

Liraglutida y glimepirida para el control glucémico de la diabetes tipo 2.

Análisis de la cohorte mexicana de LEAD-3

Pedro
García-Hernández,¹
María del Rosario
Arechavaleta-Granell,²
Jorge Yamamoto,³
Ali Falahati,⁴
Guillermo
González-Gálvez;⁵
Grupo
de Investigadores
de LEAD-3 en México

RESUMEN

Objetivo: se comparan la eficacia de la liraglutida y de la glimepirida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente.

Métodos: estudio prospectivo en Estados Unidos y México, con 52 semanas de seguimiento, doble ciego, controlado con activo, de grupo paralelo, multicéntrico, que incluyó a 746 sujetos. En México, 171 sujetos fueron asignados de manera aleatoria (1:1:1) a liraglutida (1.2 o 1.8 mg/día vía subcutánea) o a glimepirida (8 mg/día vía oral).

Resultados: en sujetos mexicanos, la HbA1c se redujo 0.64, 1.31 y 0.30 % con glimepirida, 1.8 mg de liraglutida y 1.2 mg de liraglutida, respectivamente. El peso corporal disminuyó 1.99 y 1.98 kg con 1.2 y 1.8 mg de liraglutida, respectivamente; mientras que hubo ganancia de 0.94 kg con glimepirida. La glucosa plasmática en ayuno se redujo 27.9 mg/dL (1.55 mmol/L) con 1.8 mg de liraglutida y se elevó 9.54 mg/dL (0.53 mmol/L) con glimepirida. Con liraglutida ocurrieron episodios hipoglucémicos menores en menos individuos. No se registraron episodios hipoglucémicos importantes.

Conclusiones: en sujetos mexicanos con diabetes tipo 2, la monoterapia con liraglutida redujo más la HbA1c, hubo más pérdida de peso y menor riesgo de hipoglucemia que con glimepirida.

SUMMARY

Objective: to compare the efficacy of liraglutide monotherapy with glimepiride monotherapy in subjects with DM2 inadequately controlled by previous treatment of diet/exercise or oral antidiabetic drug.

Methods: a 52-week, double-blinded, active-controlled, parallel-group, multi-centre, prospective trial, involving 746 subjects was conducted in the USA and Mexico. In Mexico, 171 subjects were randomised (1:1:1) to once daily liraglutide (either 1.2, or 1.8 mg/day injected subcutaneously) or glimepiride (8 mg/day orally).

Results: HbA1c reduced by 0.64 %, 1.31 % and 0.30 % with glimepiride, liraglutide 1.8 mg and 1.2 mg, respectively. Body weight decreased with both liraglutide doses while a weight gain of 0.94 kg was observed with glimepiride. FPG reduced by 27.9 mg/dL with liraglutide 1.8 mg, whereas a FPG increase of 9.54 mg/dL was shown with glimepiride. No major hypoglycaemic episodes were reported in this trial.

Conclusions: in Mexican subjects with DM2, liraglutide monotherapy can provide greater reduction in HbA1c, weight loss and lower risk of hypoglycaemia in comparison with glimepiride.

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Monterrey "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, México
²Unidad de Patología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México
³Novo Nordisk Servicios, Distrito Federal, México
⁴Novo Nordisk A/S, Dinamarca
⁵Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México

Correspondencia con:
Pedro García-Hernández.
Tel: (81) 8348 5015.
Correo electrónico:
pedroalbertogh@yahoo.com

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad progresiva con declinación continua en la función de las células β y resistencia a la insulina que llevan a hiperglucemia. La meta terapéutica en la DM2 es lograr niveles de glucemia cercanos a los normales y con ello reducir el riesgo de complicaciones crónicas y retrasar la progresión de las existentes.^{1,2} La Asociación Americana de Diabetes y la

Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes recomiendan la metformina como primera línea terapéutica; las sulfonilureas, como la glimepirida, se utilizan cuando existe intolerancia a la metformina o descontrol glucémico.³

Los hipoglucemiantes orales actualmente disponibles son efectivos por un tiempo, pero conforme la enfermedad avanza se requieren tratamientos adicionales,^{4,5} aun cuando la terapia que mantiene el control glucémico en la DM2 de manera regular

