

## Autores

F.J. Ampudia-Blasco<sup>1</sup>,  
C. Calvo Gómez<sup>2</sup>,  
X. Cos Claramunt<sup>3</sup>,  
J. García Alegría<sup>4</sup>,  
E. Jódar Gimeno<sup>5</sup>,  
J.J. Mediavilla Bravo<sup>6</sup>,  
P. Mezquita Raya<sup>7</sup>,  
J. Navarro Pérez<sup>8</sup>,  
M. Puig Domingo<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. Institut Català de la Salut. Generalitat de Catalunya. Universitat Autònoma de Barcelona

<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. Universidad Europea de Madrid

<sup>6</sup>Centro de 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 d'Endocrinologia. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona

## Documento de expertos

# Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2:

## recomendaciones para una mejor selección de los pacientes, desde una visión multidisciplinar

*Liraglutide in the treatment of type 2 diabetes: recommendations for a better patients selection from a multidisciplinary approach*

### Resumen

Liraglutida es el primer análogo humano del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) administrado una vez al día, y con el que presenta una homología del 97%. El fármaco ha sido recientemente aprobado por la European Medicines Agency y por la Food and Drug Administration para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La aprobación inicial es para su uso una vez al día en combinación, bien con metformina o con una sulfonilurea, así como en combinación con metformina más una sulfonilurea o una tiazolidindiona. En Estados Unidos, también está indicada en monoterapia. Los resultados del programa de estudios LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) demuestran que liraglutida disminuye de forma significativa la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) con muy bajo riesgo de hipoglucemia. El tratamiento con liraglutida también se asocia con una pérdida de peso significativa y mantenida en el tiempo, disminución de la presión arterial sistólica, mejoría de la función de las células  $\beta$  y reducción de otros factores de riesgo cardiovascular. En este artículo se revisa la evidencia más actualizada obtenida del programa LEAD, centrándose en consideraciones prácticas sobre la manera de utilizar de forma óptima esta nueva terapia para la diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, control glucémico, liraglutida, análogo de GLP-1, incretinas.

### Abstract

Liraglutide is the first once daily human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, with a 97% homology. Liraglutide has recently been approved by the European Medicines Agency and by the Food and Drug Administration to be used in the medical management of type 2 diabetes mellitus. Initial approval is for being used in combination with metformin, a sulphonylurea or a combination of metformin with a sulphonylurea or thiazolidinedione. Monotherapy with liraglutide is also approved in United States. Results from the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) clinical trials programme show that liraglutide significantly lowers HbA<sub>1c</sub> with a very low risk of hypoglycemia. Liraglutide treatment was also associated with significant and sustained weight loss, decreased systolic blood pressure, improved  $\beta$ -cell function, and reductions in other cardiovascular risk markers. In this article we review the most up-to-date evidence emanating from the LEAD programme, focussing on practical considerations on how to optimally use this new therapy for type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** type 2 diabetes, glycemic control, liraglutide, GLP-1 analogue, incretins.

Fecha de recepción: 31 de mayo de 2010  
Fecha de aceptación: 4 de junio de 2010

### Correspondencia:

Dr. F.J. Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

### Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4; EASD: European Association for the Study of Diabetes; EMA: European Medicines Agency; GLP-1: glucagon-like peptide 1; HOMA: Homeostasis Model Assessment; LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes; PAS: presión arterial sistólica; T2D: type 2 diabetes.

## Introducción

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 una serie de comorbilidades que aumentan las complicaciones microvasculares, así como el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. El manejo óptimo de la diabetes tipo 2 requiere 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 diabetes tipo 2 propuesto por la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la American Diabetes Association (ADA) aconseja un objetivo de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $<7,0\%^2$ . El tratamiento antidiabético ideal debería reducir la hiperglucemia, mejorar la función de las células  $\beta$  y, si fuera posible, tener efectos beneficiosos sobre otras comorbilidades que frecuentemente acompañan a la diabetes, como la hipertensión, la dislipemia y la obesidad, ya que esto ayudaría a disminuir las complicaciones microvasculares y macrovasculares de las personas con diabetes, 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 lo convierten en un candidato potencial para modificar la historia natural de la diabetes tipo 2<sup>3</sup>. Sin embargo, el GLP-1 endógeno tiene una semivida muy corta, de 1,5-2,1 minutos, debido a la rápida degradación

