



Medscape

# Agonistas del receptor del GLP-1: un elemento clave en la gestión de la diabetes actual

Patrocinado por una beca educativa independiente de **Novo Nordisk**

<http://www.medscape.org/viewarticle/828898>

<http://www.medscape.org/viewarticle/828898>

## Público al que va dirigido

Esta actividad formativa va dirigida a una audiencia formada por diabetólogos, endocrinólogos, médicos generales, médicos de atención primaria y otros profesionales sanitarios de fuera de los EE.UU. que tratan a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

## Objetivo

El objetivo de esta actividad es abordar los fundamentos y el uso clínico de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) para la gestión de los pacientes con DM2.

## Objetivos de aprendizaje

Tras completar esta actividad, los participantes serán capaces de:

- Analizar la farmacología, la farmacocinética y el mecanismo de acción de los GLP-1 y su importancia en la práctica clínica
- Revisar los fundamentos y pruebas de los beneficios cardiometabólicos de los agonistas del receptor del GLP-1
- Analizar qué pacientes son los más adecuados para el tratamiento con agonistas del receptor del GLP-1 y cuál es la mejor forma de iniciar el tratamiento

## Información sobre el editor y declaración de conflicto de intereses

### Javier Negron, PhD

Director científico, WebMD Global, LLC

Declaración: Javier Negron, PhD, ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

### Paul Cload, PhD

Director científico, WebMD Global, LLC

Declaración: Paul Cload, PhD, ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

### Moderadora:

**Dra. Tina Vilsbøll, DMSc**, Profesora de Diabetología, Jefa de la División de Investigación de la Diabetes, Universidad de Copenhague, Hospital de Gentofte, Copenhague, Dinamarca.

Declaración: La **Dra. Tina Vilsbøll, DMSc**, ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesora o consultora para: Bristol-Myers Squibb Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Lilly Deutschland GmbH; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Recibió becas para la investigación clínica de: Novo Nordisk

La Dra. Vilsbøll no pretende comentar usos **fuera de indicación** de fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea del Medicamento.

Y

La Dra. Vilsbøll pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación no aprobados** por la Agencia Europea del Medicamento.

**Participante:**

**Dr. Michael A. Nauck, PhD**, Profesor de Medicina Interna; Jefe del Centro Especializado en Diabetes y Trastornos Metabólicos, Centro para la Diabetes, Bad Lauterberg, Alemania

Declaración: El **Dr. Michael A. Nauck, PhD**, ha declarado la las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: Amylin Pharmaceuticals, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Berlin-Chemie AG; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Diartis Pharmaceuticals; Eli Lilly and Company; F. Hoffmann-La Roche Ltd; GlaxoSmithKline; Intarcia Therapeutics, Inc.; Janssen Global Services LLC; Lilly Deutschland GmbH; MannKind Corporation; Menarini Group; Merck Sharp & Dohme Corp.; Merck Sharp & Dohme GmbH; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Sanofi; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.; Versartis, Inc.; Wyeth Pharmaceuticals Inc.

Recibió becas para la investigación clínica de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Berlin-Chemie AG; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Lilly Deutschland GmbH; Menarini Group; Merck Sharp & Dohme GmbH; MetaCure Inc.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Roche; Tolerx, Inc.

El Dr. Nauck **no pretende comentar usos fuera de indicación** de fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea del Medicamento.

**Y**

El Dr. Nauck pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación no aprobados** por la Agencia Europea del Medicamento.

**Participante:**

**Dr. Johan Jendle, PhD**, Profesor asociado, Centro de Endocrinología y Diabetes, Hospital de Karlstad, Karlstad, Suecia

Declaración: El **Dr. Johan Jendle, PhD**, ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Janssen Global Services LLC; Medtronic, Inc.; Novo Nordisk; Roche Diagnostics

Actuó como conferenciante o fue miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; Menarini Diagnostics; Merck & Co., Inc.; Novo Nordisk

El Dr. Johan Jendle no pretende comentar usos **fuera de indicación** de fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

**Y**

El Dr. Johan Jendle no pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación no aprobados** por la Agencia Europea de Medicamentos.

**Participante:**

**Dr. Bernard Zinman, CM**, Profesor de Medicina, Universidad de Toronto, Titular de la cátedra Sam and Judy Pencer Family en investigación de la diabetes, Hospital Monte Sinaí, Toronto, Ontario

Declaración: El **Dr. Bernard Zinman, CM**, ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Novo Nordisk; Sanofi; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Recibió becas para la investigación clínica de: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Novo Nordisk

El Dr. **Zinman** no pretende comentar usos **fuera de indicación** de fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

**Y**

El Dr. Zinman pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación** *no aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

**Participante:**

**Dr. Eduard Montanya, PhD**, Profesor del Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Barcelona; Jefe del Departamento de Diabetes, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

Declaración: **El Dr. Eduard Montanya, PhD**, ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Intarcia Therapeutics, Inc.; Novo Nordisk

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk

Su esposa es propietaria de acciones, opciones sobre acciones o bonos de: Almirall Prodesfarma, S.A.

El Dr. Montanya no pretende comentar usos **fuera de indicación** de fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

**Y**

El Dr. Eduard Montanya no pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación** *no aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

**Participante:**

**Dr. Bernard Charbonnel**, Profesor de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas; Jefe de Medicina Interna, Endocrinología y Diabetes, Universidad de Nantes, Nantes, Francia

Declaración: **El Dr. Bernard Charbonnel** ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Janssen Pharmaceuticals Products, L.P.; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Roche; Sanofi; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Janssen Pharmaceuticals Products, L.P.; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Roche; Sanofi; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

El Dr. Charbonnel no pretende comentar usos **fuera de indicación** de fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

**Y**

El Dr. Charbonnel no pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación** *no aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

## Farmacología y mecanismos de acción de la hormona incretina

*Moderadora:*

**Dra. Tina Vilsbøll, DMSc**  
Profesora de Diabetología  
Jefa de la División para la  
Investigación de la Diabetes  
Universidad de Copenhague  
Hospital de Gentofte  
Copenhague, Dinamarca

*Participante:*

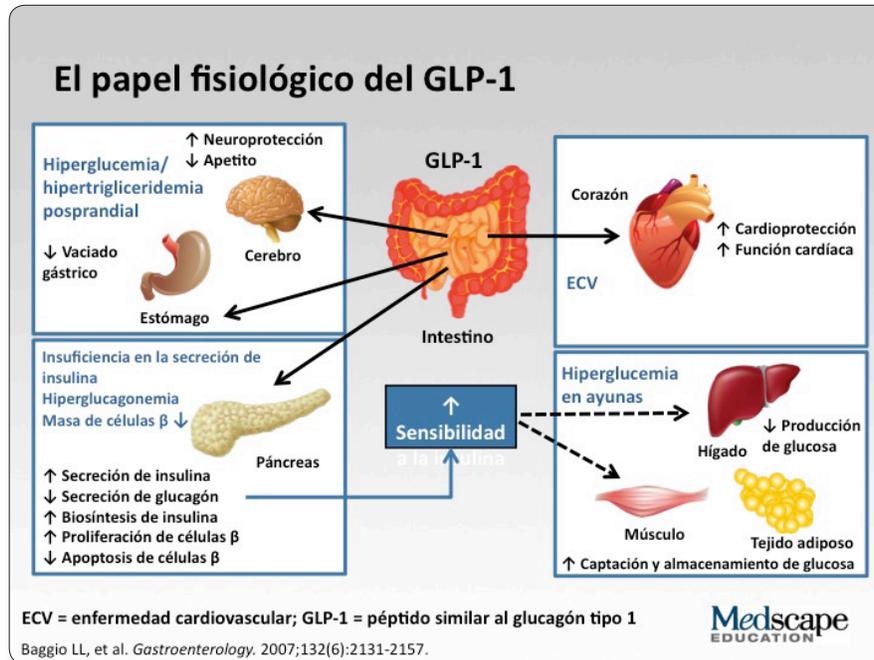
**Dr. Johan Jendle, PhD**  
Profesor asociado  
Centro de Endocrinología y  
Diabetes  
Hospital Karlstad  
Karlstad, Suecia

**Medscape**  
EDUCATION

**Dra. Tina Vilsbøll, DMSc:** Hola. Me llamo Tina Vilsbøll. Soy Profesora de Diabetología y Jefa del Centro para la Investigación de la Diabetes en la Universidad de Copenhague, Hospital de Gentofte, en Dinamarca. Bienvenidos a este programa titulado "Farmacología y mecanismos de acción de la hormona incretina". Hoy me acompaña Johan Jendle, Profesor asociado y Jefe del Centro de Endocrinología y Diabetes del Hospital de Karlstad, en Suecia. Bienvenido, Johan.

**Dr. Johan Jendle, PhD:** Gracias, Tina.

**Dra. Vilsbøll:** En este programa vamos a hablar sobre los efectos directos e indirectos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en varios sistemas orgánicos. Hablaremos del papel del GLP-1 en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Veremos los agonistas del receptor del GLP-1 y el control glucémico. También haremos todo lo posible por abordar los fundamentos del bajo riesgo de hipoglucemia y el mecanismo dependiente de la glucosa. Por favor, Johan, ¿podría hablarnos sobre cómo funciona realmente el GLP-1?



**Dr. Jendle:** Cuando se administra GLP-1, puede observarse un incremento de la secreción de insulina, así como una disminución de la secreción de glucagón. Esto origina una supresión de los niveles de glucosa. También deben tenerse en cuenta otros efectos. Estos pueden describirse en términos de efectos pancreáticos en las células alfa y beta, y en el glucagón y la insulina, según se ha señalado, así como los efectos extrapancreáticos, que son muy interesantes. Observamos una reducción o ralentización del vaciado gástrico. Esto origina una absorción más lenta de la glucosa. También observamos una producción más baja de glucosa por parte del hígado, con lo que los niveles de glucosa en sangre disminuyen. También vemos que la saciedad se ve afectada por los mecanismos centrales.