Palabras clave

incretinas
diabetes
glucemia

Key words

incretins
diabetes
blood glucose

resulta en riesgo de hipoglucemia y ganancia de peso.^{5,6}

El péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP1) es una incretina secretada en el intestino que potencia la secreción de la insulina de forma glucosa dependiente e inhibe la secreción de glucagón.^{6,7} Estas características hacen del GLP1 un potente agente reductor de la glucosa en el tratamiento de la DM2, con bajo riesgo de hipoglucemia y de ganancia de peso.^{8,9} Debido a la degradación rápida por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) y a la rápida eliminación renal, el GLP1 natural tiene una vida media de aproximadamente 1.5 minutos, lo que limita su función benéfica.^{6,7} Liraglutida es un análogo del GLP1 humano (97 % de homología) al que se adicionó una cadena lateral de ácidos grasos (palmitato) y una sola sustitución de aminoácido.¹⁰ Las modificaciones proporcionan resistencia a la degradación de DPP4, con vida media de 13 horas; la farmacocinética muestra que se puede administrar una vez al día.¹¹⁻¹⁴

Los estudios sugieren que liraglutida es efectiva para disminuir la glucosa, con pérdida de peso y sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.¹⁵⁻¹⁷ Estas propiedades le dan ventajas sobre las terapias convencionales en la DM2. El Estudio 3 de Efecto y Acción de la Liraglutida en Diabetes (LEAD-3) se realizó en

Estados Unidos y en México. El objetivo fue examinar la eficacia (cambio en la hemoglobina glucosilada, HbA1c) de la monoterapia con liraglutida *adversus* la monoterapia con glimepirida en sujetos con DM2 descontrolada con dieta y ejercicio o con un hipoglucemiante oral en sujetos mexicanos.

Métodos

Estudio prospectivo de 52 semanas, doble ciego, asignación aleatoria, controlado con activo, grupo paralelo, multicéntrico, para comparar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con liraglutida *adversus* la monoterapia con glimepirida en pacientes de 18 a 80 años de edad con DM2, tratados previamente con dieta y ejercicio o un hipoglucemiante oral a no más de la dosis media máxima durante al menos dos meses previos (1500 mg de metformina o 30 mg de pioglitazona), con índice de masa corporal (IMC) ≤ 45 y HbA1c de 7 a 11 % en los previamente tratados con dieta y ejercicio, y 7 a 10 % en los previamente tratados con el hipoglucemiante oral. Se excluyeron pacientes que habían usado insulina durante los tres meses previos, corticosteroides sistémicos o que habían presentado hipoglucemia por causa desconocida,