**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 ( $HbA_{1c}$ )
LEAD 1 (n= 1.041) <sup>9</sup>	A, DC, MC, CP (26 sem.)	
GLI + PL		+0,2%
GLI + LIR [0,6-1,8 mg]		-1,1 % [LIR 1,2-1,8 mg]
GLI + ROS		-0,4%
LEAD 2 (n= 1.091) <sup>10</sup>	A, DC, MC, CP (26 sem., con extensión de 104 sem.)	
MET + PL		+0,1%
MET + LIR [0,6-1,8 mg]		-1,0% [LIR 1,2-1,8 mg]
MET + GLI		-1,0
LEAD 3 (n= 746) <sup>11</sup>	A, DC, MC (52 sem., con extensión de 104 sem.)	
GLI		-0,51%
LIR [1,2-1,8 mg]		-0,84% [LIR 1,2]; -1,14% [LIR 1,8]
LEAD 4 (n= 533) <sup>12</sup>	A, DC, MC, CP (26 sem.)	
MET + ROS + PL		-0,5%
MET + ROS + LIR [1,2-1,8 mg]		-1,5% [LIR 1,2-1,8 mg]
LEAD 5 (n= 581) <sup>1</sup>	A, DC (excepto IG), MC, CP (26 sem.)	
MET + GLI + PL		-0,24%
MET + GLI + LIR [1,8 mg]		-1,33%
MET + GLI + IG		-1,09%
LEAD 6 (n= 464) <sup>13</sup>	A, abierto, MC (26 sem., con extensión de 14 sem.)	
MET y/o GLI + EXE		-0,79%
MET y/o GLI + LIR [1,8 mg]		-1,12%
LIRA-DPP-4 Study Group (n= 665) <sup>18</sup>	A, abierto, MC (26 sem.)	
MET + SITA		-0,9%
MET + LIR [1,2-1,8 mg]		-1,24% [LIR 1,2]; -1,50% [LIR 1,8]

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

que sufre por la enzima dipeptidilpeptidasa 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 la 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 man-

tiene 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 cual se asocia con una menor susceptibilidad a la degradación por la enzima DPP-4. Gracias a estos cambios, liraglutida tiene una prolongada semivida de 13 horas,

permitiendo su administración una vez al día.

Basándose en los datos que derivan de los ensayos clínicos, liraglutida ofrece una alternativa atractiva para el tratamiento precoz de la diabetes tipo 2. 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 función de las células  $\beta$ . Es importante destacar que liraglutida se asocia con efectos positivos sobre otros factores de riesgo cardiovascular, como la disminución sostenida del peso corporal, la disminución de la presión arterial sistólica (PAS) y otros biomarcadores de riesgo cardiovascular<sup>7</sup>.

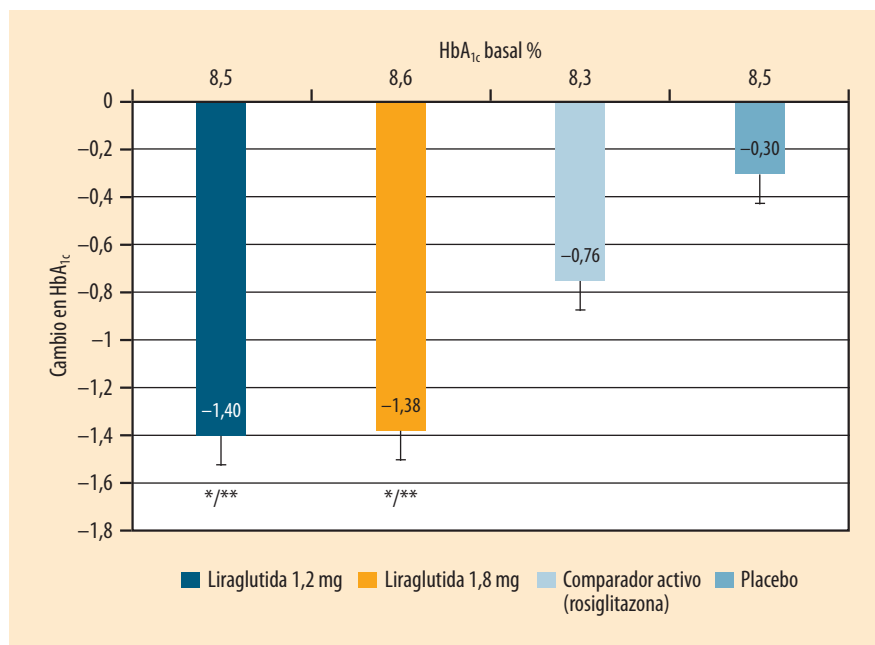
Liraglutida ha sido aprobada por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con metformina o una sulfonilurea, así como en combinación con metformina más una sulfonilurea o una tiazolidindiona<sup>8</sup>. En Estados Unidos, también está indicada en monoterapia.

