

Tercer fármaco. Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1

José Manuel Millaruelo Trillo

Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza. Miembro de la redGDPS Aragón

No podemos comenzar propuestas de utilización de un tercer fármaco, de cualquiera de las familias, en este caso análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1), sin hacer antes una reflexión sobre el estado actual de la cuestión en el caso del control glucémico.

En primer lugar, tras los decepcionantes resultados de los grandes estudios de 2008-9 sobre el efecto positivo del control estricto de la glucemia en la prevención de la enfermedad cardiovascular, tenemos dos evidencias recientes que aclaran si cabe todavía más la situación: el metaanálisis de Boussageon et al.¹ publicado en el *British Medical Journal* y la revisión de la colaboración Cochrane². Las dos coinciden en el «modesto papel» del control estricto de la glucemia en la prevención de las complicaciones macrovasculares y, sorprendentemente, también de las microvasculares. Su lectura profunda es imprescindible.

En segundo lugar, y probablemente con mayor aplicación práctica si cabe, reseñar un artículo imprescindible de Ismail-Beigi et al.³ donde se propone modular los objetivos glucémicos según varias circunstancias del paciente (figura 1).

De sentido común, pero es una propuesta que cuesta mucho reflejar en las distintas guías de práctica clínica. La nueva guía finlandesa es un buen ejemplo de una manera más adecuada y realista de proponer objetivos en el control glucémico, según distintas circunstancias del paciente.

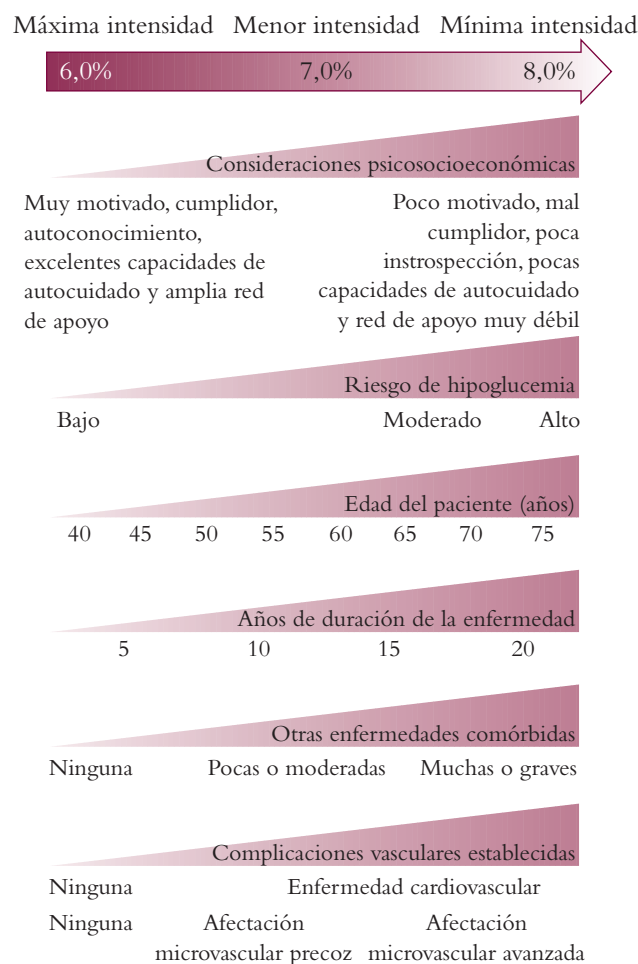
¿Es esto una llamada al nihilismo terapéutico? Todo lo contrario, es una propuesta de reflexión sobre la necesidad de individualizar los objetivos en el paciente. Dicho de otra manera, los objetivos deben estar al servicio del paciente y no, como parece a veces, el paciente al servicio de los objetivos terapéuticos.

Además, los nuevos aspectos fisiopatológicos que se han descrito relacionados con la diabetes tipo 2 y magníficamente explicados en la famosa conferencia Banting de DeFronzo⁴ de 2009, resumidos en el «octeto ominoso», nos han dado la oportunidad de individualizar el tratamiento en función de

la fisiopatología subyacente que veamos tras la diabetes en un paciente concreto (figura 2).

