

## Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los pacientes desde una visión multidisciplinar

Ampudia-Blasco FJ<sup>1</sup>, Calvo Gómez C<sup>2</sup>, Cos Claramunt X<sup>3</sup>, García Alegría J<sup>4</sup>, Jódar Gimeno E<sup>5</sup>, Mediavilla Bravo JJ<sup>6</sup>, Mezquita Raya P<sup>7</sup>, Navarro Pérez J<sup>8</sup>, Puig Domingo M<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Referencia de Diabetes. Hospital Clínico Universitario. Valencia

<sup>2</sup>Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

<sup>3</sup>CAP Sant Martí de Provençals

<sup>4</sup>Área de Medicina, Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

<sup>5</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospital Universitario Quirón. Madrid

<sup>6</sup>Centro Salud Burgos Rural. Burgos

<sup>7</sup>Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

<sup>8</sup>Departamento de Salud Valencia-Clínico-Malvarrosa

<sup>9</sup>Servei de Endocrinologia. Hospital Clínic de Barcelona

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad progresiva multifactorial, que se asocia con diversos grados de disfunción de las células beta pancreáticas, resistencia a la insulina y una incapacidad para suprimir la secreción de glucagón<sup>1</sup>. Está estrechamente vinculada a otras enfermedades que aumentan las complicaciones microvasculares y el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. El manejo óptimo de la DM2 requiere de un tratamiento intensivo y precoz para lograr un buen control glucémico, y al mismo tiempo evitar el riesgo de hipoglucemia y la ganancia ponderal potencialmente asociadas al tratamiento. En este sentido, el algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM2 propuesto por la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la American Diabetes Association (ADA) aconseja un objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c) por debajo de 7,0%<sup>2</sup>. El tratamiento anti-diabético ideal debería reducir la hiperglucemia, mejorar la función de las células beta y, si fuera posible, tener efectos beneficiosos sobre otras enfermedades que frecuentemente acompañan a la DM2, como hipertensión arterial, dislipemia y obesidad, ya que esto ayuda a disminuir las complicaciones micro

y macrovasculares de las personas con DM2 y a mejorar su calidad de vida.

Las terapias actualmente disponibles proporcionan beneficios a corto y medio plazo, pero no controlan adecuadamente la glucemia a largo plazo, ya que no abordan el deterioro progresivo de la función celular beta<sup>1</sup>. El GLP-1 es una hormona incretina que estimula la secreción de insulina e inhibe la liberación de glucagón de forma glucosa-dependiente, además de preservar la masa y función celular beta en estudios en animales. Estos efectos le convierten en un candidato potencial para modificar la historia natural de la DM2<sup>3</sup>. Sin embargo, el GLP-1 endógeno tiene una vida media muy corta (1,5-2,1 minutos), debido a la rápida degradación que sufre por la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4)<sup>4</sup>.

Liraglutida es un análogo del GLP-1 humano, desarrollado mediante dos modificaciones en el GLP-1 nativo: la adición de un ácido graso C16 a lisina en la posición 26, a través de un aminoácido spacer o intermedio, y el cambio de lisina en la posición 34 por arginina. La molécula resultante mantiene una homología con el GLP-1 humano del 97%<sup>5</sup>, pero con un aumento de la autoasociación, que se traduce en

un retraso en la absorción desde el tejido subcutáneo, y un incremento en la unión a la albúmina, lo que se asocia con una menor susceptibilidad a la degradación por la enzima DPP-4. Gracias a estos cambios, liraglutida tiene una prolongada vida media de 13 horas que permite su administración una vez al día.

Basándose en los datos que se derivan de los ensayos clínicos, liraglutida ofrece una alternativa atractiva para el tratamiento precoz de la DM2. Liraglutida puede mejorar significativamente el control glucémico, con un bajo potencial de inducir hipoglucemia debido a su mecanismo de acción glucosa-dependiente, y al mismo tiempo preservar potencialmente la

**Tabla 1. ENSAYOS CLÍNICOS CON LIRAGLUTIDA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 COMO PARTE DEL PROGRAMA LEAD (LIRAGLUTIDE EFFECT AND ACTION IN DIABETES)<sup>1, 9-13</sup>**

Estudio LEAD (n=aleatorizados) [dosis LIR: una vez al día s.c.]	Diseño del estudio (duración)	Cambio en la variable principal (HbA <sub>1c</sub> )
<b>LEAD 1<sup>9</sup></b> (n=1041) GLI + PL GLI + LIR [0,6-1,8mg] GLI + ROS	A, DC, MC, CP (26 semanas)	+0,2% -1,1 % [LIR 1,2-1,8mg] -0,4%
<b>LEAD 2<sup>10</sup></b> (n=1091) MET + PL MET + LIR [0,6-1,8mg] MET + GLI	A, DC, MC, CP (26 semanas) Extensión 104 semanas	+0,1% -1,0% [LIR 1,2-1,8mg] -1,0
<b>LEAD 3<sup>11</sup></b> (n=746) GLI LIR [1,2-1,8mg]	A, DC, MC (52 semanas) Extensión 104 semanas	-0,51% -0,84% [LIR 1,2]; -1,14% [LIR 1,8]
<b>LEAD 4<sup>12</sup></b> (n=533) MET + ROS + PL MET + ROS + LIR [1,2-1,8mg]	A, DC, MC, CP (26 semanas)	-0,5% -1,5% [for LIR 1,2-1,8mg]
<b>LEAD 5<sup>1</sup></b> (n=581) MET + GLI + PL MET + GLI + LIR [1,8mg] MET + GLI + IG	A, DC (excepto IG), MC, CP (26 semanas)	-0,24% -1,33% -1,09%
<b>LEAD 6<sup>13</sup></b> (n=464) MET y/o GLI + EXE MET y/o GLI + LIR [1,8mg]	A, abierto, MC (26 semanas)	-0,79% -1,12%
<b>LIRA-DPP-4 Study Group</b> (n=665) <sup>18</sup> MET + SITA MET + LIR [1,2-1,8mg]	A, abierto, MC (26 semanas)	-0,9% -1,24% [LIR 1,2]; -1,50% [LIR 1,8]

