamiento con arGLP-1 frente a placebo, comparadores orales o insulina. También otros biomarcadores de FRCV muestran cambios favorables, como el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (-7,6%), el péptido natriurético atrial (11,9%) y la proteína C-reactiva ultrasensible (-23,1%), que parecen superar a los producidos por exenatida.

Los ensayos clínicos han puesto también de manifiesto una reducción de la presión arterial (PA) sistólica (PAS) tras 26 semanas de tratamiento con liraglutida 1,8 mg/día de 2,0-5,6 mmHg que, cuando menos, duplica la observada con placebo. El metaanálisis de los datos disponibles para arGLP-1 demuestra una reducción de PAS y PA diastólica (PAD) (-3,57 y -1,38 mmHg, respectivamente).

En resumen, tras el fracaso a terapia oral y como demuestra un reciente metaanálisis anidado sobre los tratamientos disponibles tras el fracaso a metformina¹⁴, los 3 fármacos con mayor efecto son las insulinas bifásicas, los arGLP-1 y la insulina basal, aunque los arGLP-1 —entre los que liraglutida ha demostrado la mayor eficacia reduciendo HbA_{1c}— no aumentan el riesgo de hipoglucemia y producen una pérdida significativa de peso con un efecto beneficioso en los FRCV.

Razones de seguridad

No asociado a hipoglucemias

La hipoglucemia grave es un factor de riesgo independiente de muerte cardiovascular en pacientes con DM2¹⁵. Aunque todavía es un tema controvertido, la hipoglucemia grave en

el estudio ACCORD¹⁶, que se ha relacionado con la intensificación del tratamiento, se ha postulado como una de las circunstancias asociadas con la mayor mortalidad en el grupo intensivo, aunque podría no ser agente causal. Como hipótesis, una hipoglucemia grave podría desencadenar un episodio fatal en una persona susceptible de alto riesgo cardiovascular. El incremento de mortalidad en pacientes con tratamiento con sulfonilureas y metformina o con insulina y valores excesivamente bajos de HbA_{1c} señala a la hipoglucemia grave como una de las posibles causas¹⁷. En consecuencia, prevenir las hipoglucemias es una prioridad en el tratamiento actual de la DM2, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, riesgo aumentado de hipoglucemia o edad avanzada¹⁸.

El riesgo de hipoglucemia asociado a liraglutida es bajo, al igual que otras terapias basadas en el efecto incretina, debido a que la estimulación de la secreción de insulina y la inhibición de la liberación de glucagón se atenúan en caso de descenso de la glucemia (son dependientes de la glucosa). En condiciones de clamp hipoglucémico, la secreción de insulina no aumentó con liraglutida cuando los valores de glucemia disminuyeron de 66 a 54 mg/dl². Tampoco se observaron alteraciones en la secreción de glucagón en estas circunstancias. En el programa LEAD, la incidencia de hipoglucemias leves fue muy baja, entre 0,03-1,9 episodios por año, casi siempre en pacientes en tratamiento con sulfoni-

lureas^{5,8,19-22}. Esta incidencia fue similar a la observada con metformina o rosiglitazona, y menor a la reportada con glimepirida. Los casos de hipoglucemias graves con liraglutida son excepcionales (7 casos entre 2.953 pacientes), asociados al tratamiento con sulfonilureas y/o insulina. El riesgo de hipoglucemia en asociación con sulfonilureas puede disminuirse reduciendo la dosis de estas a la mitad²³.

No asociado a ganancia de peso

La obesidad es un factor esencial en el desarrollo de la DM2 y de la enfermedad cardiovascular, y se asocia con aumento de la resistencia a la insulina, incremento de la PA y dislipidemia. Muchos pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad. El incremento de peso aumenta la resistencia a la insulina y contribuye secundariamente a un agotamiento progresivo de la capacidad secretoria pancreática. En consecuencia, perder peso es un objetivo preferente en el tratamiento de la DM2.

La terapia nutricional se recomienda desde el inicio y debe mantenerse en el curso de la enfermedad. Una pérdida de peso de entre el 5-10% disminuye la HbA_{1c} en 0,5% en pacientes con diabetes²⁴. Además, una pérdida intencional de peso en pacientes diabéticos obesos reduce la mortalidad en un 25%²⁵. Sin embargo, la adherencia a las recomendaciones nutricionales disminuye con el tiempo. Por ello resulta prioritario seleccionar opciones de tratamiento que, además de disminuir la hiperglucemia, se acompañen de pérdida de peso y contribuyan a mantener esta reducción ponderal en el tiempo. Además, la posibilidad de ganancia de peso puede afectar negativamente la adherencia del paciente con el tratamiento²⁶.