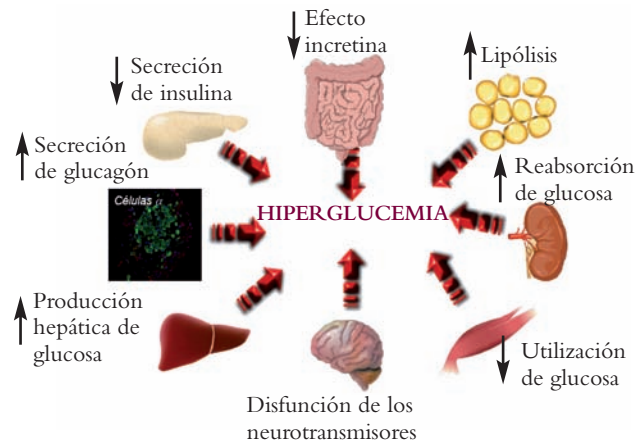
Y los análogos del GLP1 tienen su papel, como puede demostrarse en el reciente metaanálisis de Gross et al.⁵,

Figura 1: Elementos para la individualización de los objetivos de control glucémico en la diabetes tipo 2



Tomada de Ismail-Beigi et al.³.

Figura 2: *The ominous octet* (el octeto siniestro)



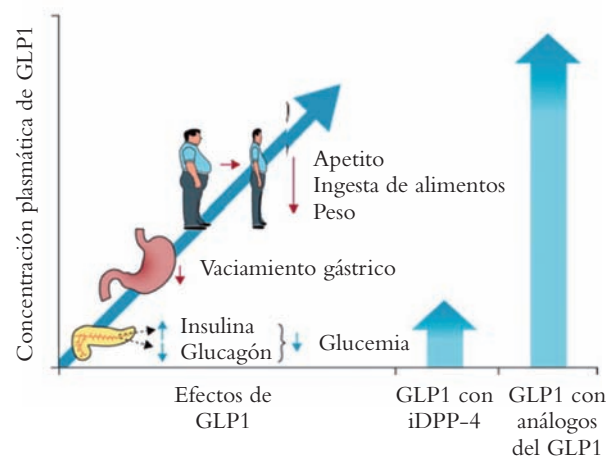
De Fronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.

que enfatiza en el control glucémico y los cambios en el peso corporal. Podemos destacar en él la consecución de descensos similares en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), con pérdidas de peso más importantes si las comparamos con el aumento que conlleva la utilización de otros fármacos y una escasa incidencia de hipoglucemias. También puede consultarse la actualización de Bennett et al.⁶.

Su seguridad está avalada en las revisiones de Garber⁷ y Drucker et al.⁸, teniendo presente cómo la experiencia nos ha demostrado la necesidad de tener datos a largo plazo y cuándo su uso está más generalizado, para evitar sorpresas desagradables.

No voy a hacer referencia al mecanismo de acción de estos fármacos, repetido hasta la saciedad, ni a las decenas de pequeños estudios comparativos con otros fármacos, porque adolecen de escaso tiempo de seguimiento, lo que los incapacita para valorar la seguridad del fármaco. Valoran únicamente resultados intermedios. Los resultados uniformemente favorecen al promotor del estudio y, en fin, otros problemas metodológicos que hacen que se deban tener ciertas precauciones ante los resultados. No obstante, para el lector más confiado se hace referencia en la bibliografía a los textos referenciales de este grupo de fármacos⁹⁻¹⁷. Además, habitualmente con un sesgo comercial importante, existen innumerables documentos, propuestas de cursos, entrevistas a autores de referencia relacionados con este grupo farmacológico, que es imposible no visualizar cuando entramos en la Red y nos proponemos buscar algo relacionado con la diabetes.

Figura 3: GLP1: efecto dosis respuesta



GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Adaptado del Madsbad S. *Lancet* 2009;373(9662):438-9.

Los competidores naturales para este grupo de fármacos serían los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4, y frente a ellos, podemos destacar como ventajas su mayor potencia y el decremento del peso, y como desventajas, los efectos secundarios (digestivos fundamentalmente), la necesidad de inyectarlos y el precio (figura 3).