Abreviaturas: LIR: liraglutida, GLI: glimepirida, MET: metformina, ROS: rosiglitazona, IG: insulina glargina, PL: placebo, SITA: sitagliptina, A: aleatorizado, DC: doble ciego, MC: multicéntrico, CP: controlado con placebo.

función de las células beta<sup>6</sup>. Es importante destacar que liraglutida se asocia con efectos positivos sobre otros factores de riesgo cardiovascular, como la disminución sostenida del peso corporal, disminución de la presión arterial sistólica (PAS) y otros biomarcadores de riesgo cardiovascular<sup>7</sup>.

Liraglutida ha sido aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la DM2 en combinación con metformina o una sulfonilurea, así como en combinación con metformina más una sulfonilurea o una tiazolidindiona<sup>8</sup>. En Estados Unidos también está indicada en monoterapia.

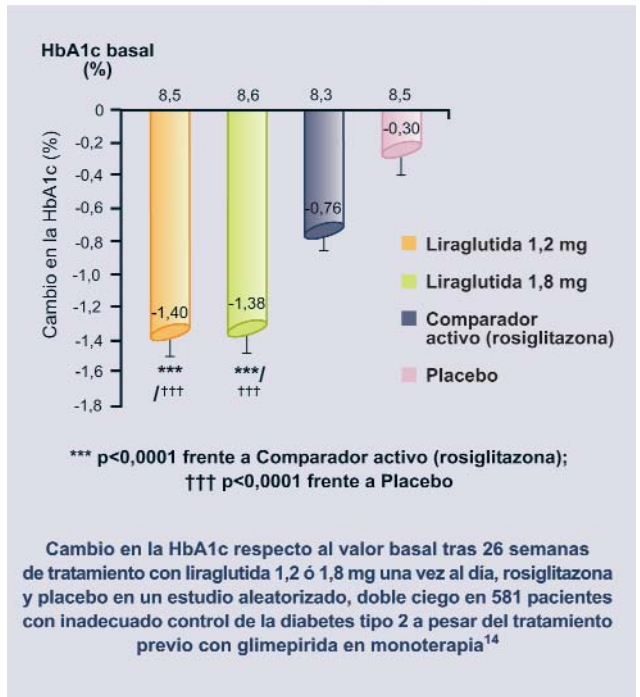
## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LIRAGLUTIDA EN EL PROGRAMA LEAD

Liraglutida ha sido evaluada en más de 25 ensayos clínicos con más de 5.000 individuos con diabetes tipo 2. El programa "LEAD" (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)<sup>1,9-13</sup> ha demostrado que liraglutida es eficaz y bien tolerada en los distintos estadios de la DM2, tanto en monoterapia como en combinación con 1-2 agentes orales (*tabla 1*).

### CONTROL GLUCÉMICO

El objetivo principal en los ensayos clínicos del programa LEAD fue el descenso de la HbA1c al final del tratamiento. Los estudios LEAD 1, 2, 3 y 4<sup>9-12</sup> evaluaron diferentes dosis de liraglutida (0,6, 1,2 y 1,8 mg una vez al día), mientras que los LEAD 5 y 6<sup>1,13</sup> evaluaron sólo la dosis de 1,8 mg una vez al día. En los estudios LEAD 1 y 2<sup>9,10</sup> el descenso de HbA1c respecto a los valores basales en relación con placebo fueron 1,1-1,3% y 1,1-1,4% para liraglutida 1,2 y 1,8 mg, respectivamente. La eficacia de liraglutida 1,2 mg y 1,8 mg fue significativamente superior a la de rosiglitazona 4 mg en el estudio LEAD 1 cuando se añadía al tratamiento previo con glimepiride<sup>9,14</sup> (*figura 1*). La reducción de la HbA1c se mantuvo hasta 2 años con liraglutida en las extensiones de los estudios LEAD 2 y 3<sup>15,16</sup>. Además, liraglutida fue más eficaz que otros dos tratamientos basados

**Figura 1. EFICACIA DE LIRAGLUTIDA FRENTE A ROSIGLITAZONA (LEAD 1)**



en incretinas: exenatida<sup>13,17</sup> y sitagliptina<sup>18</sup>. La *tabla 1* resume los datos de eficacia de liraglutida en el programa LEAD. La reducción de la HbA1c con liraglutida fue significativamente mayor que la conseguida con glimepirida en monoterapia (LEAD-3), rosiglitazona (LEAD-1), insulina glargina (LEAD-5), exenatida (LEAD-6) y sitagliptina (en un estudio posterior al programa LEAD)<sup>18</sup>.