Todo esto provoca cambios en el peso. Los cambios en el peso pueden ser un obstáculo para el tratamiento de muchos pacientes diabéticos, ya que la mayoría de tratamientos actuales están vinculados a un incremento de peso, que no es bien valorado por la mayoría de pacientes.

**Dra. Vilsbøll:** Todo esto es extraordinariamente interesante. Lo que tenemos con este pequeño gran péptido es una hormona que aumenta la insulina y disminuye el glucagón, pero aún es mucho más que eso. Cuando trata a sus pacientes con DM2, ¿qué tiene usted realmente en mente?, ¿qué tiene usted en cuenta?

**Dr. Jendle:** Junto con el logro de los objetivos glucémicos y evitar el aumento de peso, también intentamos que haya un incremento muy reducido, si lo hay, del riesgo de episodios de hipoglucemia. Sabemos que esto representa una carga para los pacientes que siguen un tratamiento. Por lo tanto, es muy importante evitar los episodios hipoglucémicos para poder alcanzar los objetivos glucémicos.

## Efectos de los agonistas del receptor GLP-1

Efectos clínicos	AR GLP-1 de acción más prolongada	AR GLP-1 de acción corta
	Liraglutida exenatida LP, albiglutida, dulaglutida*, semaglutida*	Exenatida, lixisenatida
Reducción de HbA1c	~0,8%-1,9%	~0,5%-1,2%
Reducción de GPA	Hasta 2,6 mmol/l	~0,8-1,4 mmol/l
Reducción de GPP	+	++
Ralentización del vaciado gástrico	Neutro	++
Reducción del peso corporal	~1-4 kg	~1-4 kg
Disminución de la presión sanguínea	Hasta 6 mm Hg	~3-4 mm Hg
Incremento de la frecuencia cardíaca	2-4 pulsaciones/min	Neutro

\*No aprobado para uso clínico.

AR = agonista del receptor; GPA = glucosa en plasma en ayunas; GPP = glucosa en plasma posprandial; HbA1c = hemoglobina glucosilada; LP = liberación prolongada

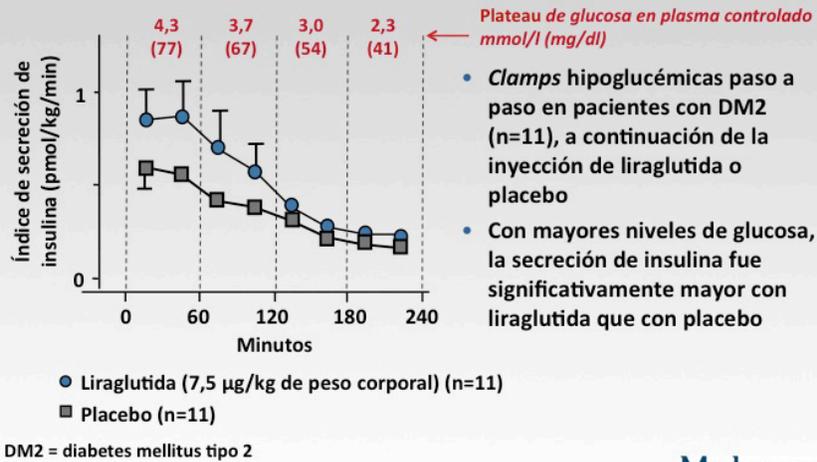
**Medscape**  
EDUCATION

Lund A et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:407-414.

Se podrían resumir algunos de los efectos de la administración de agonistas del receptor del GLP-1 de la siguiente forma: generalmente, puede verse una reducción del peso en torno a los 3 kg. Como se ha indicado, también hay un riesgo muy bajo de episodios de hipoglucemia. Con relación a la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), está en la franja del 1% al 1,5%. Cabe señalar que también vemos una reducción en la presión sistólica de 4 a 6 mm Hg. Esto, por supuesto, requiere un análisis más profundo para saber qué implicaciones tiene para el riesgo futuro del paciente. No vemos ningún efecto sobre los lípidos: es neutral con respecto a los lípidos.

**Dra. Vilsbøll:** ¿Por qué es esto así? ¿Qué sabemos sobre el GLP-1 y su dependencia de la glucosa? ¿Hay estudios que lo hayan mostrado?

## Los AR GLP-1 provocan una secreción de insulina dependiente de la glucosa



Nauck MA, et al. *Diabetes*. 2003;52(Suppl 1):A128.

Medscape  
EDUCATION

**Dr. Jendle:** Bueno, esto es muy interesante ya que es un efecto dependiente de la glucosa. Se ha realizado un estudio observando *clamps* hipoglucémicas por pasos, con diferentes niveles de glucemia. Puede verse que cuanto más descienden los niveles de glucosa, menor es el efecto sobre la secreción de insulina. En otras palabras, cuando se tienen niveles altos de glucosa, el efecto es muy rápido y fuerte, mientras que a medida que se reducen y se alcanzan niveles bajos de glucosa, el efecto se equilibra.

## Resumen de los principales efectos de los AR GLP-1

- Reducción de la glucosa
  - Aumento de la secreción de insulina (dependiente de la glucosa), aumento de la biosíntesis de insulina, aumento de la sensibilidad a la glucosa de células  $\beta$
  - Disminución de la secreción de glucagón (dependiente de la glucosa)
  - Retraso del vaciado gástrico
  - Aumento de la masa de células  $\beta$  (observado en modelos animales)
- Reducción del peso corporal
  - Retraso del vaciado gástrico
  - Aumento de la sensación de saciedad
  - Disminución de la ingesta de alimentos

Lund A, et al. *Eur J Intern Med*. 2014;25(5):407-414.  
Vilsbøll T, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(Suppl 2):41-49.  
Zander M, et al. *Lancet*. 2002;359(9309):824-830.

Medscape  
EDUCATION

**Dra. Vilsbøll:** Muy interesante. ¿Podría resumir brevemente cuál es su opinión en este sentido sobre los agonistas del receptor del GLP-1?

**Dr. Jendle:** Los agonistas del receptor del GLP-1 son muy eficaces en la reducción de los niveles de glucosa. También vemos que no hay aumento de peso. Al contrario, se da una pérdida de peso. En combinación con un riesgo bajo de episodios de hipoglucemia, es muy posible que estos fármacos aumenten el número de pacientes que consigan alcanzar los objetivos glucémicos. También es posible que en el futuro pueda frenar el avance de la enfermedad. Esto todavía se tiene que investigar más.

## Conclusiones

- **El GLP-1 es una hormona incretina**
  - Aumenta la secreción de insulina (dependiente de la glucosa)
  - Suprime la secreción de glucagón (dependiente de la glucosa)
  - Retrasa el vaciado gástrico
  - Aumenta la sensación de saciedad
- **AR GLP-1**
  - Reducen la GPA, la GPP y la HbA1c
  - Reducen el peso corporal
  - Reducen la presión sistólica
  - Son neutros frente a los lípidos
  - Están asociados a un bajo riesgo de hipoglucemia

Medscape  
EDUCATION

**Dra. Vilsbøll:** Muchas gracias, Johan, por un análisis tan exhaustivo. Lo que he aprendido aquí es que el GLP-1 es una hormona incretina. No hay duda al respecto. Tenemos secreción de insulina y supresión de glucagón. Pero es mucho más que esto. Los agonistas del receptor del GLP-1 realmente actúan a través del fenotipo de la diabetes mellitus tipo 2. Observamos una disminución del peso corporal y una disminución de la presión sanguínea. Es posible que no tenga un efecto pronunciado sobre el colesterol y los lípidos, pero realmente queda mucho más por aprender en el futuro con relación a los posibles efectos extrapancreáticos del GLP-1.

**Gracias por participar en esta actividad.**

Medscape  
EDUCATION

Johan, muchas gracias por estar con nosotros esta tarde.

**Dr. Jendle:** Gracias, Tina.

*Este documento ha sido editado por razones de estilo y claridad.*

## Pruebas de los beneficios cardiometabólicos de los agonistas del receptor del GLP-1

*Moderadora:*

**Dra. Tina Vilsbøll, DMSc**  
Profesora de Diabetología  
Jefa de la División para la  
Investigación de la Diabetes  
Universidad de Copenhague  
Hospital de Gentofte  
Copenhague, Dinamarca

*Participante:*

**Dr. Bernard Zinman, CM**  
Profesor de Medicina ,  
Universidad de Toronto  
Director, Centro Sinaí de Liderazgo  
para la Diabetes  
Científico senior , Instituto de  
Investigación Lunenfeld-Tanenbaum  
Mount Sinai Hospital  
Toronto, Ontario, Canadá

**Medscape**  
EDUCATION

**Dra. Vilsbøll:** Hola. Me llamo Tina Vilsbøll. Soy Profesora de Diabetología. Soy también Jefa del Centro para la Investigación de la Diabetes en el Hospital de Gentofte, Universidad de Copenhague, Dinamarca. Bienvenidos a este programa titulado "Pruebas de los beneficios cardiometabólicos de los agonistas del receptor del GLP-1." Hoy se encuentra conmigo Bernard Zinman, Profesor de Medicina de la Universidad de Toronto. Es Director del Centro Sinaí de Liderazgo para la Diabetes y científico senior en el Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canadá. Bienvenido, Bernie.