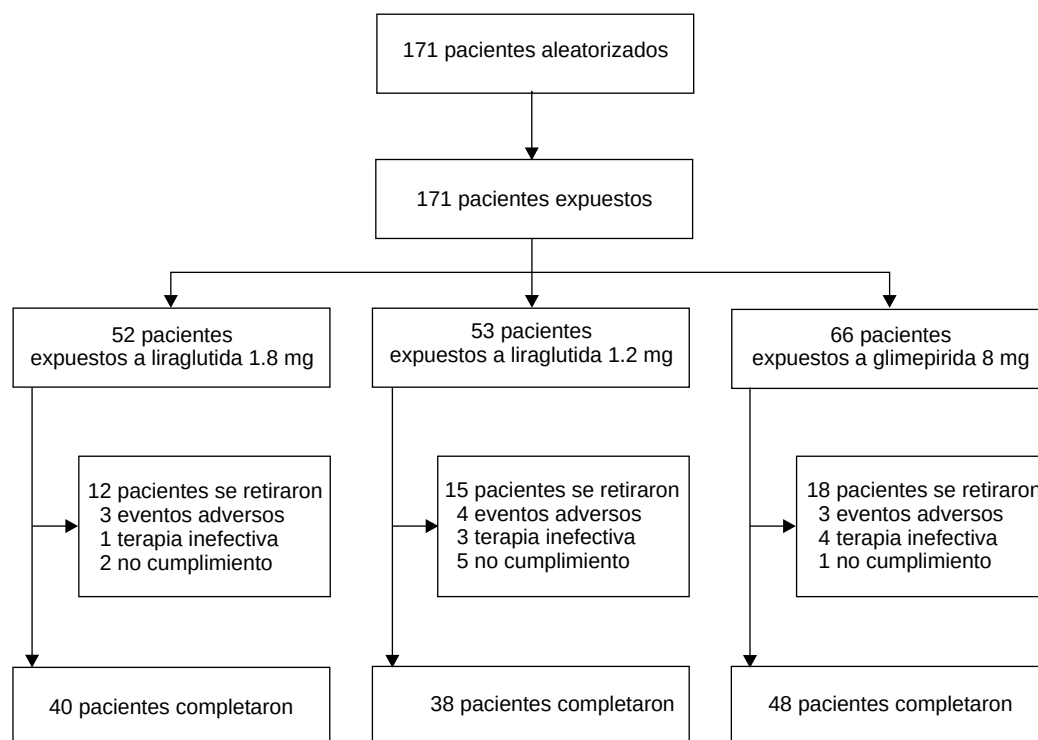


Figura 1. Perfil del estudio

hipoglucemia severa recurrente o función hepática deteriorada. Después de discontinuar el hipoglucemiante oral previo al estudio, los sujetos elegibles fueron asignados aleatoriamente de manera equitativa a tratamiento con 1.2 mg de liraglutida, 1.8 mg de liraglutida o 8 mg de glimepirida, estratificados de acuerdo con sus tratamientos previos (tratamiento con dieta y ejercicio *adversus* monoterapia con hipoglucemiante oral). La liraglutida se inyectó subcutáneamente una vez al día; los pacientes primero recibieron dosis de 0.6 mg/día y siguieron con un periodo de titulación hacia arriba de una a dos semanas para alcanzar las dosis finales. La glimepirida se administró oral una vez al día y se recomendó que se tomara por las mañanas antes del primer alimento del día; se tituló durante cuatro semanas para alcanzar la dosis diaria deseada.

El criterio primario de evaluación de eficacia fue el cambio a las 52 semanas de los niveles basales de la HbA1c y los criterios secundarios de evaluación de eficacia incluyeron cambios en el peso corporal y de la glucosa plasmática en ayuno. Otros criterios de evaluación de eficacia fueron los valores prandiales, función de las células β , glucagón en ayuno, tensión arterial, perfil de lípidos, relación albúmina/creatinina en orina, biomarcadores cardiovasculares, circunferencia de cintura, relación cintura/cadera, proporción de sujetos con síndrome metabólico, absorciometría de rayos X de energía dual y la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa de muestreo frecuente.

No se realizaron análisis estadísticos formales debido al reducido tamaño de la muestra. Los análisis de eficacia se basaron en el conjunto de análisis con intención de tratar utilizando el enfoque de la

García-Hernández P.
Control glucémico
con liraglutida

Cuadro I
Sujetos mexicanos que salieron del estudio

	Liraglutida 1.2 mg		Liraglutida 1.8 mg		Glimepirida		Todos los aleatorizados	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Retirados	15	28.3	12	23.1	18	27.3	45	26.3
Eventos adversos	4	7.5	3	5.8	3	4.5	10	5.8
Terapia inefectiva	3	5.7	1	1.9	4	6.1	8	4.7
No adherencia	5	9.4	2	3.8	1	1.5	8	4.7
Otros	3	5.7	6	11.5	10	15.2	19	11.1
Completaron	38	71.7	40	76.9	48	72.7	126	73.7

Cuadro II
Características y demografía al inicio del estudio, para los sujetos mexicanos

