

Liraglutida reduce biomarcadores y riesgo vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Liraglutide reduces biomarkers and vascular risk in patients with diabetes mellitus type 2

Sr. Editor:

La liraglutida es el primer análogo humano del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) que parece mostrar un perfil positivo sobre el riesgo vascular, disminuyendo el peso, la presión arterial sistólica y el perfil lipídico¹. Existen datos que sugieren la mejoría de biomarcadores del riesgo vascular, como la PCR ultrasensible (PCR-us)².

Describimos nuestra experiencia sobre el efecto de la administración de liraglutida al cabo de 24 semanas en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 tratados con antidiabéticos orales, con deficiente control metabólico e índice de masa corporal (IMC) superior a 30, sobre parámetros antropométricos, control glucémico, tensión arterial (TA), perfil lipídico y la modificación de biomarcadores de riesgo vascular.

En el estudio se incluyeron 12 pacientes con los siguientes criterios: edad entre 18 y 80 años, IMC > 30 kg/m², hemoglobina glicosilada (HbA1c) inicial > 7,5 %, filtrado glomerular (FG) > 50 mL/min y ausencia de contraindicaciones para la administración de análogos de GLP1.

En todos los pacientes se registraron, antes de la administración de liraglutida y a las 12 y 24 semanas de tratamiento: incidencia de efectos secundarios, parámetros antropométricos, TA, perfil lipídico, HbA1c, glucemias basales y postprandiales, necesidades de insulina, creatinina e índice albúmina/cr en orina, cálculo del filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD, enzimas hepáticas y bilirrubina total, PCR-us, interleukina-6 (IL-6). La PCR-us se determinó mediante método turbidimétrico (Biomed Labordiagnostik) y la IL-6 mediante ELISA (IT-6 Genzyme Corp.) Se utilizó el índice de Charlson abreviado para medir la comorbilidad y estratificación del riesgo vascular mediante la escala REGICOR.

A todos los pacientes se les solicitó consentimiento informado para participar en el estudio. Como el fármaco estaba comercializado en España y era de uso regular no se presentó inicialmente ante el comité de ética, si bien se ha sometido a

su consideración después, contando con su aprobación.

Para el análisis estadístico se comparó el valor de las medianas a través de la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Se empleó χ^2 para la comparación entre variables cualitativas. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v15.0 para Windows. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

De los 12 pacientes, 9 fueron mujeres (75%) y la edad media fue de $54,2 \pm 8,17$ años. En todos los pacientes la evolución de la DM fue inferior a 5 años y no tenían complicaciones micro o macro vasculares ni comorbilidad grave, evaluada mediante el índice abreviado de Charlson. La estratificación del riesgo vascular mediante la escala REGICOR fue de $5,25 \pm 3,25$. Cuatro pacientes tomaban antihipertensivos, 3 tomaban estatinas, 11 metformina y 8 sulfonilureas.

La Tabla 1 muestra que, a los 6 meses de tratamiento con liraglutida, se obtuvo una reducción significativa del peso, del IMC y de los centímetros de cintura (CC). Así mismo fueron significativas la reducción de la TAS, HbA1c, PCR-us y de la escala REGICOR. Sin embargo, no lo fueron las modificaciones de la TAD, LDL, HDL y creatinina. La modificación de IL-6 estuvo próxima a la significación ($p < 0,068$).

Ningún paciente presentó hipoglucemias ni efectos secundarios durante el estudio. En todos los casos se suspendieron las sulfonilureas. Se continuó la metformina a una dosis máxima de 1700 mg/día. Ningún paciente necesitó insulina durante el seguimiento.

Nuestros datos sugieren que liraglutida mejora el control metabólico en pacientes diabéticos obesos con mal control glucémico y en terapia con antidiabéticos orales, disminuyendo de manera significativa el peso y la HbA1c. Así mismo, mejora el riesgo vascular, descendiendo la TAS y el riesgo vascular evaluado mediante la escala REGICOR y la PCR-us. La caída de la IL-6 no llegó a ser significativa en la muestra, lo que podría estar en relación con el número pequeño de pacientes.