## 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 diabetes tipo 2, tanto en monoterapia como en combinación con uno o dos agentes orales (tabla 1).

### Control glucémico

El objetivo principal en los ensayos clínicos del programa LEAD fue el descenso de la HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> respecto a los valo-



**Figura 1.** Eficacia de liraglutida frente a rosiglitazona (LEAD 1). Cambio en la HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal tras 26 semanas de tratamiento con liraglutida 1,2 o 1,8 mg una vez al día, rosiglitazona y placebo, en un estudio aleatorizado y doble ciego en 581 pacientes con inadecuado control de la diabetes tipo 2 a pesar del tratamiento previo con glibeprida en monoterapia<sup>14</sup>. \*p <0,0001 frente a comparador activo (rosiglitazona); \*\*p <0,0001 frente a placebo.

res basales (en relación con placebo) fue de 1,1-1,3% y de 1,1-1,4% para liraglutida 1,2 y 1,8 mg, respectivamente. La eficacia de liraglutida 1,2 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 glibeprida<sup>9,14</sup> (figura 1). La reducción de la HbA<sub>1c</sub> se mantuvo hasta 2 años con liraglutida en las extensiones de los estudios LEAD 2 y 3<sup>15,16</sup>. Además, liraglutida fue superior a otros dos tratamientos basados en incretinas, exenatida<sup>13,17</sup> y sitagliptina<sup>18</sup>. En la tabla 1 se resumen los datos de eficacia de liraglutida en el programa LEAD. La reducción de la HbA<sub>1c</sub> con liraglutida fue significativamente mayor que la conseguida con glibeprida 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>.

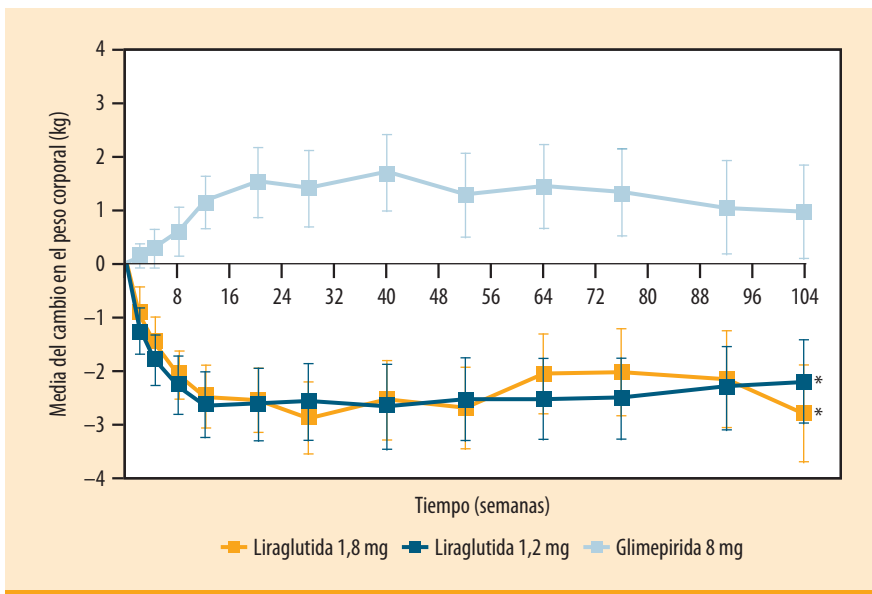
### Hipoglucemia

El manejo terapéutico de la DM2 requiere un tratamiento intensivo basado en la utili-