**Dr. Bernard Zinman, CM:** Gracias. Encantado de estar aquí contigo.

**Dra. Vilsbøll:** Gracias. Hoy, Bernie y yo vamos a tratar sobre el papel del control efectivo de la glucemia. Haremos todo lo posible para mostrar algunos datos que tenemos sobre los fundamentos de los beneficios cardiometabólicos de los agonistas del receptor del GLP-1 y también hablaremos sobre algunos parámetros compuestos de valoración más relevantes. Bernie, ¿qué sabemos realmente en la actualidad con relación a los agonistas del receptor del GLP-1 y el corazón?

## DM2 y ECV

- Las personas con DM2 tienen un riesgo 4 veces mayor de padecer una ECV que aquellas que no tienen diabetes, después de controlar los factores de riesgo de la ECV como la edad, obesidad, la condición de fumador, la dislipidemia y la hipertensión<sup>[a]</sup>
- Estudio TRITON-TIMI 38
  - 50% de incremento de riesgo de SCA para los pacientes con diabetes<sup>[b]</sup>

DM2= diabetes mellitus tipo 2; ECV = enfermedad cardiovascular; SCA = síndrome coronario agudo

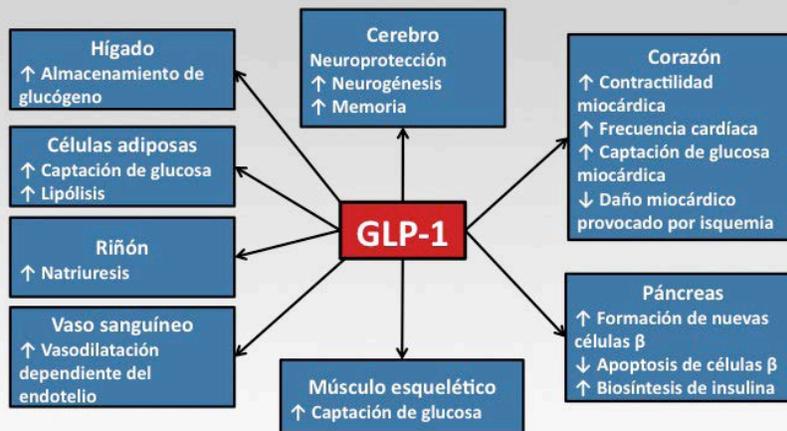
a. Buyken AE, et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(2):230-236.  
b. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015.

Medscape  
EDUCATION

**Dr. Zinman:** Para poner las cosas en perspectiva, no hay duda de que cualquier tratamiento para la diabetes que comporte un beneficio con relación a consecuencias cardiovasculares será considerado uno de los mejores. Este sería el mejor tratamiento para la diabetes, ya que a esto es a lo que se enfrentan nuestros pacientes con diabetes: a la enfermedad cardiovascular.

Hasta la fecha, no hay pruebas convincentes de que ningún tratamiento para la diabetes tenga un beneficio cardiovascular particularmente remarcable que sea independiente de la reducción de glucosa.

## Efectos de los AR GLP-1 en varios sistemas orgánicos



AR GLP-1 = agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

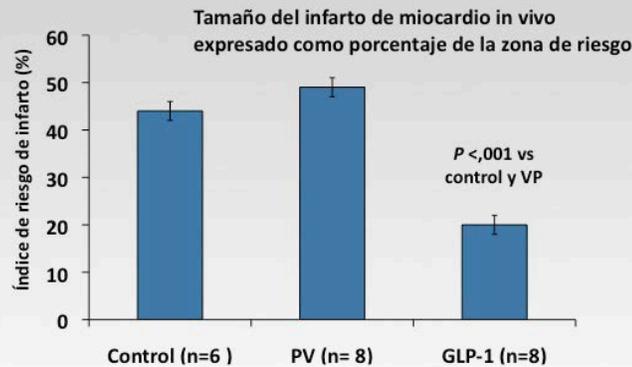
Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-742.

Medscape  
EDUCATION

Los agonistas del receptor del GLP-1 son realmente interesantes, ya que parecen tener propiedades que pueden comportar un beneficio cardiovascular. Algunas de estas propiedades son indirectas.

Son muy buenos a la hora de reducir la glucosa en sangre y también reducen la presión sanguínea. Ambos efectos pueden traducirse en una disminución de los eventos cardiovasculares.

## El GLP-1 protege frente al infarto de miocardio en el corazón de las ratas



VP = valina pirrolidina (inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 [DPP-4])

Bose AK, et al. *Diabetes*. 2005;54(1):146-151.

Medscape  
EDUCATION

Además, existen datos preclínicos y clínicos que sugieren un efecto más directo de los agonistas del receptor del GLP-1 sobre el corazón. Como sabes, hay datos sobre roedores que muestran que la exposición a los agonistas del receptor del GLP-1 reduce la dimensión del infarto y mejora la supervivencia. No obstante, esto no ha sido aún demostrado en humanos. Sería realmente interesante que pudiéramos documentar un beneficio cardiovascular de los agonistas del receptor del GLP-1. Por suerte, nos encontramos en una situación en la que tenemos varios ensayos de gran envergadura en marcha que están evaluando este aspecto concreto.

**Dra. Vilsbøll:** Sí, es cierto. Hay muchas, muchas cosas que sabemos en la actualidad. ¿Qué tipo de datos tenemos realmente con relación al corazón y los agonistas del receptor del GLP-1?

## AR GLP 1 de acción corta frente a los de acción prolongada

Parámetro	AR GLP-1 de acción corta	AR GLP-1 de acción prolongada
	Exenatida Lixisenatida	Albiglutida Dulaglutida* Exenatida LP Liraglutida
Glucosa en plasma en ayunas	Reducción leve	Fuerte reducción
Glucosa postprandial	Fuerte reducción	Reducción leve
PAS	Reducción	Reducción
Frecuencia cardíaca	Sin efecto o pequeño incremento (0-2 pulsaciones/min)	Incremento moderado (2-5 pulsaciones/min)
Reducción del peso corporal	1-5 kg	2-5 kg

\*No aprobado para uso clínico.

LP = liberación prolongada; PAS = presión arterial sistólica

Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-742.

Medscape  
EDUCATION

**Dr. Zinman:** Los datos que tenemos actualmente, de los que una gran parte son preclínicos, son datos sobre roedores, en ratones. Hay algunos datos de personas en las que vemos cambios en la presión sanguínea. Vemos un efecto muy sólido sobre la mejora del control de la glucosa. Además, vemos una pérdida de peso en las pruebas clínicas, y la pérdida de peso es un importante intermediario para mejorar las consecuencias cardiovasculares.

**Dra. Vilsbøll:** Sí. ¿Cuándo sabremos más cosas?

## Estudios con AR GLP-1 sobre las consecuencias CV en pacientes con DM2

Estudio	Identificador ClinicalTrials.gov	Fármaco	Número de pacientes	Fecha estimada de finalización del estudio
ELIXA	NCT01147250	Lixisenatida	6000	2015
LEADER	NCT01179048	Liraglutida	9340	2015
EXSCEL	NCT01144338	Exenatida	14.000	2018
REWIND	NCT01394952	Dulaglutida*	9622	2019

CV = cardiovascular

\*No aprobado para uso clínico.

**Medscape**  
EDUCATION

ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov>

**Dr. Zinman:** Creo que ahora mismo, si observamos los estudios que se están realizando, el requisito de las nuevas guías de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos de realizar estudios de seguridad a largo plazo es algo realmente muy positivo para nosotros como científicos y médicos. Queremos conocer respuestas y a la vez queremos tratamientos que sean buenos para nuestros pacientes. Ahora mismo, se están desarrollando varios estudios sobre los distintos agonistas del GLP-1. LEADER está analizando la liraglutida. EXSCEL está examinando los efectos de la exenatida una vez por semana. ELIXA está examinando los efectos de la lixisenatida. REWIND es un estudio con dulaglutida. También está previsto realizar un estudio con albiglutida.

Tenemos 2 clases, por así decirlo, de agonistas del receptor del GLP-1: los de acción corta y los que duran una semana. Ambos están siendo sometidos a una evaluación cardiovascular con parámetros de valoración rigurosamente marcados.

**Dra. Vilsbøll:** ¿Puede recordarnos brevemente cuál es la finalidad de estos estudios? ¿Es sobre la superioridad o inferioridad o de qué tipo? ¿Cómo se diseñan estos ensayos?

**Dr. Zinman:** La FDA requiere seguridad. Esta es su mayor preocupación. Obviamente, las empresas que fabrican estos productos desean algo más que la seguridad, les gustaría demostrar realmente su superioridad. Los ensayos se diseñan ante todo y en su mayoría para responder a las cuestiones de seguridad, aunque tienen capacidad suficiente para seguir avanzando y demostrar la superioridad. Como dije al principio, una demostración de superioridad con los agonistas del GLP-1 tendría un extraordinario poder para modificar las guías y el paradigma de gestión de la DM2.

## Estudios con inhibidores DPP-4 sobre consecuencias CV

	SAVOR-TIMI 53 <sup>[a]</sup>	EXAMINE <sup>[b]</sup>
Fármaco	Saxagliptina	Alogliptina
Número de pacientes	16.492	5380
Seguimiento medio	2,1 años	18 meses
Eventos cardiovasculares	Sin incremento/descenso	Sin incremento/descenso
Control glucémico	Mejora	Mejora
Hipoglucemia	Aumento (al combinarse con SU)	Sin incremento
Lípidos	Datos no disponibles	Sin cambio
PAS	Sin cambio	Datos no disponibles
Frecuencia cardíaca	Sin cambio	Datos no disponibles
Peso	Sin cambio	Sin cambio

SU = sulfonilurea

a. Scirica BM, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326.

b. White WB, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-1335.