### HIPOGLUCEMIA

El manejo terapéutico de la DM2 requiere de un tratamiento intensivo basado en la utilización de combinaciones de medicamentos con distintos mecanismos de acción, lo que puede aumentar el riesgo de sufrir hipoglucemias<sup>19</sup>. La incidencia de episodios de hipoglucemia con liraglutida ha sido, en general, muy baja, y los reportados fueron casi exclusivamente de carácter leve<sup>1,9-13</sup>. En la extensión del estudio LEAD 3 a dos años se informó de episodios de hipoglucemia leve en tasas de 0,16 y 0,28 episodios/paciente/año

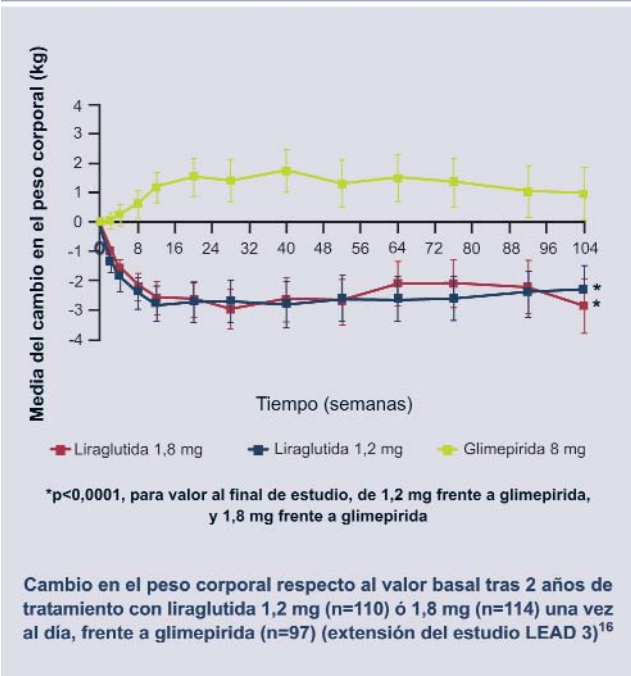
con liraglutida 1,2 y 1,8 mg, respectivamente<sup>16</sup>. Estos valores fueron 11,3 y 6,5 veces menos frecuentes que la tasa reportada para glimepirida (1,82 episodios/paciente/año). Por tanto, liraglutida tiene un riesgo bajo de hipoglucemia, aunque es mayor cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea<sup>10,11</sup>. Este fenómeno no se produce al combinar liraglutida con metformina o una glitazona.

### PESO CORPORAL

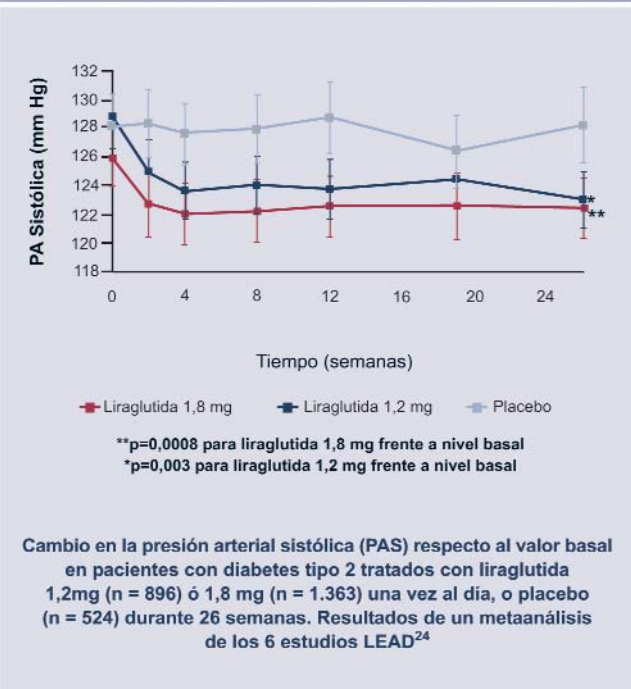
Los tratamientos más utilizados para la DM2, particularmente insulina, sulfonilureas, glinidas y tiazolidionas, inducen ganancia de peso en los pacientes con DM2. En lo que respecta a los tratamientos basados en incretinas, los inhibidores de la enzima DPP-4 son neutrales en relación con la ganancia ponderal, mientras que los agonistas del receptor del GLP-1 (exenatida y liraglutida) inducen una reducción de peso corporal debido a una disminución de la ingestión calórica<sup>19</sup>. En el estudio LEAD 2, que incluyó 1.091 pacientes con DM2, liraglutida (1,2 y 1,8 mg) consiguió una reducción del peso corporal de 2,6 y 2,8 Kg, respectivamente, a las 26 semanas de tratamiento<sup>10</sup>, y de 3,0 y 2,9 Kg después de 2 años de tratamiento<sup>15</sup>. Además, la pérdida de peso se asoció a una reducción de 1,8-2,8 cm de circunferencia de cintura tras 2 años de seguimiento<sup>15</sup>.