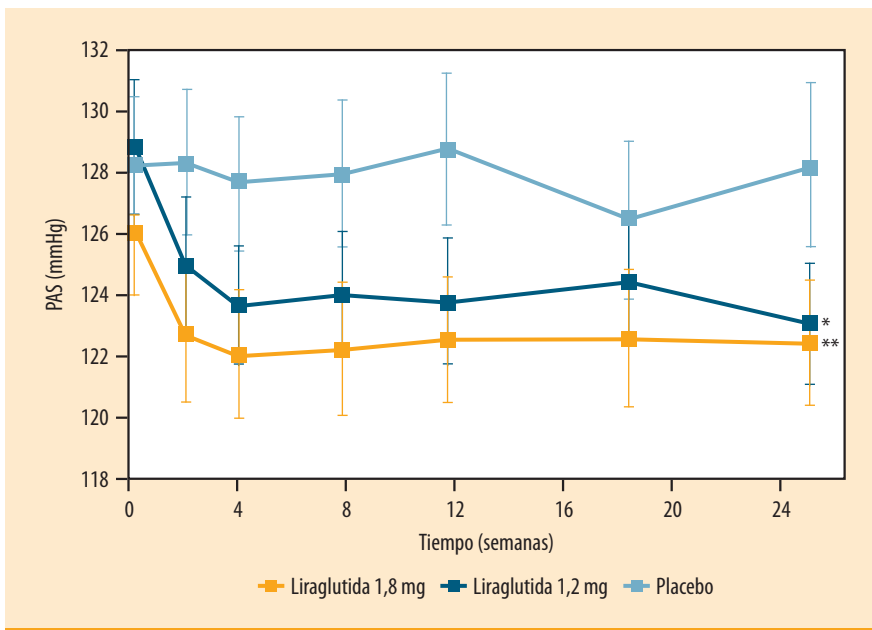
zación de combinaciones de medicamentos con distintos mecanismos de acción, lo que puede aumentar el riesgo de sufrir hipoglucemias<sup>19</sup>. La incidencia de episodios de hipoglucemia con liraglutida ha sido, en general, muy baja, y los episodios reportados fueron casi exclusivamente de carácter leve<sup>1,9-13</sup>. En la extensión del estudio LEAD 3 a 2 años se registraron episodios de hipoglucemia leve en tasas de 0,16 y 0,28 episodios/paciente/año con liraglutida 1,2 y 1,8 mg<sup>16</sup>. Estos valores fueron 11,3 y 6,5 veces menos frecuentes que la tasa reportada para glibeprida (1,82 episodios/paciente/año). Por lo 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 diabetes tipo 2, particularmente la insulina, las sulfonilureas, las glinidas y las tiazolidindionas, inducen ganancia de peso en los pacientes con diabetes tipo



**Figura 2.** Eficacia sostenida a largo plazo de liraglutida frente a glimepirida (LEAD 3). Cambio en el peso corporal respecto al valor basal tras 2 años de tratamiento con liraglutida 1,2 mg (n= 110) o 1,8 mg (n= 114) una vez al día, frente a glimepirida (n= 97) (extensión del estudio LEAD 3)<sup>16</sup>. \*p <0,0001, para valor al final de estudio, de 1,2 mg frente a glimepirida, y 1,8 mg frente a glimepirida



**Figura 3.** Disminución de la presión arterial sistólica (PAS) con liraglutida frente a placebo (metaanálisis de seis estudios LEAD). Cambio en la PAS respecto al valor basal en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con liraglutida 1,2 mg (n= 896) o 1,8 mg (n= 1.363) una vez al día, o placebo (n= 524), durante 26 semanas. Resultados de un metaanálisis de los seis estudios LEAD<sup>24</sup>. \*p= 0,003 para liraglutida 1,2 mg frente al nivel basal. \*\*p= 0,0008 para liraglutida 1,8 mg frente al nivel basal