**Medscape**  
EDUCATION

Ahora mismo, tenemos 2 estudios con inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4) de los que tenemos resultados. Pertenecen a la misma clase de incretinas y parecen ser seguros. Los análisis de los resultados primarios de estos dos grandes ensayos con saxagliptina y alogliptina, SAVOR-TIMI y EXAMINE, mostraron muy claramente que no hubo diferencias comparado con el placebo respecto al resultado primario de los eventos cardiovasculares adversos de mayor gravedad. Nos da confianza tener este tipo de información, pero, obviamente, nos gustaría disponer de más detalles e información sobre si es posible que tengamos algo que permita prevenir o reducir las consecuencias cardiovasculares en la DM2.

**Dra. Vilsbøll:** He aprendido que nuestros pacientes con DM2 siguen padeciendo, a pesar de que somos muy agresivos con la reducción de la glucosa o con el uso de fármacos que reducen los niveles de glucosa, enfermedades cardiovasculares. Actualmente, conocemos muchas cosas con respecto a los agonistas del GLP-1. Sabemos que son eficaces y que tienen un efecto muy positivo sobre el control glucémico, la disminución del peso corporal y la presión sanguínea. En los próximos 1 a 2 años estarán disponibles datos adicionales. Aprenderemos mucho más sobre si los agonistas del receptor del GLP-1 pueden ser capaces de cambiar la historia de la DM2.

**Gracias por participar en esta actividad.**

**Medscape**  
EDUCATION

Muchas gracias por estar aquí con nosotros, Bernie. Ha sido un placer.

**Dr. Zinman:** El placer fue mío.

*Este documento ha sido editado por razones de estilo y claridad.*

## Aspectos prácticos al iniciar un tratamiento con agonistas del receptor del GLP-1

*Moderadora:*

**Dra. Tina Vilsbøll, DMSc**  
Profesora de Diabetología  
Jefa de la División para la Investigación de la Diabetes  
Universidad de Copenhague  
Hospital de Gentofte  
Copenhague, Dinamarca

*Participante:*

**Dr. Bernard Charbonnel**  
Profesor de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas  
Jefe de Medicina Interna, Endocrinología y Diabetes  
Universidad de Nantes  
Nantes, Francia

**Medscape**  
EDUCATION

**Dra. Tina Vilsbøll:** Hola. Me llamo Tina Vilsbøll, y soy Profesora de Diabetología. Soy también Jefa del Centro para la Investigación de la Diabetes en el Hospital de Gentofte, Universidad de Copenhague, en Dinamarca. Bienvenidos a este programa titulado "Aspectos prácticos al iniciar un tratamiento con agonistas del receptor del GLP-1." Hoy me acompaña Bernard Charbonnel, Profesor de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Es Jefe de Medicina Interna, Endocrinología y Diabetes en la Universidad de Nantes en Francia. Bienvenido, Bernard.

**Dr. Bernard Charbonnel:** Hola, Tina. Gracias.

**Dra. Vilsbøll:** En este programa, vamos a comentar qué necesitan tener en cuenta los médicos de atención primaria y secundaria al iniciar un tratamiento con agonistas del GLP-1: qué pacientes son los mejores candidatos, cómo tratar las náuseas transitorias al inicio del tratamiento y cómo vencer la falta de voluntad de los pacientes para usar un inyectable. Bernard, tenemos un paciente y has decidido que debe tomar un agonista del receptor del GLP-1. ¿Cómo convences al paciente de que este es realmente el tratamiento correcto?

## ¿Cuándo deben considerarse los AR GLP-1?

- Cuando es particularmente importante evitar la hipoglucemia
- Cuando la pérdida de peso es un aspecto importante
- Cuando la terapia actual no consigue controlar adecuadamente la hiperglucemia posprandial

AR GLP-1 = agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1

Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379.  
Davidson JA. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(12 Suppl):S27-S37.  
Campbell RK. *Clin Ther*. 2011;33(5):511-527.

**Medscape**  
EDUCATION

**Dr. Charbonnel:** Creo que es sencillo. Si yo estoy convencido de que es el tratamiento adecuado, creo que es fácil convencer al paciente. El principal argumento es su eficacia. Al paciente se le dice que se ha elegido este tratamiento porque será muy eficaz a la hora de reducir la glucosa en sangre y la HbA1c.

## AR GLP-1: Resumen sobre seguridad

- Los efectos secundarios más comunes de los AR GLP-1 son las náuseas transitorias, los vómitos y diarreas, la indigestión y las molestias en el abdomen superior<sup>[a]</sup>
- Pancreatitis y cáncer de páncreas: hay informes sobre esta asociación, pero no datos concluyentes<sup>[b]</sup>
  - Interrumpir la medicación si aparecen signos o síntomas de pancreatitis; si se ha confirmado pancreatitis, no deben utilizarse
- La activación a largo plazo del receptor de GLP-1 está asociada a una proliferación de células C y a la formación de tumores en roedores. No se ha observado en humanos<sup>[c]</sup>
  - Dos AR GLP-1 (la liraglutida y la exenatida LP) están contraindicados en pacientes con síndrome de NEM2 o antecedentes familiares de cáncer medular tiroideo<sup>[d]</sup>
- Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, especialmente al iniciar o aumentar la dosis<sup>[d]</sup>
  - La exenatida y la exenatida LP no deben usarse en pacientes con <30 ml/min

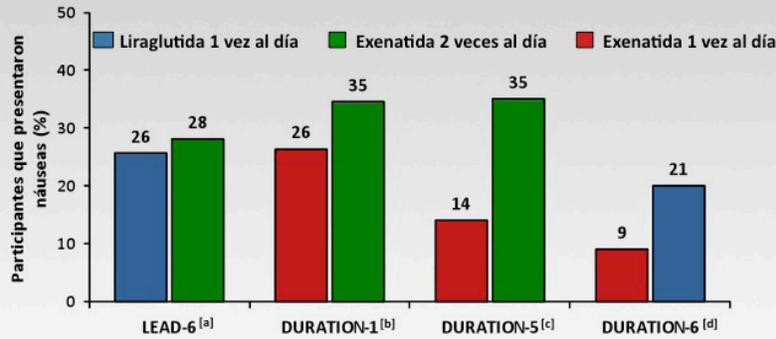
ACr = aclaramiento de creatinina; LP = liberación prolongada; NEM2 = neoplasia endocrina múltiple tipo 2

a. Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-742.  
b. Thomsen RW, et al. ADA 2014. Abstract 154-OR.  
c. Bjerre Knudsen L, et al. *Endocrinology*. 2010;151(4):1473-1486.  
d. MHRA. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON088117>

**Medscape**  
EDUCATION

Por supuesto, también se deben tener en cuenta los posibles efectos secundarios. No hay muchos efectos secundarios.

## Náuseas con ARGLP-1



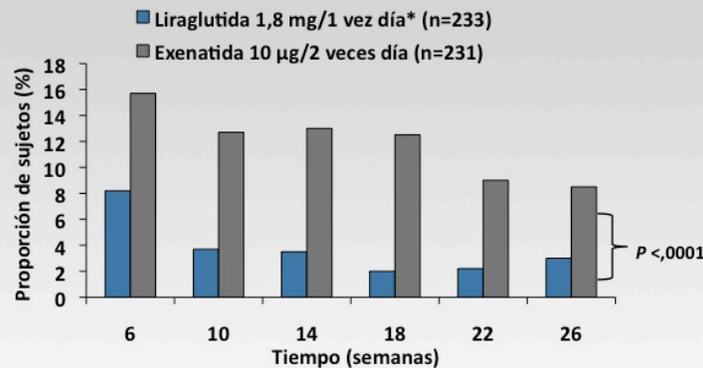
a. Buse JB, et al. *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.  
 b. Drucker D, et al. *Lancet*. 2008;372(9645):1240-1250.  
 c. Blevins T, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1301-1310.  
 d. Buse JB, et al. *Lancet*. 2013;381(9861):117-124.

Medscape  
EDUCATION

Ciertamente, hay un efecto secundario bastante frecuente al inicio del tratamiento: los efectos gastrointestinales, como náuseas, diarrea y vómitos. Por supuesto, al paciente se le debe decir que si esto ocurre, por lo general, irá disminuyendo en algunos días o semanas. Después, el beneficio será muy importante: una disminución de la glucosa en sangre muy significativa.

**Dra. Vilsbøll:** Sí. Usted considera que tiene un compuesto muy eficaz que, con el ajuste adecuado de la dosis, puede realmente tener algún beneficio para los pacientes.

## Las náuseas AR GLP-1 tienden a ser transitorias



La incidencia de náuseas es inferior para la liraglutida de acción más prolongada que para la exenatida 2 veces al día.

\*Con MET y/o SU

MET = metformina; SU = sulfonilurea

Buse JB, et al. *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.

Medscape  
EDUCATION

**Dr. Charbonnel:** Sí, un beneficio obvio que consiste en reducir la glucosa en sangre. Si hay náuseas, serán transitorias. Es fácil convencer al paciente, creo. Después de todo, el beneficio será muy grande.

**Dra. Vilsbøll:** Sí. Desde un punto de vista práctico, ¿cómo lo lleva a cabo? Supongo que usted, como yo, comienza con 0,6 mg si se trata de liraglutida. Y luego ajusta la dosis. A continuación la aumenta de forma muy agresiva. ¿Cómo lo hace, desde un punto de vista práctico?