Entre las opciones terapéuticas en la DM2, la reducción de la hiperglucemia con insulina, secretagogos (sulfonilureas, glinidas) o glitazonas (pioglitazona) resulta en un aumento de peso. Por el contrario, metformina y los arGLP-1 se acompañan de pérdida ponderal, mientras que los inhibidores de las α -glucosidasas y los inhibidores de la DPP-4 son neutrales respecto al peso. En los estudios LEAD, liraglutida 1,8 mg/día demostró reducciones de peso entre 1,8-3,2 kg a las 26 semanas^{5,19,20,22}, y de hasta 2,4 kg a las 52 semanas⁸. Este efecto es comparable al observado con exenatida⁵. Pero frente a sitagliptina, liraglutida induce mayor pérdida ponderal (1,2 frente a 1,8 mg frente a sitagliptina, -2,9 frente a -34 kg frente a -1 kg, respectivamente; $p < 0,0001$)⁶. La pérdida de peso ocurre con independencia del índice de masa corporal inicial, aunque se han observado mayores reducciones en los pacientes con mayor grado de obesidad.

Los estudios de absorciometría dual de rayos X demuestran que el tratamiento con liraglutida se acompaña de mayor pérdida de masa grasa que de masa magra²⁷. Estudios adicionales con tomografía computarizada han confirmado que la reducción ponderal afecta tanto a la grasa visceral (preferentemente) como a la grasa subcutánea (fig. 2)²⁸.

Potenciales efectos cardiovasculares

La DM2 es una enfermedad de alto riesgo cardiovascular. Además de la hiperglucemia, muchos pacientes tienen obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia y otros factores de

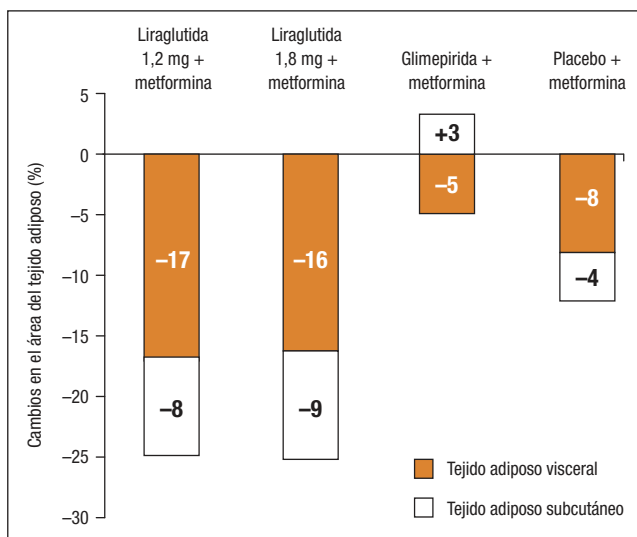


Figura 2 Cambios en el área de tejido adiposo visceral y subcutáneo, desde el inicio hasta la semana 26, en el estudio LEAD-2. Análisis con tomografía computarizada en estudio LEAD-2 (glimepirida + metformina frente a liraglutida + metformina) que muestra una reducción significativamente mayor en grasa visceral ($p < 0,05$ para cada uno de liraglutida 1,2 y 1,8 mg frente a glimepirida) y grasa subcutánea (liraglutida 1,2 mg, $p < 0,001$; liraglutida 1,8 mg, $p < 0,0001$), aunque las diferencias entre liraglutida y placebo no fueron significativas. En términos de la relación reducciones en el área de tejido adiposo visceral y subcutáneo hubo una reducción ligeramente mayor del tejido adiposo visceral en comparación con el tejido adiposo subcutáneo para todos los grupos de tratamiento. Modificada de Jendle et al²⁸.

riesgo de aterosclerosis. Esto explica por qué la enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes²⁹. En este contexto, el tratamiento con liraglutida resulta de especial interés al ofrecer beneficios adicionales al descenso de hiperglucemia, tales como la reducción de peso (v. anteriormente) y la disminución de la PA.

Una reducción modesta de la PAS ha demostrado tener beneficios cardiovasculares. En el ADVANCE, una reducción de PAS de 5,6 mmHg con perindopril e indapamida se asoció a una reducción del 18% en el riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular y del 14% por cualquier causa³⁰. Un reciente metaanálisis sugiere que un descenso de 5 mmHg de PAS reduce el riesgo de episodios cardiovasculares graves en un 11,9% en pacientes menores de 65 años y en un 9,1% en pacientes ≥ 65 años³¹.