	Liraglutida 1.2 mg	Liraglutida 1.8 mg	Glimepirida	Todos los aleatorizados
Número aleatorizado	53	52	66	171
Sexo, <i>n</i> (%)				
Hombres	25 (47.17)	27 (51.92)	34 (51.52)	86 (50.29)
Mujeres	28 (52.83)	25 (48.08)	32 (48.48)	85 (49.71)
Edad (años)	50.70 $\pm$ 10.58	52.08 $\pm$ 9.27	52.39 $\pm$ 9.81	51.77 $\pm$ 9.87
HbA1c (%)	8.1 $\pm$ 1.0	8.6 $\pm$ 1.0	8.37 $\pm$ 1.13	8.31 $\pm$ 1.04
Peso (kg)	82.47 $\pm$ 15.29	76.89 $\pm$ 13.80	83.08 $\pm$ 14.21	81.01 $\pm$ 14.60
Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	158.5 $\pm$ 52.2	165.7 $\pm$ 43.2	15.3 $\pm$ 39.6	158.5 $\pm$ 45.0
IMC (kg/m ²)	31.76 $\pm$ 5.09	29.70 $\pm$ 5.00	31.91 $\pm$ 5.73	31.19 $\pm$ 5.38
Duración de diabetes (años)	6.46 $\pm$ 6.81	5.84 $\pm$ 5.86	6.48 $\pm$ 5.49	6.28 $\pm$ 6.01
Tratamiento antidiabético previo, <i>n</i> (%)				
Dieta/ejercicio	14 $\pm$ 26.42	13 $\pm$ 25.00	17 $\pm$ 25.76	44 $\pm$ 25.73
Monoterapia	39 $\pm$ 73.58	39 $\pm$ 75.00	49 $\pm$ 74.24	127 $\pm$ 74.27

Cuadro III
Resultados según el tipo de tratamiento

	Liraglutida 1.2 mg	Liraglutida 1.8 mg	Glimepirida
Cambios en la HbA1c (%)	-0.5	-1.3	-0.6
Cambios glucosa plasmática de ayuno (mg/dL)	-3.0	-26.0	+11.0
Cambios en el peso (kg)	-2.0 kg	-2.2	+0.9

última observación llevada hacia adelante. La población con intención de tratar fueron todos los participantes aleatorizados y expuestos al menos a una dosis del producto (liraglutida o glimepirida). La calcitonina se cuantificó a través de la medición repetida durante las 52 semanas. El protocolo fue aprobado por juntas de revisión institucional locales y los participantes firmaron carta de consentimiento informado, según las recomendaciones de la *Declaración de Helsinki*¹⁸ y de las *Buenas Prácticas Clínicas*.¹⁹

Resultados

En la figura 1 se presenta el perfil del estudio. Se trató de 171 pacientes en México, distribuidos aleatoriamente a los tres grupos terapéuticos (52 a 1.8 mg de liraglutida; 53 a 1.2 mg de liraglutida y 66 a glimepirida), expuestos en 11 sitios distintos; 126 completaron el estudio. Cuarenta y cinco sujetos (25.7 %) habían sido tratados previamente solo con dieta y ejercicio y 126 (74.3 %) con un hipoglucemiante oral. Las razones del retiro por tratamiento se presentan en el cuadro I.

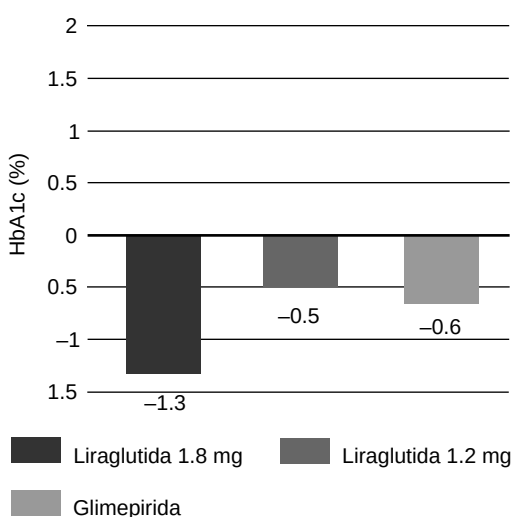


Figura 2. Cambios en la HbA1c según el tipo de tratamiento

Características basales y demografía

Para todos los sujetos mexicanos aleatorizados, la relación hombre/mujer fue equitativa, la edad promedio fue de 51.8 años, la duración media de la DM2 fue de 6.3 años, el IMC de 31.2, la HbA1c media basal de 8.31 % y los valores de glucemia plasmática en ayuno de 158.5 mg/dL. Los datos basales de cada grupo de tratamiento en México se muestran en el cuadro II.