2. 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

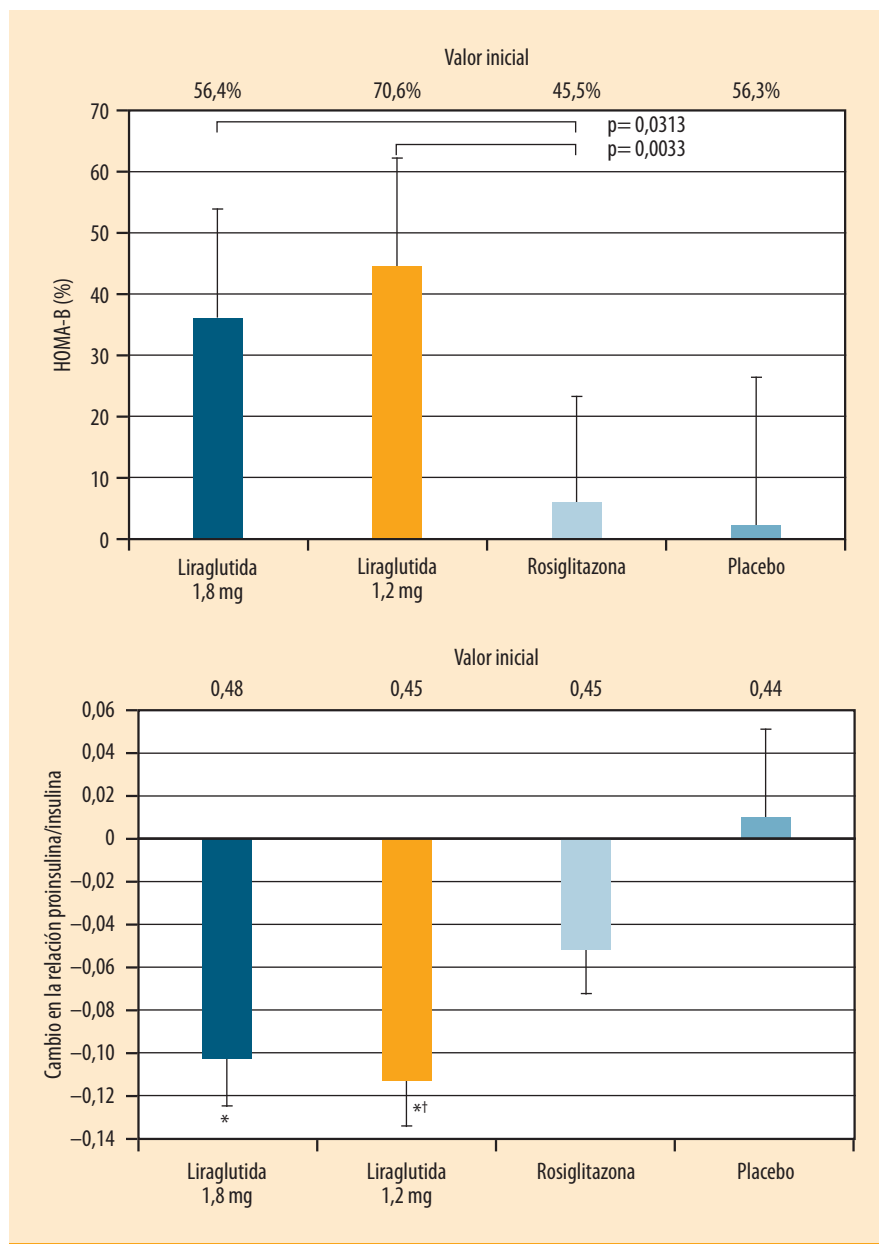
una reducción de peso corporal debido a una disminución de la ingesta calórica<sup>19</sup>. En el estudio LEAD 2, que incluyó a 1.091 pacientes con diabetes tipo 2, liraglutida 1,2 y 1,8 mg consiguió una reducción del peso corporal de 2,6 y 2,8

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 en la circunferencia de cintura tras 2 años de seguimiento<sup>15</sup>.