La disminución observada en la presión arterial sistólica, en ausencia de un cambio en la diastólica, puede deberse a un aumento en la distensibilidad arterial y una disminución en la rigidez arterial³. La disminución de la PCR-us podría ser consecuencia de una acción anti-inflamatoria de liraglutida, como ya se ha notificado con exenatida⁴ y de la reducción de grasa visceral, lo que reduciría las

Tabla 1. Efecto de liraglutida sobre el control metabólico y el riesgo vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

n = 12	Inicio	6 meses	Significación
Peso (kg)	104,83 ± 18,61	96,70 ± 14,34	p < 0,003
IMC (kg/m ²)	40,66 ± 8,37	37,51 ± 6,8	p < 0,003
CC (cm)	124,16 ± 15,78	114 ± 15,03	p < 0,002
TAS mm Hg	128,33 ± 12,85	117,5 ± 7,53	p < 0,01
TAD mm Hg	76,66 ± 6,51	73 ± 6,23	p < 0,174
REGICOR	5,25 ± 3,25	3,58 ± 1,83	p < 0,017
HbA1c (%)	7,53 ± 1,66	6,4 ± 1,02	p < 0,005
Glucosa (mg/dl)	144,6 ± 76,86	122,08 ± 44,41	p < 0,156
LDL (mg/dl)	117,9 ± 33,20	113,75 ± 36,46	p < 0,255
HDL (mg/dl)	52,66 ± 11,04	56,33 ± 14,89	p < 0,387
TG (mg/dl)	139,58 ± 53,68	148,41 ± 52,32	p < 0,814
Creatinina (mg/dl)	0,76 ± 10	0,7 ± 0,2	p < 0,312
PCR us (mg/dl)	1,12 ± 0,86	0,77 ± 0,75	p < 0,036
IL-6 (pg/ml)	4,5 ± 4,5	3,06 ± 3,35	p < 0,068
Metformina	11 pacientes	11 pacientes	
Sulfonilureas	8 pacientes	1 paciente	
Hipoglucemias	0	0	

IMC: Índice de masa corporal, CC: Centímetros de cintura, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, HbA1c: Hemoglobina glicosilada, HDL: Lipoproteínas de baja densidad, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, TG: Triglicéridos, PCR us: proteína C reactiva ultrasensible, IL-6: Interleukina 6.

sustancias proinflamatorias vasculares de los adipocitos, modificándose de forma independiente el riesgo vascular. Un reciente meta-análisis de ensayos y estudios clínicos muestra una reducción significativa (hasta de 23 %) en el valor de la PCR-us⁵; en ciertos casos esta reducción fue dosis-dependiente². En el análisis reciente de MACE (muerte de origen cardiovascular, IAM e ictus) de todos los ensayos de la fase II y III del desarrollo clínico de liraglutida, el riesgo relativo para MACE asociado a liraglutida vs. los comparadores fue 0,73 (IC 95%: 0,38-1,41)⁶. Si, unido a la mejoría del control glucémico, se mantiene a largo plazo la reducción del riesgo vascular y de biomarcadores como la PCR-us y otros, la liraglutida sería uno de los tratamientos más promisorios para modificar el espectro de alto riesgo vascular del paciente con diabetes mellitus tipo 2. El seguimiento a largo plazo de los pacientes del estudio y la inclusión de otros a futuro, permitirán valorar la persistencia de

los efectos beneficiosos y la seguridad demostrada por la liraglutida en el plazo de 24 semanas.

*María Dolores García de Lucas¹,
Julián Olalla¹, Marco Sempere²
¹Servicio de Medicina Interna,
²Servicio de Análisis Clínicos,
Agencia Sanitaria Costa del Sol.
Marbella, Málaga. España.*

Referencias

- Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: a clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9: 95-108.
- Courreges JP, Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type

- 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1129-31.
3. Dandona P, Chaudhuri A, Dhindsa S. A novel antihypertensive effect of exenatide, a GLP-1 agonist. *Am J Hypertens* 2010; 23: 228.
 4. Wu JD, Xu XH, Zhu J, Ding B, Du TX, Gao G, et al. Effect of exenatide on inflammatory and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 143-8.
 5. Fonseca V, de Vries J, Bain S, Pratley R, Jensen T, Hartvig H, et al. Liraglutide improves the profile of lipid and cardiovascular risk biomarkers from baseline. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 1355.
 6. Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, House JA, Martinez

Ravn G, Kennedy KF, et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8 (3): 237-40.

Los autores expresan que no hay conflictos de intereses al redactar el manuscrito

Correspondencia a:
Dra. María Dolores García de Lucas
Servicio de Medicina Interna, Agencia Sanitaria Costa del Sol.
Marbella, Málaga. España.
Teléfono: 606338142, Fax: 951976125.
E-mail: gdelucaslola@gmail.com