La pérdida de peso también se mantuvo a dos años en monoterapia con liraglutida en un estudio de extensión del LEAD 3 (*figura 2*)<sup>16</sup>. Es importante destacar que un metaanálisis de los 6 estudios LEAD reportó que el 76% de los pacientes tratados con liraglutida perdió peso, y el 24% perdió más de 5% del peso corporal<sup>20</sup>. La reducción en el peso corporal deriva principalmente del tejido graso, particularmente de la grasa visceral, y no de masa magra. Este último hallazgo es importante, ya que la grasa visceral está asociada de manera importante con el aumento de los niveles de glucosa y lípidos y, en consecuencia, del riesgo cardiovascular<sup>21,22</sup>. Liraglutida también ha demostrado ser eficaz en conseguir una pérdida de peso significativa en pacientes obesos no diabéticos

**Figura 2. EFICACIA SOSTENIDA A LARGO PLAZO DE LIRAGLUTIDA FRENTE A GLIMEPIRIDA (LEAD 3)**



**Figura 3. DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) CON LIRAGLUTIDA FRENTE A PLACEBO (META - ANÁLISIS DE 6 ESTUDIOS LEAD)**



de una forma dosis-dependiente (1,2-1,8-2,4-3 mg) y significativamente superior a placebo y a orlistat (pérdidas de 4,8, 5,5, 6,3 y 7,2 Kg con liraglutida, frente a 4,1 Kg con orlistat y 2,8 Kg con placebo)<sup>23</sup>.

### PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

Liraglutida se asoció a un descenso rápido (en las primeras 2 semanas) y sostenido de la presión arterial sistólica (PAS), como lo demuestran los resultados obtenidos a partir de un metaanálisis de los 6 estudios LEAD (*figura 3*)<sup>24</sup>. Los cambios en la PAS ocurrieron antes de que fuera observada una pérdida significativa de peso. Por este motivo, es poco probable que la pérdida ponderal explique los efectos a corto plazo sobre la presión arterial, aunque la reducción en el peso corporal puede contribuir parcialmente a la mejoría a largo plazo de la PAS. Se ha documentado una reducción todavía mayor en la PAS (-11,4 mmHg para ambas dosis de 1,2 y 1,8 mg) en pacientes con una PAS en el cuartil más alto al inicio del estudio. No se ha observado una disminución significativa de la presión arterial diastólica en los estudios LEAD.

### FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA

Los datos obtenidos *in vitro* e *in vivo* sugieren que el GLP-1 nativo tiene efectos beneficiosos sobre las células beta pancreáticas. GLP-1 induce un aumento de la proliferación celular beta y de la neogénesis a partir de células progenitoras, además de una reducción de la apoptosis<sup>25</sup>. Se ha informado de efectos similares con liraglutida en estudios en animales, en particular con roedores, y en un experimento *in vitro* con células beta humanas<sup>26-28</sup>. En ensayos clínicos, liraglutida mejoró de forma significativa la función de células beta y logró mejoras tanto en el índice HOMA-B, que relaciona la secreción de insulina con los niveles de glucosa en ayunas, como en la relación proinsulina/insulina, que evalúa el grado de estrés celular beta: el funcionamiento celular  $\beta$  es mejor cuanto menor es la relación proinsulina/insulina (*figura 4*)<sup>9</sup>.

Además, frente a lo que ocurre con otros medicamentos utilizados en monoterapia<sup>29</sup>, y en particular con sulfonilureas, con liraglutida no se observa una pérdida de eficacia en el control glucémico en ensayos clínicos de hasta 2 años de duración<sup>15,16</sup>.

Estos datos sugieren beneficios adicionales en la preservación de la función secretora y en la citoprotección de la masa celular beta<sup>1,9,10</sup>. Si estas ventajas se confirman en la práctica clínica, pueden mejorar la sostenibilidad del control glucémico durante un mayor periodo de tiempo y evitar la necesaria adición de otros compuestos y finalmente, el tratamiento con insulina. Si esto fuera así, estamos ante el primer tratamiento farmacológico que modifica la historia natural de la DM2.

### EFFECTOS ADVERSOS

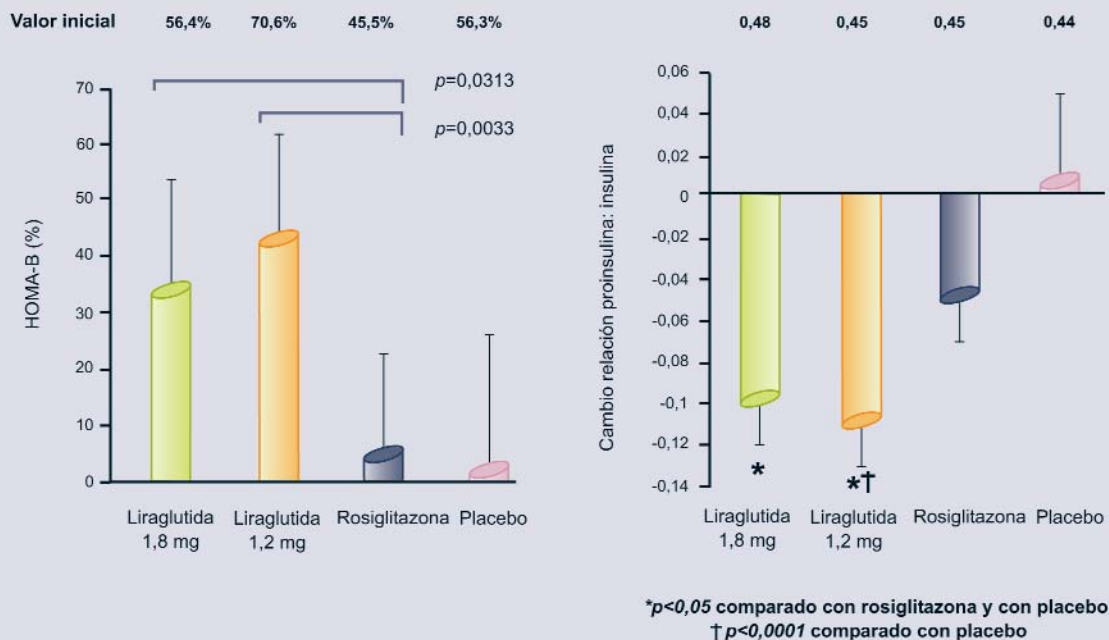
Los efectos gastrointestinales, principalmente náuseas, vómitos y diarrea, son los acontecimientos adversos más comunes en pacientes tratados con liraglutida<sup>1,9-13</sup>. En los tratados durante 6 meses con liraglutida 1,2 ó 1,8 mg en combinación con metformina, se reportó al menos un episodio de náuseas en el 16 y el 19% de los casos, respectivamente<sup>10</sup>. Sin embargo, la incidencia disminuyó con el tiempo y en la mayoría de los casos desaparecieron dentro de las 12 semanas desde el inicio del tratamiento. El índice de abandonos reportados debido a las náuseas es muy bajo (2,8% de los pacientes)<sup>7</sup>, ninguno durante la extensión a largo plazo del estudio LEAD 3 que realizó un seguimiento a 2 años<sup>16</sup>.