La pérdida de peso también se mantuvo a los 2 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 seis estudios LEAD reportó que el 76% de los pacientes tratados con liraglutida perdieron peso, y el 24% perdieron >5% del peso corporal<sup>20</sup>. La reducción en el peso corporal deriva sobre todo del tejido graso, particularmente de la grasa visceral, y no de la masa magra. Este último hallazgo es importante, dado 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, 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 (PAS)

Liraglutida se asoció a un descenso rápido (en las primeras 2 semanas) y sostenido de la PAS, como demuestran los resultados obtenidos a partir de un metaanálisis de los seis 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 podría contribuir parcialmente a la mejoría a largo plazo de la PAS. Una reducción todavía mayor en la PAS (-11,4 mmHg para ambas dosis, de 1,2 y 1,8 mg) se ha documentado en aquellos pacientes con una PAS en el cuartil más



**Figura 4.** Efecto de liraglutida frente a rosiglitazona sobre la función de las células β (LEAD 1). Mejoría en la función celular β en pacientes con diabetes tipo 2 tras 26 semanas de tratamiento con liraglutida: HOMA-B e índice proinsulina/insulina<sup>9</sup>. \*p < 0,05 comparado con rosiglitazona y con placebo. †p < 0,0001 comparado con placebo

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 β

Los datos obtenidos *in vitro* e *in vivo* sugieren que el GLP-1 nativo tiene efectos beneficiosos sobre las células β pancreáticas. El GLP-1 induce un aumento de la proliferación celular β y de la neogénesis

a partir de células progenitoras, además de una reducción de la apoptosis<sup>25</sup>. Efectos similares han sido reportados con liraglutida en estudios en animales, en particular con roedores, y en un experimento *in vitro* con células β humanas<sup>26-28</sup>. En ensayos clínicos, liraglutida mejoró de forma significativa la función de las células β, logrando 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 β, siendo mejor el funcionamiento celular β cuanto menor es la relación proinsulina/insulina (figura 4)<sup>9</sup>. Además, contrariamente a lo que ocurre con otros medicamentos utilizados en monoterapia<sup>29</sup>, y en particular con las 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 β<sup>1,9,10</sup>. Si estas ventajas se confirman en la práctica clínica, podrían mejorar la sostenibilidad del control glucémico durante un mayor periodo de tiempo, evitando la necesaria adición de otros compuestos y, finalmente, el tratamiento con insulina. Si esto fuera así, estaríamos ante el primer tratamiento farmacológico que modificaría la historia natural de la diabetes tipo 2.

### Efectos adversos

Los efectos gastrointestinales, principalmente las náuseas, los vómitos y la diarrea, son los acontecimientos adversos más comunes en pacientes tratados con liraglutida<sup>1,9-13</sup>. En pacientes tratados durante 6 meses con liraglutida 1,2 o 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 de inicio del tratamiento. El índice de abandonos registrados debido a las náuseas fue muy bajo (2,8% de los pacientes)<sup>7</sup>, y ninguno fue reportado 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 antiliraglutida, pero no se detectaron diferencias en el control glucémico entre los pacientes anticuerpos-positivos y anticuerpos-negativos<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 diabetes tipo 2, que presentan un riesgo casi tres veces mayor de sufrir pancreatitis aguda que la población sin diabetes<sup>30</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 existe evidencia contrastada de 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 a desarrollar 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 diabetes tipo 2, tal como demuestran los resultados del programa LEAD. En este programa se incluyeron pacientes con mal control metabólico a pesar de las recomendaciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio), y 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 con metformina y una tiazolidindiona<sup>33</sup>.

El tratamiento con análogos del GLP-1 debería iniciarse preferentemente en las fases tempranas de la diabetes, 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 HbA<sub>1c</sub> 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  $\beta$  harían 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 ésta.
- Los beneficios en el perfil de riesgo cardiovascular, por la reducción del peso corporal<sup>1,9-13</sup>; la disminución del tejido adiposo visceral, con una reducción asociada de la circunferencia de cintura<sup>15,21</sup>; la reducción de la PAS<sup>1,9-13</sup>, y las mejorías modestas en el perfil de lípidos y los 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 diabetes tipo 2<sup>2</sup>, liraglutida debería iniciarse tan pronto como fuera posible (a los 2-3 meses) en pacientes con diabetes no controlada (HbA<sub>1c</sub> >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 con metformina asociada a una tiazolidindiona (figura 5).