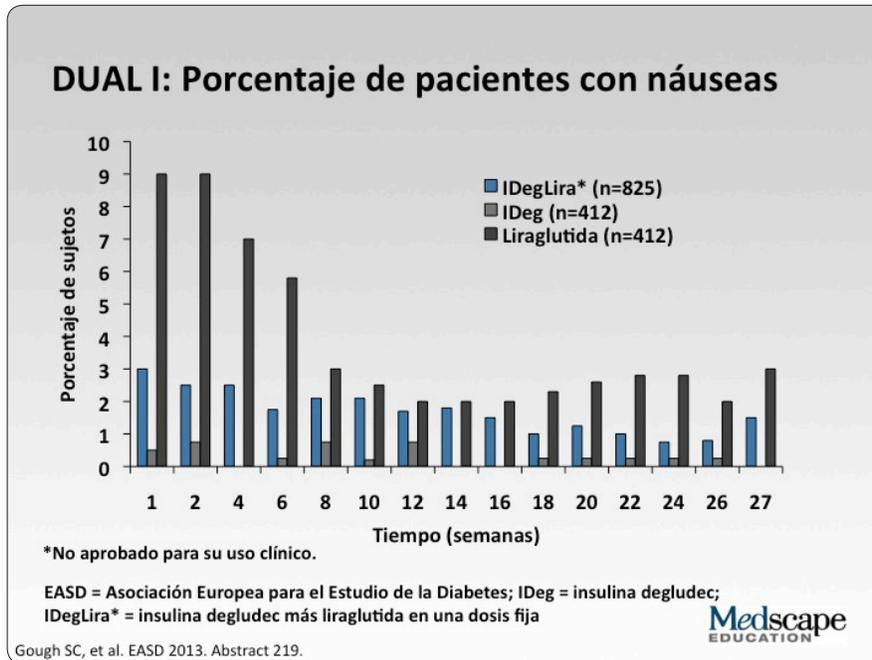
## Estrategias para minimizar la aparición de náuseas

- Ajustar la dosis lentamente
- Educar al paciente en la sensación de saciedad (debido al retraso en el vaciado gástrico)
- Los pacientes deben comer más lentamente

Medscape  
EDUCATION

Reid TS. *Clin Diabetes*. 2013;31:148-157.

**Dr. Charbonnel:** No, no. Tenemos tiempo para eso. La razón de ir ajustando la dosis es minimizar los efectos secundarios gastrointestinales. Con 0,6 mg al día el riesgo no es muy alto. Si hay algunas náuseas durante los primeros días, podemos esperar algún tiempo antes de subir hasta los 1,2 mg. En algunos pacientes, aunque no se suba hasta 1,2 mg, puede que sea efectivo. Estoy de acuerdo con usted: tenemos que hacer un ajuste individualizado en función de los posibles efectos secundarios, y ajustar la dosis lentamente si es necesario.



**Dra. Vilsbøll:** Sí, estoy de acuerdo. Realmente, hemos aprendido muy recientemente, a partir de estudios en los que se ha combinado un agonista del receptor del GLP-1 con insulina, que con un ajuste muy lento casi no se dan efectos secundarios. ¿Está de acuerdo con esa interpretación?

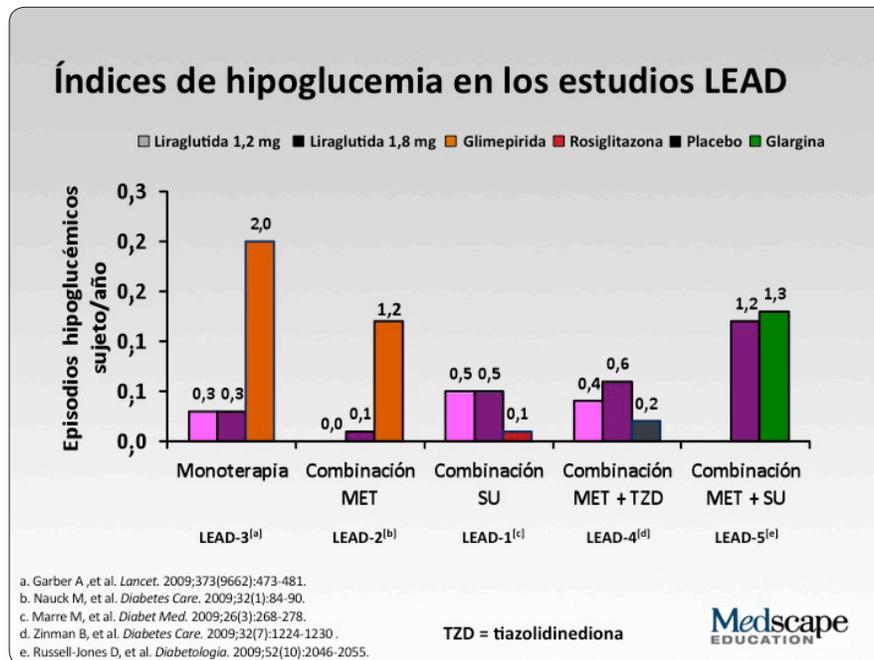
**Dr. Charbonnel:** Sí, totalmente. Lo que es interesante de estos estudios, en los que se ha combinado liraglutida con insulina basal, es que parece que al combinar estos 2 fármacos inyectables disminuye el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales de la liraglutida.

**Dra. Vilsbøll:** Sí, eso es muy interesante. Usted realmente utiliza 2 modos de acción distintos, ¿verdad?

**Dr. Charbonnel:** Sí, aparte del ajuste lento, que es muy importante.

**Dra. Vilsbøll:** Hace muchos años, cuando yo era una joven científica, una joven doctora, y los agonistas del receptor del GLP-1 se encontraban en sus primeras fases, muchos médicos y científicos decían: "De ningún modo. La gente no va a autoinyectarse." ¿Suele tener problemas a la hora de convencer al paciente de que se tiene que autoinyectar?

**Dr. Charbonnel:** Creo que este es el problema en el mundo real de la práctica clínica. Por supuesto, es completamente distinto si uno propone un agonista del receptor del GLP-1 a un paciente que ya se toma insulina. Los pacientes que ya toman insulina están acostumbrados a las inyecciones. Para este tipo de pacientes no supone ningún problema. Es un problema antes de tomar insulina. ¿Es un problema real? Los pacientes son reacios, por supuesto, a inyectarse por razones psicológicas. Tenemos que explicarles que es algo totalmente distinto a la insulina. Muchos pacientes piensan que más o menos es lo mismo. Es totalmente distinto, por razones obvias. No hay ajuste de dosis. Tenemos que hacer ajustes para los efectos secundarios gastrointestinales, pero no hay que hacer un ajuste de la dosis a partir de las mediciones de glucosa capilar, no hay riesgo para 5 puntos. Por supuesto, tienes que explicarlo a los pacientes.



**Dra. Vilsbøll:** Estoy de acuerdo. Muchos pacientes son realmente reacios a iniciar un tratamiento con insulina debido al temor a la hipoglucemia. Ya que con un agonista del receptor del GLP-1 tenemos un compuesto eficaz que no está correlacionado con la hipoglucemia, creo que es muy importante transmitir a los pacientes, cuando se dialoga con ellos, que este es realmente un buen tratamiento.

**Dr. Charbonnel:** Puede ser importante, ya que en la práctica clínica, cuando los pacientes inicien un tratamiento con agonistas del receptor del GLP-1, si posteriormente necesitan insulina, las inyecciones ya no serán un problema.

## Conclusiones

- AR GLP-1 están asociados a reducciones clínicamente relevantes HbA1c, pérdida de peso y un bajo riesgo de hipoglucemia
- Los AR GLP-1 son generalmente seguros y se toleran bien
- La preocupación de los pacientes en relación con las inyecciones no es, por lo general, un gran obstáculo para la implementación de la terapia con AR GLP-1

HbA1c = hemoglobina glucosilada

Medscape EDUCATION

**Dra. Vilsbøll:** Exactamente. Muchas gracias, Bernard. Hoy hemos aprendido que al iniciar el tratamiento con agonistas del receptor del GLP-1, los aspectos prácticos no son insuperables. Tenemos que tener en cuenta la eficacia de estos compuestos con respecto al control glucémico, la disminución del peso corporal y un riesgo muy bajo de hipoglucemia. Cuando estos elementos positivos forman parte del conjunto, convencer al paciente de que es posible la inyección no es un gran problema.

**Gracias por participar en esta actividad.**

**Medscape**  
EDUCATION

Muchas gracias por su atención. Espero que hoy hayan tenido una buena experiencia.

*Este documento ha sido editado por razones de estilo y claridad.*

## ¿Son todos los agonistas del receptor del GLP-1 iguales?

*Moderadora:*

**Dra. Tina Vilsbøll, DMSc**  
Profesora de Diabetología  
Jefa de la División para la  
Investigación de la Diabetes  
Universidad de Copenhague  
Hospital de Gentofte  
Copenhague, Dinamarca

*Participante:*

**Dr. Michael A. Nauck, PhD**  
Profesor de Medicina Interna  
Jefe del Centro Especializado en  
Diabetes y Trastornos  
Metabólicos  
Centro para la Diabetes  
Bad Lauterberg, Alemania

**Medscape**  
EDUCATION

**Dra. Tina Vilsbøll:** Hola. Me llamo Tina Vilsbøll, y soy Jefa del Centro para la Investigación de la Diabetes, Universidad de Copenhague, Hospital de Gentofte, en Dinamarca. Bienvenidos a este programa titulado "¿Son todos los agonistas del receptor del GLP-1 iguales? Hoy me encuentro con Michael Nauck. Michael es Profesor de Medicina Interna y Jefe del Centro para la Diabetes, un centro especializado en la diabetes y las enfermedades metabólicas en Bad Lauterberg, Alemania. Bienvenido, Michael.

**Dr. Michael Nauck, PhD:** Gracias, Tina.

**Dra. Vilsbøll:** Hoy vamos a hablar sobre los agonistas del receptor del GLP-1 de acción corta frente a los de acción prolongada, frecuencia de la dosis, 24 horas de duración y cumplimiento del tratamiento. Revisaremos los estudios directos, principalmente LEAD-6; DURATION-1, -5 y -6; y HARMONY-7. Nos centraremos en el control glucémico, la pérdida de peso y la disminución de la presión arterial. Michael, ¿puedes resumirnos cuál es tu opinión en relación con los pacientes con DM2 tratados con fármacos reductores de los niveles de glucosa? Tenemos este conjunto de herramientas, los agonistas del receptor del GLP-1 de acción corta y de acción prolongada. ¿Cuáles son sus consideraciones al respecto?