Aunque las perspectivas por su mecanismo fisiopatológico y su perfil de influencia sobre los factores de riesgo cardiovascular son alentadoras^{18,19}, la ausencia de estudios con resultados clínicos concluyentes nos hace ser muy cautos. Asimismo, la acción favorable *in vitro* sobre la célula β precisa que se demuestre en humanos y valorar cuantitativamente su importancia^{20,21}. Están apareciendo los primeros estudios tras casi tres años de experiencia que habrá que revisar con interés y en profundidad.

Tal vez por ello, y por la presencia de un solo fármaco hasta hace unos días en nuestro país, que además requería ser inyectado dos veces al día, su utilización es escasa. La incorporación reciente de la liraglutida y la futura de la exenatida semanal es posible que cambie el panorama.

Un obstáculo no despreciable, sobre todo en estos tiempos de crisis, es el factor de coste económico, que muy probablemente conlleve restricciones más o menos graves para su utilización. El impacto del empleo de los nuevos fármacos está muy bien contemplado en recientes estudios^{22,23} e incluso hace que algunas organizaciones de pacientes recomienden, en determinadas circunstancias, el uso de los antiguos.

Para finalizar, cabe decir que en este grupo más que en cualquier otro es necesario individualizar el tratamiento, valorando eficacia, eficiencia y tolerabilidad, para lo que en un futuro pudieran ayudar la contestación a preguntas como ¿qué riesgo de efectos secundarios debemos y somos capaces de asumir? ¿Cuál es el efecto a largo plazo sobre la célula β ? ¿Se muere al mismo ritmo en todos los diabéticos? ¿Cuán importante es el efecto cuantitativo de estos fármacos sobre el glucagón?

PUNTOS CLAVE

- Hay que individualizar el tratamiento hipoglucemiante según las características y circunstancias del paciente.
- Debemos hacer un análisis preciso del riesgo beneficio del fármaco teniendo en cuenta los aspectos de seguridad.
- Los análogos del GLP1 pueden ocupar un lugar importante en el tratamiento de los pacientes diabéticos con obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169. DOI: 10.1136/bmj.d4169.
2. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;6:CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub2.
3. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
4. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
5. Gross J, Kramer C, Leitão C, Hawkins N, Viana L, Schaan B, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-9.
6. Bennett W, Maruthur N, Singh S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
7. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S279-84.
8. Drucker D, Sherman S, Bergenstal R, Buse B. the safety of incretin-based therapies. Review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2027-31.
9. Davidson J. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2009;76(Suppl5):S28-38.
10. Pratley R, Gilbert M. Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Rev Diabet Stud* 2008;5:73-94.
11. Nuevos fármacos para la diabetes: entre la necesidad y el mercado. *Butletí Groc* 2010;23:9-12.
12. Jaime A. Davidson. incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2010;85(Suppl 12):S27-37.
13. De Block C, Van Gaal L. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Lancet* 2009;374:4-6.
14. Nauck M, Meier J. Individualised incretin-based treatment for type 2 diabetes. *Lancet* 2010;376:393-4.
15. Michael A. Nauck. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011;124(Suppl 1):S3-18.
16. Wilding JPH, Hardy K. Glucagon-like peptide-1 analogues for type 2 diabetes. *BMJ* 2011;342:d410.
17. Fonseca V. Incretin-based therapies in complex patients: practical implications and opportunities for maximizing clinical outcomes. *Am J Med* 2011;124(Suppl 1):S54-61.
18. Bunck M, Diamant M, Eliasson B. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care* 2010;33:1734-7.
19. Courreges J, Vilsboll T, Zdravkovic M. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diab Med* 2008;25:1129-31.
20. Garber A. Incretin effects on β -cell function, replication, and mass: the human perspective. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S258-63.
21. DeFronzo R, Abdul-Ghani MA. Preservation of β -cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2354-66.
22. Rathmann T. Trends in outpatient prescription drug costs in diabetic patients in Germany, 1994-2004. *Diabetes Care* 2007;30:848-53.
23. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:695-700.