Dentro del programa LEAD, liraglutida ha demostrado, a dosis de 1,8 mg/día, reducciones de entre 2,3-5,6 mmHg de PAS y, a dosis de 1,2 mg/día, de entre 2,1-6,7 mmHg^{5,8,19-22}. No se han reportado cambios con liraglutida en la PAD. Estos efectos fueron similares a los observados con exenatida⁵ y con sitagliptina⁶. Sin embargo, otros comparadores activos aumentaron (glimpirida, insulina glargina) o disminuyeron en menor grado (rosiglitazona) la PAS. Adicionalmente, junto al descenso de PAS, liraglutida induce un incremento menor pero consistente en la frecuencia cardíaca de entre 2-4 latidos/min^{5,8,20-22}. La reducción de PAS con liraglutida ocurre en las 2 primeras semanas de tratamiento. Por ello se piensa que este efecto es independiente de la pérdida de peso. Se ha postulado que liraglutida reduce la PAS por aumento de la natriuresis³² y/o por vasodilatación inducida por cambios en el endotelio³³.

Algunos datos emergentes sugieren beneficios cardiovasculares potenciales de liraglutida al no inducir cambios en la repolarización o en el intervalo QT³⁴.

La seguridad cardiovascular de liraglutida ha sido evaluada analizando retrospectivamente la frecuencia de episodios cardiovasculares graves (MACE, *major adverse cardiovascular events*) en los estudios de fases II y III³⁵. La incidencia de MACE con liraglutida fue de 0,73 (intervalo de confianza del 95%, 0,38-1,41) frente al comparador (metformina, glimepirida, rosiglitazona, insulina glargina, placebo). Estos hallazgos sugieren que liraglutida se asocia con una baja incidencia de MACE (< 1%) y esta es similar o menor a la de los comparadores utilizados en los diferentes estudios. En la actualidad, la seguridad cardiovascular de liraglutida está siendo evaluada frente a placebo (1:1) en un estudio prospectivo internacional (estudio LEADER) de 5 años de duración en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular, incluidos pacientes con enfermedad coronaria.

Conflicto de intereses

El Dr. Ampudia-Blasco ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Abbott, Bristol-Myers-Squibb, GSK, LifeScan, Lilly, Madaus, MannKind Corp., Medtronic, Menarini, Merck Farma y Química, S.A., MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Schering-Plough y Solvay, y ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por AstraZeneca, Bayer, GSK, Life-Scan, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis y Servier.

El Dr. Jodar ha ejercido como investigador clínico para Boehringer-Ingelheim, Janssen-Cilag, Lilly, MSD y Novo Nordisk, como consultor o asesor de BMS-AZ, FAES, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, MSD y Takeda, y ha recibido honorarios por conferencias de BMS-AZ, FAES, Lilly, Novo Nordisk y MSD.

Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
2. Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;8:199-211.
3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-57.
4. Knudsen LB. Liraglutide: the therapeutic promise from animal models. *Int J Clin Pract*. 2010;64 Suppl 167:4-11.
5. 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.
6. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375:1447-56.
7. Vilsbøll T, Brock B, Perrild H, Levin K, Lervang HH, Kølendorf K, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2008;25:152-6.
8. Garber A, Heryn R, Ratner R, García-Hernández PA, Rodríguez-Pattzi H, Olvera-Álvarez 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.
9. Garber AJ. Liraglutide in oral antidiabetic drug combination therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14 Suppl 2:13-9.
10. Blonde L, Montanya E. Comparison of liraglutide versus other incretin-related anti-hyperglycaemic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14 Suppl 2:20-32.
11. Niswender K, Pi-Sunyer X, Buse J, Jensen KH, Toft AD, Russell-Jones D, et al. Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:42-54.
12. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
13. Vilsbøll T, Garber AJ. Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14 Suppl 2:41-9.
14. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:810-20.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.

16. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;258:2545-59.
17. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;375:481-9.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2012. *Diabetes Care.* 2012;35 Suppl 1:S11-63.
19. 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.
20. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwarz 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.
21. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamarudding 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.
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 sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52:2046-55.
23. Ampudia-Blasco FJ, Calvo Gómez C, Cos Claramunt X, García Alegría J, Jódar Gimeno E, Mediavilla Bravo JJ, et al. Liraglutide in the treatment of Type 2 diabetes: clinical data and practical considerations for its use. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5:799-807.
24. Aylwin S, Al-Zaman Y. Emerging concepts in the medical and surgical treatment of obesity. *Front Horm Res.* 2008;36:229-59.
25. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Weight loss in obese diabetic and non-diabetic individuals and long-term diabetes outcomes—a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6:85-94.
26. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabet Med.* 2009;26:416-24.
27. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang CT, Xu Y, et al. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care.* 2010;33:1300-3.
28. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, Düring M, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:1163-72.
29. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2013;44 Suppl 2:S14-21.
30. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.
31. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008;336:1121-3.
32. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3055-61.
33. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Holst JJ, Ahrén B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287:E1209-15.
34. Chatterjee DJ, Khutoryansky N, Zdravkovic M, Sprenger CR, Litwin JS. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:1353-62.
35. Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, House JA, Martínez Ravn G, Kennedy KF, et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2011;8:237-40.