### Comparación entre los AR GLP-1 de acción corta y los de acción prolongada

Parámetro	AR GLP-1 de acción corta	AR GLP-1 de acción prolongada
	Exenatida Lixisenatida	Albiglutida Dulaglutida* Exenatida LP Liraglutida
Vida media	2-5 horas	12 horas-días
Glucosa en plasma en ayunas	Reducción leve	Fuerte reducción
Glucosa posprandial	Fuerte reducción	Reducción leve
Velocidad de vaciado gástrico	Reducida	Sin efectos a largo plazo

\*No aprobado para uso clínico.

AR GLP-1 = agonistas del receptor de péptido tipo 1 similar al glucagón; LP = liberación prolongada.

Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-742.

**Medscape**  
EDUCATION

**Dr. Nauck:** Permítame en primer lugar presentar los conceptos “agonistas del receptor del GLP-1 de acción corta y de acción prolongada”. Hemos aprendido que, sea cual sea la pauta de inyecciones, si se mantienen concentraciones elevadas del fármaco a lo largo de un periodo de 24 horas se aprecia una diferencia importante. Esto desencadenará ciertas respuestas: ante todo, significa que durante la noche se está expuesto al fármaco, está activo, reduce la glucosa en ayunas y así inhibe la producción de glucosa hepática.

Con un agente de acción corta, se da una subida muy breve de la concentración en plasma, seguida de un descenso hasta un nivel de casi cero. Así tenemos una exposición muy discontinua al agente. Si esto es así, significa que con el tratamiento a largo plazo se mantiene la capacidad de ralentizar el vaciado gástrico y de tener oscilaciones glucémicas muy bajas después de las comidas. Esto trata la glucosa posprandial en mayor medida que la glucosa en ayunas.

No obstante, si se toman los agentes de acción prolongada, se da un efecto mayor sobre la glucosa en ayunas y un efecto algo menor en las subidas posprandiales. Con el tiempo, el efecto sobre el vaciado gástrico parece disminuir. Se espera que estos agentes de acción más prolongada, especialmente aquellos que pueden inyectarse una vez por semana, ayuden a los pacientes a alcanzar un mayor grado de cumplimiento de sus tratamientos, de forma que estén mejor expuestos al 100% del fármaco.

**Dra. Vilsbøll:** Estas distintas acciones son superficiales: las fluctuaciones en la concentración de los compuestos durante el día. ¿Tiene en cuenta este tipo de cuestiones cuando se sienta delante de sus pacientes cada día en la clínica?

## Reducción de HbA1c con AR GLP-1: Resumen de datos de ensayos clínicos

Exenatida 10 µg/2 veces al día	Cambio en el % de HbA1c*	Liraglutida 1,8 mg/1 vez al día <sup>[a]</sup>	Cambio en el % de HbA1c*	Exenatida 2 mg /1 vez a la semana <sup>[a]</sup>	Cambio en el % de HbA1c*
+ Ninguno <sup>†[b]</sup>	-0,7	+ Ninguno <sup>†</sup>	-1,1	+ Ninguno <sup>†</sup>	-1,6
+ SU <sup>[c]</sup>	-1,0	+ SU	-1,1	+ SU	-1,9
+ MET <sup>[d]</sup>	-0,9	+ MET	-1,0	+ MET	-1,5
+ SU/MET <sup>[e]</sup>	-1,0	+ (MET + SU)	-1,3	+ (MET + SU)	-1,5
+ TZD ± MET <sup>[a]</sup>	-0,9	+ (MET + TZD)	-1,5		
		+ MET ± SU	-1,1		

\*Valor comparado con placebo

†Agentes(s) antihiper glucémico(s) oral(es) de fondo

HbA1c = hemoglobina glucosilada; MET = metformina;

SU = sulfonilurea; TZD = tiazolidinediona

a. Mundil D, et al. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(2):95-108.

b. Thompson MA, y col. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(3):467-477.

c. Buse JB, et al. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2628-2635.

d. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1092-1100.

e. Kendall DM, et al. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1083-1091.

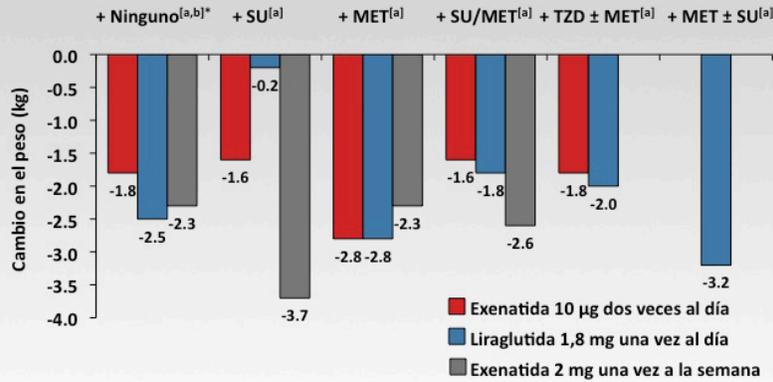
**Medscape**  
EDUCATION

**Dr. Nauck:** Creo que debemos tenerlas en cuenta. Las pruebas clínicas que abordan esta cuestión, tanto si han comparado la exenatida de acción corta con un preparado de exenatida de absorción retardada, como si se trata de exenatida de acción corta frente a la liraglutida, que fue el primer compuesto de acción prolongada que tuvimos, han mostrado resultados bastante uniformes. En todos los casos, la reducción general de la HbA1c, en pacientes con una tratamiento de fondo de agentes orales reductores de la glucosa, fue mejor con el agente de acción prolongada. En todos los casos, las subidas posprandiales se atenuaron más con los agentes de acción corta.

En pacientes con un tratamiento de fondo oral, si necesitamos efectos potentes al controlar la glucemia, probablemente preferiremos los agentes de acción prolongada. No se ha decidido si la liraglutida 1 vez al día puede ser algo más potente que los agentes administrados 1 vez por semana, que reducen algo su actividad por el hecho de inyectarse una sola vez cada semana.

**Dra. Vilsbøll:** Ahora que ha tocado el tema del control glucémico, ¿qué puede decirme sobre las diferencias en el peso corporal? ¿Se convierten estas diferencias en la concentración del agente en sangre, en diferencias en el peso corporal según las pruebas directas?

### Reducción de peso con AR GLP-1: Resumen de datos de ensayos clínicos



\*Agentes(s) antihiper glucémico(s) oral(es) de fondo

a. Mundil D. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(2):95-108.  
 b. Thompson MA, y col. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(3):467-477.



**Dr. Nauck:** Si comparamos estrictamente los agentes de acción corta y los de acción prolongada, las diferencias son aquellas a las que me he referido en relación con el control glucémico. Aparentemente, no tiene una incidencia muy importante en el peso corporal que se pueda perder. La reducción del peso corporal es bastante similar si tomamos todos los agentes de acción corta y todos los agentes de acción prolongada como una sola clase y los comparamos.

### Reducción de la PAS con AR GLP-1: Resumen de datos de ensayos clínicos

Exenatida 2 mg/1 vez a la semana	PAS (mm Hg)*	Liraglutida 1,8 mg/1 vez al día	PAS (mm Hg)*
+ Ninguno <sup>†</sup>	-2,9	+ Ninguno <sup>†</sup>	-3,6
+ SU	-4,7	+ SU	-2,8
+ MET	-4,0	+ MET	-2,3
+ MET ± SU	-3,0	+ MET + SU	-4,0
		+ MET + TZD	-5,5
		+ MET ± SU	-2,5

\*Valor comparado con placebo  
<sup>†</sup>Agentes(s) antihiper glucémico(s) oral(es) de fondo

PAS = presión arterial sistólica

Mundil D, et al. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(2):95-108.



Además, todos los agonistas del receptor del GLP-1 reducen la presión arterial de una manera muy similar. También elevan el pulso levemente: de hecho, es una comparación un poco injusta. Por lo general, los pacientes se toman el pulso por la mañana. Aquellos que usan agentes de acción prolongada están expuestos al fármaco y esta elevación se da, pero aquellos que toman agentes de acción corta, no muestran esta elevación en este momento concreto del día.

## Cambio en la frecuencia cardíaca con AR GLP-1: Resumen de datos de ensayos clínico

Parámetro	AR GLP-1 de acción corta	AR GLP-1 de acción prolongada
	Exenatida Lixisenatida	Albiglutida Dulaglutida* Exenatida LP Liraglutida
Pulsaciones	Sin efecto o pequeño incremento (0-2 ppm)	Incremento moderado (2-5 ppm)

\*No aprobado para uso clínico.

ppm = pulsaciones por minuto.

Meier JJ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-742.

**Medscape**  
EDUCATION

**Dra. Vilsbøll:** Sí. ¿Por qué cree que los de acción prolongada, y todos en general, disminuyen la presión arterial?

**Dr. Nauck:** Básicamente no lo sabemos. Es posible que tenga relación con un aumento de la excreción de sodio debido a que el GLP-1 provoca dicha excreción en el riñón. Puede que existan otros efectos relacionados con el sistema nervioso autónomo. Este todavía tiene que tipificarse.

**Dra. Vilsbøll:** Es probable que se mantenga debido a la disminución del peso corporal también, ¿verdad?

**Dr. Nauck:** Sí, pero esto ocurre con posterioridad a la disminución de la presión arterial.

**Dra. Vilsbøll:** Sí. La presión arterial puede reducirse en la fase inicial y luego mantenerse gracias al peso corporal.