Es importante señalar que liraglutida es eficaz en pacientes con diabetes tipo 2 tanto obesos como no obesos<sup>35</sup>. Además, liraglutida disminuye la HbA<sub>1c</sub> independientemente de la pérdida de peso<sup>20</sup>.

No es recomendable sustituir insulina por liraglutida en pacientes con diabetes tipo 2 avanzada, pues el grado de función celular  $\beta$  puede ser insuficiente para que liraglutida resulte efectiva. No existe evidencia sobre el uso de liraglutida en combinación con insulina, pero actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico con liraglutida coadministrada con insulina detemir<sup>33</sup>.

### **Liraglutida: dosificación y administración**

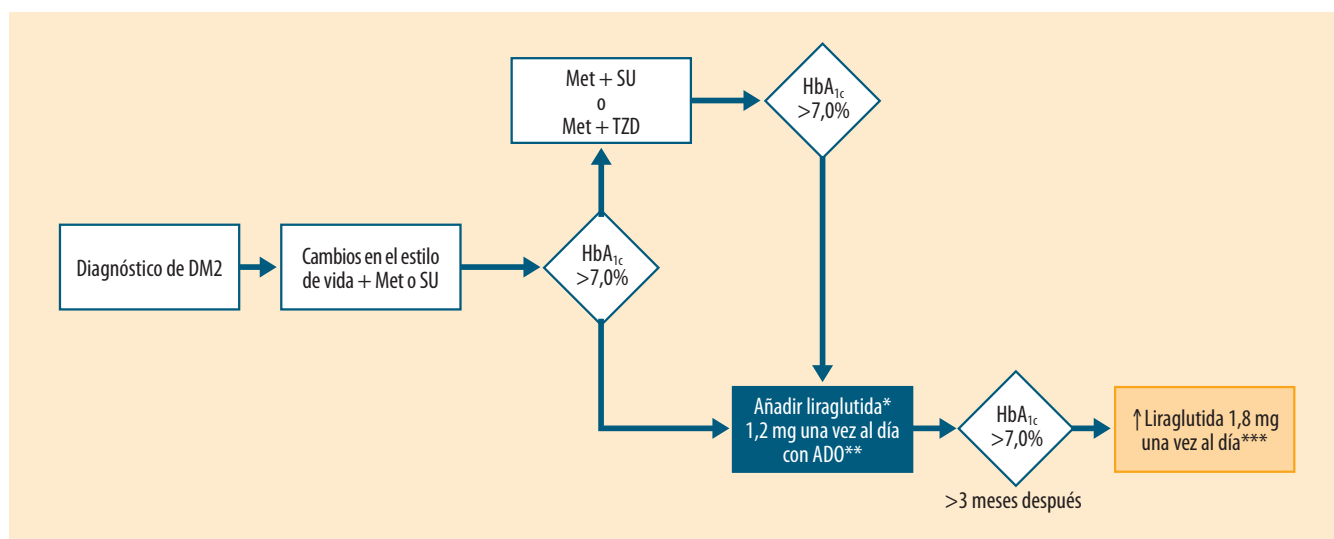
Proporcionar información al paciente sobre los beneficios y riesgos potenciales con liraglutida es esencial para asegurar el éxito de esta terapia. Hacer hincapié en la pérdida de peso y el bajo riesgo de hipoglucemia puede ayudar a mejorar la aceptación por el hecho de ser una terapia inyectable. También 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 la 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, frente a las dos veces al día con exenatida. Además, liraglutida se administra independientemente del horario de las comidas, mientras que exenatida se debe administrar dentro de los 60 minutos antes de las dos 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 HbA<sub>1c</sub> persiste >7,0% (se recomienda medir la HbA<sub>1c</sub> cada 3 meses), algunos pacientes pueden lograr un mejor control glucémico incrementando la dosis a 1,8 mg una vez al día (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 ésta 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