Los resultados de eficacia se muestran en el cuadro III. El cambio medio estimado en la HbA1c basal y al final del estudio fue de -1.31 % con 1.8 mg de liraglutida, de -0.50 % con 1.2 mg de liraglutida y de -0.64 % con glimepirida (figura 2). El cambio en la glucemia plasmática en ayuno media fue de -26 mg/dL en el grupo con 1.8 mg de liraglutida y de -3 mg/dL con 1.2 mg de liraglutida; en el grupo con glimepirida aumentó 11 mg/dL (figura 3). El cambio en la glucemia plasmática en ayuno media fue de -26 mg/dL en el grupo con 1.8 mg de liraglutida y de -3 mg/dL con 1.2 mg de liraglutida; el grupo con glimepirida tuvo aumento de 11 mg/dL (figura 3). Los pacientes en los grupos de tratamiento con liraglutida perdieron 2 kg de peso corporal con 1.8 mg de liraglutida y 2.2 kg con 1.2 mg de liraglutida; con glimepirida hubo una ganancia de 0.94 kg (figura 4).

Discusión

El estudio LEAD-3 investigó la eficacia y seguridad de la liraglutida como monoterapia comparada con glimepirida en la DM2 con falla al tratamiento con dieta y ejercicio o monoterapia con hipoglucemiante oral.²⁰ En México, los resultados de eficacia fueron consistentes con los del estudio LEAD-3 global.²⁰ La reducción en HbA1c en México fue comparable con el resultado del estudio LEAD-3 global. Se observó la misma tendencia dependiente de la dosis para los dos grupos de liraglutida, y con 1.8 mg de liraglutida la disminución fue mayor en comparación con la glimepirida.

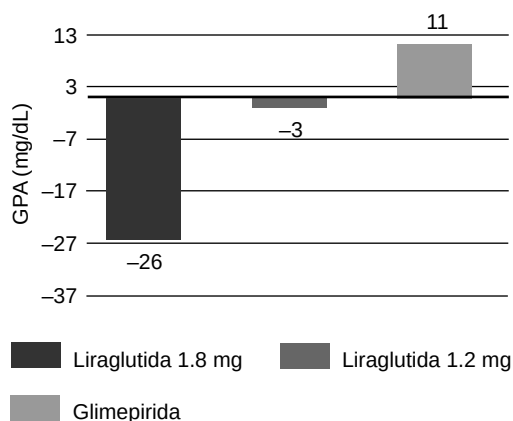


Figura 3. Cambios en la glucosa plasmática en ayuno (GPA) según el tipo de tratamiento

El cambio medio estimado en la HbA1c de la medición basal y al final del estudio fue de -1.31% con 1.8 mg de liraglutida y de -0.50% con 1.2 mg de liraglutida; con glimepirida fue de -0.64% . Hubo disminución en la glucemia plasmática en ayuno de la medición basal a la final en todos los grupos: las reducciones más grandes fueron con liraglutida (15.12 y 25.56 mg/dL con 1.2 y 1.8 mg de liraglutida, respectivamente, comparadas con 5.22 mg/dL con glimepirida). En México hubo disminución de 3 mg/dL en la glucemia plasmática en ayuno con 1.2 mg de liraglutida y de 26 mg/dL con 1.8 mg de liraglutida. Se mostró un aumento de 11 mg/dL con glimepirida. El estudio LEAD-3 mostró pérdida de peso con ambas dosis de liraglutida y ganancia de peso con glimepirida. Los cambios fueron semejantes a los obtenidos en el estudio LEAD-3 global.