Durante el programa LEAD, el 8,6% de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-liraglutida, pero no se detectaron diferencias en el control glucémico entre pacientes con o sin anticuerpos<sup>8</sup>.

Se han notificado casos aislados de pancreatitis aguda (<0,2%) durante los ensayos clínicos a largo plazo con liraglutida<sup>8</sup>, con una incidencia dentro del rango esperado o incluso inferior para los pacientes con DM2, que poseen un riesgo casi tres veces mayor de presentar pancreatitis aguda que la población sin DM2<sup>3</sup>.



Figura 4. EFECTO DE LIRAGLUTIDA FRENTE A ROSIGLITAZONA SOBRE LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA (LEAD 1)



Mejoría en la función celular-beta en pacientes con diabetes tipo 2 tras 26 semanas de tratamiento con liraglutida: HOMA-B e índice de proinsulina:insulina<sup>9</sup>

Finalmente, en estudios realizados en roedores tratados con liraglutida se ha observado en algunos casos la aparición de cáncer medular de tiroides (tumores de células C) o hiperplasia de células C, aunque no se ha constatado este riesgo en primates o humanos<sup>31,32</sup>. Es muy posible que este fenómeno sea exclusivo de los modelos experimentales empleados en estos estudios, y muy en particular en ratones hembra, que presentan una tendencia espontánea elevada al desarrollo de hiperplasia de células C de tiroides.

## LIRAGLUTIDA: CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

### SELECCIÓN DE PACIENTES:

#### ¿QUIÉN PUEDE BENEFICIARSE DE LIRAGLUTIDA?

La eficacia clínica de liraglutida ha sido demostrada en los diversos estadios del tratamiento de la DM2, tal como lo demuestran los resultados del programa LEAD. En este programa se incluyeron pacientes en mal control metabólico a pesar de recomendaciones

para el estilo de vida (dieta y ejercicio), en tratamiento con metformina, con o sin una sulfonilurea, como tratamiento previo más frecuente<sup>1,9-13</sup>. En Europa, liraglutida está aprobada en combinación con metformina o una sulfonilurea, o en combinación con metformina más una sulfonilurea, o metformina y una tiazolidindiona<sup>33</sup>.

El tratamiento con análogos de GLP-1 debería iniciarse preferentemente en las fases tempranas de la DM2, ya que los beneficios clínicos obtenidos son posiblemente más relevantes que en estadios tardíos de la enfermedad. En el caso de liraglutida, los datos que apoyan esta recomendación son:

- Mayor reducción de la HbA1c en pacientes tratados previamente con un solo fármaco antidiabético, que con dos o más fármacos<sup>9,10,14</sup>.
- Las ventajas potenciales de liraglutida sobre la función celular beta hacen aconsejable su utilización preferentemente al inicio de la enfermedad y no en etapas avanzadas, cuando el grado de deterioro de la función celular beta posiblemente no permita la recuperación de la misma.
- Beneficios en el perfil de riesgo cardiovascular por la reducción del peso corporal<sup>1,9-13</sup>, disminución de tejido adiposo visceral con una reducción asociada de la circunferencia de cintura<sup>15-21</sup>, reducción de la PAS<sup>1,9-13</sup>, y mejoras modestas en el perfil de lípidos y biomarcadores de riesgo cardiovascular<sup>34</sup>.

Por tanto, siguiendo las recomendaciones del consenso de la ADA/EASD para el manejo de la hiperglucemia en la DM2<sup>2</sup>, liraglutida debe iniciarse tan pronto como sea posible (a los 2-3 meses) en pacientes con DM2 no controlada (HbA1c por encima de 7,0%) a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina o de una sulfonilurea<sup>2</sup>. El mismo razonamiento se puede seguir cuando liraglutida es empleada como tercer fármaco en pacientes tratados con metformina, en combinación con una sulfonilurea o metformina asociada a una tiazolidindiona (**figura 5**).