**Figura 5.** Algoritmo de uso de liraglutida en la diabetes tipo 2 basándose en las indicaciones del consenso de la ADA/EASD<sup>38</sup>. ADO: antidiabéticos orales; Met: metformina; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidindiona. \*Iniciar liraglutida 0,6 mg una vez al día al menos durante una semana; si es bien tolerada, incrementar a 1,2 mg una vez al día. Ésta 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

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 en aquellos con insuficiencia renal leve, con aclaramiento de creatinina entre 60 y 90 mL/min. En la actualidad, liraglutida no está recomendada en menores de 18 años, en mayores de 75 años, en mujeres embarazadas (o que están intentando quedar embarazadas) o en periodo de lactancia, en pacientes con disfunción hepática (ya sea leve, moderada o severa) o en aquellos con insuficiencia renal moderada a severa con un aclaramiento de creatinina <60 mL/min. 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>.

### Enfoque clínico de la seguridad y la tolerabilidad

La experiencia con liraglutida en el programa LEAD<sup>1,9-13</sup> muestra 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 diabetes tipo 2 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 lleven a cabo una serie de acciones para maximizar la tolerabilidad y el cumplimiento por parte del paciente.

La siguiente información debería ser discutida con el paciente antes de iniciar el tratamiento con liraglutida:

- Aunque puedan producirse náuseas, éstas serán frecuentemente leves y en general 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 ingesta 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 trata-

miento antiemético (p. ej., con metoclopramida o domperidona) podría ser útil.

Debido a la baja frecuencia (<0,2%) de pancreatitis aguda en los pacientes tratados con liraglutida<sup>8</sup>, y aunque es improbable, no puede establecerse ni descartarse en estos momentos una relación de causalidad entre liraglutida y la pancreatitis. En vista de ello, al iniciar liraglutida los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de la pancreatitis aguda, como dolor abdominal intenso y continuo, con o sin náuseas. Si se sospecha una pancreatitis, liraglutida y otros medicamentos potencialmente nocivos deben ser suspendidos<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 con 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 tienen el potencial de alterar la absorción de medicamentos concomitantes administrados por vía oral. Sin embargo, los estudios con fármacos como atorvastatina, digoxina, griseofulvina, lisinopril, anticonceptivos orales y paracetamol constataron pequeños cambios en la absorción, y ninguno fue considerado clínicamente relevante para requerir ajustes de dosis<sup>8</sup>.

Aunque no existe evidencia sobre riesgo de cáncer medular de tiroides en

humanos, es probablemente aconsejable evitar su uso en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular de tiroides, y en pacientes con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Sobre la base de la evidencia disponible, 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 diabetes mellitus tipo 2. 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. Asimismo, 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 diabetes tipo 2. 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. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

Todos los miembros de este grupo de trabajo recibieron soporte de Novo Nordisk para la realización de una reunión multidisciplinaria 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, 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, 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 on: <http://emc.medicines.org.uk/medicine/21986/SPC/> [Last accessed April 2010]
- Marre M, Shaw J, Brandle M, Bekkar 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, García-Hernández PA, Rodríguez-Pattzi H, Olvera-Álvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373:473-81.
- 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, 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 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29<sup>th</sup> September-2<sup>nd</sup> October.
- Garber A, Henry R, Ratner R, Hale P, Chang CT, 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 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29<sup>th</sup> September-2<sup>nd</sup> 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, 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.
- Freeman JS, Unger J. Why and when to implement incretin therapy. *J Fam Pract*. 2008;57:S19-25.
- 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 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29<sup>th</sup> September-2<sup>nd</sup> October.
- 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.
- Harder H, Nielsen L, Thi Tu DT, 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.
- 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, 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 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29<sup>th</sup> September-2<sup>nd</sup> October.
  25. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-57.
  26. Rolin B, Larsen MO, Gotfredsen 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, Sibler R, Knudsen LB, Von Eckardstein A, et al. 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 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29<sup>th</sup> September-2<sup>nd</sup> 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 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29<sup>th</sup> September-2<sup>nd</sup> 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 Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
  30. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, 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, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide –The FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl 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. Available on: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856986?term=liraglutide+detemir&rank=2>
  34. Plutzky J, Garber A, Toft NR, 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 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, 2009. 29<sup>th</sup> September-2<sup>nd</sup> 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:S354-5.
  36. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, 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 on: <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.