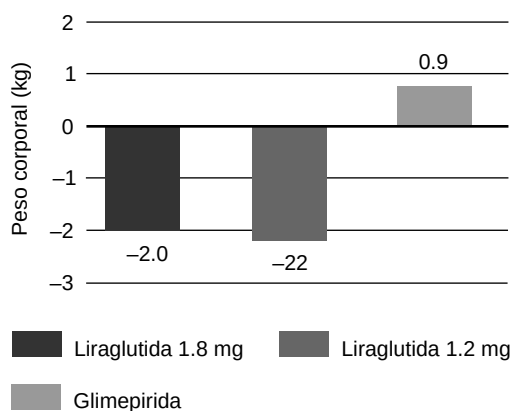


Figura 4. Cambios en el peso según el tipo de tratamiento

Las actuales terapias farmacológicas para DM2 son capaces de lograr el control glucémico, pero ninguna logra mantener un control a largo plazo y disminuir el riesgo en ganancia del peso y en hipoglucemia.^{5,21} El *UK Prospective Diabetes Study* muestra el beneficio adicional a largo plazo de la pérdida de peso.⁵

Hay limitaciones metodológicas del análisis de un subgrupo. No obstante, los resultados de eficacia muestran que la monoterapia con liraglutida tiene ventajas sobre la glimepirida en sujetos mexicanos. Liraglutida proporcionó mejor control glucémico y reducciones en el peso en comparación con la glimepirida en estos subanálisis.

No ocurrieron episodios hipoglucémicos severos en ninguno grupo. La incidencia de hipoglucemia menor fue baja en los dos grupos con liraglutida comparada con glimepirida. Se registró náusea con el tratamiento con liraglutida y la diarrea fue un efecto secundario común. Sin embargo, los eventos gastrointestinales con liraglutida fueron transitorios (las primeras cuatro semanas) y disminuyeron con el tiempo, similar a lo registrado en estudios previos con liraglutida y otros análogos de incretinas.²²

Conclusiones

Los resultados de la eficacia del tratamiento con liraglutida en el subgrupo mexicano fueron consistentes con los resultados del estudio completo. El tratamiento con liraglutida es una monoterapia inicial segura y efectiva para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y proporciona las ventajas adicionales de pérdida de peso y menor riesgo de hipoglucemia.

Grupo de Investigadores de LEAD-3 en México

Gustavo García Soria, Héctor Morales Flores, Israel Olvera Álvarez, Patricio Ríos, Esteban Rodríguez Bueno, Fernando Salinas González, Rosa Sosa Camas, Héctor Taméz Pérez, Rafael Violante Ortiz.

Reconocimientos

Novo Nordisk A/S proporcionó el patrocinio para este estudio. Los autores agradecen a todos los investigadores y pacientes por su contribución al estudio. También le agradecemos a Catherine Frey, por su apoyo en la redacción de este escrito.

García-Hernández P.
Control glucémico
con liraglutida

Referencias

1. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-1972.
3. Green J, Feinglos M. Update on type 2 diabetes mellitus: understanding changes in the diabetes treatment paradigm. *Int J Clin Pract* 2007;61:3-11.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
5. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
6. Halimi S, Raskin P, Liebl A, Kawamori R, Fulcher G, Yan G. Efficacy of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005;27 (Suppl B):1-18.
7. Roling CL, Wiedmeyer HS, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care* 2002;25:275-278.
8. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59:257-271.
9. Kreyman B, Williams G, Ghatel MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987;2(8571):1300-1304.
10. Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, Holst JJ, Deacon CF, Gaeckle D, Schmidt WE, Gallwitz B. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004;53:654-662.
11. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-1439.
12. 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;43:1664-1669.
13. Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002;45:195-202.
14. Deacon CF, Knudsen LB, Madsen K, Wiberg FC, Jacobsen O, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of GLP-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity. *Diabetologia* 1998;41:271-278.
15. Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S, Agerso H, Jensen LB, Rolan P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of a single dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male patients. *Diabetes Care* 2002;25:1398-1404.
16. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.
17. Nauck M, Marre M. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug monotherapy: efficacy and weight benefits. *Postgrad Med* 2009;121(3):5-15.
18. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Last amended with Note of Clarification on Paragraph 29 by the WMA General Assembly, Washington 2002, and Note of Clarification on Paragraph 30 by the WMA General Assembly, Tokyo 2004. Disponible en <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
19. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Good Clinical Practice, 1996. Disponible en <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>
20. Garber A, Henry R, Ratner R; LEAD-3 (Mono) Study Group. 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(9662): 473-481.
21. Davies M. The reality of glycaemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(Suppl 2): S14-S22.
22. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696-1705.