**Dr. Nauck:** De cualquier forma, está bien que sea así. Esperemos que esto contribuya a reducir el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con estos agentes.

## Conclusiones

- Los AR GLP-1 están asociados con reducciones clínicamente relevantes de la HbA1c, pérdida de peso, reducciones de la PAS y bajo riesgo de hipoglucemia
- Los AR GLP-1 de acción corta disminuyen los niveles de glucosa y las concentraciones de insulina, principalmente mediante la ralentización del vaciado gástrico
- Los AR GLP-1 de acción prolongada disminuyen los niveles de glucosa en sangre, principalmente mediante la estimulación de la secreción de insulina y la reducción de los niveles de glucagón

**Medscape**  
EDUCATION

**Dra. Vilsbøll:** Excelente, Michael. Fue estupendo oír su interpretación de estas pruebas tan importantes. Hemos oído a Michael describir las diferencias entre los agonistas del receptor del GLP-1 de acción corta y de acción prolongada, y las diferencias en la frecuencia de la dosis. Hemos visto que con los agentes de acción prolongada, cuando se comparan en pruebas directas, tienen un efecto en el control glucémico más pronunciado. No obstante, cuando observamos la reducción del peso corporal, es realmente la misma. También nos ha explicado Michael que la presión sanguínea desciende tanto con los compuestos de acción corta como con los de acción prolongada. Todavía quedan muchos estudios por realizar. Con estos nuevos compuestos tenemos opciones de acción corta y larga, lo que nos proporciona un conjunto de herramientas con diferentes compuestos que nos permite individualizar el tratamiento de nuestros pacientes con DM2.

**Gracias por participar en esta actividad.**

**Medscape**  
EDUCATION

Michael, muchas gracias por estar aquí. Ha sido un honor estar contigo.

*Este documento ha sido editado por razones de estilo y claridad.*

## ¿Qué papel desempeñan los agonistas del receptor del GLP-1 en el algoritmo de tratamiento?

*Moderadora:*

**Dra. Tina Vilsbøll, DMSc**  
Profesora de Diabetología  
Jefa de la División para la  
Investigación de la Diabetes  
Universidad de Copenhague  
Hospital de Gentofte  
Copenhague, Dinamarca

*Participante:*

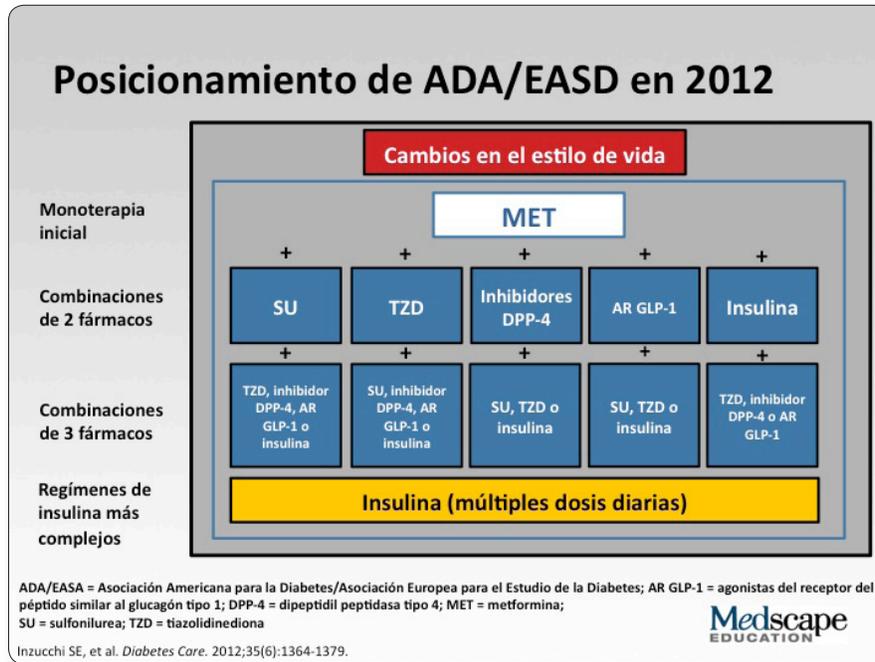
**Dr. Eduard Montanya, PhD**  
Profesor, Departamento de  
Ciencias Clínicas  
Universidad de Barcelona  
Jefe del Departamento de Diabetes  
Hospital Universitario de Bellvitge  
Barcelona, España

**Medscape**  
EDUCATION

**Dra. Tina Vilsbøll:** Hola. Me llamo Tina Vilsbøll, y soy Profesora de Diabetología. Soy también Jefa del Centro para la Investigación de la Diabetes, Hospital de Gentofte, Universidad de Copenhague, en Dinamarca. Bienvenidos a este programa titulado “¿Qué papel desempeñan los agonistas del receptor del GLP-1 en el algoritmo de tratamiento?” Hoy me acompaña Eduard Montanya, Profesor del Departamento de Ciencias Clínicas en la Universidad de Barcelona, en España. También es Jefe del Departamento de Diabetes del Hospital Universitario de Bellvitge. Bienvenido, Eduard.

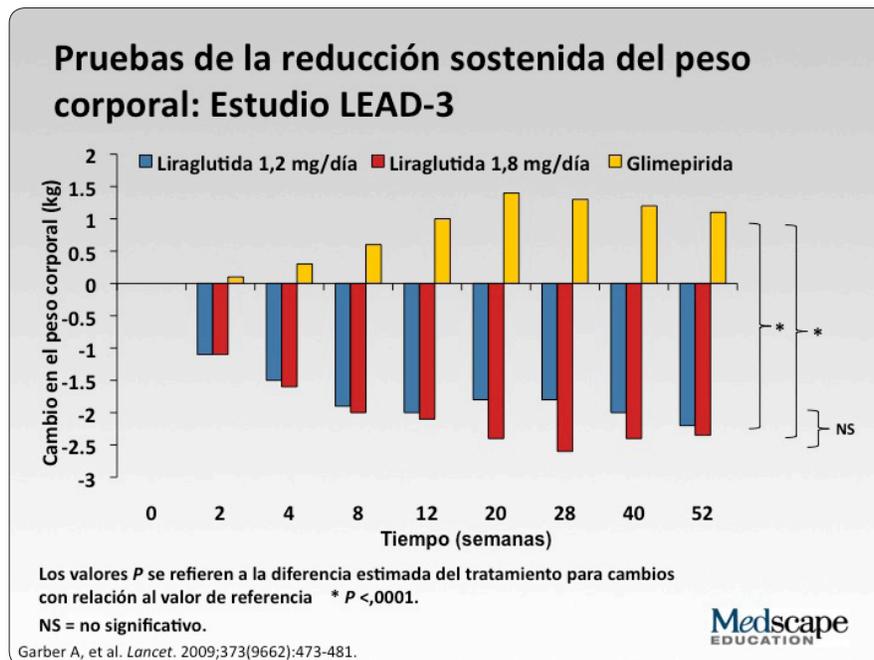
**Dr. Eduard Montanya, PhD:** Hola, Tina.

**Dra. Vilsbøll:** En este programa vamos a hablar sobre los posicionamientos de la Asociación Americana para la Diabetes (ADA)/ Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD): qué papel juegan en estos posicionamientos los agonistas del GLP-1, qué pacientes serán los más beneficiados y para qué pacientes pueden no ser los agonistas del receptor del GLP-1 lo más adecuado. Luego trataremos la gestión de algunos grupos especiales como, por ejemplo, las personas de edad avanzada y los pacientes con insuficiencia renal. Eduard, ¿dónde sitúan estos posicionamientos a los agonistas del GLP-1 en el tratamiento de los pacientes con DM2?



**Dr. Montanya:** Ha habido un cambio significativo en el posicionamiento de la ADA/EASD con respecto a los agonistas del receptor del GLP-1. Ahora se consideran opciones validadas para el tratamiento de la diabetes DM2. También se los ha situado ahora en una etapa anterior en la evolución de la enfermedad. Ahora están recomendados para su uso como terapia dual inmediatamente después de un fallo de la metformina y, también, posteriormente, como terapia triple, junto a las sulfonilureas, las glitazonas o la insulina. Se recomiendan durante todo el recorrido de la enfermedad, y también en etapas iniciales. Gracias a su eficacia y seguridad, se consideran opciones adecuadamente validadas para el tratamiento de la DM2.

**Dra. Vilsbøll:** Sí, es cierto. Actualmente son muy utilizadas con una base de metformina. ¿Podemos de alguna forma predecir qué pacientes pueden beneficiarse más?



**Dr. Montanya:** Como predicción, podemos decir que la mayoría de pacientes se beneficiarán de este tratamiento. De hecho, los pacientes obesos, por ejemplo, se benefician de una reducción de peso y, cuanto mayor es el índice de masa corporal, mayor es la reducción del peso. Es importante tener en cuenta, además, que la eficacia glucémica se mantiene con independencia del peso corporal de referencia del paciente. Los pacientes obesos son claramente una población objetivo.

## Reducción de HbA1c con agonistas del receptor GLP-1: Resumen de datos de ensayos clínicos

Exenatida 10 µg/2 veces al día	Cambio en el % de HbA1c*	Liraglutida 1,8 mg/1 vez al día <sup>[a]</sup>	Cambio en el % de HbA1c*	Exenatida 2 mg 1/vez a la semana <sup>[a]</sup>	Cambio en el % de HbA1c*
+ Ninguno <sup>†, [b]</sup>	-0,7	+ Ninguno <sup>†</sup>	-1,1	+ Ninguno <sup>†</sup>	-1,6
+ SU <sup>[c]</sup>	-1,0	+ SU	-1,1	+ SU	-1,9
+ MET <sup>[d]</sup>	-0,9	+ MET	-1,0	+ MET	-1,5
+ SU/MET <sup>[e]</sup>	-1,0	+ (MET + SU)	-1,3	+ (MET + SU)	-1,5
+ TZD ± MET <sup>[a]</sup>	-0,9	+ (MET + TZD)	-1,5		
		+ MET ± SU	-1,1		

\*Valor comparado con placebo

HbA1c = hemoglobina glucosilada

†Agentes(s) antihiper glucémico(s) oral(es) de fondo

a. Mundil D, et al. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(2):95-108.

b. Thompson MA, y col. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(3):467-477.

c. Buse JB, et al. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2628-2635.

d. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1092-1100.

e. Kendall DM, et al. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1083-1091.