Es importante señalar que liraglutida es eficaz tanto en pacientes obesos como no obesos con DM2<sup>35</sup>. Además, liraglutida disminuye la HbA1c independientemente de la pérdida de peso<sup>20</sup>.

No es recomendable sustituir insulina por liraglutida en pacientes con DM2 avanzada, pues el grado de función celular beta puede ser insuficiente para que liraglutida sea efectiva. No hay datos acerca del uso de liraglutida en combinación con insulina, pero actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico con liraglutida co-administrada con insulina detemir<sup>33</sup>.

### LIRAGLUTIDA: DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Proporcionar información al paciente sobre los beneficios y riesgos potenciales con liraglutida es esencial para asegurar el éxito de esta terapia. Hacer énfasis en la pérdida de peso y el bajo riesgo de hipoglucemia puede ayudar a mejorar la aceptación por el hecho de ser una terapia inyectable. También es importante explicar al paciente que liraglutida no es insulina, sino una terapia indicada al inicio de la enfermedad que no requiere *a priori* monitorización de glucemia capilar (salvo en asociación con sulfonilureas), ni ajuste continuo de dosis, además de que la inyección subcutánea es fácil y prácticamente indolora.

Una ventaja importante de liraglutida sobre el otro agonista del receptor de GLP-1 disponible (exenatida) es que por su larga duración de acción se administra una vez al día. Además, liraglutida se administra independientemente del horario de las comidas, mientras que exenatida se debe administrar dentro de los 60 minutos antes de las 2 comidas más importantes del día<sup>8</sup>.

La dosificación debe iniciarse con 0,6 mg por día al menos durante una semana, para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal, y luego aumentar a 1,2 mg una vez al día. Si la HbA1c persiste por encima de 7,0% (se recomienda medir la HbA1c cada 3 meses), algunos pacientes pueden lograr un mejor control glucémico incrementando la dosis a 1,8 mg una vez al día (que es la dosis máxima permitida) (**figura 5**).

Debido al bajo riesgo de hipoglucemia, no es necesario realizar monitorización de la glucemia

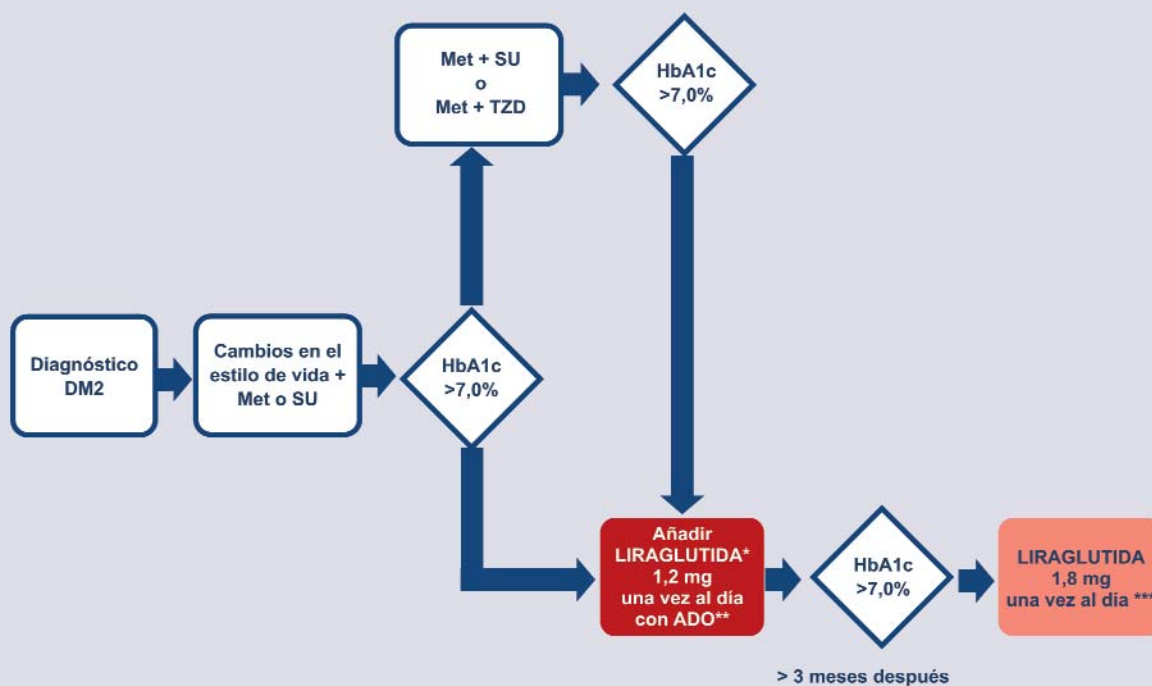
capilar durante la administración de liraglutida, a menos que sea utilizada en combinación con una sulfonilurea.

Cuando se utiliza liraglutida en combinación con una sulfonilurea se recomienda que la dosis de sulfonilurea se reduzca para disminuir el riesgo de hipoglucemia. En ausencia de una recomendación específica al respecto, es aconsejable una disminución del 50% de la dosis previa de la sulfonilurea cuando un paciente comienza con liraglutida.