**Medscape**  
EDUCATION

También disponemos de interesantes datos que sugieren que los pacientes que se encuentran en una fase menos avanzada de la enfermedad (que toman metformina y se encuentran en etapas más tempranas de la enfermedad), como tienen más células beta preservadas en este momento, pueden alcanzar aún reducciones mayores de HbA1c. Una población muy interesante a tener en cuenta para el tratamiento son las personas en una etapa temprana de la evolución de la enfermedad, además de las que ya están en una etapa más avanzada, para las que sabemos que los agonistas del receptor del GLP-1 funcionan muy bien.

## ¿Cuándo deben considerarse los AR GLP-1?

- Cuando la terapia actual no consigue controlar adecuadamente la glucemia
- Con sobrepeso u obesidad
- Cuando es particularmente importante evitar la hipoglucemia

Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-1379.

Davidson JA. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(12 Suppl):S27-S37.

Campbell RK. *Clin Ther.* 2011;33(5):511-527.

**Medscape**  
EDUCATION

Probablemente también es importante que para algunas poblaciones la hipoglucemia es particularmente indeseable. Los taxistas, por ejemplo, debido a su trabajo no se pueden permitir tener hipoglucemia. Fácilmente podemos imaginar otros trabajos y situaciones en las que la hipoglucemia es preocupante. Estos pacientes también se beneficiarán de este tipo de terapia, incluso más que otros pacientes.

## Estudio de extensión DUAL I: IDegLira\* en pacientes con DM2

	IDegLira* vs IDeg Estimado (IC 95%)	P	IDegLira* vs Lira Estimado (IC 95%)	P
Cambio de la HbA1c <sup>†</sup> (%)	-0,46 (-0,57 a -0,34)	<,0001	-0,65 (-0,76 a -0,53)	<,0001
Cambio del peso <sup>‡</sup> (kg)	-2,80 (-3,34 a -2,27)	<,0001	2,66 (2,13 a 3,20)	<,0001
Dosis diaria de insulina <sup>‡</sup> (U)	-23,4 (-26,4 a -20,3)	<,0001	NA	NA

DM2 = diabetes mellitus tipo 2; IC = intervalo de confianza; IDeg = insulina degludec; IDegLira\* = insulina degludec más liraglutida en una combinación de dosis fija; Lira = liraglutida; NA = no aplicable

\*No aprobado para su uso clínico.

<sup>†</sup>Cambio desde el inicio hasta el final de la prueba (52 semanas)

<sup>‡</sup>En la semana 52

Gough SC, et al. ADA 2014. Abstract 65-OR.

Medscape  
EDUCATION

**Dra. Vilsbøll:** Sí, es muy interesante que actualmente tengamos pruebas de que es posible utilizar los agonistas del receptor del GLP-1 en etapas muy tempranas, pero también en etapas más avanzadas combinados con la insulina. Como usted ha mencionado, actualmente creemos firmemente que al principio tienen un efecto sobre la secreción de insulina, mientras que, posteriormente, en combinación con la insulina con una escasa función de las células beta, aumentan la supresión del glucagón. ¿Está de acuerdo con esta interpretación?

## Uso combinado de los AR GLP-1 y la insulina basal

- **AR GLP-1**
  - Mejoran los niveles de GPP sin necesidad de contar los carbohidratos o monitorizar frecuentemente la glucosa en sangre
  - Reducen el peso
- **La insulina basal afecta principalmente a la GPA, mientras que los agonistas del receptor GLP-1 mejoran tanto la GPA como la GPP**
- **Potencial para un mejor control general de la HbA1c**

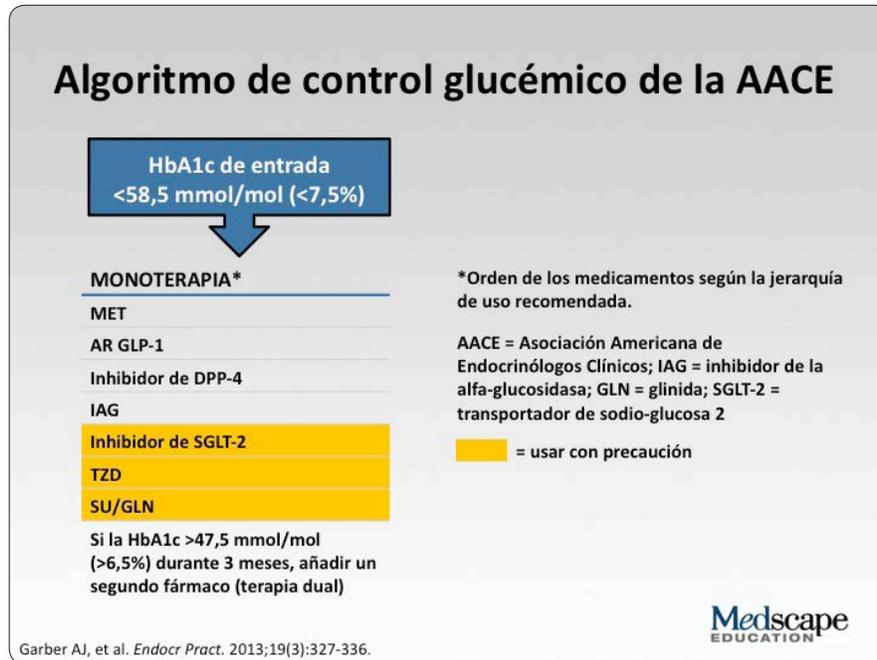
GPA = glucosa en plasma en ayunas; GPP = glucosa posprandial

Vora J, et al. *Diabetes Metab.* 2013;39(1):6-15.

Medscape  
EDUCATION

**Dr. Montanya:** Exactamente. Estoy completamente de acuerdo con esta interpretación. Vamos a ver mucha información en los próximos años, y meses, sobre la combinación de los agonistas del receptor del GLP-1 y la insulina, de diferentes formas. Estamos aprendiendo mucho sobre el glucagón, la supresión del glucagón y la importancia de la supresión del glucagón para alcanzar un mejor control metabólico con el uso de los agonistas del receptor del GLP-1.

**Dra. Vilsbøll:** Sí. ¿Podemos usar los agonistas del receptor del GLP-1 con cualquier persona? ¿Pueden todos los pacientes con DM2 tomar los agonistas del receptor del GLP-1 desde el principio hasta el final de su vida?



**Dr. Montanya:** Si miramos las guías de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, vemos que incluso recomiendan el uso de los agonistas del receptor del GLP-1 como terapia única al inicio de la enfermedad. Realmente, en términos generales, yo diría que sí. Aunque algunos pacientes puede que no respondan al tratamiento. Sabemos que no todos los pacientes responderán al tratamiento, lo sabemos a partir de pruebas clínicas. El problema es que no podemos identificar a aquellos pacientes que no responderán. Tenemos que realizar una prueba con ellos, intentarlo y ver si conseguimos una reducción de la HbA1c o no.

Probablemente, esta es la razón por la que también se recomienda reevaluar los beneficios del tratamiento después de 6 o 12 meses, y valorar en ese momento si los pacientes están consiguiendo realmente la reducción esperada de HbA1c. No obstante, sería cauteloso al respecto: individualizaría el tratamiento y analizaría cuánto queremos conseguir en términos de reducción de la HbA1c, antes de pensar que un paciente no está realmente respondiendo al tratamiento.

## Conclusiones

- Los AR GLP-1 ofrecen una oportunidad para lograr una mejora en el control glucémico y una reducción del peso corporal
- Los AR GLP-1 pueden usarse solos (monoterapia) o junto con otras terapias antihiper glucémicas (terapias duales o triples)
- La insuficiencia renal afecta a la eliminación de la exenatida, pero no a la de liraglutida<sup>[a,b]</sup>
- La hipovolemia debida a las náuseas y vómitos puede empeorar la función renal

a. Linnebjerg H, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):317-327.  
b. Jacobsen L, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(6):898-905.

**Medscape**  
EDUCATION

**Dra. Vilsbøll:** Muchas gracias por un análisis tan exhaustivo. He aprendido durante los últimos minutos que un agonista del receptor del GLP-1 es un buen complemento para la metformina. Podemos usarlo en etapas tempranas del tratamiento de la DM2. Según los posicionamientos de la ADA/EASD, podemos usar también los agonistas del receptor del GLP-1 en una terapia dual o triple. Así, parece que tienen un efecto muy positivo, aunque hay algunos pacientes que requieren especial atención, y que pueden requerir una dosis menor o puede que, incluso, no obtengan ningún beneficio. Este es, por ejemplo, el caso de los pacientes con una patología renal. Es así de acuerdo con las pruebas que tenemos actualmente. Los estudios pueden hacernos cambiar de opinión en el futuro.

**Gracias por participar en esta actividad.**

Para pasar a la prueba posterior y a la actividad de evaluación, haga clic en el enlace **Obtener créditos CME** en esta página.

**Medscape**  
EDUCATION

Muchas gracias, Eduard. Ha sido un placer que hayas estado con nosotros.

**Dr. Montanya:** Gracias, Tina.

*Este documento ha sido editado por razones de estilo y claridad.*