En relación con poblaciones especiales, existe una experiencia clínica limitada. No se requieren ajustes de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad o con

insuficiencia renal leve, con aclaramiento de creatinina de 60-90 ml/minuto. En la actualidad, liraglutida no está recomendada en menores de 18 años, en mayores de 75 años, en mujeres embarazadas (o que intentan quedar embarazadas) o en periodo de lactancia, en pacientes con disfunción hepática, ya sea leve, moderada o grave, o con insuficiencia renal moderada a grave con aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/minuto. Sin embargo, puesto que liraglutida no se elimina por vía renal, estudios de farmacocinética muestran que parece ser segura sin necesidad de ajuste de dosis en cualquier grado de insuficiencia renal<sup>36</sup>.

Figura 5. ALGORITMO PARA UTILIZACIÓN DE LIRAGLUTIDA EN LA DIABETES TIPO 2



Met: metformina, SU: sulfonilurea, TZD: tiazolidindiona, ADO: antidiabéticos orales.

\* Iniciar liraglutida a 0,6mg una vez al día al menos durante una semana, si es bien tolerada incrementar a 1,2 mg una vez al día. Esta es la dosis de mantenimiento, independientemente del IMC. No hay necesidad de autocontrol a menos que se administre con una SU.

\*\* Disminuir la dosis de la SU al 50% para evitar el riesgo de hipoglucemia

\*\*\* Mientras la dosis de 1,2 mg sea bien tolerada

Algoritmo de uso de liraglutida en la diabetes tipo 2 basándose en las indicaciones del consenso de la ADA/EASD<sup>38</sup>



## ENFOQUE CLÍNICO DE LA SEGURIDAD Y LA TOLERABILIDAD

La experiencia con liraglutida en el programa LEAD<sup>1,9-13</sup> demuestra que este fármaco tiene un bajo potencial de causar hipoglucemia. Sin duda, esto representa una ventaja clínica para este medicamento a la hora de elegir una terapia complementaria en pacientes con DM2 no controlada. Es importante que los pacientes comprendan los potenciales efectos adversos gastrointestinales (principalmente náuseas) relacionados con liraglutida al iniciar el tratamiento, y que se implemente una serie de acciones para mejorar la tolerabilidad y el cumplimiento por parte del paciente.

Se debe comentar con el paciente la siguiente información antes de iniciar el tratamiento con liraglutida:

- Aunque puedan ocurrir náuseas, éstas serán frecuentemente leves y generalmente desaparecerán en pocos días o semanas con la continuidad del tratamiento.

- Si se produjeran náuseas, éstas pueden disminuir y desaparecer consumiendo comidas en pequeñas cantidades, evitando la ingestión de alimentos con elevado contenido en grasas y retrasando el aumento de la dosis de liraglutida hasta que las náuseas sean más tolerables. Si no se consigue mejoría con las citadas medidas no farmacológicas, el tratamiento antiemético (por ejemplo, con metoclopramida o domperidona) puede ser útil.

Aunque la pancreatitis aguda es improbable en los pacientes tratados con liraglutida (<0,2%)<sup>8</sup>, no puede establecerse ni descartarse en estos momentos una relación de causalidad entre liraglutida y pancreatitis. En vista de ello, al iniciar liraglutida se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la misma, como dolor abdominal intenso y continuo, con o sin náuseas. Si se sospecha una pancreatitis, se deben suspender liraglutida y otros medicamentos potencialmente nocivos<sup>8</sup>.

Por su similitud con la molécula del GLP-1 humano (97% de homología de aminoácidos), muy pocos

pacientes tratados con liraglutida desarrollan anticuerpos (8,6%), y hasta ahora no hay informes de pérdida de eficacia debida a altos títulos de anticuerpos<sup>8</sup>. Esto ocurre en contraste con exenatida, que está asociada con una gran respuesta de anticuerpos (alrededor del 40% de los pacientes)<sup>6</sup>, y una pérdida de eficacia en alrededor del 3% de los pacientes<sup>37</sup>.

En estudios *in vitro* con liraglutida se informó de un potencial muy bajo de interacciones medicamentosas relacionadas con los cambios en la unión a proteínas plasmáticas o a vías del citocromo P450 microsomal<sup>8</sup>. Los efectos gastrointestinales asociados con liraglutida durante las primeras semanas de tratamiento pueden alterar la absorción de medicamentos administrados concomitantemente por vía oral; sin embargo, los estudios con fármacos como atorvastatina, digoxina, griseofulvina, lisinopril, anticonceptivos orales y paracetamol reportaron pequeños cambios en la absorción, y ninguno fue considerado clínicamente relevante para requerir ajustes de dosis<sup>8</sup>.

Aunque no existe constatación de riesgo de cáncer medular de tiroides en humanos, posiblemente es aconsejable evitar su uso en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular de tiroides y en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple Tipo 2. A partir de los datos disponibles, no se recomienda la monitorización rutinaria con calcitonina plasmática o con estudios de imagen de tiroides.

## CONCLUSIONES

Liraglutida es el primer análogo humano del GLP-1 aprobado para el tratamiento de la DM2. Liraglutida mejora el control glucémico, reduce el peso corporal y la presión arterial sistólica, y mejora la función de la célula beta, además de asociarse a un bajo riesgo de hipoglucemia. Además, este fármaco tiene una fácil dosificación (una vez al día). Junto a estas ventajas, el perfil positivo de riesgo cardiovascular hace de liraglutida una

opción preferente de tratamiento frente a otros fármacos disponibles en la actualidad para la DM2. Por ello, es recomendable iniciar el tratamiento con liraglutida en fases tempranas de la enfermedad con la finalidad de obtener el máximo beneficio en este tipo de pacientes.

## POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los miembros de este Grupo de Trabajo recibieron soporte de Novo Nordisk para la realización de una reunión multidisciplinar presencial, que dio origen a la elaboración de este documento de consenso.

## BIBLIOGRAFÍA

- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi B, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.
- Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Holman R, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2009; 52:17-30.
- Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:430-41.
- Hansen L, Deacon CF, Orskov C, and Holst JJ. Glucagon-Like Peptide-1-(7-36)Amide Is Transformed to Glucagon-Like Peptide-1-(9-36)Amide by Dipeptidyl Peptidase IV in the Capillaries Supplying the L Cells of the Porcine Intestine. *Endocrinology* 1999; 140:5356-63.
- Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent Derivatives of Glucagon-like Peptide-1 with Pharmacokinetic Properties Suitable for Once Daily Administration. *J Med Chem* 2000; 43:1664-9.
- Garber AJ and Spann SJ. An overview of incretin clinical trials. *J Fam Pract* 2008; 57:S10-8.
- Madsbad S. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trial. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2009; 4:119-29.
- Victoza Summary of Product Characteristics, the electronic Medicines Compendium (eMC). Available from: <http://emc.medicines.org.uk/medicine/21986/SPC/> [last accessed April 2010]
- Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26:268-78.
- 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.
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373:473-81.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32:1224-30.
- 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.
- Gallwitz B, Vaag A, Falahati A, and Madsbad S. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug therapy: onset of treatment effects over time. *Int J Clin Pract* 2010; 64:267-76.
- Frid A, Hermansen K, Nauck M, Shah N, Tankova T, Mitha I, et al. Long-term sustained glycaemic control with liraglutide and glimepiride (both plus metformin), with added benefits of weight loss and less hypoglycaemia with liraglutide: 2-year LEAD-2 data (op3). Presented at the 45th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 2009. 29th September-2nd October
- Garber A, Henry R, Ratner R, Hale P, Chang CT, and Bode B. Liraglutide, a human GLP-1 analogue, maintains greater reductions in A1c, FPG, and weight than glimepiride over 2 years in patients with type 2 diabetes: LEAD-3 extension study (p734). Presented at the 45th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29th September-2nd October
- Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang C-T, 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.
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R,

## BIBLIOGRAFÍA

- 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.
19. Freeman JS and Unger J. Why and when to implement incretin therapy. *J Fam Pract* 2008; 57:S19-25.
20. Schmidt WE, Gough S, Madsbad S, Zinman B, Flahati A, Toft AD, et al. Liraglutide, a human GLP-1 analogue lowers A1c independent of weight loss (p57). Presented at the 45th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29th September-2nd October
21. 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.
22. Harder H, Nielsen L, Thi Tu DT, and Astrup A. The Effect of Liraglutide, a Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Derivative, on Glycemic Control, Body Composition, and 24-h Energy Expenditure in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1915-21.
23. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374:1606-16.
24. Fonseca V, Falahati A, Zychma M, Madsbad S, and Plutzky J. A meta-analysis of six clinical trials demonstrates that the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide reduces systolic blood pressure (p761). Presented at the 45th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29th September-2nd October.
25. Baggio LL and Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132:2131-57.
26. Rolin B, Larsen MO, Gofredsen CF, Deacon CF, Carr RD, Wilken M, et al. The long-acting GLP-1 derivative NN2211 ameliorates glycemia and increases beta -cell mass in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E745-52.
27. Rützi S, Prazak R, Ellingsgaard H, Sibling R, Knudsen LB, Von Eckardstein, A., and Donath MY. Liraglutide induces human beta-cell proliferation, counteracts low density lipoprotein anti-proliferative effects and protects from IL-1 $\beta$  induced apoptosis (p458). Presented at the 45th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29th September-2nd October
28. Shimoda M. The once-daily human GLP-1 analogue liraglutide increases the beta-cell mass in normoglycaemic mice by directly accelerating cell differentiation and proliferation (op68). Presented at the 45th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29th September-2nd October
29. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Eng J Med* 2006; 355:2427-43.
30. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, and Bloomgren GL. Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:834-8.
31. Parks M and Rosebraugh C. Weighing Risks and Benefits of Liraglutide -- The FDA's Review of a New Antidiabetic Therapy. *N Eng J Med* 2010; 362:774-7.
32. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation. *Endocrinology* 2010; 151:1473-86.
33. The Effect of Insulin Detemir in Combination With Liraglutide and Metformin Compared to Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856986?term=liraglutide+detemir&rank=2>;
34. Plutzky J, Garber A, Toft NR, and Poulter NR. Meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes (p762). Presented at the 45th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29th September-2nd October
35. Schmitz O, Russell-Jones D, Shaw J, Brandle M, Matthews D, Frid A, et al. Liraglutide, a human GLP-1 analogue, reduces bodyweight in subjects with type 2 diabetes, irrespective of body mass index at baseline. *Diabetologia* 2008; 51 (Suppl.1):S354-S5.
36. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, and Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 898-905.
37. Byetta Summary of Product Characteristics, the electronic Medicines Compendium (eMC). Available from: <http://emc.medicines.org.uk/document.aspx?documentId=19257> [last accessed April 2010]
38. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2008; 31:173-5.